

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO DE SOLVENTES EUTÉTICOS EM REAÇÕES ENVOLVENDO FORMAÇÃO OU DERIVATIZAÇÃO DE HETEROCICLOS

por

Guilherme Caneppele Paveglio

Tese apresentada ao Curso de Doutorado 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 **Doutor em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, RS, Brasil 2016

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Caneppele Paveglio, Guilherme SINTESE, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO DE SOLVENTES EUTÉTICOS EM REAÇÕES ENVOLVENDO FORMAÇÃO OU DERIVATIZAÇÃO DE HETERCOICLOS / Guilherme Caneppele Paveglio.- 2016. 239 p.; 30 cm Orientador: Marcos Antonio Pinto Martins Coorientadora: Clarissa Piccinin Frizzo Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS, 2016 1. Solventes Eutéticos 2. Heterociclos 3. Ciclocondensação 4. Substituição Nucleofilica 5. Cicloadição 1,3-dipolar I. Pinto Martins, Marcos Antonio II. Piccinin Frizzo, Clarissa III. Título. Universidade Federal de Santa Maria Centro de Cências Naturais e Exatas Programa de Rés-Graduajo em Química Núcleo de Química de Heterociclos

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO DE SOLVENTES EUTÉTICOS EM REAÇÕES ENVOLVENDO FORMAÇÃO OU DERIVATIZAÇÃO DE HETEROCICLOS

elaborada por Guilherme Caneppele Paveglio

Como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Química

Comissão Examinadora: Prof. Dr. Marcos A Martins (Presidente/Orientador) – UFSM Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Redrigues - UFSM Eano Prof. Dr. Nilo Zanatta - UFSM Prof. Dr. Leonardo Fantinel - UNIFRA

Jr. 5

Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira - UFPel

Santa Maria, 15 de julho de 2016.

RESUMO

Tese de Doutorado Programa de Pós-Graduação em Química Universidade Federal de Santa Maria

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO DE SOLVENTES EUTÉTICOS EM REAÇÕES ENVOLVENDO FORMAÇÃO OU DERIVATIZAÇÃO DE HETEROCICLOS

AUTOR: Guilherme Caneppele Paveglio

ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, 15 de julho de 2016.

Este trabalho descreve a síntese, caracterização e aplicação de solventes eutéticos em reações envolvendo heterociclos. Os solventes eutéticos escolhidos consistiram de uma mistura de cloreto de colina (ChCl) com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio (do inglês Hydrogen Bonding Donor, HBD), tais como uréia, glicerol, etilenoglicol, ácido p-toluenosulfônico e ácido malônico. A caracterização dos solventes eutéticos foi realizada através de Ressonância Magnética Nuclear (¹H, ¹³C, ³⁵Cl) e análises térmicas (TGA e DSC). Inicialmente, os solventes eutéticos foram utilizados como solvente na síntese de triazolopirimidinas através da reação de ciclocondensação entre β-enaminonas e 3-amino-5-metiltio-1H-1,2,4-triazol, onde foram sintetizados 8 compostos inéditos. Em um segundo momento, os solventes eutéticos foram aplicados em 3 tipos de reações orgânicas utilizando o método convencional e a irradiação de micro-ondas como método de ativação. Cabe ressaltar que este é o primeiro trabalho em que os DES foram utilizados como solventes em síntese usando micro-ondas. As 3 reações escolhidas foram: a) Ciclocondensação envolvendo tbutilidrazina e β-enaminonas, sendo que o solvente que apresentou o melhor resultado em banho de óleo foi a mistura ChCl:Ácido Malônico (1:2) e em micro-ondas foi a mistura ChCl:Uréia (1:2); b) Substituição nucleofílica alifática do 3,5-dimetil-1H-pirazol com alquilante primário ou secundário, sendo que dentre os solventes eutéticos utilizados, o melhor resultado em banho de óleo e em microondas foi obtido quando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) foi utilizada. c) Cicloadição 1,3-dipolar envolvendo benzilazida e fenilacetileno, sendo que o solvente mais eficiente tanto em banho de óleo quanto em micro-ondas foi a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2). A última etapa deste trabalho consistiu na aplicação de solventes eutéticos na síntese de 4-acil-1-aril(alquil)-1,2,3-triazóis através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre β-enaminonas e azidas orgânicas em banho de óleo, sendo que 11 compostos foram sintetizados e 5 são inéditos. O trabalho desta Tese mostrou que os solventes eutéticos podem ser amplamente utilizados na síntese de compostos heterocíclicos tanto em banho de óleo quanto em micro-ondas.

Palavras-chave: Solventes Eutéticos, Ciclocondensação, Substituição Nucleofílica, Cicloadição 1,3-dipolar.

ABSTRACT

Doctor Thesis

Post-Graduate Program in Chemistry

Universidade Federal de Santa Maria

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND APPLICATION OF DEEP EUCTECTIC SOLVENTS IN REACTIONS INVOLVING FORMATION OR DERIVATIZATION OF HETEROCYCLES

AUTHOR: Guilherme Caneppele Paveglio

ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, July 15th, 2016.

This work describes the synthesis, characterization and application of eutectic solvents in reactions involving heterocycles. The chosen solvents consisted of a eutectic mixture of choline chloride (ChCl) with different Hydrogen Bonding Donor (HBD) especies such urea, glycerol, ethylene glycol, ptoluenesulfonic acid and malonic acid. The characterization of the eutectic solvent was carried out using Nuclear Magnetic Resonance (¹H, ¹³C, ³⁵Cl) and thermal analysis (DSC and TGA). Initially, the eutectic solvents were used as solvent in the synthesis of triazolopyrimidines by cyclocondensation reaction between β -enaminones and 3-amino-5-methylthio-1H-1,2,4-triazole, which eight new compounds was synthesized. In the next step, the eutectic solvents were applied in three types of organic reactions using oil bath and microwave irradiation as activation method. It is noteworthy that this is the first work in which DES were used as solvents in synthesis using microwave. The three chosen reactions were: a) Cyclocondensation involving tert-butylhydrazine hydrochloride and βenaminones, wherein the solvent that showed the best results in oil bath was ChCl:Malonic acid (1:2) and microwave was ChCI: Urea (1:2); b) Aliphatic Nucleophilic substitution involving 3,5-dimethyl-1Hpyrazole with alkylating primary or secondary. The best result in both oil bath and microwave was obtained when the mixture ChCl:Ethylene glycol (1:1) was used. c) 1,3-dipolar cycloaddition involving benzyl azide and phenylacetylene. The most efficient solvent in both oil bath and microwave was ChCl:Ethylene glycol (1:2). The last step of these work consisted to application of eutectic solvents in the synthesis of 4-acyl-1-aryl (alkyl)-1,2,3-triazole by 1,3-dipolar cycloaddition reaction between βenaminones and organic azides in oil bath. In this synthesis, eleven compounds were synthesized, which 5 are unpublished. This work shows that the eutectic solvents can be widely used in the synthesis of heterocyclic compounds both oil bath and microwave methods.

Key-words: Deep Eutectic Solvents, Cyclocondensation, Nucleophilic Substitution, Cycloaddition 1,3-dipolar.

LISTA DE TABELAS

Tabela 2 - Pontos de congelamento dos componentes derivados de amidas e das misturas desses derivados com cloreto de colina em uma razão 1:2.

 18

Tabela 3 - Pontos de congelamento de uma variedade de sais de amônio Tabela 4 - Ponto de congelamento de misturas de cloreto de colina com diferentes ácidos carboxílicos na composição eutética e ponto de fusão dos ácidos puros. Tabela 5 - Deslocamentos químicos de ¹H, ¹³C e ³⁵Cl referente aos solventes **Tabela 6** - Temperaturas de decomposição^a T_{d5%} e T_d das espécies individuais e das misturas de cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de **Tabela 7** - Temperaturas de fusão (T_f), cristalização (T_c) e transições vítreas (T_g) das espécies individuais e das misturas de cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio obtidos por DSC^a no primeiro ciclo de Tabela 8 - Resultados para determinação de Íon Cloreto por ICP-AES para as
 Tabela 9 - Nomenclatura dos compostos 1a-k.
 57

 Tabela 10 - Nomenclatura dos compostos 2a-h.
 59
 Tabela 12 - Nomenclatura dos compostos 4a-b.62

 Tabela 13 - Nomenclatura do composto 5a.
 63

 Tabela 14 - Nomenclatura dos compostos 6a-c, 6e-f, 6i-k, 7a, 8a, 9a. 64 Tabela 15 - Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto 2a. Tabela 16 - Dados físicos e Massas de Alta Resolução das 2-metiltio-7-Tabela 17 - Dados de energia obtidos para os cálculos de possíveis intermediários e produtos obtidos na reação entre a enaminona 1a e o 3-amino-5-metiltio-1H-1,2,4-Tabela 18 - Dados de RMN de ¹H e ¹³C das 2-(metiltio)-7-aril(heteroaril)-Tabela 19 - Principais fragmentos ionizados obtidos para os produtos 2a-h a uma Tabela 20 - Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto 3a em Tabela 21 - Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto 3a em Tabela 23 - Dados de RMN de ¹H e ¹³C dos 1-(1,1-dimetiletil)-5-aril-1*H*-pirazóis (3a, Tabela 24 - Principais fragmentos ionizados obtidos para os produtos 3a, 3b e 3i a

Tabela 25 - Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto 4a em Tabela 26 - Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto 4a em **Tabela 27** - Dados de RMN de ¹H e ¹³C dos 1-alquil-3,5-dimetil-1*H*-pirazóis (**4a-b**). Tabela 28 - Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto 5a em método convencional. 114 Tabela 29 - Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto 5a em **Tabela 30** - Dados de RMN de ¹H e ¹³C do composto 1-benzil-4-fenil-1*H*-1.2.3-triazol Tabela 31 - Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto 6a em Tabela 32 - Dados físicos e Massas de Alta Resolução das (1-alquil(aril)-1H-1,2,3-**Tabela 33** - Dados de RMN de ¹H e ¹³C dos (1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)arilmetanonas (**6a-c**, **6e-f**, **6i-l**). 131

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas típicas de sais de naieto e especies doadoras de ligação de
hidrogênio usados na síntese de solvente eutéticos do tipo III
Figura 2 - Solventes Eutéticos do tipo I 14
Figura 3 - Solventes Eutéticos do tipo III 16
Figura 4 - Foto referente à formação de cloreto de prata nas misturas contendo
cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio através
da adição da solução de nitrato de prata 41
Figura 5 - Termograma de TGA da mistura ChCl:Uréia (1:2)
Figura 6 - Termograma de TGA do Cloreto de colina
Figura 7 - Termograma de TGA da Uréia 46
Figura 8 - Termograma de DSC da mistura ChCl:Uréia (1:2). I) alteração na linha
base; II pico exotérmico (cristalização); III) pico endotérmico (fusão)
Figura 9 - Termogramas de DSC da Uréia 50
Figura 10 - Termograma de DSC do cloreto de colina
Figura 11 – Termograma de DSC da mistura ChCl:Uréia (1:2)
Figura 12 - Estrutura da mistura ChCI:TsOH (1:2).
Figura 13 - Possíveis produtos formados na reação entre a enaminona 1a e o 3-
amino-5-metiltio-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol
Figura 14 - Espectro de correlação 2D HMQC do composto 2b
Figura 15 - Espectro de correlação 2D HMBC do composto 2b
Figura 16 - Projeção ORTEP obtido a partir da difração de Raios-X do monocristal
do composto 2-metiltio-7-(4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina 2b com
elipsóides térmicas elaboradas em 50 % de probabilidade
Farme 47 a) Créfice de terre que true ve terre a b) Créfice de retêreie ve terre
Figura 17 - a) Granco de temperatura vs. tempo e b) Granco de potencia vs. tempo
para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCl:Uréia (1:2) em
para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W.
para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W
para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W
 Figura 17 - a) Granco de temperatura vs. tempo e b) Granco de potencia vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W. Figura 18 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente. 86 Figura 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 40 para a reação para obtenção do produto 40 para 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 40 para 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 40 para 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 40 para 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 40 para 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 40 para 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 40 para 19 para 19 para 19 para 10 pa
para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W
Figura 17 - a) Granco de temperatura vs. tempo e b) Granco de potencia vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W. 85 Figura 18 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente. 86 Figura 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente. 86 Figura 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente. 87
Figura 17 - a) Granco de temperatura vs. tempo e b) Granco de potencia vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W. 85 Figura 18 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente. 86 Figura 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87
Figura 17 - a) Granco de temperatura vs. tempo e b) Granco de potencia vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W. 85 Figura 18 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente. 86 Figura 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87
Figura 17 - a) Granco de temperatura vs. tempo e b) Granco de potencia vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W. 85 Figura 18 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente. 86 Figura 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88
Figura 17 - a) Gráfico de temperatura vs. tempo e b) Gráfico de potencia vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W. 85 Figura 18 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente. 86 Figura 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 22 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 22 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88
para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W
Figura 17 - a) Granco de temperatura vs. tempo e b) Granco de potencia vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W. 85 Figura 18 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente. 86 Figura 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 22 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 22 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente. 88 Figura 23 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente. 88 Figura 23 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente. 88
para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W
Figura 17 - a) Grafico de temperatura vs. tempo e b) Grafico de potencia vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W. 85 Figura 18 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente. 86 Figura 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 22 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente. 88 Figura 23 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente. 88 Figura 23 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente. 88 Figura 23 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a empregando a mistura chCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente. 89
Figura 17 - a) Granco de temperatura vs. tempo e b) Granco de potencia vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCl:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W. 85 Figura 18 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCl:Uréia (1:2) como solvente. 86 Figura 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCl:Glicerol (1:1) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCl:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCl:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCl:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 22 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCl:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 23 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCl:Etilenoglicol (1:2) como solvente. 88 Figura 23 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a empregando [BMIM][BF4] como solvente. 89 Figura 24 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a empregando [BMIM][BF4] como solvente. 89 Figura 24 - Gráfico d
Figura 17 - a) Granco de temperatura vs. tempo e b) Granco de potencia vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W. 85 Figura 18 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente. 86 Figura 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 22 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 22 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente. 88 Figura 23 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente. 89 Figura 24 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a empregando [BMIM][BF4] como solvente. 89 Figura 25 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a empregando [HMIM][Tsa] como solvente. 89 Figura 25 - Gráfico d
Figura 17 - a) Gráfico de temperatura vs. tempo e b) Gráfico de potencia vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W. 85 Figura 18 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente. 86 Figura 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 22 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente. 88 Figura 23 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente. 88 Figura 24 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a empregando [BMIM][BF4] como solvente. 89 Figura 25 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a empregando [HMIM][Tsa] como solvente. 90 Figura 26 - Gráfico d
Figura 17 - a) Granco de temperatura vs. tempo e b) Granco de potencia vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W. 85 Figura 18 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente. 86 Figura 19 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente. 87 Figura 20 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente. 87 Figura 21 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 22 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 88 Figura 22 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto 3a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente. 88 Figura 23 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a empregando [BMIM][BF4] como solvente. 89 Figura 24 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a empregando [BMIM][Tsa] como solvente. 89 Figura 25 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a empregando Etanol como solvente. 90 Figura 26 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a
Figura 17 - a) Granco de temperatura vs. tempo e b) Granco de potencia vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W
Figura 17 - a) Grafico de temperatura vs. tempo e b) Grafico de potencia vs. tempo para a reação de obtenção do produto 3a utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W

Figura 28 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do Figura 29 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do Figura 30 - Gráfico de temperatura vs. tempo e potência vs. Tempo para a reação para obtenção do produto 4a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como Figura 31 - Gráfico de temperatura vs. tempo e potência vs. Tempo para a reação para obtenção do produto 4a empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente. Figura 32 - Gráfico de temperatura vs. tempo e potência vs. Tempo para a reação para obtenção do produto 4a empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como Figura 33 - Gráfico de temperatura vs. tempo e potência vs. Tempo para a reação para obtenção do produto 4a empregando a mistura ChCl:Glicerol (1:2) como Figura 34 - Gráfico de temperatura vs. tempo e potência vs. Tempo para a reação para obtenção do produto 4a empregando a mistura ChCl:Glicerol (1:1) como Figura 35 - Gráfico de temperatura vs. tempo e potência vs. Tempo para a reação para obtenção do produto 4a empregando o líquido iônico [BMIM][BF4] como Figura 36 - Gráfico de temperatura vs. tempo e potência vs. Tempo para a reação Figura 37 - Gráfico de temperatura vs. tempo e potência vs. Tempo para a reação Figura 38 - Gráfico de temperatura vs. tempo e potência vs. Tempo para a reação Figura 39 – Gráfico de temperatura vs. tempo e potência vs. Tempo para a reação Figura 40 – Gráfico de temperatura vs. tempo e potência vs. Tempo para a reação para obtenção do produto 4a empregando 1 equivalente de etilenoglicol como Figura 41 – Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto **5a** empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente. 115 Figura 42 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do produto **5a** empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente. 115 Figura 43 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do Figura 44 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do Figura 45 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do Figura 46 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do Figura 47 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do Figura 48 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do

Figura 49 – Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do Figura 50 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do Figura 51 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do Figura 52 - Gráfico de temperatura vs. tempo para a reação para obtenção do Figura 53 - Rendimentos do produto 6a após a reciclagem e reuso do solvente eutético ChCI:Etilenoglicol (1:2) na cicloadição 1,3-dipolar da enaminona 1a com **Figura 54** - Espectro de RMN ³⁵Cl do Cloreto de Colina (ChCl) em H₂O a 58.80 MHz. 160 **Figura 55** - Espectro de RMN ¹H da mistura ChCI:TsOH (1:1) em DMSO-*d*₆ a 399.73 Figura 56 - Espectro de RMN ¹³C da mistura ChCl:TsOH (1:1) em DMSO-d₆ a Figura 57 - Espectro de RMN 35 Cl da mistura ChCl:TsOH (1:1) em H₂O a 39.21 Figura 58 - Espectro de RMN ¹H da mistura ChCI:TsOH (1:2) em DMSO-*d*₆ a 399.73 **Figura 59** - Espectro de RMN ¹³C da mistura ChCl:TsOH (1:2) em DMSO- d_6 a 100.51 MHz. Figura 60 - Espectro de RMN 35 Cl da mistura ChCl:TsOH (1:2) em H₂O a 39.21 **Figura 61** - Espectro de RMN ¹H da mistura ChCl:Uréia (1:2) em DMSO-*d*₆ a 399.73 Figura 62 - Espectro de RMN ¹³C da mistura ChCI:Uréia (1:2) em DMSO-*d*₆ a 100.51 **Figura 63** - Espectro de RMN ³⁵Cl da mistura ChCl:Uréia (1:2) em H₂O a 39.21 MHz. 165 Figura 64 - Espectro de RMN ¹H da mistura ChCl:Ácido Malônico (1:1) em DMSO-d₆ **Figura 66** - Espectro de RMN ³⁵Cl da mistura ChCl:Ácido Malônico (1:1) em H₂O a 39.21 MHz. Figura 67 - Espectro de RMN ¹H da mistura ChCI:Ácido Malônico (1:2) em DMSO-d₆ Figura 69 - Espectro de RMN ³⁵Cl da mistura ChCl:Ácido Malônico (1:2) em H₂O a Figura 70 - Espectro de RMN ¹H da mistura ChCl:Glicerol (1:1) em DMSO- d_6 a **Figura 71** - Espectro de RMN ¹³C da mistura ChCl:Glicerol (1:1) em DMSO- d_6 a 100.51 MHz. Figura 72 - Espectro de RMN 35 CI da mistura ChCI:Glicerol (1:1) em H₂O a 39.21

Figura 73 - Espectro de RMN ¹H da mistura ChCI:Glicerol (1:2) em DMSO-d₆ a **Figura 74** - Espectro de RMN ¹³C da mistura ChCl:Glicerol (1:2) em DMSO- d_6 a 100.51 MHz. **Figura 75** - Espectro de RMN 35 Cl da mistura ChCl:Glicerol (1:2) em H₂O a 58.80 MHz. **Figura 76** - Espectro de RMN ¹H da mistura ChCl:Etilenoglicol (1:1) em DMSO- d_6 a **Figura 77** - Espectro de RMN ¹³C da mistura ChCl:Etilenoglicol (1:1) em DMSO- d_6 a Figura 78 - Espectro de RMN de ³⁵CI da mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) em DMSO-**Figura 79** - Espectro de RMN ¹H da mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) em DMSO-*d*₆ a Figura 80 - Espectro de RMN ¹³C da mistura ChCl:Etilenoglicol (1:2) em DMSO-*d*₆ a **Figura 81** - Espectro de RMN ³⁵Cl da mistura ChCl:Etilenoglicol (1:2) em H₂O a 58.80 MHz. Figura 82 - Espectro de RMN de ¹H do composto 2a em CDCl₃ a 399.73 MHz. **Figura 83** - Espectro de RMN de ¹³C do composto **2a** em DMSO- d_6 a 100.51 MHz. 176 Figura 84 - Espectro de RMN de ¹H do composto 2b em CDCl₃ a 200.13 MHz. Figura 85 - Espectro de RMN de 13 C do composto 2b em CDCl₃ a 100.51 MHz. Figura 86 - Espectro de correlação 2D HMQC do composto 2b. 178 Figura 87 - Espectro de correlação 2D HMBC do composto 2b. 178 **Figura 88** - Espectro de RMN de ¹H do composto **2c** em CDCl₃ a 399.73 MHz **Figura 89** - Espectro de RMN de ¹³C do composto **2c** em CDCl₃ a 100.51 MHz. Figura 90 - Espectro de RMN de ¹H do composto 2d em CDCl₃ a 399.73 MHz. **Figura 91** - Espectro de RMN de ¹³C do composto **2d** em DMSO- d_6 a 100.51 MHz. 180 Figura 92 - Espectro de RMN de ¹H do composto 2e em CDCl₃ a 399.73 MHz. **Figura 93** - Espectro de RMN de ¹³C do composto **2e** em CDCl₃ a 100.51 MHz. **Figura 94** - Espectro de RMN de ¹H do composto **2f** em CDCl₃ a 399.73 MHz. **Figura 95** - Espectro de RMN de ¹³C do composto **2f** em CDCl₃ a 100.51 MHz. 182 **Figura 96** - Espectro de RMN de ¹H do composto **2g** em CDCl₃ a 399.73 MHz. **Figura 97** - Espectro de RMN de ¹³C do composto **2g** em CDCl₃ a 100.51 MHz. 183 **Figura 98** - Espectro de RMN de ¹H do composto **2h** em CDCl₃ a 399.73 MHz.

Figura 99 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 2h em CDCl₃ a 100.51 MHz. Figura 100 - Espectro de RMN de ¹H do composto **3a** em CDCl₃ a 399.73 MHz. Figura 101 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 3a em CDCl₃ a 100.51 MHz. Figura 102 - Espectro de RMN de ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 399.73 MHz. Figura 103 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 3b em CDCl₃ a 100.51 MHz. Figura 104 - Espectro de RMN de ¹H do composto **3i** em CDCl₃ a 399.73 MHz. **Figura 105** - Espectro de RMN de ¹³C do composto **3i** em CDCl₃ a 100.51 MHz. **Figura 106** - Espectro de RMN de ¹H do composto **4a** em CDCl₃ a 200.13 MHz. **Figura 107** - Espectro de RMN de ¹³C do composto **4a** em CDCl₃ a 100.51 MHz. 188 **Figura 108** - Espectro de RMN de ¹H do composto **4b** em CDCl₃ a 200.13 MHz. Figura 109 - Espectro de RMN de ¹H do composto 5a em CDCl₃ a 399.73 MHz. Figura 110 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 5a em CDCl₃ a 100.51 MHz. Figura 111 – Espectro de RMN de ¹H do composto 6a em CDCl₃ a 399.73 MHz. Figura 112 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 6a em CDCl₃ a 100.51 MHz. Figura 113 - Espectro de RMN de ¹H do composto 6b em CDCl₃ a 399.73 MHz. Figura 114 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 6b em CDCl₃ a 100.51 MHz. Figura 115 - Espectro de RMN de ¹H do composto 6c em CDCl₃ a 399.73 MHz. Figura 116 - Espectro de RMN de 13 C do composto 6c em CDCl₃ a 100.51 MHz. Figura 117 - Espectro de RMN de ¹H do composto 6e em CDCl₃ a 399.73 MHz. Figura 118 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 6e em CDCl₃ a 100.51 MHz. **Figura 119** - Espectro de RMN de ¹H do composto **6f** em CDCl₃ a 399.73 MHz. Figura 120 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 6f em CDCl₃ a 100.51 MHz. **Figura 121** - Espectro de RMN de ¹H do composto **6i** em CDCl₃ a 399.73 MHz. **Figura 123** - Espectro de RMN de ¹H do composto **6** em CDCl₃ a 399.73 MHz.

Figura	124	- Espectro de RMN de 13 C do composto 6j em CDCl ₃ a 100.51	MHz. . 197
Figura	125	- Espectro de RMN de ¹ H do composto 6k em CDCl ₃ a 399.73 MHz.	. 197
Figura	126	- Espectro de RMN de ¹³ C do composto 6k em CDCl ₃ a 100.51 MHz	198
Figura	127	- Espectro de RMN de ¹ H do composto 7a em CDCl ₃ a 399.73 MHz.	198
Figura	128	- Espectro de RMN de ¹³ C do composto 7a em CDCl ₃ a 100.51 MHz	. 199
Figura	129	- Espectro de RMN de ¹ H do composto 8a em CDCl ₃ a 399.73 MHz.	. 200
Figura	130	– Espectro de RMN de ¹³ C do composto 8a em CDCl ₃ a 100.51 MHz	z. . 200
Figura	131	- Espectro de RMN de ¹ H do composto 9a em CDCl ₃ a 399.73 MHz.	. 201
Figura	132	- Espectro de RMN de 13 C do composto 9a em CDCl ₃ a 100.51	MHz. . 201
Figura	133	- Espectro de massas do composto 2a .	. 203
Figura	134	- Espectro de massas do composto 2b .	. 203
Figura	135	- Espectro de massas do composto 2c .	204
Figura	136	- Espectro de massas do composto 2d .	. 205
Figura	137	- Espectro de massas do composto 2e .	. 205
Figura	138	- Espectro de massas do composto 2f .	. 206
Figura	139	- Espectro de massas do composto 2g	. 206
Figura	140	- Espectro de massas do composto 2h .	. 207
Figura	141	- Espectro de massas do composto 3a .	207
Figura	142	- Espectro de massas do composto 3b .	. 208
Figura	143	- Espectro de massas do composto 3i .	. 208
Figura	144	- Termograma de TGA do Etilenoglicol.	. 210
Figura	145	- Termograma de TGA do Ácido malônico	. 210
Figura	146	- Termograma de TGA do Glicerol	. 211
Figura	147	- Termograma de TGA do TsOH	. 211
Figura	148	- Termograma de TGA do Cloreto de colina	212
Figura	149	– Termograma de TGA da Uréia	. 212
Figura	150	- Termograma de TGA da mistura ChCI:Ácido Malônico (1:1)	213
Figura	151	- Termograma de TGA da mistura ChCl:Ácido Malônico (1:2)	213
Figura	152	- Termograma de TGA da mistura ChCl:Glicerol (1:1)	214
Figura	153	- Termograma de TGA da mistura ChCl:Glicerol (1:2)	214
Figura	154	- Termograma de TGA da mistura ChCl:TsOH (1:1)	215
Figura	155	- Termograma de TGA da mistura ChCl:TsOH (1:2)	215
Figura	156	- Termograma de TGA da mistura ChCl:Etilenoglicol (1:1)	216
Figura	157	- Termograma de TGA da mistura ChCl:Etilenoglicol (1:2)	216
Figura	158	– Termograma de TGA da mistura ChCl:Uréia (1:2)	217
Figura	159	- Termograma de DSC do cloreto de colina	217
Figura	160	- Termogramas de DSC da Uréia.	218
Figura	161	- Termograma de DSC do Etilenoglicol.	218
Figura	162	- Termograma de DSC do Acido Malônico.	219
Figura	163	- Termograma de DSC do TsOH.	219
Figura	164	- I ermograma de DSC do Glicerol.	. 220

Figura	165 - Termograma de DSC da mistura ChCl:Uréia (1:2).	. 220
Figura	166 - Termograma de DSC da mistura ChCI:TsOH (1:1).	. 221
Figura	167 - Termograma de DSC da mistura ChCI:TsOH (1:2).	. 221
Figura	168 - Termograma de DSC da mistura ChCI:Ácido Malônico (1:1)	. 222
Figura	169 - Termograma de DSC da mistura ChCl:Ácido Malônico (1:2)	. 222
Figura	170 - Termograma de DSC da mistura ChCl:Glicerol (1:1).	. 223
Figura	171 - Termograma de DSC da mistura ChCl:Glicerol (1:2).	. 223
Figura	172 - Termograma de DSC da mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1).	. 224
Figura	173 - Termograma de DSC da mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2).	. 224

LISTA DE ABREVIATURAS

	Deep Eutectic Solvent (Solvente Eutético)				
	Cloreto de Colina				
HRD	Hydrogen Bonding Donor (Doador de Ligação de Hidrogênio)				
	Dimetilfermamida dimetilacetal				
DSC	Differential Scanning Calorimetry (Calorimetria Diferencial de				
000	Varredura)				
	Hexaflúorfosfato de Dimetilimidazolíneo				
	International Union of Pure and Applied Chemistry				
	Diidronirimidinonas				
	Núcleo de Ouímica de Heterociclos				
nf	Ponto de Eusão				
ΣεΩΗ	Ácido n-toluenossulfônico				
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H				
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de ¹³ C				
RMN ³⁵ Cl	Ressonância Magnética Nuclear de ³⁵ Cl				
IV	Infravermelho				
BRA-EM	Espectroscopia de Massas de Bombardeamento Rápido de				
	Átomos				
HOESY	Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy				
	(Espectroscopia do Efeito Heteronuclear Overhauser)				
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy				
	(Espectroscopia de Correlação entre múltiplas ligações				
	heteronucleares)				
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence				
t.a.	Temperatura ambiente				
Tg	Temperatura de transição vítrea				
TGA	Thermal Gravimetric Analysis (Análise Termogravimétrica)				
TMS	Tetrametilsilano				
DCDMH	1,3-dicloro-5,5-dimetilidantoína				
AcChCl	Cloreto de Acetil Colina				
ICP-AES	Inductively Coupled Plasma – Atomic Emission Spectrometry				
TsOH	Ácido para-toluenossulfônico				
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida				
DMSO	Dimetilsulfóxido				
DMF	Dimetilformamida				
TFA	Acido Trifluoracético				

SUMÁRIO

R	ESUMO	II
A	BSTRACT	V
LI	ISTA DE TABELAS	IV
LI	ISTA DE FIGURAS	. VIII
LI	ISTA DE ABREVIATURAS	XIII
I.	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	4
II.	REVISÃO DA LITERATURA	.11
2.	.1. SOLVENTES EUTÉTICOS	. 12
2.	1.1. SOLVENTES EUTÉTICOS DO TIPO III	. 13
2.	.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE SOLVENTES EUTÉTICOS	14
2.	.3. SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCICLÍCOS EMPREGANDO SOLVENTES EUTÉTIC	:0S
	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	.20
3.	.1. SINTESE DOS SOLVENTES EUTETICOS	. 39
3.	.2. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SOLVENTES EUTETICOS	. 40
3.	.2.1. TESTE QUALITATIVO EMPREGANDO SOLUÇÃO DE NITRATO DE PRATA	. 40
3.	.2.2. RESSONANCIA MAGNETICA NUCLEAR ('H, '°C, °°CI) DE SOLVENTES EUTETIC	;OS
		. 41
3	3.2.3. ANALISES TERMICAS	44
3	8.2.4. ANALISE QUANTITATIVA DE ION CLORETO POR ESPECTROMETRIA DE EMISS	SAO
A		. 54
3	3.3. APLICAÇAO DOS SOLVENTES EUTETICOS EM REAÇOES ORGANICAS ENVOLVEN	DO
S	SINTESE E DERIVATIZAÇAO DE HETEROCICLOS	. 55
3	3.3.1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS	. 55
3	3.3.2. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DE 2-(METILTIO)-7-ARIL(HETEROAR	IL)-
[1	1,2,4]TRIAZOLO[1,5- <i>a</i>]PIRIMIDINAS (2a-h)	. 66
3	3.3.2.1. MECANISMO DE REAÇÃO	. 70
3	3.3.2.2. DADOS DE RMN (¹ H, ¹³ C)	. 75
3	3.3.2.3. DADOS DE CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA AO ESPECTRÔMETRO	DE
Ν	/ASSAS (CG-EM)	80
3	3.3.2.4. DADOS DE DIFRATOMETRIA DE RAIOS-X	80
3	3.3. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DE 1,1-DIMETIL-5-ARIL-PIRAZÓIS	. 81
3	3.3.1. MECANISMO DE REAÇÃO	96
3	3.3.2. DADOS DE RMN (¹ H, ¹³ C)	97
3	3.3.3. DADOS DE CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA AO ESPECTRÔMETRO	DE
N	/ASSAS (CG-EM)	99

3.3.4. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DE 1-ALQUIL-3,5-DIMETIL-1H-PIRA	ZÓIS 99
3.3.4.1. MECANISMO DE REAÇÃO	109
3.3.4.2. DADOS DE RMN (¹ H, ¹³ C)	110
3.3.5. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DE 1-BENZIL-4-FENIL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRI	AZOL 111
3.3.5.1. MECANISMO DE REAÇÃO	120
3.3.5.2. DADOS DE RMN (¹ H, ¹³ C)	121
3.3.6. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DE (1-ALQUIL(AR	RIL)-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-
IL)ARILMETANONAS	
3.3.6.1. RECUPERAÇÃO E REUSO DO SOLVENTE EUTÉTICO Ch	CI:Etilenoglicol (1:2) NA
REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR ENVOLVENDO A ENAMINO	ONA 1a E BENZILAZIDA
3.3.6.2. MECANISMO DE REAÇÃO	129
3.3.6.3. DADOS DE RMN (¹ H, ¹³ C)	130
IV. CONCLUSÕES	
	400
V. SUGESTOES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	
VI. PARTE EXPERIMENTAL	141
6.1. EQUIPAMENTOS	
6.1.1. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	
6.1.2. CROMATOGRAFIA GASOSA HP-CG/EM	
6.1.3. PONTO DE FUSÃO	
6.1.4. ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA)	143
6.1.5. CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA (DSC)	143
6.1.6. REATOR DE MICRO-ONDAS	
6.1.7. DIFRATOMETRIA DE RAIOS-X	144
6.1.8. CÁLCULOS TEÓRICOS	145
6.2. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS	
6.3. TÉCNICAS DE SÍNTESE	
6.3.1. PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DAS ENAMINONAS	
6.3.2.PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE 2-METILTIO-7-A	RIL[HETEROARIL]-1,2,4-
TRIAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINAS	
6.3.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE 1,1-DIMET	ILETIL-5-ARIL-PIRAZÓIS
6.3.4. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE 1-ALQUIL-3,5-DI	METIL-PIRAZÓIS (3a,3b,
3i) EM MICRO-ONDAS	146
6.3.5. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE 1-BUTIL-3,5-DI	METIL-PIRAZOL (4a) EM
BANHO DE ÓLEO	147
6.3.6. PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DE 1-ALQUIL-3,5-DIMET	IL-PIRAZOL (4a, 4b) EM
MICRO-ONDAS	147

	6.3.7. PROCEDIMENTO G	ERAL PARA A	SÍNTESE DI	E 1-BENZIL	-4-FENIL-1	,2,3-TRIAZ(OL (5a)
	EM	BANHO		DE			ÓLEO
							148
	6.3.8. PROCEDIMENTO G	ERAL PARA A	SÍNTESE DI	E 1-BENZIL	-4-FENIL-1	,2,3-TRIAZ(OL (5a)
	EM MICRO-ONDAS						148
	6.3.9. PROCEDIMENTO G	ERAL PARA A	SÍNTESE D	E (1-ALQU	IL(ARIL)-1 <i>F</i>	<i>I</i> -1,2,3-TRIA	ZOL-4-
	IL)ARILMETANONAS (6a	a-c, 6e, 6f,	6i-6k, 7a,	8a, 9a	EM BAI	NHO DE	ÓLEO
							149
	6.3.10. PROCEDIMENTO	GERAL PARA	A SÍNTESE	DOS LÍQU	IIDOS IÔN	ICOS [BMIN	И][BF ₄],
	[HMIM][Tsa]		- (·····	149
	6.3.11. PROCEDIMENTO		SINTESE DO				Cl:Uréia
	(1:2), ChCl:Glicerol (1:1),	ChCI:Glicerol (1:2), ChCl:Et		(1:1), ChCl	:Etilenoglico	ol (1:2),
	ChCI:Acido Maionico (1:1), ChCI:Acido I	Maionico (1:	2), ChCI:T	son (1:1),	ChCI: I sOF	H (1:2)
			SÍNTESE DE		RGÂNICAS		149 150
						'	150
V	II. REFERÊNCIAS BIB	LIOGRÁFICA	S				151
A	NEXO 1						159
Α	NEXO 2						175
A	NEXO 3						202
A	NEXO 4						209

Introdução e Objetivos

I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

No atual estado da Química moderna um dos principais objetivos de químicos orgânicos sintéticos é a busca por métodos de síntese que sejam eficientes, mas também ambientalmente corretos. Esta busca por processos ambientalmente favoráveis está intimamente relacionada à Química Verde, a partir da criação dos 12 princípios definidos por Anastas e Warner [1], em 1998, os quais abrangem várias questões no que diz respeito à minimização de geração de resíduos tóxicos e não tóxicos, redução da quantidade de catalisadores, consumo de energia e solventes orgânicos voláteis [2]. Desde então, alguns solventes foram criados para minimizar tanto a geração de resíduos quanto a utilização de solventes moleculares através do uso de materiais de partida biodegradáveis. Neste contexto, destacam-se os líquidos iônicos e os solventes eutéticos [3-7].

Deste modo, a partir de 2001, Abbott *et al.* [4-7] desenvolveram os *Deep Eutectic Solvents* (DES), ou simplesmente solventes eutéticos, os quais apresentam um decréscimo no ponto de congelamento quando comparado a cada componente individual. A observação da similaridade com líquidos iônicos em algumas propriedades físicas e químicas permite que esses solventes possam ser utilizados possibilitando a substituição de solventes moleculares. Algumas vantagens dos DES sobre a maioria dos solventes orgânicos são a alta solubilidade em água, a baixa pressão de vapor e a alta estabilidade térmica. Os DES são sintetizados através da simples mistura de dois ou mais componentes, sem o uso de solventes, sem qualquer tipo de purificação e com E-factor = 0. Com base nessas inúmeras vantagens, em 2013, Jérôme e Gu [9] proporam os doze princípios para definir um solvente verde e incluíram os solventes eutéticos como promissores nesta direção.

No que diz respeito à aplicação, os DES estão sendo empregados em diversas áreas, tais como eletroquímica [10], biocatálise [8] e síntese inorgânica [11]. Contudo, as aplicações principais são em organocatálise [12]. As reações de cicloadição [13], acoplamento [14], redução [15], condensação [16] e substituição [17, 18] são alguns exemplos onde estes solventes têm sido utilizados. Com relação à síntese de compostos heterocíclicos, alguns trabalhos apresentam o seu uso na síntese de pirimidopirimidinodionas [19], DHPMs (diidropirimidinonas) [20], quinazolinas [21], quinolinas [22], oxazóis [23] e diidroquinazolinonas [24], em bons rendimentos e alta seletividade.

Apesar da aplicação dos DES como solventes na síntese de heterociclos, as triazolopirimidinas são uma classe importante de compostos que ainda não foram sintetizadas empregando essa classe de solventes. As triazolopirimidinas têm sido exploradas devido ao fato deste núcleo heterocíclico apresentar diversas atividades biológicas, tais como antimicrobiana [25], inibição enzimática [26], fungicida e herbicida [27]. Nesse sentido, Selby *et al.* [28] avaliaram a atividade de 7-fenil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*] como herbicidas e constataram que a substituição do átomo de hidrogênio presente na posição dois por um grupo metiltio (-SCH₃) resultou em um aumento na atividade, demonstrando a importância da síntese de triazolopirimidinas com este grupo em sua constituição neste tipo de estudo.

Com relação a procedimentos sintéticos reportados na literatura, a síntese de triazolopirimidinas normalmente envolve altos tempos de reação [29] e uso de catalisadores, os quais comumente são tóxicos e/ou de difícil manuseio. Além disso, normalmente, as reações na literatura envolvem a utilização de ácido acético como solvente, o qual apresenta alto ponto de ebulição e necessita de uma etapa de evaporação antes do processo de extração [30-32]. Nesse sentido, os solventes eutéticos podem ser promissores para melhorar esses inconvenientes relacionados à síntese de triazolopirimidinas. Devido às vantagens já mencionadas, avaliar a aplicabilidade de solventes eutéticos na Química de Heterociclos é extremamente importante.

1,2,3-triazóis com substituintes carbonílicos na posição quatro do anel triazólico vêm ganhando destaque no que diz respeito a atividade biológica, tais como bactericida [33, 34], anti-histamínicos potentes [35], ativadores do canal de potássio [36] e inibidores de proteínas e tuberculose [37, 38]. Em relação à síntese, esses compostos têm sido obtidos a partir de protocolos similares: álcool propargílico sob condições oxidativas [39] ou frequentemente usando inonas através da cicloadição com azidas orgânicas [40-42]. Muitos protocolos empregam solventes e catalisadores, os quais são de alto custo, tóxicos e implicam em dificuldade de removê-los [42, 43]. Essas rotas sintéticas envolvem a necessidade de mais etapas para purificação dos compostos (evaporação do solvente, destilação e/ou coluna cromatográfica). Em geral, a síntese desses compostos está relacionada com muitas etapas de reação [40, 41], baixos rendimentos [41, 43, 44] e uso de reagentes de difícil acesso e manuseio [40, 42]. Comumente, essas reações são realizadas usando solventes com altos pontos de ebulição (DMSO e DMF), tornando-os difíceis

de serem removidos [42]. Como mostrado acima, 1,2,3-triazóis 4-acil-1-substituídos normalmente são sintetizados a partir de inonas. Contudo, em alguns casos, o uso destes reagentes com cobre ou outros aditivos não é suficiente para obter alta seletividade [36]. Nesse sentido, o emprego de cetonas α , β -insaturadas pode ser uma alternativa. A literatura apresenta poucas referências de reações de cicloadição 1,3-dipolar entre cetonas α , β -insaturadas e azidas orgânicas que apresentem resultados satisfatórios em termos de rendimento, seletividade, materiais de partida de fácil manuseio e solventes facilmente removíveis e reutilizáveis. Com este objetivo, Bonacorso *et al.* [45] obtiveram sucesso na síntese de análogos da rufinamida a partir da cicloadição 1,3-dipolar entre 1,1,1-trihalometil-4-alcóxi-3-alcen-2-onas e 2,6-difluorbenzilazida sem solvente e em condições livres de metal. Contudo, a reação apresentou longos tempos reacionais, baixa seletividade e necessitou de coluna cromatográfica para purificação após o processo de extração.

Considerando a experiência prévia do NUQUIMHE (Núcleo de Química de Heterociclos) com reações catalisadas com líquidos iônicos [23, 46] e que o uso dos DES como solvente é promissor em síntese orgânica [5, 47], estes indicativos mostram que solventes eutéticos podem facilitar o protocolo de reação para obtenção de triazóis 4-acilsubstituídos em reações de cicloadição 1,3-dipolar.

Ainda dentro do campo da Química Orgânica sintética, a busca por métodos de ativação alternativos tem despertado o interesse da comunidade científica, dentre os quais cabe citar o ultrassom, as micro-ondas e as reações ativadas pela absorção de energia mecânica (intituladas Grinding e Ball Milling) [48]. Neste contexto, nosso grupo de pesquisa realizou alguns estudos empregando líquidos iônicos em microondas para a síntese de heterociclos. [49, 50]. Além disso, a literatura apresenta inúmeros trabalhos em que líquidos iônicos são empregados com sucesso em microondas em reações orgânicas [51]. Basicamente, a sua eficácia no aquecimento com esta radiação eletromagnética é possibilitada principalmente pela estrutura iônica desse solvente, sendo que os mecanismos envolvidos são tanto o de aquecimento dipolar quanto por via iônica. Apesar disso, alguns problemas já citados anteriormente acima fortalecem a necessidade em encontrar solventes alternativos que sejam capazes de promover um aquecimento eficaz e que possuam vantagens econômicas e ambientais. Neste contexto, devido à similaridade estrutural com líquidos iônicos, os solventes eutéticos se apresentam como potenciais solventes para a aplicação em reações em micro-ondas, já que este tipo de trabalho ainda não foi publicado. Até o momento, a busca na literatura permite encontrar artigos empregando DES como solvente apenas em banho de óleo ou utilizando a irradiação em ultrassom [23, 52]. Deste modo, essa lacuna ainda existente na literatura associada ao fato de que, em alguns casos, substâncias iônicas proporcionam aquecimento eficiente em micro-ondas fornece subsídios teóricos suficientes para a realização de estudos envolvendo solventes eutéticos em micro-ondas visando à síntese de compostos orgânicos.

Deste modo, a fim de obter melhores resultados na síntese ou derivatização de compostos heterocíclicos utilizando metodologias alternativas, os objetivos gerais desta *Tese* são:

- (i) Caracterizar as misturas de cloreto de colina e diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio (HBD) empregando as técnicas de ressonância magnética nuclear (núcleos de ¹H, ¹³C, ³⁵CI), Espectrometria de Emissão Atômica por Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-AES) e análises térmicas (TGA e DSC).
- (ii) Avaliar o uso de misturas de cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio (HBD) como solvente em reações orgânicas que envolvam formação ou derivatização de compostos heterocíclicos.
- (iii) Avaliar o desempenho de misturas de cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio (HBD) empregando diferentes métodos de ativação (banho de óleo ou micro-ondas).
- (iv) Comparar os resultados obtidos através de misturas de cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio e os obtidos com solventes moleculares e líquidos iônicos nas reações propostas.

Os objetivos específicos desta Tese são:

 (i) Avaliar a utilização de solventes eutéticos na síntese de: a) 2-metiltio-7aril(heteroaril)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinas através da reação de ciclocondensação entre β-enaminocetonas com 3-amino-5-metiltio-1,2,4-1*H*triazol; b) 1,1-dimetiletil-5-aril-pirazóis através da reação de ciclocondensação entre β -enaminocetonas com cloridrato de *N-terc*-butilidrazina; c) (1-alquil(aril)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(aril)metanonas através da cicloadição entre β enaminocetonas com azidas orgânicas, conforme apresentado no **Esquema 1**.



- *i*: Banho de Óleo, solvente eutético;
- ii: Banho de Óleo ou Micro-Ondas, solvente eutético;
- iii: Banho de Óleo, solvente eutético;
- R = Aril ou Heteroaril
- R^1 = Alquil ou Aril

Esquema 1

(ii) Avaliar a utilização de solventes eutéticos na síntese de 3,5-dimetil-pirazóis alquil substituídos através da reação de substituição nucleofílica alifática entre o 3,5-dimetilpirazol e brometo de butila ou 2-brometo de *sec*-butila em banho de óleo ou micro-ondas (**Esquema 2**).



i: Banho de Óleo ou Micro-Ondas; solvente eutético; R = Alquil

Esquema 2

(iii) Avaliar a utilização de solventes eutéticos na síntese de 1-benzil-4-fenil-triazol
 (Esquema 3) através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a benzilazida e o fenilacetileno em banho de óleo ou micro-ondas.



- i: Banho de Óleo ou Micro-Ondas; solvente eutético;
 - Esquema 3

Revisão da Literatura

2.1. SOLVENTES EUTÉTICOS

Inicialmente, os solventes eutéticos foram chamados de "novos líquidos iônicos" devido a sua similaridade nas propriedades físicas e químicas, tais como a pressão de vapor negligenciável, baixa flamabilidade e viscosidade [24]. Posteriormente, eles receberam a nomenclatura de solventes eutéticos (DES, do inglês "*Deep Eutectic Solvents*") e definidos como dois ou três componentes baratos e seguros, os quais são capazes de associar um com o outro através de interações de ligação de hidrogênio para formar uma mistura eutética [53]. Nos últimos anos, os solventes eutéticos têm recebido grande destaque na comunidade científica [53-55] devido à facilidade de preparo em elevada pureza e baixo custo, além de utilizar componentes biodegradáveis e que possuem baixa toxicidade. Outro aspecto favorável é a síntese com alta economia de átomos e fator E=0, pois a obtenção destas misturas é realizada sem qualquer tipo de purificação.

As classes dos solventes eutéticos são divididas usando a fórmula geral Cat⁺X⁻ zY [53, 56]. Nesta composição, a espécie Cat⁺ pode ser tanto um cátion amônio quanto fosfônio. A espécie X⁻ normalmente se refere a um ânion haleto. Deste modo, os possíveis tipos de solventes eutéticos são mostrados abaixo, sendo que a espécie Y pode ser um sal metálico não-hidratado ou hidratado (Tipo I ou II, respectivamente) ou substâncias que apresentem grupos capazes de realizar ligações de hidrogênio (Tipo III). A letra z representa o número de moléculas Y que interagem com o ânion X⁻. No caso dos DES do tipo II, onde utiliza-se sais metálicos hidratados, y é o número de moléculas de água cristalizadas. A letra M representa os diferentes metais que podem ser empregados para a síntese de DES dos tipos I e II. Finalmente, a letra R representa os grupos alquil ou aril e a letra Z representa os grupos funcionais amida, ácido carboxílico ou álcool.

Tipo I: Cat⁺X⁻ zMCl_x, onde M = Zn, Sn, Fe, Al, Ga

Tipo II: Cat⁺X⁻ zMCl_x. yH₂O, onde M = Cr, Co, Cu, Ni, Fe

Tipo III: Cat⁺X⁻ zRZ, onde R = alquil ou aril e Z = CONH₂, COOH, OH

Abbott *et al.* [56] definiram, posteriormente, que os solventes eutéticos do tipo IV são compostos MCl_x , onde M = Zn, Sn, Fe, Al, Ga são misturados com diferentes doadores de ligação de hidrogênio (HBD, do inglês *"Hydrogen Bonding Donor"*) tais como uréia, glicerol e etilenoglicol.

2.1.1. Solventes eutéticos do tipo III

Conforme mencionado nos objetivos, nesta tese os solventes eutéticos do tipo III serão avaliados em algumas reações. Basicamente, os DES do tipo III são compostos por um sal de haleto e uma espécie doadora de ligação de hidrogênio, associadas principalmente através de interações de ligações de hidrogênio entre o ânion do sal de haleto e os hidrogênios da espécie doadora de ligação de hidrogênio.

Os sais quaternários podem ser tanto sais de amônio ou fosfônio, os quais também afetam os pontos de congelamento e propriedades dos correspondentes solventes eutéticos. As espécies doadoras de ligação de hidrogênio podem ser amidas (mono- e di-), ácidos carboxílicos (mono-, di- e tri-) e álcoois (mono-, di-, tri-) [53]. Uma figura ilustrativa referente às inúmeras possibilidades de misturas envolvendo sais de amônio ou fosfônio quaternários com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio é apresentada na Figura 1.



Figura 1. Estruturas típicas de sais de haleto e espécies doadoras de ligação de hidrogênio usados na síntese de solventes eutéticos do tipo III [53].

2.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE SOLVENTES EUTÉTICOS

Abaixo, encontra-se o primeiro trabalho publicado referente à síntese e caracterização de solventes eutéticos, posteriormente atribuídos como sendo do tipo I.

Em 2001, Abbott e col. [4] sintetizaram solventes eutéticos do tipo I a partir da mistura de sais de amônio quaternários de fórmula $[Me_3NC_2H_4Y]CI$ (Y = OH; CI; OC(O)Me; OC(O)Ph) e cloretos metálicos (MCl₂ onde M = Zn ou Sn) em razões apropriadas (Figura 2), avaliando a influência do substituinte Y e do metal M nas propriedades físicas destes compostos.



M = Zn ou SnY = OH, Cl, OC(O)Me ou OC(O)Ph

Figura 2. Solventes Eutéticos do tipo I.

Misturas de sais de amônio quaternário (20 mmol) com cloretos metálicos (40 mmol) foram aquecidos a 150 °C sob agitação até que um líquido incolor fosse obtido. Em seguida, o ponto de congelamento foi determinado para todas as misturas sintetizadas. Os menores valores de pontos de congelamento foram encontrados quando os cátions possuíam Y = OH ou Cl, no caso das misturas com cloreto de zinco. Desta forma, estes cátions foram misturados com cloreto de estanho para avaliar a influência da substituição do cloreto metálico. Entretanto, nestes casos, os pontos de congelamento foram maiores comparados aos valores obtidos com cloreto de zinco. A utilização de Y = OC(O)CH₃ no cátion resultou na obtenção de uma mistura líquida à temperatura ambiente. Finalmente, a mistura de 1 equivalente do cátion com 1 equivalente de cloreto de zinco e 1 equivalente de cloreto de estanho também resultou na obtenção de uma mistura líquida à temperatura ambiente.

Os resultados obtidos no trabalho sugerem que tanto a baixa simetria quanto a presença de um grupo funcional reduz os pontos de fusão dos sais formados, mostrando a dependência da simetria do cátion e a natureza da cadeia lateral funcionalizada.

A mistura resultante entre cloreto de colina [Me₃NCH₂CH₂OH]Cl e cloreto de zinco (ZnCl₂) foi escolhida para uma caracterização através das técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN) e espectrometria de massas (EM) utilizando bombardeamento rápido de átomos como método de ionização.

A caracterização através de RMN de próton mostra os seguintes deslocamentos químicos encontrados para a mistura: δ 2,97, 3,34 e 3,94 (atribuídos aos prótons dos grupos CH₃, N-CH₂, CH₂OH, respectivamente do cátion colina). A espectrometria de massas com bombardeamento rápido de átomos foi empregada para provar que existe a interação do ânion cloreto do cloreto de colina com o cloreto de zinco, formando ânions complexados. Os resultados obtidos mostraram a presença dos complexos de íons de cloreto de zinco [ZnCl₃]⁻, [ZnCl₅]⁻, [ZnCl₇]⁻. Complexos de íons superiores ([ZnCl₉]⁻, por exemplo, foram detectados em menor intensidade).

Em 2003, Abbott *et al.* [5] sintetizaram solventes eutéticos do tipo III através da mistura de sal de amônio quaternário (cloreto de colina e outros) e diferentes derivados de amida ou uréia na proporção 1:2, respectivamente (Figura 3).

Inicialmente, os autores apresentaram um diagrama de fases para a mistura cloreto de colina e uréia, onde foi determinado que o ponto eutético da mistura ocorre em 12 °C, sendo que a razão entre o sal de amônio quaternário e a espécie doadora de ligação de hidrogênio foi 1:2, respectivamente. Este ponto de fusão é consideravelmente mais baixo que o ponto de fusão de ambos os constituintes da mistura (302 °C no caso do cloreto de colina e 133 °C no caso da uréia) e permite que a mistura formada seja usada como um solvente a temperatura ambiente.



 $\begin{array}{l} \mathsf{R} = \mathsf{O}, \ \mathsf{S}; \\ \mathsf{R}^1 = \mathsf{NH}_2, \ \mathsf{HNCH}_3, \ \mathsf{N}(\mathsf{CH}_3)_2, \ \mathsf{CH}_3, \ \mathsf{C}_6\mathsf{H}_5; \\ \mathsf{R}^2 = \mathsf{NH}_2, \ \mathsf{HNCH}_3, \ \mathsf{N}(\mathsf{CH}_3)_2; \end{array}$

Figura 3. Solventes eutéticos do tipo III.

Além do diagrama de fases, a mistura de cloreto de colina:uréia (1:2) foi analisada por BRA-EM, infravermelho (IV), RMN de ¹H, ¹³C e ³⁵Cl [5].

A espectrometria de massas empregando o bombardeamento rápido de átomos como método de ionização (BRA-EM) foi empregada para identificação e caracterização do solvente eutético, a fim de identificar a formação de agregados entre o íon cloreto e a uréia. Deste modo, a presença de um ânion cloreto com duas uréias (M^- = 155) e com uma uréia (M^- = 95) foram detectadas, ambas como um sinal fraco no espectro.

Os dados de RMN de ¹H da mistura entre cloreto de colina e uréia (1:2) estão apresentados na Tabela 1.

Estrutura	RMN ¹ Η, δ, J _{Η-Η}	RMN ¹³ C,	RMN ³⁵ CI,
	(Hz)	δ	δ
	3,42 (s, 9H, H1),	54,40 (C1), 56,26 (C2),	44,49
$\begin{array}{c}1 \begin{array}{c}1 \begin{array}{c}1 1 \\ H_3C - N - CH_3 \end{array} \begin{array}{c}5 \begin{array}{c}1 \\ J \\ D \end{array} \begin{array}{c}5 \\ D \\ D \end{array} \end{array} \begin{array}{c}5 \\ D \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \begin{array}{c}5 \\ D \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \begin{array}{c}5 \\ D \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \begin{array} \end{array} \begin{array}{c}5 \\ D \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \begin{array}{c}5 \\ D \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \begin{array} \end{array} \end{array} \begin{array}{c}5 \\ D \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \begin{array}{c}5 \\ D \end{array} \begin{array}{c}5 \\ D \end{array} \\ \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \end{array}$	3,73 (m, 2H, H2),	68,20 (C3), 162,21 (C6).	
$2 \oplus 12 \times 0 \times 12$	4,18 (m, 2H, H3),		
HO_4 $H_2N \stackrel{()}{=} NH_2$	5,50 (m, 1H, H4),		
5 5	6,24 (m, 8H, H5).		

Tabela 1. Deslocamentos químicos encontrados para a mistura entre cloreto de colina e uréia (1:2).

^a Todas as amostras foram preparadas empregando água como solvente. O RMN de ³⁵Cl foi realizado empregando NaCl como referência.

O experimento de HOESY (*Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy*) foi empregado para analisar se a mistura fluoreto de colina:uréia (1:2) apresentaria correlação dos prótons da uréia com o ânion fluoreto, caracterizando a existência de interação via ligação de hidrogênio entre estes componentes. Através desta análise foi comprovada a interação dos prótons da uréia (sinal em 6.27 ppm) com o ânion fluoreto (sinal em 110.2 ppm), correlacionando os espectros de ¹H e ¹⁹F desta mistura.

A seguir, diferentes derivados de amidas foram misturados com cloreto de colina (razão molar 1:2) a fim de determinar os seus respectivos pontos de congelamento, conforme apresentado na Tabela 2. A mistura entre cloreto de colina:uréia apresentou um decréscimo significativo do ponto de congelamento (entrada 1, Tabela 2), considerando que o ponto de fusão da uréia é 134 °C e o ponto de fusão do cloreto de colina é 303 °C. Esse resultado caracteriza a formação de uma mistura eutética, a qual é atribuída à interação via ligação de hidrogênio entre a uréia e o cloreto de colina. Todos os outros derivados de amida (entrada 2-8, Tabela 2) diminuíram seu ponto de congelamento quando misturados com cloreto de colina, entretanto, somente a uréia permaneceu líquido a temperaturas menores que 25 °C.

Finalmente, os pontos de congelamento de misturas de uréia com diferentes sais de amônio quaternários foram avaliados (Tabela 3). A mistura de um sal de amônio quaternário simétrico com uréia (entrada 1, Tabela 3) apresentou um alto ponto de congelamento (113 °C). Em seguida, o efeito de diferentes ânions de colina sobre o ponto de congelamento foi avaliado (entrada 2-5, Tabela 3), sendo que a temperatura diminui na seguinte ordem: $F^2 > NO_3^2 > CI^2 > BF_4^2$, sugerindo uma correlação com a força da ligação de hidrogênio. Os autores realizaram algumas alterações no substrato da colina e mantendo o ânion cloreto, possibilitando o comparativo do ponto de congelamento da mistura de cloreto de colina: uréia (1:2) com os substratos modificados. Neste contexto, a diminuição da simetria do cátion da colina através da substituição de um grupo metil por um grupo benzil ou etil (entrada 6-7, Tabela 3) reduziu drasticamente o ponto de congelamento (de 12 °C para -33 e -38 °C). A substituição do grupo C₂H₄OH do cátion da colina por um grupo benzil (entrada 8, Tabela 3) resulta em um pequeno aumento de temperatura de congelamento (26 °C), demonstrando que a presença do grupo C_2H_4OH é importante para a diminuição do ponto de congelamento, provavelmente devido a

sua capacidade de realizar ligações de hidrogênio. A substituição do grupo C₂H₄OH do cátion da colina por um grupo C₂H₄OAc (entrada 9, Tabela 3) ocasionou a diminuição do ponto de congelamento (-14 °C). A substituição do grupo C₂H₄OH do cátion da colina por um grupo C₂H₄CI (entrada 10, Tabela 3) ocasionou um pequeno aumento no ponto de congelamento (15 °C). A substituição de dois grupos metil do cátion da colina por benzil e C₂H₂OH (entrada 11, Tabela 3) também ocasionaram a diminuição do ponto de congelamento (-6 °C). A substituição de um grupo C₂H₄OH-do cátion da colina por C₂H₄F- e do ânion cloreto por fluoreto (entrada 12, Tabela 3) ocasionou um aumento considerável no ponto de congelamento (55 °C).

Uma questão importante a ser ressaltada é que os autores não informaram como os valores de ponto de congelamento foram determinados.

Entrada	Amida	Ponto de Congelamento (°C) ^a	p.f. (°C) ^b
1	Uréia, (NH ₂) ₂ CO	12	134
2	1-metiluréia, CH ₃ NHCONH ₂	29	93
3	1,3-dimetiluréia, (CH₃NH)₂CO	70	102
4	1,1-dimetiluréia, (CH ₃) ₂ NCONH ₂	149	180
5	Tiouréia, (NH ₂) ₂ CS	69	175
6	Acetamida, CH ₃ CONH ₂	51	80
7	Benzamida, $C_6H_5CONH_2$	92	129
8	Tetrametiluréia, ((CH ₃) ₂ N) ₂ CO	C	-1

Tabela 2. Pontos de congelamento dos componentes derivados de amidas e das misturas desses derivados com cloreto de colina em uma razão 1:2.

^a Ponto de congelamento da mistura.

^b Ponto de fusão do composto derivado da amida.

[°] Nenhum líquido homogêneo formado.

Entrada	R ¹	R ²	R ³	R^4	X	Ponto de
						Congelamento (°C) ^a
1	Et	Et	Et	Et	Br	113
2	Ме	Me	Ме	C_2H_4OH	CI	12
3	Ме	Ме	Ме	C_2H_4OH	BF_4	67
4	Ме	Ме	Ме	C_2H_4OH	NO_3	4
5	Ме	Ме	Ме	C_2H_4OH	F	1
6	Ме	Ме	PhCH ₂	C_2H_4OH	CI	-33
7	Ме	Ме	Et	C_2H_4OH	CI	-38
8	Ме	Ме	Ме	$PhCH_2$	CI	26
9	Ме	Ме	Ме	C ₂ H ₄ OAc	CI	-14
10	Ме	Ме	Ме	C_2H_4CI	CI	15
11	Ме	PhCH ₂	C_2H_4OH	C_2H_4OH	CI	-6
12	Ме	Me	Ме	C_2H_4F	Br	55

Tabela 3. Pontos de congelamento de uma variedade de sais de amônio quaternário da forma R¹R²R³R⁴N⁺X⁻ (1:2) com uréia.

^a Ponto de congelamento da mistura.

Em 2004, Abbott e col. [7] sintetizaram solventes eutéticos do tipo III através da mistura de sal de amônio quaternário (cloreto de colina) e diferentes derivados de ácidos carboxílicos. Além da síntese, a determinação do ponto de congelamento das misturas também foi realizada. Os ácidos carboxílicos avaliados foram: fenilpropiônico, fenilacético, oxálico, malônico, succínico, tricarbalílico e cítrico. Os diagramas de fase foram construídos para determinar a fração molar e a temperatura do ponto eutético das misturas. As misturas de cloreto de colina com ácido oxálico, malônico e succínico apresentaram uma relação de 1:1 nos diagramas de fase. Em contrapartida, as misturas de cloreto de colina com ácido fenilpropiônico e fenilacético apresentaram uma relação de 1:2 (ChCl:Ácido) e com os ácidos cítrico e tricarbalílico a relação nos diagramas de fase foi de aproximadamente 2:1 (ChCl:Ácido). Esses resultados podem estar relacionados a estrutura dos ácidos estudados, pois o aumento no número de funções ácidas aumenta o número de grupos que podem interagir com o ânion cloreto, favorecendo a diminuição da proporção de HBD. A Tabela 4 apresenta os valores de ponto de fusão dos ácidos puros e o ponto de congelamento referente às misturas com cloreto de colina na composição eutética.

Tabela 4. Ponto de congelamento de misturas de cloreto de colina com diferentes ácidos carboxílicos na composição eutética e ponto de fusão dos ácidos puros.

Cloreto de Colina	Ponto de	p.f. ^b
+	Congelamento (°C) ^a	
Ácido		
Adípico	85	153
Benzóico	95	122
Cítrico	69	149
Malônico	10	135
Oxálico	34	190
Fenilacético	25	77
Fenilpropiônico	20	48
Succínico	71	185
Tricarbalílico	90	159
	Cloreto de Colina + Ácido Adípico Benzóico Cítrico Malônico Oxálico Fenilacético Fenilpropiônico Succínico Tricarbalílico	Cloreto de ColinaPonto de+Congelamento (°C) aÁcidoAdípicoAdípico85Benzóico95Cítrico69Malônico10Oxálico34Fenilacético25Fenilpropiônico20Succínico71Tricarbalílico90

^a Ponto de congelamento da mistura.

^b Ponto de fusão dos ácidos puros.

Uma questão importante a ser ressaltada é que os autores não informaram como os valores de ponto de congelamento foram determinados. A caracterização por RMN também não foi realizada.

2.3. SÍNTESES DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS EMPREGANDO SOLVENTES EUTÉTICOS

Através de uma revisão na literatura, pode-se observar que existem diversos tipos de reações onde os solventes eutéticos estão sendo empregados, cabe citar as reações de: cicloadição [13], acoplamento [13, 14], redução [15], alquilação [17, 18], condensação [16] e ciclocondensação [19-24]. Entretanto, nesta Tese, serão discutidos somente os trabalhos em que os solventes eutéticos foram empregados em reações de cicloadição ou ciclocondensação fornecendo heterociclos com um ou
mais anéis heterocíclicos e que contenham mais de um heteroátomo em sua constituição. A revisão da literatura envolvendo derivatização de heterociclos com solventes eutéticos do tipo III permitiu encontrar artigos em reações de adição 1,4de Michael [57], condensação [58, 59] e substituição eletrofílica aromática [60]. Não foram encontrados artigos com derivatização de compostos heterocíclicos via substituição nucleofílica envolvendo solventes eutéticos.

Em 2012, Shankarling e colaboradores [24] empregaram solventes eutéticos em meio alcólico (metanol) para a síntese de novos derivados 2,3-diidroquinazolin-4-1H-onas através de uma reação multicomponente one-pot de anidrido isatóico, aldeído e aminas aromáticas em banho de óleo, conforme Esquema 4. A reação foi realizada utilizando 6,1 mmol de anidrido e o aldeído e a amina em quantidade equimolar. Os tempos reacionais variaram de 2-3,5 horas e a temperatura empregada foi de 65 °C. A reação apresentou somente traços de produtos quando o metanol foi empregado como único solvente. Entretanto, a adição da mistura ChCI:Ácido Malônico (1:1) com 10 mL de metanol proporcionou o aumento de rendimento (94%), sendo que a condição ótima foi obtida quando 2 ml de solvente eutético foi utilizado. Outros solventes eutéticos também foram avaliados, tais como ChCI:Glicerol(1:1), ChCI:Uréia (1:2) e ChCI:ZnCl₂, contudo o rendimento máximo obtido foi de 45%, no último caso. Os produtos foram extraídos com acetato de etila e água. Em seguida, a fase aquosa foi evaporada sob pressão reduzida no rotaevaporador para a recuperação e reuso do solvente eutético. A recuperação e reutilização foi realizada quatro vezes, sendo que os rendimentos após as recuperações foram de 93%, 91%, 91% e 90%, respectivamente. A seguir, uma série de 2,3-dissubstituídas-2,3-diidroquinazolin-4(1H)-onas foram sintetizadas, sendo que tanto os aldeídos quanto as aminas foram alterados e os rendimentos variaram de 80 a 95%. O mecanismo sugerido destaca a importância do solvente eutético, a qual é atribuída ao caráter ácido do mesmo.



i: Banho de Óleo, 2-3,5 horas, 65 °C, Metanol/ChCl:Ácido Malônico (1:1) $R^1 = 4$ -ClC₆H₅, piridin-3-il, 4-butil-indol-3-il, furan-2-il, 4-O₂NC₆H₄ $R^2 = 4$ -H₃CC₆H₄, 4-ClC₆H₄,

Esquema 4

Em 2013, Sing e colaboradores [23] utilizaram solventes eutéticos do tipo III para síntese de oxazóis através da ciclocondensação de α-halocetonas com amidas em ultrassom e banho de óleo. A reação modelo consistiu na utilização de 2bromoacetofenona e 3-fenil-1,1-dimetiluréia com proporção molar 1:1 e adição de 7 gramas de solvente. Em banho de óleo, alguns solventes moleculares foram avaliados (etanol, clorofórmio, tolueno e hexano), entretanto, o melhor resultado foi obtido com tolueno a 100 °C durante 5 horas com baixo rendimento (10 %). A seguir, observou-se que o solvente eutético ChCI:Uréia (1:2) apresentou o melhor resultado em banho de óleo a 65 °C, sendo que o rendimento obtido foi de 60 %. Em seguida, a reação foi realizada utilizando solventes eutéticos em ultrassom como método de ativação. Três solventes eutéticos foram avaliados, são eles: ChCl:Uréia (1:2), ChCI:Glicerol e ChCI:Ácido Malônico. A fim de manter a temperatura baixa, o ultrassom foi programado para irradiar um ciclo de 5 segundos e, logo após, permanecer 5 segundos sem irradiação. A reação foi colocada sob sonicação usando ultrassom com sonda a 40 % de amplitude para o tempo total de reação requirido de 17 minutos (incluindo o tempo em que o ultrassom permanece sem irradiação). A temperatura do processo foi mantida em 35±2 °C com o auxílio de água para resfriar o vaso reacional. Novamente, os resultados obtidos com ChCI:Uréia (1:2) foram superiores aos obtidos com os outros solventes eutéticos, sendo que o rendimento obtido foi de 86 %. A seguir, o escopo da reação foi aumentado com o emprego de brometos de fenacila substituídos na posição para e amidas aromáticas e não-aromáticas, conforme Esquema 5. Em banho de óleo, os tempos de reação variaram entre 3,5-5 horas e rendimentos entre 45-65 %. Em ultrassom, os tempos de reação variaram entre 12-17 minutos e os rendimentos

entre 82-90%. A partir da reação modelo, o solvente eutético foi reciclado e reutilizado quatro vezes sem perda significativa de rendimento (84, 82, 82 e 81 %). Finalmente, os autores realizaram cálculos onde foi estimada a energia requerida para avaliar a eficiência energética dos processos. Os resultados obtidos mostraram que o método empregando ultrassom necessitou de aproximadamente 15 % da energia necessária para o método em banho de óleo.



i: Banho de Óleo, 65 °C, 3,5-5 horas, ChCl:Uréia (1:2) *ii*: Ultrassom, t.a., 12-17 minutos, ChCl:Uréia (1:2) $R^1 = H$, Br, NO₂ $R^2 = -NHC_6H_5$, -CH₂CN, -C₆H₄NO₂

Esquema 5

Em 2013, Singh e colaboradores [52] empregaram um solvente eutético do tipo III para a síntese de aminooxazóis através da condensação de α -halocetonas com uréia em ultrassom e banho de óleo, conforme **Esquema 6**. O solvente eutético empregado foi a mistura ChCI:Uréia (1:2). A reação modelo realizada consistiu na condensação entre 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona com uréia. A razão molar empregada foi 1:1, juntamente com 7 gramas de solvente eutético. Em método convencional, a temperatura de reação foi de 65 °C. Os tempos de reação variaram entre 3,5 e 5 horas e os rendimentos variaram entre 51 e 69 %. Em ultrassom, a temperatura de reação foi de 35±2 °C. Os tempos de reação variaram entre 8 e 20 minutos e os rendimentos variaram entre 79 e 90 %. Cálculos de energia necessária para a reação mostraram que o ultrassom necessitou de aproximadamente 30 % da energia necessária para a reação em método convencional. O solvente eutético foi reciclado e reusado quatro vezes e os rendimentos não apresentaram variação significativa (88, 88, 86 e 87 %, respectivamente).



i: Banho de Óleo, 65 °C, 3,5-5 horas, ChCl:Uréia (1:2) *ii*: Ultrassom, 35 °C, 8-20 minutos, ChCl:Uréia (1:2) $R^1 = -H$, -OCH₃, -Br, -NO₂

Esquema 6

Em 2014, Kumar e colaboradores [61] utilizaram solvente eutético do tipo III para sintetizar spirooxindóis através de uma reação multicomponente envolvendo anidrido ftálico, monohidrato de hidrazina, isatinas e dicetonas cíclicas ou diamidas. A reação modelo utilizou o anidrido ftálico, hidrato de hidrazina, isatina e 1,3indandiona empregando a proporção molar 1:1:1:1 juntamente com 2 mL de solvente eutético, conforme Esquema 7. A eficiência de três meios de reação foi avaliada (Trietilamina/Etanol; Piperidina/Etanol e ChCl:Uréia) a 80 °C. O solvente eutético ChCI:Uréia (1:2) apresentou menor tempo reacional e maior rendimento (22 minutos e 92 %, respectivamente). O escopo da reação foi avaliado a partir da utilização de diferentes isatinas com substituintes na posição 6 para a obtenção de spirooxindóis spiroanelados com pirazolopirimidoftalazinas, conforme Esquema 8. Os tempos de reação variaram entre 22 e 40 minutos e os rendimentos de 85 a 93 %. A seguir, a reação entre anidrido ftálico, hidrato de hidrazina com diferentes isatinas foi realizada com diferentes substratos (pirimidoftalazinas, dimedona e 4hidróxi-2*H*-cromen-4-ona), conforme **Esquemas 9** e **10**. Os tempos de reação variaram entre 20 e 36 minutos e os rendimentos de 86 a 93 %. A reutilização do solvente eutético foi avaliada utilizando a reação representada no Esquema 7. Após a reutilização, o rendimento não sofreu variação considerável (92, 92, 90 e 87 %, respectivamente).



i: Banho de Óleo, 80 °C, 22-40 minutos, ChCl:Uréia (1:2) R^1 = H, F, Br, NO_2

Esquema 7



 $\it ii$: Banho de Óleo, 80 °C, 22-36 minutos, ChCl:Uréia (1:2) R^1 = H, F, Br, NO_2 R^2 = H, CH_3

88-91%

iii: Banho de Óleo, 80 °C, 24-30 minutos, ChCl:Uréia (1:2) R^1 = H, F, Br, NO_2



iv: Banho de Óleo, 80 °C, 20-32 minutos, ChCl:Uréia (1:2) $R^1 = H, F, Br, NO_2$

Esquema 10

Em 2015, Azizi e colaboradores [62] empregaram o solvente eutético ChCI:Uréia (1:2) para a síntese de derivados de 2-aminooxazóis e 2-aminotiazóis através da reação one-pot entre reagentes 1,3-dicarbonílicos e derivados de uréia e tiouréia com N-bromosuccnimida em banho de óleo. A razão molar empregada foi 1:1:1 (1,3-dicarbonílico:NBS:Uréia ou Tiouréia) juntamente com 0,5 mL de solvente eutético. As reações foram conduzidas sob a temperatura de 60 °C. A reação modelo empregada consistiu no uso de acetoacetato de etila, NBS e tiouréia. O efeito de temperatura foi observado ser importante para a reação, pois à temperatura ambiente ocorreu a bromação do grupamento metil do reagente acetoacetato de etila. Em contrapartida, o aumento da temperatura de reação para 60 °C proporcionou a conversão quantitativa no produto tiazol em 20 minutos. O escopo da reação foi aumentado com o uso de diferentes β-cetoésteres. Os tempos de reação variaram entre 20 e 100 minutos e os rendimentos entre 65 e 97 %, conforme Esquema 11. Finalmente, uma série de oxazóis foi sintetizada a partir de 1,3dicarbonílicos com derivados da uréia. Os tempos de reação variaram entre 20 e 100 minutos e os rendimentos entre 60 e 97 %, conforme Esquema 12.



i: Banho de Óleo, 60 °C, 20-100 minutos, NBS, ChCI:Uréia (1:2) $R^1 = -CH_3$ $R^2 = -CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ $R^3 = -NH_2$, $-CH_3$, $-C_6H_5$, -N-alil

Esquema 11



ii: Banho de Óleo, 60 °C, 20-100 minutos, NBS, ChCl:Uréia (1:2) $R^1 = -CH_3, -C_6H_5$ $R^2 = -CH_3, -OCH_3, -OC_2H_5$ $R^3 = -NH_2, -CH_3, -C_6H_5, -N-alil$

Esquema 12

Em 2015, Pérez e Ramón [63] empregaram solventes eutéticos na síntese de isoxazolinas e isoxazóis 3,5-disubstituídos através da cicloadição 1,3-dipolar *one-pot* entre aldeídos, cloridrato de hidroxilamina, hidróxido de sódio, *N*-clorosuccinimida e alcinos ou alcenos. Inicialmente, uma otimização das condições de reação foram estabelecidas para uma reação modelo, a qual consistiu no uso de benzaldeído, cloridrato de hidroxilamina, hidróxido de sódio, *N*-clorosuccnimida e fenilacetileno. A razão molar entre os reagentes foi de 1:1:1:1.5:1 (benzaldeído:cloridrato de hidroxilamina:hidróxido de sódio:*N*-clorosuccnimida:fenilacetileno) juntamente com 1 mL de solvente eutético. Vários solventes moleculares e solventes eutéticos foram avaliados e o melhor resultado foi obtido com a mistura ChCl:Uréia (1:2). A reação foi realizada em 4 horas a 50 °C e o rendimento obtido foi de 73 %. O escopo da reação foi ampliado com o uso de diferentes aldeídos e diferentes alcinos, conforme **Esquema 13**. O tempo de reação foi de 8 horas e os rendimentos variaram de 63 a 96 % de rendimento. A seguir, uma série de isoxazolinas foram sintetizadas empregando alcenos ao invés de alcinos, conforme **Esquema 14**. Os rendimentos

de reação variaram entre 42 e 91 %. Logo após, a síntese isoxazóis 3,5disubstituídos foi realizada a partir da cicloadição 1,3-dipolar entre nitroalcenos ativados e fenilacetileno, conforme **Esquema 15**. Vários solventes eutéticos foram utilizados e o melhor resultado foi obtido com a mistura AcChCI:Uréia (1:2). O tempo de reação foi de 4 horas e a temperatura foi de 100 °C. O rendimento obtido foi de 79 %. Finalmente, os autores também realizaram a reciclagem e o reuso do solvente eutético, onde ficou comprovada sua eficiência com obtenção de rendimentos similares mesmo após cinco reutilizações.



 $\begin{array}{l} {\sf R}^1 = {\sf C}_6{\sf H}_5, \, 4\text{-}{\sf CIC}_6{\sf H}_4, \, 4\text{-}{\sf H}_3{\sf CC}_6{\sf H}_4, \, 2\text{-}{\sf H}_3{\sf CC}_6{\sf H}_4, \, {\sf C}_6{\sf H}_{11}, \, \text{quinolin-2-il}, \, \text{tien-2-il} \\ {\sf R}^2 = {\sf C}_6{\sf H}_5, \, 3\text{-}{\sf CIC}_6{\sf H}_4, \, 4\text{-}{\sf H}_3{\sf COC}_6{\sf H}_4, \, \text{piridin-2-il}, \, {\sf C}_6{\sf H}_{11} \end{array}$

Esquema 13

$$R^{1} \stackrel{(1)}{\longleftarrow} H \xrightarrow{\begin{array}{c}1\\ ChCl:Ur\acute{e}ia\ (1:2),\ 50\ ^{\circ}C,\ 1h\\ \end{array}}}{\begin{array}{c}1\\ R^{2} \stackrel{(1)}{\longleftarrow} R^{2} \stackrel{(1)}{\longleftarrow}$$

 $R^{1} = C_{6}H_{5}$, 4-CIC₆H₄, 4-H₃CC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, tien-2-il $R^{2} = C_{6}H_{5}$, 4-CIC₆H₄, piridin-2-il, C₆H₁₃, 4-H₃COC₆H₄CH₂, CH₂Br

Esquema 14



iii: Banho de Óleo, 100 °C, 4 horas, AcChCl:Uréia (1:2) R^1 = Aril

Em 2012, Lobo e colaboradores [64] empregaram os solventes eutéticos do tipo III na síntese de tiazóis 2,4-dissubstituídos através da ciclocondensação a partir do brometo de fenacila e derivados da tioamida, conforme **Esquema 16**. As reações foram realizadas utilizando 5 mmol do brometo de fenacila e 5 mmol dos derivados da tioamida com 10 mL de uma mistura de água e DES. A otimização foi realizada comparando a reação sem solvente eutético com a variação do seu volume utilizado. Após a otimização, constatou-se que a relação custo benefício foi maior com 20 % de DES em volume (2 mL). Além disso, o solvente eutético foi reciclado através da simples evaporação da água e reutilizado quatro vezes mantendo o rendimento acima de 90 %.



i: 25 °C, 15-25 minutos, 20 % ChCl:Uréia (1:2)/água (v/v % DES em água) $R^1 = H$, NO₂, Br, OCH₃ $R^2 = NH_2$, CH₃, NH-C₆H₅, NH-C₆H₄-OCH₃

Esquema 16

Em 2016, Bhosle e colaboradores [65] empregaram solventes eutéticos do tipo III na síntese de piranopirazóis através da ciclocondensação de aldeídos aromáticos, malononitrila, acetoacetato de etila e hidrato de hidrazina, conforme **Esquema 17**. A reação modelo foi realizada utilizando 3 mmol de 4metóxibenzaldeído em uma proporção molar de 1:1 entre os materiais de partida juntamente com 5 mL de solvente eutético. A otimização mostrou que o solvente eutético mais eficiente na reação foi o ChCI:Uréia (1:2). O escopo foi estendido para outros aldeídos aromáticos, sendo que as reações foram realizadas a 80 °C durante 20 minutos e rendimentos moderados a excelentes foram obtidos (69-92 %).



i: Banho de Óleo, 80 °C, 20 minutos, ChCl:Uréia (1:2) R¹ = 4-H₃COC₆H₄, C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-H₃CC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-OHC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 3,4-(OCH₃)₂C₆H₃, 4-OH-3-OCH₃C₆H₃, 2-Furil, 2-tiofenil, 4-piridinil

Esquema 17

Em 2016, Azizi e Dezfooli [66] empregaram solventes eutéticos do tipo III na síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas através da ciclocondensação de aldeídos aromáticos, 2-aminopiridina e isocianeto de cicloexila, conforme **Esquema 18**. A reação modelo foi realizada utilizando 0,5 mmol de benzaldeído em uma proporção molar de 1:1 entre os materiais de partida juntamente com 0,5 mL de solvente eutético. A otimização determinou que o solvente eutético mais eficiente na reação foi o ChCI:Uréia (1:2). O escopo foi estendido para outros aldeídos aromáticos, sendo que as reações foram realizadas a 80 °C com tempos reacionais variando de 2 a 6 horas e rendimentos moderados a bons foram obtidos (57-87 %).



i: Banho de Óleo, 80 °C, 2-6 horas, ChCl:Uréia (1:2) $R^1 = C_6H_5$, 4-H₃COC₆H₄, 4-H₃CC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₄, 4-piridinil, 1-naftil, 2-Furil, salicil, 3-H₃COC₆H₄, 3-indolil, 4-BrC₆H₄

Esquema 18

Em 2014, Azizi e colaboradores [67] empregaram solventes eutéticos do tipo III na síntese de imidazóis tetrasubstituídos através da ciclocondensação *one-pot* de aldeídos aromáticos, acetato de amônio, 1,2-dicetonas e aminas primárias

aromáticas, conforme **Esquema 19**. A reação modelo foi realizada utilizando 1 mmol de benzil em uma proporção molar de 1:1 com a anilina, o benzaldeído e o acetato de amônio. Além disso, foi adicionado 0,05 g de magnetita dissolvido em 1 mL de solvente eutético. A otimização determinou que o solvente eutético ChCI:Uréia (1:2) foi mais eficiente na reação do que os solventes moleculares avaliados (tolueno, acetonitrila, THF, água e etanol) na reação. O escopo foi estendido para diferentes aminas primárias aromáticas, 1,2-dicetonas e aldeídos aromáticos, sendo que as reações foram realizadas a 60 °C com tempos reacionais variando de 2 a 6 horas e rendimentos moderados a bons foram obtidos (60-80 %).



i: Banho de Óleo, 60 °C, 2-6 horas, ChCl:Uréia (1:2) $R^1 = R^2 = C_6H_5$, 4-H₃COC₆H₄, 4-ClC₆H₄ $R^2 = C_6H_5$, 4-H₃COC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-H₃CC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-Cl-3-H₃COC₆H₄ $R^3 = C_6H_5$, 4-H₃COC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-H₃CC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 4-H₃CO₂CC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2-H₃CC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2,4-ClC₆H₃, furan-2-il, naft-1-il, naft-2-il

Esquema 19

Em 2013, Mobinikhaledi e Amiri [68] empregaram solventes eutéticos do tipo III na síntese de tiazolidinonas através da ciclocondensação *one-pot* de tiouréias aromáticas, cloreto de cloroacetila e aldeídos aromáticos, conforme **Esquema 20**. A reação modelo foi realizada utilizando 1 mmol de tiouréia em uma proporção molar de 1:1:1,2 (tiouréia:aldeído:cloreto de cloroacetila em 0,2 mL do solvente eutético ChCI:Uréia (1:2). A otimização determinou que o solvente eutético ChCI:Uréia (1:2). foi mais eficiente na reação do que os solventes moleculares avaliados (tolueno, acetonitrila, THF, água e etanol) na reação. O escopo foi estendido para uma variedade de tiouréias e vários aldeídos, sendo que as reações foram realizadas a 80 °C com tempos reacionais variando de 30 a 60 minutos e rendimentos moderados a excelentes foram obtidos (67-94 %).



i: Banho de Óleo, 80 °C, 30-60 minutos, ChCI:Uréia (1:2) $R^1 = C_6H_5$, 4-CIC₆H₄, 4-(C₂H₅)C₆H₄, 4-(C₄H₉)C₆H₄, 2,3-CH₃C₆H₄ $R^2 = C_6H_5$, 4-CIC₆H₄, 4-H₃COC₆H₄, 2-HOC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 2,6-CIC₆H₃, 3-O₂NC₆H₄, indol-3-il, 2,4-HOC₆H₃, 4-H₃CC₆H₄

Esquema 20

Em 2015, Bakavoli e colaboradores [69] empregaram solventes eutéticos do tipo III na síntese de imidazóis tri- substituídos através da ciclocondensação de 1,2difeniletanodiona ou benzoína, aldeídos aromáticos e acetato de amônio, conforme **Esquema 21**. A reação modelo foi realizada utilizando 1 mmol de 1,2difeniletanodiona em uma proporção molar de 1:1:5 (cetona:aldeído:acetato de amônio) com o solvente eutético ChCI:Ácido oxálico (1:1). A otimização avaliou o efeito da temperatura, tempo e quantidade de DES na reação. A condição ideal para a reação modelo consistiu no emprego de 0,5 mL de DES a 110 °C durante 1 hora. Com esta condição, o escopo foi estendido utilizando a benzoína como dicetona juntamente com aldeídos aromáticos e acetato de amônio e rendimentos bons a excelentes foram obtidos (80-95 %). A recuperação e reuso do DES foi realizada e não houve variação significativa de rendimento após 4 ciclos (95 %, 95 %, 93 % e 87%).



i: 1 hora, 110 °C, ChCl:Ácido Oxálico (1:1) R¹ = 4-H, 4-Cl, 4-OCH₃, 4-NO₂, 4-N(CH₃)₂, 4-CH(CH₃)₂, 2-Cl, 3-NO₂

Esquema 21

Em 2016, Shaabani e Hooshmand [70] empregaram solventes eutéticos do tipo III na síntese de heterociclos 3-aminoimidazo fundidos através da reação multicomponente entre heterociclos com grupo amino na posição 2, aldeídos aromáticos e nitrilas alifáticas, conforme **Esquema 22**. A reação modelo foi realizada utilizando 0,2 mmol de benzaldeído em uma proporção molar de 1:1:1 (benzaldeído:2-aminopiridina:isocianeto de cicloexila) a fim de avaliar o solvente eutético com melhor desempenho. A otimização mostrou que a condição ideal para esta reação consistiu no emprego de 1 mmol de DES a 80 °C durante 4 horas. Com esta condição, o escopo foi estendido utilizando aldeídos aromáticos, heterociclos com grupo amino na posição 2 e nitrilas alifáticas em rendimentos bons a excelentes foram obtidos (80-94 %). A recuperação e reuso do DES foi realizada e não houve variação significativa de rendimento após 3 reutilizações.



i: Banho de Óleo, 4 horas, 80 °C, ChCl:Uréia (1:2) X = N, C Y = H, Br R¹ = H, CH₃ R² = C₆H₅, furan-2-il, 4-FC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-H₃CC₆H₄, 4-ClC₆H₄, naft-2-il, 4-H₃COC₆H₄, 2-O₂NC₆H₄, 4-BrC₆H₄ R³ = terc-butil, C₆H₁₁

Esquema 22

Em 2016, Shaabani e colaboradores [71] empregaram solventes eutéticos do tipo III na síntese de naftipiridinas através da reação multicomponente entre diaminas alifáticas, 1,1-*bis*(metiltio)-2-nitroetileno, 2-aminoprop-1-eno-1,1,3-tricarbonitrila e compostos carbonílicos cíclicos ou aromáticos, conforme **Esquema 23**. A reação modelo foi realizada utilizando a etilenodiamina, 4-nitrobenzaldeído, 1,1-*bis*(metiltio)-2-nitroetileno e 2-aminoprop-1-eno-1,1,3-tricarbonitrila, a fim de avaliar o solvente com melhor desempenho. A otimização mostrou que a condição ideal para esta reação consistiu no emprego de ChCI:Uréia (1:2) a 90 °C durante 3 horas. Com esta condição, o escopo foi estendido com a variação de aldeídos aromáticos e compostos carbonílicos cíclicos ou aromáticos em rendimentos moderados a bons foram obtidos (70-87 %).



i: Banho de Óleo, 90 °C, 3-4 horas, ChCl:Uréia (1:2) n = 1, 2, 5

Esquema 23

Em 2015, Massolo e col. [57] empregaram solventes eutéticos do tipo III na síntese da droga anticoagulante Warfarina através de uma adição de Michael entre a 4-hidróxicumarina e a benzalacetona, conforme **Esquema 24**. Os solventes eutéticos avaliados foram: ChCI:Uréia (1:2), ChCI:Frutose:H₂O (1:1:1), ChCI:Glicerol (1:2), entretanto, o DES ChCI:Uréia (1:2) apresentou o melhor resultado na reação. A proporção molar utilizada foi 1:2 (cumarina:cetona) com 20 mol % do catalisador Q, 40 mol % de ácido trifluoracético e 0,2 mmol de solvente eutético. A reação foi realizada em 24 horas a 25 °C. O produto foi isolado com rendimento de 70 % e excesso enantiomérico de 87 %.



Em 2013, Hawkins e Handy [58] empregaram solventes eutéticos do tipo III na síntese de auronas através da condensação entre a cumaranona e aldeídos aromáticos, conforme **Esquema 25**. A proporção molar utilizada foi 1:1 (cumaranona:aldeído) e 2 ml de solvente eutético. As reações foram realizadas em 12-48 horas a 80 °C com rendimentos variando entre 40 a 78 %.



i: Banho de Óleo, 12-48 horas, 80 °C, ChCl:Uréia (1:2) $R^1 = 2, 3, 4-H_3COC_6H_2; 3, 4, 5-H_3COC_6H_2; 3, 4-H_3COC_6H_3; 3-O_2NC_6H_4; 4-O_2NC_6H_4; 4-CNC_6H_4; 4-BrC_6H_4; tiofen-2-il; pirrol-2-il; piridin-4-il; bifen-4-il; trans-3-phenyl-2-propenal; fur-2-il;$

Esquema 25

Em 2014, Handy e Wright [59] empregaram solventes eutéticos do tipo III na síntese de tetrahidrocarbonilas através de uma condensação seguida por adição eletrofílica entre a triptamina e aldeídos aromáticos e alifáticos, conforme **Esquema 26**. A proporção molar utilizada foi 1:1 (amina:aldeído) com 1 ml de ChCl:Uréia (1:2). A reação foi realizada em 2-6 horas a 80 °C. Finalmente, a recuperação e reuso do DES foi realizada e não houve variação significativa de rendimento após 4 reutilizações.



i: Banho de Óleo, 2-6 horas, 80 °C, ChCl:Uréia (1:2)

 $R^1 = 4-H_3COC_6H_4$, $4-O_2NOC_6H_4$, fur-2-il, tiofen-2-il, piridin-2-il, 2, 6, 6-H₃C-ciclohex-1-eno, isobutan-2-al

Em 2014, Sanap e Shankarling [60] empregaram solventes eutéticos do tipo III na derivatização de indóis através da substituição eletrofílica aromática entre indóis e compostos 1,3-dicarbonílicos, conforme **Esquema 27**. A proporção molar utilizada foi 1:1 (indol:1,3-dicarbonílico) com 3 ml de ChCI:Uréia (1:2). As reações foram realizadas em 2,5-4,5 horas a 32±2 °C. Finalmente, a recuperação e reuso do DES foi realizada e não houve variação significativa de rendimento após 4 reutilizações (86, 85, 85 e 82 %, respectivamente).



i: Banho de Óleo, 3-3,5 horas, t.a., Ácido Oxálico (1:1) *ii*: Banho de Óleo, 2,5-4,5 horas, t.a., Ácido Oxálico (1:1) $R^1 = H$, propil, butyl $R^2 = H$, CH₃ $R^3 = CH_3$, C_6H_5 , -CH₂- $R^4 = CH_3$, C_6H_5 , OCH₃, OC₂H₅, OC(CH₃)₃, -CH₂-, NHC₆H₅, 2-Cl-1-NHC₆H₄

Apresentação e Discussão dos Resultados

III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A apresentação e a discussão dos resultados desta tese estão divididas em: Síntese, identificação e caracterização das misturas entre cloreto de colina:uréia (1:2); cloreto de colina:glicerol (1:1); cloreto de colina:glicerol (1:2); cloreto de colina:etilenoglicol (1:1); cloreto de colina:etilenoglicol (1:2); cloreto de colina:ácido malônico (1:1); cloreto de colina:ácido malônico (1:2); cloreto de colina: TsOH (1:1); cloreto de colina:TsOH (1:2). Posteriormente, a aplicação destas misturas como solvente na síntese de: 2-metiltio-7-fenil-triazolo[1,5-*a*]pirimidinas (**2a-h**) em banho de óleo; (1,1-dimetiletil-5-aril-pirazóis (**3a, 3b, 3i**), 3,5-dimetil-1*H*-pirazóis *N*substituídos (**4a-b**) e 1-benzil-4-fenil-triazol (**5a**) em banho de óleo e em microondas; (1-alquil(aril)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(aril)metanonas (**6a-c, 6e-6f, 6i-k, 7a, 8a, 9a**) em banho de óleo.

A seguir será apresentada e discutida a identificação e caracterização de solventes eutéticos envolvendo cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio. O teste qualitativo para identificação do íon cloreto foi realizado empregando uma solução de nitrato de prata 10%. A identificação e caracterização destas misturas foi realizada através das técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H, ¹³C, ³⁵CI, além dos estudos empregando as análises térmicas de TGA (Análise Termogravimétrica) e de DSC (Calorimetria Diferencial de Varredura).

3.1. SÍNTESE DE SOLVENTES EUTÉTICOS

A síntese dos solventes eutéticos foi realizada conforme já descrito na literatura [4, 5, 7]. Os DES sintetizados utilizando uréia, glicerol, ácido malônico ou etilenoglicol como HBD foram aquecidos a 80 °C durante 1 hora. As misturas de cloreto de colina com ácido *para*-toluenossulfônico foram aquecidas a 100 °C durante 1 hora. Após a síntese, todos os compostos permaneceram líquidos incolores homogêneos.

3.2. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SOLVENTES EUTÉTICOS

3.2.1. Teste qualitativo empregando solução de nitrato de prata

Conforme já mencionado em seções anteriores, a estrutura dos solventes eutéticos sintetizados nesta Tese é composta por um sal de amônio quaternário (cloreto de colina) e por uma espécie doadora de ligação de hidrogênio (uréia, glicerol, etilenoglicol, ácido malônico ou TsOH). Entretanto, o emprego de espécies ácidas, tais como ácido malônico e ácido para-toluenossulfônico, indica uma possibilidade teórica de que durante a síntese do solvente eutético, o ânion cloreto livre reagisse com o próton da espécie ácida formando cloreto de hidrogênio. Desta forma, o solvente eutético não apresentaria o ânion cloreto em sua composição. A importância de um teste verificando a presença ou ausência do ânion cloreto nos solventes eutéticos tornou-se evidente após alguns resultados experimentais, sendo que no caso em que foi sintetizada a mistura entre cloreto de colina e TsOH (1:2), observou-se a liberação de gás durante a reação. Deste modo, após a síntese dos solventes eutéticos, estes fatores influenciaram na realização de um teste qualitativo para observação de íons cloreto nos solventes eutéticos avaliados nesta Tese. Um teste eficiente e rápido para identificação da presença destes íons consiste na adição de uma solução de nitrato de prata, a qual na presença de íons cloreto resultará na precipitação de cloreto de prata. Em todas as misturas avaliadas nesta Tese, a adição de uma solução de nitrato de prata 10 % resultou na formação de cloreto de prata (precipitado branco), conforme apresentado na Figura 4.



Figura 4. Foto referente à formação de cloreto de prata (precipitado branco) nos solventes eutéticos através da adição da solução de nitrato de prata 10%.

3.2.2. Ressonância magnética nuclear (¹H, ¹³C, ³⁵CI)

Conforme mencionado acima, a presença de íons cloreto foi confirmada através do teste com solução de nitrato de prata. Neste contexto, a determinação do deslocamento químico do íon cloreto pode ser realizada através da técnica de RMN de ³⁵CI. A literatura apresenta somente um artigo [5] com determinação de deslocamento químico de íon cloreto em solvente eutético. No trabalho publicado na literatura, o íon cloreto da mistura entre cloreto de colina e uréia (1:2) apresentou deslocamento químico em 44,49 ppm na forma de um sinal alargado, empregando o cloreto de sódio como referência. Sinais de íons cloreto em RMN de ³⁵CI apresentam-se na região de 0-200 ppm. Deste modo, perclorato de potássio foi empregado como referência (sinal em 1007 ppm) para evitar a proximidade do sinal do íon cloreto da amostra com o da referência. Neste trabalho, inicialmente, as amostras foram realizadas empregando água destilada como solvente. Primeiramente, o RMN de ³⁵Cl da água destilada foi realizado para garantir que não havia a presença de íons cloreto. Neste caso, nenhum sinal foi detectado, o que implica a ausência deste tipo de íon na água destilada utilizada. Em seguida, a análise de RMN de ³⁵CI foi realizada para a amostra com o cloreto de colina. Este componente apresentou um único sinal com deslocamento químico em 8,27 ppm. Logo após, as amostras das misturas de cloreto de colina com diferentes espécies

doadoras de ligação de hidrogênio foram analisadas por RMN de ³⁵Cl e, em todos os casos, a presença do pico referente ao íon cloreto foi constatada e o deslocamento químico foi determinado.

Do mesmo modo que a técnica de RMN de ³⁵Cl, os experimentos de RMN de ¹H e ¹³C possibilitam a caracterização e atribuição dos sinais referentes a estrutura dos solventes eutéticos. Nesta Tese, o solvente utilizado em todas as amostras de RMN de ¹H e ¹³C das misturas de ChCl:HBD foi o DMSO-*d*₆. Os deslocamentos químicos obtidos por RMN de ¹H e ¹³C referente a essas misturas encontram-se abaixo na Tabela 5. Todos os compostos avaliados apresentaram deslocamentos químicos condizentes com as estruturas propostas.

Tabela 5. Deslocamentos químicos de ¹H, ¹³C e ³⁵Cl referente aos solventes eutéticos.

Estrutura	RMN ¹ H, δ, J _{H-H} (Hz)	RMN ¹³ C, δ	RMN ³⁵ CI,
			δ
1 0	3,14 (s, 9H, H1), 3,44 (t,	53,6 (C1), 53,6	3,35
$\begin{array}{c}1 & ^{\Pi^{3}}1 & 5 \\ H_{3}C - N - CH_{3} & H_{3}N & 6 \\ \end{array}$	2H, H2), 3,82 (t, 2H, H3),	(C1), 53,6 (C1),	
$2\langle \Theta \rangle$ $\Theta \rangle$ 1200 0 1012	5,47 (m, 9H, H5, H4).	55,5 (C2), 67,4 (t,	
$HO_4 \qquad \begin{array}{c} HO_4 \\ & 5 \end{array} \qquad \begin{array}{c} HO_2 \\ & 5 \end{array}$		C3), 160,7 (C6).	
1	3,15 (s, 9H, H1), 3,27-	53,6 (C1), 53,6	2,68
1 - 1 - 1 - 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 =	3,36 (m, 4H, H6), 3,40	(C1), 53,7 (C1),	
² 2	⁺ (m, 1H, H7), 3,40-3,45 (t,	55,5 (C2), 63,5	
HO ₄	2H, H2), 3,83 (m, 2H,	(C6), 67,4 (t, C3),	
·	H3), 4,45 (t, 2H, H5),	73,0 (C7).	
	4,50 (d, 1H, H8), 5,52 (t,		
	1H, H4).		
1 8	3,14 (s, 9H, H1), 3,27-	53,6 (C1), 53,7	1,45
$CH_3 $ 5 0H 5 1 HO 7 0I	_H 3,33 (t, 8H, H6), 3,36-	(C1), 53,7 (C1),	
$130 - 100 \text{ CH}^3$ $2\langle \Theta \rangle = 000 \text{ CH}^3$	3,40 (qui, 2H, H7), 3,42-	55,6 (C2), 63,5	
	_H 3,46 (m, 2H, H2), 3,83	(C6), 67,4 (t, C3),	
4 <u>6</u> 6	(m, 2H, H3), 4,45 (t, 4H,	73,0 (C7).	
	H5), 4,52 (d, 2H, H8),		



^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um espectrômetro BRUKER AVANCE II 400 (399,73 MHz para ¹H e 100,51 MHz para ¹³C) em DMSO-*d*₆ ou CDCl₃ como solvente. A numeração utilizada nas estruturas da Tabela 5 foi apenas para atribuir os sinais de RMN.

3.2.3. Análises térmicas

O termo análise térmica é frequentemente usado para descrever técnicas analíticas experimentais, as quais investigam o comportamento de uma amostra em função da temperatura.

A análise termogravimétrica (TGA), termomecânica (TMA), mecânica dinâmica (DMA) e a Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC), são exemplos de técnicas de análise térmica [72].

Os métodos térmicos são muito utilizados em aplicações farmacêuticas [73], tanto no desenvolvimento de drogas quanto em processos industriais.

As análises de TGA e DSC apresentam inúmeras aplicações, dentre as quais pode-se destacar os estudos de cinética de decomposição [74], a determinação de pureza [75] e o comparativo de cristalinidade de produtos [52], no caso do TGA e, a construção de diagramas de fase [76, 77] e estudos envolvendo polimorfismo de compostos [78], no caso do DSC.

Tanto a técnica de TGA quanto a de DSC são amplamente empregadas na caracterização de compostos [75]. No que diz respeito a misturas eutéticas, as técnicas de DSC e TGA são amplamente empregadas para caracterizar os comportamentos térmicos [76, 77, 79, 80].

Inicialmente, as amostras das misturas de cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio foram submetidas à análise de TGA, a fim de obter dados relativos à estabilidade térmica das mesmas. As amostras foram avaliadas segundo a variação de massa em função da temperatura. Todas as amostras foram aquecidas até 900 °C empregando uma taxa de aquecimento de 10 °C/min, sob atmosfera de nitrogênio. O resultado da análise será apresentado sob a forma de um gráfico cuja abcissa contém os registros de temperatura e a ordenada, o percentual em massa perdido. A análise também possibilita identificar o número de etapas de decomposição das misturas e compará-los com os componentes individuais do mesmo, a fim de avaliar, se o número de etapas é mantido ou se ocorre variação.

Inicialmente, as análises de TGA foram realizadas e os valores obtidos para as temperaturas de decomposição de 5% da amostra ($T_{d5\%}$) e decomposição total (T_d) foram determinados. Nas Figuras 5-7 estão apresentados os termogramas da mistura ChCI:Uréia (1:2) e dos materiais de partida cloreto de colina e uréia, respectivamente. É possível observar que a $T_{d5\%}$, isto é, a temperatura na qual é observada 5 % de perda da massa de substância apresentou valores distintos para a mistura ChCI:Uréia (1:2) e seus componentes individuais. Comparando-se os termogramas da mistura ChCI:Uréia com os termogramas dos seus precursores, é possível observar que a mistura ChCI:Uréia (1:2) e o cloreto de colina apresentaram somente uma etapa de decomposição, enquanto que a uréia apresentou três etapas de decomposição. Com relação à temperatura inicial de decomposição, a mistura ChCI:Uréia (1:2) apresentou uma temperatura maior (180 °C) que a uréia (170 °C), porém menor que a do cloreto de colina (294 °C). Esses resultados comprovam que a estabilidade térmica da mistura formada é maior do que do HBD (uréia), porém menor que a do cloreto de colina.



Figura 5. Termograma de TGA da mistura ChCl:Uréia (1:2).



Figura 6. Termograma de TGA do Cloreto de colina.



Figura 7. Termograma de TGA da Uréia.

Basicamente, os resultados das análises de TGA para os solventes eutéticos apresentaram dois comportamentos. O primeiro comportamento foi obtido para os solventes eutéticos sintetizados utilizando o ácido malônico como HBD e para a mistura ChCI:ácido *para*-toluenossulfônico (1:2), sendo que a temperatura de decomposição 5% ($T_{d5\%}$) desses DES foram menores do que os valores determinados para os componentes individuais. O segundo comportamento foi obtido para os DES sintetizados a partir de uréia, glicerol, etilenoglicol e para a mistura ChCI:ácido *para*-toluenossulfônico (1:1), sendo que nestes casos a $T_{d5\%}$ do DES foi maior que do HBD e menor que do cloreto de colina.

Com relação ao número de etapas de decomposição, em todos os casos, o número de etapas do solvente eutético foi diferente do obtido para os componentes individuais. Nos casos dos solventes eutéticos empregando glicerol, etilenoglicol, ácido malônico ou ácido *p*-toluenossulfônico, duas ou três etapas de decomposição foram observadas, enquanto que seus precursores (cloreto de colina e o respectivo HBD) apresentaram somente uma etapa de decomposição, com exceção do ácido *para*-toluenossulfônico que apresentou duas etapas de decomposição. No caso da mistura ChCI:Uréia (1:2), o DES formado apresentou uma única etapa de decomposição, entretanto, a uréia apresentou três etapas de decomposição e o cloreto de colina uma única etapa com temperatura distinta. A partir dos dados apresentados na Tabela 6, pode-se concluir que todos os solventes eutéticos sintetizados nesta Tese apresentaram número de etapas e temperaturas de decomposição distintas dos materiais de partida, o que permite inferir que houve a formação de um novo material com comportamento térmico distinto.

Os dados que estão apresentados na Tabela 6 se referem à temperatura inicial de decomposição ($T_{d5\%}$), temperatura de decomposição (pico da primeira derivada) e temperatura final de decomposição dos materiais de partida e dos solventes eutéticos sintetizados nesta Tese.

Tabela 6. Temperaturas de decomposição^a T_{d5%} e T_d das espécies individuais e das misturas de cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio.

Material de Partida	T _{d5%} ^b (°C)	T _d ^c (°C)
Cloreto de Colina	294	319
Uréia	170	235/342/403
Glicerol	148	224
Etilenoglicol	73	161
Ácido Malônico	150 177	
Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico	120 119/256	
Mistura	T _{d5%} ^b (°C)	T _d ^c (°C)
ChCl:Uréia (1:2)	180	278
ChCl:Glicerol (1:1)	186	236/277
ChCl:Glicerol (1:2)	163	221/272/306
ChCI:Etilenoglicol (1:1)	76	163/266/303
ChCI:Etilenoglicol (1:2)	112	157/263/301
ChCl:Ácido Malônico (1:1)	125	153/197/307
ChCl:Ácido Malônico (1:2)	120	153/198/237/301
ChCl:TsOH (1:1)	248	112/292/346
ChCl:TsOH (1:2)	118	116/293/344

^a A temperatura de decomposição foi determinada por TGA, com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min, sob fluxo de N₂. $^{\rm b}$ T_{d5%} é a temperatura na qual houve uma perda de 5 % da massa do composto.

^c T_d de cada etapa de decomposição.

A seguir, as análises térmicas de DSC foram realizadas com o objetivo de caracterizar os comportamentos exotérmicos, endotérmicos e transições vítreas das misturas de cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio. Os valores obtidos para as temperaturas de fusão (T_f), cristalização (T_c) e transição vítrea (T_g) estão apresentados na Tabela 7.

Um termograma de DSC resultante de um experimento para uma amostra da mistura ChCl:Uréia (1:2) é representada na Figura 8 a fim de ilustrar os comportamentos térmicos que podem estar presentes neste tipo de análise. O comportamento I apresenta um desvio da linha base, atribuído a uma transição vítrea (T_g). O comportamento II é um pico exotérmico, atribuído a uma cristalização. O comportamento III é um pico endotérmico, sendo que este representa a fusão do composto.



Figura 8. Termograma de DSC da mistura ChCl:Uréia (1:2). I) alteração na linha base; II pico exotérmico (cristalização); III) pico endotérmico (fusão).

As análises de DSC foram conduzidas utilizando a taxa de aquecimento de 10 °Cmin⁻¹ para os materiais de partida (cloreto de colina, uréia, glicerol, etilenoglicol, ácido malônico e ácido *p*-toluenossulfônico). Os solventes eutéticos foram caracterizados empregando uma taxa de aquecimento de 1 °Cmin⁻¹ com três ciclos de aquecimento e resfriamento durante as análises. Todas as análises foram inicialmente resfriadas a -80 °C antes do aquecimento. As Figuras 9, 10 e 11 abaixo representam os termogramas de DSC obtidos através das análises das amostras de cloreto de colina, uréia e ChCI:Uréia (1:2), respectivamente. A amostra de uréia apresentou uma cristalização em 82 °C durante o resfriamento e uma fusão em 134

°C durante o aquecimento. O cloreto de colina apresentou somente uma fusão em 313 °C, enquanto que a mistura ChCI:Uréia (1:2) apresentou uma transição vítrea em -68 °C, cristalizou em -12 °C e fundiu em 22 °C durante o aquecimento. A mistura ChCI:Uréia (1:2) apresentou um ponto de fusão menor que o obtido para os componentes individuais (ChCI e Uréia), caracterizando a formação de uma mistura eutética. Este comportamento é semelhante ao dado já existente na literatura, onde foi observada uma cristalização em -23 °C e uma fusão em 25 °C [76]. O comportamento de transição vítrea não foi observado no trabalho encontrado na literatura porque a faixa de temperatura avaliada no estudo foi de -60 a 60 °C, sendo que a transição vítrea da mistura aparece em -68 °C.



Figura 9. Termogramas de DSC da Uréia.



Figura 10. Termograma de DSC do cloreto de colina.



Figura 11. Termograma de DSC da mistura ChCI:Uréia (1:2).

A seguir, os materiais de partida (etilenoglicol, ácido malônico, ácido *p*toluenossulfônico e glicerol) foram analisados por DSC. Três comportamentos distintos foram observados nesses compostos: somente fusão, no caso do cloreto de colina (313 °C, Tabela 7); cristalização e fusão, nos casos da uréia (82 °C e 134 °C, Tabela 7) etilenoglicol (-45 °C e -15 °C, Tabela 7), ácido malônico (105 °C e 135 °C, Tabela 7) e ácido *p*-toluenossulfônico (94 °C e 105 °C, Tabela 7), respectivamente; somente transição vítrea, no caso do glicerol (13 °C, Tabela 7).

Com relação às misturas de cloreto de colina com as diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio, as análises de DSC apresentaram quatro comportamentos distintos, são eles: somente transição vítrea; cristalização e fusão; cristalização, transição vítrea e fusão; nenhum evento térmico. Conforme apresentado anteriormente, o DES contendo uréia foi o único que apresentou três eventos térmicos (cristalização, transição vítrea e fusão). As misturas ChCl:Glicerol (1:1) e ChCl:TsOH (1:1) apresentaram dois eventos térmicos (cristalização e fusão). No primeiro caso, o DSC apresentou uma cristalização em 3°C e uma fusão em 29 °C durante o aquecimento. Comparando os pontos de fusão dos materiais de partida e da mistura, pode-se notar que a mistura fundiu numa temperatura localizada entre as obtidas pelos componentes individuais. O resultado obtido é diferente do obtido na literatura, sendo que a literatura apresenta uma fusão em 8 °C [78]. No segundo caso, a temperatura de fusão se encontra bem abaixo dos valores determinados para os componentes individuais (ChCl: 313 °C e TsOH: 105 °C). As misturas ChCI:Etilenoglicol (1:1), ChCI:Ácido malônico (1:1 e 1:2) e ChCI:TsOH (1:2) apresentaram somente transição vítrea, indicando que estes solventes são predominantemente amorfos e pouco cristalinos. Finalmente, as misturas ChCl:Glicerol (1:2) e ChCl:Etilenoglicol (1:2) não apresentaram nenhum comportamento térmico.

Com relação à mistura ChCI:ácido malônico (1:1), a literatura apresenta um estudo do comportamento térmico [76], sendo que os resultados obtidos por DSC também não apresentaram fusão. Segundo os autores, a mistura apresentou uma transição vítrea próximo a -50 °C. Os autores propõem que a alta viscosidade da amostra pode ter dificultado a nucleação e, consequentemente, o crescimento do cristal durante o aquecimento, ocasionando somente a aparição de transição vítrea. A mistura entre ChCI:TsOH (1:2) apresentou somente uma transição vítrea em -28 °C. Nestes casos, as análises de DSC não detectaram comportamento de fusão,

entretanto, estas misturas são eutéticas. Segundo a definição encontrada no *Compendium of Chemical Terminology* da IUPAC (*Gold Book*) [81] quando uma reação eutética ocorre entre duas fases sólidas durante o aquecimento de um sistema, somente uma única fase líquida é produzida. O uso desta premissa e o fato de ambas as misturas ChCI:ácido malônico (1:1 ou 1:2) serem líquidas e os respectivos materiais de partida sólidos, pode-se concluir que ambas as misturas são eutéticas.

Tabela 7. Temperaturas de fusão (T_f), cristalização (T_c) e transições vítreas (T_g) das espécies individuais e das misturas de cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio obtidos por DSC^a no primeiro ciclo de aquecimento.

Material de Partida	T _f (°C)	T _c (°C)	T _g (°C)
Cloreto de Colina	313	-	-
Uréia	134	82	-
Glicerol	-	-	13
Etilenoglicol	-15	-45	-
Ácido Malônico	135	105	-
TsOH	105	94	-
Misturas	T _f (°C)	T _c (°C)	T _g (°C)
ChCl:Uréia (1:2)	22	-12	-68
ChCI:Glicerol (1:1)	29	3	-
ChCI:Glicerol (1:2) ^b	-	-	-
ChCI:Etilenoglicol (1:1)	-	-	-16
ChCI:Etilenoglicol (1:2) ^b	-	-	-
ChCl:Ácido Malônico (1:1)	-	-	-24
ChCl:Ácido Malônico (1:2)	-	-	-64/-27
ChCl:TsOH (1:1)	-23	-78	-
ChCI:TsOH (1:2)	-	-	-28

^a Os comportamentos térmicos foram determinados por DSC a uma taxa de 10 °C min⁻¹ para os materiais de partida e 1 °C min⁻¹ para as misturas. Tanto os materiais de partida quanto para as misturas foram efetuados três ciclos de aquecimento e resfriamento. ^b Não foi detectado nenhum comportamento térmico.

3.2.4. Análise quantitativa de íon cloreto por espectrometria de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente (ICP-AES)

A identificação do íon cloreto através do teste com cloreto de prata e por RMN nos forneceu somente a informação qualitativa de que o mesmo estava presente, entretanto, não possibilita a quantificação este íon. Apesar desse problema, estudos quantitativos de íons cloreto em solventes eutéticos ainda são inexistentes na literatura. Nesse sentido, a técnica de Espectrometria de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente (ICP-AES) é uma técnica amplamente utilizada na literatura para determinação de cloretos [82, 83] e, por isso, foi escolhida para a quantificação. Neste estudo, devido a maior possibilidade de formação de cloreto de hidrogênio, somente os HBDs com hidrogênio ácido (ácido malônico e TsOH) foram avaliados. Os dados obtidos para a quantificação de cloreto nas misturas ChCI:ácido malônico (1:2) e ChCI:TsOH (1:2) foram determinados numa concentração de µg g⁻¹ e encontram-se na Tabela 8 abaixo, juntamente com os valores de desvio padrão e coeficiente de variância.

Tabela 8. Resultados para determinação de Íon Cloreto por ICP-AES para as misturas ChCI:Ácido Malônico (1:2) e ChCI:TsOH (1:2).

DES	Média	Desvio	Coeficiente de
	(µg g⁻¹)	Padrão	Variância (%)
		(µg g⁻¹)	
ChCI:Ácido Malônico (1:2)	102378	2359	2,3
ChCI:TsOH (1:2)	11550	549	4,8

No caso da mistura ChCI:TsOH (1:2), 83 % da massa de cloreto reage com o hidrogênio ácido do TsOH e torna-se cloreto de hidrogênio. A partir disso, determinou-se que a real estrutura do solvente eutético ChCI:TsOH (1:2) apresenta uma mistura entre a forma ácida (Forma I) e a sua base conjugada (Forma II), conforme apresentado na Figura 12 abaixo:



Figura 12. Estrutura da mistura ChCI:TsOH (1:2).

Em contrapartida, a análise com a mistura ChCI:Ácido Malônico (1:2) mostrou que a mistura permanece com o íon cloreto de modo integral, sem liberação de cloreto de hidrogênio. Isso mostra um efeito provavelmente relacionado ao pka do HBD.

3.3. APLICAÇÃO DOS SOLVENTES EUTÉTICOS EM REAÇÕES ORGÂNICAS ENVOLVENDO SÍNTESE E DERIVATIZAÇÃO DE HETEROCICLOS

Nesta apresentada nomenclatura seção será а dos precursores ßdimetilaminovinilcetonas (enaminonas) produtos 2-(metiltio)-7-(1a-k) е aril(heteroaril)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinas (2a-h), 1,1-dimetiletil-5-aril-pirazóis (3a, 3b, 3i), 3,5-dimetil-1*H*-pirazóis *N*-substituídos (4a-b), 1-benzil-4-fenil-triazol (5a), (1-alquil(aril)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(aril)metanona (**6a-c**, **6e-f**, **6i-k**, **7a**, **8a**, **9a**) sintetizados neste trabalho, bem como a apresentação de dados de caracterização dos compostos através de RMN ¹H e ¹³C, espectrometria de massas e difratometria de raios-x referente aos produtos formados.

3.3.1. Numeração e nomenclatura dos compostos

A numeração dos reagentes e produtos obtidos neste trabalho é apresentada no **Esquema 28.** De forma resumida, foi estabelecida a seguinte numeração: enaminonas (**1a-k**), 2-(metiltio)-7-aril(heteroaril)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinas (**2a-h**), 1,1-dimetiletil-5-aril-pirazóis (**3a-c**), 3,5-dimetil-1*H*-pirazóis *N*-substituídos (**4a-b**),

1-benzil-4-fenil-triazol (**5a**), (1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(aril)metanonas (**6a-c, 6e-f, 6i-k, 7a, 8a, 9a**). Os compostos sintetizados neste trabalho foram nomeados utilizando-se a nomenclatura de Hantzsch-Widman [84], conforme apresentado nas Tabelas 9, 10, 11, 12, 13 e 14.



Esquema 28
Composto	Estrutura	Nomenclatura
1 ^a	O N CH ₃ CH ₃	(<i>E</i>)-1-fenil-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona
1b	Me CH ₃	(<i>E</i>)-3-(dimetilamino)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona
1c	MeO CH ₃	(<i>E</i>)-3-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona
1d	F CH3	(<i>E</i>)-1-(4-fluorfenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona
1e	Br CH ₃	(<i>E</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona
1f	O N ^{-CH₃} CH ₃	(E)-1-(4-iodofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona
1g	S CH ₃	(<i>E</i>)-3-(dimetilamino)-1-(tien-2-il)prop-2-en-1-ona
1h	O O CH ₃	(<i>E</i>)-3-(dimetilamino)-1-(fur-2-il)prop-2-en-1-ona
1i	O O ₂ N O O ₂ N CH ₃	(E)-3-dimetilamino-1-(4-nitrofenil)-2-propen-1-ona
1j	O N-CH ₃ CH ₃	(E)-3-dimetilamino-1-(naft-2-il)-2-propen-1-ona

Tabela 9 - Nomenclatura dos compostos **1a-k**.



(E)-3-dimetilamino-1-(4-bifenil)-2-propen-1-ona

Composto	Estrutura	Nomenclatura
2a	H ₃ C N N	7-fenil-2-(metiltio)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
2b	H ₃ C, N, N, N-N, CH ₃	7-(4-metilfenil)- 2-(metiltio)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina
2c	H ₃ C S N-N OCH ₃	2-(metiltio)-7-(4-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina
2d	H ₃ C, N N N-N F	7-(4-fluorofenil)-2-(metiltio)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina
2e	H ₃ C, N N N-N Br	7-(4-bromofenil)-2-(metiltio)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina
2f	H ₃ C, N N S N N	7-(4-iodofenil)-2-(metiltio)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina

Tabela 10 - Nomenclatura dos compostos 2a-h.



Composto	Estrutura	Nomenclatura
3a	N H ₃ C CH ₃	5-fenil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3b	H_3C	1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
3i	O ₂ N N CH ₃ H ₃ C CH ₃	1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 11 - Nomenclatura dos compostos 3a, 3b, 3i.



Tabela 12 - Nomenclatura dos compostos 4a, 4b.

Tabela 13 - Nomenclatura do c	composto 5a .
-------------------------------	----------------------

Composto	Estrutura	Nomenclatura
5a	N N N N	1-benzil-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol



Tabela 14 - Nomenclatura dos compostos 6a-c, 6e-f, 6i-k, 7a, 8a, 9a.



3.3.2. Síntese e identificação de 2-(metiltio)-7-aril(heteroaril)-[1,2,4]triazolo [1,5a]pirimidinas (2a-h)

Neste trabalho, misturas compostas por um sal de amônio quaternário (cloreto de colina) e diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio serão aplicadas como solventes na síntese de 2-metiltio-7-aril(heteroaril)-1,2,4-triazolo[1,5a]pirimidinas (**2a-h**) através da reação de ciclocondensação entre enaminonas (**1a-h**) e 3-amino-5-metiltio-1*H*-1,2,4-triazol em banho de óleo. Além disso, estes resultados serão comparados e discutidos com os obtidos com solventes moleculares e líquidos iônicos.

Inicialmente, a reação modelo entre a enaminona **1a** e o 3-amino-5-metiltio-1*H*-1,2,4-triazol para obtenção do produto **2a** foi empregada na otimização para determinação do melhor solvente, conforme apresentado a seguir (**Esquema 29**).



i: Banho de Óleo, solvente

Esquema 29

Os resultados obtidos empregando solventes moleculares, líquidos iônicos e misturas de cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio estão apresentados na tabela abaixo (Tabela 15) e os efeitos destes solventes serão discutidos a seguir. As reações foram realizadas empregando a seguinte proporção molar: 1:1.2:1 (Enaminona:3-amino-5-metiltio-1*H*-triazol:solvente), com exceção dos casos em que solventes moleculares (ácido acético ou etanol) foram avaliados. Nestes casos, foram utilizados 2 mL de solvente.

A primeira condição de reação avaliada foi realizada usando 2 mL de ácido acético em refluxo durante 2,5 horas (150 min), obtendo rendimentos satisfatórios (entrada 1, Tabela 15). Em seguida, a reação foi conduzida sob refluxo de etanol,

entretanto, neste caso, material de partida foi obtido juntamente com o produto, provavelmente devido a baixa temperatura de reação (entrada 2, Tabela 15). A mesma reação foi realizada em líquidos iônicos com o propósito de comparar os resultados obtidos com solventes moleculares, porém os rendimentos foram similares no caso do [HMIM][Tsa] e material de partida foi obtido juntamente com o produto no caso do [BMIM][BF₄] (entrada 3-4, Tabela 15). Na próxima etapa, misturas contendo cloreto de colina (ChCl) com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio (HBDs) foram testadas a fim de avaliar o potencial dessas espécies como meio de reação e, concomitantemente, verificar se a alta regioseletividade seria mantida. Primeiramente, os HBDs empregados foram uréia, glicerol ou etilenoglicol, mas material de partida foi obtido juntamente com o produto em todas as proporções utilizadas das misturas de ChCl com estes HBDs (entrada 5-9, Tabela 15). Contudo, a reação somente apresentou bom rendimento associado a baixo tempo de reação quando a espécie doadora de ligação de hidrogênio empregada possuía características ácidas. Desta forma, as misturas de ChCl com TsOH ou ácido malônico em uma razão 1:2 (ChCl:HBD) apresentaram um decréscimo significativo no tempo de reação para 5 minutos (entrada 10-11, Tabela 15), além de manter a alta regioseletividade. Em contrapartida, a diminuição da proporção utilizada das espécies ácidas (1:1 ChCl:HBD) resultou na sobra de material de partida em ambos os casos (entrada 12-13, Tabela 15). A partir do resultado obtido com a mistura ChCI:TsOH (1:2), decidiu-se investigar se este resultado seria um efeito da catálise ácida através do emprego de 2 equivalentes de TsOH, contudo, constatou-se que utilizando somente a espécie ácida na reação não foi o suficiente (entrada 14, Tabela 15) para obtenção de rendimento semelhante ao da entrada 11, Tabela 15. A reação com 2 equivalentes de TsOH só obteve rendimento semelhante após o aumento do tempo para 10 minutos (entrada 15, Tabela 15). Finalmente, avaliamos a influência de 1 equivalente de ChCl ou ausência de qualquer aditivo na reação, sendo que em ambas condições foram obtidas a mistura de material de partida e o produto 2a (entrada 16-17, Tabela 15).

Entrada	Tempo	Temperatura	Solvente	Rendimento
	(min)	(°C)		(%) ^a
1	150	120	AcOH ^b	94
2	150	80	EtOH ^b	53:25 °
3	150	120	[HMIM][Tsa]	88
4	150	120	[BMIM][BF ₄]	52:28 ^c
5	150	120	ChCl:Uréia (1:2)	60:26 ^c
6	150	120	ChCI:Glicerol (1:1)	40:55 ^c
7	150	120	ChCl:Glicerol (1:2)	48:39 ^c
8	150	120	ChCI:Etilenoglicol (1:1)	32:62 ^c
9	150	120	ChCI:Etilenoglicol (1:2)	42:48 ^c
10	5	120	ChCl:Ác. Malônico (1:2)	87
11	5	120	ChCl:TsOH (1:2)	90
12	5	120	ChCl:Ác. Malônico (1:1)	38:45 ^c
13	5	120	ChCl:TsOH (1:1)	49:37 ^c
14	5	120	2 Equiv TsOH	58:33 ^c
15	10	120	2 Equiv TsOH	91
16	5	120	-	12:68 ^c
17	5	120	1 Equiv ChCl	20:56 ^c

Tabela 15 – Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto 2a.

^a Rendimento referente após a extração da reação. ^b 2 mL.

[°] Proporção **2a:1a** observada por RMN de ¹H após a extração.

Após obter a melhor condição de reação, nós investigamos o escopo da reação de ciclocondensação de várias enaminonas (1a-h) com 3-amino-5-metiltio-1H-1,2,4-triazol na condição pré-estabelecida (5 min, 120°C, Esquema 30). As triazolopirimidinas (2a-h) foram obtidas com rendimentos bons a excelentes (82-98%).



i: ChCl:TsOH (1:2), 120°C;

Produto	R	Rendimento (%) ^a
2a	C_6H_5	90
2b	$4-H_3CC_6H_4$	91
2c	$4-H_3COC_6H_4$	98
2d	$4-FC_6H_4$	91
2e	$4-BrC_6H_4$	94
2f	$4-IC_6H_4$	95
2g	Tien-2-il	82
2h	Fur-2-il	84

^a Rendimento referente ao produto isolado.

Esquema 30

A Tabela 16 apresenta os dados físicos referentes aos compostos **2a-h**, tais como ponto de fusão, fórmula molecular e as massas de alta resolução calculadas e determinadas experimentalmente para os compostos.

Composto	p.f. (°C) ^a	Fórmula Molecular	Massa de Alta Resolução
		(g mol⁻¹)	Calc./Exp.
2a	113-116	$C_{12}H_{10}N_4S$	243.0704/243.0714
2b	146-149	$C_{13}H_{12}N_4S$	257.0860/257.0873
2c	121-124	$C_{13}H_{12}N_4OS$	273.0810/273.0814
2d	163-165	$C_{12}H_9FN_4S$	261.0610/261.0614
2e	215-217	$C_{12}H_9BrN_4S$	320.9809/320.9817
2f	208-211	$C_{12}H_9IN_4S$	368.9670/368.9676
2g	153-156	$C_{10}H_8N_4OS$	233.0497/233.0263
2h	90-92	$C_{10}H_8N_4S_2$	249.0268/249.0263

Tabela 16. Dados físicos e Massas de Alta Resolução das 2-metiltio-7aril(heteroaril)-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidinas **2a-h**.

^a Os Pontos de fusão foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF-302.

A revisão da literatura nos permitiu constatar que a mistura ChCI:TsOH (1:2) ainda não havia sido utilizada com sucesso em reações orgânicas. O uso desse solvente eutético foi eficiente na obtenção de triazolopirimidinas em tempo reduzido com alto rendimento e alta regioseletividade. Além disso, o uso do DES possibilitou a criação de uma metadologia com *work-up* simples usando um solvente sintetizado a partir de componentes baratos.

3.3.2.1. Mecanismo de Reação

O mecanismo de reação abaixo foi proposto com base nos cálculos teóricos realizados no programa Gaussian09. Inicialmente, as geometrias dos reagentes, intermediários e produtos foram otimizadas no nível de teoria B3LYP/cc-pVTZ, além da utilização de cálculos de frequência harmônica a fim de analisar se as geometrias estão na energia potencial mínima.

A reação entre enaminonas (**1a-h**) e 3-amino-5-metiltio-1*H*-1,2,4-triazol podem resultar em quatro produtos diferentes: 5-aril(heteroaril)- 3-metiltio-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirimidina (estrutura I); 7-aril(heteroaril)- 3-metiltio-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirimidina (estrutura II); 7-aril(heteroaril)- 2-metiltio-1,2,4-triazolo[1,5-*a*] (estrutura IV). A reação

modelo com a enaminona **1a** foi escolhida para investigar e provar a formação preferencial da estrutura III. As possíveis estruturas formadas a partir desta reação estão apresentadas na Figura 13.



7-fenil-2-(metiltio)-[1,2,4]triazold[1,5-a]pirimidina ESTRUTURA III

7-fenil-3-(metlltio)-[1,2,4]triazold[4,3-a]pirimidina ESTRUTURA II

5-fenil-2-(metiltio)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina ESTRUTURA IV

Figura 13. Possíveis produtos formados na reação entre a enaminona **1a** e o 3amino-5-metiltio-1*H*-1,2,4-triazol.

Inicialmente, a condição cinética foi avaliada através dos coeficientes e energia HOMO-LUMO. As estruturas, energias e coeficientes de HOMO para os quatro tautômeros possíveis do 3-amino-5-metiltio-1*H*-1,2,4-triazol são mostrados no **Esquema 31**. A presença de ácido na reação foi crucial para a obtenção rápida do produto. Por isso, acredita-se que a enaminona deve estar protonada. As energias e coeficientes de LUMO da enaminona e enaminona protonada estão mostrados no **Esquema 32**.

De acordo com as energias HOMO-LUMO dos **Esquemas 31** e **32**, as espécies mais reativas são o tautômero **2** (maior energia de HOMO, -0.205 u.a.) e a enaminona protonada (menor energia de LUMO, -0.231 u.a.). Os coeficientes de HOMO-LUMO mostram que o N1 do tautômero II atacaria o carbono carbonílico ($C_{c=0}$) e o N2 atacaria o carbono beta (C_{β}) levando a formação do isômero 1,5 (estrutura IV).



Tautômero	Energia	Coeficiente	Coeficiente	Coeficiente	Coeficiente
	HOMO	de HOMO	de HOMO	de HOMO	de HOMO
	(u.a.)	(N1)	(N2)	(N3)	(N4)
1	-0.209	0.105	0.138	0.198	0.005
2	-0.205	0.228	0.215	0.184	0.127
3	-0.228	0.243	0.198	0.164	0.144
4	-0.214	0.132	0.157	0.155	0.011

Esquema 31



Esquema 32

Devido ao fato deste resultado não explicar a formação do isômero 1,7, a condição termodinâmica foi avaliada (segundo a estabilidade dos intermediários e produtos). Os dados de energia apresentados na Tabela 17 demonstram que o intermediário V é o mais estável indicando que primeiramente ocorre o ataque do N1 no carbono beta (C_{β}), o qual torna possível a formação de dois produtos: ataque do N2 ou N4 ao carbono carbonílico ($C_{c=0}$) resultando nas estruturas III e I, respectivamente descritas na Figura 13. Entre esses dois produtos, a formação do produto III é favorecida pela menor energia apresentada por este composto. Estes dados teóricos estão de acordo com os dados experimentais obtidos neste trabalho. Assim, os cálculos teóricos demonstraram que a reação em estudo é governada por condições termodinâmicas.

Tabela 17. Dados de energia obtidos para os cálculos de possíveis intermediários e produtos obtidos na reação entre a enaminona **1a** e o 3-amino-5-metiltio-1*H*-1,2,4-triazol.

Intermediário	Ataque	Estrutura	ΔΕ
			(kcal.mol⁻¹) [*]
I	N= O HN NH Ph CH ₃	$\begin{array}{c} H \\ P \\ H \\ H$	13,71
II	N HN HN NH H NH CH ₃ CH ₃ CH ₃ CH ₃ CH ₃	SCH ₃ HN NH HO N Ph CH ₃ CH ₃	10,47
III	N HN NH NH Ph CH ₃ CH ₃	HN HO Ph HO Ph HO CH ₃	10,70
IV	SCH ₃ O HN NH Ph CH ₃	0 Fh / N / SC H ₃ HN + HN (CH ₃) ₂	2,49
V	N HN NH NH CH ₃ CH ₃	HN-N HN-N SCH ₃ + HN(CH ₃) ₂	0
VI	N = O HN HN HN HN HN HN HN HN	Ph H ₃ CS + HN(CH ₃) ₂	5,04

* $\Delta E = [(E_{INTERMEDIÁRIO} - E_{INTERMEDIÁRIO} V) \times 627,5095]$ Kcal.

Um mecanismo proposto para a reação de obtenção do produto **2a** encontrase no **Esquema 33**. O mecanismo foi proposto com base nos cálculos teóricos e contabiliza o efeito de ambas as espécies (Forma I e II da Figura 13) da mistura ChCI:TsOH (1:2) na reação. Primeiramente, a enaminona **1a** é protonada pelo ácido *para*-toluenossulfônico (estrutura I). Logo após, a enaminona protonada é atacada no C β pelo N1 do aminotriazol do tautômero mais reativo (**2**), formando o intermediário (II) não isolável. Em seguida, o intermediário (II) sofre uma deslocalização eletrônica suprindo a deficiência eletrônica do átomo de oxigênio do grupo carbonila. Logo após, uma nova deslocalização eletrônica resulta na eliminação de dimetilamina e, consequentemente, a formação de um equilíbrio enamina-imina (estruturas IIIa e IIIb, respectivamente). Posteriormente, um ataque intramolecular do N2 do anel triazólico ocorre na carbonila protonada, formando o intermediário cíclico (IV). Após a eliminação de uma molécula de H₂O e regeneração do meio ácido (V), o produto representado na estrutura (VI) é formado. Além da catálise ácida, a mistura ChCI:TsOH (1:2) apresenta outro efeito nesta reação. Provavelmente, a presença da espécie desprotonada (Figura 13, Forma II) torna o meio mais polar, o qual provavelmente aumenta a velocidade da reação pelo efeito de solvatação.



Esquema 33

3.3.2.2. Dados de RMN (¹H, ¹³C)

A análise de RMN de ¹H foi empregada como ferramenta para identificar a formação do produto. No caso da reação modelo escolhida (**Esquema 29**) empregando a enaminona **1a**, após a extração do produto com clorofórmio, observou-se que o espectro de RMN de ¹H não apresentava os dupletos referentes aos hidrogênios da ligação dupla da enaminona (5,70 ppm e 7,79 ppm, respectivamente) e o sinal referente aos hidrogênios do grupo amino (-NC₂H₆) em 2,90-3,10 ppm também havia desaparecido. Este foi um indício de que algum produto estava sendo formado. No espectro de RMN de ¹³C, os sinais da carbonila (188,3 ppm), da ligação dupla carbono-carbono (92,0 ppm e 154,0 ppm, respectivamente) e do grupo $-NC_2H_6$ (36,9 e 44,3 ppm) também desapareceram após a reação, indicando que a enaminona **1a** foi consumida [85].

Os espectros de RMN de ¹H dos produtos **2a-h** apresentaram sinais referentes aos hidrogênios aromáticos (H5 e H6) da pirimidina apresentando-se como dupletos com deslocamento químico na região de 7,10-7,53 ppm e 8,64-8,83 ppm, respectivamente. Todos os compostos apresentaram as constantes de acoplamento para os hidrogênios H5 e H6 próximo a 5 Hz, o que caracteriza a formação do isômero com substituinte na posição 7- (conforme a Tabela 18). Estas constantes de acoplamento estão de acordo com dados da literatura [86], os quais afirmam que a regioquímica de compostos 5- ou 7- substituídos de triazolo[1,5-*a*]pirimidinas pode ser estabelecida por RMN de ¹H, sendo que a constante de acoplamento para compostos com substituinte na posição 5- tem o valor de 6,9-7,3 Hz, enquanto que o valor é de 4,2-4,8 Hz quando o substituinte se encontra na posição 7-.

Após identificar o isômero sintetizado e realizar a atribuição dos sinais referentes ao espectro do núcleo de ¹H para o produto **2b**, este composto foi escolhido para a realização dos experimentos de correlação HMQC (*Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence*) e HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) para uma correta atribuição dos sinais do núcleo de ¹³C.

O espectro HMQC do produto **2b** se encontra abaixo na Figura 14 e no Anexo 2. Este experimento permitiu confirmar qual hidrogênio está diretamente ligado a cada carbono. Por isso, os carbonos C12, C13, C6, C9, 10 e C5 foram atribuídos.



Figura 14. Espectro de correlação 2D HMQC do composto 2b.

O espectro HMBC do produto **2b** se encontra a seguir na Figura 15 e no Anexo 2. O espectro de HMBC permitiu confirmar com quais hidrogênios cada carbono acopla. Neste contexto, o carbono C8 foi atribuído devido ao acoplamento com os hidrogênios H5, H6, H9 e H10. O carbono C11 acoplou com os hidrogênios H9, H10 e H13. O carbono C7 acoplou com os hidrogênios H5, H6, H9 e H10. O carbono C3a acoplou somente com o hidrogênio H5 e o carbono C2 acoplou somente com o hidrogênio H12.



Figura 15. Espectro de correlação 2D HMBC do composto 2b.

A série das triazolopirimidinas **2a-h** apresentou dados de RMN de ¹H e ¹³C correspondente as estruturas propostas e os deslocamentos químicos com as respectivas atribuições dos sinais estão apresentados na Tabela 18. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C da série de triazolopirimidinas **2a-h** encontram-se no Anexo 1.

Produto	Estrutura	RMN ¹ H, δ, J _{H-H} (Hz)	RMN ¹³ C, δ (ppm)
2a	4 3N 39 N 5	2,73 (s, 3H, H12),	13,1 (C12), 108,8 (C6), 128,5 (C8),
	S-X-N-6	7,14 (d, 1H, H6, ${}^{3}J$ =	129,2 (C10), 129,4 (C9), 131,5
	$H_{3}C = 1 \\ 12 \\ 1 \\ 8 \\ 7 \\ 7 \\ 8 \\ 7 \\ 7 \\ 8 \\ 7 \\ 7$	4,7), 7,56-7,62 (m, 3H,	(C11), 146,0 (C7), 154,2 (C5),
	9	H10, H11), 8,11-8,14 (m,	156,3 (C3a), 167.3 (C2).
	11	2H, H9), 8,74 (d, 1H, H5,	
		$^{3}J = 4,7$).	
2b	³ _N 3а.N、5	2,39 (s, 3H, H13),	13,9 (C12), 21,5 (C13), 107,8 (C6),
		2,66 (s, 3H, H12),	126,7 (C8), 129,2 (C10), 129,5
	$H_{3}C = N + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 +$	7,07 (d, 1H, H6, ${}^{3}J$ =	(C9), 142,5 (C11), 146,9 (C7),
	9	4,7), 7,31 (d, 2H, H10, ³ J	153,4 (C5), 156,9 (C3a), 168,9
	10 13 11	= 8,0), 7,96 (d, 2H, H9,	(C2).
	CH3	^{3}J = 8,2), 8,63 (d, 1H,	
		H5, ${}^{3}J$ = 4,7).	
2c	34 N 33 N F	2,66 (s, 3H, H12), 3,83	13,9 (C12), 55,5 (C13), 107,1 (C6),
		(s, 3H, H13), 6,97 (d, 2H,	114,4 (C8), 121,9 (C10), 131,2
	$H_{3}C = \frac{1}{8}$	H10, ${}^{3}J$ = 9,1), 7,05 (d,	(C9), 146,7 (C11), 153,2 (C7),
	9	1H, H6, ${}^{3}J$ = 4,8), 8,08	157,2 (C5), 162,6 (C3a), 169,1
	11	(d, 2H, H9, ${}^{3}J = 9,1$),	(C2).
	OCH ₃ 13	8,59 (d, 1H, H5, ${}^{3}J$ =	
		4,8).	
2d	3 4 N 39 N F	2,67 (s, 3H, H8), 7,45-	13,8 (C12), 109,3 (C6), 116,1 (C8),
	12	7,47 (t, 2H, H9, ³ J = 8,9),	126,4 (C10), 132,6 (C9), 145,6
	$H_{3}C$ N 1×10^{-1}	7,52 (d, 1H, H6, ${}^{3}J$ =	(C11), 154,8 (C7), 156,8 (C5),
	9	4,8), 8,27-8,30 (m, 2H,	163,1 (3a), 167,9 (C2).
	<u>11</u>	H10), 8,82 (d, 1H, H5, ³ J	
	F	= 4,8).	

2e



^a Os espectros de RMN de ¹H foram registrados em espectrômetro BRUKER DPX 200 (200,13 MHz para ¹H) ou AVANCE II 400 (399,73 MHz para ¹H) em DMSO-*d*₆ ou CDCI₃ como solvente. Todos os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em espectrômetro AVANCE II 400 (100,51 MHz para ¹³C) em DMSO-d₆ ou CDCl₃ como solvente. A numeração utilizada nas estruturas da Tabela 18 foi apenas para atribuir os sinais de RMN.



3.3.2.3. Dados de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM)

As análises de CG-EM foram realizadas para comprovar a massa molecular dos produtos (**2a-h**), além de obter as quebras referentes a estes compostos. Os resultados estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19. Principais fragmentos ionizados obtidos para os produtos **2a-h** a uma energia de 70 eV.

Produto	EM ^a [m/z (%)]
2a	242 (M ⁺ , 100), 226 (2), 195 (21, -SCH ₃), 169 (1), 155 (31), 140 (3), 77 (12,
	-C ₆ H ₅), 47 (1, -SCH ₃)
2b	256 (M ⁺ , 100), 209 (32), 169 (20), 73 (18)
2c	272 (M ⁺ , 100), 257 (8, -CH ₃), 225 (15, -SCH ₃), 185 (16), 171 (4), 102 (4)
	77 (5)
2d	260 (M ⁺ , 100), 213 (19, -SCH ₃), 173 (36), 147 (11), 133 (9), 121 (7), 47 (5,
	-SCH ₃)
2e	322 (M ⁺ , 100), 273 (14, -SCH ₃), 261 (3), 233 (22), 207 (31), 193 (4), 180
	(5), 155 (10), 140 (5), 127 (7), 114 (14), 102 (14), 47 (5, -SCH ₃)
2f	368 (M⁺, 100), 281 (25), 241 (7), 73 (7)
2g	232 (M ⁺ , 100), 203 (13), 185 (7, -SCH ₃), 159 (3), 145 (26), 133 (4), 119 (4,
	-SCH ₃ , -C ₄ H ₃ O), 105 (3), 92 (5)
2h	248 (M ⁺ , 100), 201 (13, -SCH ₃), 175 (5), 161 (32), 135 (4), 121 (5), 108 (5),
	95 (2), 83 (1, C ₄ H ₃ S), 47 (1, -SCH ₃)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um Espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com injetor automático HP 6890.

3.3.2.4. Dados de Difratometria de Raios-X

A estrutura do composto **2b** foi caracterizada através do experimento de difração de Raios-X e o regioisômero obtido foi confirmado. A Figura 16 ilustra a projeção ORTEP do composto **2b**.



Figura 16. Projeção ORTEP obtido a partir da difração de Raios-X do monocristal do composto 2-metiltio-7-(4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina **2b** com elipsóides térmicas elaboradas em 50 % de probabilidade.

3.3.3. Síntese e Identificação de 1,1-dimetiletil- 5-aril-pirazóis (3a, 3b, 3i)

Neste trabalho, misturas compostas por um sal de amônio quaternário (cloreto de colina) e diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio serão aplicadas como solventes na síntese de 1,1-dimetiletil-5-aril-pirazóis (**3a, 3b, 3i**) através da reação de ciclocondensação entre enaminonas (**1a-h**) e cloridrato de *terc*-butilidrazina em banho de óleo e em micro-ondas. Além disso, estes resultados serão comparados e discutidos com os obtidos com solventes moleculares e líquidos iônicos. Inicialmente, a reação modelo entre a enaminona **1a** e o cloridrato de *terc*-butilidrazina para obtenção do produto **3a** foi empregada na otimização para determinação do melhor solvente (**Esquema 34**).



i: Banho de Óleo ou Micro-Ondas, DES

Esquema 34

A proporção molar utilizada na otimização empregando as misturas de cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio foi a seguinte: 1:1.2:1 (enaminona:hidrazina:solvente).

Algumas questões importantes que buscou-se investigar neste estudo são: qual meio de reação apresenta melhor resultado na reação avaliada em banho de óleo? Quando as micro-ondas foram empregadas como método de ativação, este comportamento se manteve? A utilização de solventes eutéticos em micro-ondas é possível? Qual a potência mínima necessária em cada reação para que a potência incidida sobre a reação mantenha-se constante durante o tempo de rampa até atingir a temperatura desejada? Com relação ao comportamento dos solventes eutéticos em micro-ondas, a sua eficiência no aquecimento é decorrente dos seus componentes individuais ou não? Comparado com outros meios de reação, o tempo que os solventes eutéticos necessitam para atingir a temperatura desejada foi maior ou menor? Em termos de economia de energia, qual meio de reação foi mais eficiente? Em termos de conversão dos materiais de partida em produto, qual meio de reação foi mais eficiente? Em termos de rendimento do produto, qual meio de reação foi mais eficiente? Em termos de rendimento do produto, qual meio de reação toi mais eficiente? Em termos de rendimento? A relação conversão x economia de energia x rendimento foi maior para qual meio de reação?

A literatura define que antes de realizar reações em micro-ondas é importante estabeler uma condição em banho de óleo [87]. Essa informação é importante para facilitar a otimização do tempo e temperatura reacional em micro-ondas.

Primeiramente, as reações foram realizadas em banho de óleo para determinar uma condição ideal neste método e, posteriormente, realizar os estudos em micro-ondas. A reação proposta já foi publicada anteriormente [88] pelo NUQUIMHE empregando líquidos iônicos como solvente. O trabalho já publicado na

literatura realizou a reação a 80°C durante 1h. Deste modo, a primeira condição de reação avaliada neste trabalho foi utilizando a mistura ChCl:Uréia (1:2) a 80°C durante 1 hora, entretanto, a sobra de material de partida foi observada na conversão, juntamente com o produto. O aumento do tempo de reação para 2 horas também não foi suficiente para o total consumo de 1a (entrada 1, Tabela 20). A conversão quantitativa empregando ChCI:Uréia foi alcançada somente após 2,5 horas (entrada 2, Tabela 20) com rendimento de 92 %. O emprego de alcoóis (etilenoglicol ou glicerol) com ChCl também foi avaliado como meio de reação. As reações com os solventes eutéticos ChCl:Glicerol (1:1 ou 1:2) apresentaram conversão quantitativa em menor tempo (1,5 horas) quando comparada a mistura ChCI:Uréia (1:2), porém o produto foi obtido em menor rendimento (85 % e 84 %, entrada 3-4, Tabela 20, respectivamente). Nos casos em que etilenoglicol foi empregado como HBD (entrada 5-6, Tabela 20), da mesma forma que as misturas entre ChCI:Glicerol (1:1 ou 1:2), a conversão quantitativa foi obtida em 1,5 horas (entrada 3-4, Tabela 20), entretanto, o rendimento obtido foi maior (88 % e 92 %, respectivamente) do que empregando o glicerol como HBD. Em seguida, a reação foi realizada com a mistura ChCI: TsOH (1:1 ou 1:2) como meio de reação, a qual diminuiu drasticamente os tempos de consumo de **1a** para 30 min (mistura 1:1) e, 5 min (mistura 1:2) (entradas 7-8, Tabela 20). Entretanto, a análise do espectro de RMN obtido na conversão possibilitou a identificação de um subproduto decorrente da quebra do grupo terc-butil, formando o 5-fenil-1H-pirazol. Apesar do rápido consumo de **1a**, a conversão no produto **3a** foi inferior aos obtidos com os outros solventes eutéticos (84 % e 77 %, respectivamente). Por conseqüência, o rendimento obtido após a extração foi baixo (63-67 %). Todavia, a mistura ChCl:ácido malônico (1:1) diminuiu o tempo de reação para 30 min (entrada 9, Tabela 20) e, para 5 min quando utilizada a mistura ChCI:Ácido Malônico (1:2) (entrada 10, Tabela 20) com rendimentos similares para ambos os casos (86 % e 87 %, respectivamente). O fato de que reações de ciclocondensação catalisadas por ácido empregando enaminonas como substratos já foram relatadas na literatura [89] sugere que talvez a espécie ácida do solvente eutético possa ser a única responsável pelos resultados obtidos. Deste modo, a reação foi realizada na presença de dois equivalentes de ácido malônico sob as mesmas condições e a reação apresentou conversão quantitativa, demonstrando que somente a presença do ácido é suficiente para a reação ocorrer em 5 minutos (entrada 11, Tabela 20).

No caso da condição sem solvente, a conversão foi de somente 59 % (entrada 12, Tabela 20). A reação com um equivalente de ChCl também não foi suficiente para a conversão total de **1a** (78 %, entrada 13, Tabela 20). Comparando os melhores resultados já publicados na literatura para esta reação [88] empregando solvente molecular (etanol) ou os líquidos iônicos ([BMIM][BF₄] ou [BMIM][OH]) (entrada 14-16, Tabela 20) com os obtidos neste trabalho, podemos notar que as misturas com ChCl e uréia, glicerol, etilenoglicol e TsOH foram menos eficientes na reação no que diz respeito a conversão no produto **3a**. Em contrapartida, as misturas entre ChCl:ácido malônico (1:1 e 1:2) apresentaram rendimento inferior, mas tempo reacional drasticamente reduzido. Estes resultados destacam que, com exceção da mistura ChCl:Ácido malônico (1:1 e 1:2), todos os outros solventes eutéticos foram menos eficientes que líquidos iônicos e solventes moleculares em método convencional na conversão para o produto **3a**.

Entrada	Tempo	Solvente	Conversão	Rendimento
	(min)		(%) ^a	(%) ^b
1	120	ChCl:Uréia (1:2)	93:7	84
2	150	ChCl:Uréia (1:2)	>99	92
3	90	ChCI:Glicerol (1:1)	>99	85
4	90	ChCI:Glicerol (1:2)	>99	84
5	90	ChCl:Etilenoglicol (1:1)	>99	88
6	90	ChCI:Etilenoglicol (1:2)	>99	92
7	30	ChCl:TsOH (1:1)	84:16	67 ^e
8	5	ChCI:TsOH (1:2)	77:23	63 ^e
9	30	ChCI:Ác. Malônico (1:1)	>99	86
10	5	ChCI:Ác. Malônico (1:2)	>99	87
11	5	2 Eq. Ác. Malônico	>99	84
12	60	-	59:41	-
13	90	1 Eq. ChCl	78:22	-
14	90	EtOH	>99	77 ^{c, d}
15	60	[BMIM][BF ₄]	>99	90

Tabela 20. Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto **3a** em banho de óleo.

16	60	[BMIM][OH]	-	85 ^d
----	----	------------	---	-----------------

^{*} Porcentagem e proporção **3a:1a** observada por RMN de ¹H na conversão.

^b Rendimento referente ao produto isolado.

^c 5 mL de solvente.

^d Condição de reação já publicada na literatura ref. [88].

^e Mistura do produto **3a**:1*H*-pirazol.

Após a otimização com aquecimento em banho de óleo, as reações empregando as micro-ondas foram iniciadas. A proporção molar utilizada na otimização foi 1:1.2:1 (enaminona:hidrazina:solvente).

É importante ressaltar que, em banho de óleo, as condições empregando as misturas ChCI:Ácido malônico (1:1 e 1:2) possibilitaram a obtenção do produto **3a** em pequeno tempo de reação, logo, não houve a necessidade de testá-las em micro-ondas. Sendo assim, somente as misturas de cloreto de colina com glicerol, etilenoglicol e uréia foram avaliadas para esta reação neste método.

Após alguns testes iniciais em micro-ondas, a necessidade de uma otimização dos parâmetros do equipamento ficou evidente. A potência máxima utilizada nas reações iniciais foi de 200 W. Neste caso, a potência que o equipamento iniciará irradiando as micro-ondas é controlada pelo algoritmo do programa. Entretanto, observou-se que nos casos em que o equipamento iniciava a irradiação com potência alta, a temperatura se elevava muito rapidamente, o que provocava um "overshooting" (ultrapassagem) da temperatura desejada para a reação, conforme observado na Figura 17. Como consegüência deste superaquecimento, o equipamento parava de irradiar as micro-ondas.



Figura 17. **a**) Gráfico de temperatura *vs*. tempo e **b**) Gráfico de potência *vs*. tempo para a reação de obtenção do produto **3a** utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) em micro-ondas utilizando potência máxima de 200W.

Em um segundo momento, uma otimização de diferentes potências foi realizada a fim de avaliar a eficiência de solventes moleculares, líquidos iônicos e solventes eutéticos na rampa de aquecimento. Para este fim, buscou-se determinar uma potência máxima permitida para que o equipamento a mantivesse constante durante o tempo de rampa, ou seja, a potência mínima necessária para atingir a temperatura desejada. Neste contexto, as reações em reator de micro-ondas foram realizadas permitindo que o equipamento pudesse irradiar somente a potência máxima de 7 W.

Sendo assim, a otimização para a escolha do melhor solvente eutético foi avaliada em micro-ondas juntamente com o comparativo com solventes moleculares e líquidos iônicos utilizando a reação modelo representada no **Esquema 34**.

Inicialmente, a mistura ChCI:Uréia (1:2) foi empregada como meio de reação a fim de encontrar uma condição em que houvesse conversão total e, posteriormente, comparar este resultado com os outros solventes. A condição inicial utilizada empregou a temperatura de 100 °C durante 1 minuto, entretanto, a conversão foi de 87 % (entrada 1, Tabela 21). O aumento da temperatura para 110°C resultou no aumento de conversão (96 %) (entrada 2, Tabela 21). Porém, a conversão quantitativa foi obtida somente quando a temperatura desejada foi de 120 °C em 1 minuto (entrada 3, Tabela 21). A empresa fabricante do reator de microondas fornece uma ferramenta que permite a confecção de gráficos de temperatura vs tempo e potência irradiada vs tempo. Esses gráficos permitem um melhor entendimento do comportamento de solventes eutéticos nas reações realizadas com irradiação de micro-ondas e, por isso, serão apresentados para todas as condições avaliadas para esta reação. A Figura 18 apresenta o comportamento do DES ChCI:Uréia (1:2) durante a reação na condição em 1 minuto a 120 °C.



Figura 18. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **3a** empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente.

As misturas de ChCl com Glicerol e Etilenoglicol nas proporções 1:1 ou 1:2 também foram avaliadas nas condições estabelecidas (1 minuto a 120 °C) com ChCl:Uréia (1:2). As misturas com ChCl:Glicerol (entrada 4-5, Tabela 21) apresentaram conversão quase quantitativas (98 e 99 %) e, bons rendimentos (82 e 83 %) após a extração, entretanto, inferiores ao encontrado com ChCl:Uréia (1:2). Além disso, o tempo de rampa para os DES com glicerol como HBD foram maiores que os determinados para a uréia, ou seja, há um maior gasto energético. As misturas com ChCl:Etilenoglicol (entrada 6-7, Tabela 21) apresentaram conversão quantitativa e bons rendimentos (89 e 90 %) mas também inferiores ao obtido com o DES sintetizado a partir da uréia como HBD. No que diz respeito ao gasto energético, estas misturas apresentaram desempenho semelhante ao DES ChCl:Uréia (1:2). Os comportamentos dos solventes eutéticos contendo etilenoglicol e glicerol como HBD durante a reação na condição em 1 minuto a 120 °C estão apresentados nas Figuras 19-22.



Figura 19. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **3a** empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente.



Figura 20. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **3a** empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente.



Figura 21. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **3a** empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente.



Figura 22. Gráfico de temperatura *vs*. tempo para a reação para obtenção do produto **3a** empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente.

Em seguida, o comparativo com solventes moleculares e líquidos iônicos foi avaliado. O [BMIM][BF4] e [HMIM][Tsa] foram escolhidos como líquidos iônicos e a acetonitrila e o etanol como solventes moleculares. Os resultados obtidos com esses solventes foram inferiores aos obtidos com a mistura de ChCI:Uréia (1:2). Com relação aos líquidos iônicos, o [BMIM][BF₄] alcançou um tempo de rampa (tempo necessário para alcançar a temperatura desejada) superior ao obtido pelos solventes eutéticos ChCI:Uréia (1:2) e ChCI:Etilenoglicol (1:1) e praticamente idêntico ao ChCl:Etilenoglicol (1:2). O aquecimento com [BMIM][BF4] só foi mais eficiente que os DES sintetizados utilizando o glicerol como HBD. Em contrapartida, o [HMIM][Tsa] apresentou um maior tempo de rampa de aquecimento, o que implica em maior gasto energético. O tempo de rampa do [HMIM][Tsa] foi maior do que todos os DES utilizados neste trabalho. As Figuras 23 e 24 apresentam o comportamento dos líquidos iônicos [BMIM[BF₄] e [HMIM][Tsa] durante a reação na condição em 1 minuto a 120 °C. Entretanto, apesar dos tempos de rampa serem superiores, ambos possibilitaram a conversão total da enaminona 1a (entrada 8-9, Tabela 21) com rendimentos inferiores ao DES com uréia.



Figura 23. Gráfico de temperatura *vs*. tempo para a reação de obtenção do produto **3a** empregando [BMIM][BF₄] como solvente.



Figura 24. Gráfico de temperatura *vs*. tempo para a reação de obtenção do produto **3a** empregando [HMIM][Tsa] como solvente.

Com relação aos solventes moleculares, a potência de 7 W não foi suficiente para alcançar a temperatura de 120 °C tanto para a acetonitrila (105 °C) quanto para o etanol (96 °C) após vinte minutos de rampa de aquecimento. Deste modo, os solventes moleculares foram menos eficientes que todos os solventes eutéticos avaliados. Nos casos destes solventes, a determinação da conversão foi realizada empregando uma potência máxima de 20 W. A reação com etanol possibilitou a converção quantitativa (entrada 10, Tabela 21), entretanto, o rendimento foi menor que a maioria dos solventes eutéticos (82 %). O uso de acetonitrila não foi suficiente para conversão total de **1a** (94 %, entrada 11, Tabela 21). As Figuras 25 e 26 apresentam o comportamento dos solventes moleculares etanol e acetonitrila durante a reação na condição em 1 minuto a 120 °C.



Figura 25. Gráfico de temperatura *vs*. tempo para a reação de obtenção do produto **3a** empregando Etanol como solvente.





Posteriormente, a reação foi realizada sem solvente com potência máxima de 7W, entretanto, após vinte minutos de rampa de aquecimento, a temperatura máxima alcançada foi de 69 °C (Figura 27). Este dado indica que a mistura dos reagentes sem solvente não é suficiente para um aquecimento eficiente em microondas, ou seja, esta reação necessita de alguma espécie química (reagente ou solvente) que possibilite uma boa interação com este tipo de energia eletromagnética. Neste caso, a fim de alcançar a temperatura de 120 °C e determinar a conversão, a potência foi aumentada para 20 W, contudo, a conversão não foi quantitativa (98 %, entrada 12, Tabela 21).



Figura 27. Grático de temperatura *vs*. tempo para a reaçao de obtenção do produto **3a** sem solvente.

Após a obtenção de ótimos resultados empregando solventes eutéticos em micro-ondas, a necessidade do estudo do efeito dos componentes individuais do solvente eutético (cloreto de colina e HBD) em micro-ondas ficou evidente. Após os testes com os componentes individuais, observou-se que em ambos os casos os tempos das rampas de aquecimento foram extremamente longos (10 minutos e 28 segundos) para o cloreto de colina ou dois equivalentes de uréia, respectivamente. Esses resultados evidenciam claramente o efeito do DES no aquecimento da reação proposta e, consequentemente, a economia de energia proporcionada pelo seu uso. As Figuras 28 e 29 apresentam o comportamento dos componentes individuais durante a reação na condição em 1 minuto a 120 °C. Nestes casos, as potências também foram aumentadas para 20 W a fim de obter um tempo de rampa de aquecimento semelhante ao obtido com os DES. Entretanto, em ambos os casos, essa condição não foi suficiente para o total consumo da enaminona **1a** (81 e 97 %, entrada 13-14, Tabela 21, respectivamente).



Figura 28. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **3a** empregando ChCl como solvente.



Figura 29. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **3a** empregando 2 Equiv. de Uréia como solvente.

Após a realização das reações em micro-ondas, os resultados mostram que nos casos em que não há utilização de solventes eutéticos ou líquidos iônicos, a potência necessária empregada é quase três vezes maior para obtenção de resultados similares aos obtidos com esses solventes.

Além das discussões já realizadas, há um ponto importante ainda não discutido. A análise das conversões e dos perfis de aquecimento de cada reação permitiram inferir que os solventes que possibilitaram alcançar a temperatura desejada mais rapidamente (ChCI:Uréia, ChCI:Etilenoglicol e [BMIM][BF₄]) obtiveram melhores conversões. Algumas propriedades físicas, tais como polaridade, viscosidade, condutividade e solubilidade dos reagentes talvez possam afetar o aquecimento em micro-ondas. Entretanto, de um modo geral, as propriedades físicas dos solventes eutéticos, líquidos iônicos e solventes moleculares não corroboram com os resultados obtidos. Por exemplo, a viscosidade e a condutividade são propriedades que podem estar envolvidas, pois acredita-se que o fato do DES ser constituído por espécies iônicas indique um aquecimento por condução iônica. Entretanto, esses dados justificam unicamente a eficiência dos solventes eutéticos com etilenoglicol, pois estes DES apresentam valores de viscosidade menor quando comparados aos obtidos com uréia e glicerol e possibilitam maior liberdade para o movimento iônico. Contudo, as misturas com uréia são mais viscosas e menos condutivas do que as com glicerol, portanto, se esperaria que o DES com uréia apresentasse desempenho inferior aos com glicerol, mas os resultados obtidos são opostos a esses dados.

Neste contexto, a explicação mais provável encontra-se nas propriedades dielétricas dos solventes eutéticos, sendo que a abilidade de uma substância específica em converter energia eletromagnética em calor em uma dada freqüência
e temperatura é determinada pela chamada *loss tangent* (tan δ). A *loss tangent* é expressa pelo seguinte quociente tan $\delta = \epsilon^{"}/\epsilon^{"}$, onde $\epsilon^{"}$ é a perda dielétrica, indicativo da eficiência com a qual a radiação eletromagnética é convertida em energia térmica, e $\epsilon^{'}$ é o valor da constante dielétrica. Nesse sentido, a polaridade dos DES poderia estar relacionada com a eficiência no aquecimento proporcionado por eles. Por exemplo, a polaridade $E_{T}(30)$ de todos os solventes eutéticos utilizados (uréia, glicerol e etilenoglicol) é maior que os valores determinados para o líquido iônico [BMIM][BF₄], entretanto, este líquido iônico apresenta resultados semelhantes ao DES com uréia e etilenoglicol e superiores aos com glicerol. Sendo assim, aparentemente, o fator mais importante responsável pelo alto desempenho de solventes eutéticos em micro-ondas esteja relacionado aos seus valores de perda dielétrica ($\epsilon^{"}$). Essa propriedade pode auxiliar no entendimento do aquecimento mais eficiente dos DES com uréia e etilenoglicol. No caso destes solventes, provavelmente a perda de energia eletromagnética por reflexão ou por dissipação seja menor.

Entrada	Temperatura	Solvente	Conversão	Potência	Rendimento
	(°C)		(%) ^a	Máxima	(%) ^b
				Irradiada (W)	
1	100	ChCl:Uréia (1:2)	87:13	7	-
2	110	ChCl:Uréia (1:2)	96:4	7	-
3	120	ChCl:Uréia (1:2)	>99	7	93
4	120	ChCI:Glicerol (1:2)	99:1	7	82
5	120	ChCI:Glicerol (1:1)	98:2	7	83
6	120	ChCI:Etilenoglicol (1:2)	>99	7	90
7	120	ChCI:Etilenoglicol (1:1)	>99	7	89
8	120	[BMIM][BF ₄]	>99	7	85
9	120	[HMIM][Tsa]	>99	7	77
10	120	Acetonitrila	94:6	20	-
11	120	EtOH	>99	20	82
12	120	-	98:2	20	-
13	120	ChCl	81:19	20	-
14	120	2 Equiv . Uréia	97:3	20	-

Tabela 21. Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto **3a** em microondas.

^a Porcentagem e proporção **3a:1a** observada por RMN de ¹H na conversão.

^b Rendimento referente ao produto isolado.

^c 0.25 mL de solvente.

Após a determinação das melhores condições de reação em banho de óleo e micro-ondas, as enaminonas **1b** e **1i** também foram avaliadas a fim de aumentar o escopo da reação avaliando o efeito de um grupo doador ou retirador no anel aromático da enaminona, respectivamente. Os produtos **3b** e **3i** foram obtidos em bons rendimentos em ambos os métodos, entretanto, a reação envolvendo a enaminona **1i** apresentou menor reatividade e necessitou de maior tempo para conversão total. O **Esquema 35** apresenta os resultados referentes aos rendimentos obtidos em banho de óleo e micro-ondas para a reação proposta neste trabalho, juntamente com os dados já existentes na literatura. No que diz respeito a rendimentos, a literatura apresenta resultados superiores para o produto **3a** e **3b**, mas inferiores para o produto **3i**. Entretanto, a mistura de cloreto de colina e uréia (1:2) reduziu drasticamente o tempo de reação para 1-3 minutos mostrando ser mais eficiente para a reação estudada.



i: Banho de Óleo, 5-10 minutos, 80 °C, ChCl:Ác Malônico (1:2) *ii*: Micro-ondas, 1-3 minutos, 120 °C, ChCl:Uréia (1:2)

Produto	R	Rendimento	Rendimento	Rendimento
		(%) ^a	(%) ^a	(%) ^f
3a	C_6H_5	87 ^b	93 ^c	96
3b	$4-H_3CC_6H_4$	90 ^b	89 ^c	96
3i	$4-O_2NC_6H_4$	89 ^d	92 ^e	72

^aRendimento referente ao produto isolado neste trabalho.

^b Reação realizada em banho de óleo. Condição: 5 minutos, 80 °C.

[°] Reação realizada em reator de micro-ondas. Condição: 1 minutos, 120 °C.

^d Reação realizada em banho de óleo. Condição: 10 minutos, 80 °C.

^e Reação realizada em reator de micro-ondas. Condição: 3 minutos, 120 °C.

^f Resultados obtidos na literatura para o produto isolado [88]. Condição: 60 minutos, 80 °C.

Esquema 35

A Tabela 22 apresenta os dados físicos referentes aos compostos **3a**, **3b** e **3i**, tais como fórmula molecular e os pontos de fusão determinados experimentalmente neste trabalho e os já existentes na literatura para estes compostos. Os pontos de fusão encontrados neste trabalho mostraram valores muito próximos aos obtidos na literatura, o que auxiliou na identificação destes compostos.

Composto	p.f. (°C) ^b	p.f. (°C) ^c	Fórmula Molecular
3a	95-97	93-95	$C_{13}H_{16}N_2$
3b	92-94	92-95	$C_{14}H_{18}N_2$
3i	148-150	147-150	$C_{14}H_{15}N_3O_2$

Tabela 22. Dados físicos dos 1,1-dimetil-5-aril-pirazóis **3a**, **3b**, **3i**^a.

^a Os Pontos de fusão foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF-302.

^b Ponto de fusão encontrada na literatura [88].

[°] Ponto de fusão determinado neste trabalho.

Após a realização das reações em micro-ondas, observou-se que a ordem de eficiência foi alterada quando comparada ao método convencional. O DES ChCI:Uréia (1:2) apresentou o pior resultado dentre todos os solventes avaliados em banho de óleo (conforme apresentado anteriormente na Tabela 20). Entretanto, quando este DES foi aplicado em micro-ondas, esta mistura apresentou o melhor resultado em termos de conversão, rendimento e tempo de rampa de aquecimento, juntamente com as misturas contendo etilenoglicol como HBD. Provavelmente, estes resultados demonstrem que, para esta reação, o aquecimento eficiente gerado através da interação do solvente eutético com as micro-ondas seja o fator mais importante.

Conforme foi apresentado anteriormente, pode-se notar que, todas as rampas de aquecimento mantiveram a potência de 7 W até que a temperatura de 120 °C fosse atingida, desta forma, possibilitando o comparativo da capacidade de aquecimento dos diferentes solventes empregados.

Deste modo, tornou-se claro que a eficiência da mistura ChCI:Uréia (1:2) não provém dos seus componentes individuais, pois o uso de uma potência aproximadamente três vezes maior não foi suficiente para possibilitar conversão total do material de partida, semelhante ao gerado pelo solvente eutético. Neste contexto, o fato de que tanto os componentes individuais do DES quanto os solventes moleculares necessitam de uma potência maior para a obtenção da temperatura desejada, torna evidente que o emprego da mistura de ChCI:Uréia (1:2) possibilita uma economia de energia para a reação de obtenção do produto **3a** quando o aquecimento em micro-ondas é utilizado como método de ativação.

A aplicação de solventes eutéticos em micro-ondas não havia sido realizada até o momento. A utilização dos DES permitiu a obtenção de pirazóis com alta regioseletividade, rendimentos ótimos a excelentes e tempos reacionais reduzidos. As metodologias empregadas mostraram ser rápidas, e com *work-up* simples, além de utilizar um solvente eficiente sintetizado a partir de componentes baratos. Além disso, os DES apresentaram resultados similares a líquidos iônicos e, até superiores, em alguns casos, mostrando que eles podem ser utilizados em reatores de microondas e que a economia energética é maior nos casos em que se utiliza uréia ou etilenoglicol como HBD.

3.3.3.1. Mecanismo de Reação

O mecanismo de reações envolvendo ciclocondensação de cetonas $\alpha_{,\beta}$ insaturadas com hidrazinas já é bem estabelecido na literatura [90]. Deste modo, um mecanismo proposto com solvente eutético está apresentado abaixo no Esquema 36. A análise desse mecanismo permite visualizar o envolvimento de diversas espécies carregadas positivamente (I, II, IIIa e IIIb). É possível inferir que essas espécies criem uma espécie de competição com o cátion da colina e o HBD na interação com ânion cloreto, resultando em fricção molecular 0 e, consequentemente, no aquecimento em micro-ondas. Provavelmente, essa eficiência esteja relacionada ao mecanismo de aquecimento destas espécies, principalmente através do aquecimento por condução iônica, similar ao mecanismo de aquecimento gerado com o uso de líquidos iônicos [87].



Esquema 36

3.3.3.2. Dados de RMN (¹H, ¹³C)

A partir da reação modelo (**Esquema 34**) proposta, a técnica de RMN de ¹H possibilitou a identificação do produto **3a**. A análise do espectro apresentou o desaparecimento dos dois dubletes referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos $\alpha \in \beta$ (5,70 ppm e 7,79 ppm, respectivamente) da enaminona **1a**, além do sinal referente aos hidrogênios do grupo amino -NC₂H₆ (2,90-3,10 ppm). Este foi um indício de que algum produto estava sendo formado. No espectro de RMN de ¹³C, os sinais da carbonila (188,3 ppm), carbonos $\alpha \in \beta$ (92,0 ppm e 154,0 ppm, respectivamente) e do grupo -NC₂H₆ (36,9 e 44,3 ppm) também desapareceram após a reação, indicando que a enaminona **1a** foi consumida [85].

Os 1-(1,1-dimetiletil)-5-aril-1*H*-pirazóis (**3a**, **3b**, **3i**) apresentaram dados de RMN ¹H e ¹³C correspondentes as estruturas propostas (Tabela 23), conforme já apresentado na literatura [88]. Com relação aos espectros de RMN de ¹H dos compostos, constatou-se que os hidrogênios aromáticos H3 e H4 do pirazol apresentaram-se como dupletos com deslocamento químico na região de 7,47-7,50 e 6,12-6,18, respectivamente. Um dado importante a salientar é que a constante de acoplamento para os hidrogênios H3 e H4 obtida para os compostos **3a**, **3b e 3i** apresentaram valores pequenos (~2 Hz), característicos deste tipo de composto [88]. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C dos compostos **3a**, **3b e 3i** encontram-se no Anexo 1.

Tabela 23. Dados de RMN de ¹H e ¹³C dos 1-(1,1-dimetiletil)-5-aril-1*H*-pirazóis (**3a**, **3b**, **3i**).

Produto	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm), J _{H-H}	RMN ¹³ C, δ (ppm)
		(Hz)	
3a	4 3	1,47 (s, 9H, H7),	30,9 (C7), 60,8 (C6), 109,1
	5 N N2	6,15 (d, 1H, H4, ${}^{3}J$ = 1,6),	(C4), 127,5 (C ₆ H ₅), 128,2
	H ₂ C CH ₃	7,34-7,42 (m, 5H, H-Ar),	(C_6H_5) , 130,3 (C_6H_5) , 134,2
	7 CH ₃ 7	7,49 (d, 1H, H3, ³ <i>J</i> = 1,6).	(C ₆ H ₅), 136,1 (C3), 142,4 (C5).
3b	4_3	1,47 (s, 9H, H8), 2,40 (s,	21,3 (C6), 31,2 (C8), 61,0 (C7),
	5 N. N2	3H, H6), 6,12 (d, ${}^{3}J$ = 1,7	109,3 (C4), 128,4 (C ₆ H ₄), 130,4
	H_3C 7 H_2C CH_3	Hz, H4), 7,16-7,25 (m, 4H,	(C ₆ H ₄), 131,3 (C ₆ H ₄), 136,3
	8 CH ₃	C_6H_4) 7,47 (d, ³ J = 1,7 Hz,	(C ₆ H ₄), 138,2 (C3), 142,7 (C5).
		H3).	
3i	$\frac{4}{4}$ 3	1,47 (s, 9H, H7), 6,18 (d,	31,3 (C7), 61,5 (C6), 109,7
	5 N. N2	1H, H4, ³ J = 1,7), 7,50 (d,	(C4), 123,0 (C ₆ H ₄), 131,4
	O_2N H_C G CH_3	1H, H3, ${}^{3}J$ = 1,7), 7,52-	(C_6H_4) , 136,8 (C_6H_4) , 140,2
	¹ ³ 7 ĊH ₃ 7	7,58 (m, 2H, H-Ar), 8,22-	(C ₆ H ₄), 141,4 (C3), 147,8 (C5).
		8,29 (m, 2H, H-Ar).	

^a Os espectros de RMN de ¹H foram registrados em espectrômetro BRUKER DPX 200 (200,13 MHz para ¹H) ou AVANCE II 400 (399,73 MHz para ¹H) em CDCl₃ como solvente. Todos os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em espectrômetro AVANCE II 400 (100,51 MHz para ¹³C) em CDCl₃ como solvente. A numeração utilizada nas estruturas da Tabela 23 foi apenas para atribuir os sinais de RMN.

3.3.3.3. Dados de Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas (CG-EM)

As análises de CG-EM foram realizadas para caracterizar os compostos (**3a**, **3b** e **3i**). Os resultados estão apresentados na Tabela 24.

Tabela 24. Principais fragmentos ionizados obtidos para os produtos **3a, 3b** e **3i** a uma energia de 70 eV.

Produto	MS ^a [m/z (%)]
3a	200 (M ⁺ , 11), 185 (6, -CH ₃), 144 (100, - <i>t</i> -Bu), 115 (8), 89 (4), 77 (4, -C ₆ H ₅),
	57 (2)
3b	214 (M ⁺ , 17), 199 (5, -CH ₃), 158 (100, - <i>t</i> -Bu), 129 (4), 116 (1), 103 (2), 91
	(3, -C ₇ H ₇), 77 (2, -C ₆ H ₅)
3i	245 (M ⁺ , 13), 230 (13, -CH ₃), 189 (100, - <i>t</i> -Bu), 159 (4), 142 (3), 115 (6),
	102 (2, - <i>t</i> -Bu, -NO ₂), 89 (9), 57 (8)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um Espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com injetor automático HP 6890.

3.3.4. Síntese e Identificação de 1-alquil-3,5-dimetil-1*H*-pirazóis (4a-b)

Neste trabalho, misturas compostas por um sal de amônio quaternário (cloreto de colina) e diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio serão aplicadas como solventes na síntese de 1-alquil-3,5-dimetil-1*H*-pirazóis (**4a-b**) através da reação de substituição nucleofílica alifática entre 3,5-dimetil-1*H*-pirazol e brometo de butila ou brometo de *sec*-butila em banho de óleo ou em micro-ondas. Além disso, estes resultados serão comparados e discutidos com os obtidos com solventes moleculares e líquidos iônicos.

Inicialmente, a reação modelo entre o 3,5-dimetil-1*H*-pirazol e o brometo de butila para obtenção do produto **4a** foi empregada na otimização para determinação do melhor solvente (**Esquema 37**).



i: Banho de Óleo ou Micro-Ondas, DES

Esquema 37

Primeiramente, as reações foram realizadas em banho de óleo. A reação proposta já foi publicada na literatura empregando o 3,5-dimetil-1*H*-pirazol, líquido iônico, brometo de butila e base (KOH) numa proporção molar de 1:1:1,2:1,2, respectivamente [91]. Entretanto, um dos objetivos desta Tese é utilizar o DES como solvente sem usar base na reação. O trabalho já publicado na literatura realizou a reação em 80°C durante 4h. Sendo assim, a primeira condição de reação avaliada neste trabalho foi utilizando a mistura ChCI:Uréia (1:2) nesta condição. No entanto, a conversão no produto 4a foi baixa (12 %, entrada 1, Tabela 25). A proporção inicial de reagentes foi 1:1:1.2 (pirazol:solvente:alquilante). A seguir, o aumento de temperatura para 98 °C também resultou em baixa conversão (16 %, entrada 2, Tabela 25), mesmo quando o tempo reacional foi aumentado para 24 horas (24 %, entrada 3, Tabela 25). A seguir, o número de equivalentes de alquilante para três equivalentes aumentou a conversão, mas ainda assim permaneceu baixa (36 %, entrada 4, Tabela 25). O DES ChCI:Etilenoglicol (1:1) apresentou melhor conversão que o solvente ChCI:Uréia (1:2) (45 %, entrada 5, Tabela 25). Os solventes eutéticos ChCI:Etilenoglicol (1:2), ChCI:Glicerol (1:1) e ChCI:Glicerol (1:2) apresentaram conversões inferiores (41 %, 38 %, 40 %, entrada 6-8, Tabela 25, respectivamente). Dentre os líquidos iônicos avaliados, o [DMIM][PF₆] apresentou conversão inferior a todos os solventes eutéticos avaliados (28 %, entrada 9, Tabela 25), enquanto que o líquido iônico [BMIM][BF₄] só foi inferior a mistura ChCl:Etilenoglicol (1:1) (42 %, entrada 10, Tabela 25). Os solventes moleculares etanol e DMSO também foram inferiores a todos os solventes eutéticos avaliados (22 %, 26 %, entrada 11-12, Tabela 25). A partir do melhor resultado obtido com ChCI:Etilenoglicol (1:1), o efeito dos componentes individuais foi determinado a partir dos testes com 1 equivalente de cloreto de colina e 1 equivalente de etilenoglicol, mas em ambos os casos as conversões foram inferiores (28 %, 35 %, entrada 13-14, Tabela 25, respectivamente) as obtidas com o solvente eutético. Finalmente, a reação sem solvente também não obteve conversão semelhante ao DES (32 %, entrada 15, Tabela 25).

Entrada	Tempo	Temperatura	Solvente	N° Eq. BuBr	Conversão
	(h)	(°C)			(%) ^a
1	4	80	ChCl:Uréia (1:2)	1,2	12:88
2	4	98	ChCI:Uréia (1:2)	1,2	16:84
3	24	98	ChCI:Uréia (1:2)	1,2	24:76
4	24	98	ChCI:Uréia (1:2)	3	36:64
5	24	98	ChCI:Etilenoglicol (1:1)	3	45:55
6	24	98	ChCI:Etilenoglicol (1:2)	3	41:59
7	24	98	ChCl:Glicerol (1:1)	3	38:62
8	24	98	ChCl:Glicerol (1:2)	3	40:60
9	24	98	[DMIM][PF ₆]	3	28:72
10	24	98	[BMIM][BF ₄]	3	42:58
11	24	78	Etanol	3	22:78
12	24	98	DMSO	3	26:74
13	24	98	1 Equiv. ChCl	3	28:72
14	24	98	1 Equiv. Etilenoglicol	3	35:65
15	24	98	-	3	32:68

Tabela 25. Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto **4a** em banho de óleo.

^a Proporção **4a:**3,5-dimetil-1*H*-pirazol observada por RMN de ¹H na conversão.

Com base nos resultados obtidos neste trabalho e os já existentes na literatura, pode-se notar que, em banho de óleo, a reação modelo empregada ocorreu somente em presença de base nas condições avaliadas [91]. O ponto de

ebulição do brometo de butila é 101 °C, o que impossibilita o aumento da temperatura de reação em banho de óleo. Por outro lado, o uso de base com metal como contra-íon destrói o solvente eutético do tipo III ao reagir com o ânion cloreto livre, impedindo o uso de base com contra-íon metálico. Entretanto, o emprego de um reator de micro-ondas pode apresentar-se como uma alternativa a esse problema, devido ao fato deste possuir um sistema pressurizado, possibilitando o aumento da temperatura de reação sem perda de alquilante. O objetivo do emprego da irradiação de micro-ondas é avaliar se o aumento da temperatura da reação possibilitado pelo método é suficiente para obtenção de bons rendimentos sem utilizar base. Além disso, avaliar se as misturas de cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio são solventes capazes de gerar o aquecimento necessário para que a reação ocorra em boas conversões e rendimentos.

Os dados obtidos na reação de ciclocondensação da seção 3.3.3 deste capítulo mostraram que os solventes eutéticos permitem que altas temperaturas sejam atingidas com irradiação de potências baixas. Deste modo, uma condição inicial com a temperatura de 110 °C foi avaliada com potência de 5 W, entretanto, a conversão para o DES ChCI:Etilenoglicol (1:1) foi baixa (50 %, entrada 1, Tabela 26). A seguir, outras condições foram avaliadas empregando o mesmo solvente eutético, onde foi variado o número de equivalentes de brometo de butila (entrada 2-4, Tabela 26). Os resultados obtidos mostraram que a melhor conversão no produto **4a** foi obtida com este DES em 10 minutos a 120 °C empregando três equivalentes de brometo de butila (70 %). O gráfico com a variável temperatura x tempo e potência x tempo para esta condição está apresentado na Figura 30.



Figura 30. Gráfico de temperatura vs. tempo e potência vs. Tempo para a reação para obtenção do produto **4a** empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente.

O aumento do tempo para 15 minutos diminuiu a conversão, provavelmente porque nessa condição a quebra do grupo butil do produto **4a** (formando novamente o material de partida) ocorre em velocidade maior (62 %, entrada 5, Tabela 26). A seguir, os outros solventes eutéticos também foram avaliados empregando a potência de 5 W. O DES ChCI:Etilenoglicol (1:2) apresentou resultado inferior na conversão ao produto **4a** (60 %, entrada 6, Tabela 26), da mesma forma que a mistura cloreto de colina e uréia (1:2) (48 %, entrada 7, Tabela 26). Esses solventes apresentaram um aquecimento similar ao ChCI:Etilenoglicol (1:1), pois necessitaram de tempo semelhante para atingir a temperatura. A ineficiência do DES ChCI:Uréia (1:2) em termos de conversão pode estar associada a sua baixa capacidade em solubilizar o 3,5-dimetil-1*H*-pirazol, pois este foi o único solvente que permaneceu com um sólido branco (material de partida) não solubilizado após a reação. Os gráficos com a variável temperatura x tempo e potência x tempo para os DES ChCI:Uréia (1:2) e ChCI:Etilenoglicol (1:2) estão apresentados nas Figuras 31 e 32, respectivamente.



Figura 31. Gráfico de temperatura *vs.* tempo e potência *vs.* Tempo para a reação para obtenção do produto **4a** empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente.



Figura 32. Gráfico de temperatura *vs*. tempo e potência *vs*. Tempo para a reação para obtenção do produto **4a** empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente.

Os DES sintetizados com glicerol também apresentaram conversões inferiores (53 %, 59 %, entrada 8-9, Tabela 26,) ao ChCI:Etilenoglicol (1:1), além de necessitar de para aquecer até 120 °C. Ou seja, o maior tempo de rampa para os DES com glicerol como HBD implicam em maior gasto energético. Os gráficos com a variável temperatura x tempo e potência x tempo para estes DES estão apresentados nas Figuras 33 e 34.



Figura 33. Gráfico de temperatura *vs*. tempo e potência *vs*. Tempo para a reação para obtenção do produto **4a** empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente.



Figura 34. Gráfico de temperatura vs. tempo e potência vs. Tempo para a reação para obtenção do produto **4a** empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente.

Com relação ao desempenho de líquidos iônicos nesta reação, o líquido iônico [BMIM][BF₄] apresentou conversão inferior a somente as misturas contendo etilenoglicol (59 % entrada 10, Tabela 26). O perfil de aquecimento deste líquido iônico está apresentado na Figura 35. Em contrapartida, o líquido iônico [DMIM][PF₆] apresentou um espectro de RMN de difícil análise, provavelmente devido a decomposição do mesmo. Sendo assim, a conversão não foi determinada neste caso.



Figura 35. Gráfico de temperatura *vs*. tempo e potência *vs*. Tempo para a reação para obtenção do produto **4a** empregando o líquido iônico [BMIM][BF₄] como solvente.

No caso de solventes moleculares, somente o DMSO foi capaz de atingir a temperatura durante o tempo de rampa, porém necessitou de um tempo quase três vezes maior que o DES ChCI:Etilenoglicol (1:1). Neste caso, a potência foi aumentada para 10 W para avaliar a conversão. Mesmo assim, a conversão foi muito baixa (44 %, entrada 11, Tabela 26). O etanol alcançou somente 95 °C após mais de trinta e cinco minutos de rampa e necessitou que a potência fosse elevada até 50 W para alcançar 120 °C em um tempo de rampa semelhante ao solvente eutético. Entretanto, uma conversão inferior foi obtida neste caso (52%, entrada 12, Tabela 26). Os perfis de aquecimento das reações em DMSO e Etanol em 10 minutos a 120 °C estão apresentados nas Figuras 36 e 37, respectivamente.



Figura 36. Gráfico de temperatura *vs*. tempo e potência *vs*. Tempo para a reação para obtenção do produto **4a** empregando DMSO como solvente.



Figura 37. Gráfico de temperatura *vs*. tempo e potência *vs*. Tempo para a reação para obtenção do produto **4a** empregando etanol como solvente.

A reação sem solvente também resultou em conversão baixa (43 %, entrada 13, Tabela 26) além de necessitar de maior potência para atingir a temperatura desejada, demonstrando que a presença única dos reagentes não é suficiente para gerar um aquecimento eficiente. O perfil de aquecimento da reação sem solvente em 10 minutos a 120 °C está apresentado na Figura 38.



Figura 38. Gráfico de temperatura *vs*. tempo e potência *vs*. Tempo para a reação para obtenção do produto **4a** sem solvente.

O efeito dos componentes individuais do solvente eutético mostrou que apesar de haver conversão em ambos os casos, os resultados são inferiores aos obtidos pela mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1). O cloreto de colina atingiu 120 °C um tempo de rampa quase três vezes maior. Por isso, a potência foi aumentada para 18 W e a conversão obtida foi de 59 % (entrada 13, Tabela 26). No caso do etilenoglicol, após mais de trinta e cinco minutos, a temperatura máxima atingida foi de 88 °C. Após o aumento da potência para 15 W, a conversão obtida foi de 56 % (entrada 14, Tabela 26). Nestas condições, o efeito dos materiais de partida (1 equivalente de ChCl ou 1 equivalente de etilenoglicol) foi avaliado e os resultados mostraram que a conversão foi inferior ao DES, além de ocasionar um gasto

energético maior. As rampas de aquecimento destes solventes estão apresentadas nas Figuras 39 e 40.



Figura 39. Gráfico de temperatura *vs.* tempo e potência *vs.* Tempo para a reação para obtenção do produto **4a** empregando 1 equivalente de ChCl.



Figura 40. Gráfico de temperatura *vs.* tempo e potência *vs.* Tempo para a reação para obtenção do produto **4a** empregando 1 equivalente de etilenoglicol como solvente.

Entrada	t	Т	Solvente	N° Eq.	Pot. Máx.	Conv.	Rend. (%)
	(min)	(°C)		BuBr	Irradiada	(%) ^{a,b}	
					(W)		
1	10	110	ChCI:Etilenoglicol (1:1)	1	5	50:50	-
2	10	120	ChCI:Etilenoglicol (1:1)	1	5	55:45	-
3	10	120	ChCI:Etilenoglicol (1:1)	1,5	5	57:43	-
4	10	120	ChCI:Etilenoglicol (1:1)	3	5	70:30	62
5	15	120	ChCI:Etilenoglicol (1:1)	3	5	62:38	52
6	10	120	ChCI:Etilenoglicol (1:2)	3	5	60:40	47
7	10	120	ChCl:Uréia (1:2)	3	5	48:52	39:27
8	10	120	ChCI:Glicerol (1:1)	3	5	53:47	42:18
9	10	120	ChCI:Glicerol (1:2)	3	5	59:41	48:7
10	10	120	[BMIM][BF ₄]	3	5	59:41	52:8
11	10	120	DMSO	3	10	44:56	31:28
12	10	120	Etanol	3	50	52:48	36:15
13	10	120	-	3	30	43:57	30:22
14	10	120	1 Equiv. ChCl	3	18	59:41	51:12
15	10	120	1 Equiv. Etilenoglicol	3	15	56:44	44:15

Tabela 26. Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto **4a** em microondas.

^a Proporção **4a:**3,5-dimetil-1*H*-pirazol observada por RMN de ¹H na conversão.

^b Proporção **4a:**3,5-dimetil-1*H*-pirazol observada por RMN de ¹H após a extração.

Do mesmo modo que na reação de ciclocondensação realizada na seção 3.3.3, as reações de alquilação também apresentaram uma relação direta da capacidade de aquecimento com as conversões obtidas. Com exceção da mistura ChCI:Uréia (1:2), o qual apresentou um aquecimento eficiente e uma conversão baixa como consequência da baixa solubilidade, os solventes com aquecimento eficiente (ChCI:Etilenoglicol e [BMIM][BF₄]) apresentaram as maiores conversões em micro-ondas.

Após a determinação das melhores condições de reação em banho de óleo e micro-ondas, a utilização de alquilante secundário também foi avaliada a fim de aumentar o escopo através da análise do efeito do alquilante na reação, conforme apresentado no **Esquema 38**. A reação foi realizada na condição estabelecida na obtenção do produto **4a** e a conversão obtida foi de somente 37 %. Devido à baixa conversão obtida, esta reação não foi extraída e o produto não foi purificado. Esse resultado evidencia que o aquecimento eficiente do solvente eutético em micro-ondas não foi suficente para proporcionar boa conversão quando o alquilante secundário é empregado.



i: Micro-Ondas, 10 min, 120 °C, ChCI:Etilenoglicol (1:1)

Esquema 38

3.3.4.1. Mecanismo de Reação

O **Esquema 39** apresenta o mecanismo da reação de *N*-alquilação do 3,5dimetil-1*H*-pirazol com brometo de butila. A reação apresenta um mecanismo do tipo $S_N 2$, de modo que a reação ocorre em uma única etapa com formação de um complexo ativado polar. Provavelmente, o DES ChCI:Etilenoglicol (1:1) estabilize o complexo ativado polar devido à característica deste solvente também ser polar. Além disso, a formação de HBr como subproduto durante a rampa de aquecimento associada a baixa concentração do DES na reação possibilita a existência de uma elevada disponibilidade do 3,5-dimetil-1*H*-pirazol em reagir com este ácido. A formação do sal quaternário resultante apresenta uma elevada tan δ . Neste caso, o uso de solventes eutéticos aumenta a concentração de espécies iônicas na reação e, provavelmente, as interações dessas diferentes espécies carregadas resultem em aquecimento dielétrico e fricção molecular.



Esquema 39

3.3.4.2. Dados de RMN (¹H, ¹³C)

A partir da reação modelo (**Esquema 37**) proposta, as técnicas de RMN de ¹H e ¹³C possibilitaram a identificação dos produtos **4a** e **4b**. A análise do espectro de RMN de ¹H do produto **4a** apresentou o deslocamento do sinal triplete referente ao hidrogênio H8 ligado ao átomo de bromo (Br-CH₂) de 3,42 ppm para 3,90 (N-CH₂) após a reação. O sinal referente ao hidrogênio aromático do produto **4a** também apresentou um deslocamento do sinal de 5,81 ppm (sinal do 3,5-dimetil-1*H*-pirazol) para 5,72 ppm (sinal do produto **4a**). Com relação ao produto **4b**, o espectro de RMN de ¹H apresentou variação de deslocamento químico para os hidrogênios H11, H9 e H10 de 1,02, 1,70 e 1,82 ppm (referentes ao 2-bromobutano) para 0,74, 1,39 e 2,20 ppm (referentes ao produto **4b**) após a reação.

Os 1-alquil-3,5-dimetil-1*H*-pirazóis (**4a, 4b**) apresentaram dados de RMN ¹H e ¹³C correspondentes aos deslocamentos químicos já descritos na literatura [91]. Estes dados estão apresentados na Tabela 27 e os espectros de RMN de ¹H e ¹³C dos compostos **4a** e **4b** encontram-se no Anexo 1.

Tabela 27. Dados de RMN de ¹H e ¹³C dos 1-alquil-3,5-dimetil-1*H*-pirazóis (**4a, 4b**).

Produto	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm), J _{H-H} (Hz)	RMN ¹³ C, δ (ppm)
4a	6 CH-	0,93 (t, 3H, H11, ${}^{3}J$ = 7,2),	10,9 (C7), 13,3 (C6), 13,6 (C11),
	4 3 ^{CH3}	1,33 (sex, 2H, H10, ${}^{3}J$ =	19,9 (C10), 32,4 (C9), 48,3 (C8),
	$H_3C \xrightarrow{N}_{N_1} N_2$	7,1), 1,75 (qui, 2H, H9, ³ J=	104,6 (C4), 138,2 (C3), 146,9
	849	7,5), 2,21 (s, 6H, H6, H7),	(C5).
	10 CH ₃	3,93 (t, 2H, H8, ${}^{3}J$ = 9,0),	
	11	5,76 (s, 1H, H4).	
4b	6 CH	$0,74$ (t, 3H, H11, $^{3}J = 7,4$),	_b
	4^{4}_{7}	1,39 (d, 3H, H9, ${}^{3}J$ = 6,7),	
	$H_3C \xrightarrow{N_1}N_2$	1,64-1,77 (m, 1H, H10a),	
	$H_{3}C$ CH_{3}	1,86-2,01 (m, 1H, H10b),	
	10 9	2,19 (s, 3H, H6), 2,21 (s,	
		3H, H7), 3,92-4,09 (m, 1H,	
		H8), 5,72 (s, 1H, H4).	

^a Os espectros de RMN de ¹H foram registrados em espectrômetro BRUKER DPX 200 (200,13 MHz para ¹H) e AVANCE II 400 (100,51 MHz para ¹³C) em CDCl₃ como solvente. A numeração utilizada nas estruturas da Tabela 27 foi apenas para atribuir os sinais de RMN. ^b RMN de ¹³C não foi realizado.

3.3.5. Síntese e Identificação de 1-benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (5a)

A seguir, será discutida a aplicação de solventes eutéticos na reação de cicloadição 1,3-dipolar entre benzilazida e fenilacetileno para a síntese de 1-benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**5a**) em banho de óleo ou em micro-ondas (**Esquema 40**). Apesar deste tipo de síntese já ter sido realizada empregando solventes eutéticos do tipo IV, a síntese com os solventes eutéticos do tipo III ainda não foi avaliada.



i: Banho de Óleo ou Micro-Ondas, CuCl, ChCl:HBD

Esquema 40

Os resultados obtidos empregando misturas entre cloreto de colina e diferentes HBDs estão apresentados na tabela abaixo (Tabela 28) juntamente com os resultados referentes à utilização de solventes moleculares e líquidos iônicos como meio de reação. A proporção molar utilizada na otimização empregando as misturas de cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio foi a seguinte: 1:1:1,05 (azida:solvente: acetileno).

Primeiramente, as reações foram realizadas em banho de óleo com emprego da mistura de ChCI:Uréia (1:2) como meio de reação em diferentes temperaturas sem empregar qualquer aditivo (entrada 1-2, Tabela 28). Os resultados obtidos mostram que a ausência de um catalisador metálico resulta em baixos rendimentos, além de baixa regioseletividade (mistura do regioisômero 1,4 (produto 5a) e regioisômero 1,5). Os trabalhos já existentes na literatura, tais como o de Meldal [92], tornam evidente a necessidade de sais de cobre (I) para aumentar a regioseletividade. Deste modo, o cloreto de cobre (I) foi escolhido como o sal de cobre a ser utilizado inicialmente, principalmente pelo fato do contra-íon metálico ser o mesmo contra-íon do sal de haleto (contra-íon cloreto) utilizado no solvente eutético. O emprego de cloreto de cobre (I) na reação com a mistura ChCI:Uréia (1:2) em 1 hora resultou em alta regioseletividade e conversão de 95 % (entrada 3, Tabela 28). Nesse sentido, o aumento do tempo de reação para 1,5 horas possibilitou a obtenção de um único regioisômero (1,4-), bem como um rendimento de 87 % (entrada 4, Tabela 28). Do mesmo modo que a mistura ChCl:Uréia (1:2), as misturas contendo glicerol como HBD apresentaram conversão quantitativa somente após 1,5 horas e rendimentos superiores aos obtidos com o DES contendo uréia (90

%, 92 %, entrada 5-6, Tabela 28). Entretanto, as misturas contendo etilenoglicol como HBD apresentaram conversão total após somente 1 hora em bom rendimento (84 %, 87 %, entrada 7-8, Tabela 28). A mistura de ChCl: Etilenoglicol (1:2) apresentou rendimento similar a mistura com ChCI:Uréia (85 % e 87 %, respectivamente). A literatura [93] apresenta bons resultados quando a mistura de H₂O:*t*-BuOH (2:1 v/v) é empregada em condições diferentes ao deste trabalho. Entretanto, esta mistura não apresentou conversão quantitativa quando foi empregada como solvente com cloreto de cobre (I) (84 %, entrada 9, Tabela 28). Outros solventes moleculares, tais como hexano e etanol também foram testados, entretanto, somente o último apresentou conversão quantitativa após 1 hora e meia (46 %, >99 %, entrada 10-11, Tabela 28, respectivamente). O líquido iônico [BMIM][BF₄] necessitou de maior tempo (2 horas) para a conversão quantitativa e com rendimento de 90 % (entrada 12, Tabela 28), enquanto que o $[DMIM][PF_6]$ possibilitou que a reação ocorresse em 1 hora e meia (entrada 13, Tabela 28) com rendimento de 88 %. A partir do melhor resultado com o DES ChCI:Etilenoglicol (1:2), a condição sem solvente (entrada 14, Tabela 28) e com os componentes individuais cloreto de colina (entrada 15, Tabela 28) ou 2 equivalentes de etilenoglicol (entrada 16, Tabela 28) foram avaliados, entretanto, em nenhum dos casos, a conversão foi total (95 %, 95 % e 90 %, respectivamente). A seguir, o catalisador de cloreto de rutênio III (RuCl₃) foi testado e somente traços de produtos foram detectados (entrada 17, Tabela 28). Logo após, a quantidade de cloreto de cobre foi diminuída para 5mol%, entretanto, a conversão diminuiu drasticamente para 48 % (entrada 18, Tabela 28). A troca do sal de cobre empregado para iodeto de cobre também não possibilitou total conversão (40 %, entrada 19, Tabela 28).

Entrada	Tempo	Temperatura	Solvente	Conversão	Rendimento
	(h)	(°C)		(%) ^a	(%) ^b
1	24	80	ChCl:Uréia (1:2)	-	28:28 ^c
2	24	110	ChCl:Uréia (1:2)	-	40:40 ^c
3	1	60	ChCl:Uréia (1:2)	95:5	-
4	1,5	60	ChCl:Uréia (1:2)	>99	87
5	1,5	60	ChCI:Glicerol (1:1)	>99	90
6	1,5	60	ChCI:Glicerol (1:2)	>99	92
7	1	60	ChCI:Etilenoglicol (1:1)	>99	84
8	1	60	ChCI:Etilenoglicol (1:2)	>99	87
9	1,5	60	H ₂ O: <i>t</i> -BuOH	84:16	-
10	1,5	60	Hexano	46:54	-
11	1,5	60	Etanol	>99	86
12	2	60	[BMIM][BF ₄]	>99	90
13	1,5	60	[DMIM][PF ₆]	>99	88
14	1	60	-	95:5	-
15	1	60	1 Equiv. ChCl	95:5	-
16	1	60	2 Equiv. Etilenoglicol	90:10	-
17	1	60	ChCI:Etilenoglicol (1:2)	-	_ d
18	1	60	ChCI:Etilenoglicol (1:2)	48:52	_ e
19	1	60	ChCI:Etilenoglicol (1:2)	40:60	- ^f

Tabela 28. Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto **5a** em método convencional.

^a Porcentagem e proporção **5a:1a** observada por RMN de ¹H na conversão.

^b Rendimento referente ao produto isolado.

^c Reação realizada sem o cloreto de cobre (I). Proporção **5a:**Regioisômero 1,5 observada por RMN de ¹H após a extração.

^d Emprego de 10 mol% de RuCl₃ como catalisador (isolado somente traços de produto).

^e Reação com somente 5 mol% de cloreto de cobre (I).

^f Reação com somente 5 mol% de iodeto de cobre (I).

A seguir, a otimização em micro-ondas foi realizada empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como meio de reação. Logo nos primeiros experimentos um problema foi constatado. Apesar da baixa potência empregada, a temperatura ultrapassava o valor desejado e, consequentemente, parava de irradiar as micro-ondas. Uma alternativa encontrada nestes casos é utilizar a irradiação de micro-ondas com resfriamento simultâneo. Sendo assim, todos os resultados apresentados abaixo para esta reação foram realizados deste modo. A proporção molar empregada para os reagentes foi 1:1:1,05 (Benzilazida:Solvente:Fenilacetileno) e a quantidade inicial de cloreto de cobre foi 10 mol%. Inicialmente, a condição de dez minutos a 70 °C apresentou conversão incompleta (72 %, entrada 1, Tabela 29), mas o aumento do tempo para quinze minutos proporcionou a conversão total (entrada 2, Tabela 29) e rendimento de 88 %. O perfil de aquecimento desta condição está apresentado na Figura 41.



Figura 41. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **5a** empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente.

A partir da condição estabelecida com o solvente eutético ChCI:Etilenoglicol (1:2), os resultados obtidos com os outros DES foram comparados. A mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) apresentou sobra de material de partida (94 %, entrada 3, Tabela 29). Esta mistura não apresentou a mesma eficiência na conversão para o produto **5a** e o tempo para alcançar 70 °C foi maior comparado a mistura 1:2, conforme apresentado na Figura 42.



Figura 42. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **5a** empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:1) como solvente.

O uso do solvente eutético ChCl:Uréia (1:2) também não possibilitou a conversão quantitativa no produto **5a** (89 %, entrada 4, Tabela 29). O perfil de aquecimento desta mistura também foi inferior aos resultados apresentados com etilenoglicol, pois atingiu 70 °C em tempo maior, conforme Figura 43.



Figura 43. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **5a** empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) como solvente.

Os DES ChCl:Glicerol (1:1) e ChCl:Glicerol (1:2) apresentaram resultados bons em termos de conversão (91 %, >99 %, entrada 5-6, Tabela 29), entretanto, a análise da rampa de aquecimento desses solventes permite inferir que o tempo necessário para atingir a temperatura desejada foi extremamente longo (mais de cinco vezes maior do que com etilenoglicol), ou seja, o aquecimento foi bem menos eficiente quando empregada estas misturas, conforme pode ser visualizado nas Figuras 44 e 45.



Figura 44. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **5a** empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:1) como solvente.



Figura 45. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **5a** empregando a mistura ChCI:Glicerol (1:2) como solvente.

Com relação ao desempenho de líquidos iônicos nesta reação, o seu uso trouxe alguns inconvenientes. No caso do [BMIM][BF₄] a temperatura foi alcançada muito rapidamente (tempo levemente menor que ChCI:etilenoglicol 1:2), mas não foi possível estabilizar a temperatura em 70 °C. A rampa de aquecimento está apresentada abaixo na Figura 46. A potência foi diminuída, mas os problemas persistiram. Dessa forma, a conversão utilizando este líquido iônico não foi avaliada.



Figura 46. Gráfico de temperatura *vs*. tempo para a reação para obtenção do produto **5a** empregando a mistura [BMIM][BF₄] como solvente.

O líquido iônico $[DMIM][PF_6]$ atingiu no máximo 39 °C, mesmo após mais de trinta e cinco minutos, conforme apresentado na Figura 47. Desta forma, a potência foi duplicada (8 W) para que a temperatura de 70 °C fosse atingida em tempo similar aos DES, mas a conversão não foi total (91 %, entrada 7, Tabela 29).



Figura 47. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **5a** empregando [DMIM][PF₆] como solvente.

A seguir, os solventes moleculares terc-butanol:água (1:2) e etanol foram avaliados, sendo que em ambos os casos, a temperatura desejada não foi alcançada (48 °C e 59 °C, respectivamente) após mais de trinta e cinco minutos de rampa. Desta forma, no caso da mistura terc-butanol:água (1:2), a potência foi aumentada para 10 W, conforme apresentado nas Figuras 48 e 49. A conversão

empregando este solvente foi quantitativa e o rendimento obtido foi de 87 % (entrada 8, Tabela 29), enquanto que no caso do etanol a potência foi aumentada para 18 W possibilitando conversão total e rendimento de 85 % (entrada 9, Tabela 29).



Figura 48. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **5a** empregando terc-butanol: $H_2O(1:2)$ como solvente.



Figura 49. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **5a** empregando etanol como solvente.

A partir dos resultados obtidos, constatou-se que o DES formado entre ChCI:Etilenoglicol (1:2) proporcionou a melhor conversão e o aquecimento em menor tempo com menor potência. Neste contexto, o real efeito do DES em micro-ondas foi determinado a partir dos experimentos com os componentes individuais. O aquecimento com somente um equivalente de cloreto de colina alcançou a temperatura máxima de 41 °C após mais de trinta e cinco minutos. Somente com uma potência três vezes maior (12 W), a temperatura desejada foi alcançada, conforme apresentado na Figura 50 (95 %, entrada 10, Tabela 29). A reação com somente dois equivalentes de etilenoglicol alcançou 70 °C, mas não conseguiu manter a temperatura em 70 °C. A rampa de aquecimento para esta condição está apresentada abaixo na Figura 51. A potência foi diminuída e aumentada, mas esse

problema persistiu. Dessa forma, a conversão utilizando este solvente não foi avaliada.



Figura 50. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **5a** empregando somente 1 equivalente de ChCl.



Figura 51. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **5a** empregando 2 equivalentes de etilenoglicol como solvente.

A reação sem solvente apresentou comportamento semelhante ao etilenoglicol, pois alcançou 70 °C, mas não conseguiu manter a temperatura. A rampa de aquecimento para esta condição está apresentada abaixo na Figura 52.



Figura 52. Gráfico de temperatura *vs.* tempo para a reação para obtenção do produto **5a** empregando sem solvente.

Entrada	Tempo	Solvente	Pot. Máx.	Conversão	Rend.
	(min)		Irradiada	(%) ^a	(%) ^b
			(W)		
1	10	ChCI:Etilenoglicol (1:2)	4	72:28	-
2	15	ChCI:Etilenoglicol (1:2)	4	>99	88
3	15	ChCI:Etilenoglicol (1:1)	4	94:6	-
4	15	ChCl:Uréia (1:2)	4	89:11	-
5	15	ChCI:Glicerol (1:1)	4	91:9	-
6	15	ChCI:Glicerol (1:2)	4	>99	92
7	15	[DMIM][PF ₆]	7	91:9	-
8	15	<i>t</i> -BuOH:H ₂ O (1:2) ^c	10	>99	87
9	15	EtOH °	18	>99	85
10	15	ChCl	12	95:5	-

Tabela 29. Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto **5a** em microondas.

^a Porcentagem e proporção **5a:1a** observada por RMN de ¹H na conversão.

^b Rendimento referente ao produto isolado.

^c 0.25 mL de solvente.

Alguns aspectos relevantes podem estar associados aos bons resultados obtidos com solventes eutéticos na reação de cicloadição. Apesar do estado de transição desse tipo de reação não apresentar carga, é conhecido na literatura que alguns solventes próticos, tais como glicerol ou terc-butanol:H₂O (1:2) apresentam bons resultados quando empregados como solvente [93]. Essa eficácia é atribuída ao chamado efeito solvofóbico exercido na reação. No caso da reação com o DES ChCI:Etilenoglicol (1:2), provavelmente esse efeito também esteja atuando. Além disso, os resultados apresentados para a reação de cicloadição mostraram que o aquecimento em micro-ondas foi mais rápido e mais eficiente devido ao uso do solvente eutético. Deste modo, a capacidade do DES no aquecimento também deve ser levada em consideração quando as micro-ondas são utilizadas como método de ativação.

3.3.5.1. Mecanismo de Reação

Um mecanismo hipotético possível para a reação de cicloadição entre fenilacetileno e azidas orgânicas utilizando o solvente eutético ChCI:Etilenoglicol (1:2) em micro-ondas é apresentado no **Esquema 41**. Esse mecanismo é baseado no mecanismo proposto por Pérez e Ramón [63] para o ChCI:Uréia (1:2) na síntese de isoxazóis ou isoxasolinas 3,5-dissubstituídas através da cicloadição de óxido de

nitrila e fenilacetileno. No mecanismo proposto (**Esquema 41**), um equivalente do etilenoglicol interage com a azida orgânica. Além disso, o outro equivalente do etilenoglicol e o grupo hidroxila da colina interagem com o acetileto de cobre. A interação dos reagentes carregados (acetileto de cobre e benzilazida) com o solvente eutético aumenta a quantidade de íons na reação e, consequentemente, o movimento iônico será mais intenso e a fricção molecular também será maior.





3.3.5.2. Dados de RMN (¹H, ¹³C)

A partir da reação modelo (**Esquema 40**) proposta, a técnica de RMN de ¹H possibilitou a identificação do produto **5a**. A análise do espectro apresentou o desaparecimento do simpleto referente ao hidrogênio ligado ao carbono da ligação tripla do fenilacetileno (CH) em 3,10 ppm, além do sinal referente aos hidrogênios do grupo -CH₂ da azida em 4,35 ppm. No espectro de RMN de ¹³C, os sinais dos

carbonos da ligação tripla do fenilacetileno em 73,97 e 81,61 ppm também desapareceram após a reação, indicando que os materiais de partida foram consumidos.

O 1-benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**5a**) apresentaram dados de RMN ¹H e ¹³C correspondentes aos deslocamentos químicos já descritos na literatura [39, 41]. Estes dados estão apresentados na Tabela 30. Com relação ao espectro de RMN de ¹H do composto, constatou-se que o hidrogênio do anel triazólico H5 apresentou-se como simpleto com deslocamento químico em 7,73 ppm. No espectro de ¹³C do composto, o carbono do grupo $-CH_2$ apresentou deslocamento químico em 54,2 ppm e o C4 e C5 em 148,2 e 119,5 ppm, respectivamente. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C do composto **5a** encontra-se no Anexo 1.

Tabela 30. Dados de RMN de ¹H e ¹³C do composto 1-benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**5a**).

Produto	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm), J _{H-H} (Hz)	RMN ¹³ C, δ (ppm)
5a		5,58 (s, 2H, H6),	54,2 (C6), 119,5 (C5), 125,7
	3 4	7,32-7,44 (m, 8H, HAr),	(CAr), 128,2 (CAr), 128,7 (CAr),
	$N_{N_{1}}^{2}$	7,73 (s, 1H, H5), 7,83 (d,	128,8 (CAr), 129,2 (CAr), 130,5
		2H, Har, ³ <i>J</i> = 7,5).	(CAr), 134,7 (CAr), 148,2 (C4).

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um espectrômetro BRUKER AVANCE II 400 (399,73 MHz para ¹H e 100,51 MHz para ¹³C) em CDCl₃ como solvente. A numeração utilizada nas estruturas da Tabela 30 foi apenas para atribuir os sinais de RMN.

3.3.6. Síntese e Identificação de (1-alquil (aril)-1*H*-1,2,3-triazol-4il)arilmetanonas (6a-c, 6e-f, 6i-k, 7a, 8a, 9a)

Neste trabalho, misturas compostas por um sal de amônio quaternário (cloreto de colina) e diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio serão aplicadas como meio de reação para obtenção de (1-alquil(aril)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)arilmetanonas **(6a-c**, **6e-f**, **6i-k**, **7a**, **8a**, **9a)** através da cicloadição envolvendo enaminonas (**1a-c**, **1e-f**, **1i-k**) e azidas orgânicas.

Inicialmente, a reação modelo entre a enaminona **1a** com benzilazida foi empregada na otimização para determinação do melhor meio para reação para obtenção do produto **6a**, conforme **Esquema 42**.



i: Banho de Óleo, Solvente

Esquema 42

Os resultados obtidos empregando solventes moleculares e misturas de cloreto de colina com diferentes espécies doadoras de ligação de hidrogênio estão apresentados na Tabela 31 e os efeitos destes meios de reação serão discutidos a seguir. As reações foram realizadas empregando a seguinte proporção molar: 1:1.5 (Enaminona:azida). Nos casos em que os solventes eutéticos foram utilizados como meio de reação, empregou-se 1 Equivalente do mesmo e, nos casos em que os solventes moleculares foram utilizados, empregou-se um volume de 5 mL.

A primeira condição de reação avaliada foi realizada empregando a mistura ChCI:Uréia (1:2) durante 15 horas a 80 °C (entrada 1, Tabela 31). Nesta condição, a conversão não foi quantitativa. Em seguida, o aumento do tempo (18 e 24 horas) e da temperatura (120 °C) também não foram suficientes para a conversão quantitativa da enaminona **1a** no produto **6a** (entrada 2-3, Tabela 31). O aumento da temperatura para 130 °C, mantendo o tempo de reação em 24 horas resultou em conversão quantitativa (entrada 4, Tabela 31) e rendimento do produto de 84 % após a extração e posterior lavagem com hexano. Após a determinação da melhor condição de reação obtida com a mistura ChCI:Uréia (1:2), outros solventes foram avaliados. Os produtos foram extraídos e purificados somente nos casos em que houve conversão quantitativa. O uso de 5 mL de tolueno (P.E. = 118 °C) em refluxo

resultou em baixa conversão (entrada 5, Tabela 31). Os resultados obtidos para a reação sem solvente (somente a enaminona com a benzilazida) também não apresentaram conversão quantitativa (entrada 6, Tabela 31). A seguir, outras misturas de cloreto de colina com diferentes HBDs foram avaliadas. As misturas ChCl:Glicerol (1:1), ChCl:Glicerol (1:2) e ChCl:Etilenoglicol (1:1) não apresentaram conversão quantitativa (entrada 7-9, Tabela 31). Entretanto, as misturas de ChCl:Glicerol (1:2) e ChCl:Etilenoglicol (1:1) apresentaram conversões muito próximas do valor quantitativo (entrada 8-9, Tabela 31) e, por isso, nestes dois casos, o produto também foi extraído e os rendimentos obtidos (78 e 79 %, respectivamente) foram semelhantes ao obtido com ChCI:Uréia 1:2 (84 %). Finalmente, a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2) também foi empregada como meio de reação e, neste caso, a enaminona 1a foi convertida totalmente no produto 6a (entrada 10, Tabela 31). Apesar da mistura ChCl:Uréia (1:2) ter apresentado o melhor resultado em termos de rendimento (84 %), observou-se através da análise do espectro obtido por RMN de ¹H que, o produto obtido após a extração apresentava uma impureza. Esta impureza não pode ser retirada empregando lavagem com solvente, somente através de coluna cromatográfica. Entretanto, o produto 6a obtido com a mistura ChCl:Etilenoglicol (1:2) não apresentou esta impureza e, apenas uma lavagem com hexano foi suficiente para retirar o excesso de benzilazida juntamente com outras impurezas. Deste modo, o solvente ChCI:Etilenoglicol (1:2) foi empregado para estender a série dos compostos devido ao bom rendimento obtido e ao work-up reacional ser mais simples. Finalmente, a fim de avaliar o efeito do solvente eutético na reação, os testes com os componentes individuais do DES foram realizados (1 equivalente de cloreto de colina e 2 equivalentes de etilenoglicol) (entradas 11-12, Tabela 31), entretanto, a sobra de material de partida foi observada em ambos os casos.

Entrada	Tempo	T (°C)	Solvente	Conversão	Rendimento
	(h)			(%) ^a	(%) ^b
1	15	80	ChCl:Uréia (1:2)	17:83	-
2	18	120	ChCl:Uréia (1:2)	59:41	-
3	24	120	ChCl:Uréia (1:2)	88:12	-
4	24	130	ChCl:Uréia (1:2)	>99	84 ^c
5	24	118	Tolueno ^d	17:83	-
6	24	130	-	83:17	-
7	24	130	ChCI:Glicerol (1:1)	88:12	-
8	24	130	ChCI:Glicerol (1:2)	99:1	78
9	24	130	ChCI:Etilenoglicol (1:1)	99:1	79
10	24	130	ChCI:Etilenoglicol (1:2)	>99	81
11	24	130	1 Equiv. ChCl	91:9	-
12	24	130	2 Equiv. Etilenoglicol	92:8	-

Tabela 31. Condições reacionais avaliadas para a obtenção do produto **6a** em banho de óleo.

^a Porcentagem e proporção **6a:1a** observada por RMN de ¹H na conversão. A conversão foi estabelecida através da integração do sinal do hidrogênio vinílico da enaminona **1a** e do hidrogênio vinílico do produto **6a**.

^b Rendimento do produto **6a** puro após a extração e lavagem com hexano.

^c Produto com impureza.

^d 5 mL de solvente.

Após obter a melhor condição de reação, a série de (1-alquil(aril)-1*H*-1,2,3triazol-4-il)arilmetanonas (**6a-c**, **6e-f**, **6i-k**, **7a**, **8a**, **9a**) foi sintetizada a partir da condição pré-estabelecida (24 h, 130°C) empregando a mistura ChCI:Etilenoglicol (1:2), conforme apresentado no **Esquema 43**. Os produtos (**6a-c**, **6e-f**, **6i-k**, **7a**, **8a**, **9a**) foram obtidos em rendimentos moderados a bons (70-84 %). Os resultados obtidos mostram que a reação não foi significativamente influenciada pela presença de grupos doadores ou retiradores de elétrons no anel aromático das enaminonas. Os compostos **6b**, **6e**, **6f**, **6k** e **9a** são compostos inéditos e, por isso, foram devidamente caracterizados por Espectroscopia de Massas de alta resolução.



6a-c, 6e-f, 6i-k, 7a, 8a, 9a

i: ChCl:Etilenoglicol (1:2), 24 horas, 130°C;

Produto	R	R^1	Rendimento (%) ^a
6a	C ₆ H ₅	C_6H_5	81
6b	$4-H_3CC_6H_4$	C_6H_5	84
6c	$4-H_3COC_6H_4$	C_6H_5	83
6e	$4-BrC_6H_4$	C_6H_5	82
6f	4-IC ₆ H ₄	C_6H_5	83
6 i	$4-O_2NC_6H_4$	C_6H_5	77
6j	Naft-2-il	C_6H_5	83
6k	4,4'-Bifenil	C_6H_5	84
7a	C_6H_5	Heptil	70
8a	C_6H_5	$4-H_3COC_6H_4$	83
9a	C_6H_5	$4-CIC_6H_4$	77

^a Rendimento referente ao produto isolado.

Esquema 43

A Tabela 32 apresenta os dados físicos referentes aos compostos (**6a-c, 6e-f, 6i-k, 7a, 8a, 9a)**, tais como ponto de fusão, fórmula molecular e as massas de alta resolução calculadas e determinadas experimentalmente.

Composto	p.f. (°C)	Fórmula Molecular	Massa de Alta Resolução
		(g mol ⁻¹)	Calc./Exp.
6a	115-117	$C_{16}H_{13}N_{3}O$	-
6b	130	$C_{17}H_{15}N_3O$	278,1280/ 278,1288 ^b
6c	129-131	$C_{17}H_{15}N_3O_2$	-
6e	149-151	$C_{16}H_{12}BrN_3O$	342,0228/ 342,0237 ^b
6f	156-158	$C_{16}H_{12}IN_3O$	390,0086/ 390,0098 ^b
6i	137-139	$C_{16}H_{12}N_4O_3$	-
6j	156-158	$C_{20}H_{15}N_{3}O$	-
6k	146-147	$C_{22}H_{17}N_{3}O$	340,1435/ 340,1444 ^b
7a	35-37	$C_{17}H_{23}N_3O$	-
8a	118-119	$C_{17}H_{15}N_{3}O$	-
9a	150-152	$C_{16}H_{12}CIN_3O$	298,0733/ 298,0742 ^b

Tabela 32. Dados físicos e Massas de Alta Resolução das (1-alquil(aril)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)arilmetanonas (**6a-c, 6e-f, 6i-k, 7a, 8a, 9a**).

^a Os Pontos de fusão foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF-302.

^b As massas de alta resolução foram obtidas em um Espectrômetro de Massas LTQ Orbitrap Discovery (Thermo Fisher Scientific). Os experimentos foram realizados via infusão direta da amostra (fluxo: 10 μL/min) no modo íon positivo usando ionização *eletrospray*. Os cálculos de composição elementar por comparação foram executados usando a ferramenta específica incluída no modulo Qual Browser do Software Xcalibur (Thermo Fisher Scientific, versão 2.0.7).

O solvente eutético ChCI:Etilenoglicol (1:2) tem sido utilizado em algumas aplicações dentro da Química, principalmente como solvente eletroquímico [47]. Entretanto, ele ainda não havia apresentado melhores resultados do que os outros solventes em reações orgânicas. O sucesso desse solvente eutético em comparação ao ChCI:Uréia (1:2) nessa reação está no fato de que ele não possibilita a formação de subprodutos, evitando outras etapas de purificação do produto. A mistura ChCI:Uréia (1:2) apresenta mais sítios básicos (para formar ligações de hidrogênio) do que o ChCI:Etilenoglicol (1:2) e provavelmente permitiu que ocorressem reações paralelas.

3.3.6.1. Recuperação e Reuso do Solvente Eutético ChCI:Etilenoglicol (1:2) na reação de cicloadição envolvendo a enaminona 1a e benzilazida

A seguir, a investigação da recuperação e reuso do solvente eutético foi realizada a fim de determinar a eficiência dele como meio de reação para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos. Para esses estudos, a reação envolvendo a enaminona **1a** e a benzilazida foi empregada como modelo. Após a extração, adicionou-se hexano a fase aquosa e a água foi evaporada sob pressão reduzida. O solvente eutético foi recuperado e reutilizado quatro vezes sem perda significativa em conversão e rendimentos (79 %, 77 %, 78 %, 78 %, respectivamente), conforme mostrado na Figura 53.



Figura 53. Rendimentos do produto **6a** após a reciclagem e reuso do solvente eutético ChCI:Etilenoglicol (1:2) na cicloadição 1,3-dipolar da enaminona **1a** com benzilazida.

Conforme já mencionado na seção I, 1,2,3-triazóis 4-acilsubstituídos normalmente são sintetizados empregando materiais de partida com ligações triplas (inonas). No entanto, um trabalho já publicado em nosso grupo [45] teve como objetivo sintetizar triazóis a partir de cetonas α , β -insaturadas (enonas) em um protocolo *solvent-free*. O trabalho apresentou como vantagem a obtenção do
produto sem o uso de metais e como desvantagens o uso de alta temperatura (160 °C), baixos rendimentos, longos tempos reacionais e baixa seletividade, em alguns casos.

A síntese envolvendo enaminonas e azidas orgânicas fornece triazóis com substituinte carbonílico na posição 4, o qual representa um centro eletrofílico importante no que diz respeito a síntese orgânica pois reações futuras podem ser realizadas neste centro a fim de derivatizar estes compostos, conforme já realizado na literatura [95]. Neste contexto, nenhum dos trabalhos existentes com solventes eutéticos até o momento envolve a síntese de triazóis com substituinte carbonílico na posição 4.

Após as reações, observou-se que a utilização de solventes eutéticos na reação de cicloadição 1,3-dipolar permitiu que uma rota sintética alternativa fosse criada para a síntese de 1,2,3-triazóis 4-acilsubstituídos, além de apresentar algumas vantagens com relação aos métodos já existentes. Por exemplo, o DES ChCI:Etilenoglicol (1:2) possibilitou a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos de maneira efetiva em termos de conversão e rendimento, além de permitir a reciclagem e reuso do mesmo mantendo a eficiência e seletividade. O uso desta mistura concilia baixo custo e eficiência com algumas características intrínsecas dele, tais como, alta biodegradabilidade em água ou ponto de ebulição alto (Tolueno e DMSO, respectivamente) e que muitas vezes apresentam alto grau de toxicidade. Além disso, o protocolo de reação realizado permitiu que os produtos fossem obtidos através de um *work-up* fácil, utilizando materiais de partida de fácil acesso e manuseio, rendimentos satisfatórios, alta seletividade e sem a utilização de catálise metálica.

3.3.6.2. Mecanismo de Reação

Um mecanismo hipotético possível para interação do ChCI:Etilenoglicol (1:2) com azida e enaminona é apresentado no **Esquema 44**. Esse mecanismo é baseado no mecanismo proposto por Pérez e Ramón [63] para o ChCI:Uréia (1:2) na síntese de isoxazóis ou isoxasolinas 3,5-dissubstituídas.

No mecanismo proposto (**Esquema 44**), onde um equivalente do etilenoglicol interage com a benzilazida e o outro com a carbonila da enaminona via ligações de

hidrogênio. Além disso, o grupo hidroxila da colina pode interagir com a ligação dupla da enaminona. Essas interações provavelmente diminuem o "gap" de energia dos orbitais de fronteira envolvidos, de modo que propicie o aumento de velocidade da reação.



Esquema 44

3.3.6.3. Dados de RMN (¹H, ¹³C)

A partir da reação modelo (**Esquema 42**) proposta, a técnica de RMN de ¹H possibilitou a identificação do produto **6a**. A análise do espectro apresentou o desaparecimento dos dois dupletos referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos $\alpha \in \beta$ (5,70 ppm e 7,79 ppm, respectivamente) da enaminona **1a**, além do sinal referente aos hidrogênios do grupo amino -NC₂H₆ (2,90-3,10 ppm). Além disso, o sinal em 4,35 ppm relativo a benzilazida também desapareceu (após a extração) e ocorreu o aparecimento de um sinal (singlete) próximo a 5,6 ppm, o qual representa os hidrogênios metilênicos ligados ao produto ciclizado (triazol **6a**). No espectro de RMN de ¹³C, os sinais dos carbonos $\alpha e \beta$ (92,0 ppm e 154,0 ppm, respectivamente) e do grupo –NC₂H₆ (36,9 e 44,3 ppm) também desapareceram após a reação, indicando que a enaminona **1a** foi consumida [85].

As (1-alquil(aril)-1H-1,2,3-triazol-4-il)arilmetanonas **(6a-c**, **6e-f**, **6i-k**, **7a**, **8a**, **9a**) apresentaram dados de RMN ¹H e ¹³C correspondentes as estruturas propostas

(Tabela 33), conforme já apresentado na literatura [39, 41]. Com relação aos espectros de RMN de ¹H dos compostos, constatou-se que os hidrogênios metilênicos apresentaram sinal na forma de simpleto com deslocamento químico na região de 5,61-5,64 ppm. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C dos compostos **6a-c**, **6e-f** e **6i-k**, **7a**, **8a**, **9a** encontram-se no Anexo 2.

Tabela 33. Dados de RMN de ¹H e ¹³C dos (1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)arilmetanonas (6a-c, 6e-f, 6i-k, 7a, 8a, 9a).

Produto	Estrutura	RMN ¹ H, δ, J _{H-H} (Hz)	RMN ¹³ C, δ
6a	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	5,62 (s, 2H), 7,34-7,44 (m, 5H), 7,52 (t, 2H, J^3 = 7,6), 7,62 (t, 1H, J^3 =	54,4, 128,4, 128,8, 129,1, 129,3, 130,6, 133,2, 133,9, 136,6, 148,4, 185,6.
		7,3), 8,19 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J ³ = 7,5).	
6b	N N N N N	2,45 (s, 3H), 5,62 (s, 2H), 7,32-7,44 (m, 7H), 8,18 (s, 1H), 8,36 (d, 2H, J ³ = 8,2).	21,7, 54,4, 128,3, 128,3, 129,1, 129,1, 129,3, 130,7, 133,9, 134,0, 144,2, 148,5, 185,2.
6c	N N N N N	3,89 (s, 3H), 5,61 (s, 2H), 7,00 (d, 2H, $J^3 =$ 9,0), 7,32-7,41 (m, 5H), 8,17 (s, 1H), 8,52 (d, 2H, $J^3 =$ 9,0).	54,4, 55,5, 113,7, 128,2, 128,3, 129,0, 129,3, 129,4, 133,1, 133,9, 148,7, 163,8, 183,9.
6e	N N N N N	5,62 (s, 2H), 7,34-7,45 (m, 5H), 7,66 (d, 2H, J^3 = 8,6), 8,20 (s, 1H), 8,37 (d, 2H, J^3 = 8,6).	54,5, 128,4, 128,5, 128,6, 129,2, 129,3, 131,7, 132,2, 133,7, 135,2, 148,2, 184,3.



7a

5,62 (s, 2H), 7,34-7,45 54,5, 101,5, 128,3, 128,4, (m, 5H), 7,89 (d, 2H, J^3 129,2, 129,3, 132,0, 133,7, = 8,3), 8,20 (d, 3H, J^3 = 135,8, 137,7, 148,2, 184,6. 9,3).

5,63 (s, 2H), 7,34-7,44 54,6, 123,4, 128,4, 128,8, (m, 5H), 8,27 (s, 1H), 129,3, 129,4, 131,6, 133,5, 8,30 (d, 2H, $J^3 = 8,9$), 141,1, 147,7, 150,3, 183,7. 8,60 (d, 2H, $J^3 = 8,9$).

5,64 (s, 2H), 7,36-7,45 54,5, 125,5, 126,6, 127,7, (m, 5H), 7,56 (t, 1H, J^3 128,1, 128,4, 128,4, 128,6, = 7,5), 7,62 (t, 1H, J^3 = 129,1, 129,3, 130,1, 132,6, 7,3), 7,90 (d, 1H, J^3 = 133,4, 133,8, 133,8, 135,7, 8,0), 7,95 (d, 1H, J^3 = 148,7, 185,3. 8,6), 8,06 (d, 1H, J^3 = 8,0), 8,24 (s, 1H), 8,35-8,37 (dd, 1H, J^3 = 8,6 J^1 = 1,6), 9,26 (s, 1H). 5,64 (s, 2H), 7,35-7,38 54,5, 127,1, 127,4, 128,2,

5,64 (s, 2H), 7,35-7,38 54,5, 127,1, 127,4, 128,2, (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 128,3, 128,4, 129,0, 129,2, 4H), 7,48-7,52 (m, 2H), 129,4, 131,2, 133,8, 135,3, 7,67-7,69 (m, 2H), 7,74- 140,0, 146,0, 148,5, 185,1. 7,75 (m, 1H), 7,77-7,78 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,54-8,55 (m, 1H), 8,56-

8,57 (m, 1H).

0,90 (t, 3H, $J^3 = 6,9$), 14,0, 22,5, 26,4, 28,9, 29,0, 1,29-1,38 (m, 10H), 30,1, 31,6, 50,6, 128,0, 1,96-2,03 (m, 2H), 4,46 128,3, 130,6, 133,2, 136,6, (t, 2H, $J^3 = 7,2$), 7,52- 148,1, 185,7. 7,56 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 8,26 (s, 1H),



^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um espectrômetro BRUKER AVANCE II 400 (399,73 MHz para ¹H e 100,51 MHz para ¹³C) em CDCl₃ como solvente. A numeração utilizada nas estruturas da Tabela 33 foi apenas para atribuir os sinais de RMN.

CONCLUSÕES

IV. CONCLUSÕES

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

O teste qualitativo com nitrato de prata confirmou que todos os İ. solventes eutéticos apresentam o ânion cloreto. Com relação à análise quantitativa de cloreto, os resultados mostram um efeito provável do pka da espécie empregada como HBD, sendo que o uso de ácido para-toluenossulfônico como HBD resulta na liberação de cloreto de hidrogênio. A técnica de ressonância magnética nuclear permitiu a atribuição de deslocamento químico para os núcleos de ¹H, ¹³C e ³⁵Cl, sendo que os deslocamentos químicos obtidos estão de acordo com as estruturas propostas para todos os DES. Com relação as análises de TGA, pode-se concluir que os solventes eutéticos ChCl:Uréia (1:2), ChCl:Glicerol (1:1)е 1:2), ChCI:Etilenoglicol (1:1 e 1:2), ChCI:ácido para-toluenossulfônico (1:1) apresentam menor estabilidade térmica do que o cloreto de colina e maior do que o seu respectivo HBD. Em contrapartida, os solventes eutéticos ChCI:Ácido Malônico (1:1 e 1:2) e ChCI:TsOH (1:2) apresentaram estabilidade térmica inferior ao cloreto de colina e ao respectivo HBD. Com relação ao número de etapas de decomposição, em todos os casos, o número de etapas do solvente eutético foi diferente do obtido para os componentes individuais. Esse resultado indica a formação de um novo material com comportamento térmico distinto. Com relação às análises de DSC, somente três misturas apresentaram comportamento de fusão (ChCh:Uréia (1:2), ChCI:TsOH (1:1) e ChCI:Glicerol (1:1)), sendo que o valor determinado para as duas primeiras foi abaixo do ponto de fusão de ambos os componentes e o da terceira situou-se entre o ponto de fusão do cloreto de colina e do glicerol. Deste modo, estas amostras são caracterizadas por serem mais cristalinas do que amorfas. As misturas ChCl:Glicerol (1:2) e ChCl:Etilenoglicol (1:2) não apresentaram nenhum tipo de evento térmico. As misturas ChCI:Etilenoglicol (1:1), ChCI:Ácido Malônico (1:1), ChCI:Ácido Malônico (1:2) e ChCI:TsOH (1:2) apresentaram somente comportamento de transição vítrea, caracterizando que a amostra é mais amorfa do que cristalina.

İİ. Com relação a reação para formação do produto **3a** em banho de óleo, somente os solventes eutéticos ChCl:Ácido Malônico (1:1 e 1:2) foram mais eficientes que os líquidos iônicos [BMIM][BF₄] e [BMIM][OH] enquanto que os outros DES apresentaram desempenho semelhante ao etanol. Contudo, os resultados obtidos com aquecimento em micro-ondas não só mostraram que os solventes eutéticos podem ser empregados neste método de ativação, mas também demonstraram maior eficiência do que solventes moleculares e líquidos iônicos avaliados. Os melhores resultados em conversão e rendimentos empregando aquecimento em micro-ondas foram obtidos para o líquido iônico [BMIM][BF₄] e os solventes eutéticos ChCI:Uréia (1:2) e ChCI:Etilenoglicol (1:1 e 1:2). Além disso, comprovou-se que os solventes eutéticos podem substituir a utilização de líquidos iônicos em micro-ondas para a reação avaliada, possibilitando a obtenção de bons resultados empregando um solvente sintetizado a partir de componentes obtidos a baixo custo e com fácil work-up. Com relação ao efeito dos componentes individuais ficou comprovado que a eficiência de aquecimento dos solventes eutéticos é decorrente da mistura ChCI:HBD e não dos seus constituintes separadamente, pois as espécies individuais necessitaram de uma potência quase três vezes maior para alcançar a temperatura desejada no mesmo tempo que o solvente eutético ChCl:Uréia (1:2). Provavelmente, estes resultados demonstrem que, para esta reação, a interação do solvente eutético com os intermediários carregados e as micro-ondas seja mais importante. Provavelmente, o sucesso destes solventes seja decorrente do caráter iônico associado a eles e, consequentemente, devido ao aquecimento através dos mecanismos de aquecimento via polarização dipolar e condução iônica. Além disso, também ficou comprovado que o uso dos DES nesta reação possibilita economia

energética quando comparados a solventes moleculares e aos componentes individuais.

- iii. Com relação a reação para formação do produto 4a, observou-se que, apesar de nenhum solvente possibilitar a conversão total do 3,5dimetil-1*H*-pirazol, o solvente eutético ChCI:Etilenoglicol (1:1) apresentou maior conversão e rendimento do que o líquido iônico [BMIM][BF₄] e os solventes moleculares etanol e DMSO tanto em método convencional quanto em micro-ondas. Com relação ao efeito dos componentes individuais ficou comprovado que a eficiência de aquecimento dos solventes eutéticos é decorrente da mistura ChCI:HBD e não dos seus constituintes separadamente, pois as espécies individuais necessitaram de uma potência mais do que três vezes maior para alcançar a temperatura desejada no mesmo tempo que o solvente eutético ChCI:Etilenoglicol (1:1). Provavelmente, o efeito do DES na reação esteja relacionado à estabilização do complexo ativado polar devido à característica deste solvente também ser polar. Além disso, a formação do sal guaternário (com elevada tan δ) resultante da reação de brometo de hidrogênio e o 3,5-dimetil-1H-pirazol aumenta a concentração de espécies iônicas na reação e, provavelmente, as interações dessas diferentes espécies carregadas resultem em aquecimento dielétrico e fricção molecular. Além disso, também ficou comprovado que o uso dos DES nesta reação possibilita economia energética quando comparados a solventes moleculares e aos componentes individuais.
- İV. Na reação de cicloadição entre fenilacetileno e benzilazida o solvente eutético ChCI:Etilenoglicol (1:2) forneceu o melhor resultado tanto em método convencional quanto em micro-ondas. Além disso, a utilização dos DES em micro-ondas propiciou a diminuição da quantidade de catalisador na reação. Essa eficácia é atribuída ao efeito solvofóbico exercido na reação. No caso da reação com o DES ChCl:Etilenoglicol (1:2), provavelmente esse efeito também esteja atuando. Outro aspecto relevante em micro-ondas está relacionado à condutividade DES do solvente. Dentre os avaliados. 0 ChCI:Etilenoglicol (1:2) apresenta maior valor de condutividade com

relação aos solventes eutéticos com uréia e glicerol. Este dado corrobora com o melhor aquecimento da reação quando utilizado esse DES. Além disso, os resultados apresentados para a reação de cicloadição mostraram que o aquecimento em micro-ondas foi mais rápido e mais eficiente devido ao uso do solvente eutético. Outro aspecto que pode estar favorecendo é a formação do acetileto de cobre (intermediário carregado), o qual interage com o DES e potencializa o aquecimento via condução iônica.

v. A cicloadição envolvendo enaminonas com azidas orgânicas utilizando o DES ChCI:Etilenoglicol (1:2) como solvente possibilitou uma metodologia fácil para a obtenção de uma série de 4-acil-1-alquil-1,2,3-triazóis sem necessitar do emprego de metal na reação. Os resultados demonstram que o solvente eutético ChCI:Etilenoglicol (1:2) é capaz de promover a síntese desses compostos via uma rota sintética alternativa sem a necessidade de solventes adicionais, os quais normalmente são de difícil remoção. Além disso, este DES apresenta baixo custo e permite a sua reciclagem e reuso sem perda significante de conversão e rendimento. Este solvente foi o mais eficiente na reação e, provavelmente, a justificativa esteja relacionada às interações com a ligação dupla e da carbonila da enaminona e com os nitrogênios da azida. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

(*i*) Avaliar a capacidade fluorescente de 2-(metiltio)-7-aril(heteroaril) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinas (**2a-h**) utilizando análises de Absorção e Emissão de Fluorescência;

(*ii*) Avaliar a cinética de degradação de todos os solventes eutéticos avaliados empregando a técnica de TGA;

(*iii*) Avaliar o potencial herbicida das 2-(metiltio)-7-aril(heteroaril)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinas (**2a-h**).

PARTE EXPERIMENTAL

VI. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. EQUIPAMENTOS

6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (¹H, ¹³C, ³⁵CI)

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz para ¹³C) e/ou BRUKER AVANCE II 400 (400,13 MHz para ¹H e 100,62 MHz para ¹³C), BRUKER AVANCE III 600 (600,13 MHz para ¹H e 150,92 MHz para ¹³C). Os dados de ¹H e 13 C, obtidos no aparelho BRUKER DPX-200 foram obtidos em tubos de 5 mm, temperaturas de 300K, concentração 0,05M em clorofórmio deuterado (CDCl₃) e dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) como solventes, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para ¹H; lock interno pelo 2D do solvente; largura de pulso 9,9 µs para ¹H; tempo de aguisição 3,4 s para ¹H; janela espectral 2400 Hz para ¹H; número de varreduras de 8 a 32 para ¹H; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,146 para ¹H. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de ± 0,01 ppm. Os dados de ¹H e ¹³C, obtidos no aparelho BRUKER AVANCE II 400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300K, concentração de 0,05M em clorofórmio deuterado (CDCl₃) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) como solventes, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER AVANCE II 400 foram: SF 400,13 MHz para ¹H, 100,61 MHz para ¹³C e 39,21 MHz para ³⁵Cl; lock interno pelo 2D do solvente; largura de pulso 8,0 µs para ¹H, 13,7 µs para ¹³C, 10,0 µs para ³⁵Cl; tempo de aquisição 6,5 s para ¹H, 7,6 s para ¹³C e 0,28 s para ³⁵Cl; janela espectral 4000 Hz para ¹H, 11500 Hz para ¹³C e 58800 Hz para ³⁵Cl; número de varreduras de 8 a 32 para ¹H, 200 a 2000 para ¹³C e 200 a 2000 para ³⁵Cl; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ¹H, 0,371260 para ¹³C. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de ±0,01 ppm. As condições usadas no espectrômetro BRUKER AVANCE III 600 foram: SF 600,13 MHz para ¹H, 150,92 MHz para ¹³C e 58,80 MHz para ³⁵Cl, lock interno pelo 2D do solvente; largura de pulso 11,7 para ¹H, 11,2 para ¹³C e 7,0 µs para ³⁵Cl;

tempo de aquisição 2,7 s para ¹H, 0,9 s para ¹³C e 0,18 s para ³⁵Cl; janela espectral 12019 Hz para ¹H, 36057 Hz para ¹³C e 89285 Hz para ³⁵Cl; número de varreduras de 8 a 32 para ¹H, 200 a 2000 para ¹³C e 200 a 2000 para ³⁵Cl; dependendo do composto. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de \pm 0,01 ppm.

6.1.2. Cromatografia Gasosa HP-CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo a Gás HP 6890 acoplado a um detector de massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325° C – (30 m x 0.32 mm, 0.25 µm). Fluxo de gás hélio de 1,6 mL·min⁻¹, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 60°C min⁻¹ e após aquecimento de 15°C·min⁻¹ até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

6.1.3. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF-302.

6.1.4. Análise Termogravimétrica (TGA)

As análises de termogravimetria foram realizadas em um equipamento TGA Q5000 (TA Intruments Inc., USA). A taxa de aquecimento utilizada foi de 10 °C⁻min⁻¹ e atmosfera inerte de N₂ (50 mL.min⁻¹). O equipamento foi calibrado com CaC₂O₄.H₂O (99.9%).

6.1.5. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

As análises de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) e Calorimetria Diferencial de Varredura de Temperatura Modulado (MTDSC) foram realizadas em um equipamento DSC Q2000 (TA Instruments, USA) com opção MTDSC, equipado com acessório de refrigeramento RCS e gás de purga Nitrogênio (50 mL min⁻¹). A taxa de aquecimento utilizada foi 10°C min⁻¹ de -80 °C até 150 °C. O instrumento foi inicialmente calibrado no modo DSC padrão, com Índio (99,99%). As análises foram realizadas com panelas de alumínio com tampas furadas, mantendo a proporção utilizada nas reações.

6.1.6. Reator de Micro-Ondas

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

6.1.7. Difratometria de Raios-X

A análise de difração de Raios-X dos compostos **2b** foram realizadas em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área BrukerKappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α (λ = 0,71073 Å) instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feito utilizando o pacote de programas SHELX97 [96].

As estruturas foram resolvidas empregando-se métodos diretos. Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento, baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos.

As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram calculadas com base na geometria da molécula completa após o refinamento anisotrópico de todos os átomos não hidrogenóides. Os átomos de hidrogênio foram então refinados

isotropicamente, na forma de grupos vinculados aos respectivos átomos não hidrogenóides. As projeções gráficas foram executadas utilizando os programas ORTEP3 [97], DIAMOND [98], e Mercury [99].

6.1.8. Cálculos Teóricos

Todos os cálculos foram realizados com o Pacote de Programas Gaussian09. As geometrias dos reagentes, intermediários e produtos foram totalmente otimizadas no nível de teoria B3LYP/cc-pVTZ. Os cálculos de freqüência harmônica foram realizados para checar que todas as geometrias estão na energia potencial mínima. Os computadores estão localizados em sala climatizada no NAPO (Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas), na UFSM.

6.2. REAGENTES E SOLVENTES

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 [100].

6.3. TÉCNICAS DE SÍNTESE

6.3.1. Procedimento geral de síntese das enaminonas (1a-k)

A um balão conectado a um condensador de refluxo, foi adicionado a cetona (20 mmol), *N*,*N*-dimetilformamida dimetilacetal (24 mmol), tolueno seco (10 mL) e $BF_3 \cdot OEt_2$ (3 gotas). A reação foi realizada em 24 horas a 95°C. Após o término do tempo reacional, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório a pressão reduzida, e os sólidos obtidos foram recristalizados em hexano [101].

6.3.2. Procedimento geral para a síntese das 2-metiltio-7-aril[heteroaril]-1,2,4triazolo[1,5-*a*]pirimidinas (2a-h) em banho de óleo

Em um balão de 10 mL, adicionou-se 1 mmol de enaminona, 1.2 mmol de 3amino-5-metiltio-1*H*-1,2,4-triazol (0.156 g) e 1 mmol da mistura ChCI:TsOH (1:2) (0.5195 g). A mistura foi aquecida em 120 °C sob agitação durante 5 minutos. Após o tempo reacional, a mistura contida no balão foi extraída três vezes com 20 mL de clorofórmio e água (3 x 10 mL). Em seguida, adicionou-se o sulfato de sódio na fase orgânica, filtrou-se e o solvente foi evaporado no rotaevaporador. O produto obtido no balão foi colocado sob vácuo. Os compostos **2a-h** foram obtidos sem qualquer outro tipo de purificação com rendimentos que variaram de 82-98 %.

6.3.3. Procedimento geral de síntese de 1,1-dimetiletil-5-aril-pirazóis (3a, 3b, 3i) em banho de óleo

Inicialmente, 1 mmol de enaminona foi pesado em um balão de 10 mL, juntamente com 1 mmol do solvente eutético ChCI:Ácido Malônico (1:2) (0,348 g) e 1,2 mmol de terc-butilidrazina (0,149 g). A reação foi aquecida a 80 °C em banho de óleo durante 5 minutos sob agitação e, após este tempo, extraída com 20 mL de clorofórmio e água (3 x 2 mL). Em seguida, adicionou-se o sulfato de sódio na fase orgânica, filtrou-se e o solvente foi evaporado no rotaevaporador. O produto obtido no balão foi colocado sob vácuo. Os compostos **3a**, **3b** e **3i** foram obtidos sem qualquer outro tipo de purificação com rendimentos que variaram de 87-90 %.

6.3.4. Procedimento geral de síntese de 1,1-dimetiletil-5-aril-pirazóis (3a, 3b, 3i) em micro-ondas

Antes de iniciar a pesagem dos reagentes, uma barra magnética apropriada para micro-ondas foi colocada dentro do recipiente de micro-ondas (*vessel*) de 10 mL. Em seguida, 1 mmol de enaminona foi adicionado a este recipiente, juntamente com 1 mmol do solvente eutético ChCI:Uréia (1:2) (0,260 g) e 1,2 mmol de terc-butilidrazina (0,149 g). Antes de iniciar a reação, criou-se um método, onde os parâmetros reacionais tais como tempo (1 minuto), temperatura (120 °C), e potência máxima irradiada (Pot_{Máx} = 7 W) foram ajustados. A agitação foi realizada no modo máximo. A agitação foi realizada no modo máximo sem resfriamento simultâneo.

Após determinar estes parâmetros, a reação foi iniciada e realizada nestas condições estabelecidas. Após o término da reação, transferiu-se todo o conteúdo do recipiente de micro-ondas para um funil de extração utilizando clorofórmio e água. A reação foi extraída 3 vezes com clorofórmio e água. Em seguida, adicionou-se o sulfato de sódio na fase orgânica, filtrou-se e o solvente foi evaporado no rotaevaporador. O produto obtido no balão foi colocado sob vácuo. Os compostos **3a**, **3b** e **3i** foram obtidos sem qualquer outro tipo de purificação com rendimentos que variaram de 89-93 %.

6.3.5. Procedimento de síntese de 1-butil-3,5-dimetil-pirazol (4a) em banho de óleo

Inicialmente, 1 mmol de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (0,096 g) foi pesado em um balão de 10 mL, juntamente com 1 mmol do solvente eutético ChCl:Etilenoglicol (1:1) (0,202 g) e 3 mmol de brometo de butila (0,414 g). A reação foi aquecida a 98 °C sob banho de óleo durante 24 horas sob agitação. O produto **4a** não foi isolado, somente foi determinada a conversão (45 %).

6.3.6. Procedimento geral de síntese de 1-alquil-3,5-dimetil-pirazol (4a, 4b) em micro-ondas

Antes de iniciar a pesagem dos reagentes, uma barra magnética apropriada para micro-ondas foi colocada dentro do recipiente de micro-ondas (vessel) de 10 mL. Em seguida, 1 mmol de 3,5-dimetil-1H-pirazol (0,096 g) foi adicionado a este recipiente, juntamente com 1 mmol do solvente eutético ChCI:Etilenoglicol (1:1) (0,202 g) e 3 mmol de brometo de butila ou 2-bromobutano (0,414 g). Antes de iniciar a reação, criou-se um método, onde os parâmetros reacionais tais como tempo (10 minutos), temperatura (120 °C), e potência máxima irradiada (Pot_{Máx} = 5W) foram ajustados. A agitação foi realizada no modo máximo sem resfriamento simultâneo. Após determinar estes parâmetros, a reação foi iniciada e realizada nestas condições estabelecidas. Após o término da reação, transferiu-se todo o conteúdo do recipiente de micro-ondas para um funil de extração utilizando clorofórmio e água. A reação foi extraída 3 vezes com clorofórmio e água. Em seguida, adicionou-se o sulfato de sódio na fase orgânica, filtrou-se e o solvente foi evaporado no rotaevaporador. O produto obtido no balão foi colocado sob vácuo. O

composto **4a** foi obtido sem qualquer tipo de purificação com rendimento de 62 %. Com relação ao produto **4b**, o produto não foi isolado, somente foi determinada a conversão (37 %).

6.3.7. Procedimento geral para a síntese de 1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol (5a) em banho de óleo

Inicialmente, 1 mmol de benzilazida (0,133 g) foi pesado em um balão de 10 mL, juntamente com 10 mol% de cloreto de cobre (CuCl, 0,010 g), 1 mmol do solvente eutético ChCl:Etilenoglicol (1:2) (0,264 g) e 1,05 mmol de fenilacetileno (0,107 g). A reação foi aquecida a 60 °C em banho de óleo durante 1 hora sob agitação e, após este tempo, extraída com 20 mL de clorofórmio e uma solução saturada de água com cloreto de sódio (3 x 2 mL). Em seguida, adicionou-se o sulfato de sódio na fase orgânica, filtrou-se e o solvente foi evaporado no rotaevaporador. O produto obtido no balão foi colocado sob vácuo. O composto **5a** foi obtido sem qualquer outro tipo de purificação com rendimento de 87 %.

6.3.8. Procedimento geral para a síntese de 1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol (5a) em micro-ondas

Antes de iniciar a pesagem dos reagentes, uma barra magnética apropriada para micro-ondas foi colocada dentro do recipiente de micro-ondas (vessel) de 10 mL. Em seguida, 1 mmol de benzilazida (0,133 g) foi adicionado a este recipiente, juntamente com 10 mol% de cloreto de cobre (CuCl, 0,010 g), 1 mmol do solvente eutético ChCl:Etilenoglicol (1:2) (0,264 g) e 1,05 mmol de fenilacetileno (0,107 g). Antes de iniciar a reação, criou-se um método, onde os parâmetros reacionais tais como tempo (15 minutos), temperatura (70 °C), e potência máxima irradiada (Pot_{Máx} = 4W) foram ajustados. A agitação foi realizada no modo máximo com resfriamento simultâneo. Após determinar estes parâmetros, a reação foi iniciada e realizada nestas condições estabelecidas. Logo após, a reação foi iniciada e realizada nestas condições o término da reação, transferiu-se todo o conteúdo do recipiente de micro-ondas para um funil de extração utilizando clorofórmio e água. A reação foi extraída 3 vezes com clorofórmio e água. Em seguida, adicionou-se o sulfato de sódio na fase orgânica, filtrou-se e o solvente foi evaporado no rotaevaporador. O

produto obtido no balão foi colocado sob vácuo. O composto **5a** foi obtido sem qualquer tipo de purificação com rendimento de 88 %.

6.3.9. Procedimento geral para a síntese de (1-alquil(aril)-1*H*-1,2,3-triazol-4il)arilmetanonas (6a-c, 6e-f, 6i-k, 7a, 8a, 9a) em banho de óleo

Inicialmente, 1 mmol da enaminona foi pesada em um balão de 10 mL, juntamente com 1 mmol do solvente eutético e 1,5 mmol de benzilazida. A reação foi mantida a 130 °C durante 24 horas e, após o resfriamento da reação a temperatura ambiente, a reação foi extraída com 20 ml de clorofórmio e água (3 x 5 mL). Em seguida, adicionou-se o sulfato de sódio, filtrou-se e o solvente foi evaporado no rotaevaporador e colocado sob vácuo. Finalmente, os produtos foram purificados através de uma lavagem com 5 mL de hexano em temperatura ambiente e, finalmente, um procedimento de filtração foi realizado para obtenção dos respectivos produtos puros.

6.3.10. Procedimento geral para a síntese dos líquidos iônicos [BMIM][BF₄], [HMIM][Tsa]

Os líquidos iônicos utilizados nesta *Tese* ([BMIM][BF₄] e [HMIM][Tsa]) foram sintetizados conforme procedimentos já descritos na literatura [102, 103, 104].

6.3.11. Procedimento geral para a síntese dos solventes eutéticos ChCI:Uréia (1:2), ChCI:Glicerol (1:1), ChCI:Glicerol (1:2), ChCI:Etilenoglicol (1:2), ChCI:Étilenoglicol (1:2), ChCI:Étilenoglicol (1:2), ChCI:TsOH (1:1), ChCI:TsOH (1:2).

Colocou-se a massa referente ao cloreto de colina em um balão, juntamente com a massa da respectiva espécie doadora de ligação de hidrogênio. Com exceção das misturas entre ChCI:TsOH (1:1 e 1:2), as quais foram aquecidas a 100 °C, todas as misturas restantes foram aquecidas a 80 °C, conforme já descrito na literatura [5].

6.3.12. Procedimento geral para a síntese de azidas orgânicas

Inicialmente, pesou-se e colocou-se a azida de sódio (12 equivalentes, 0.780 g) em um balão com 1,2 mL de água e 6,4 mL de DMSO. Esta mistura foi colocada sob aquecimento de 40 °C. Em seguida, colocou-se o respectivo haleto de alquila (10 equivalentes) e 5 mL de DMSO em um funil de adição. O cloreto de benzila foi gotejado sob a azida e, a reação permaneceu sob aquecimento de 40 °C durante 2 horas. Após o tempo reacional e a reação resfriar a temperatura ambiente, 10 mL de hexano foi adicionado ao balão e a mistura foi mantida sob agitação durante 30 minutos. Finalmente, a reação foi extraída com água (5 x 10 mL) e o solvente (hexano) foi evaporado no rotaevaporador.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] *Green Chemistry: Theory and Practice*; Anastas, P. T.; Warner, J. C; Oxford Science Publications: New York, **1998**;
- [2] Varma, R. S.; Baig, R. B. N. Chem. Soc. Rev., 2012, 41, 1559.
- [3] Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.*, **1982**, *21*, 1263.
- [4] Abbott, A. P.; Capper, G.; Davies, D. L.; Munro, H. L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V. Chem. Comm., 2001, 2010.
- [5] Abbott, A. P.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V. *Chem. Comm.*, **2003**, 70.
- [6] Abbott, A. P.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K. Chem. Eur. J., 2004, 10, 3769.
- [7] Abbott, A. P.; Boothby, D.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K. J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 9142.
- [8] Kazlauskas, R. J.; Srienc, F.; Gorke, J. T. Chem. Comm., 2008, 1235.
- [9] Jérome, F., Gu, Y. Chem. Soc. Rev., 2013, 42, 9550.
- [10] Figueiredo, M.; Gomes, C.; Costa, R.; Martins, A.; Pereira, C. M.; Silva, F. *Electrochimica Acta*, **2009**, *54*, 2630.
- [11] Sheu, C. Y.; Lee, S. F.; Lii, K. H. Inorg. Chem. Comm., 2006, 45, 1891.
- [12] Vidal, C.; Suárez, F. J.; Álvarez, J. G. Catal. Comm., 2014, 44, 76.
- [13] Ilgen, F.; Koenig, B. *Green Chem.*, **2009**, *11*, 848.
- [14] Imperato, G.; Höger, S.; Lenoir, D.; Koenig, B. Green Chem., 2006, 8, 1051.
- [15] Azizi, N.; Batebi, E.; Bagherpour, S.; Ghafuri, H. RSC Adv., **2012**, *2*, 2289.

[16] Singh, B. S.; Lobo, H. R.; Shankarling, G. S. Catal. Comm., 2012, 24, 70.

- [17] Singh, B.; Lobo, H. Catal. Lett., 2011, 141, 178.
- [18] Singh, A. S.; Shendage, S. S.; Nagarkar, J. M. Tetrahedron Lett., 2014, 55, 7243.
- [19] Gore, S.; Baskaran, S.; Koenig, B. Adv. Synth. Catal., 2012, 354, 2368.
- [20] Gore, S.; Baskaran, S.; Koenig, B. Green Chem., 2011, 13, 1009.
- [21] Zhang, Z. H.; Zhang, X. N.; Mo, L. P.; Li, Y. X.; Ma, F. P. Green Chem., 2012, 14, 1502.
- [22] Ma, F. P.; Cheng, G. T.; He, Z. G.; Zhang, Z. H. Aust. J. Chem., 2012, 65, 409.
- [23] Singh, B. S.; Lobo, H. R.; Pinjari, D. V.; Jarag, K. J.; Pandit, A. B.; Shankarling, G. S. Ultrason. Sonochem., 2013, 20, 287.
- [24] Lobo, H. R.; Singh, B. S.; Shankarling, G. S. Catal. Comm., 2012, 27, 179.
- [25] Aziem, A. A.; Gendy, M. S. E.; Abdelhamid, A. O.. Europ. J. Chem., 2012, 3, 455.
- [26] Sanchez, R. M.; Erhard, K.; Hardwicke, M. A.; Lin, H.; Freed, J. M.; Plant, R.; Raha, K.; Rominger, C. M.; Schaber, M. D.; Spengler, M. D.; Moore, M. L.; Yu, H.; Luengo, J. I.; Tedesco, R.; Rivero, R. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 3198.
- [27] Liu, Z.; Yang, G.; Qin, X. J. Chem. Technol. Biotechnol., 2001, 76, 1154.
- [28] Selby, T. P.; Andrea, T. A.; Denes, L. R.; Finkelstein, B. L.; Fuesler, T. P.; Smith, B. K. ACS Symposium Series, 2009, Vol. 504, Synthesis and Chemistry of Agrochemicals III, Cap. 10, pg. 91.
- [29] Lipson, V. V.; Desenko, S. M.; Borodina, V. V.; Shirobokova, M. G.; Karnozhitskaya, T. M.; Musatov, V. I.; Kravchenko, S. V. Chem. Heterocycl. Comp., 2005, 41, 216.

[30] Reiter, J.; Pongó, L.; Kövesdi, I. J. Heterocyclic Chem., 1985, 32, 407.

- [31] Novinson, T.; Springer, R. H.; O'Brien, D. E.; Scholten, M. B.; Miller, J. P.; Robins, R. K. J. Med. Chem., 1982, 25, 420.
- [32] Zhai, X.; Jiang, N.; Zhang, K. L.; Bao, F.; Gong, P. Chinese Chem. Lett., 2009, 20, 1179.
- [33] Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. J. Med. Chem., **2000**, 43, 953.
- [34] Phillips, O. A.; Udo, E. E.; Ali, A. A. M.; Hassawi, N. A. Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 35.
- [35] Buckle, D. R.; Outred, D. J.; Rockell, C. J. M.; Smith, H.; Spicer, B. A. J. Med. Chem., 1983, 26, 251.
- [36] Calderone, V.; Giorgi, I.; Livi, O.; Martinotti, E.; Mantuano, E.; Martelli, A.; Nardi, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 521.
- [37] Dabak, K.; Sezer, O.; Akar, A.; Anaç, O. Eur. J. Med. Chem., 2003, 38, 215.
- [38] Xie, J.; Seto, C. T. Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 458.
- [39] Diz, P. M.; Coelho, A.; Maatougui, A. E.; Azuaje, J.; Caamaño, O.; Gil, A.; Sotelo, E. J. Org. Chem., 2013, 78, 6540.
- [40] Hwang, S.; Bae, H.; Kim, S.; Kim, S. Tetrahedron, 2012, 68, 1460.
- [41] Friscourt, F.; Boons, G. J. Org. Lett., 2010, 12, 4936.
- [42] Qin, A.; Jim, C. K. W.; Lu, W.; Lam, J. W. Y.; Haussler, M.; Dong, Y.; Sung, H. H. Y.; Williams, I. D.; Wong, G. K. L.; Tang, B. Z. *Macromolecules*, **2007**, *40*, 2308.
- [43] Chassaing, S.; Sido, A. S. S.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Pale, P.; Sommer, J. Chem. Eur. J., 2008, 14, 6713.
- [44] Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Pale, P.; Sommer, J. Org. Lett., 2007, 9, 883.
- [45] Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Wiethan, C. W.; Luz, F. M.; Meyer, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. J. Fluorine Chem., 2013, 156, 112.
- [46] Simionov, S. P.; Afonso, C. A. M. RSC Adv., 2016, 6, 5485.

- [47] Abbott, A. P.; Ttaib, K. El; Frisch, G.; McKenzie, K. J.; Ryder, K. S. Phys. Chem. Chem. Phys., 2009, 12, 4269.
- [48] Varma, R. S.; Baig, R. B. N. Chem. Soc. Rev., 2012, 41, 1559.
- [49] Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Prola, L. D. T.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Scapin, E.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Catal. Lett.*, **2011**, *141*, 1130.
- [50] Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. N.; Prola, L. D. T.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21*, 1037.
- [51] Obermayer, D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. Angew. Chem. Int. Ed., 2009, 48, 8321.
- [52] Singh, B. S.; Lobo, H. R.; Pinjari, D. V.; Jarag, K. J.; Pandit, A. B.; Shankarling, G. S. Ultrason. Sonochem., 2013, 20, 633.
- [53] Zhang, Q.; Vigier, K. O.; Royer, S.; Jérôme, F. Chem. Soc. Rev., 2012, 41, 7108.
- [54] Carriazo, D.; Serrano, M. C.; Gutiérrez, M. C.; Ferrer, M. L.; Del Monte, F. Chem. Soc. Rev., 2012, 41, 4996.
- [55] Zhao, B. Y.; Xu, P.; Yang, F. X.; Wu, H.; Zong, M. H.; Lou, W. Y. ACS Sustainable Chem. Eng., 2015, 3, 2746.
- [56] Smith, E. L.; Abbott, A. P.; Ryder, K. S. Chem. Rev., 2014, 114, 11060.
- [57] Massolo, E.; Palmieri, S.; Benaglia, M.; Capriati, V.; Perna, F. M. Green Chem., 2016, 18, 792-797.
- [58] Hawkins, I.; Handy, S. T. Tetrahedron, 2013, 69, 9200-9204.
- [59] Handy, S.; Wright, M. Tetrahedron Lett., 2014, 55, 3440-3442.
- [60] Sanap, A. K.; Shankarling, G. S. RSC Adv., **2014**, *4*, 34938-34943.
- [61] Rajawat, A.; Khandelwal, S.; Kumar, M. RSC Adv., 2014, 4, 5105.
- [62] Azizi, N.; Rahimi, Z.; Alipour, M. C. R. Chimie, 2015, 18, 626.

[63] Pérez, J. M.; Ramón, D. J. ACS Sustainable Chem. Eng., 2015, 3, 2343.

- [64] Lobo, H. R.; Singh, B. S.; Shankarling, G. S. Catal. Lett., 2012, 142, 1369.
- [65] Bhosle, M. R.; Khillare, L. D.; Dhumal, S. T.; Mane, R. A. Chinese Chemical Letters, 2016, 14, 370.
- [66] Azizi, N.; Dezfooli, S. Environ. Chem. Lett., 2016, 14, 201.
- [67] Azizi, N.; Manochehri, Z.; Nahayi, A.; Torkashvand, S. Journal of Molecular Liquids, 2014, 196, 153.
- [68] Mobinikhaledi, A.; Amiri, A. K. Res. Chem. Intermed., 2013, 39, 1491.
- [69] Bakavoli, M.; Eshghi, H.; Rahimizadeh, M.; Housaindokht, M. R.; Monhemi, A. M. H. Res. Chem. Intermed., 2015, 41, 3497.
- [70] Shaabani, A.; Hooshmand, S. E. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 310.
- [71] Shaabani, A.; Hooshmand, S. E.; Tabatabaei, A. T. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 351.
- [72] Hatakeyama, T.; Quinn, F. X. Thermal Analysis Fundamentals and Applications to Polymer Science. 2^a Ed., 1999.
- [73] Thompson, K. C. Thermochim. Acta, 2000, 355, 83.
- [74] Frizzo, C. P.; Viletti, M. A.; Tier, A. Z.; Gindri, I. M.; Buriol, L.; Rosa, F. A.; Claramunt, R. M.; Sanz, D.; Martins, M. A. P. *Therm. Chim. Acta*, **2013**, *574*, 63.
- [75] Lucas, E. F.; Soares, B. G.; Monteiro, E. E. C. Caracterização de Polímeros Determinação de Peso Molecular e Análise Térmica. 1ª Ed., 2001.

[76] Morrison, H. G.; Sun, C. C.; Neervannan, S. Int. J. Pharm., 2009, 378, 136.

[77] Górniak, A.; Wojakowska, A.; Karolewicz, B.; Pluta, J. J. Therm. Anal. Calorim., 2011, 104, 1195.

- [78] Bruni, G.; Milanese, C.; Berbenni, V.; Sartor, F.; Villa, M.; Marini, A. J. Therm. Anal. Calorim., 2010, 102, 297.
- [79] Erbetta, C. D. C.; Alves, R. J.; Resende, J. M.; Freitas, R. F. S.; de Sousa, R. G. *J. Biomater. Nanobiotech.*, **2012**, *3*, 208.
- [80] Paveglio, G. C.; Longhi, K.; Moreira, D. N.; München, T. S.; Tier, A. Z.; Gindri,
 I. M.; Bender, C. R.; Frizzo, C. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M.
 A. P. ACS Sustainable Chem. Eng., 2014, 2, 1895.
- [81] Compendium of Chemical Terminology da IUPAC (Gold Book).
- [82] Nunes, T. S.; Muller, C. C.; Balestrin, P.; Muller, A. L. H.; Mesko, M. F.; Mello, P. A.; Muller, E. I. Analytical Methods, 2015, 7, 2129.
- [83] Pereira, J. S. F.; Mello, P. A.; Moraes, D. P.; Duarte, F. A.; Dressler, V. L.; Knapp, G.; Flores, E. M. M. Spectrochim. Acta Part B, 2009, 64, 554.
- [84] Eicher, T.; Hauptmann, S. The Chemistry of Heterocycles. New York:Verlag Stuttgart, 1995, p.6.
- [85] Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Rosa, F. A. Catal. Commun., 2008, 9, 1375.
- [86] Krasovsky, A. L.; Moiseev, A. M.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. Synthesis, 2002, 7, 901.
- [87] Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. Pratical Microwave Synthesis for Organic Chemists. Germany: WILEY-VCH, 2009.
- [88] Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Buriol, L.; Moreira, D. N.; Rosa, F. A.; Vargas, P. S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Catal. Commun.*, **2009**, *10*, 1967.
- [89] Longhi, K.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Floss, V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 3193.
- [90] Moreira, D. N.; Frizzo, C. P.; Longhi, K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Monatsh. Chem.*, **2008**, 139, 1049.

- [91] Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Guarda, E. A.; Fiss, G. F.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Catal. Comm.*, **2009**, *10*, 1153.
- [92] Meldal, M.; Tornoe, C. W.; Christensen, C. J. Org. Chem., 2002, 67, 3057.
- [93] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 2596.
- [94] Vidal, C.; Alvarez, J. G. *Green Chem.*, **2014**, *16*, 3515.
- [95] Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Luz, F. M.; Quintana, P. S.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 441.
- [96] Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, 1997.
- [97] ORTEP 3 Program for ellipsoid of crystal structures L. J. Farrugia, J. Appl. Cryst., 1997, 30.
- [98] Branderburg, K. DIAMOND Informations syntem f
 ür Kristall strukturen, Version 2.1c. for Windows 98, Germany 1995.
- [99] Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; MCCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; Van de Streek, J. J. Appl. Cryst., 2006, 39, 453.
- [100] Perrin, D. D; Armarego, L. F. Purification of Laboratory Chemicals, 3^a Ed., Ed. Pergamon Press: New York, 1996.
- [101] Rosa, F. A.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. J. *Heterocycl. Chem.*, **2008**, *45*, 879.
- [102] Dupont, J.; Consorti, C. S.; Suarez, P. A. Z.; de Souza, R. F.; Org. Synth., 2002, 79, 236.
- [103] Huddleston, J. G.; Visser, A. E.; Reichert, W. M.; Willauer, H. D.; Broker, G. A.; Rogers, R. D. *Green Chem.*, **2001**, *3*, 156.
- [104] Zhao, G.; Jiang, T.; Gao, H.; Han, B.; Huang, J.; Sun, D. Green Chem., 2004, 6, 75.

ANEXO 1 ESPECTROS DE RMN DE ¹H, ¹³C e ³⁵CI DOS SOLVENTES EUTÉTICOS SINTETIZADOS NESTA TESE



Figura 54. Espectro de RMN 35 Cl do Cloreto de Colina (ChCl) em H₂O a 58.80 MHz.



MHz.



Figura 56. Espectro de Rivin $^{\circ}$ C da mistura ChCl:TSOH (T:T) em DiviSO- a_6 a 100.5 MHz.



Figura 57. Espectro de RMN ³⁵Cl da mistura ChCl:TsOH (1:1) em H₂O a 39.21 MHz.



Figura 58. Espectro de RMN ¹H da mistura ChCl:TsOH (1:2) em DMSO- d_6 a 399.73 MHz.



Figura 59. Espectro de RMN ¹³C da mistura ChCl:TsOH (1:2) em DMSO- d_6 a 100.51 MHz.



Figura 60. Espectro de RMN ³⁵Cl da mistura ChCl:TsOH (1:2) em H₂O a 39.21 MHz.



MHz.



Figura 62. Espectro de RMN ¹³C da mistura ChCl:Uréia (1:2) em DMSO-*d*₆ a 100.51 MHz.


Figura 63. Espectro de RMN ³⁵Cl da mistura ChCl:Uréia (1:2) em H₂O a 39.21 MHz.



Figura 64. Espectro de RMN ¹H da mistura ChCI:Ácido Malônico (1:1) em DMSO- d_6 a 399.73 MHz.



Figura 65. Espectro de RMN ¹⁶C da mistura ChCl:Acido Malonico (1:1) em DMSO- d_6 a 100.51 MHz.



Figura 66. Espectro de RMN ³⁵Cl da mistura ChCl:Ácido Malônico (1:1) em H₂O a 39.21 MHz.



Figura 67. Espectro de RMN ¹H da mistura ChCI:Ácido Malônico (1:2) em DMSO-*d*₆ a 399.73 MHz.



Figura 68. Espectro de RMN ¹³C da mistura ChCI:Ácido Malônico (1:2) em DMSO-*d*₆ a 100.51 MHz.



Figura 69. Espectro de RMN ³⁵Cl da mistura ChCl:Ácido Malônico (1:2) em H₂O a 39.21 MHz.



Figura 70. Espectro de RMN ¹H da mistura ChCl:Glicerol (1:1) em DMSO- d_6 a 399.73 MHz.



Figura 71. Espectro de RMN ¹³C da mistura ChCl:Glicerol (1:1) em DMSO- d_6 a 100.51 MHz.



Figura 72. Espectro de RMN 35 Cl da mistura ChCl:Glicerol (1:1) em H₂O a 39.21 MHz.



Figura 73. Espectro de RMN ¹H da mistura ChCl:Glicerol (1:2) em DMSO- d_6 a 399.73 MHz.



Figura 74. Espectro de RMN ¹³C da mistura ChCl:Glicerol (1:2) em DMSO- d_6 a 100.51 MHz.



MHz.



Figura 76. Espectro de RMN ¹H da mistura ChCl:Etilenoglicol (1:1) em DMSO-d₆ a 399.73 MHz.



Figura 77. Espectro de RMN ¹³C da mistura ChCl:Etilenoglicol (1:1) em DMSO-d₆ a 100.51 MHz.



a 58.80 MHz.



Figura 79. Espectro de RMN ¹H da mistura ChCl:Etilenoglicol (1:2) em DMSO-*d*₆ a 399.73 MHz.



Figura 80. Espectro de RMN ¹³C da mistura ChCl:Etilenoglicol (1:2) em DMSO- d_6 a 100.51 MHz.



ESPECTROS DE RMN DE ¹H E ¹³C DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS NESTA TESE

ANEXO 2



Figura 82. Espectro de RMN de ¹H do composto **2a** em CDCl₃ a 399.73 MHz.



Figura 83. Espectro de RMN de ¹³C do composto **2a** em DMSO- d_6 a 100.51 MHz.



Figura 84. Espectro de RMN de ¹H do composto **2b** em $CDCI_3$ a 200.13 MHz.



Figura 85. Espectro de RMN de 13 C do composto **2b** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 86. Espectro de correlação 2D HMQC do composto 2b.



Figura 87. Espectro de correlação 2D HMBC do composto 2b.



Figura 88. Espectro de RMN de ¹H do composto **2c** em CDCI₃ a 399.73 MHz.



Figura 89. Espectro de RMN de 13 C do composto **2c** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 90. Espectro de RMN de ¹H do composto **2d** em CDCl₃ a 399.73 MHz.



Figura 91. Espectro de RMN de ¹³C do composto **2d** em DMSO- d_6 a 100.51 MHz.



Figura 92. Espectro de RMN de ¹H do composto **2e** em CDCl₃ a 399.73 MHz.



Figura 93. Espectro de RMN de 13 C do composto **2e** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 94. Espectro de RMN de ¹H do composto **2f** em CDCl₃ a 399.73 MHz.



Figura 95. Espectro de RMN de 13 C do composto **2f** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 96. Espectro de RMN de ¹H do composto **2g** em CDCl₃ a 399.73 MHz.



Figura 97. Espectro de RMN de 13 C do composto **2g** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 98. Espectro de RMN de ¹H do composto **2h** em CDCI₃ a 399.73 MHz.



Figura 99. Espectro de RMN de 13 C do composto **2h** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 100. Espectro de RMN de ¹H do composto **3a** em CDCl₃ a 399.73 MHz.



Figura 101. Espectro de RMN de 13 C do composto **3a** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 102. Espectro de RMN de ¹H do composto **3b** em $CDCI_3$ a 399.73 MHz.



Figura 103. Espectro de RMN de 13 C do composto **3b** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 104. Espectro de RMN de ¹H do composto **3i** em CDCI₃ a 399.73 MHz.



Figura 105. Espectro de RMN de 13 C do composto **3i** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 106. Espectro de RMN de ¹H do composto **4a** em CDCl₃ a 200.13 MHz.



Figura 107. Espectro de RMN de 13 C do composto **4a** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 108. Espectro de RMN de ¹H do composto **4b** em CDCl₃ a 200.13 MHz.



Figura 109. Espectro de RMN de ¹H do composto **5a** em CDCl₃ a 399.73 MHz.



Figura 110. Espectro de RMN de 13 C do composto **5a** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 111. Espectro de RMN de ¹H do composto **6a** em CDCl₃ a 399.73 MHz.



Figura 112. Espectro de RMN de 13 C do composto **6a** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 113. Espectro de RMN de 1 H do composto **6b** em CDCl₃ a 399.73 MHz.



Figura 114. Espectro de RMN de 13 C do composto **6b** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 115. Espectro de RMN de ¹H do composto **6c** em $CDCI_3$ a 399.73 MHz.



Figura 116. Espectro de RMN de 13 C do composto **6c** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 117. Espectro de RMN de 1 H do composto **6e** em CDCl₃ a 399.73 MHz.



Figura 118. Espectro de RMN de 13 C do composto **6e** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 119. Espectro de RMN de ¹H do composto **6f** em $CDCI_3$ a 399.73 MHz.



Figura 120. Espectro de RMN de 13 C do composto **6f** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 121. Espectro de RMN de ¹H do composto **6i** em CDCl₃ a 399.73 MHz.



Figura 122. Espectro de RMN de 13 C do compost **6i** em CDCI₃ a 100.51 MHz.



Figura 123. Espectro de RMN de ¹H do composto **6j** em CDCI₃ a 399.73 MHz.





Figura 125. Espectro de RMN de ¹H do composto **6k** em $CDCI_3$ a 399.73 MHz.



Figura 126. Espectro de RMN de 13 C do composto **6k** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 127. Espectro de RMN de ¹H do composto **7a** em $CDCI_3$ a 399.73 MHz.



Figura 128. Espectro de RMN de 13 C do composto **7a** em CDCl₃ a 100.51 MHz.



Figura 129. Espectro de RMN de ¹H do composto **8a** em CDCl₃ a 399.73 MHz.



Figura 130. Espectro de RMN de 13 C do composto **8a** em CDCl₃ a 100.51 MHz.


Figura 131. Espectro de RMN de ¹H do composto **9a** em CDCl₃ a 399.73 MHz.



Figura 132. Espectro de RMN de 13 C do composto **9a** em CDCl₃ a 100.51 MHz.

ANEXO 3

ESPECTROS DE MASSAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS NESTA TESE



Figura 133. Espectro de massas do composto 2a.



Figura 134. Espectro de massas do composto 2b.



Figura 135. Espectro de massas do composto **2c**.



Figura 136. Espectro de massas do composto 2d.



Figura 137. Espectro de massas do composto 2e.



Figura 138. Espectro de massas do composto 2f.



Figura 139. Espectro de massas do composto 2g.



Figura 140. Espectro de massas do composto 2h.



Figura 141. Espectro de massas do composto **3a**.



Figura 142. Espectro de massas do composto 3b.



Figura 143. Espectro de massas do composto 3i.

ANEXO 4

TERMOGRAMAS DOS SOLVENTES EUTÉTICOS ANALISADOS NESTA TESE



Figura 144. Termograma de TGA do Etilenoglicol.



Figura 145. Termograma de TGA do Ácido malônico.



Figura 146. Termograma de TGA do Glicerol.



Figura 147. Termograma de TGA do TsOH.



Figura 148. Termograma de TGA do Cloreto de colina.



Figura 149. Termograma de TGA da Uréia.



Figura 150. Termograma de TGA da mistura ChCI:Ácido Malônico (1:1).



Figura 151. Termograma de TGA da mistura ChCI:Ácido Malônico (1:2).



Figura 152. Termograma de TGA da mistura ChCl:Glicerol (1:1).



Figura 153. Termograma de TGA da mistura ChCl:Glicerol (1:2).



Figura 154. Termograma de TGA da mistura ChCl:TsOH (1:1).



Figura 155. Termograma de TGA da mistura ChCl:TsOH (1:2).



Figura 156. Termograma de TGA da mistura ChCl:Etilenoglicol (1:1).



Figura 157. Termograma de TGA da mistura ChCl:Etilenoglicol (1:2).



Figura 158. Termograma de TGA da mistura ChCl:Uréia (1:2).



Figura 159. Termograma de DSC do cloreto de colina.



Figura 160. Termogramas de DSC da Uréia.



Figura 161. Termograma de DSC do Etilenoglicol.



Figura 162. Termograma de DSC do Ácido Malônico.



Figura 163. Termograma de DSC do TsOH.



Figura 164. Termograma de DSC do Glicerol.



Figura 165. Termograma de DSC da mistura ChCl:Uréia (1:2).



Figura 166. Termograma de DSC da mistura ChCI:TsOH (1:1).



Figura 167. Termograma de DSC da mistura ChCI:TsOH (1:2).







Figura 169. Termograma de DSC da mistura ChCl:Ácido Malônico (1:2).



Figura 170. Termograma de DSC da mistura ChCl:Glicerol (1:1).



Figura 171. Termograma de DSC da mistura ChCl:Glicerol (1:2).



Figura 172. Termograma de DSC da mistura ChCl:Etilenoglicol (1:1).



Figura 173. Termograma de DSC da mistura ChCl:Etilenoglicol (1:2).