



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

**SÍNTESE DE PIRAZÓIS E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS
LÍQUIDOS IÔNICOS DERIVADOS DE COMPONENTES
FARMACOLOGICAMENTE ATIVOS**

Tese

Dayse das Neves Moreira

**Santa Maria, RS, Brasil
2011**

**SÍNTESE DE PIRAZÓIS E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS
LÍQUIDOS IÔNICOS DERIVADOS DE COMPONENTES
FARMACOLOGICAMENTE ATIVOS**

por

Dayse das Neves Moreira

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 **Doutora em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

**Santa Maria, RS, Brasil
2011**

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

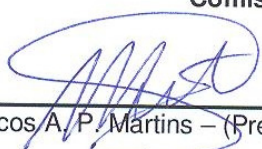
A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

**SÍNTESE DE PIRAZÓIS E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS
LÍQUIDOS IÔNICOS DERIVADOS DE COMPONENTES
FARMACOLOGICAMENTE ATIVOS**

elaborada por
Dayse das Neves Moreira

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

Comissão Examinadora:



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



Prof. Dr. Helio G. Bonacorso – UFSM



Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM



Prof. Dr. Geonir M. Siqueira – UFPel



Prof. Dr. Marcelo G. M. D'Oca – FURG

Santa Maria, 12 de janeiro de 2011.

*À minha família por todo apoio, força,
incentivo, companheirismo, amizade e amor.*

Ao professor Marcos A. P. Martins, pela amizade, orientação, dedicação e incentivo durante o desenvolvimento deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A todo corpo docente do curso de pós-graduação em química, em especial aos professores Dr. Nilo Zanatta, Dr. Oscar E. D. Rodrigues, Dr. Wilson Cunico e Dr. Geonir S. Machado pela disponibilidade em participar do exame de qualificação e pelas sugestões dadas ao referido trabalho.

Aos colegas de laboratório e amigos, Clarissa P. Frizzo, Kelvis Longhi, Patrick T. Campos, Mara R. B. Marzari, Pâmela S. Vargas, Lilian Buriol, Liziê D. T. Prola, Carolini F. Bacim, Aline B. Soares, Alexandre R. Meyer, Mariane Rotta, Letícia R. Valvassori, Marciléia Zanatta, e aos ex-colegas de laboratório, Glauber R. Lima, Valquíria Andrade, Pablo Machado, Marcelo Rossatto, Fernanda A. Rosa, Lucas Pizzuti e Luciana A. Piovesan, pela convivência.

Aos amigos Guilherme S. Caleffi, Taiana S. München e Jefferson Trindade pelo companheirismo e amizade.

Aos colegas dos laboratórios dos professores Hélio Bonacorso, Nilo Zanatta e Alex Flores.

Aos professores Ruth Fernández, Pilar Goya, José Elguero e Carlos Marco Rocha, e a aluna Nieves Fresno pela valiosa contribuição durante o período de estágio no *Consejo Superior de Investigaciones Científicas* (CSIC).

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

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

Ao Setor de Comutação da Biblioteca Central da UFSM, em especial à funcionária Marisa Basso.

Ao Prof. Dr. Davi F. Back e ao doutorando Patrick T. Campos, pelas medidas, resoluções e refinamentos das estruturas de Raios-X.

Às entidades financiadoras FATEC, CNPq, CAPES e FAPERGS, pelo financiamento

à pesquisa.

RESUMO

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

SÍNTESE DE PIRAZÓIS E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS LÍQUIDOS IÔNICOS DERIVADOS DE COMPONENTES FARMACOLOGICAMENTE ATIVOS

AUTORA: Dayse das Neves Moreira

ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, 12 janeiro de 2011.

Este trabalho descreve a síntese de duas séries de pirazóis *N*-substituídos, a partir da reação de ciclocondensação entre β -enaminonas ($[R^1C(O)C(R^2)=CHN(Me)_2]$), onde $R^1 = Me, C_6H_5, 3-MeO-C_6H_4, 4-Me-C_6H_4, 4-MeO-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-Cl-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4-O_2N-C_6H_4, fur-2-il, tien-2-il$; $R^2 = H, 2-MeO-C_6H_4$) e 2-hidroxietilidrazina ou 1-pentafluorfenilidrazina. As reações foram realizadas em diferentes líquidos iônicos ($[BMIM][BF_4]$, $[BMIM][Br]$, $[BMIM][OH]$, $[HMIM][HSO_4]$ e $[BPy][BF_4]$) com propriedades físicas e químicas diferentes a fim de estabelecer as melhores condições para a obtenção dos 1-hidroxietilpirazóis e dos 1-pentafluorfenilpirazóis. Além disso, também foram avaliados diferentes catalisadores (HCl e $BF_3 \bullet OEt_2$) e dois solventes moleculares (etanol e água). Em ambos os casos, o líquido iônico $[BMIM][BF_4]$ apresentou os melhores resultados. No entanto, quanto ao catalisador avaliado, foi verificado um comportamento distinto. A reação entre hidroxietilidrazina e enaminonas $[BMIM][BF_4]$ foi melhor quando $BF_3 \bullet OEt_2$ foi utilizado como catalisador, enquanto que para a reação da pentafluorfenilidrazina, HCl se mostrou mais adequado. Além disso, o melhor solvente molecular encontrado para a reação com a 2-hidroxietilidrazina foi o etanol enquanto que no caso da 1-pentafluorfenilidrazina, a água apresentou resultados superiores em termos de

tempo reacional e rendimento. Através dos resultados obtidos foi possível observar que a utilização de líquidos iônicos apresenta vantagens em relação a utilização de solventes moleculares. Nesta tese, também foram sintetizadas series de líquidos iônicos contendo componentes farmacologicamente ativos, tanto no cátion quanto no ânion do referido composto. Os novos líquidos iônicos duais foram sintetizados através de uma reação de metátese entre sais de lidocaína, benzalcônio ou didecildimetilamônio, os quais forneceram a parte catiônica, com diferentes sais como, diclofenaco de sódio, flurbiprofenato de sódio, flufenamicato de sódio, salicilato de sódio, sacarinato de sódio e acesulfamato de potássio. Esses compostos foram obtidos em rendimentos moderados a bons (56-89%), e foram identificados e caracterizados através de dados de RMN, DSC e TGA.

Palavras-chave: β -enaminonas; 2-hidroxietilidrazina; 1-pentafluorfenilidrazina; pirazóis; reações de ciclocondensação; líquidos iônicos.

ABSTRACT

Doctoral Thesis
Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

SYNTHESIS OF PYRAZOLES AND DEVELOPMENT OF NEW IONIC LIQUIDS DERIVED FROM ACTIVE PHARMACEUTICAL COMPONENTS

AUTHOR: Dayse das Neves Moreira

ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, January 12, 2011.

The synthesis of two series of *N*-substituted pyrazoles from the cyclocondensation reaction of β -enaminones ($[R^1C(O)C(R^2)=CHN(Me)_2]$, where $R^1 = Me, C_6H_5, 3-MeO-C_6H_4, 4-Me-C_6H_4, 4-MeO-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-Cl-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4-O_2N-C_6H_4, fur-2-yl, thien-2-yl$; $R^2 = H, 2-MeO-C_6H_4$) and 2-hydroxyethylhydrazine or 1-pentafluorophenylhydrazine was demonstrated. The reactions were performed in five ionic liquids ([BMIM][BF₄], [BMIM][Br], [BMIM][OH], [HMIM][HSO₄] e [BPy][BF₄]) with different physical and chemical properties to establish the best reaction conditions. In addition, a Brønsted (HCl) and a Lewis catalyst (BF₃•OEt₂) and two molecular solvents (ethanol and water) were evaluated. The best ionic liquid found for all reactions was [BMIM][BF₄]; molecular solvent ethanol for reaction with 2-hydroxyethylhydrazine; and water for reaction with 1-pentafluorophenylhydrazine. On the other hand, in the case of the reaction with 2-hydroxyethylhydrazine, BF₃•OEt₂ was found to be the best catalyst, while with 1-pentafluorophenylhydrazine, HCl, was found to be the best one, when comparing both reactions in [BMIM][BF₄]. In general, the results showed it is advantage in yields and reaction time the use of ionic liquids in relation to molecular solvents. This work

also shows the synthesis and characterization of a series of ionic liquids containing a pharmacological cation and/or anion. The new ionic liquids were synthesized from the metathesis reaction between the lidochaine, benzalkonium or didecyldimethylamonium salts, to furnish the cation part; and sodium diclofenac, sodium flurbiprofenate, sodium flufenamicate, sodium salicylate, sodium saccharinate and potassium acesulfamate, to furnish the anion part. The new ionic liquids were obtained in moderate to good yields (56-89%) and were identified and characterized through the NMR, DSC and TGA data.

Key-words: β -enaminones; 2-hydroxyethylhydrazine; 1-pentafluorophenylhydrazine; pyrazoles; cyclocondensation reactions; ionic liquids.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	v
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	x
LISTA DE TABELAS.....	xiv
LISTA DE FIGURAS.....	xvi
LISTAS DE ABREVIATURAS.....	xxi
I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	2
II. REVISÃO DA LITERATURA.....	8
1. SÍNTESE DE PIRAZÓIS A PARTIR DE ENAMINONAS ATRAVÉS DE REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO.....	9
2. LÍQUIDOS IÔNICOS EM REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO.....	14
3. SÍNTESE DE LIS CONTENDO COMPONENTES FARMACOLOGICAMENTE ATIVOS.....	18
III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	28
1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos.....	28
2. 1-Hidroxietil-1<i>H</i>-pirazóis 2a-i,k-l.....	38
2.1. <i>Síntese e Caracterização.....</i>	<i>38</i>
2.2. <i>Mecanismo da Reação.....</i>	<i>45</i>
2.3. <i>Dados de RMN ¹H e ¹³C.....</i>	<i>46</i>
2.4. <i>Dados de Espectrometria de Massas.....</i>	<i>49</i>
3. 1-Pentafluorfenilpirazóis 3a-h,j-k.....	52
3.1. <i>Síntese e Caracterização.....</i>	<i>52</i>
3.2. <i>Mecanismo da Reação.....</i>	<i>58</i>
3.3. <i>Dados de RMN ¹H e ¹³C.....</i>	<i>59</i>
3.4. <i>Dados de Espectrometria de Massas.....</i>	<i>63</i>
4. Líquidos Iônicos 5-9, 11,12 e 14-16.....	72
4.1. <i>Síntese e Caracterização.....</i>	<i>72</i>
4.2. <i>Dados de RMN ¹H e ¹³C.....</i>	<i>93</i>
IV. CONCLUSÕES.....	112
V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO.....	115
VI. PARTE EXPERIMENTAL.....	117

1.	Equipamentos	117
1.1.	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i>	117
1.2.	<i>Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM</i>	118
1.3.	<i>Ponto de Fusão</i>	118
1.4.	<i>Análise Elementar.....</i>	118
1.5.	<i>Difratometria de Raios-X</i>	119
1.6.	<i>Análise Termogravimétrica (TGA).....</i>	119
1.7.	<i>Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)</i>	119
2.	Reagentes e Solventes Utilizados	120
3.	Técnicas de Síntese	120
3.1.	<i>Procedimento geral para a síntese dos líquidos iônicos [BMIM][BF₄], [BMIM][Br], [BMIM][OH], [HMIM][HSO₄] e [BPy][BF₄].....</i>	120
3.2.	<i>Procedimento geral para a síntese das β-dimetilaminovinil cetonas 1a-l.....</i>	120
3.3.	<i>Procedimento geral para a síntese dos 2-hidroxietilpirazóis 2a-i,k-l em líquido iônico</i>	120
3.4.	<i>Procedimento geral para a síntese dos 2-hidroxietilpirazóis 2a-i,k-l em etanol</i>	121
3.5.	<i>Procedimento geral para a síntese dos 1-pentafluorfenilpirazóis 3a-h,j-k em líquido iônico</i>	121
3.6.	<i>Procedimento geral para a síntese dos 1-pentafluorfenilpirazóis 3a-h,j-k em água</i>	122
3.7.	<i>Procedimento geral para a síntese dos líquidos iônicos 5-7.....</i>	122
3.8.	<i>Procedimento geral para a síntese dos líquidos iônicos 8,9.....</i>	122
3.9.	<i>Procedimento geral para a síntese dos líquidos iônicos 11,12.....</i>	123
3.10.	<i>Procedimento geral para a síntese dos líquidos iônicos 14-16.....</i>	123
VI.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	126
ANEXO 1	111
ANEXO 2	193
ANEXO 3	204

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Líquidos iônicos farmacologicamente ativos sintetizados por Rogers e col. [41].	21
Tabela 2. Líquidos iônicos farmacologicamente ativos sintetizados por Rogers e col. [52].	22
Tabela 3. Nomenclatura e estrutura dos líquidos iônicos utilizados nesta tese.	31
Tabela 4. Nomenclatura dos compostos 1a-l	31
Tabela 5. Nomenclatura dos compostos 2a-i,k-l	33
Tabela 6. Nomenclatura dos compostos 3a-h,j-k	34
Tabela 7. Nomenclatura dos compostos 5-9	36
Tabela 8. Nomenclatura dos compostos 11,12	37
Tabela 9. Nomenclatura dos compostos 14-16	37
Tabela 10. Condições reacionais testadas para obtenção do pirazol 2a	41
Tabela 11. Síntese dos pirazóis 2a-i,k-l em [BMIM][BF ₄]/BF ₃ •OEt ₂ e em EtOH/HCl.	43
Tabela 12. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos 1-hidroxietil-1 <i>H</i> -pirazóis 2a-i,k-l	44
Tabela 13. Dados ^a de RMN de ¹ H e ¹³ C dos 1-hidroxietil-1 <i>H</i> -pirazóis 2a-i,k-l	46
Tabela 14. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos 2a-i,k-l a uma energia de 70 eV.	50
Tabela 15. Otimização das condições reacionais para a síntese dos pentafluorfenilpirazóis 3a,d	54
Tabela 16. Síntese dos pirazóis 3a-h,j-l em [BMIM][BF ₄]/HCl e em H ₂ O/HCl.....	56
Tabela 17. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos 1-pentafluorfenilpirazóis 3a-h,j-k	57
Tabela 18. Dados ^a de RMN de ¹ H e ¹³ C dos 1-pentafluorfenilpirazóis 3a-h,j-k	60
Tabela 19. Principais fragmentos ionizados obtidos para o composto 3a-h,j-k a uma energia de 70 eV.	64

Tabela 20. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas 3f-h	68
Tabela 21. Comprimentos de ligação, ângulos de ligação e ângulos torsionais selecionados dos compostos 3f-h	69
Tabela 22. Ligações de hidrogênio dos compostos 3f-h [Å], °.....	70
Tabela 23. Temperaturas de decomposição $T_{\text{onset } 5\%}$ e T_{onset} dos compostos 5-9	79
Tabela 24. Temperaturas de transição vítrea, determinadas através de DSC, para os líquidos iônicos 5-9	82
Tabela 25. Temperaturas de decomposição $T_{5\%}$ e T_{dec} dos compostos 11,12	86
Tabela 26. Propriedades térmicas dos líquidos iônicos 14-16	91
Tabela 27. Fórmula molecular, rendimentos e análise elementar dos líquidos iônicos 5-9, 11,12 e 14-16	92
Tabela 28. Dados ^a de RMN de ^1H e ^{13}C dos líquidos iônicos 5-9, 11,12 e 14-16 ..	107

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas químicas do Lonazolac, Celecoxib e Rimonabant.....	3
Figura 2. Centros nucleofílicos e eletrofílicos de β -enaminonas.	9
Figura 3. Gerações dos líquidos iônicos.....	15
Figura 4. Diagrama esquemático da energia de Gibbs para uma adição nucleofílica genérica a um carbono carbonílico.	17
Figura 5. Estrutura dos LIs duais sintetizados, contendo uma função antimicrobiana e outra adoçante.	24
Figura 6. Síntese de líquidos iônicos baseada em derivados da colina.	26
Figura 7. Representação esquemática dos <i>isômeros</i> -1,3 e -1,5.	38
Figura 8. Padrão de fragmentação do pirazol 2c	49
Figura 9. Fragmentação do 1-pentafluorfenilpirazol 3a	63
Figura 10. Estruturas dos compostos 3f-h	67
Figura 11. Projeção das interações intermoleculares (σ -hole Cl...F e CH...F) do composto 3f formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>bc</i>	71
Figura 12. Projeção das interações intermoleculares (σ -hole Br...F e CH...F) do composto 3g formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>bc</i>	71
Figura 13. Projeção das interações intermoleculares (CH...N e O...Superfície potencial positiva do anel aromático (δ^+)) do composto 3h formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>AC</i>	72
Figura 14. Curva termogravimétrica do líquido iônico 5	77
Figura 15. Curva termogravimétrica do líquido iônico 6	77
Figura 16. Curva termogravimétrica do líquido iônico 7	78
Figura 17. Curva termogravimétrica do líquido iônico 8	78
Figura 18. Curva termogravimétrica do líquido iônico 9	79
Figura 19. Curva de DSC do líquido iônico 5	80

Figura 20. Curva de DSC do líquido iônico 6	80
Figura 21. Curva de DSC do líquido iônico 7	81
Figura 22. Curva de DSC do líquido iônico 8	81
Figura 23. Curva de DSC do líquido iônico 9	82
Figura 24. Curva termogravimétrica do líquido iônico 11	84
Figura 25. Curva termogravimétrica do líquido iônico 12	85
Figura 26. Curva de DSC do líquido iônico 11	85
Figura 27. Curva de DSC do líquido iônico 12	86
Figura 28. Curva termogravimétrica do líquido iônico 14	88
Figura 29. Curva termogravimétrica do líquido iônico 15	89
Figura 30. Curva termogravimétrica do líquido iônico 16	89
Figura 31. Curva de DSC do líquido iônico 14	90
Figura 32. Curva de DSC do líquido iônico 15	90
Figura 33. Curva de DSC do líquido iônico 16	91
Figura 34. Espectro de RMN ¹ H do composto 2a em CDCl ₃	133
Figura 35. Espectro de RMN ¹³ C do composto 2a em CDCl ₃	134
Figura 36. Espectro de RMN ¹ H do composto 2b em CDCl ₃	135
Figura 37. Espectro de RMN ¹³ C do composto 2b em CDCl ₃	136
Figura 38. Espectro de RMN ¹ H do composto 2c em CDCl ₃	137
Figura 39. Espectro de RMN ¹³ C do composto 2c em CDCl ₃	138
Figura 40. Espectro de RMN ¹ H do composto 2d em CDCl ₃	139
Figura 41. Espectro de RMN ¹³ C do composto 2d em CDCl ₃	140
Figura 42. Espectro de RMN ¹ H do composto 2e em CDCl ₃	141
Figura 43. Espectro de RMN ¹³ C do composto 2e em CDCl ₃	142
Figura 44. Espectro de RMN ¹ H do composto 2f em CDCl ₃	143
Figura 45. Espectro de RMN ¹³ C do composto 2f em CDCl ₃	144

Figura 46. Espectro de RMN ^1H do composto 2g em CDCl_3	145
Figura 47. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2g em CDCl_3	146
Figura 48. Espectro de RMN ^1H do composto 2h em CDCl_3	147
Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2h em CDCl_3	148
Figura 50. Espectro de RMN ^1H do composto 2i em CDCl_3	149
Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2i em CDCl_3	150
Figura 52. Espectro de RMN ^1H do composto 2k em CDCl_3	151
Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2k em CDCl_3	153
Figura 54. Espectro de RMN ^1H do composto 2l em CDCl_3	153
Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2l em CDCl_3	154
Figura 56. Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3	155
Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3	156
Figura 58. Espectro de RMN ^1H do composto 3b em CDCl_3	157
Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b em CDCl_3	158
Figura 60. Espectro de RMN ^1H do composto 3d em CDCl_3	159
Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em CDCl_3	160
Figura 62. Espectro de RMN ^1H do composto 3e em CDCl_3	161
Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e em CDCl_3	162
Figura 64. Espectro de RMN ^1H do composto 3f em CDCl_3	163
Figura 65. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f em CDCl_3	164
Figura 66. Espectro de RMN ^1H do composto 3g em CDCl_3	165
Figura 67. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3g em CDCl_3	166
Figura 68. Espectro de RMN ^1H do composto 3h em CDCl_3	167
Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h em CDCl_3	168
Figura 70. Espectro de RMN ^1H do composto 3j em CDCl_3	169
Figura 71. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3j em CDCl_3	170

Figura 72. Espectro de RMN ^1H do composto 3k em CDCl_3	171
Figura 73. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3k em CDCl_3	172
Figura 74. Espectro de RMN ^1H do composto 5 em $\text{DMSO-}d_6$	173
Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5 em $\text{DMSO-}d_6$	174
Figura 76. Espectro de RMN ^1H do composto 6 em $\text{DMSO-}d_6$	175
Figura 77. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6 em $\text{DMSO-}d_6$	176
Figura 78. Espectro de RMN ^1H do composto 7 em $\text{DMSO-}d_6$	177
Figura 79. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7 em $\text{DMSO-}d_6$	178
Figura 80. Espectro de RMN ^1H do composto 8 em $\text{DMSO-}d_6$	180
Figura 81. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8 em $\text{DMSO-}d_6$	181
Figura 82. Espectro de RMN ^1H do composto 9 em $\text{DMSO-}d_6$	181
Figura 83. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9 em $\text{DMSO-}d_6$	182
Figura 84. Espectro de RMN ^1H do composto 11 em $\text{DMSO-}d_6$	183
Figura 85. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11 em $\text{DMSO-}d_6$	184
Figura 86. Espectro de RMN ^1H do composto 12 em $\text{DMSO-}d_6$	185
Figura 87. Espectro de RMN ^{13}C do composto 12 em $\text{DMSO-}d_6$	186
Figura 88. Espectro de RMN ^1H do composto 14 em $\text{DMSO-}d_6$	187
Figura 89. Espectro de RMN ^{13}C do composto 14 em $\text{DMSO-}d_6$	188
Figura 90. Espectro de RMN ^1H do composto 15 em $\text{DMSO-}d_6$	189
Figura 91. Espectro de RMN ^{13}C do composto 15 em $\text{DMSO-}d_6$	190
Figura 92. Espectro de RMN ^1H do composto 16 em $\text{DMSO-}d_6$	191
Figura 93. Espectro de RMN ^{13}C do composto 16 em $\text{DMSO-}d_6$	192
Figura 94. Espectro de massas do composto 2a	194
Figura 95. Espectro de massas do composto 2b	194
Figura 96. Espectro de massas do composto 2c	195
Figura 97. Espectro de massas do composto 2d	195

Figura 98. Espectro de massas do composto 2e	196
Figura 99. Espectro de massas do composto 2f	196
Figura 100. Espectro de massas do composto 2g	197
Figura 101. Espectro de massas do composto 2h	197
Figura 102. Espectro de massas do composto 2i	198
Figura 103. Espectro de massas do composto 2j	198
Figura 104. Espectro de massas do composto 2k	199
Figura 105. Espectro de massas do composto 3a	199
Figura 106. Espectro de massas do composto 3c	200
Figura 107. Espectro de massas do composto 3d	200
Figura 108. Espectro de massas do composto 3e	201
Figura 109. Espectro de massas do composto 3f	201
Figura 110. Espectro de massas do composto 3g	202
Figura 111. Espectro de massas do composto 3h	202
Figura 112. Espectro de massas do composto 3i	203
Figura 113. ORTEP obtido por difração de Raios-X de monocristal do produto 3f .	205
Figura 114. ORTEP obtido por difração de Raios-X de monocristal do produto 3g .	205
Figura 115. ORTEP obtido por difração de Raios-X de monocristal do produto 3h .	206

LISTAS DE ABREVIATURAS

[BMIM][BF ₄]	Tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][Br]	Brometo de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][OH]	Hidróxido de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BPy][BF ₄]	Tetrafluoroborato de <i>N</i> -butilpiridíneo
[HMIM][HSO ₄]	Hidrogênio Sulfato de 1-metilimidazolíneo
Cbz	Carboxibenzila
CFA	Componente Farmacologicamente Ativo
DMFDMA	<i>N,N</i> -Dimetilformamida dimetil acetal
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>)
FDA	<i>Federal Drug Administration</i>
LI	Líquido Iônico
MO	Micro-ondas
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclos
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program</i>
p.f.	Ponto de Fusão
PM	Peso Molecular
Quats	Compostos de amônio quaternário (<i>Quaternary Ammonium Compounds</i>)
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
SF	<i>Solvent-free</i>
t.a.	Temperatura ambiente
T _g	Temperatura de transição vítrea
TGA	Análise Termogravimétrica (<i>Thermogravimetric Analysis</i>)
T _{LI}	Temperatura de transição líquido-líquido
TMS	Tetrametilsilano

Introdução e Objetivos

I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os compostos heterocíclicos constituem uma das maiores divisões da química orgânica clássica [1] e a sua importância não se resume apenas ao interesse farmacológico, mas também ao papel que exerce no desenvolvimento da sociedade, uma vez que sua participação atinge inúmeras áreas. Grande parte dos fármacos são estruturas químicas baseadas em heterociclos naturais. Na luta contra doenças, alguns dos avanços mais significativos têm sido alcançados devido ao planejamento e testes realizados com novas estruturas, muitas das quais são derivados heteroaromáticos. Além disso, um grande número de pesticidas, antibióticos (*e.g.*, penicilina e cefalosporina), alcalóides (*e.g.*, morfina e reserpina) são produtos naturais heterocíclicos de grande relevância para a saúde humana e animal. Devido a estes fatores, os pesquisadores têm trabalhado constantemente no desenvolvimento e na produção de fármacos, pesticidas, inseticidas e rodenticidas, baseados em modelos naturais, o que tem proporcionado melhores condições de vida à sociedade. Uma parte significativa destes compostos com atividade biológica é constituída por heterociclos. Estes compostos possuem um papel fundamental em grande parte dos processos bioquímicos uma vez que fazem parte da estrutura química de constituintes essenciais da célula, como o DNA e o RNA, os quais são compostos por bases pirimidínicas (citosina, uracila e timina) e purínicas (adenina e guanina), respectivamente. Outras importantes aplicações práticas dos heterociclos que também podem ser citadas são como aditivos e modificadores em uma ampla variedade de indústrias, como na de cosméticos, plásticos, tintas, solventes, antioxidantes, entre outros. Finalmente, como uma ciência aplicada, a química de heterociclos é uma fonte inesgotável de novos compostos, devido às infinitas combinações de carbono, hidrogênio e heteroátomos que podem ser planejadas, disponibilizando compostos com as mais diversas propriedades físicas, químicas e biológicas [1]. De fato, mais de 67% dos compostos heterocíclicos presentes no *Comprehensive Medicinal Chemistry* (CMC) contêm anéis heterocíclicos e os heterociclos não-aromáticos são duas vezes mais abundantes do que os heteroaromáticos [2]. Conseqüentemente, o desenvolvimento de novas metodologias e o emprego estratégico de métodos conhecidos para a síntese de compostos heterocíclicos complexos continuam a dirigir o campo da química. Por

sua vez, os compostos heterocíclicos estão distribuídos na natureza, desempenhando papel essencial no desenvolvimento da vida no planeta. Dentre os sistemas heterocíclicos, destacam-se os pirazóis e seus derivados, que têm atraído o interesse de pesquisadores devido ao amplo espectro de aplicabilidade como: bactericida, fungicida, inseticida, antiviral, antidiabética, analgésica, antipirética e antiinflamatória [3]. A **Figura 1** mostra a estrutura de três importantes fármacos que contêm em sua estrutura anéis pirazólicos, o lonazolac e o celecoxib, ambos utilizados como anti-inflamatórios não-esteroidais, e o rimonabant, utilizado no tratamento da obesidade.

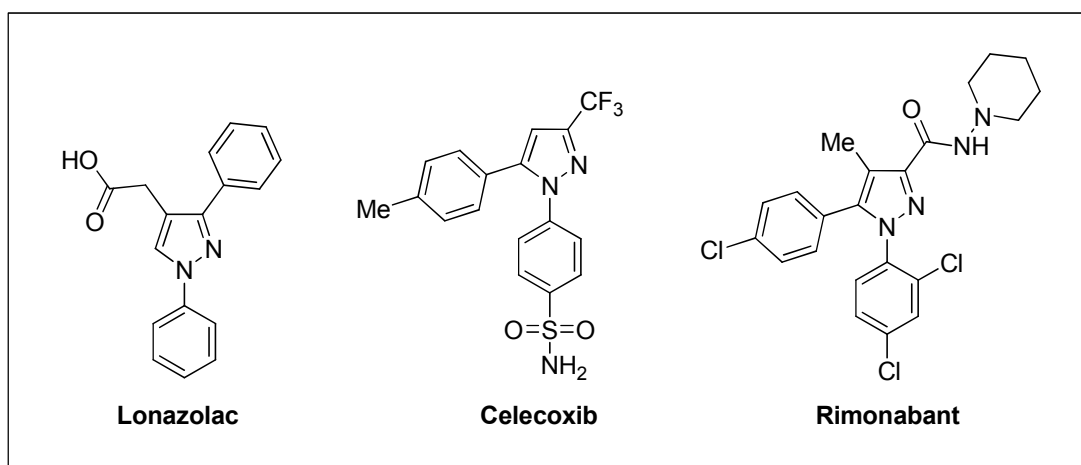


Figura 1. Estruturas químicas do Lonazolac, Celecoxib e Rimonabant.

Um dos métodos mais utilizados para a síntese destes compostos envolve reações de ciclocondensação entre blocos CCC 1,3-dieletrofílicos e blocos dinucleofílicos. Compostos 1,3-dicarbonílicos e enaminonas, por exemplo, têm sido alguns dos mais versáteis blocos CCC geralmente empregados na síntese destes sistemas heterocíclicos. As β -enaminonas são representadas por compostos que apresentam um sistema conjugado, contendo três centros nucleofílicos e dois centros eletrofílicos susceptíveis aos ataques eletrofílico e nucleofílico, respectivamente. A reatividade desses compostos varia de acordo com os substituintes ligados aos átomos de carbono e nitrogênio, ocasionando uma alteração tanto na densidade eletrônica dos centros reativos como na conformação do sistema [4].

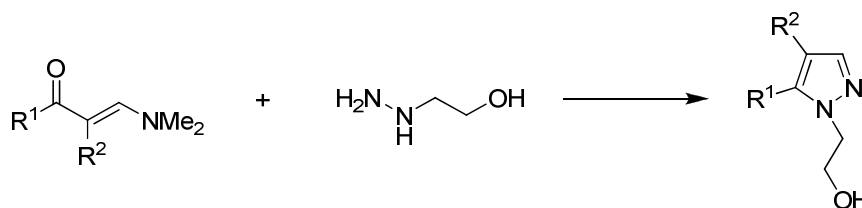
Considerando a visão atual que busca o desenvolvimento de procedimentos sintéticos mais adequados em relação à preservação do meio ambiente, surgem os líquidos iônicos como uma importante alternativa. Neste contexto, nosso grupo de pesquisa tem demonstrado a aplicação sistemática dos líquidos iônicos na síntese de importantes blocos precursores bem como na utilização destes para a síntese de compostos heterocíclicos (como pirazóis e isoxazóis trialometil-substituídos), através de reações de ciclocondensação e também em reações de *N*-alquilação. Nossos estudos demonstraram que o emprego de líquidos iônicos nestas reações possui uma ampla vantagem sobre os métodos convencionais que utilizam solventes moleculares. Dentre estas vantagens podem ser citadas a regioseletividade, o aumento no rendimento e pureza dos produtos e, ainda, a diminuição no tempo de reação. O aumento na velocidade das reações é resultado de um decréscimo da energia de ativação na etapa lenta da reação. O efeito de alterar o caminho reacional esperado pelos líquidos iônicos pode ser observado em reações que envolvem intermediários polares ou carregados, tais como carbocátions e carbânions, os quais poderiam tornar-se espécies ainda mais estáveis neste meio [5]. Recentemente, nós publicamos uma revisão que demonstra a grande aplicação de líquidos iônicos em reações de ciclocondensação [5].

Por outro lado, a importância e a utilização de líquidos iônicos não estão limitadas somente ao uso destes em síntese orgânica, mas também em inúmeras outras áreas de grande relevância. Neste contexto, surge a possibilidade de desenvolver novos líquidos iônicos que contenham atividade biológica tanto na porção catiônica quanto na porção aniônica, os quais podem substituir a utilização de dois medicamentos simultâneos, bem como melhorar as propriedades físicas e químicas de um medicamento já existente em sua forma sólida. No entanto, estes estudos ainda são muito recentes e requerem um aprofundamento maior de sua real aplicabilidade. A forma física de um medicamento é de grande importância já que afeta diretamente a forma na qual este é formulado e apresentado ao consumidor. Além disso, a forma física pode influenciar as suas características mais fundamentais, como a solubilidade e a velocidade de dissolução, as quais exercem um considerável impacto sobre a biodisponibilidade do medicamento [6]. Os medicamentos sólidos podem ser classificados tanto como sólidos cristalinos, os quais possuem um arranjo molecular regular que se repete em três dimensões, quanto sólidos amorfos, os quais não apresentam uma ordem ao longo dos cristais

[7]. Estas diferenças na ordem das moléculas resultam em uma diferença substancial nas propriedades químicas e físicas dos sólidos cristalinos e amorfos [8]. De maneira geral, os sólidos amorfos possuem propriedades farmacêuticas desejáveis, como a maior velocidade de dissolução, quando comparados com os sólidos cristalinos. No entanto, os sólidos amorfos não são tão comercializados quanto à forma cristalina, devido a sua menor estabilidade química e a sua intrínseca tendência a cristalizar. Desta forma, a maior parte dos medicamentos é comercializada na sua forma cristalina [9].

Assim, considerando a importância do desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de pirazóis, e o interesse de nosso grupo de pesquisa em avaliar a reatividade de β -enaminonas com hidrazinas substituídas (tanto por grupos doadores de elétrons quanto por grupos retiradores de elétrons), bem como a síntese de novos líquidos iônicos, que possuam atividades biológicas intrínsecas a seus íons, os objetivos desta tese podem ser resumidos como:

- (i) Síntese de uma série de 1-hidroxiethyl-1*H*-pirazóis, a partir da reação de ciclocondensação entre β -enaminonas e 2-hidroxiethylhidrazina, explorando tanto o uso de líquidos iônicos quanto o de solventes moleculares como meio reacional (**Esquema 1**);

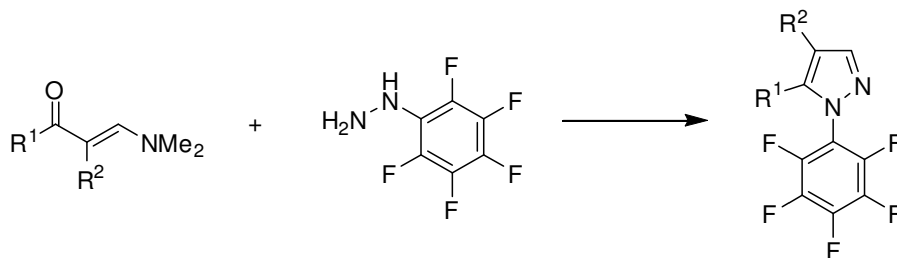


R^1 = arila, heteroarila

R^2 = H, arila

Esquema 1

- (ii) Síntese de uma série de 1-pentafluorfenil-1*H*-pirazóis a partir da reação de ciclocondensação entre β -enaminonas e 1-pentafluorfenilidrazina, explorando tanto o uso de líquidos iônicos quanto o de solventes moleculares como meio reacional (**Esquema 2**);

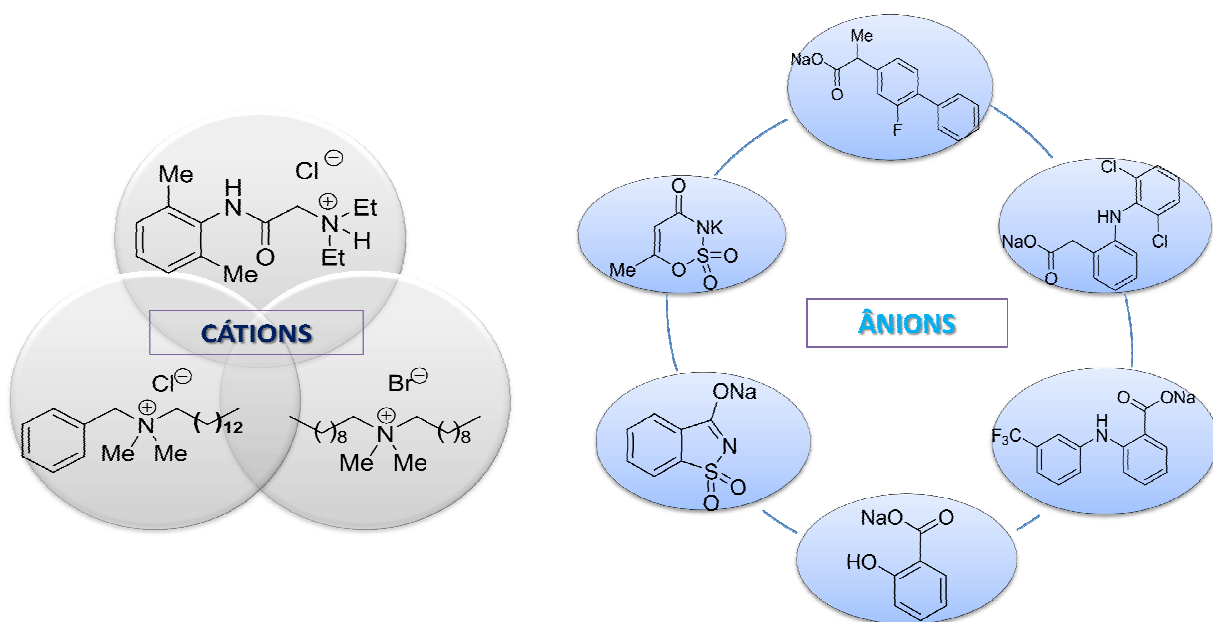


R^1 = alquila, arila, heteroarila

R^2 = H, arila

Esquema 2

- (iii) Síntese de uma série de líquidos iônicos contendo componentes farmacologicamente ativos, os quais estarão baseados em três cátions principais: lidocaína, benzalcônio e didecildimetilamonio os quais, através de uma reação de metátese, serão combinados com diferentes sais de renomada atividade analgésica, tais como: flurbiprofeno, diclofenaco, ácido flufenâmico e salicilato de sódio. Além desses, também será demonstrada a utilização de dois açúcares como ânions, o sacarinato e o acesulfamato. Estas reações estão demonstradas no **Esquema 3**.



Esquema 3

Revisão da Literatura

II. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de abordar as referências bibliográficas que estão relacionadas especificamente ao estudo realizado neste trabalho. Inicialmente serão mostrados os principais métodos para *(i)* a síntese de pirazóis a partir de reações de ciclocondensação com β -enaminonas; *(ii)* a utilização de líquidos iônicos como solvente em reações de ciclocondensação e *(iii)* síntese de líquidos iônicos contendo componentes farmacologicamente ativos.

1. SÍNTESE DE PIRAZÓIS A PARTIR DE ENAMINONAS ATRAVÉS DE REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO

A reação de ciclocondensação entre compostos 1,3-dieletrofílicos com hidrazinas é rota de síntese de pirazóis mais conhecida e descrita na literatura [1d,e,10]. Os compostos dieletrofílicos mais comumente empregados para esta síntese são os compostos 1,3-dicarbonílicos, alcóxi enonas e enaminonas. As enaminonas particularmente são compostos versáteis na síntese de heterociclos, por possuem sítios com reatividade bastante diferenciados e fornecerem heterociclos polisubstituídos. Esta classe de compostos apresenta um sistema conjugado, o qual pode ser considerado como uma enamina de um composto 1,3-dicarbonílico. Estes sistemas contêm três centros nucleofílicos: no oxigênio carbonílico (e), no nitrogênio (a) e no carbono- α ao grupo carbonila (c); e dois centros eletrofílicos: no carbono carbonílico (d) e no carbono- β ao grupo carbonila (b). Desta forma, enaminonas podem sofrer ataques eletrofílico e nucleofílico, o que confere a estas espécies características peculiares. Estes centros reativos podem ser visualizados na **Figura 2**.

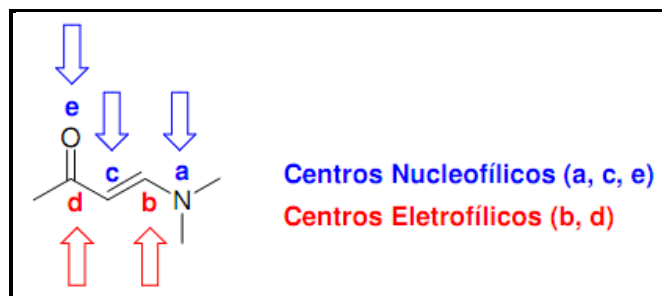


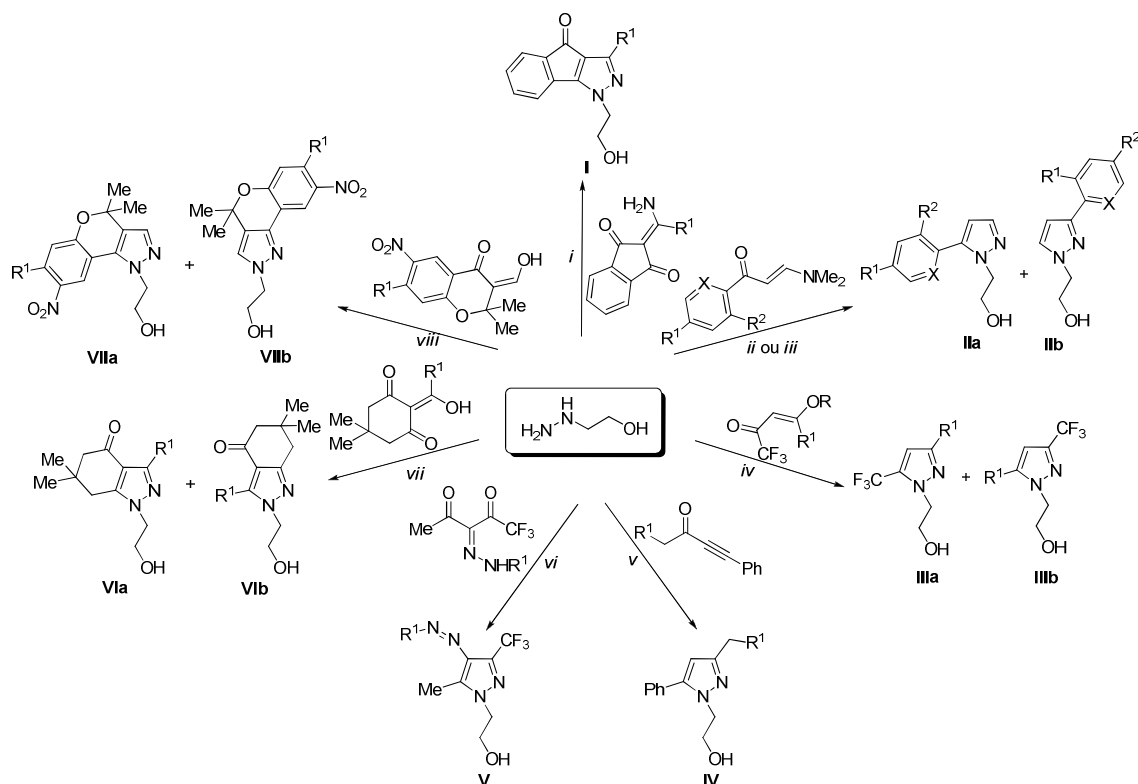
Figura 2. Centros nucleofílicos e eletrofílicos de β -enaminonas.

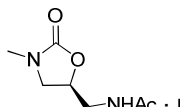
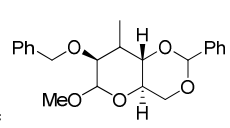
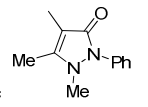
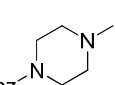
As enaminonas [11] podem ser obtidas por uma ampla variedade de rotas e métodos sintéticos que são amplamente descritos na literatura, os quais não serão abordados nesta revisão.

A síntese de pirazóis a partir de compostos 1,3-dieletrofílicos, particularmente as enaminonas foi abordada em alguns artigos de revisão publicados na última década. Entre estes podem ser destacados, Stanovnik e col. [10] e Ferraz e col. [11b] revisaram a síntese de diferentes heterociclos contendo nitrogênio e/ou

oxigênio a partir de enaminonas. Já em 2007, Druzhinin e col. [1e] publicaram um trabalho de revisão mostrando a síntese de alcóxienonas e enaminonas trifluormetiladas e a sua aplicação na síntese de heterociclos, entre eles pirazóis.

A síntese de 1-hidroxietil-1*H*-pirazóis tem sido pouco explorada na literatura, e os exemplos que já foram publicados remetem à síntese que utiliza solventes moleculares. O esquema abaixo demonstra as rotas sintéticas utilizadas para a obtenção dos 1-hidroxietil-1*H*-pirazóis **I-VII** a partir da reação entre 2-hidroxietilidrazina e diferentes sistemas 1,3-dieletrofílicos (**Esquema 6**). Os sistemas 1,3-dieletrofílicos investigados até agora compreendem β -enaminonas [12,13], enonas [14], acetonas acetilênicas [15] e compostos 1,3-dicarbonílicos [16-18]. Dentre estes exemplos, apenas nos dois primeiros casos, referentes aos compostos **I** e **II**, os precursores utilizados foram β -enaminonas. No caso do composto **I**, a reação foi realizada com uma enaminona cíclica derivada de uma 1,3-indanodiona, a qual foi reagida com 2-hidroxietilidrazina em etanol [12]. Já o composto **II** ($X = N$; $R^1, R^2 = H$) foi obtido como uma mistura regioisomérica (isômeros-1,3 e -1,5) em uma proporção de 3:1 do composto **Ila** em relação ao **Ilb** [13]. A metodologia utilizada para a síntese do composto **II** será posteriormente comparada com a descrita nesta tese. A reação de enonas trifluormetiladas também levou a uma mistura dos regioisômeros **IIla** e **IIlb**, no entanto, neste caso foram utilizadas condições livres de solvente associadas à irradiação de micro-ondas. No caso de $R^1 = H, Me$, o produto majoritário foi o isômero-1,3 enquanto que quando este foi substituído por aril, o produto majoritário foi o isômero-1,5 [14]. Por outro lado, a reação entre cetonas acetilênicas e a 2-hidroxietilidrazina levou a formação somente do pirazol **IV** [15]. Da mesma forma, a utilização de um composto 1,3-dicarbonílico contendo como substituinte uma hidrazona levou a obtenção apenas do isômero-1,3 [16]. Já a reação da 2-hidroxietilidrazina com compostos 1,3-dicarbonílicos como a 2-acilcicloexano-1,3-diona ou o β -cetoaldeído levou a formação de uma mistura dos pirazóis **Vla/VIb** ou **VIIa/VIIb**, respectivamente [17,18]. De maneira geral, analisando as referências apresentadas, pode ser verificado que reações com 2-hidroxietilidrazina tendem a formação de mistura de produtos, provavelmente devido a similaridade de nucleofilicidade de ambos nitrogênios presentes nesta estrutura.

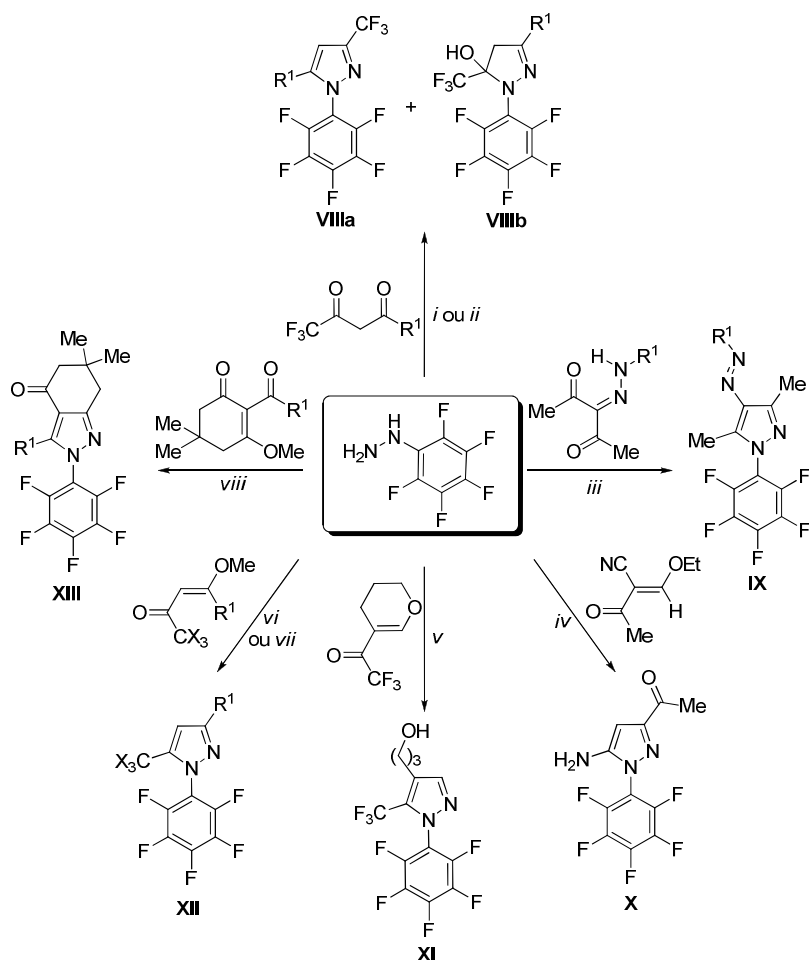


Comp.	X/R/R ¹ /R ²	Condições Reacionais	Ref.
I	R ¹ = Me, Ph, <i>t</i> -Bu	<i>i</i> : EtOH, refluxo, 1,5-2 h (50-100%).	[12]
Ila/Ilb	X = N; R ¹ = H; R ² = F	<i>ii</i> : EtOH, 60 °C, 1 h (83%; Ila:Ilb – 76:24).	[13]
	X = C; R ¹ =  ; R ² = H	<i>iii</i> : (a) EtOH, N ₂ , refluxo, 2 h; (b) t.a., <i>overnight</i> (85%; Ila:Ilb – 7:1).	
IIIa/IIIb	R = Me, Et R ¹ = H, Me, Ph	<i>iv</i> : SF, MO, 50-150 °C, 2-6 min (75-80%; IIIa:IIIb – H/0:1, Me/1:10, Ph/3:1).	[14]
IV	R ¹ = 	<i>v</i> : MeOH, t.a., 1 h (73%).	[15]
V	R ¹ = 	<i>vi</i> : EtOH, BF ₃ •OEt ₂ , refluxo, 4 h (77%).	[16]
VIa/VIb	R ¹ = Me, Et, <i>c</i> -Hex, Ph	<i>vii</i> : EtOH, 60 °C (VIa:VIb – Me/79:21, Et/83:17, Ph/93:7, <i>c</i> -Hex/99:1).	[17]
VIIa/VIIb	R ¹ =  Cbz = carboxibenzila	<i>viii</i> : AcOH, 35 °C, 2 h (93%; VIIa:VIIb - 55:45).	[18]

Esquema 6

Da mesma forma que os 1-hidroxietil-1*H*-pirazóis tem sido pouco explorados, a síntese de 1-pentafluorfenil-1*H*-pirazóis ainda não foi suficientemente investigada, o que pode ser comprovado pelo limitado número de trabalhos publicados onde é estudada a reatividade da pentafluorfenilidrazina em relação a diferentes compostos 1,3-dieletrofílicos. Os principais exemplos reportados na literatura estão demonstrados no **Esquema 7**. Por exemplo, a reação entre esta hidrazina e compostos 1,3 dicarbonílicos levou a uma mistura do pirazol **VIIIa** e da pirazolina **VIIIb** [19]. Já, a utilização de um substrato simétrico, contendo um substituinte hidrazo na posição- α as carbonilas, levou a formação apenas do pirazol **IX**, como esperado [20]. Esta hidrazina também foi reagida com sistemas α,β -insaturados, como no caso do pirazol **X**, o qual foi obtido a partir da reação com (*E*)-2-etoximetileno-3-oxobutanonitrila [21]. Embora este composto também possua outro centro eletrofílico passível de sofrer um ataque nucleofílico, a reação se dá de forma altamente regioseletiva, fornecendo apenas o pirazol **X**. Outro sistema α,β -insaturado que também forneceu pirazóis em alta regioseletividade, foi a reação envolvendo enonas trialometil substituídas, a qual levou a formação dos pirazóis **XI** [22] e **XII** [23]. No entanto, a reação para a obtenção de **XII** só foi possível utilizando uma reação em duas etapas. Primeiramente, foi obtido o derivado 4,5-diidropirazol, o qual em uma etapa posterior sofreu uma reação de desidratação para fornecer o pirazol desejado [23]. Finalmente, o pirazol **XIII** foi obtido em alta regioseletividade a partir de um precursor β -dicetona que continha 3 centros eletrofílicos [24].

Ao contrário do observado em reações onde foi utilizada a 2-hidroxietilidrazina, em reações com 1-pentafluorfenilidrazina uma maior seletividade pode ser alcançada, o que pode ser atribuído a maior diferença de nucleofilicidade apresentada pelos átomos de nitrogênio desta hidrazina.



Comp.	R ¹	Condições Reacionais	Ref.
VIII	R ¹ = Me, thien-2-il	<i>i</i> : EtOH, t.a.-refluxo, 12-24 h (52-60%)	[19]
	R ¹ = CF ₃	<i>ii</i> : (a) EtOH, refluxo; (b) H ₃ CCO ₂ H, (H ₃ CCO) ₂ O, refluxo, 16 h (28%)	
IX	R ¹ = 4-HO-C ₆ H ₄ , 4-MeO-C ₆ H ₄ , 4-EtCO ₂ -C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅ , 4-Me-C ₆ H ₄ , 4-Cl C ₆ H ₄ , 4-Br-C ₆ H ₄ , 2-CO ₂ H-C ₆ H ₄ , 4-CO ₂ H-C ₆ H ₄ , 4-NC-C ₆ H ₄ , 4-O ₂ N-C ₆ H ₄ , 4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	<i>iii</i> : AcOH, EtOH, refluxo, 36 h (>65%)	[20]
X	-	<i>iv</i> : EtOH, refluxo, 4 h (79%).	[21]
XI	-	<i>v</i> : (a) EtOH, refluxo, 24 h (46%); (b) CHCl ₃ , P ₂ O ₅ , refluxo, 8 h (68%).	[22]
XII	X = F; R ¹ = CH ₂ CH(OMe) ₂ , Me, Ph	<i>vi</i> : (a) EtOH, refluxo, 4 h (90%) (b) SOCl ₂ , Py, benzeno, 1 h, 0–25 °C (85%).	[23]
	X = Cl; R ¹ = Me	<i>vii</i> : (a) EtOH, 60 °C, 3 h (87%); (b) H ₂ SO ₄ , 25 °C, 4 h (87%).	
XIII	R ¹ = Me, Et, <i>c</i> -Pr, Ph, fur-2-il	<i>viii</i> : (a) K ₂ CO ₃ , (CH ₃ O) ₂ SO ₂ , tolueno, refluxo, 10 h (80-88%); (b) NaOH, EtOH, t.a., 5 h (70-75%).	[24]

Esquema 7

2. LÍQUIDOS IÔNICOS EM REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO

Os líquidos iônicos têm atraído crescente interesse no contexto da síntese orgânica, especialmente em relação ao desenvolvimento de metodologias menos agressivas ao meio ambiente. O interesse principal dos pesquisadores está direcionado na possibilidade de usar líquidos iônicos como solventes e/ou catalisadores de reações orgânicas, o que representa uma alternativa menos poluente em relação à solventes orgânicos voláteis, por exemplo. Eles podem ser definidos como eletrólitos líquidos compostos exclusivamente por íons e, a fim de diferenciá-los de *molten salts* (alto ponto de fusão, alta viscosidade e corrosivos), por convenção, foi definido que os mesmos devem possuir ponto de fusão menor que 100°C. Contudo, tanto *molten salts* quanto líquidos iônicos são mais bem descritos como compostos que exibem estruturas cristalinas iônico-covalentes [25,26].

A maioria dos líquidos iônicos descritos na literatura é constituída por cátions geralmente volumosos, orgânicos e com baixa simetria [27]. Os principais cátions descritos na literatura são: amônio, imidazólico, piridíneo, triazólico, oxazólico, tiazólico, pirrolidíneo e pirazólico com diferentes substituintes. Quanto aos ânions são tipicamente inorgânicos e poliatômicos, entre os mais comuns estão: PF_6^- , BF_4^- , CF_3SO_3^- , $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$, halogênios, e alguns orgânicos como RCO_2^- .

Os líquidos iônicos foram introduzidos como uma alternativa de meio reacional mais "verde", devido as suas propriedades físicas e químicas singulares de baixa viscosidade, baixa ou desprezível pressão de vapor, sua alta capacidade de solubilização tanto de materiais orgânicos como inorgânicos não-volatilidade, não-inflamabilidade e estabilidade térmica. Outra característica dos líquidos iônicos que deve ser considerada é a sua capacidade de ser recuperado e reutilizado várias vezes. Hoje eles já ultrapassaram esta fronteira, mostrando o seu importante papel em reações químicas tanto como solvente quanto catalisador [28].

A síntese de líquidos iônicos baseados em sais de 1-alkil-3-metilimidazólico foi reportada pela primeira vez em 1982 por *Wilkes e col.*, os tetracloroaluminatos (1ª geração), entretanto estes compostos possuíam grande sensibilidade a misturas e a água, o que tornava inviável sua reciclabilidade [29]. A substituição do ânion dos cloroaluminatos pelo íon tetrafluorborato e por outros ânions levou, em 1982, à segunda geração de líquidos iônicos. Estes são estáveis e solúveis em meio aquoso

e ao ar [30], os quais, desde então, tem encontrado crescente aplicação como meio reacional para diferentes tipos de reações orgânicas. O conceito de líquidos iônicos *task-specific* foi introduzido por Davis [31]. Estes compostos são definidos como líquidos iônicos onde o ânion, o cátion, ou ambos possuem um grupo funcional incorporado covalentemente como parte da sua estrutura iônica, capaz de fornecer propriedades tanto físicas quanto químicas em termos de reatividade. A **Figura 3** ilustra as três gerações de líquidos iônicos descritos anteriormente [31,32].

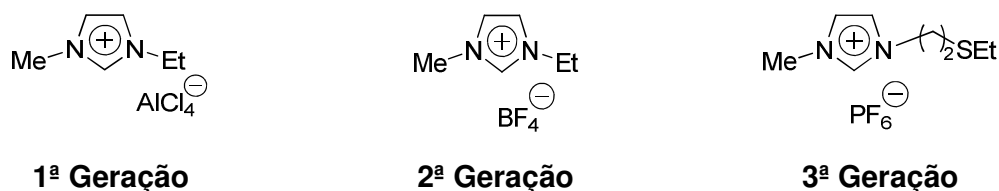


Figura 3. Gerações dos líquidos iônicos.

Ainda não está claro como os líquidos iônicos atuam nas reações orgânicas, mas os autores concordam que dados sobre as propriedades, tais como, constante dielétrica, polaridade, entre outras, não é suficiente para explicar o efeito solvente/catalisador dos líquidos iônicos em transformações orgânicas. Alguns têm sugerido que os líquidos iônicos atuam como organocatalisadores, através da formação de ligações de hidrogênio e os resultados obtidos confirmam esta afirmação [33]. Por outro lado, Welton [34] tem estudado os líquidos iônicos em reações que necessitam de catalisadores e afirmou que a utilização do líquido iônico em catálise se dá através de uma combinação de seu potencial como solvente e catalisador. A partir desta informação pode-se inferir que, quando a mudança de solvente leva ao aumento da velocidade da reação, o novo solvente pode ser considerado como um catalisador. Com isso, muitos estudos sobre as propriedades dos líquidos iônicos têm sido desenvolvidos. Há, sem dúvida, uma grande quantidade de dados sobre propriedades como constante dielétrica e polaridade, obtidas através de diferentes métodos. Alguns estudos indicam que os líquidos iônicos possuem polaridade similar aos alcoóis de cadeia curta e outros solventes polares apróticos (DMSO, DMF) e a sua polaridade é intermediária entre a água e solventes orgânicos clorados, variando de acordo com a natureza de seus

componentes [28,35]. Outros estudos relataram que eles exibem força de solvente tão grande ou maior que o mais polar dos solventes apróticos (acetonitrila) [36]. Ainda outros tem os classificado como solventes de polaridade moderada [37]. Além das interações existentes em solventes orgânicos convencionais (ligações de H, interações dipolo-dipolo, e interações Van der Waals), líquidos iônicos possuem interações adicionais como: mútua atração ou repulsão eletrostática de partículas carregadas, as quais fazem com que eles sejam muito miscíveis com substâncias polares. Ao mesmo tempo a presença da cadeia alquílica no cátion determina sua solubilidade em solventes menos polares [38].

O aumento na velocidade das reações é resultado de um decréscimo da energia de ativação na etapa lenta da reação. O efeito de alterar o caminho reacional esperado pelos líquidos iônicos pode ser observado em reações que envolvem intermediários polares ou carregados, tais como carbocátions e carbânions, os quais poderiam tornar-se espécies ainda mais estáveis neste meio [27].

Considerando estes resultados de maneira geral, é possível projetar os resultados em um simples modelo qualitativo de solvatação desenvolvido por Hughes e Ingold [39], onde são consideradas apenas interações eletrostáticas entre íons e moléculas dipolares no início e nos estados de transição. Baseado neste modelo, o efeito do solvente (líquido iônico) sobre as reações de diferentes tipos de cargas pode ser racionalizado como (**Figura 4**):

- (i) Um aumento na polaridade do solvente (no sentido de **Ia** → **Ib**) resulta em um decréscimo da velocidade das reações, onde a densidade de carga é menor, devido a dispersão das cargas (formação de cargas parciais), no estado de transição do que nas moléculas reagentes iniciais carregados (*I*);
- (ii) Um aumento na polaridade do solvente (no sentido de **IIa** → **IIb**) resulta em um aumento na velocidade das reações onde a densidade de carga é maior, devido a formação de cargas parciais, no estado de transição do que nas moléculas reagentes iniciais neutras (*II*);

- (iii) Um aumento na polaridade do solvente terá um efeito desprezível na velocidade das reações que envolvem pequena densidade de carga, oriunda dos reagentes no estado de transição.

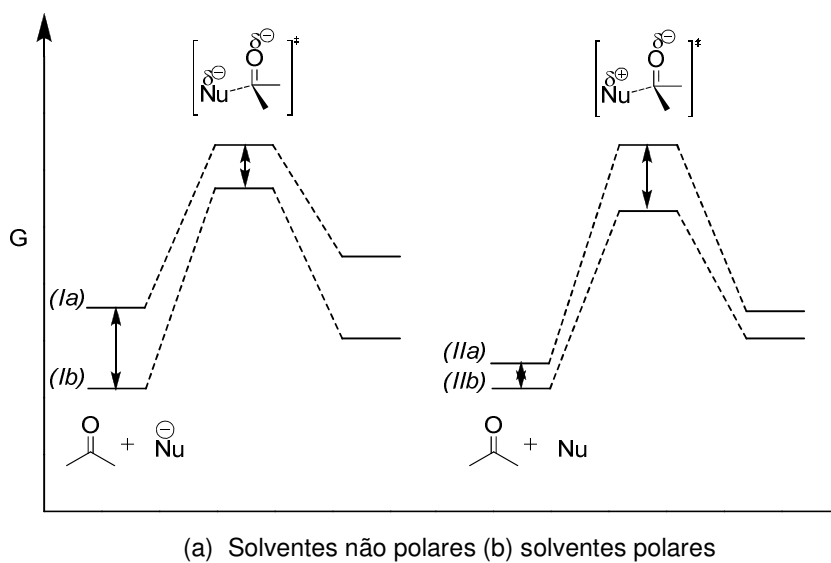


Figura 4. Diagrama esquemático da energia de Gibbs para uma adição nucleofílica genérica a um carbono carbonílico (Fig. adaptada da ref. 5).

3. SÍNTESE DE LIS CONTENDO COMPONENTES FARMACOLOGICAMENTE ATIVOS

Muitos cientistas e engenheiros (muitos destes fora dos campos relacionados à química [40]) têm percebido que os líquidos iônicos são atualmente materiais personalizáveis para uma variedade de aplicações especializadas, e através da sua pesquisa o número de cátions e ânions utilizados para formar Lis vem sendo largamente ampliado [41]. De fato, um grande número de cátions de amônio quaternário como benzalcônio [BA⁺] e didecildimetilamonio [DDA⁺] já são conhecidos por formarem líquidos iônicos e preservarem as suas propriedades anti-microbianas [42]. Ânions como: docusato, ibuprofeno, colawet MA-80 e sulfacetamida são todos compostos aprovados pelo FDA (*Federal Drug Administration*) e são amplamente empregados na agricultura e na indústria farmacêutica. Por outro lado, o ânion docusato já foi utilizado na síntese de líquidos iônicos em combinação a cátions apropriados [43].

O verdadeiro poder deste campo está intimamente relacionado ao nosso conhecimento sobre líquidos iônicos com propriedades que possam ser modificadas. Muitas dentre as novas aplicações que os Lis vêm sendo empregados levam vantagem das combinações únicas de propriedades físicas e químicas destinadas por sua natureza dual (dois componentes) e sua inerente flexibilidade, a qual permite chegar a uma síntese de materiais “modificados ou ajustados”. Os líquidos iônicos compõem uma plataforma arquitetônica única em que, pelo menos potencialmente, as propriedades tanto de componentes catiônicos e aniônicos podem ser independentemente modificados, mantendo as principais características no estado de líquido iônico [44].

De maneira geral, a caracterização dos líquidos iônicos em termos de propriedades térmicas é realizada através de duas técnicas principais: a análise termogravimétrica (TGA) e a calorimetria diferencial de varredura (DSC) [45]. A análise termogravimétrica é definida como um processo contínuo que envolve a medida da variação de massa de uma amostra em função da temperatura (varredura de temperatura). Esta análise é comumente realizada a fim de que sejam verificadas informações sobre o conteúdo dos componentes voláteis como solventes ou água e sobre o comportamento de decomposição dos líquidos iônicos. Esta última

propriedade é de grande interesse quando se fala em líquidos iônicos, uma vez que uma das suas principais características é a estabilidade térmica [46].

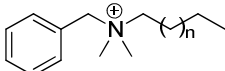
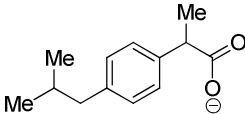
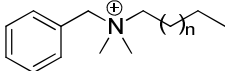
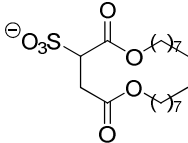
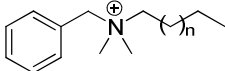
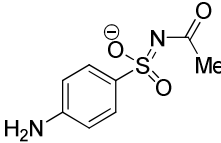
A análise de DSC mede a temperatura e a entalpia (calor) associada a mudanças de fase. Esta técnica fornece informações quantitativas e qualitativas sobre as mudanças físicas e químicas que ocorrem tanto em processos endotérmicos quanto exotérmicos, ou ainda mudanças na capacidade calorífica [47]. Então, a partir da análise em DSC podem ser determinadas várias características como: (i) ponto de fusão e (ii) eventos de cristalização como a temperatura de transição vítrea (T_g) [45]. A temperatura de transição vítrea é definida como a temperatura que separa o comportamento sólido do comportamento líquido em um sólido amorfo como o vidro, o qual ocorre normalmente quando uma substância sofre um rápido resfriamento. Esta temperatura é menor que o ponto de fusão devido à superfusão (processo de diminuição da temperatura de um líquido abaixo de seu ponto de congelamento, sem que este se torne um sólido) [45,48].

A **Tabela 1** ilustra os líquidos iônicos sintetizados por Robins e col. [41] os quais exibem pontos de fusão abaixo ou próximo da temperatura ambiente. A estrutura e a pureza de cada LI foram confirmadas por ^1H e ^{13}C RMN e teste de nitrato e foram caracterizados por análise termogravimétrica (TGA) e calorimetria diferencial de varredura (DSC). No entanto, não é somente a síntese destes compostos que são a chave para a obtenção de LI-CFAs (Líquidos Iônicos com Componentes Farmacologicamente Ativos), e sim, a escolha certa dos íons, selecionando funções específicas para cada um destes e, então combiná-los para formar um LI. Esta proposta não requer somente o conhecimento de uma função biológica específica inerente a cada íon, mas também qual a melhor combinação de íons levará a formação de um líquido iônico. O conhecimento base para esta combinação ainda está incompleta e a previsão desta é, infelizmente, apenas uma estimativa. Entretanto, muitos cátions que formam LIs são similares a muitos CFAs ou de precursores destes. Além disso, muitos íons biologicamente ativos são grandes, possuem carga dispersa e são assimétricos e essas características deveriam levar a sais com baixos pontos de fusão.

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não-esteroidal usado contra febre e também como analgésico [49], no entanto é usado como um sal de sódio devido a baixa solubilidade em água (menor que 1 mg/mL) na sua forma neutra [50]. Então, o

uso de íon antibacteriano para combater uma inflamação causada por infecções bacteriais, deve ser combinado ao ânion ibuprofenato a fim de preparar um LI com função dual, como o [benzalcônio][ibuprofenato] (**Tabela 1**). Já o Colawet MA-80 é um surfactante, similar estruturalmente ao docusato, o qual demonstrou anteriormente ser responsável pela diminuição do ponto de fusão bem como aumento da viscosidade e hidrofobicidade de líquidos iônicos [51]. Por outro lado, já é bem estabelecido o fato de que bactérias e fungos podem causar severos danos em plantações e até mesmo torná-la inutilizável. Teoricamente, então, a combinação de um antibacteriano e um agente surfactante poderia permitir uma melhor penetração do antibacteriano às raízes de uma planta, a qual seria uma opção melhor quando comparada ao tratamento de absorção através das folhas. A sulfacetamida é um antibiótico sulfonamida que é utilizado tanto em aplicações cutâneas quanto oftálmicas e é prescrito exclusivamente como o seu sal de sódio. No entanto, a união deste ânion com um cátion de amônio quaternário aumentaria a atividade antibiótica, bem como o espectro de bactérias em que este seria utilizado. Além disso, esta combinação de um antibiótico a um antibacteriano poderia também reduzir potencialmente a resistência bacteriana, a qual ocorre comumente em tratamentos anti-acne.

Tabela 1. Líquidos iônicos farmacologicamente ativos sintetizados por Rogers e col. [41].

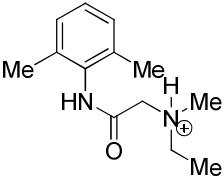
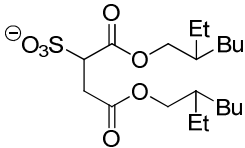
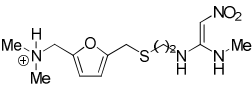
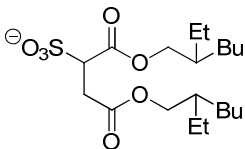
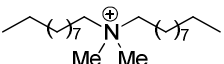
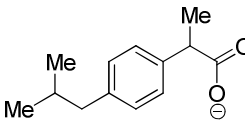
Propriedades	Cátion/Função	Ânion/Função	Líquido iônico
Antibacteriano, anti-inflamatório	Cloreto de benzalcônio Antibacteriano  n = 5-15	Ibuprofenato sódico Anti-inflamatório 	[Benzalcônio] [Ibuprofenato] ^a p.f.: -41 °C T _g : -77 °C
Antibacteriano, surfactante	Cloreto de benzalcônio Antibacteriano  n = 5-15	Colawet MA-80 Surfactante 	[Benzalcônio] [Colawet MA-80] ^a p.f.: líquido a t.a. T _g : -28 °C T _{l.i.} : 77 °C
Antibacteriano, anti-acne	Cloreto de benzalcônio Antibacteriano  n = 5-15	Sulfacetamida sódica Anti-acne 	[Benzalcônio] [Sulfacetamida] ^a p.f.: líquido a t.a. T _g : 46 °C

^a Condição reacional: H₂O, 80 °C, 30 min → CHCl₃, t.a., 30 min (82-89%).

Rogers e col. [52] testaram algumas modificações nas propriedades físicas e na eficácia biológica de líquidos iônicos baseados na ranitidina, na lidocaína e no didecildimetilamônio, como cátions e no docusato e ibuprofenato, como ânions (**Tabela 2**). O cloridrato de ranitidina, um fármaco anti-úlcera comercializada pela GlaxoSmithKline tem sido objeto de uma extensiva investigação sobre as suas formas polimórficas e a sua pureza [53]. O cloridrato de lidocaína é amplamente usado como anestésico local para o tratamento pós-cirúrgico. O uso de docusato de sódio já foi previamente demonstrado na síntese de líquidos iônicos [54], mas ele é também um agente dispersante, o qual é absorvido nas células epiteliais intestinais [55]. Os três LI-CFAs foram caracterizados através da análise Karl-Fischer (usado na determinação de traços de água em uma amostra), análise termogravimétrica (TGA) e calorimetria diferencial de varredura (DSC). Estes compostos são líquidos a temperatura ambiente e devido a esta natureza de um líquido puro não deve exibir

polimorfismo ou cristalização. No entanto, o maior desafio é fazer com que o desempenho do LI-CFA seja pelo menos equivalente ao CFA inicial.

Tabela 2. Líquidos iônicos farmacologicamente ativos sintetizados por Rogers e col. [52].

Propriedades	Cátion/Função	Ânion/Função	Líquido Iônico
Anestésico, emoliente	Cloridrato de lidocaína Anestésico	Docusato sódico Emoliente	[Lidocaínio][Docusato] ^a p.f.: líquido a t.a. T _g : -29 °C T _H : 78 °C
			
Antagonista do receptor histamínico H ₂ , emoliente	Cloridrato de ranitidina Antagonista do receptor histamínico H ₂	Docusato sódico Emoliente	[Ranitidínio][Docusato] ^a p.f.: líquido a t.a. T _g : -12 °C T _H : 29 °C
			
Antibacteriano, anti-inflamatório	Brometo de didecildimetilamônio Antibacteriano	Ibuprofenato sódico Anti-inflamatório	[Didecildimetilamônio][Ibuprofenato] ^b p.f.: líquido a t.a. T _g : -73 °C T _H : 69 °C
			

^a Condição reacional: MeCN, t.a., 16 h (82-89%).

^b Condição reacional: (a) H₂O, 80 °C, 30 min → t.a., 30 min (91%).

A preparação de anestésicos locais ou analgésicos transdérmicos depende de fármacos que mantenham as camadas que normalmente contem um gel solúvel em água que pode liberar uma substância ativa [56]. Desta forma, a estratégia LI-CFA reúne o cátion lidocaína relativamente hidrofóbico com o ânion docusato (um emoliente), também hidrofóbico, para produzir um LI hidrofóbico, o qual exibe solubilidade em água reduzida ou controlada e, então, deveria ter um tempo de permanência prolongado sobre a pele. A análise de DSC do LI [lidocaína][docusato]

mostrou que esta não possui um ponto de fusão, e sim uma transição vítrea (T_g) em -29°C e uma transição líquido-líquido a 78°C . Dados do TGA sugerem uma temperatura de decomposição de 222°C , que é significativamente maior que a do cloridrato de lidocaína ($T = 155^\circ\text{C}$) e similar a do docusato sódico ($T = 219^\circ\text{C}$). A lidocaína docusato é tanto higroscópica, já que pode absorver água da atmosfera, quanto hidrofóbica, uma vez que possui um limite de solubilidade em água (**Tabela 2**).

O efeito antinociceptivo da lidocaína docusato também foi avaliado. Em ensaios de antinocicepção foi observado um efeito antinociceptivo prolongado da lidocaína docusato em relação ao cloridrato de lidocaína nos ensaios realizados.

Em outro trabalho Rogers e col. [57] demonstraram a síntese de líquidos iônicos duais, onde o cátion possui uma função antimicrobiana e o ânion contém uma função de adoçante artificial. A função antimicrobiana em compostos de amônio quaternário (Quats) foi descoberta durante o século XIX em corantes como o violeta de metila e o verde malaquita [58], mas o maior interesse a respeito destes compostos foi no século XX, onde muitos pesquisadores desenvolveram rotas sintéticas para a obtenção dos Quats para aplicá-los como surfactantes [59], agentes anti-eletrostáticos [60], agentes anti-corrosivos [61] e catalisadores de transferência de fase [62]. Estes Quats também apresentaram ação antibacteriana não somente para bactérias gram-positivas, mas também para as gram-negativas, bem como espécies patogênicas de fungos e protozoários [63]. A capacidade dos Quats em penetrar e abrir as membranas celulares tem sido amplamente usada em sistemas transportadores de fármacos, como por exemplo, em lipossomas, os quais constituem uma longa cadeia alquílica de Quats, e no transporte de genes não-virais [64]. Por outro lado, adoçantes artificiais como o sacarinato e o acesulfamato, têm sido utilizados na preparação de LIs “comestíveis” [65]. Sais baseados nestes ânions são empregados em produtos alimentícios e também em aditivos alimentícios. Então, baseado nas propriedades intrínsecas destes compostos, Rogers e col. [57] sintetizaram oito líquidos iônicos (**Figura 5**) a partir dos sais comerciais de cada composto através de uma reação de substituição e subsequente metátese do ânion com sacarinato sódico ou acesulfamato potássico em água e devido à natureza hidrofóbica destes líquidos iônicos, estes foram facilmente extraídos por um solvente orgânico. Todos os LIs obtidos possuem baixos pontos de fusão a temperatura

ambiente, exceto aqueles que contem o sal didecildimetilamonio [DDA], o único cátion que não possui um anel aromático, e é líquido a temperatura ambiente.

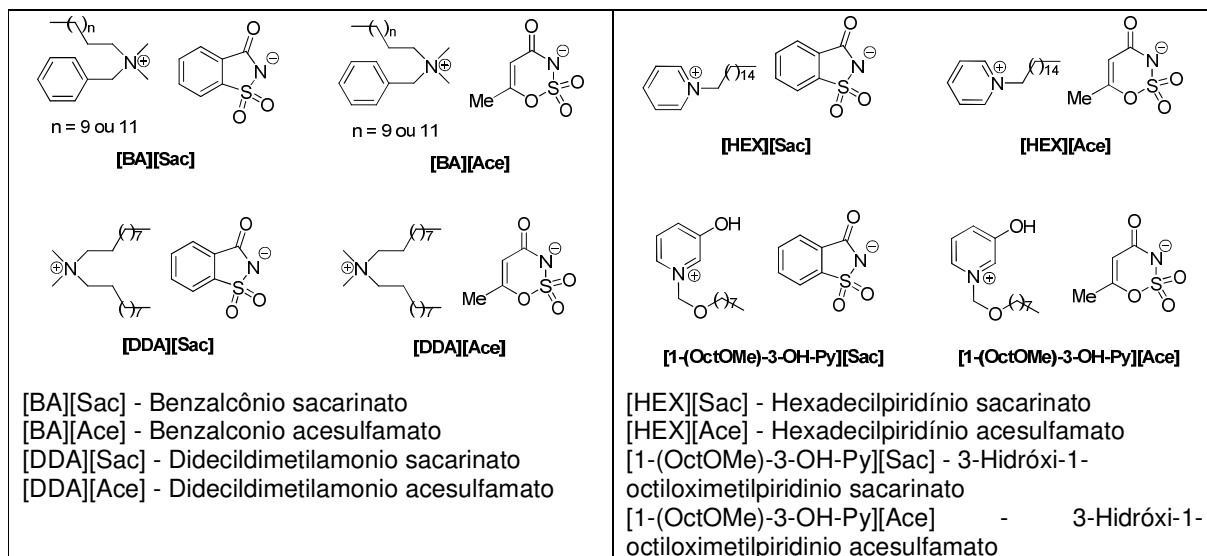


Figura 5. Estrutura dos LIs duais sintetizados, contendo uma função antimicrobiana e outra adoçante [57].

As propriedades térmicas destes líquidos iônicos (**Figura 5**) foram determinadas através de análise de DSC e TGA. Todos os sais sintetizados neste trabalho exibiram pontos de fusão menores que 100°C, o que permitiu a sua classificação como líquidos iônicos. Um comportamento interessante foi observado em relação à transição de fase para os LIs [DDA][Sac], [DDA][Ace] e [HEX][Ace], o qual não foi observado para os demais LIs. Os três LIs mencionados anteriormente tiveram a sua temperatura de transição vítrea detectada a -33, -53 e -11°C, respectivamente. Além disso, estes LIs são termicamente estáveis em uma faixa de temperatura entre 160 e 210°C.

A estrutura cristalina dos compostos [HEX][Ace] e [1-(OctOMe)-3-OH-Py][Sac] foi determinada a partir da difração de raios-X e a partir destes dados foi encontrado um comportamento interessante em relação ao empacotamento. Este comportamento forneceu sugestões importantes a respeito do baixo ponto de fusão destes compostos. A partir de dados de difração de raios-X, foi determinado o empacotamento para [HEX][Ace] onde pode ser observado que a cadeia alquílica do

cátion estão interpenetradas criando regiões ricas em carga e hidrofóbicas. Além disso, os dois cátions não são equivalentes já que possuem uma leve diferença na orientação do grupo alquílico hexadecil, a qual proporciona um ambiente completamente diferente para o empacotamento. O primeiro cátion está disposto através de interações π - π de uma forma polimérica e possui apenas três contatos próximos aos ânions. O segundo cátion forma um dímero através de interações π - π com ânions acesulfamatos em ambas as faces e, além disso, possui cinco contatos próximos com estes ânions. Já o líquido iônico [1-(OctOMe)-3-OH-Py][Sac] possui o empacotamento cristalino determinado por ligações de hidrogênio fortes entre cátion e ânion e um único par cátion/ânion é encontrado na unidade assimétrica. Estes pares iônicos interagem através de ligações de hidrogênio que estão empilhadas em direções alternadas.

As atividades antimicrobiana, antibacteriana e antifúngica também foram avaliadas para os líquidos iônicos [BA][Sac], [DDA][Sac], [BA][Ace] e [DDA][Ace], e estas atividades foram comparadas com os seus materiais de partida. Os resultados encontrados foram positivos, embora a atividade destes IIs não tenha sido limitada a nenhuma classe específica de bactéria ou fungo. Já quanto a atividade fagoinibidora, foram testados os IIs [DDA][Ace] e [DDA][Sac] contra *Tribolium confusum* (larva e besouro), *Sitophilus granarius* (besouro) e *Trogoderma granarium* (larva), onde a quantidade de alimento consumido foi monitorada durante um período específico. Os resultados demonstraram uma atividade fagoinibidora comparável dos IIs [DDA][Ace] e [DDA][Sac] a do composto natural azadiractin. Desta forma, os IIs duais sintetizados apresentaram importantes propriedades como a solubilidade limitada em água, alta estabilidade térmica e boa atividade fagoinibidora contra insetos, o que sugere uma potencial aplicação como inseticida.

A síntese de líquidos iônicos baseada em derivados da colina, a qual é essencial para o funcionamento normal de todas as células [66], e ânions como o acesulfamato e o bis(trifluorometilsulfonil)imida, também foi reportada (**Figura 6**). A série de IIs foi obtida a partir de uma reação de substituição do tipo Menschutkin do deanol (ou seu derivado esterificado) com haleto de alquil éter, seguido por uma reação de metátese dos cloretos por sais de potássio do acesulfamato ([K][Ace]) ou com bis(trifluorometilsulfonil)imida de lítio ([Li][NTf₂]). Dos 38 sais sintetizados, 20 podem ser classificados como líquidos iônicos a temperatura ambiente, enquanto o

restante são apenas sólidos cristalinos ou óleos altamente viscosos. Todos os LIs foram caracterizados de acordo com as suas densidades, viscosidades e temperaturas de degradação térmica, e a partir dos dados coletados foi observado que todos os LIs são mais densos que a água e, de maneira geral, a densidade diminui com o aumento no tamanho do grupo alcóxi. Em relação à temperatura de decomposição, determinada por análise de TGA sobre aquecimento, pode ser afirmado que a estabilidade térmica é dependente do tipo de ânion, já que os LIs que possuem [NTf₂] são levemente mais estáveis.

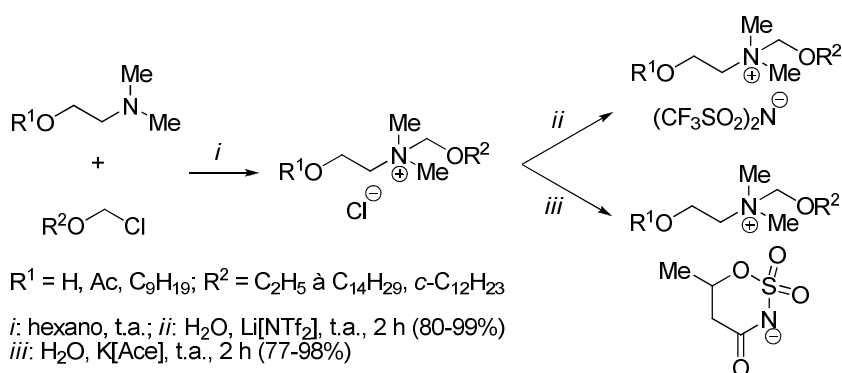


Figura 6. Síntese de líquidos iônicos baseada em derivados da colina.

A atividade antimicrobiana foi determinada para os sais hidrofílicos derivados do ânion [Ace] e compostos contendo substituintes com 2-5 átomos de carbono demonstraram ser inativos contra micróbios, enquanto que compostos com cadeias alquílicas maiores que seis átomos de carbono são ativos. Já atividade fagoinibidora destes LIs foi avaliada para *Tribolium confusum* (larva e adultos), *Sitophilus granarius* (adultos), e *Trogoderma granarium* (larva) e estes demonstraram a mesma e/ou até maior eficácia quando comparados com o padrão [66].

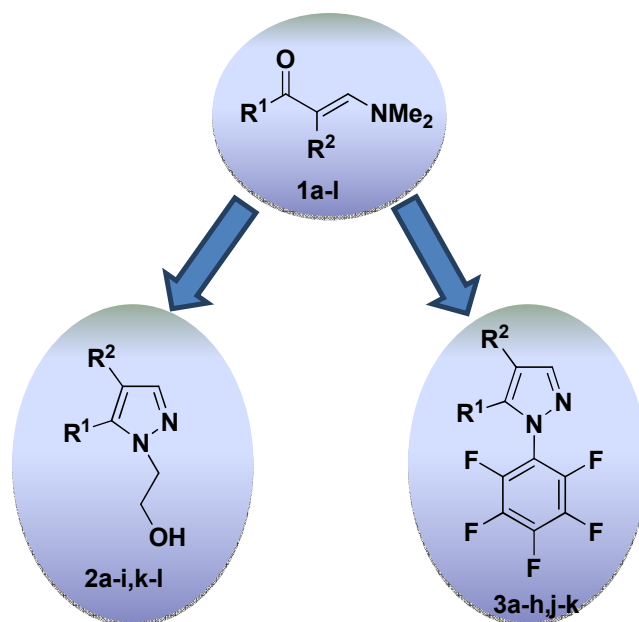
Apresentação e Discussão dos Resultados

III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

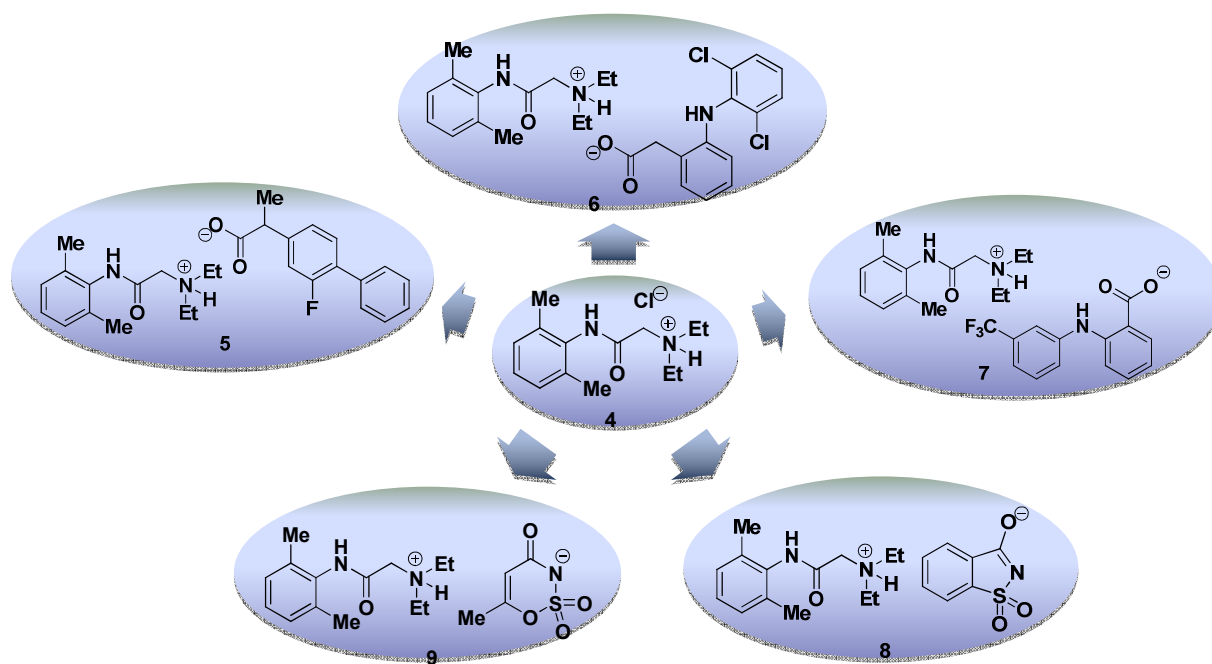
Neste capítulo será apresentada a nomenclatura dos precursores β -enaminocetonas **1**, dos pirazóis **2,3** e dos líquidos iônicos derivados da lidocaína **5-9**, derivados do cloreto de benzalcônio **11,12** e derivados do brometo de dimetildidecilaônio **14-16** sintetizados neste trabalho. Posteriormente, serão mostradas e discutidas as condições reacionais para a síntese dos compostos, o mecanismo das reações e produtos. Os resultados serão apresentados em forma de tabelas e esquemas.

1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

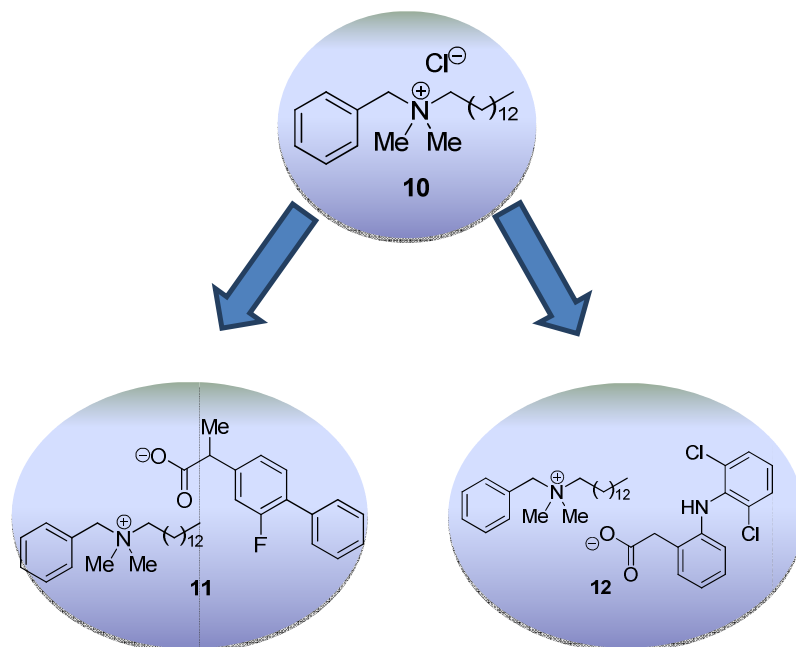
A numeração dos reagentes e produtos obtidos neste trabalho é apresentada nos **Esquemas 8-11**. De forma resumida, foi estabelecida a seguinte numeração: β -enaminonas **1a-l**, 1-hidroxietil-1*H*-pirazóis **2a-i,k-l**, 1-pentafluorfenil-1*H*-pirazóis **3a-h,j-k** Lis derivados do cloridrato de lidocaína **5-9**, Lis derivados do cloreto de benzalcônio **11,12** e Lis derivados do brometo de didecildimetilaônio **14-16**. As nomenclaturas utilizadas no *Chemical Abstracts* para os pirazóis sintetizados neste trabalho estão apresentadas nas **Tabelas 3-6**. Já as nomenclaturas dos compostos **5-9**, **11,12** e **14-16** estão nas **Tabelas 7-9**, a qual foi estabelecida através de duas formas, utilizando as normas da IUPAC e também através do nome comercial dos compostos farmacologicamente ativos precursores (cátions/ânions), como o que vem sendo utilizado em publicações na literatura científica.



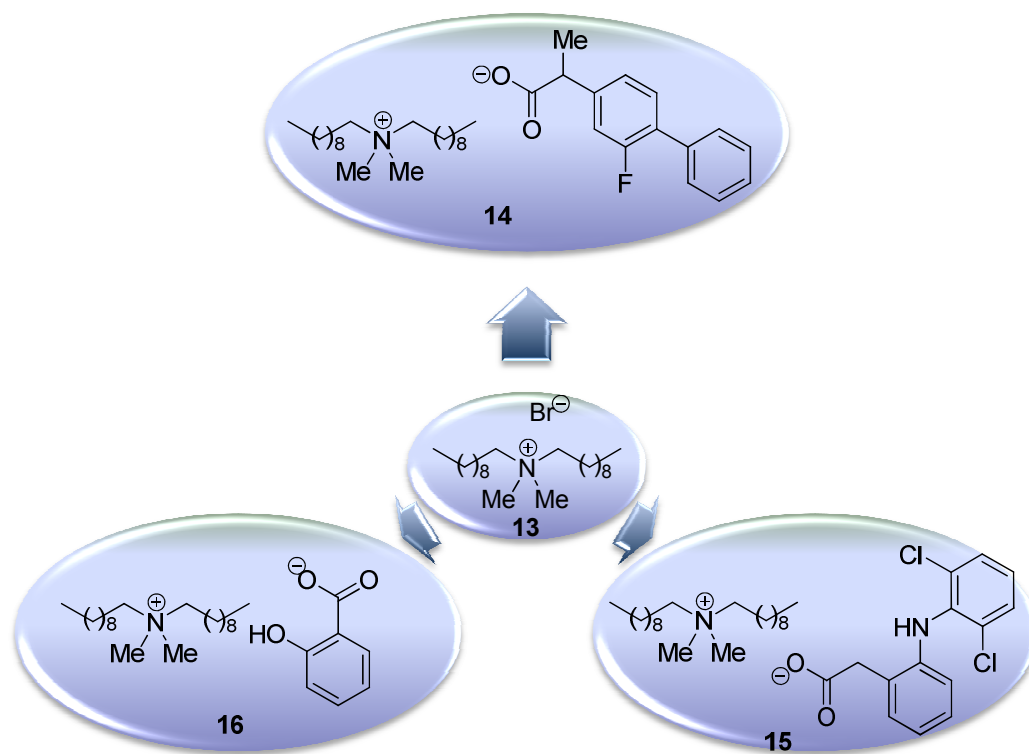
Esquema 8



Esquema 9



Esquema 10



Esquema 11

Tabela 3. Nomenclatura e estrutura dos líquidos iônicos utilizados nesta tese.

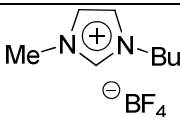
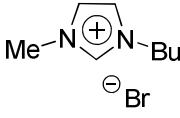
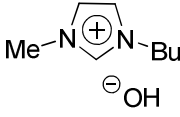
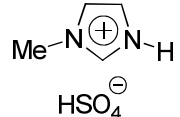
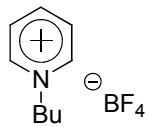
Sigla	Estrutura	Nomenclatura
[BMIM][BF ₄]		Tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][Br]		Brometo de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][OH]		Hidróxido de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[HMIM][HSO ₄]		Hidrogênio sulfato de 1-metilimidazolíneo
[BPy][BF ₄]		Tetrafluorborato de <i>N</i> -butilpiridíneo

Tabela 4. Nomenclatura dos compostos **1a-l**.

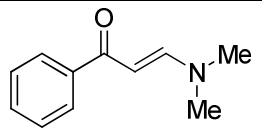
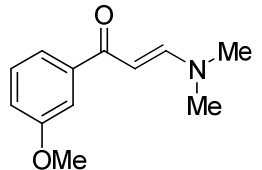
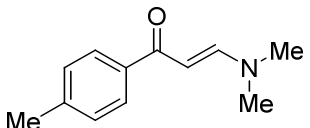
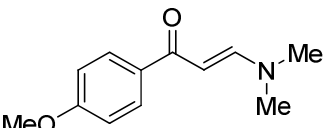
Composto	Estrutura	Nomenclatura
1a		(<i>E</i>)-1-Fenil-3-dimetilamino-prop-2-en-1-ona
1b		(<i>E</i>)-3-Dimetilamino-1-(3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona
1c		(<i>E</i>)-3-Dimetilamino-1-(4-tolil)-prop-2-en-1-ona
1d		(<i>E</i>)-3-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona

Tabela 4. Nomenclatura dos compostos 1a-l (Cont.).

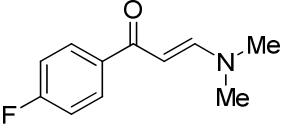
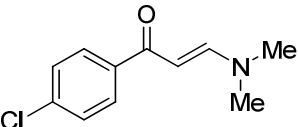
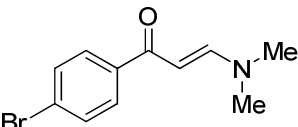
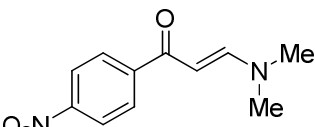
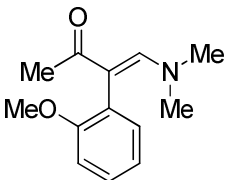
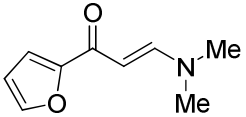
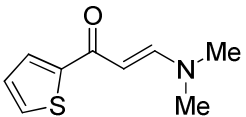
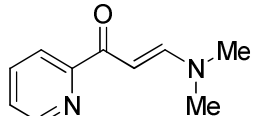
Composto	Estrutura	Nomenclatura
1e		(E)-1-(4-Fluorfenil)-3-dimetilamino-prop-2-en-1-ona
1f		(E)-1-(4-Clorofenil)-3-dimetilamino-prop-2-en-1-ona
1g		(E)-1-(4-Bromofenil)-3-dimetilamino-prop-2-en-1-ona
1h		(E)-3-Dimetilamino-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona
1i		(E)-1-Metil-3-dimetilamino-2-(2-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona
1j		(E)-1-(Fur-2-il)-3-dimetilamino-prop-2-en-1-ona
1k		(E)-3-Dimetilamino-1-(tien-2-il)-prop-2-en-1-ona
1l		(E)-3-(Dimetilamino)-1-(piridin-2-il)-prop-2-en-1-ona

Tabela 5. Nomenclatura dos compostos 2a-i,k-l.

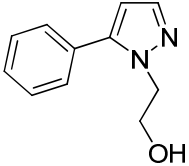
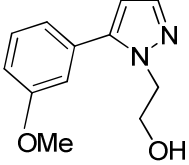
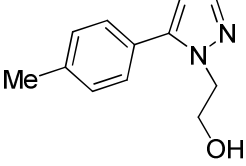
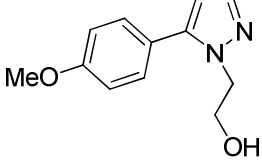
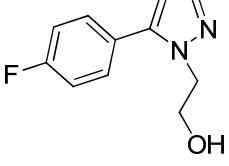
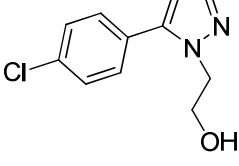
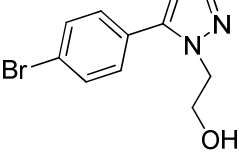
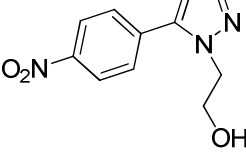
Composto	Estrutura	Nomenclatura
2a		5-Fenil-1-hidroxietil-1 <i>H</i> -pirazol
2b		1-Hidroxietil-5-(3-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol
2c		1-Hidroxietil-5-(4-tolil)-1 <i>H</i> -pirazol
2d		1-Hidroxietil-5-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol
2e		5-(4-Fluorfenil)-1-hidroxietil-1 <i>H</i> -pirazol
2f		5-(4-Clorofenil)-1-hidroxietil-1 <i>H</i> -pirazol
2g		5-(4-Bromofenil)-1-hidroxietil-1 <i>H</i> -pirazol
2h		1-Hidroxietil-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 5. Nomenclatura dos compostos 2a-i,k-l (Cont.).

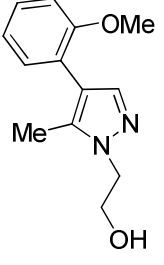
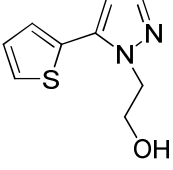
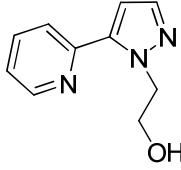
Composto	Estrutura	Nomenclatura
2i		5-Metil-4-(2-metoxifenil)-1-hidroxi-etil-1 <i>H</i> -pirazol
2k		1-Hidroxi-etil-5-(tien-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol
2l		1-Hidroxi-etil-5-(piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 6. Nomenclatura dos compostos 3a-h,j-k.

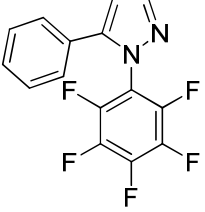
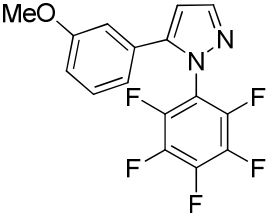
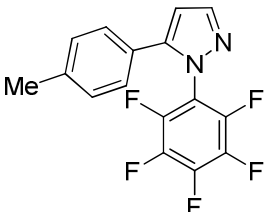
Composto	Estrutura	Nomenclatura
3a		5-Fenil-1-pentafluorfenil-1 <i>H</i> -pirazol
3b		1-Pentafluorfenil-5-(3-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol
3c		1-Pentafluorfenil-5-(4-tolil)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 6. Nomenclatura dos compostos 3a-h,j-k (Cont.).

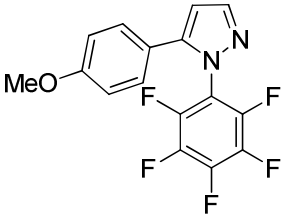
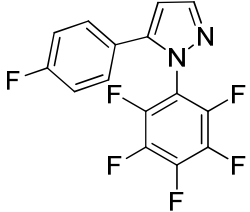
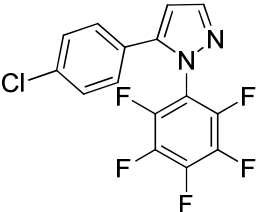
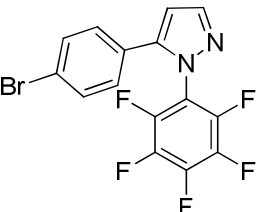
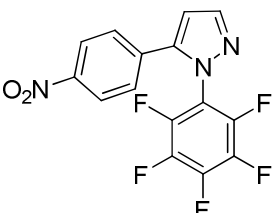
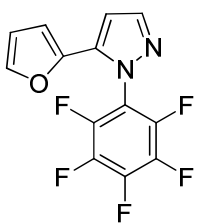
Composto	Estrutura	Nomenclatura
3d		1-Pentafluorfenil-5-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol
3e		5-(4-Fluorfenil)-1-pentafluorfenil-1 <i>H</i> -pirazol
3f		5-(4-Clorofenil)-1-pentafluorfenil-1 <i>H</i> -pirazol
3g		5-(4-Bromofenil)-1-pentafluorfenil-1 <i>H</i> -pirazol
3h		1-Pentafluorfenil-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
3j		1-Pentafluorfenil-5-(fur-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 6. Nomenclatura dos compostos 3a-h,j-k (Cont.).

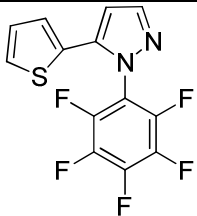
Composto	Estrutura	Nomenclatura
3k		1-Pentafluorfenil-5-(tien-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 7. Nomenclatura dos compostos 5-9.

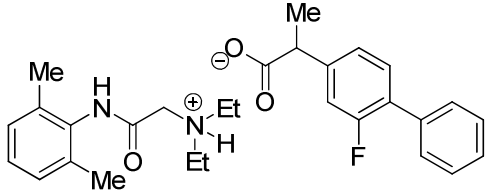
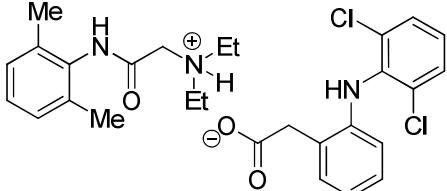
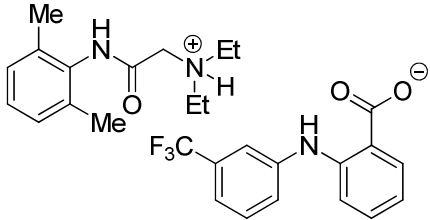
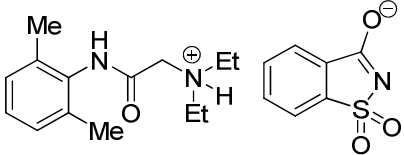
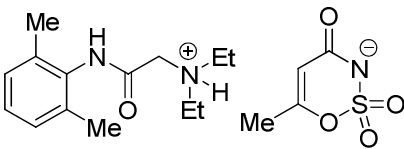
Composto	Estrutura	Nomenclatura
5		2-(2-Fluorbifenil-4-il)propanoato de 2-(2,6-dimetilfenilamino)- <i>N,N</i> -dietil-2-oxoetanamíneo [lidocaíneo][flurbiprofenato]
6		2-(2-(2,6-Diclorofenilamino)fenil)acetato de 2-(2,6-dimetilfenilamino)- <i>N,N</i> -dietil-2-oxoetanamíneo [lidocaíneo][diclofenacato]
7		2-(3-(Trifluormetil)fenilamino)benzoato de 2-(2,6-dimetilfenilamino)- <i>N,N</i> -dietil-2-oxoetanamíneo [lidocaíneo][flufenamicato]
8		1,2-Benzotiazol-3-olato 1,1-dioxido de 2-(2,6-dimetilfenilamino)- <i>N,N</i> -dietil-2-oxoetanamíneo [lidocaíneo][sacarinato]
9		6-Metil-4-oxo-4 <i>H</i> -1,2,3-oxatiazin-3-ida 2,2-dioxido de 2-(2,6-dimetilfenilamino)- <i>N,N</i> -dietil-2-oxoetanamíneo [lidocaíneo][acesulfamato]

Tabela 8. Nomenclatura dos compostos 11,12.

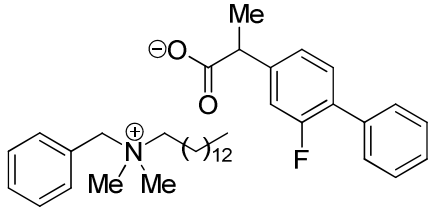
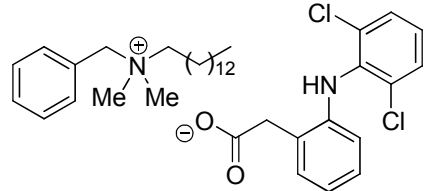
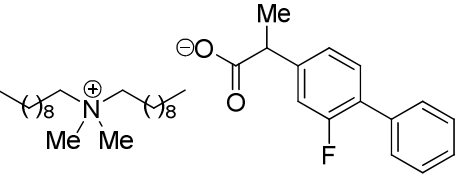
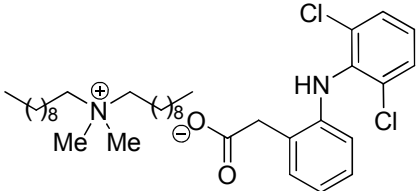
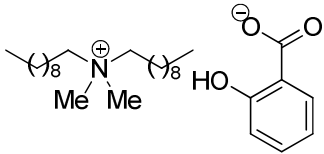
Composto	Estrutura	Nomenclatura
11		2-(2-Fluorbifenil-4-il)propanoato de <i>N</i> -benzil- <i>N,N</i> -dimetiltetradecan-1-amíneo [benzalcônio][flurbiprofenato]
12		2-(2-(2,6-Diclorofenilamino)fenil)acetato de <i>N</i> -benzil- <i>N,N</i> -dimetiltetradecan-1-amíneo [benzalcônio][diclofenacato]

Tabela 9. Nomenclatura dos compostos 14-16.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
14		2-(2-Fluorbifenil-4-il)propanoato de <i>N</i> -decil- <i>N,N</i> -dimetildecan-1-amíneo [didecildimetilamônio][flurbiprofenato]
15		2-(2-(2,6-Diclorofenilamino)fenil)acetato de <i>N</i> -decil- <i>N,N</i> -dimetildecan-1-amíneo [didecildimetilamônio][diclofenacato]
16		2-Hidroxibenzoato de <i>N</i> -decil- <i>N,N</i> -dimetildecan-1-amíneo [didecildimetilamônio][salicilato]

2. 1-Hidroxietil-1*H*-pirazóis 2a-i,k-l

2.1. Síntese e Caracterização

A síntese de pirazóis vem sendo bastante explorada pelo NUQUIMHE, no entanto, a obtenção destes heterociclos de forma regioseletiva ainda é um desafio, já que estes compostos podem ser obtidos em duas formas regioisoméricas. Na **Figura 7** estão demonstrados os *isômeros-1,5* e *-1,3*, isto é, quando o grupamento substituinte está ligado a posição-5 ou a posição-3, respectivamente, do anel pirazólico. Neste contexto, o uso de β -enaminonas como bloco 1,3-dieletrófilico emerge como uma importante estratégia na síntese de pirazóis.

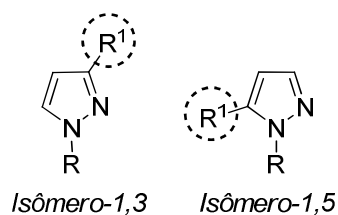


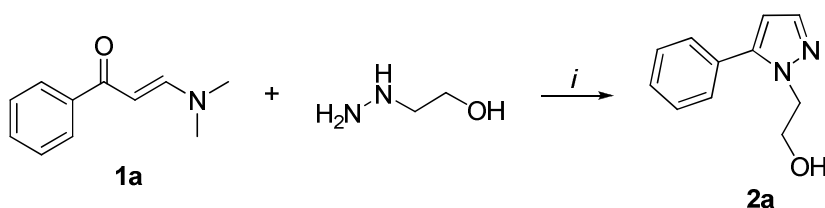
Figura 7. Representação esquemática dos *isômeros-1,3* e *-1,5*.

Por outro lado, o desenvolvimento de novas metodologias mais limpas e eficazes tem se tornado indispensável, principalmente quando levamos em consideração os princípios da Química Verde. Desta forma, nosso grupo de pesquisa tem utilizado líquidos iônicos como meio reacional alternativo aos solventes moleculares convencionais. Nossos estudos vêm demonstrando que o emprego de líquidos iônicos nestas reações possui uma ampla vantagem sobre os métodos convencionais que utilizam solventes moleculares. Dentre estas vantagens podem ser citadas a regioseletividade, o aumento no rendimento e pureza dos produtos e, ainda, a diminuição no tempo de reação. Então, neste trabalho foram avaliadas diferentes condições reacionais para a reação entre a β -enaminona **1a** e 2-hidroxietilidrazina. Inicialmente, foram selecionados diferentes solventes para realizar a reação de ciclocondensação, levando em consideração meios que fossem menos prejudiciais ao meio ambiente e baseado em resultados prévios recentemente publicados. Dessa forma, quatro líquidos iônicos ([BMIM][BF₄], [BMIM][OH], [HMIM][HSO₄] e [BPy][BF₄]) foram selecionados e avaliados para a

obtenção do pirazol **2a**. Além dos líquidos iônicos, o etanol também foi selecionado, já que estas reações de ciclocondensação são normalmente realizadas neste solvente molecular. A **Tabela 10** apresenta as principais condições avaliadas para a obtenção do composto **2a**. O líquido iônico, a β -enaminona e a hidrazina foram utilizados em uma proporção de 1:1:1,2, respectivamente. Primeiramente, a reação entre a β -enaminona **1a** e hidroxietilhidrazina foi realizada em [BMIM][BF₄], a temperatura ambiente, durante 1 h, entretanto o material de partida foi totalmente recuperado (**Tabela 10**, entrada 1). Então, a mesma reação foi realizada com aquecimento de 90 °C durante 1,5 h e, neste caso, foi observada no espectro de ¹H de RMN uma mistura de 3:1 do produto **2a** em relação à enaminona **1a** (**Tabela 10**, entrada 2). Baseado nos dados obtidos através dessas reações ficou evidente a necessidade de utilizar um co-catalisador. Para isso, foram selecionados dois ácidos, o BF₃•OEt₂ e o HCl, um ácido de Lewis e outro de Brønsted. Então, a mistura reacional foi aquecida a 90 °C durante 1 h, com uma quantidade de 10 mol% do co-catalisador (**Tabela 10**, entradas 3 e 4). Enquanto que a utilização de BF₃•OEt₂ levou a total conversão do material de partida no produto desejado, a reação contendo HCl levou a uma mistura do produto e do material de partida em uma proporção de 10:1, respectivamente. Após estabelecer a melhor condição com o líquido iônico [BMIM][BF₄], foi testado o [HMIM][HSO₄] (**Tabela 10**, entradas 5 e 6). No entanto, a utilização deste LI, que possui caráter de ácido de Brønsted, quando testado no mesmo tempo reacional pré-estabelecido (1 h), não levou a total conversão do material de partida e sim a uma mistura de 10:1 do pirazol em relação a enaminona de partida (**Tabela 10**, entrada 5). Quando o tempo foi aumentado para 1,5 h, ocorreu a conversão total da enaminona **1a**, mas houve a formação de uma mistura de régio-isômeros (*isômero-1,3* e *isômero-1,5*) em uma proporção de 1:5, respectivamente (**Tabela 10**, entrada 6). O mesmo resultado foi obtido, quando foi utilizado uma mistura de [HMIM][HSO₄] e BF₃•OEt₂ (**Tabela 10**, entrada 7). Outro líquido iônico selecionado para este estudo foi o [BPy][BF₄], ainda pouco explorado em reações de ciclocondensação, com o objetivo de verificar se uma alteração do heterociclo da parte catiônica do líquido iônico teria alguma influência sobre a reação (**Tabela 10**, entrada 8). Em uma primeira tentativa o [BPy][BF₄] foi utilizado junto ao co-catalisador BF₃•OEt₂, e o pirazol **2a** foi obtido em 80% de rendimento (**Tabela 10**,

entrada 8). Posteriormente, o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ foi substituído por HCl, mas o produto foi obtido em baixos rendimentos (**Tabela 10**, entrada 9). O último líquido iônico testado foi o [BMIM][OH], o qual demonstrou ser pouco eficaz como meio reacional para esta reação já que o produto foi obtido em apenas 40% de rendimento (**Tabela 10**, entrada 10). Após avaliar os quatro líquidos iônicos, através dos dados obtidos, pode-se concluir que o resultado mais satisfatório foi quando o sistema [BMIM][BF₄]/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ foi utilizado. Finalmente, o líquido iônico foi substituído por etanol, a fim de verificar a eficiência deste sistema catalítico. A reação em etanol foi avaliada a temperatura ambiente durante 1 h (**Tabela 10**, entrada 11) e sob refluxo (**Tabela 10**, entrada 12), contudo, em ambos os casos não houve total conversão do material de partida no produto desejado. Para este solvente, um tempo reacional de 2 h, sob condições de refluxo, e na presença de HCl, foi suficiente para a obtenção do produto **2a** em 81% de rendimento (**Tabela 10**, entrada 13).

A fim de avaliar o escopo e as limitações desta reação, a mesma foi estendida para as β -enaminonas **1b-i,k-l**, inicialmente utilizando as mesmas condições reacionais previamente estabelecidas para a enaminona **1a**. Dentre as condições reacionais testadas, tanto a que empregava [BMIM][BF₄]/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e a que empregava etanol/HCl foram selecionadas para serem aplicadas na síntese da série de pirazóis **2a-i,k-l**. No entanto, quando a reação foi estendida para outros substituintes foi necessário aumentar o tempo de reação, de acordo com cada β -enaminona, já que o tempo estabelecido para a enaminona **1a** não foram suficientes para converter totalmente o material de partida, conforme foi verificado através de RMN de ¹H. O tempo de reação e o rendimento dos produtos obtidos através de ambas metodologias estão descritos na **Tabela 10**.

Tabela 10. Condições reacionais testadas para obtenção do pirazol **2a**.

Entrada	Solvente ^a	Catalisador ^b	t (h)	T (°C)	Rend. (%) ^c
1	[BMIM][BF ₄]	-	1	t.a.	-
2	[BMIM][BF ₄]	-	1	90	- ^d
3	[BMIM][BF₄]	BF₃•OEt₂	1	90	88
4	[BMIM][BF ₄]	HCl	1	90	- ^e
5	[HMIM][HSO ₄]	-	1	90	- ^e
6	[HMIM][HSO ₄]	-	1,5	90	82 ^f
7	[HMIM][HSO ₄]	BF ₃ •OEt ₂	1,5	90	63 ^f
8	[BPy][BF ₄]	BF ₃ •OEt ₂	1,5	90	80
9	[BPy][BF ₄]	HCl	1,5	90	48
10	[BMIM][OH]	-	1,5	90	40
11	EtOH	-	1	t.a.	- ^g
12	EtOH	-	1	refluxo	- ^h
13	EtOH	HCl	2	refluxo	81

^a Todos os LIs avaliados foram utilizados proporcionalmente a β-enaminona. As reações em etanol utilizaram 5 mL deste solvente e 1 mmol da β-enaminona.

^b Os catalisadores testados foram utilizados em uma proporção de 10 mol% em relação a 1 mmol da β-enaminona.

^c Rendimento do produto isolado.

^d Foi obtido uma mistura do produto **2a** e da enaminona **1a** em uma proporção de 3:1, a qual foi determinada por RMN ¹H através da integração da área do sinal do hidrogênio vinílico e com base no consumo do composto **1a**.

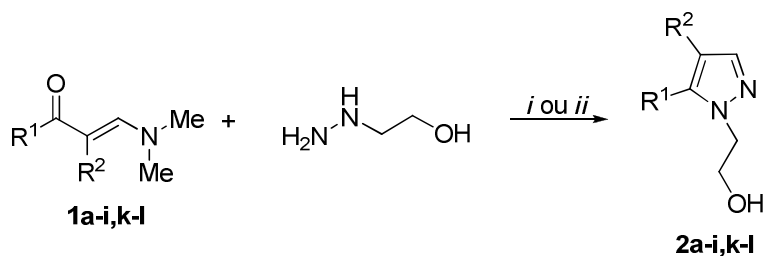
^e Foi obtido uma mistura do produto **2a** e da enaminona **1a** em uma proporção de 10:1 (determinado como no item b).

^f Mistura dos isômeros -1,3 e -1,5 em uma proporção de 1:5, respectivamente, a qual foi determinada por RMN ¹H através da integração da área do sinal dos hidrogênios vinílicos.

^g Foi obtido uma mistura do produto **2a** e da enaminona **1a** em uma proporção de 1:1 (determinado como no item b).

^h Foi obtido uma mistura do produto **2a** e da enaminona **1a** em uma proporção de 5:1 (determinado como no item b).

Traçando um comparativo entre o método onde foi utilizado etanol como solvente, e o método em que foi utilizado [BMIM][BF₄] pode se observar que o líquido iônico levou a diminuição do tempo de reação consideravelmente, uma vez que os compostos **2a-i,k-l** foram obtidos em um período de 1-3 h, enquanto que em etanol foi necessário 1,5-16 h (**Esquema 12, Tabela 11**). O aumento na velocidade desta reação pode ser atribuído a diminuição da energia de ativação na etapa lenta da reação, promovido pelo uso do líquido iônico. Este fato pode ser esperado para reações como as de condensação, as quais envolvem complexos ativados (altamente polar ou com carga concentrada) que se tornam mais estáveis neste meio.



i: BF₃•OEt₂, [BMIM][BF₄], 1-3 h, 90 °C (53-97%)

ii: HCl (10 mol%), EtOH, 1,5-16 h, refluxo (54-98%)

	a	b	c	d	e	f
R¹	C ₆ H ₅	3-MeO-Ph	4-Me-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄
R²	H	H	H	H	H	H
	g	h	i	k	l	
R¹	4-Br-C ₆ H ₄	4-O ₂ N-Ph	Me	Tien-2-il	Pirid-2-il	
R²	H	H	2-MeO-Ph	H	H	

Esquema 12

Tabela 11. Síntese dos pirazóis **2a-i,k-l** em [BMIM][BF₄]/BF₃•OEt₂ e em EtOH/HCl.

Entrada	R ¹	R ²	Produto	[BMIM][BF ₄]/ BF ₃ •OEt ₂ ^a		EtOH/HCl ^b	
				t (h)	Rend. (%) ^c	t (h)	Rend. (%) ^c
1	C ₆ H ₅	H	2a	1	88	2	81
2	3-MeO-C ₆ H ₄	H	2b	1,5	85	3,5	73
3	4-Me-C ₆ H ₄	H	2c	1	84	1,5	63
4	4-MeO-C ₆ H ₄	H	2d	1	88	3,5	79
5	4-F-C ₆ H ₄	H	2e	1	82	3,5	63
6	4-Cl-C ₆ H ₄	H	2f	1	85	7,0	82
7	4-Br-C ₆ H ₄	H	2g	3	81	16,0	70
8	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	H	2h	3	53	16,0	54
9	Me	2-MeO-C ₆ H ₄	2i	1,5	97	3,5	98
10	Tien-2-il	H	2k	1,5	84	2	79
11	Pirid-2-il	H	2l	1,5	95	16,0	80

^a O LI foi utilizado proporcionalmente a β-enaminona, enquanto que o BF₃•OEt₂ foi utilizado em uma proporção de 10 mol% em relação a este composto.

^b As reações em etanol utilizaram 5 mL deste solvente e 1 mmol da β-enaminona, enquanto que o HCl foi utilizado em uma proporção de 10 mol% em relação a este composto.

^c Rendimento do produto isolado.

Os 1-hidroxietil-1*H*-pirazóis **2a-i,k-l** foram isolados com diclorometano e, após, o solvente foi removido sob pressão reduzida em um rotaevaporador. Este procedimento foi utilizado em ambas as metodologias avaliadas nesta tese. Os compostos foram obtidos em bons rendimentos e em forma pura, sem a necessidade de purificação posterior. As constantes físicas e rendimentos dos compostos **2a-i,k-l** estão listados na **Tabela 12**.

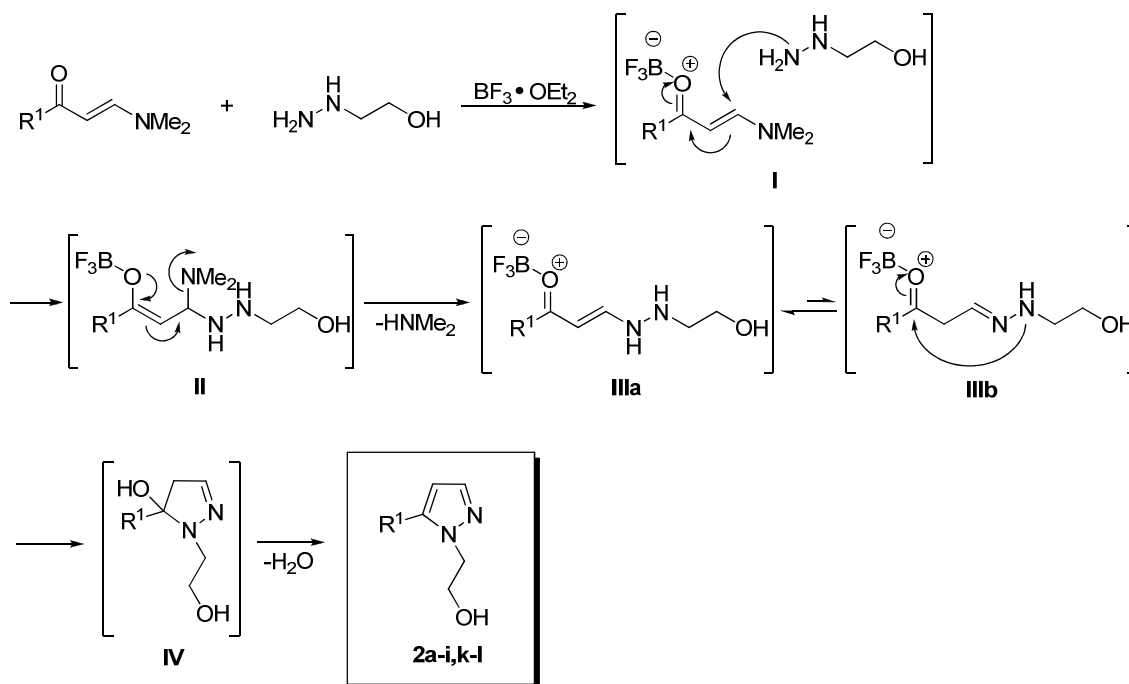
Tabela 12. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos 1-hidroxietil-1*H*-pirazóis **2a-i,k-l**.

Comp.	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C) Experimental	Rend. (%) ^a	Análise elementar (%)		
				Calculado/experimental		
				C	H	N
2a	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	óleo	88	70,19	6,43	14,88
	188,23			70,25	6,34	14,78
2b	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	62-63	85	66,04	6,47	12,84
	218,25			66,39	6,39	12,54
2c	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	óleo	84	71,26	6,98	13,85
	202,25			71,42	6,91	13,63
2d	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	óleo	88	66,04	6,47	12,84
	218,25			66,34	6,72	12,62
2e	C ₁₁ H ₁₁ FN ₂ O	63-65	82	64,07	5,38	13,58
	206,22			64,32	5,06	13,35
2f	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O	73-76	85	59,33	4,98	12,58
	222,67			59,36	4,60	12,70
2g	C ₁₁ H ₁₁ BrN ₂ O	88-90	81	49,46	4,15	10,49
	267,12			49,16	4,38	10,34
2h	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	116-118	53	56,65	4,75	18,02
	233,22			56,35	4,51	18,37
2i	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	62-65	97	67,22	6,94	12,06
	232,28			67,15	6,80	12,31
2k	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS	óleo	84	55,65	5,19	14,42
	194,25			55,43	5,33	14,20
2l	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O	óleo	95	63,48	5,86	22,21
	189,21			63,69	5,63	22,43

^a Rendimento do produto isolado.

2.2. Mecanismo da Reação

O mecanismo de formação dos 1-hidroxiethyl-1*H*-pirazóis envolve uma reação de ciclocondensação entre a β -enaminona e a 2-hidroxiethylidrazina, o qual está ilustrado no **Esquema 13**. A enaminona possui dois centros eletrofílicos nos carbonos C1 e C3, os quais podem sofrer o ataque nucleofílico da hidrazina. Um mecanismo provável para a formação dessa série de pirazóis envolve o ataque nucleofílico de um dos nitrogênios da hidrazina no carbono- β da β -enaminona (estrutura I). A seguir, ocorre um deslocamento de densidade eletrônica em direção à carbonila e quando a carga retorna há a captura de um próton da hidrazina e o grupamento NMe_2 é eliminado na forma de HNMe_2 (estrutura II). Como há um segundo centro nucleofílico, este ataca novamente a β -enaminona no carbono carbonílico, atingindo um novo estado de transição (estruturas IIIa e IIIb), o qual através da eliminação de H_2O (estrutura IV) leva aos pirazóis **2a-i,k-l**.



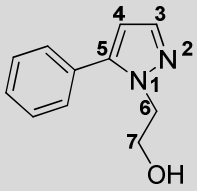
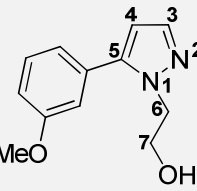
Esquema 13

2.3. Dados de RMN ^1H e ^{13}C

A série dos 1-hidroxietil-1*H*-pirazóis **2a-i,k-l** apresentou dados de RMN ^1H e ^{13}C correspondente às estruturas propostas (**Tabela 13**). Nos espectros de RMN ^1H observa-se os hidrogênios vinílicos H3 e H4 dos compostos **2a-i,k-l** apresentando-se como dubletos com deslocamento químico na região de 7,50-7,61 e 6,25-6,57 ppm, respectivamente, e com constante de acoplamento de aproximadamente 2 Hz. Já os H6 e H7 apresentam como sinal característico um tripleto na região de 3,82-4,12 e 4,15-4,65 ppm, respectivamente. Os espectros de RMN ^{13}C apresentaram deslocamentos químicos nas regiões de 138,5-148,2, 105,7-110,7 e 136,8-148,6 ppm para C3, C4 e C5, respectivamente.

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos 1-hidroxietil-1*H*-pirazóis **2a-i,k-l** estão listados na **Tabela 13**.

Tabela 13. Dados^a de RMN de ^1H e ^{13}C dos 1-hidroxietil-1*H*-pirazóis **2a-i,k-l**.

Comp.	Estrutura	RMN ^1H , δ (ppm), J_{HH} (Hz) ^b	RMN ^{13}C , δ (ppm), J_{CF} (Hz) ^b
2a		3,95 (t, 2H, CH ₂), 4,20 (t, 2H, CH ₂), 6,29 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 1,8$, H4), 7,34-7,45 (m, 5H, H-Ar), 7,51 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 1,8$, H3).	50,8 (CH ₂), 61,5 (CH ₂), 105,9 (C4), 128,5, 128,6, 128,9, 130,2 (C-Ar), 138,8 (C3), 144,1 (C5).
2b		3,82 (s, 3H, OCH ₃), 3,96 (t, 2H, CH ₂), 4,22 (t, 2H, CH ₂), 6,29 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 1,8$, H4), 6,91-7,01 (m, 3H, H-Ar), 7,31-7,39 (m, 1H, H-Ar), 7,51 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 1,8$, H3).	50,8 (CH ₂), 55,2 (CH ₃), 61,5 (CH ₂), 105,9 (C4), 114,0, 114,7, 121,3, 125,9, 129,6, 159,5 (C-Ar), 138,8 (C3), 143,9 (C5).

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

^b Espectro registrado em CDCl_3 como solvente.

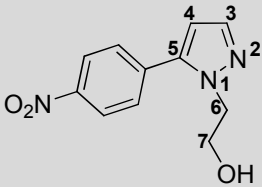
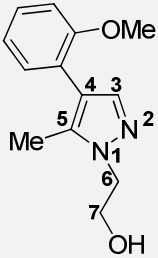
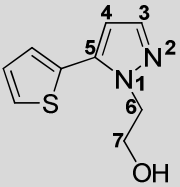
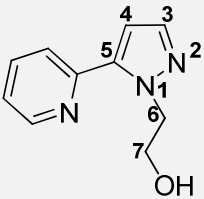
Tabela 13. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C dos 1-hidroxietil-1*H*-pirazóis **2a-i,k-l** (Cont.).

Comp.	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm), J _{HH} (Hz) ^b	RMN ¹³ C, δ (ppm), J _{CF} (Hz) ^b
2c		2,39 (s, 3H, CH ₃), 3,94 (t, 2H, CH ₂), 4,19 (t, 2H, CH ₂), 6,26 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 1,7, H4), 7,26-7,32 (m, 4H, H-Ar), 7,50 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 1,7, H3).	21,1 (CH ₃), 50,7 (CH ₂), 61,5 (CH ₂), 105,8 (C4), 127,3, 128,8, 129,2, 129,3, 138,8 (C-Ar), 138,5 (C3), 144,3 (C5).
2d		3,84 (s, 3H, OCH ₃), 3,96 (t, 2H, CH ₂), 4,19 (t, 2H, CH ₂), 6,25 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 1,8, H4), 6,97 (d, 2H, H-Ar), 7,34 (d, 2H, H-Ar), 7,51 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 1,8, H3).	50,7 (CH ₂), 55,2 (OCH ₃), 61,7 (CH ₂), 105,7 (C4), 114,1, 122,6, 130,3, 159,8 (C-Ar), 138,8 (C3), 144,0 (C5).
2e		3,97 (t, 2H, CH ₂), 4,17 (t, 2H, CH ₂), 6,28 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 1,7, H4), 7,12-7,16 (m, 2H, H-Ar), 7,39-7,42 (m, 2H, H-Ar), 7,52 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 1,7, H3).	50,7 (CH ₂), 61,5 (CH ₂), 106,1 (C4), 115,7 (d, ² J _{C-F} = 22), 126,3 (d, ³ J _{C-F} = 4), 130,9 (d, J _{C-F} = 8), 162,8 (d, J _{C-F} = 249,2), 138,9 (C3), 143,2 (C5).
2f		3,96 (t, 2H, CH ₂), 4,17 (t, 2H, CH ₂), 6,29 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 1,6, H4), 7,36-7,43 (m, 4H, H-Ar), 7,51 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 1,6, H3).	50,8 (CH ₂), 61,5 (CH ₂), 106,1 (C4), 128,7, 128,9, 130,3, 134,8 (C-Ar), 138,9 (C3), 143,1 (C5).
2g		3,99 (t, 2H, CH ₂), 4,19 (t, 2H, CH ₂), 6,31 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 2,2, H4), 7,29 (d, 2H, H-Ar), 7,55 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 2,2, H3), 7,58 (d, 2H, H-Ar).	50,9 (CH ₂), 61,7 (CH ₂), 106,3 (C4), 129,3, 130,7, 131,3, 132,0 (C-Ar), 139,1 (C3), 143,1 (C5).

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

^b Espectro registrado em CDCl₃ como solvente.

Tabela 13. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C dos 1-hidroxietil-1*H*-pirazóis **2a-i,k-l** (Cont.).

Comp.	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm), J _{HH} (Hz) ^b	RMN ¹³ C, δ (ppm), J _{CF} (Hz) ^b
2h		4,05 (t, 2H, CH ₂), 4,25 (t, 2H, CH ₂), 6,43 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 1,7, H4), 7,61 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 1,7, H3), 7,66 (d, 2H, H-Ar), 8,32 (d, 2H, H-Ar).	51,3 (CH ₂), 61,7 (CH ₂), 107,2 (C4), 124,0, 129,9, 136,7, 147,7 (C-Ar), 139,5 (C3), 142,1 (C5).
2i		2,24 (s, 3H, CH ₃), 3,78 (s, 3H, OCH ₃), 4,02 (t, 2H, CH ₂), 4,15 (t, 2H, CH ₂), 6,97 (qd, 2H, H-Ar), 7,17 (dd, 1H, H-Ar), 7,26 (td, 1H, H-Ar), 7,54 (s, 1H, H3).	10,4 (CH ₃), 50,5 (CH ₂), 55,2 (OCH ₃), 61,3 (CH ₂), 120,5, 128,0, 130,8, 156,4 (C-Ar), 122,2 (C4), 136,8 (C5), 139,0 (C3).
2k		3,99 (t, 2H, CH ₂), 4,31 (t, 2H, CH ₂), 6,38 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 1,7, H4), 7,08-7,12 (m, 1H, H-Ar), 7,19 (d, 1H, H-Ar), 7,39 (d, 1H, H-Ar), 7,50 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 1,7, H3).	51,1 (CH ₂), 61,5 (CH ₂), 107,0 (C4), 126,9, 127,6, 127,7, 138,9 (C-Ar), 136,9 (C5), 130,5 (C3).
2l		4,12 (t, 2H, CH ₂), 4,65 (t, 2H, CH ₂), 6,57 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 1,7, H4), 7,28-7,34 (m, 1H, H-Py), 7,57 (d, 1H, ³ J _{H-H} = 1,7, H3)	

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

^b Espectro registrado em CDCl₃ como solvente.

2.4. Dados de Espectrometria de Massas

Os 1-hidroxiethyl-1*H*-pirazóis **2a-i,k-l** apresentam espectros de massas com fragmentação semelhante, os quais estão representados na **Figura 8**, para o composto **2c**. Nesta figura é possível observar que o composto **2c** apresentou:

- (i) a perda de dois fragmentos de m/z 17 e 27, correspondentes aos grupos OH e HCN, respectivamente, a qual indica que o produto obtido é o isômero-1,5;
- (ii) a perda de um fragmento m/z 31, correspondente ao grupo CH₂OH;
- (iii) a perda de um fragmento de m/z 91, correspondente ao grupo 4-Me-C₆H₄.

Os dados apresentados na **Tabela 14** demonstram que a série de 1-hidroxiethyl-1*H*-pirazóis sintetizada segue o mesmo padrão de fragmentação do composto **2c** (**Figura 8**) e as principais fragmentações estão relacionadas às quebras entre as ligações C3-C4/N1-N2, N1-C6 e C6-C7.

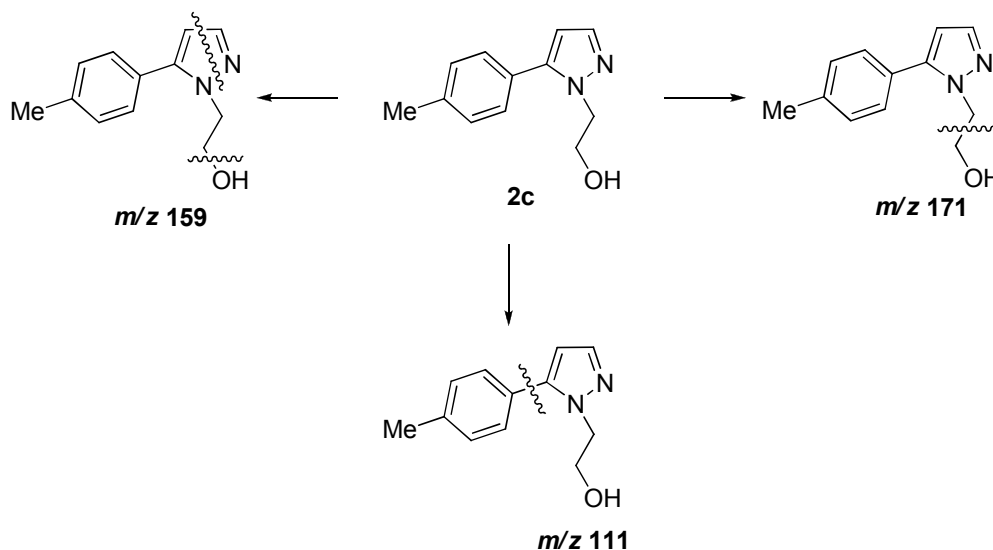
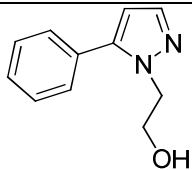
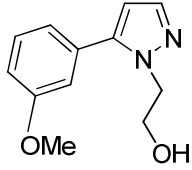
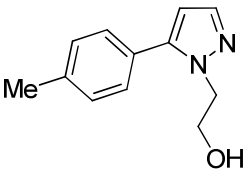
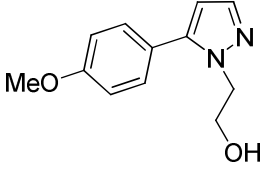
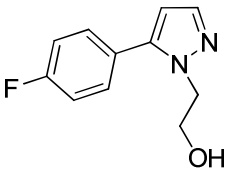
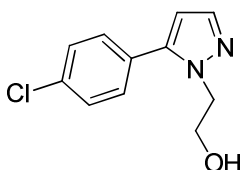


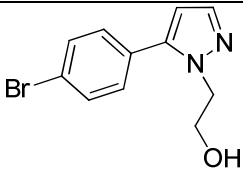
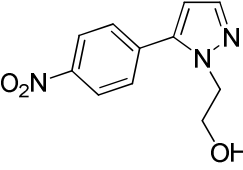
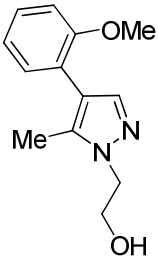
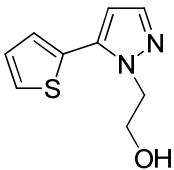
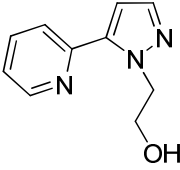
Figura 8. Padrão de fragmentação do pirazol **2c**.

Tabela 14. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **2a-i,k-l** a uma energia de 70 eV.

Comp.	Estrutura/PM (g.mol ⁻¹)	MS ^a [<i>m/z</i> (%)]
2a	 PM: 188,23	188 (M ⁺ , 14), 157 (59), 144 (100), 77 (19)
2b	 PM: 218,25	218 (M ⁺ , 38), 187 (81), 174 (100), 144 (21)
2c	 PM: 202,25	202 (M ⁺ , 30), 171 (82), 158 (100), 91 (16)
2d	 PM: 218,25	218 (M ⁺ , 49), 187 (73), 174 (100), 159 (32)
2e	 PM: 206,22	206 (M ⁺ , 15), 175 (60), 162 (100), 148 (21)
2f	 PM: 222,67	223 (M ⁺ + H ⁺), 205 (1), 167 (2), 149 (100)

^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.

Tabela 14. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **2a-i,k-l** a uma energia de 70 eV (cont.).

Comp.	Estrutura/PM (g.mol ⁻¹)	MS ^a [<i>m/z</i> (%)]
2g	 PM: 267,12	266 (M ⁺ + H ⁺ , 100), 222 (M ⁺ , 16), 156 (68), 129 (35), 75 (10)
2h	 PM: 233,22	233 (M ⁺ , 10), 202 (55), 189 (100), 156 (54)
2i	 PM: 232,28	232 (M ⁺ 91), 201 (100), 188 (69), 171 (12)
2k	 PM: 194,25	194 (M ⁺ , 1), 163 (100), 136 (31), 109 (25), 69 (13)
2l	 PM: 189,21	189 (M ⁺ , 1), 172 (19), 159 (100), 146 (33), 104 (38)

^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. 1-Pentafluorfenilpirazóis 3a-h,j-k

3.1. Síntese e Caracterização

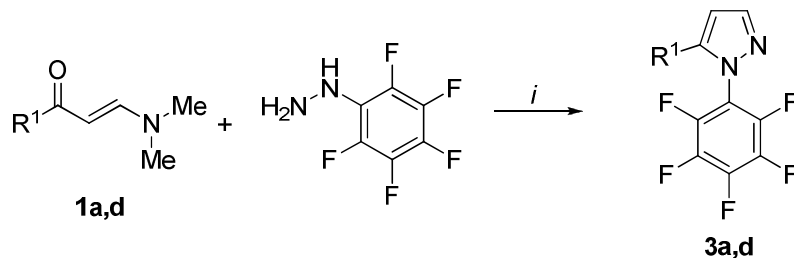
Seguindo o segundo objetivo proposto nesta tese, foi estudada a reação entre 1-pentafluorfenilidrazina e β -enaminonas. Em um primeiro momento, foram avaliadas diferentes condições reacionais as quais foram aplicadas a enaminona **1a** e a 1-pentafluorfenilidrazina. Neste caso, foram escolhidos 5 líquidos iônicos diferentes ([BMIM][BF₄], [BMIM][Br], [BMIM][OH], [HMIM][HSO₄] e [BPy][BF₄],) e dois solventes moleculares convencionais (água e etanol).

Inicialmente, foram realizados os testes com os diferentes líquidos iônicos a uma temperatura de 90°C durante 1,5 hora. Considerando os resultados anteriores, foi primeiramente utilizado BF₃•OEt₂ como co-catalisador, no entanto este ácido de Lewis, não foi eficaz para catalisar esta reação. Então, o mesmo foi substituído por um ácido de Bronsted, HCl conc., o qual já vem demonstrando bons resultados em reações de ciclocondensação entre β -enaminonas e diferentes 1,2- e 1,3-dinucleófilos. A utilização do sistema catalítico [BMIM][BF₄]/HCl levou a obtenção do composto **3a** em 96% de rendimento. A seguir, foi utilizado o [BMIM][Br], com o intuito de verificar se ao manter o cátion e variar o ânion do líquido iônico levaria a alguma mudança significativa nesta reação. No entanto, o que pode ser verificado foi uma diminuição no rendimento deste produto, o qual foi obtido em 64%, demonstrando então, uma influência do ânion BF₄ sobre esta reação. Por outro lado, quando o líquido iônico utilizado foi o [BMIM][OH], fazendo uma avaliação então de um ânion de caráter básico, o material de partida foi recuperado e apenas traços do produto desejado foi obtido. O último líquido iônico testado nesta reação contendo cátion imidazólico foi o [HMIM][HSO₄], que possui caráter de ácido de Brønsted. No entanto o produto **3a** foi obtido em menor rendimento (81%) quando comparado com o fornecido pelo [BMIM][BF₄], e em uma mistura regioisomérica na proporção de 92:8 dos isômeros -1,5 e -1,3, respectivamente. Esta proporção foi determinada por RMN ¹H, através da integração da área do sinal dos hidrogênios vinílicos H3 e H4 do pirazol.

Após avaliar a substituição do ânion, foi então analisada a modificação do cátion, através da substituição do cátion imidazólico pelo pirazólico e a manutenção do ânion BF_4 , o qual havia demonstrado ser o mais eficaz para esta reação em termos de rendimento dos produtos. Neste caso, o líquido iônico [BPy][BF_4] foi utilizado na presença de HCl, entretanto, o pirazol **3a** foi obtido em rendimento muito inferior (57%) ao promovido pelo [BMIM][BF_4]. Então, após determinar que dentre os líquidos iônicos avaliados o melhor sistema seria a utilização de uma mistura de [BMIM][BF_4] e HCl, dois solventes moleculares (água e etanol) foram selecionados para esta reação. Em ambos os casos foi necessário a utilização de HCl, como catalisador, devido a não conversão do material de partida na ausência deste. Conforme apresentado na **Tabela 16**, a água foi o melhor solvente para esta reação, já que o produto **3a** foi obtido em 80% de rendimento enquanto que na presença de etanol o rendimento alcançado foi de 68%.

Outra enaminona, **1d**, também foi selecionada para que fosse feita a otimização da reação. Neste caso, foram utilizadas somente as condições reacionais que apresentaram melhores rendimentos para a enaminona **1a**. Então, levando em consideração estes resultados, as reações entre a enaminona **1d** e a pentafluorfenilidrazina foram realizadas em dois líquidos iônicos, [BMIM][BF_4] e [HMIM][HSO_4], e em água. Os resultados obtidos estão descritos na **Tabela 15**. Em ambos os casos avaliados, o [BMIM][BF_4] e a água demonstraram ser eficazes para obtenção do pirazol **3d**.

Tabela 15. Otimização das condições reacionais para a síntese dos pentafluorfenil pirazóis **3a,d**.



i: 90 °C, 1,5-2 h.

Entrada	R ¹	Enaminona	Solvente ^a	Catalisador ^b	T (h)	Rend. (%) ^c
1	C ₆ H ₅	1a	[BMIM][BF ₄]	HCl	1,5	96
2	C ₆ H ₅	1a	[BMIM][Br]	HCl	1,5	64
3	C ₆ H ₅	1a	[BMIM][OH]	-	1,5	-
4	C ₆ H ₅	1a	[HMIM][HSO ₄]	-	1,5	81 ^d
5	C ₆ H ₅	1a	[BPy][BF ₄]	HCl	1,5	57
6	C ₆ H ₅	1a	H ₂ O	HCl	2	80
7	C ₆ H ₅	1a	EtOH	HCl	2	68
8	4-MeO-C ₆ H ₄	1d	[BMIM][BF ₄]	HCl	1,5	90
9	4-MeO-C ₆ H ₄	1d	[HMIM][HSO ₄]	-	1,5	92 ^e
10	4-MeO-C ₆ H ₄	1d	H ₂ O	HCl	2	97

^a Todos os LIs utilizados foram utilizados proporcionalmente a β-enaminona. As reações em etanol ou água utilizaram 5 mL destes solventes e 1 mmol da β-enaminona.

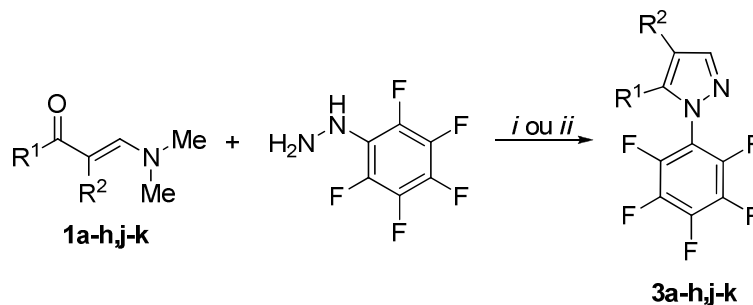
^b O catalisador testado foi utilizado em uma proporção de 10 mol% em relação a 1 mmol da β-enaminona.

^c Rendimento do produto isolado.

^d Mistura de isômeros-1,5 e -1,3 em uma proporção de 92:8, respectivamente, a qual foi determinada por RMN ¹H através da integração da área do sinal dos hidrogênios vinílicos.

^e Mistura de isômeros-1,5 e -1,3 em uma proporção de 89:11, respectivamente, determinada como no item d.

A fim de demonstrar a eficácia desta rota sintética, uma série de enaminonas foi selecionada e reagida com 1-pentafluorfenilidrazina tanto em [BMIM][BF₄] quanto em água e, em ambos os casos, HCl conc. foi utilizado como catalisador (**Esquema 13**). A série de pirazóis **3a-h,j-k** foi obtida em bons rendimentos tanto em líquido iônico como em água (**Tabela 16**).



i: [BMIM][BF₄], HCl conc., 90 °C, 1,5 h (70-96%)

ii: H₂O, HCl conc., refluxo, 2 h (70-97%)

	a	b	c	D	e
R¹	C ₆ H ₅	3-MeO-Ph	4-Me-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄
R²	H	H	H	H	H
	f	g	h	J	k
R¹	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	4-O ₂ N-Ph	Fur-2-il	Tien-2-il
R²	H	H	H	H	H

Esquema 13

Tabela 16. Síntese dos pirazóis **3a-h,j-l** em [BMIM][BF₄]/HCl e em H₂O/HCl.

Entrada	R ¹	R ²	Produto	[BMIM][BF ₄]/HCl ^a	H ₂ O/HCl ^b
				Rend. (%) ^c	Rend. (%) ^c
1	C ₆ H ₅	H	3a	96	80
2	3-MeO-C ₆ H ₄	H	3b	90	70
3	4-Me-C ₆ H ₄	H	3c	87	86
4	4-MeO-C ₆ H ₄	H	3d	90	97
5	4-F-C ₆ H ₄	H	3e	96	92
6	4-Cl-C ₆ H ₄	H	3f	72	92
7	4-Br-C ₆ H ₄	H	3g	74	86
8	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	H	3h	86	85
9	Fur-2-il	H	3j	82	91
10	Tien-2-il	H	3k	70	90

^a O LI foi utilizado proporcionalmente a β-enaminona, enquanto que o HCl foi utilizado em uma proporção de 10 mol% em relação a este composto.

^b As reações em H₂O utilizaram 5 mL deste solvente e 1 mmol da β-enaminona, enquanto que o HCl foi utilizado em uma proporção de 10 mol% em relação a este composto.

^c Rendimento do produto isolado.

Os 1-pentafluorfenilpirazóis **3a-h,j-k** foram isolados com diclorometano e, após, o solvente foi removido sob pressão reduzida em um rotaevaporador. Este procedimento foi utilizado em ambas as metodologias avaliadas nesta tese. Os compostos foram obtidos em bons rendimentos e em forma pura, sem a necessidade de purificação posterior. As constantes físicas e rendimentos dos compostos **3a-h,j-k** estão listados na **Tabela 17**.

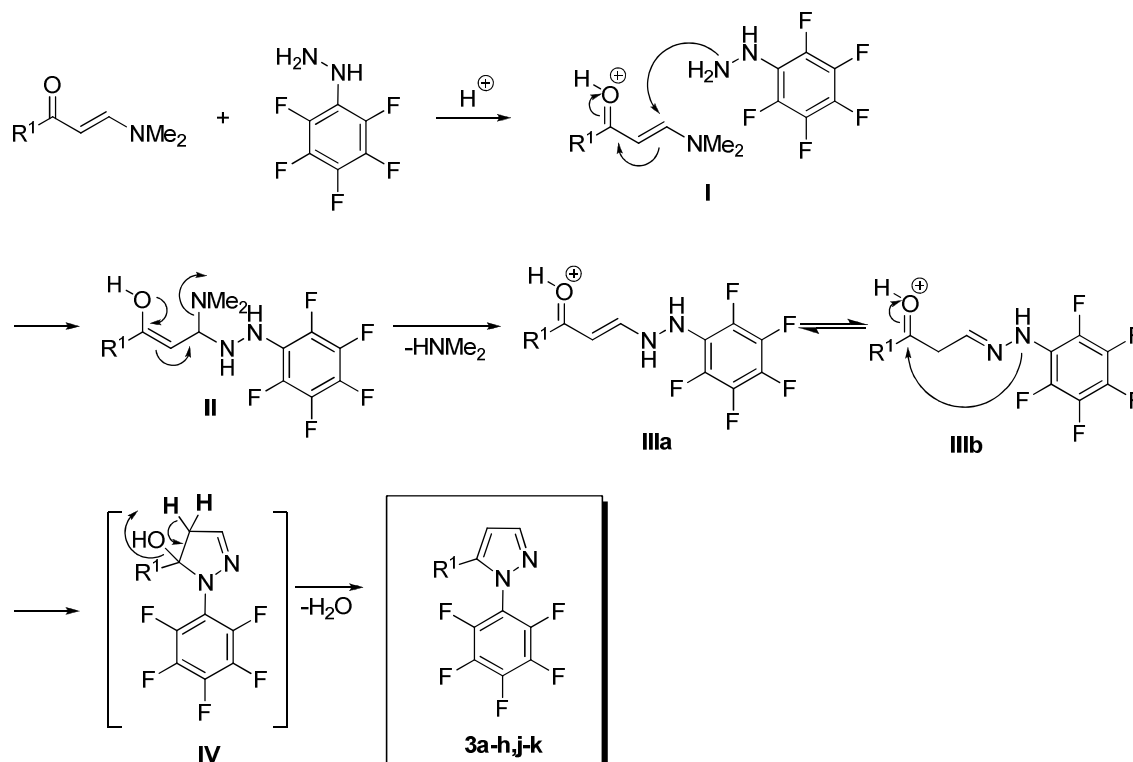
Tabela 17. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos 1-pentafluorfenilpirazóis **3a-h,j-k**.

Comp.	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C) Experimental	Rend. (%) ^a	Análise elementar (%)		
				Calculado/experimental		
				C	H	N
3a	C ₁₅ H ₇ F ₅ N ₂	81-83	96	58,07	2,27	9,03
	310,22			58,22	2,44	9,38
3b	C ₁₆ H ₉ F ₅ N ₂ O	óleo	90	56,48	2,67	8,23
	340,25			56,49	2,39	8,54
3c	C ₁₆ H ₉ F ₅ N ₂	81-84	87	59,27	2,80	8,64
	324,25			59,52	2,91	8,33
3d	C ₁₆ H ₉ F ₅ N ₂ O	77-80	90	56,48	2,67	8,23
	340,25			56,34	2,72	8,12
3e	C ₁₅ H ₆ F ₆ N ₂	107-110	96	54,89	1,84	8,54
	328,21			54,62	1,58	8,65
3f	C ₁₅ H ₆ ClF ₅ N ₂	112-115	72	52,27	1,75	8,13
	344,67			52,46	1,40	8,50
3g	C ₁₅ H ₆ BrF ₅ N ₂	105-108	74	46,30	1,55	7,20
	389,12			46,16	1,38	7,34
3h	C ₁₅ H ₆ F ₅ N ₃ O ₂	153-156	86	50,72	1,70	11,83
	355,22			50,55	1,91	11,47
3j	C ₁₇ H ₁₁ F ₅ N ₂ O	óleo	87	57,63	3,13	7,91
	354,27			57,15	3,00	7,51
3k	C ₁₃ H ₅ F ₅ N ₂ S	óleo	70	49,37	1,59	8,86
	316,25			49,43	1,33	8,50

^a Rendimento do produto isolado.

3.2. Mecanismo da Reação

O mecanismo de formação dos 1-pentafluorfenilpirazóis, da mesma forma que o proposto para a formação dos 2-hidroxietilpirazóis, envolve uma reação de ciclocondensação entre a β -enaminona e a 1-pentafluorfenilidrazina, o qual está ilustrado no **Esquema 14**. A enaminona possui dois centros eletrofílicos nos carbonos C1 e C3, os quais podem sofrer o ataque nucleofílico da hidrazina. Um mecanismo provável para a formação dessa série de pirazóis envolve o ataque nucleofílico de um dos nitrogênios da hidrazina no carbono- β da β -enaminona (estrutura I). A seguir, ocorre um deslocamento de densidade eletrônica em direção à carbonila e quando a carga retorna há a captura de um próton da hidrazina e a seguir, o grupamento NMe_2 é eliminado na forma de HNMe_2 (estrutura II). Como há um segundo centro nucleofílico, este ataca novamente a β -enaminona no carbono carbonílico, atingindo um novo estado de transição (estruturas IIIa e IIIb), o qual através da eliminação de H_2O (estrutura IV) leva aos pirazóis **3a-h,j-k**.



Esquema 14

3.3. Dados de RMN ^1H e ^{13}C

A série dos pentafluorfenilpirazóis **3a-h,j-k** apresentou dados de RMN ^1H e ^{13}C RMN correspondente às estruturas propostas, conforme demonstrado na **Tabela 18**. Nos espectros de RMN de ^1H podem ser observados os hidrogênios vinílicos H3 e H4 dos compostos **3a-h,j-k** os quais se apresentam como dubletos com deslocamento químico na região de 7,71-7,92 e 6,51-6,86 ppm, respectivamente, e com constante de acoplamento de aproximadamente 2 Hz.

Os espectros de RMN ^{13}C apresentaram deslocamentos químicos nas regiões de 142,6-149,1, 105,6-108,6 e 127,8-147,7 ppm para C3, C4 e C5, respectivamente. O anel aromático pentafluor-substituído apresenta como sinais característicos o acoplamento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-F}$. Um exemplo pode ser verificado com o composto **3f**, que possui como sinal característico um tripleto de dubletos (td) referente ao carbono *ipso* (C_i) com uma constante de acoplamento de 4,4 Hz. Já o carbono *meta* (C_m) do anel aromático se apresenta como um dubleto de multipletos (dm) com uma constante de acoplamento de 259,0 Hz. O carbono *para* (C_p) possui como sinal característico um tripleto de tripletos com constantes de acoplamento de $^1J_{\text{C-F}} = 257,6$ Hz e $^2J_{\text{C-F}} = 13,5$ Hz. O sinal referente ao carbono *orto* (C_o) se apresenta como um dubleto de dubleto de dubleto (ddd) com constantes de acoplamento de $^1J_{\text{C-F}} = 254,7$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 12,1$ Hz e $^3J_{\text{C-F}} = 3,6$ Hz.

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos 1-pentafluorfenilpirazóis **3a-h,j-k** estão listados na **Tabela 18**.

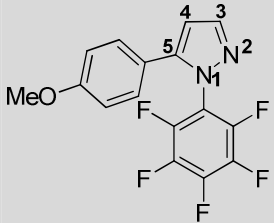
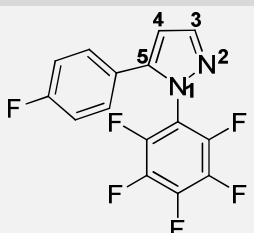
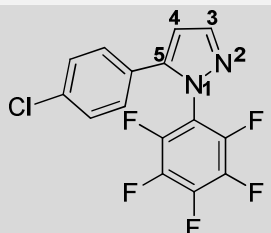
Tabela 18. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C dos 1-pentafluorfenilpirazóis **3a-h,j-k**.

Comp.	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm), J_{HH} (Hz) ^b	RMN ¹³ C, δ (ppm), J_{CF} (Hz) ^b
3a		6,57 (d, ³ J_{H-H} = 1,5, 1H, H4), 7,23-7,26 (m, 2H, H-Ar), 7,33-7,36 (m, 3H, H-Ar), 7,83 (d, ³ J_{H-H} = 1,5, 1H, H3).	107,2 (C4), 115,8 (td, ³ J_{C-F} = 3,6, C _i), 127,7, 128,8, 128,9, 129,2, (C-Ar), 137,7 (dm, ¹ J_{C-F} = 257,6, C _m), 141,9 (tt, ¹ J_{C-F} = 257,0, ² J_{C-F} = 13,2, C _p), 142,8 (C3), 143,9 (ddd, ¹ J_{C-F} = 258,3, ² J_{C-F} = 11,7, ³ J_{C-F} = 3,6, C _o), 146,5 (C5).
3b		3,76 (s, 3H, OMe), 6,57 (d, ³ J_{H-H} = 1,9, 1H, H4), 6,75-6,92 (m, 3H, H-Ar), 7,20-7,28 (m, 1H, H-Ar), 7,83 (d, ³ J_{H-H} = 1,9, 1H, H3).	55,1 (OMe), 107,2 (C4), 113,6, 114,4, 119,8, 129,8, 130,1, 159,6 (C-Ar), 115,8 (td, ³ J_{C-F} = 4,4, C _i), 137,6 (dm, ¹ J_{C-F} = 258,3, C _m), 142,1 (tt, ¹ J_{C-F} = 257,0, ² J_{C-F} = 13,9, C _p), 143,9 (ddd, ¹ J_{C-F} = 258,3, ² J_{C-F} = 11,7, ³ J_{C-F} = 3,0, C _o), 142,7 (C3), 146,4 (C5).
3c		2,31 (s, 3H, Me), 6,52 (d, ³ J_{H-H} = 1,8, 1H, H4), 7,12 (s, 4H, H-Ar), 7,80 (d, ³ J_{H-H} = 1,5, 1H, H3).	20,9 (Me), 106,8 (C4), 115,9 (td, ³ J_{C-F} = 4,7, C _i), 125,7, 127,4, 129,2, 139,1 (C-Ar), 137,6 (dm, ¹ J_{C-F} = 258,7, C _m), 141,7 (tt, ¹ J_{C-F} = 257,2, ² J_{C-F} = 13,2, C _p), 142,6 (C3), 143,8 (ddd, ¹ J_{C-F} = 259,1, ² J_{C-F} = 11,7, ³ J_{C-F} = 3,6, C _o), 146,5 (C5).

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

^b Espectro registrado em CDCl₃ como solvente.

Tabela 18. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C dos 1-pentafluorfenilpirazóis **3a-h,j-k** (Cont.).

Comp.	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm), J _{HH} (Hz) ^b	RMN ¹³ C, δ (ppm), J _{CF} (Hz) ^b
3d		3,79 (OMe), 6,51 (d, ³ J _{H-H} = 1,5, 1H, H4), 6,86 (d, 2H, H-Ar), 7,16 (d, 2H, H-Ar), 7,81 (d, ³ J _{H-H} = 1,5, 1H, H3).	55,1 (OMe), 106,7 (C4), 114,2, 121,2, 129,0, 160,2 (C-Ar), 115,9 (td, ² J _{C-F} = 4,4, C _i), 137,6 (dm, ¹ J _{C-F} = 257,6, C _m), 141,8 (tt, ¹ J _{C-F} = 257,6, ² J _{C-F} = 13,2, C _p), 143,9 (ddd, ¹ J _{C-F} = 259,0, ² J _{C-F} = 11,7, ³ J _{C-F} = 4,4, C _o), 142,7 (C3), 146,4 (C5).
3e		6,56 (d, ² J = 1,8, 1H, H4), 7,05 (t, 2H, H-Ar), 7,20-7,27 (m, 2H, H-Ar), 7,84 (d, ² J = 1,8, 1H, H3).	107,3 (C4), 115,6 (td, ² J _{C-F} = 5,0, C _i), 116,0 (d, ² J _{C-F} = 22, C- Ar), 125,1 (d, ³ J _{C-F} = 3, C-Ar), 129,7 (d, J _{C-F} = 8,8, C-Ar), 137,7 (dm, ¹ J _{C-F} = 258,3, C _m), 163,1 (d, ¹ J _{C-F} = 250,3, C-Ar), 141,9 (tt, ¹ J _{C-F} = 258,3, ² J _{C-F} = 13,2, C _p), 143,9 (ddd, ¹ J _{C-F} = 254,7, ² J _{C-F} = 11,7, ³ J _{C-F} = 3,7, C _o), 142,8 (C3), 145,5 (C5).
3f		6,58 (d, ³ J = 1,8, 1H, H4), 7,17 (d, 2H, H-Ar), 7,34 (d, 2H, H-Ar), 7,85 (d, ³ J = 1,8, 1H, H5).	107,4 (C4), 127,3, 128,9, 129,1, 135,3, (C-Ar), 115,5 (td, ² J _{C-F} = 4,4, C _i), 137,7 (dm, ¹ J _{C-F} = 259,0, C _m), 141,9 (tt, ¹ J _{C-F} = 257,6, ² J _{C-F} = 13,5, C _p), 143,8 (ddd, ¹ J _{C-F} = 254,7, ² J _{C-F} = 12,1, ³ J _{C-F} = 3,6, C _o), 142,8 (C3), 145,3 (C5).

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

^b Espectro registrado em CDCl₃ como solvente.

Tabela 18. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C dos 1-pentafluorfenilpirazóis **3a-h,j-k** (Cont.).

Comp.	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm), J_{HH} (Hz) ^b	RMN ¹³ C, δ (ppm), J_{CF} (Hz) ^b
3g		6,58 (d, ³ J_{H-H} = 1,9, 1H, H4), 7,11 (d, 2H, H-Ar), 7,49 (d, 2H, H-Ar), 7,84 (d, ³ J_{H-H} = 1,9, 1H, H3).	107,4 (C4), 115,5 (td, ² J_{C-F} = 3,6, C _i), 123,6, 127,8, 129,2, 132,1, 145,3 (C-Ar), 137,7 (dm, ¹ J_{C-F} = 258,3, C _m), 141,9 (tt, ¹ J_{C-F} = 257,6, ² J_{C-F} = 13,2, C _p), 143,8 (ddd, ¹ J_{C-F} = 255,4, ² J_{C-F} = 11,7, ³ J_{C-F} = 4,4, C _o), 142,8 (C3), 145,3 (C5).
3h		6,73 (d, ³ J = 1,9, 1H, H4), 7,44 (d, 2H, H-Ar), 7,92 (d, ³ J = 1,9, 1H, H3), 8,24 (d, 2H, H-Ar).	108,6 (C4), 115,2 (td, ³ J_{C-F} = 4,4, C _i), 124,2, 128,5, 135,1, 143,1, 148,0 (C-Ar), 137,8 (dm, ¹ J_{C-F} = 258,3, C _m), 142,2 (tt, ¹ J_{C-F} = 259,1, ² J_{C-F} = 13,2, C _p), 143,7 (ddd, ¹ J_{C-F} = 255,4, ² J_{C-F} = 11,7, ³ J_{C-F} = 4,4, C _o), 143,1 (C3), 145,0 (C5).
3j		6,31 (d, ² J = 3, 1H, furil), 6,41 (dd, ³ J = 1,8, 1H, furil), 6,71 (d, ³ J = 1,9, 1H, H4), 7,36 (d, ³ J = 1,1, 1H, furil), 7,80 (d, ³ J = 1,9, 1H, H3)	105,6 (C4), 108,6, 111,5, 142,6, 143,3 (C-furil), 116,1 (td, ² J_{C-F} = 4,4, C _i), 136,8 (C5), 137,6 (dm, ¹ J_{C-F} = 258,3, C _m), 141,4 (tt, ¹ J_{C-F} = 257,6, ² J_{C-F} = 13,5, C _p), 144,7 (ddd, ¹ J_{C-F} = 255,1, ² J_{C-F} = 11,7, ³ J_{C-F} = 4,4, C _o), 143,2 (C3).
3k		6,65 (d, ³ J = 1,8, 1H, H4), 6,98 (dd, ² J = 3, 1H, tienil), 7,32 (d, ³ J = 1,9, 1H, tienil), 7,81 (d, ³ J = 1,9, 1H, tienil), 7,71 (d, ³ J = 1,9, 1H, H3).	105,6 (C4), 108,6, 111,5, 142,6, 143,3 (C-tienil), 116,1 (td, ² J_{C-F} = 4,4, C _i), 139,9 (C5), 137,6 (dm, ¹ J_{C-F} = 258,3, C _m), 142,1 (tt, ¹ J_{C-F} = 257,6, ² J_{C-F} = 13,5, C _p), 144,3 (ddd, ¹ J_{C-F} = 255,1, ² J_{C-F} = 11,7, ³ J_{C-F} = 4,4, C _o), 142,8 (C3).

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

^b Espectro registrado em CDCl₃ como solvente.

3.4. Dados de Espectrometria de Massas

Os pentafluorfenilpirazóis **3a-h,j-k** apresentaram espectro de massa com fragmentos característicos, conforme ilustrado na **Figura 9**. Nesta figura é possível observar que o 1-pentafluorfenilpirazol **3a** apresentou:

- (i) a perda de um fragmento de $m/z = 77$, correspondente ao grupo fenila;
- (ii) a perda de um fragmento de $m/z = 19$, referente a um átomo de flúor.
- (iii) A perda de um fragmento de $m/z = 27$, referente a quebra entre o C3/C4 e o N1/N2.

Assim, com base nos dados apresentados na **Tabela 19**, foi possível observar que as principais fragmentações estão relacionadas à quebra das ligações C₆H₅-C5, C_{Ar}-F e a quebra típica de pirazóis entre C3/C4 e N1/N2 indicando a formação do isômero-1,5.

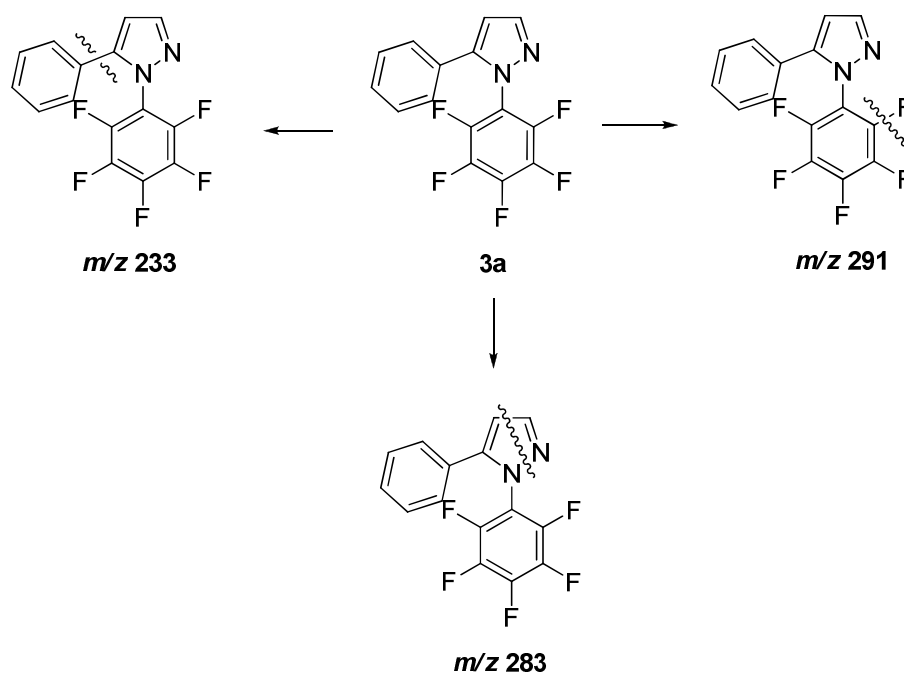
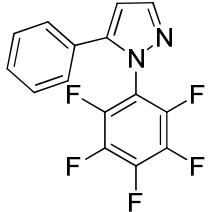
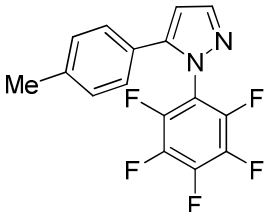
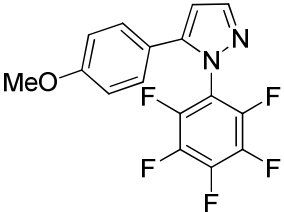
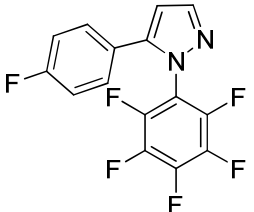
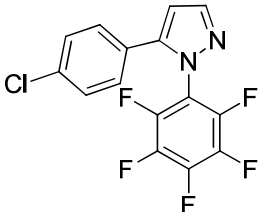


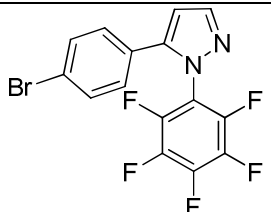
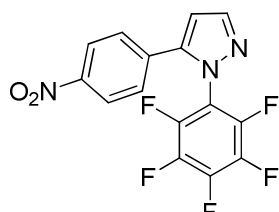
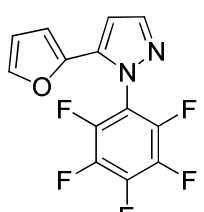
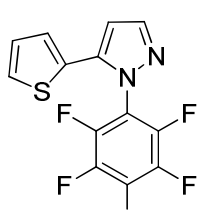
Figura 9. Fragmentação do 1-pentafluorfenilpirazol **3a**.

Tabela 19. Principais fragmentos ionizados obtidos para o composto **3a-h,j-k** a uma energia de 70 eV.

Comp.	Estrutura/ PM (g.mol ⁻¹)	MS ^a [m/z (%)]
3a	 310,22	310 (M ⁺ , 100), 291 (21), 283 (5), 233 (3), 207 (7), 117 (27)
3c	 324,25	324 (M ⁺ , 100), 304 (18), 284 (4), 233 (1), 91 (23)
3d	 340,25	340 (M ⁺ , 100), 325 (20), 297 (6), 194 (3), 117 (9)
3e	 328,21	328 (M ⁺ , 100), 309 (18), 207 (14), 134 (15), 95 (29)
3f	 344,67	344 (M ⁺ , 100), 325 (10), 309 (8), 207 (7), 150 (7)

^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.

Tabela 19. Principais fragmentos ionizados obtidos para o composto **3a-h,j-k** a uma energia de 70 eV (cont.).

Comp.	Estrutura/ PM (g.mol ⁻¹)	MS ^a [m/z (%)]
3g	 389,12	390 (M+2, 98), 388 (M ⁺ , 100), 290 (15), 155 (29), 117 (24)
3h	 355,22	355 (M ⁺ , 100), 325 (18), 297 (16), 207 (3), 148 (3)
3j	 354,27	316 (M ⁺ , 100), 296 (35), 194 (10), 117 (19)
3k	 316,25	311 (M ⁺ , 68), 292 (100), 206 (5), 117 (11), 105 (2)

^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.

3.5. Análise Estrutural

Os compostos **3f-h** são constituídos de um anel pirazólico com um substituinte pentafluorfenila na posição-1 e uma fenila *p*-substituída (4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄ e 4-O₂N-C₆H₄) na posição-5 (**Figura 10**). Os compostos **3f** e **3g** cristalizaram no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial P2₁/c e o composto **3h** cristalizou no sistema cristalino triclinico e grupo espacial P-1. Os dados cristalográficos juntamente com outras informações relevantes obtidos na determinação das estruturas dos compostos **3f-h** estão listados na **Tabela 20**. Os valores dos comprimentos e ângulos de ligação são dados na **Tabela 21**.

Os anéis pirazóis foram obtidos como estruturas essencialmente planas com o desvio do r.m.s. de 0,0033, 0,0038 e 0,0043 Å, para os compostos **3f**, **3g** e **3h**, respectivamente. Os ângulos entre os planos do pirazol e da fenila [C(11)-C(16)] encontrados para os compostos **3f-h** foram de 60,56(8), 61,13(11) e 62,52(5)°, respectivamente, revelando uma posição próxima a perpendicularidade entre os anéis. Esta orientação pode ser confirmada pelo ângulo diedro N(2)-N(1)-C(11)-C(12) com valores de 62,3(3), -63,0(5) e 65,7(2)° para **3f**, **3g** e **3h**, respectivamente. E os ângulos entre os planos do pirazol e da fenila [C(51)-C(56)] encontrados para os compostos **3f-h** foram de 47,07(10), 48,02(13) e 44,74(6)°, respectivamente. Outro dado que corrobora com a orientação deste substituinte é o ângulo diedro C(52)-C(51)-C(5)-N(1) com valores de 47,1(4), -47,9(5) e 43,8(2)°. Todos estes valores podem indicar uma ausência de ressonância eletrônica entre a fenila da posição-5 e o pirazol e entre fenila da posição-1 e o heterociclo aromático devido ao fato de que estes anéis não estão no mesmo plano.

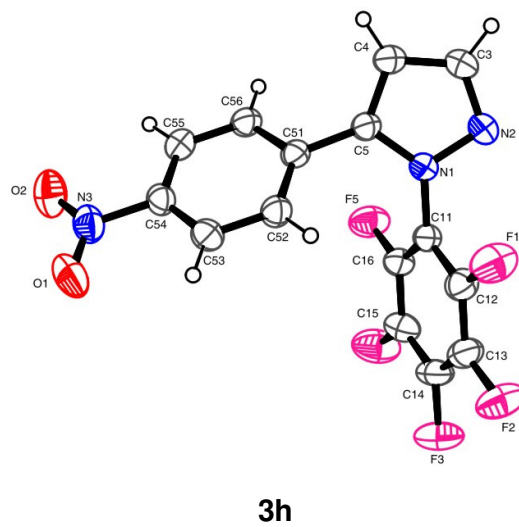
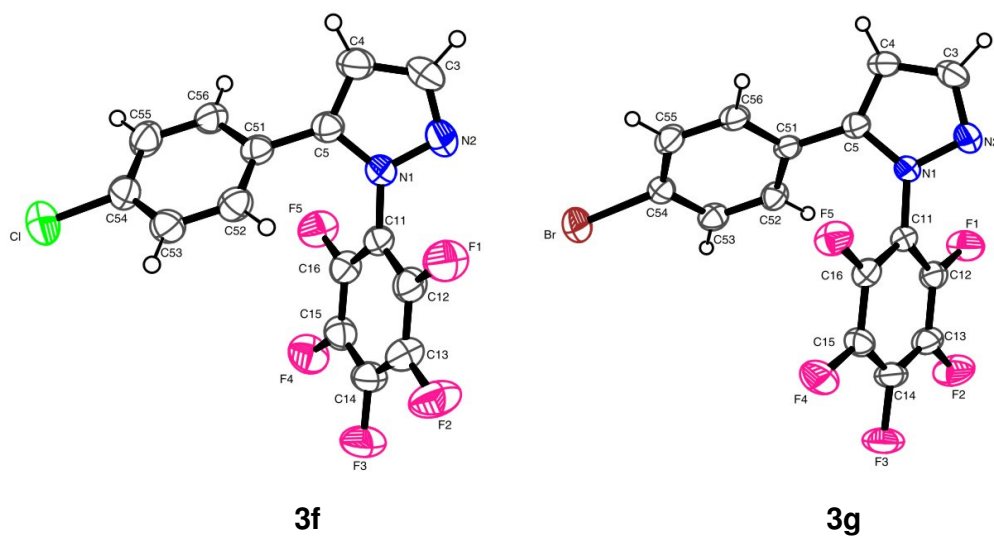


Figura 10. Estruturas dos compostos 3f-h.

Tabela 20. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas **3f-h**.

Composto	3f	3g	3h
CCDC N°	805479	805480	805481
Fórmula	C ₁₅ H ₆ ClF ₅ N ₂	C ₁₅ H ₆ BrF ₅ N ₂	C ₁₅ H ₆ F ₅ N ₃ O ₂
Peso molecular	344,67	389,13	355,23
Temperatura (K)	296(2)	296(2)	293(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c	P-1
Parâmetros da cela unitária			
a (Å)	7,4716(6)	7,5560(2)	7,0091(2)
b (Å)	18,3847(17)	18,6308(4)	7,8340(3)
c (Å)	10,1662(10)	10,1098(2)	13,7263(5)
α (°)	90	90	73,763(2)
β (°)	98,701(5)	98,5500(10)	81,704(2)
γ (°)	90	90	85,546(2)
V (Å ³)	1380,4(2)	1407,38(6)	715,51(4)
Z	4	4	2
Densidade (calculado) (g.cm ⁻³)	1,658	1,836	1,649
Coeficiente de Absorção (mm ⁻¹)	0,334	2,977	0,156
F (000)	688	760	356
Dimensão do cristal (mm)	0,32 x 0,22 x 0,18	0,19 x 0,09 x 0,06	0,209 x 0,152 x 0,090
Região de varredura angular θ (°)	2,22 to 27,17	2,19 to 27,88	3,48 to 28,43
Índices de varredura <i>h,k,l</i>	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 9 -23 ≤ <i>k</i> ≤ 23 -13 ≤ <i>l</i> ≤ 13	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 9 -24 ≤ <i>k</i> ≤ 24 -13 ≤ <i>l</i> ≤ 12	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 9 -10 ≤ <i>k</i> ≤ 10 -18 ≤ <i>l</i> ≤ 18
T _{max} e T _{min}	0,9424 and 0,9008	0,8416 and 0,6016	0,9857 and 0,9398
Número de reflexos coletados	11686	13315	12696
Número de reflexos independentes	3051 [R(int) = 0,0318]	3358 [R(int) = 0,0383]	3578 [R(int) = 0,0275]

Tabela 20. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas **3f-h** (Cont.).

Composto	3f	3g	3h
Dados/ restrições/ parâmetros	3051 / 0 / 208	3358 / 0 / 208	3578 / 0 / 226
Correção de Absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Método de refinamento	Matriz completa/mínimos quadrados F^2	Matriz completa/mínimos quadrados F^2	Matriz completa/mínimos quadrados F^2
Índices de discordância [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0426, wR2 = 0,1222	R1 = 0,0381, wR2 = 0,0927	R1 = 0,0434, wR2 = 0,0947
Índices de discordância finais (all data)	R1 = 0,0862, wR2 = 0,1814	R1 = 0,0801, wR2 = 0,1356	R1 = 0,0840, wR2 = 0,1117
Goodness of fit on F^2	1,131	1,101	1,016
Densidade eletrônica residual (e \AA^{-3})	0,339 and -0,412	0,365 and -0,450	0,151 and -0,203

Tabela 21. Comprimentos de ligação, ângulos de ligação e ângulos torsionais selecionados dos compostos **3f-h**.

Compostos	3f	3g	3h
N(1)-N(2)	1,367(3)	1,361(4)	1,3691(18)
N(2)-C(3)	1,317(4)	1,317(5)	1,323(2)
C(3)-C(4)	1,391(4)	1,391(6)	1,389(2)
C(5)-C(4)	1,368(4)	1,362(5)	1,369(2)
N(1)-C(5)	1,373(3)	1,370(4)	1,370(2)
N(1)-C(11)	1,413(3)	1,410(4)	1,417(2)
C(51)-C(5)	1,471(4)	1,466(5)	1,468(2)
C(3)-N(2)-N(1)	103,4(2)	103,5(3)	103,57(13)
N(2)-C(3)-C(4)	113,0(3)	112,9(3)	112,77(15)
C(5)-C(4)-C(3)	105,6(3)	105,4(3)	105,69(15)
C(4)-C(5)-N(1)	105,3(2)	105,8(3)	105,73(14)
N(2)-N(1)-C(5)	112,5(2)	112,4(3)	112,23(13)
C(12)-C(11)-N(1)	120,7(2)	121,1(3)	121,30(14)
C(52)-C(51)-C(5)	121,3(2)	121,3(3)	121,71(14)
N(2)-N(1)-C(11)-C(12)	62,3(3)	-63,0(5)	65,7(2)
C(52)-C(51)-C(5)-N(1)	47,1(4)	-47,9(5)	43,8(2)

O empacotamento cristalino dos pirazóis estudados nesta tese apresentaram diferentes interações intermoleculares, como do tipo halogênio...halogênio, C-H...X (X = F, N, O) (**Tabela 22**) e Y... π (Y = F, O). O composto **3f** apresentou duas interações do tipo C-H...F como C(3)-H(3)...F(4) (-x,y-1/2,-z+1/2) e C(56)-H(56)...F(2) (x,y,z-1) com distâncias interatômicas de 3,540(4) e 3,301(3) Å para C(3)...F(4) e C(56)...F(2), respectivamente. Adicionalmente, este composto apresenta a interação Cl...F(1) (-x+1,y+1/2,-z+1/2) com distância interatômica de 3,056(2) Å, formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc* (**Figura 11**). O composto **3g** apresentou a mesma interação C(56)-H(56)...F(2) (x,y,z+1) com distância interatômica de 3,296(4) Å formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc* (**Figura 12**) e estas cadeias estão conectadas pela interação Br...F(1) (-x+1,y-1/2,-z+1/2) com distância interatômica de 3,124(2) Å similar ao composto **3f**. O composto **3h** apresentou a interação C(3)-H(3)...N(2) (-x+2,-y,-z+1) com distância interatômica de 3,425(2) Å para C(3)...N(2) formando um pseudo-anel de seis membros e dímeros supramoleculares (**Figura 13**). Esses dímeros estão conectados pelas interações C(52)-H(52)...O(2) (x+1,y,z), O(1)... π (-1+x,1+y,z) e F(1)... π (x+1,y,z) com distâncias interatômicas de 3,200(2) Å para C(52)...O(2), 3,048 Å para O(1)... π e 3,220 Å para F(1)... π .

Tabela 22. Ligações de hidrogênio dos compostos **3f-h** [Å], °.

Composto	D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A	Operações de simetria
3f	C(3)-H(3)...F(4)	0,93	2,65	3,540(4)	159,2	-x,y-1/2,-z+1/2
	C(56)-H(56)...F(2)	0,93	2,59	3,301(3)	133,8	x,y,z-1
3g	C(56)-H(56)...F(2)	0,93	2,57	3,296(4)	135,2	x,y,z+1
3h	C(3)-H(3)...N(2)	0,93	2,67	3,425(2)	138,7	-x+2,-y,-z+1
	C(52)-H(52)...O(2)	0,93	2,69	3,200(2)	115,5	x+1,y,z

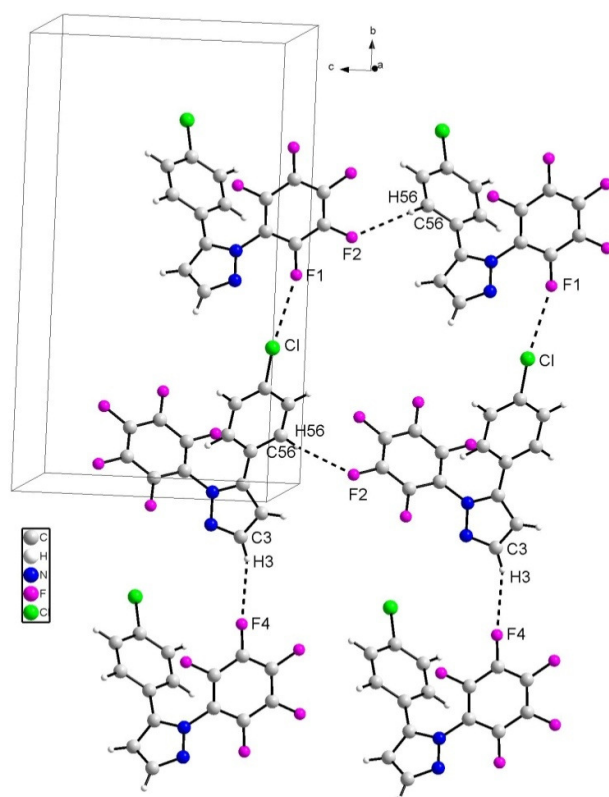


Figura 11. Projeção das interações intermoleculares (σ -hole Cl...F e CH...F) do composto **3f** formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc*.

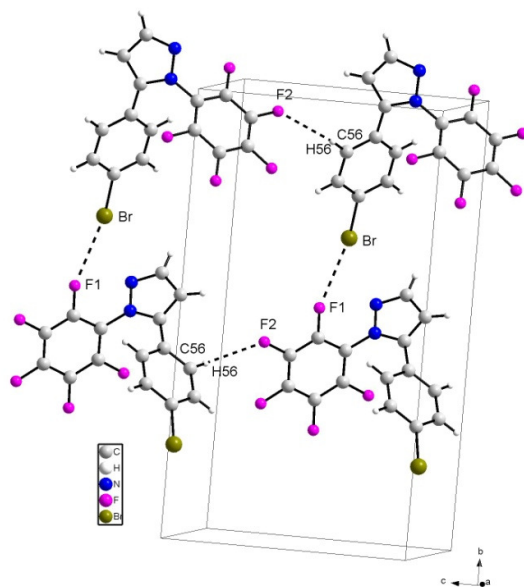


Figura 12. Projeção das interações intermoleculares (σ -hole Br...F e CH...F) do composto **3g** formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc*.

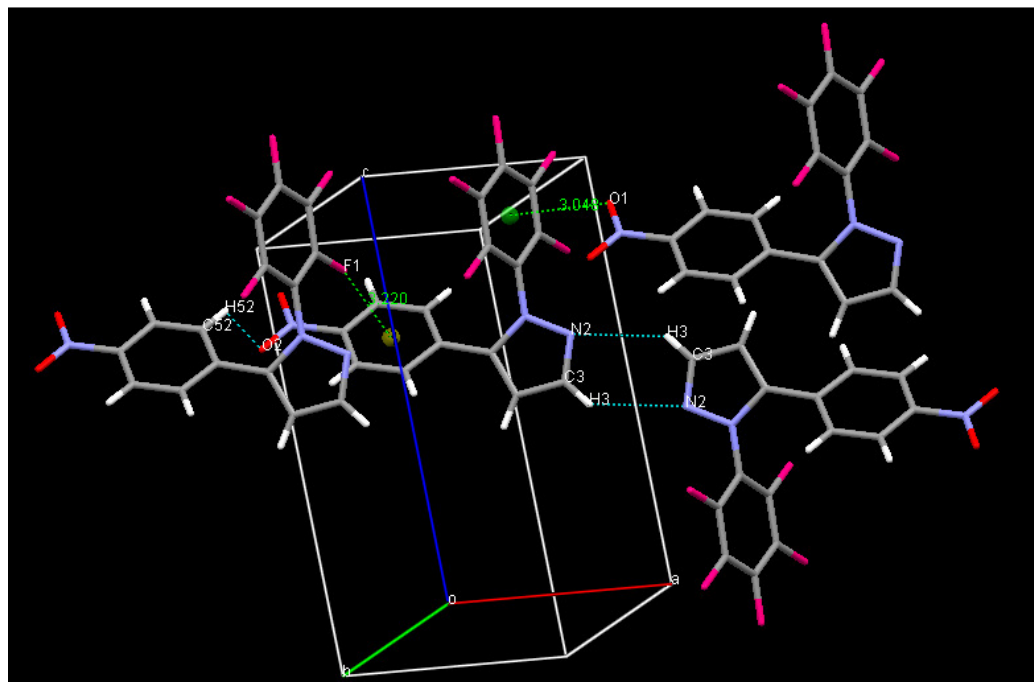


Figura 13. Projeção das interações intermoleculares (CH...N e O...Superfície potencial positiva do anel aromático (δ^+)) do composto **3h** formando cadeias infinitas ao longo do plano AC.

4. Líquidos Iônicos 5-9, 11,12 e 14-16

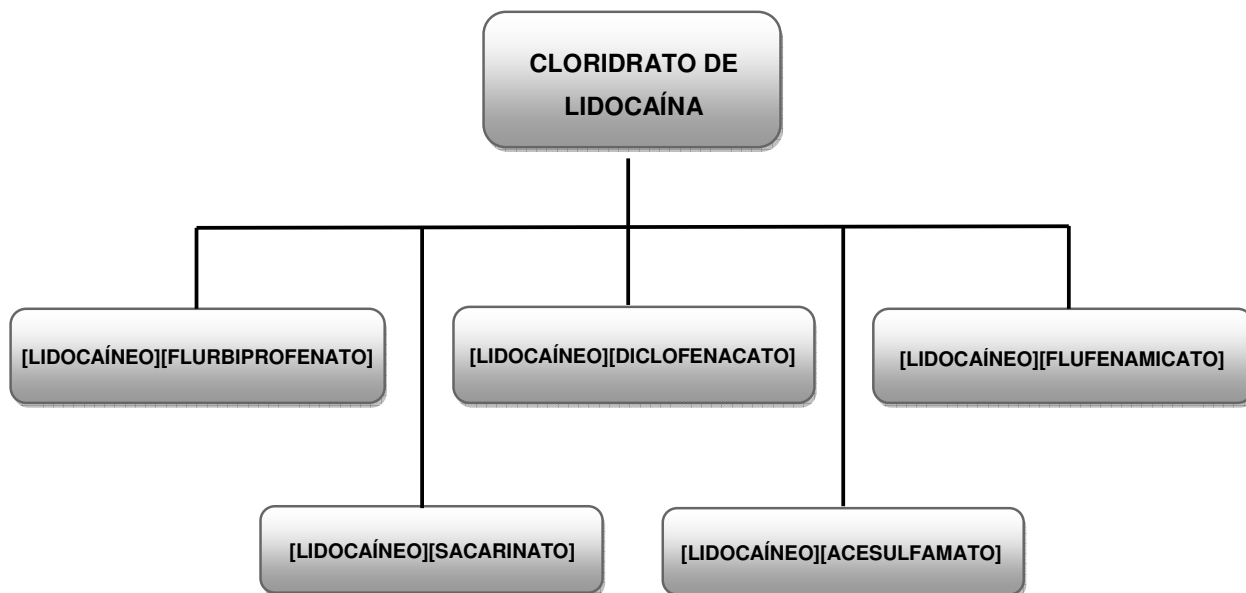
4.1. Síntese e Caracterização

Considerando a visão atual que busca o desenvolvimento de procedimentos sintéticos mais *verdes*, surgem os líquidos iônicos como uma importante alternativa. Neste contexto, nosso grupo de pesquisa tem demonstrado a aplicação sistemática dos líquidos iônicos na síntese de importantes blocos precursores bem como na utilização destes para a síntese de compostos heterocíclicos (como pirazóis e isoxazóis trialometil-substituídos), através de reações de ciclocondensação e também em reações de *N*-alquilação. No entanto, a aplicação de líquidos iônicos não está limitada apenas como meio reacional. Atualmente, há um crescente interesse no desenvolvimento de novos líquidos iônicos, os quais poderão ter uma gama de finalidades. Dentre eles podem ser destacados os líquidos iônicos que

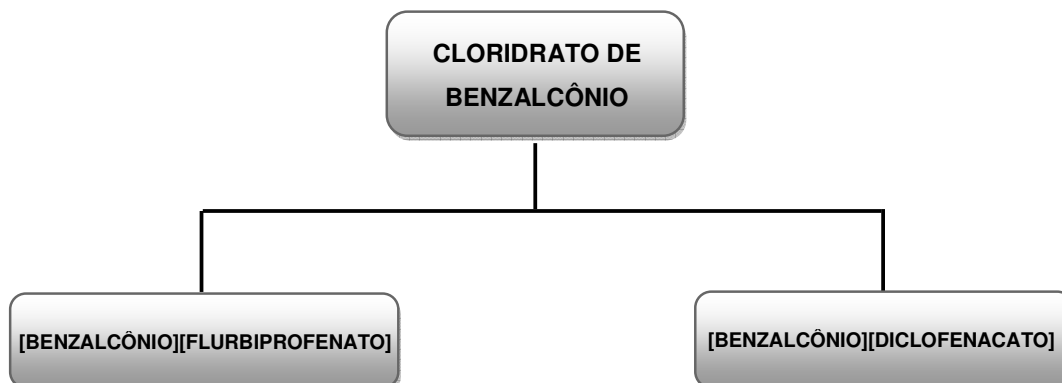
contem componentes farmacologicamente ativos, um campo emergente que vem ganhando bastante interesse.

Então, seguindo os objetivos desta tese, foi realizada uma série de reações a fim de sintetizar novos líquidos iônicos que contenham componentes farmacologicamente ativos. Estes resultados foram divididos em três partes para serem apresentados, de forma que cada item está relacionado ao cátion utilizado para a síntese dos novos líquidos iônicos. Desta forma, esta seção está dividida em:

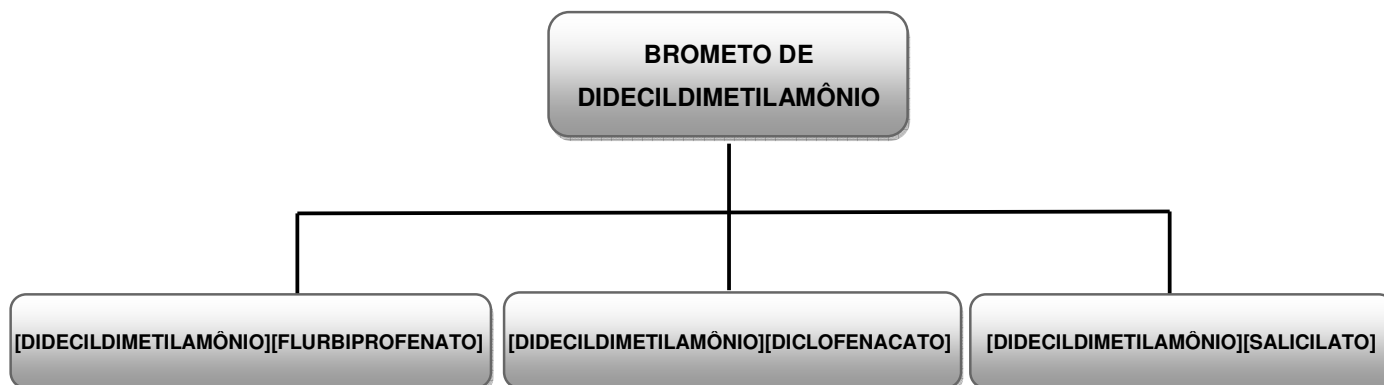
- (i) Síntese e caracterização de líquidos iônicos derivados da lidocaína;



- (ii) Síntese e caracterização de líquidos iônicos derivados do benzalcônio;



- (iii) Síntese e caracterização de líquidos iônicos derivados do didecildimetilamônio.

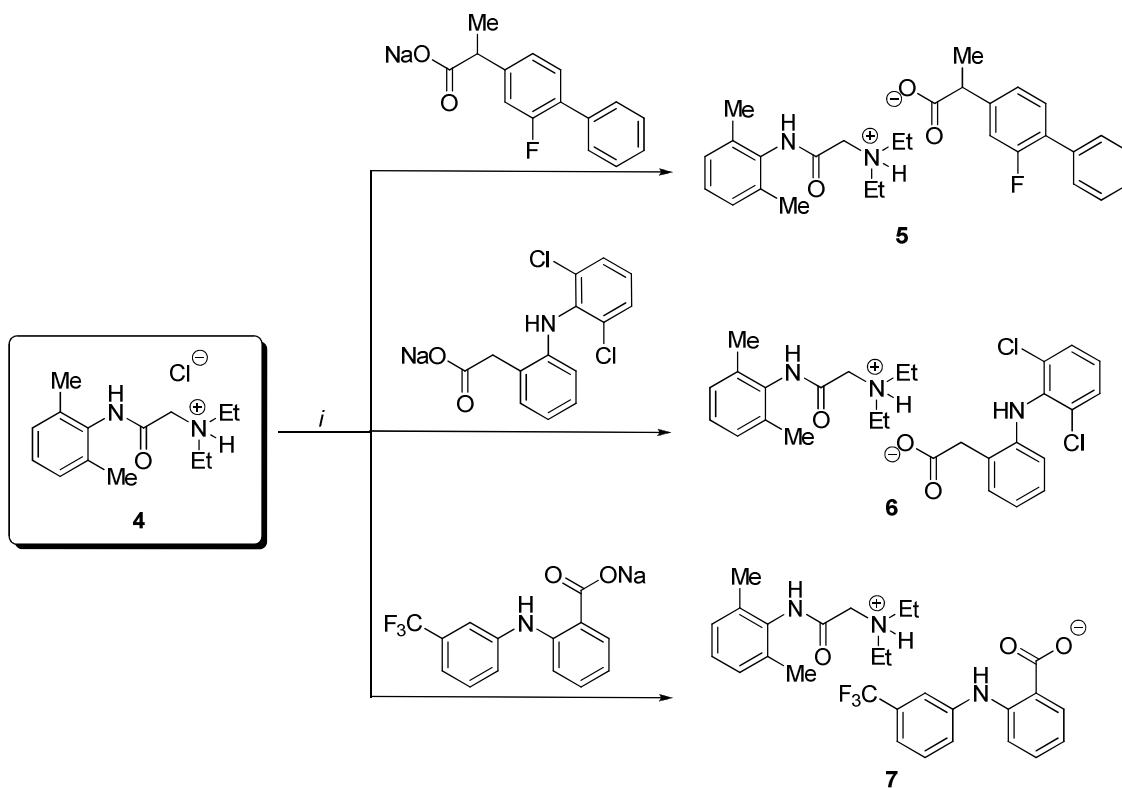


Síntese de líquidos iônicos derivados da lidocaína

A lidocaína é um fármaco utilizado como anestésico local em odontologia e mais recentemente vem sendo utilizado no tratamento tópico da nevralgia causada por *Herpes Zoster* [67]. Alguns estudos bem sucedidos vêm sendo realizados a fim de transformar esta importante substância em um líquido iônico [52]. Então, considerando este substrato como promissor na síntese de líquidos iônicos, este foi combinado com três anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs): (a) flurbiprofenato de sódio, (b) diclofenacato de sódio e (c) flufenamicato de sódio. A reação foi realizada em condições similares às previamente descritas na literatura por Rogers e col. [52]. No **Esquema 15** estão demonstradas as reações realizadas para a síntese dos compostos **5-7**. As reações foram realizadas em uma mistura de acetona e água, numa proporção de 1:1, a temperatura ambiente, durante 16 horas. Após este período, o produto foi extraído com diclorometano e lavado várias vezes com água até que todo cloreto de sódio formado fosse removido. Para que a total remoção do sal fosse comprovada, foram realizados testes com nitrato de prata durante a extração, já que este teste indica a presença de íons cloreto. Os produtos **5-7** foram obtidos em rendimentos moderados a bons (56-89%).

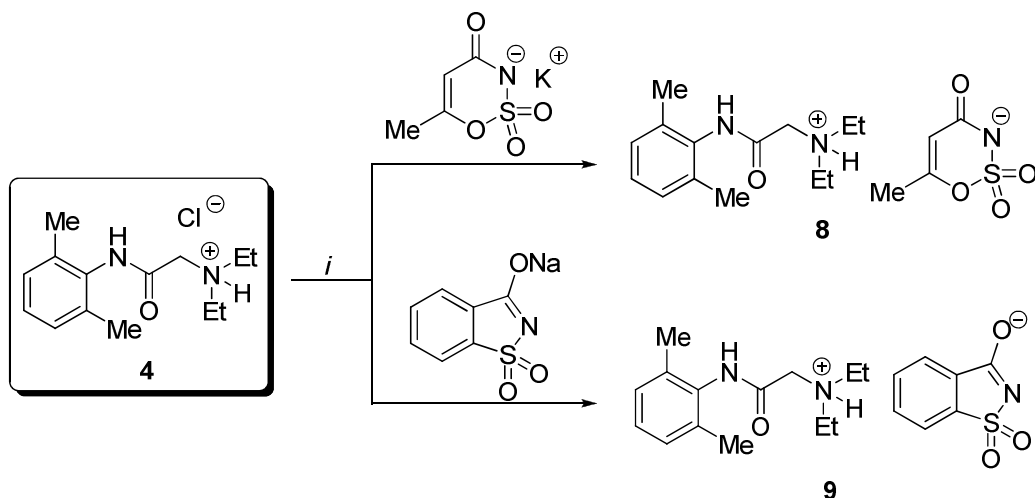
A lidocaína também foi combinada com dois açúcares, o acesulfamato de potássio e o sacarinato de sódio (**Esquema 16**). Neste caso foi necessário utilizar

um aquecimento de 60°C para realizar a reação, devido à solubilidade dos reagentes. Estes compostos também foram obtidos em bons rendimentos.



i: H₂O/acetona (1:1), t.a., 16 h (56-89%)

Esquema 15



i: H₂O, 60°C, 16 h (62-73%)

Esquema 16

Caracterização dos LIs derivados da Lidocaína através de TGA/DSC

Após realizar a síntese destes os compostos, os mesmos foram analisados através de duas técnicas, análise termogravimétrica (TGA) e calorimetria diferencial de varredura (DSC). Nas **Figuras 14-18** estão demonstradas as curvas de TGA da decomposição térmica para os compostos **5-9**. Os experimentos foram realizados através de um aquecimento até 800°C a uma taxa de aquecimento de 10°C/min, sob atmosfera de nitrogênio. Através do termograma do líquido iônico **5** é possível observar que este possui uma $T_{\text{onset } 5\%} = 166^\circ\text{C}$, isto é, a temperatura onde é observado 5% de perda de massa do produto. Já temperatura de decomposição (T_{onset}) deste composto é de 280°C, isto é, a temperatura final de decomposição. A $T_{\text{onset } 5\%}$ do líquido iônico **6** é de 186°C e a T_{onset} é de 290°C. Em ambos os casos, a curva de TGA apresenta o mesmo perfil, isto é, a decomposição ocorre em uma única etapa. As temperaturas de decomposição dos compostos **5-9** estão na **Tabela 23**. Os dados presentes na **Tabela 23** demonstram que os líquidos iônicos derivados da lidocaína apresentam uma $T_{\text{onset } 5\%}$ similar entre a série sintetizada (165-186°C) e superior a encontrada para o cloridrato de lidocaína, o qual possui uma $T_{\text{onset } 5\%} = 147^\circ\text{C}$.

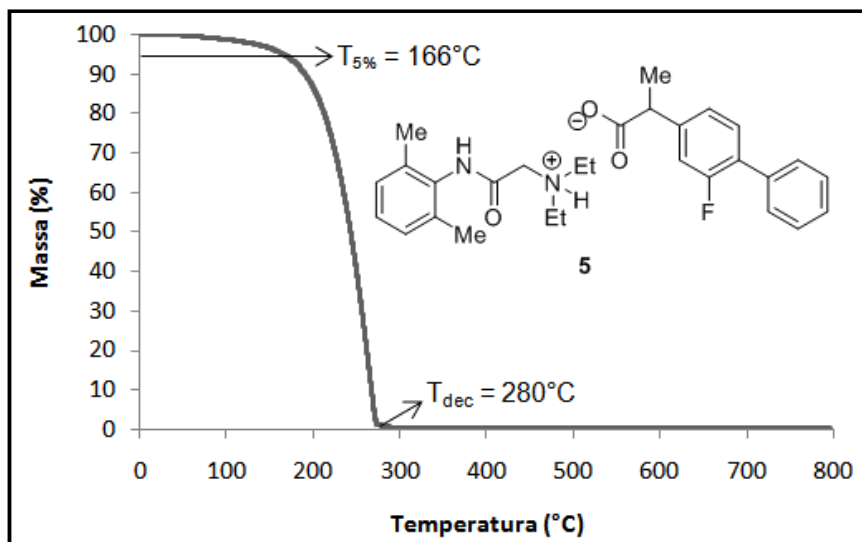


Figura 14. Curva termogravimétrica do líquido iônico 5.

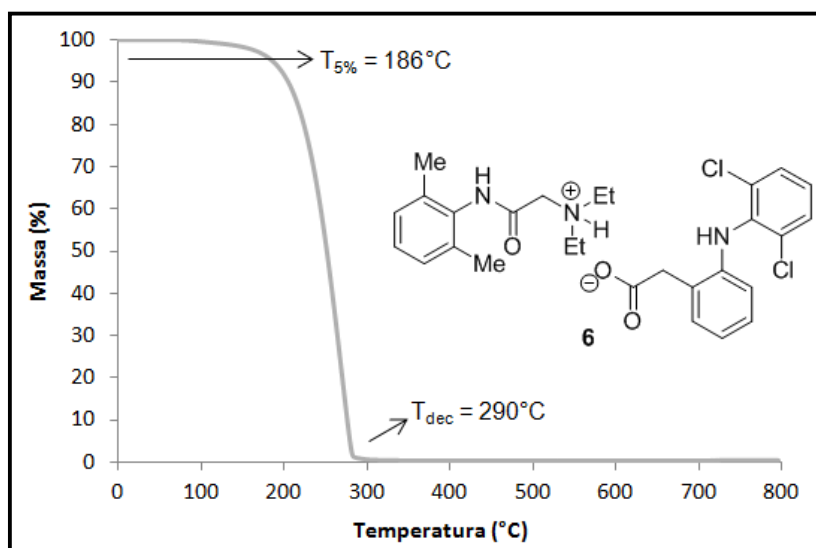


Figura 15. Curva termogravimétrica do líquido iônico 6.

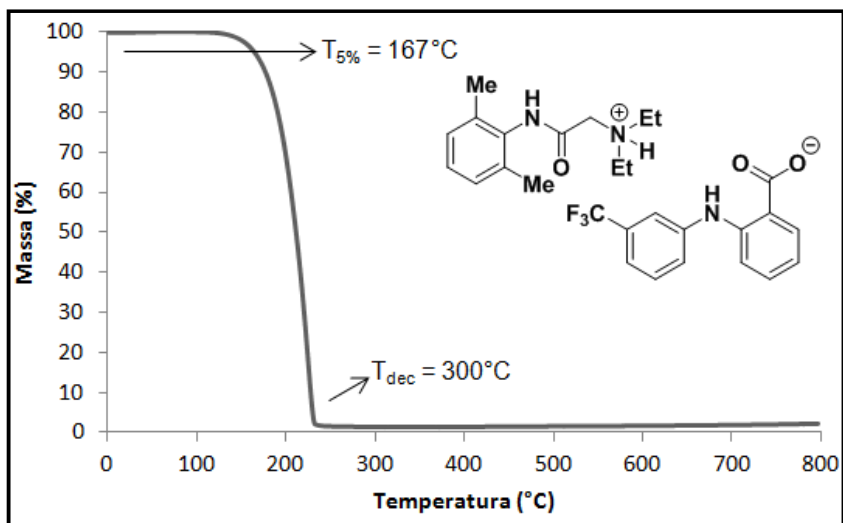


Figura 16. Curva termogravimétrica do líquido iônico 7.

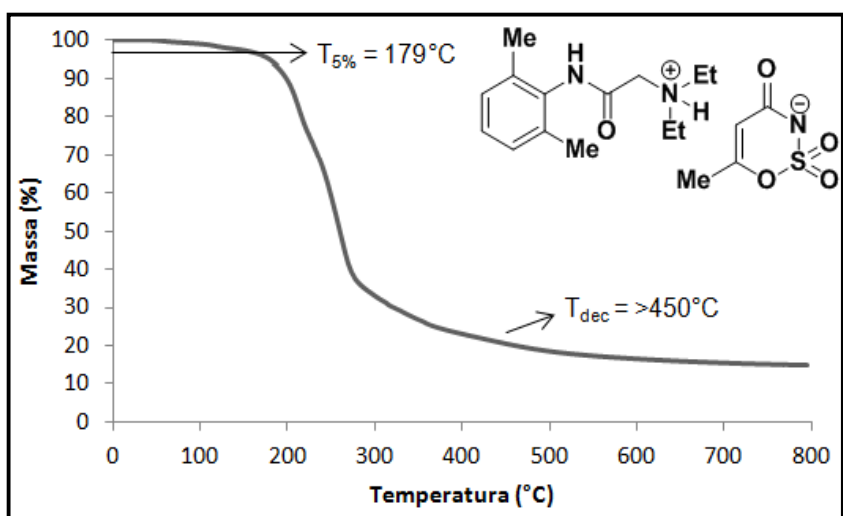


Figura 17. Curva termogravimétrica do líquido iônico 8.

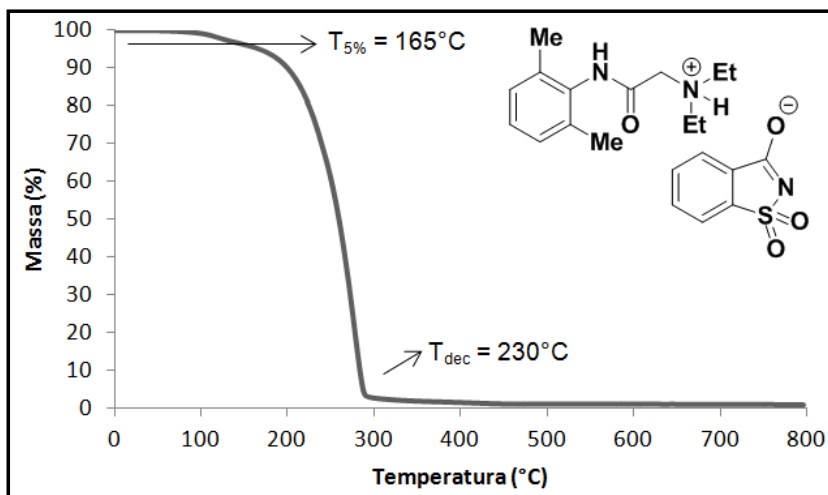


Figura 18. Curva termogravimétrica do líquido iônico **9**.

Tabela 23. Temperaturas de decomposição $T_{\text{onset } 5\%}$ e T_{onset} dos compostos **5-9**.

Líquido iônico	$T_{\text{onset } 5\%}^{\text{a}}$	$T_{\text{onset}}^{\text{b}}$
5	166	271
6	186	280
7	167	300
8	179	>450
9	165	230

^a A temperatura de decomposição foi determinada por TGA, com uma taxa de aquecimento de 10°C/min, sob fluxo de N₂. $T_{\text{onset } 5\%}$ é a temperatura onde houve uma perda de 5% da massa.

^b T_{onset} é a temperatura onde houve perda total da massa.

A seguir são apresentadas as figuras referentes às curvas de DSC para os compostos **5-9** (**Figuras 19-23**). Através desta análise foi possível observar que tanto o líquido iônico **5** quanto o **6** não apresentam pontos de fusão e sim uma temperatura de transição vítrea. No caso do LI **5** esta temperatura é de -29°C, enquanto que para o LI **6**, a temperatura foi de -11°C. Os compostos **7**, **8** e **9** apresentaram temperatura de transição vítrea de -2, 17 e 20°C, respectivamente, conforme descrito na **Tabela 24**.

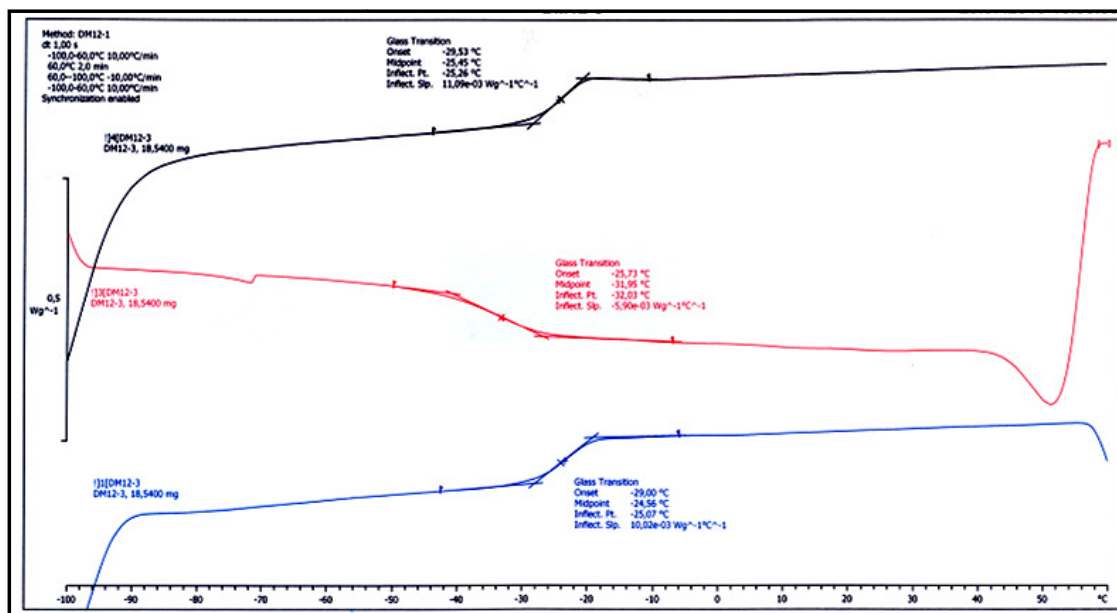


Figura 19. Curva de DSC do líquido iônico 5.

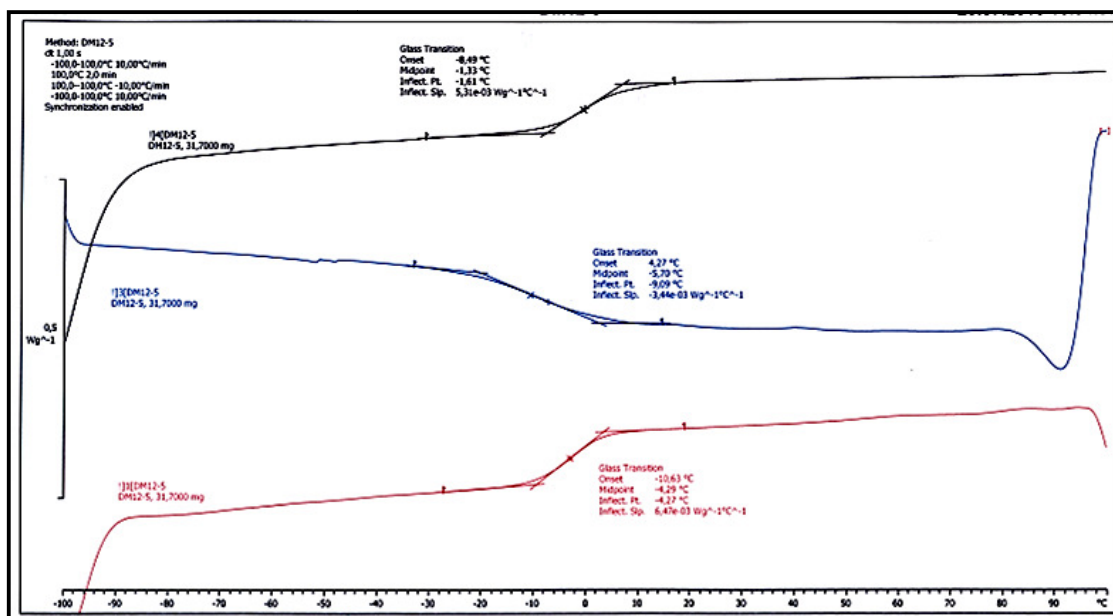


Figura 20. Curva de DSC do líquido iônico 6.

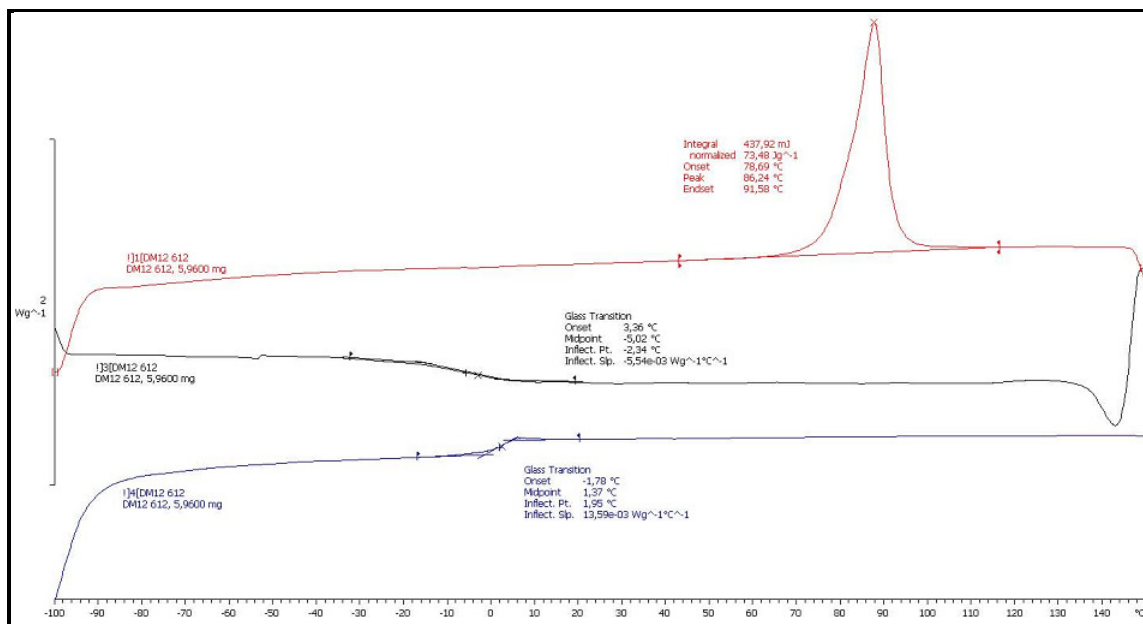


Figura 21. Curva de DSC do líquido iônico 7.

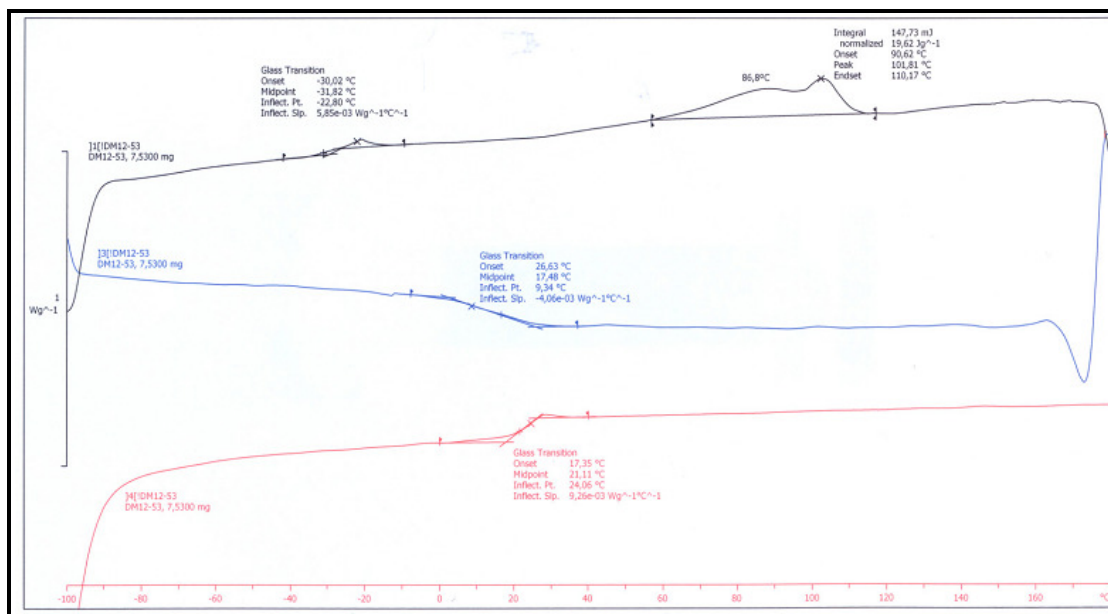


Figura 22. Curva de DSC do líquido iônico 8.

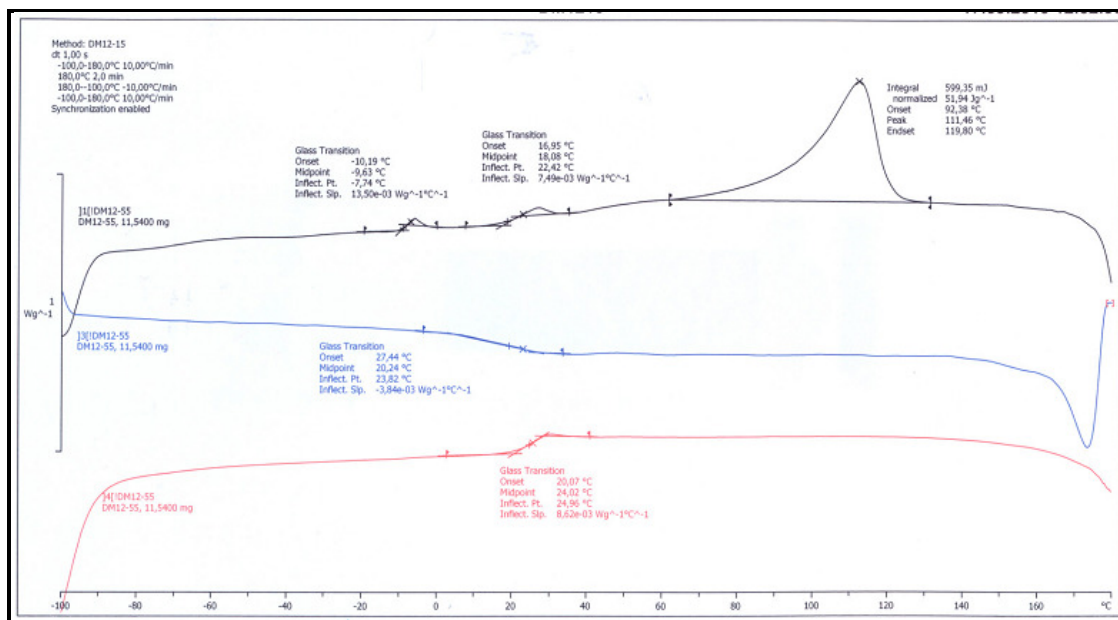


Figura 23. Curva de DSC do líquido iônico **9**.

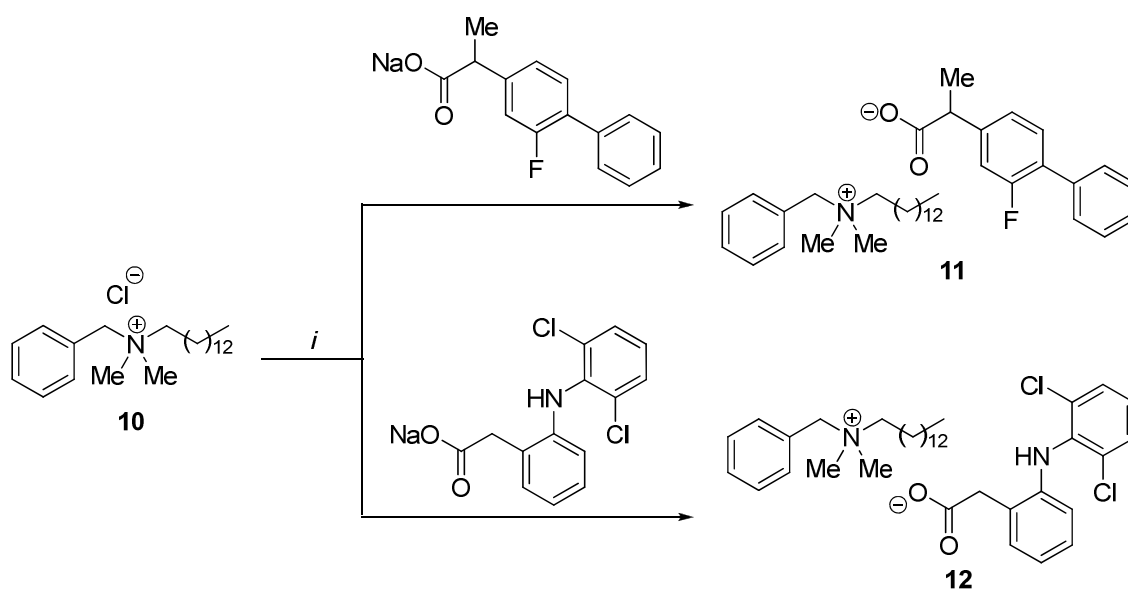
Tabela 24. Temperaturas de transição vítrea, determinadas através de DSC, para os líquidos iônicos **5-9**.

Líquido iônico	T _g /°C
5	-29
6	-11
7	-2
8	17
9	20

Síntese de líquidos iônicos derivados do cloridrato de benzalcônio

O cloreto de benzalcônio faz parte dos sais de amônio quaternário, os quais possuem renomada ação antibacteriana. Além disso, é utilizado como um surfactante catiônico e como catalisador de transferência de fase [68]. A sua atividade biocida está associada à cadeia alquílica. Este cátion vem sendo

empregado na síntese de líquidos iônicos associados a ânions como o ibuprofenato, o colawet MA-80 e a sulfacetamida. Então, considerando as propriedades promissoras deste composto para a síntese de novos líquidos iônicos, este foi combinado com dois AINEs (**Esquema 17**). Primeiramente, o cloreto de benzalcônio foi reagido com flurbiprofenato de sódio para fornecer o produto **11**. Posteriormente, este cloreto foi combinado com o diclofenaco de sódio, levando a obtenção do produto **12**. Esta reação foi realizada em uma mistura de água e acetona em quantidades equivalentes, a temperatura ambiente durante 16 horas. Após este período, os produtos foram extraídos com diclorometano e a fase orgânica lavada sucessivamente com água até que todo cloreto de sódio formado fosse eliminado. Os líquidos iônicos **11,12** foram obtidos em bons rendimentos (composto **11**: 80%; composto **12**: 75%).



i: H₂O/acetona (1:1), t.a., 16 h (75-80%)

Esquema 17

Caracterização dos LIs derivados do Benzalcônio através de TGA/DSC

Estes compostos também foram caracterizados em função de suas propriedades térmicas através de análise de TGA e DSC. Os dados obtidos para

estes compostos estão apresentados nas **Figuras 24 e 25** e na **Tabela 25**. O LI **11** possui uma $T_{\text{onset } 5\%} = 155^\circ\text{C}$, isto é, a temperatura onde é observado 5% de perda de massa do produto. Já temperatura de decomposição (T_{onset}) deste composto é de 283°C , isto é, a temperatura final de decomposição. O LI **12** possui uma $T_{\text{onset } 5\%} = 166^\circ\text{C}$ e uma temperatura de decomposição (T_{onset}) de 375°C . Comparando as temperaturas de decomposição com a do cloridrato de benzalcônio que é de $T_{\text{onset } 5\%} = 169^\circ\text{C}$, observa-se que não houve uma mudança significativa. Por outro lado, quando a comparação é feita com a T_{onset} do cloridrato de benzalcônio ($T_{\text{onset}} = 169^\circ\text{C}$), pode ser observado um aumento considerável na temperatura de decomposição. Em ambos os casos, foi observada uma decomposição em uma única etapa.

Através da análise de DSC, foram observadas apenas temperaturas de transição vítrea tanto para o composto **11** quanto para o **12**, em -51 e -32°C , respectivamente (**Figuras 26 e 27**).

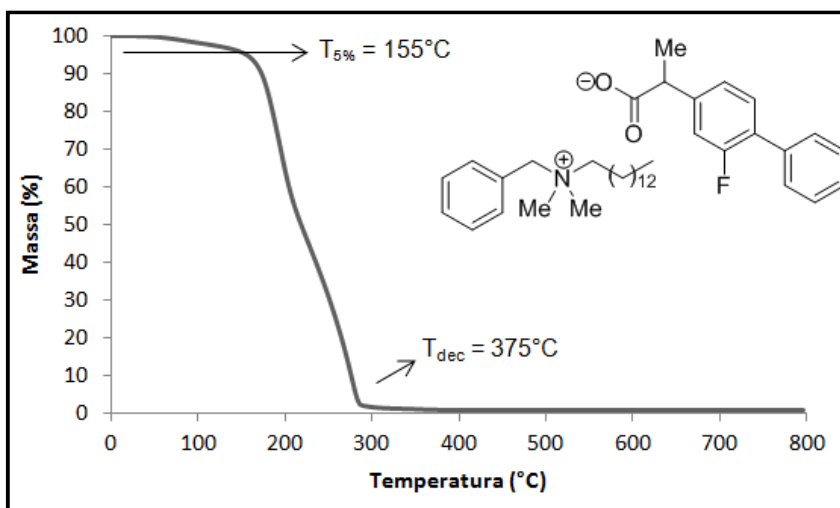


Figura 24. Curva termogravimétrica do líquido iônico **11**.

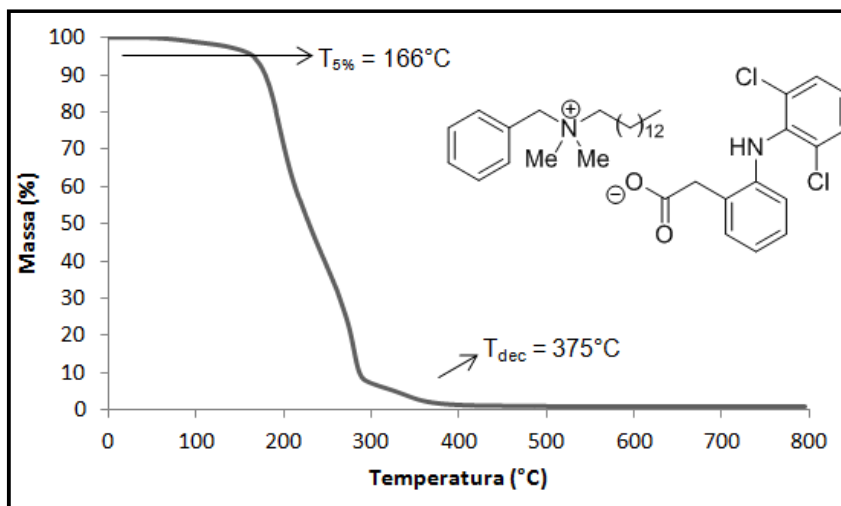


Figura 25. Curva termogravimétrica do líquido iônico 12.

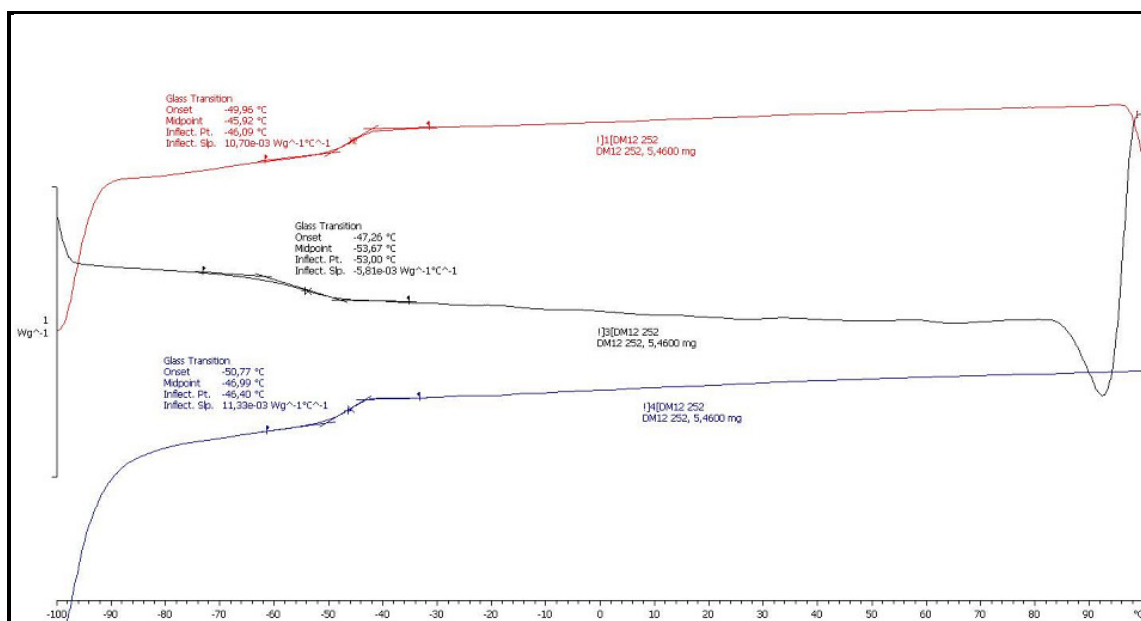


Figura 26. Curva de DSC do líquido iônico 11.

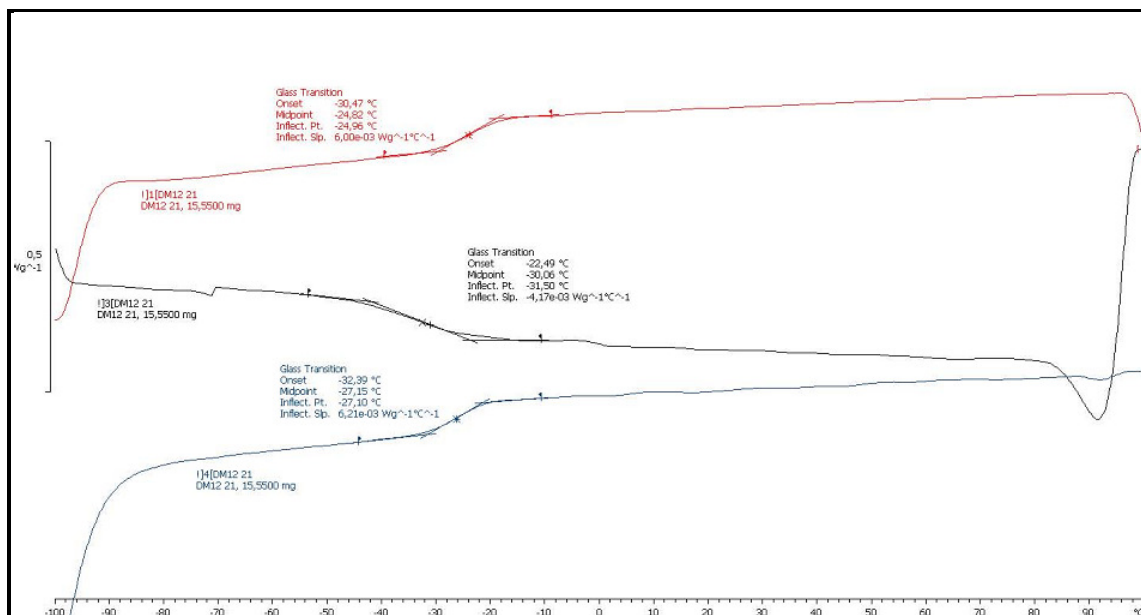


Figura 27. Curva de DSC do líquido iônico **12**.

Tabela 25. Temperaturas de decomposição $T_{5\%}$ e T_{dec} dos compostos **11,12**.

Líquido Iônico	$T_{onset\ 5\%}$ (°C) ^a	T_{onset} (°C) ^b	T_g (°C) ^c
11	155	283	-51
12	166	375	-32

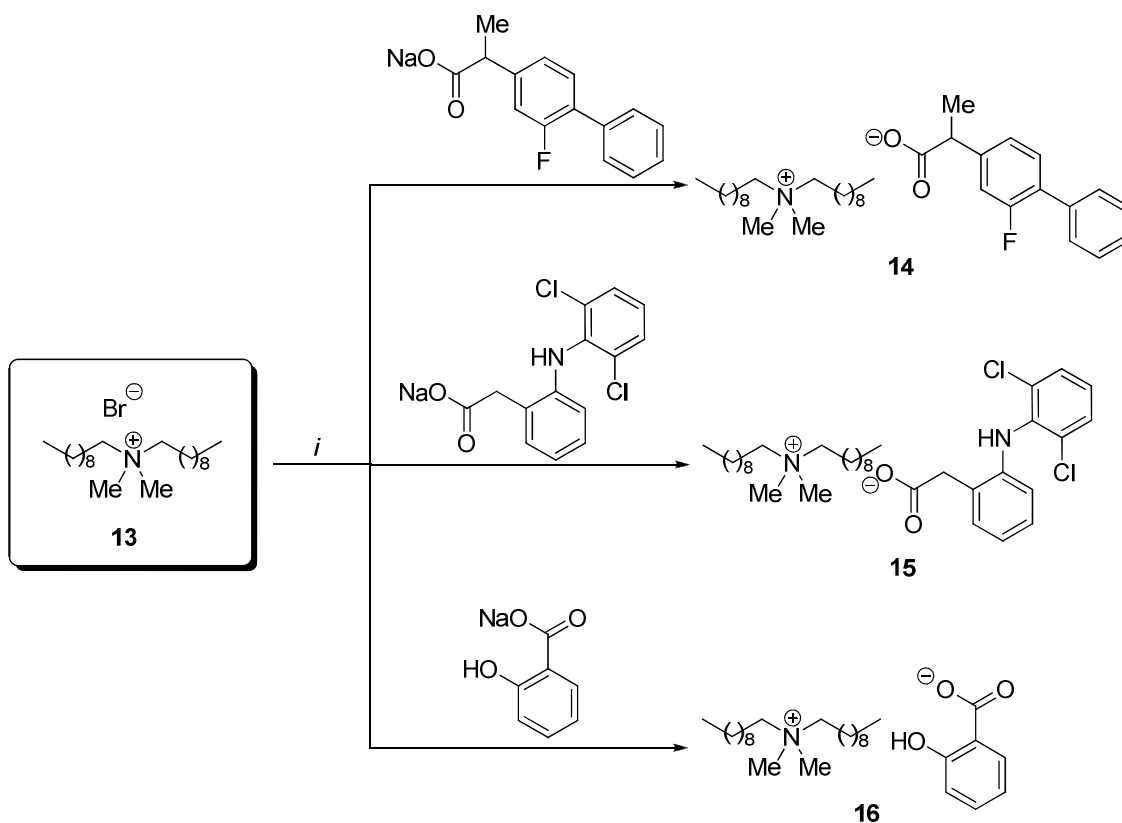
^a A temperatura de decomposição foi determinada por TGA, com uma taxa de aquecimento de 10°C/min, sob fluxo de N₂. $T_{onset\ 5\%}$ é a temperatura onde houve uma perda de 5% da massa.

^b T_{onset} é a temperatura onde houve perda total da massa. ^c T_g é a temperatura de transição vítrea.

Síntese de líquidos iônicos derivados do brometo de didecildimetilamônio

Assim como o cloridrato de benzalcônio, o brometo de didecilaônio também é um sal de amônio quaternário que possui atividade bactericida. Recentemente, a utilização deste cátion como precursor na síntese de líquidos iônicos farmacologicamente ativos foi relatada na literatura [52]. Então, três analgésicos foram selecionados para serem combinados com este sal, conforme demonstrado

no **Esquema 18**. Inicialmente, a reação foi realizada em água a temperatura ambiente, contudo, devido a baixa solubilidade deste reagente, foi necessário a utilização de refluxo para a realização desta reação. A reação foi realizada com flurbiprofenato de sódio, diclofenacato de sódio e salicilato de sódio, fornecendo os produtos **14**, **15** e **16**, respectivamente, em bons rendimentos (composto **14**: 78%; composto **15**: 76%; composto **16**: 64%). O processo de isolamento foi similar aos anteriormente descritos.



i: H₂O, refluxo, 16 h (64-78%)

Esquema 18

Caracterização dos LIs derivados da Didecilmônio através de TGA/DSC

Na **Tabela 26** estão descritas as propriedades térmicas obtidas para os compostos **14-16** através das curvas de TGA e de DSC. O líquido iônico **14**

apresentou uma $T_{\text{onset } 5\%}$ de 167°C e uma T_{onset} de 282°C (**Figura 28**). Por outro lado, para o líquido iônico **15** foi verificada uma $T_{\text{onset } 5\%}$ de 181°C, e uma T_{onset} de 268°C (**Figura 29**). Já o líquido iônico **16**, que possui a maior $T_{\text{onset } 5\%}$ desta série (192°C) possui também a menor T_{onset} (251°C) (**Figura 30**). Traçando um comparativo entre as $T_{\text{onset } 5\%}$ do líquido iônico **14** e a do brometo de dodecilamônio ($T_{\text{onset } 5\%} = 166^\circ\text{C}$), pode ser observado que não houve mudança significativa na estabilidade térmica. No entanto, o mesmo não é observado para os compostos **15** e **16**, que possuem uma $T_{\text{onset } 5\%}$ 9 e 16% superior, respectivamente. Por outro lado, quando a T_{onset} do brometo de dodecilamônio ($T_{\text{onset}} = 196^\circ\text{C}$) é comparada com a dos líquidos iônicos sintetizados, o que se pode observar é um aumento na estabilidade térmica dos mesmos. As curvas de TGA dos compostos **14-16** apresentaram o mesmo perfil, isto é, a decomposição ocorreu em uma única etapa.

Analisando os dados obtidos através das curvas de DSC, foi observado para os compostos **14** e **15** temperaturas de transição vítrea em -66 e -57°C, respectivamente. Já o composto **16** não apresentou temperatura de transição vítrea e sim uma temperatura de cristalização de -26°C e uma temperatura de fusão de 49°C (**Figuras 31-33**).

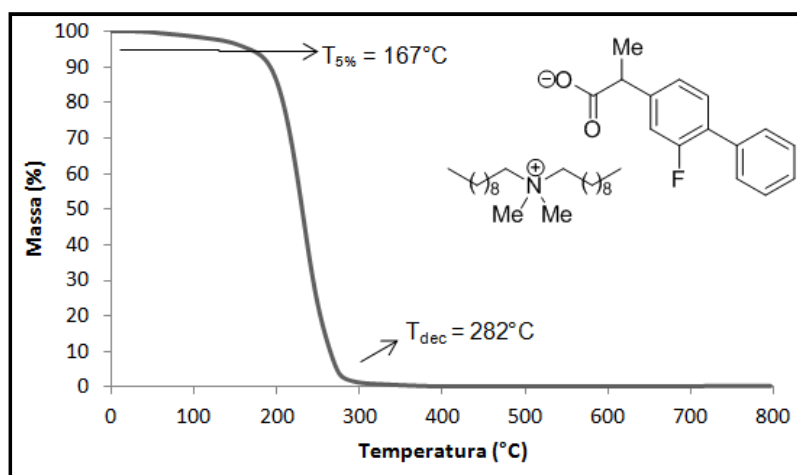


Figura 28. Curva termogravimétrica do líquido iônico **14**.

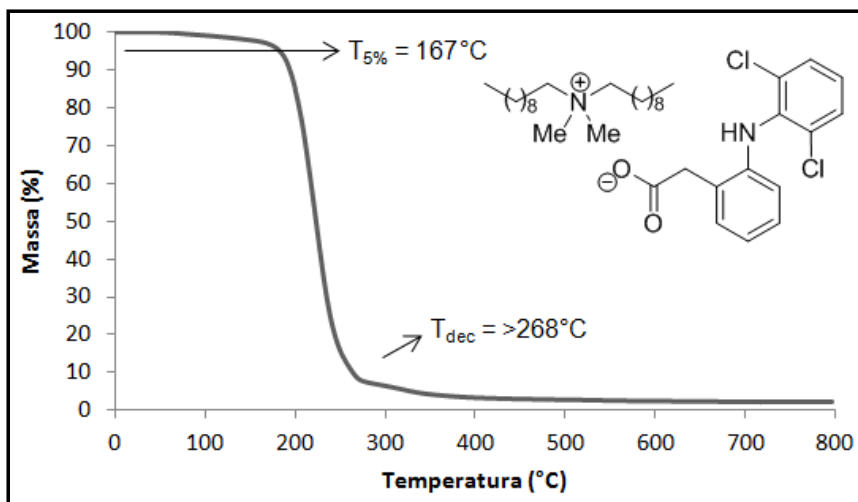


Figura 29. Curva termogravimétrica do líquido iônico 15.

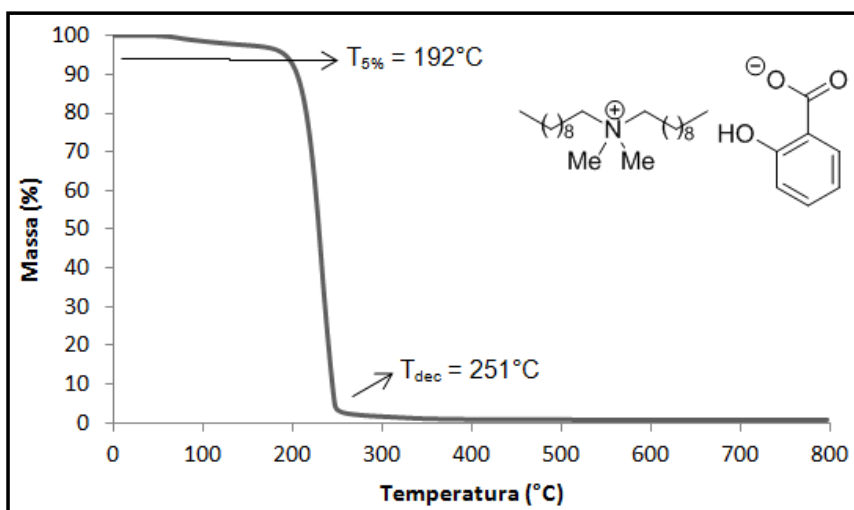


Figura 30. Curva termogravimétrica do líquido iônico 16.

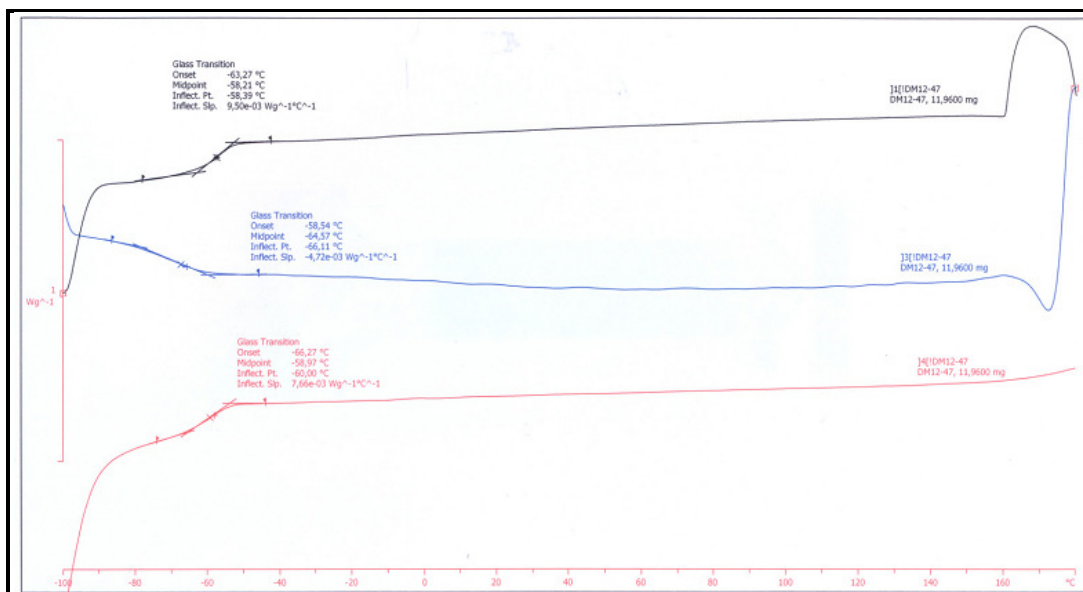


Figura 31. Curva de DSC do líquido iônico 14.

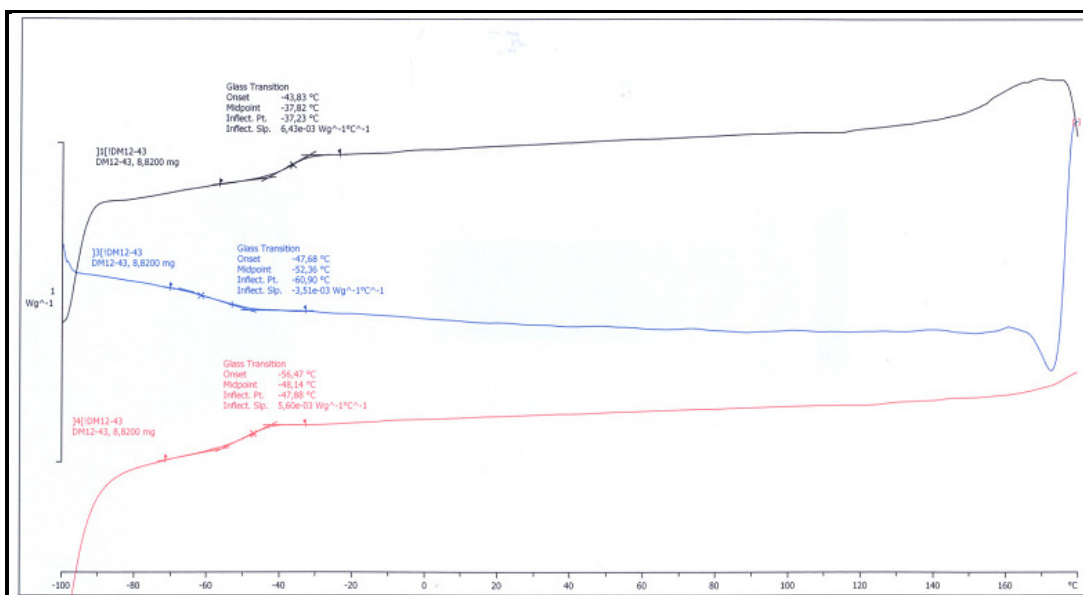


Figura 32. Curva de DSC do líquido iônico 15.

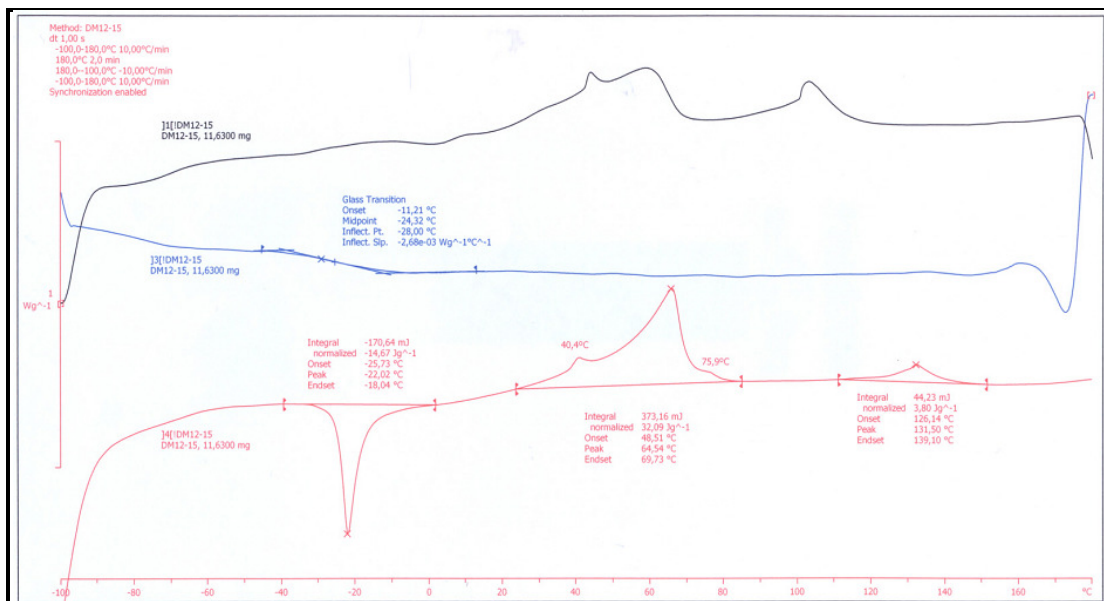


Figura 33. Curva de DSC do líquido iônico **16**.

Tabela 26. Propriedades térmicas dos líquidos iônicos **14-16**.

Líquido iônico	$T_{\text{onset 5\%}}^a$	T_{onset}^b	T_g (°C) ^c	T_c (°C) ^d	T_m (°C) ^e
14	167	282	-66	-	-
15	181	>268	-57	-	-
16	192	251	-	-26	49

^a A temperatura de decomposição foi determinada por TGA, com uma taxa de aquecimento de 10°C/min, sob fluxo de N₂. $T_{\text{onset 5\%}}$ é a temperatura onde houve uma perda de 5% da massa.

^b T_{onset} é a temperatura onde houve perda total da massa. ^c T_g é a temperatura de transição vítrea, a qual foi determinada por DSC. ^d T_c é a temperatura de cristalização. ^e T_m é a temperatura de fusão.

As constantes físicas e rendimentos dos líquidos iônicos **5-9**, **11,12** e **14-16** estão listados na **Tabela 27**.

Tabela 27. Fórmula molecular, rendimentos e análise elementar dos líquidos iônicos **5-9, 11,12 e 14-16**.

Líquido iônico	Fórmula molecular PM (g/mol)	Rend. (%) ^a	Análise elementar (%)		
			Calculado/experimental		
			C	H	N
5	C ₂₉ H ₃₅ FN ₂ O ₃	82	72,78	7,37	5,85
	478,60		72,59	7,22	6,03
6	C ₂₈ H ₃₃ Cl ₂ N ₃ O ₃	56	63,39	6,27	7,92
	530,49		63,11	6,00	8,20
7	C ₂₈ H ₃₂ F ₃ N ₃ O ₃	89	65,23	6,26	8,15
	515,57		65,10	6,08	8,43
8	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₄ S	73	60,41	6,52	10,06
	417,52		60,83	6,52	10,21
9	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₅ S	62	54,39	6,85	10,57
	397,49		54,10	7,12	10,28
11	C ₃₈ H ₅₄ FNO ₂	80	79,26	9,45	2,43
	575,84		79,62	9,05	2,57
12	C ₃₇ H ₅₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	75	70,79	8,35	4,46
	474,43		70,71	8,07	4,34
14	C ₃₇ H ₆₀ FNO ₂	78	77,98	10,61	2,46
	569,88		77,58	10,76	2,79
15	C ₃₆ H ₅₈ Cl ₂ N ₂ O ₂	76	69,54	9,40	4,51
	621,76		69,14	9,74	4,37
16	C ₂₉ H ₅₃ NO ₃	64	75,11	11,52	3,02
	463,74		75,42	11,19	3,24

^a Rendimento do produto isolado.

4.2. Dados de RMN ^1H e ^{13}C

A série dos líquidos iônicos **5-9**, **11,12** e **14-16** também foi caracterizada por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Esta série apresentou dados de RMN ^1H e ^{13}C correspondente às estruturas propostas, conforme demonstrado na **Tabela 28**. Para realizar a atribuição dos sinais de RMN destes compostos, foram feitas as amostras dos sais precursores, as quais foram posteriormente comparadas aos espectros dos produtos.

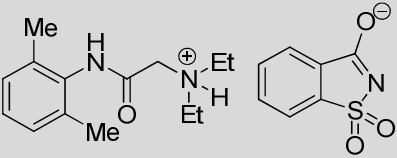
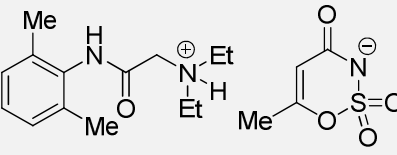
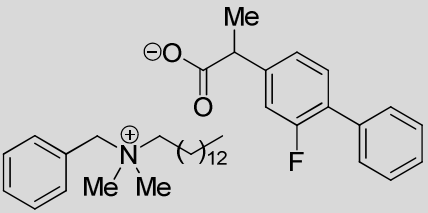
Tabela 28. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C dos líquidos iônicos **5-9**, **11,12** e **14-16**.

Comp.	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm), J _{HH} (Hz)	RMN ¹³ C, δ (ppm), J _{CF} (Hz)
5 ^b		1,06 (t, 6H, Me), 1,40 (d, 3H, Me), 2,12 (s, 6H, Me-Ar), 2,61 (q, 4H, CH ₂), 3,12 (s, 2H, CH ₂ N ⁺), 3,76 (q, 1H, CH), 7,05 (s, 3H, H-Ar), 7,11-7,36 (m, 2H, H-Ar), 7,39-7,54 (m, 6H, H-Ar), 9,15 (bs, 1H, NH).	12,1 (2Me), 18,1 (Me-Ar), 18,2 (Me), 44,1 (CH), 48,0 (2CH ₂), 56,8 (COCH ₂), 115,1 (d, J _{C-F} = 115, C-Ar), 124,0, 126,3, 127,6, 128,6, 128,7, 130,6, 135,1, 135,2, 143,1 (d, J _{C-F} = 7,72, C-Ar), 158,8 (d, J _{C-F} = 245,8, C-Ar), 169,9 (NHCO), 174,8 (CO ₂).
6 ^b		1,07 (t, 6H, Me), 2,12 (s, 6H, Me-Ar), 2,64 (q, 4H, CH ₂), 3,18 (s, 2H, CH ₂ N ⁺), 3,67 (s, 2H, CH ₂), 6,28 (dd, 1H, H-Ar), 6,85 (td, 1H, H-Ar), 7,05 (s, 4H, H-Ar), 7,07-7,20 (m, 2H, H-Ar), 7,38 (bs, 1H, NH- Ar), 7,51 (d, 2H, H-Ar), 9,19 (bs, 1H, NHCO).	11,9 (2Me), 18,1 (Me-Ar), 38,1 (CH ₂ -Ar) 48,0 (2CH ₂), 56,6 (COCH ₂), 115,9, 120,7, 124,2, 125,4, 126,3, 127,4, 127,6, 129,2, 129,9, 130,8, 135,1, 142,7, 169,2 (NHCO), 173,4 (CO ₂).
7 ^b		1,10 (t, 6H, 2Me), 2,14 (s, 6H, 2Me-Ar), 2,71 (q, 4H, 2CH ₂), 3,29 (s, 2H, CH ₂), 6,88 (ddd, 1H, H-Ar), 7,07 (bs, 3H, H-Ar), 7,29-7,34 (m, 2H, H-Ar), 7,40-7,45 (ddd, 1H, H-Ar), 7,50-7,53 (m, 3H, H-Ar), 7,95 (dd, 1H, H-Ar), 9,31 (bs, 1H, NH)	11,3 (2Me), 17,8 (2Me-Ar), 47,7 (2CH ₂), 55,8 (CH ₂ - CO), 114,4, 115,4 (q, J = 4), 115,7, 117,7 (q, J = 4), 118,4, 122,9, 126,0, 127,3, 129,7, 130,1, 130,2, 131,6, 133,1, 134,6, 134,7, 141,9, 144,8 (C-Ar), 168,3 (CO), 169,4 (CO ₂)

^a Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER Advance 300 (300,13 para ¹H e 75,47 MHz para ¹³C).

^b Espectro registrado em DMSO-d₆ como solvente.

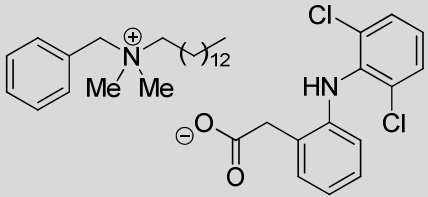
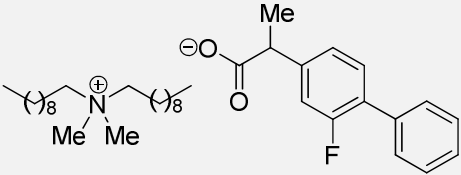
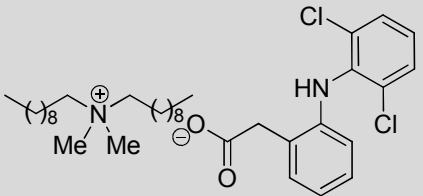
Tabela 28. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C dos líquidos iônicos **5-9**, **11,12** e **14-16** (Cont.).

Comp.	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm), J_{HH} (Hz)	RMN ¹³ C, δ (ppm), J_{CF} (Hz)
8^b		1,24 (t, 6H, 2Me), 2,17 (s, 6H, 2Me), 3,19 (q, 4H, 2CH ₂), 4,14 (s, 2H, CH ₂), 7,12 (bs, 3H, H-Ar Lidocaina), 7,56-7,60 (m, 2H, H-Ar), 7,64-7,66 (m, 2H, H-Ar), 9,51 (bs, 1H, NH), 9,93 (bs, 1H, ⁺ NH).	9,4 (2Me), 18,4 (2Me-Ar), 48,9 (2CH ₂), 53,3 (CH ₂ - CO), 119,5, 122,9, 127,4, 128,3, 131,4, 131,9, 134,0, 135,1, 135,4, 145,6 (C-Ar), 164,1 (C=O), 168,1 (C=N).
9^b		1,24 (t, 6H, 2Me), 1,90 (d, $J = 1$, 3H, Me vinylic), 2,17 (s, 6H, 2Me), 3,17 (q, 4H, 2CH ₂), 4,09 (s, 2H, CH ₂), 5,28 (d, $J = 1$, 1H, H vinílico), 7,12 (bs, 3H, H-Ar), 9,49 (bs, 1H, NH), 9,89 (bs, 1H, ⁺ NH).	9,5 (2Me), 18,4 (2Me-Ar), 19,8 (Me), 48,8 (2CH ₂), 53,5 (CH ₂ CO), 102,4 (C α), 127,4, 128,3, 134,1, 135,4 (C-Ar), 160,1 (C β), 164,4 (NC=O), 168,2 (C=O).
11^b		0,85 (t, 3H, Me), 1,24-1,28 (m, 22H, CH/11CH ₂), 1,76 (bs, 2H, CH ₂), 2,95 (s, 6H, NMe ₂), 3,23-3,28 (m, 2H, CH ₂ N ⁺), 3,35 (q, 1H, CH), 4,57 (s, 2H, PhCH ₂), 7,14-7,18 (m, 2H, H-Ar), 7,29-7,36 (m, 2H, H-Ar), 7,37-7,58 (m, 9H, H-Ar).	13,9 (Calquil), 19,8 (Me), 21,8, 22,1, 25,8, 28,5, 28,7, 28,8, 28,9, 29,0, 31,3 (Calquil), 48,5 (CH), 49,0 (NMe ₂), 63,3 (CH ₂ N ⁺), 66,0 (PhCH ₂), 114,7 (d, $J_{C-F} = 22$, C-Ar), 124,0, 124,6 (d, $J_{C-F} = 13$, C-Ar), 127,3, 128,3, 128,4, 128,6 (d, $J_{C-F} = 2,5$, C-Ar), 129,5 (d, $J_{C-F} = 4$, C-Ar), 130,1, 132,9, 135,5, 148,4 (d, $J_{C-F} = 7$, C-Ar), 158,7 (d, $J_{C-F} = 244$, C-Ar), 174,5 (CO ₂).

^a Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER Advance 300 (300,13 para ¹H e 75,47 MHz para ¹³C).

^b Espectro registrado em DMSO-*d*₆ como solvente.

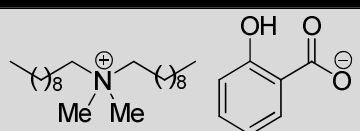
Tabela 28. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C dos líquidos iônicos **5-9**, **11,12** e **14-16** (Cont.).

Comp.	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm), J _{HH} (Hz)	RMN ¹³ C, δ (ppm), J _{CF} (Hz)
12 ^b		0,84 (t, 3H, Me), 1,22 (s, 24H, 12CH ₂), 1,74 (bs, 2H, CH ₂), 2,92 (s, 6H, 2CH ₃), 3,19-3,24 (m, 2H, CH ₂ N ⁺), 3,43 (s, 2H, CH ₂), 4,50 (s, 2H, CH ₂), 6,24 (d, 1H, H-Ar), 6,76 (td, 1H, H-Ar), 6,93 (td, 1H, H-Ar), 7,08 (d, 2H, H-Ar), 7,41-7,55 (m, 7H, H-Ar), 9,73 (bs, 1H, NH).	14,3, 22,2, 22,4, 26,2, 28,9, 29,0, 29,2, 29,3, 29,3, 29,9, 31,6 (Calquil), 43,9 (CH ₂ CO ₂), 49,4 (2CH ₃), 63,6 (CH ₂ N ⁺), 66,6 (PhCH ₂), 115,9, 120,3, 124,3, 126,2, 128,2, 128,4, 129,2, 129,3, 129,4, 130,5, 130,6, 133,3, 138,3, 143,5 (C-Ar), 174,8 (CO ₂).
14 ^b		0,86 (t, 6H, 2CH ₃ -terminal), 1,25-130 (m, 31H, 7CH ₂ /CH ₃), 1,62 (bs, 4H, 2CH ₂), 2,98 (s, 6H, NMe ₂), 3,19-3,25 (m, 4H, ⁺ N(CH ₂) ₂), 3,50-3,57 (q, 1H, CH), 7,15-7,19 (m, 2H, H-Ar), 7,34-7,52 (m, 6H, H-Ar).	14,3, 19,6, 22,0, 22,5, 26,1, 28,8, 29,0, 29,2, 29,3, 31,6 (Calquil), 47,1 (CH), 50,3 (NMe ₂), 63,2 (⁺ NCH ₂) ₂), 115,2 (d, J _{C-F} = 23, C-Ar), 124,4 (d, J _{C-F} = 3, C-Ar), 125,7, 125,8, 127,8, 128,8, 128,9, 129,0, 130,3 (d, J _{C-F} = 4, C-Ar), 152,1, 160,7 (C-Ar), 175,3 (C=O).
15 ^b		0,85 (t, 6H, 2CH ₃ -terminal), 1,24 (s, 28H, 7CH ₂), 1,61 (bs, 4H, 2CH ₂), 2,98 (s, 6H, NMe ₂), 3,19-3,22 (m, 4H, ⁺ N(CH ₂) ₂), 3,25 (s, 2H, CH ₂ CO), 6,23 (dd, 1H, H-Ar), 6,72 (td, 1H, H-Ar), 6,92 (td, 1H, H-Ar), 7,02-7,08 (m, 2H, H-Ar), 7,43 (d, 2H, H-Ar), 10,27 (bs, 1H, H-Ar).	14,3, 22,0, 22,5, 26,1, 28,8, 29,0, 29,2, 29,3, 31,6, (C alquil), 44,8 (CH ₂ CO), 50,3 (NMe ₂), 63,1 (⁺ NCH ₂) ₂), 115,8, 120,0, 124,1, 125,9, 128,7, 129,3, 129,4, 130,4, 138,6, 143,7 (C-Ar), 174,1 (C=O).

^a Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER Advance 300 (300,13 para ¹H e 75,47 MHz para ¹³C).

^b Espectro registrado em DMSO-*d*₆ como solvente.

Tabela 28. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C dos líquidos iônicos **5-9**, **11,12** e **14-16** (Cont.).

Comp.	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm), J _{HH} (Hz)	RMN ¹³ C, δ (ppm), J _{CF} (Hz)
16 ^b		0,86 (t, 6H, 2CH ₃ -terminal), 1,25 (s, 28H, 7CH ₂), 1,62 (bs, 4H, 2CH ₂), 2,99 (s, 6H, NMe ₂), 3,19-3,25 (m, 4H, ⁺ N(CH ₂) ₂), 6,53-6,60 (m, 2H, H-Ar), 7,10 (td, 1H, H-Ar), 7,64 (dd, 1H, H-Ar).	14,3, 22,0, 22,5, 26,1, 28,8, 29,0, 29,2, 29,3, 31,6, (C alquil), 50,3 (NMe ₂), 63,1 (⁺ NCH ₂) ₂), 116,0, 116,1, 121,0, 130,2, 131,5, 163,5 (C-Ar), 171,5 (C=O).

^a Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER Advance 300 (300,13 para ¹H e 75,47 MHz para ¹³C).

^b Espectro registrado em DMSO-*d*₆ como solvente.

Conclusões

IV. CONCLUSÕES

Considerando os resultados apresentados neste trabalho foi possível concluir que:

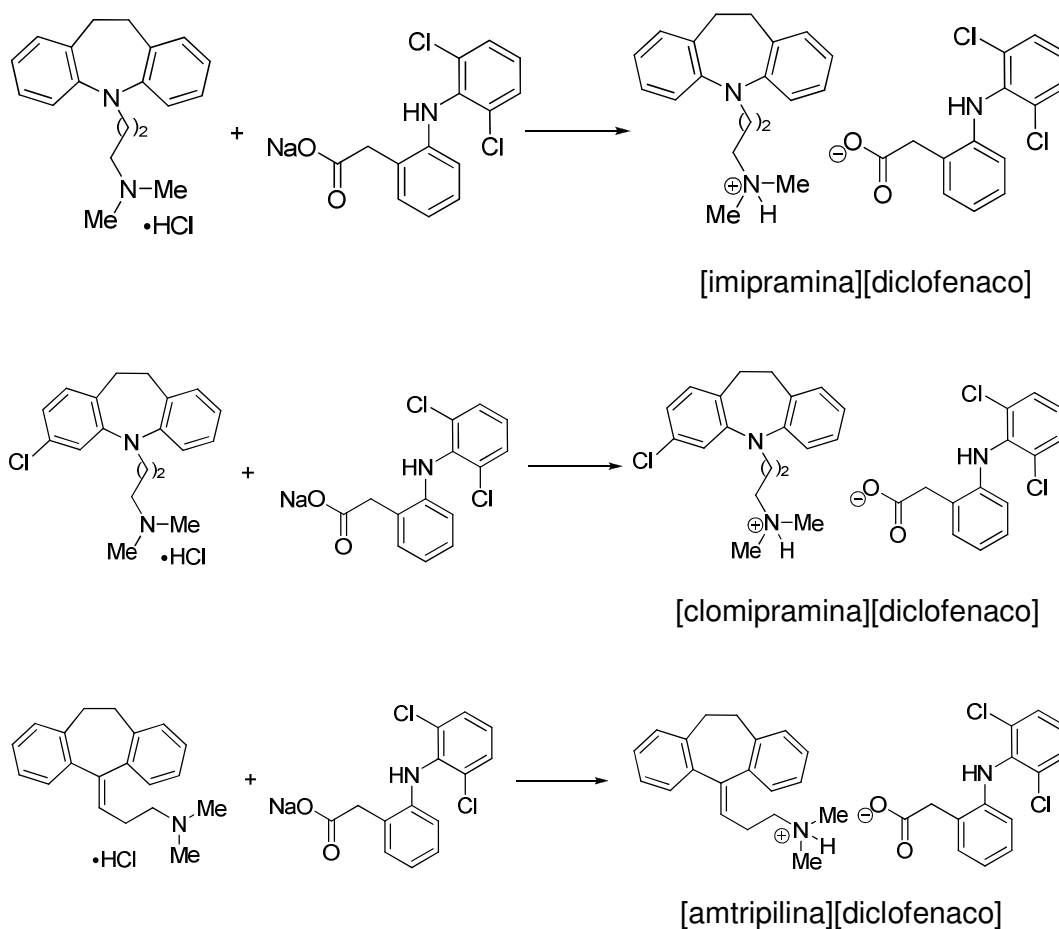
- (i) A reação de ciclocondensação entre β -enaminonas e 2-hidroxiethylidrazina mostrou ser um bom método para a síntese altamente regioseletiva de uma série de 1-hidroxiethyl-1*H*-pirazóis, os quais foram obtidos em bons rendimentos. A utilização do líquido iônico [BMIM][BF₄] como meio reacional para a síntese dos 1-hidroxiethyl-1*H*-pirazóis se mostrou eficaz, uma vez que levou a uma grande redução do tempo de reação quando comparado com o tempo necessário pelo método que utilizou solvente molecular, neste caso, o etanol, além de ser o meio mais ambientalmente seguro. Além disso, foi possível observar que o melhor catalisador para esta reação foi o BF₃•OEt₂, enquanto que o HCl, foi mais eficaz quando etanol foi utilizado como solvente. Esta série de pirazóis foi obtida como isômero-1,5, o qual foi atribuído através da fragmentação de massas.
- (ii) Já a reação de ciclocondensação entre β -enaminonas e 1-pentafluorfenilidrazina também foi um método eficaz para a síntese de uma série de 1-pentafluorfenil-1*H*-pirazóis, os quais foram obtido em bons rendimentos. Esta série de compostos também foi sintetizada tanto em líquido iônico quanto em água. Neste caso não foi observado uma diferença significativa em termos de rendimentos dos produtos e tempo de reação, os quais foram similares em ambos solventes. Com base nos experimentos de difração de raios-X dos compostos **3f,g,h** foi possível determinar que os 1-pentafluorfenil-1*H*-pirazóis foram obtidos como isômero-1,5.
- (iii) De maneira geral, pode se afirmar que as reações realizadas em líquidos iônicos tornam a síntese mais economicamente viável, visto que os líquidos iônicos foram utilizados em quantidades estequiométricas.

- (iv) A síntese de novos líquidos iônicos contendo componentes farmacologicamente ativos mostrou ser uma rota viável para a produção de novos compostos contendo duas atividades farmacológicas distintas em um mesmo produto. Neste caso, foram utilizados sais precursores com renomada atividade analgésica, bactericida e anestésica, além de dois açúcares que também foram utilizados. Através desta rota foi possível a obtenção de uma série de líquidos iônicos em rendimentos moderados a bons.

Sugestões para Continuidade do Trabalho

V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

A partir desta tese e pelo que foi observado na literatura para a síntese de líquidos iônicos contendo componentes farmacologicamente ativos, sugere-se que este trabalho continue em direção à síntese dos referidos compostos contendo características promissoras, como a combinação de antidepressivos tricíclicos (imipramina, clomipramina, amitriptilina, entre outros) e um componente analgésico (diclofenaco), como demonstrado no esquema abaixo.



Esquema 19

Parte Experimental

VI. PARTE EXPERIMENTAL

1. Equipamentos

1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C), BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C), disponíveis no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria – UFSM. Também foi utilizado um equipamento BRUKER Advance 300 (300,13 para ^1H e 75,47 MHz para ^{13}C), disponível no Centro de Química Orgânica Lora Tamayo (CENQUIOR) do Consejo Superior de Investigaciones Científicas - CSIC.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solventes, utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D do solvente; largura de pulso 9,9 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ^1H e 0,17994 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração de 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solventes, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D do solvente; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32

para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à 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 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 μL , com injeção de 1 μL ; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

1.3. Ponto de Fusão

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

1.4. Análise Elementar

As análises elementares para os compostos **2,3** foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo. Já as análises elementares para os compostos **5-9, 11, 12, 14-16** foram realizadas em um analisador Heraeus CHN-O-Rapid, no Centro de Química Orgânica Lora Tamayo (CENQUIOR) do Consejo Superior de Investigaciones Científicas - CSIC.

1.5. Difractometria de Raios-X

A análise de difração de Raios-X dos compostos **3f-h** foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97 [69]. 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 restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa Ortep3 for Windows [70].

1.6. Análise Termogravimétrica (TGA)

A análise termogravimétrica foi realizada em uma termobalança Mettler TA instruments TG50 sob atmosfera de nitrogênio. Amostras entre 5 e 10 mg foram colocadas em uma cápsula de platina, a qual foi aquecida até 800 °C, em uma taxa de 10 °C/min. Este equipamento é pertencente ao Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros (ICTP), localizado no Centro de Química Orgánica Lora Tamayo (CENQUIOR) do Consejo Superior de Investigaciones Científicas - CSIC.

1.7. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

As transições térmicas foram determinadas através de um equipamento de DSC Mettler TA-4000, acoplado a um computador com software TA-72 para análise térmica. A taxa de aquecimento e resfriamento foi mantida a 10 °C/min. Este equipamento é pertencente ao Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros (ICTP), localizado no Centro de Química Orgánica Lora Tamayo (CENQUIOR) do Consejo Superior de Investigaciones Científicas - CSIC.

2. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação, foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório [71].

3. Técnicas de Síntese

3.1. Procedimento geral para a síntese dos líquidos iônicos [BMIM][BF₄], [BMIM][Br], [BMIM][OH], [HMIM][HSO₄] e [BPy][BF₄]

Os líquidos iônicos [BMIM][BF₄], [BMIM][Br], [BMIM][OH], [HMIM][HSO₄] e [BPy][BF₄] foram sintetizados conforme descrito na literatura por Wasserscheid e *co-workers* [28,72].

3.2. Procedimento geral para a síntese das β-dimetilaminovinil cetonas 1a-l

A um balão conectado a um Dean-Stark e este a um condensador de refluxo, foi adicionado a cetona (20 mmol), *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (24 mmol), tolueno seco (10 mL) e BF₃•OEt₂ (3 gotas). A reação foi mantida em refluxo por 24 horas. Após o término do tempo reacional o solvente foi evaporado em evaporador rotatório a pressão reduzida, e os sólidos obtidos foram recristalizados em hexano [73].

3.3. Procedimento geral para a síntese dos 2-hidroxiethylpirazóis 2a-i,k-l em líquido iônico

A um balão conectado a um condensador de refluxo, foi adicionado a β-enaminona **1a-i,k-l** (1 mmol), 2-hidroxiethylidrazina (1,2 mmol), Líquido Iônico (1 mmol) e o BF₃•OEt₂ (10 mol%). Posteriormente essa mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 90°C durante 1-3 horas. Depois de completado o tempo reacional, foi adicionado diclorometano (5 mL) e a mistura resultante foi lavada com

água destilada (3 × 5 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos 2-hidroxiethylpirazóis **2a-i,k-l** desejados de forma pura. A recuperação do líquido iônico é realizada através da evaporação da água utilizada na etapa de extração, seguido de purificação com diclorometano e éter etílico.

3.4. Procedimento geral para a síntese dos 2-hidroxiethylpirazóis 2a-i,k-l em etanol

A um balão conectado a um condensador de refluxo, foi adicionado a β-enaminona **1a-i,k-l** (1 mmol), 2-hidroxiethylidrazina (1,2 mmol), HCl conc. (10 mol%) em etanol seco (3 mL). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo durante 1,5-16 horas. Após este período, o etanol foi evaporado e diclorometano (5 mL) foi adicionado a mistura resultante, a qual foi subsequentemente lavada com água destilada (3 × 5 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos 2-hidroxiethylpirazóis **2a-i,k-l** desejados de forma pura.

3.5. Procedimento geral para a síntese dos 1-pentafluorfenilpirazóis 3a-h,j-k em líquido iônico

A um balão conectado a um condensador de refluxo, foi adicionado a β-enaminona **1a-h,j-k** (1 mmol), 1-pentafluorfenilidrazina (1,2 mmol), Líquido Iônico (1 mmol) e o HCl conc. (10 mol%). Posteriormente essa mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 90°C durante 1,5 hora. Depois de completado o tempo reacional, foi adicionado diclorometano (5 mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada (3 × 5 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos 1-pentafluorfenilpirazóis **3a-h,j-k** desejados de forma pura. A recuperação do líquido iônico é realizada através

da evaporação da água utilizada na etapa de extração, seguido de purificação com diclorometano e éter etílico

3.6. Procedimento geral para a síntese dos 1-pentafluorfenilpirazóis 3a-h,j-k em água

A um balão conectado a um condensador de refluxo, foi adicionado a β -enaminona **1a-h,j-k** (1 mmol), 1-pentafluorfenilidrazina (1,2 mmol), HCl conc. (10 mol%) em água (3 mL). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo durante 1,5 hora. Após este período, o produto foi extraído com diclorometano (3 \times 5 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos 2-hidroxietilpirazóis **3a-h,j-k** desejados de forma pura.

3.7. Procedimento geral para a síntese dos líquidos iônicos 5-7

Em um balão foi adicionado o hidrocloreto de lidocaína monoidratada (1 mmol) e o respectivo carboxilato (diclofenaco sódico, flurbiprofenato sódico ou flufenamicato de sódio) (1 mmol), em uma solução de acetona e água 1:1 v/v (2 mL). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas. Após este período, a mistura remanescente foi adicionada 2 mL de água e a solução extraída com diclorometano (3 \times 5 mL). A fase orgânica foi então lavada sucessivamente com água destilada até que nenhum íon cloreto fosse detectado através do teste do nitrato de prata. Após, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos líquidos iônicos **5-7** desejados de forma pura.

3.8. Procedimento geral para a síntese dos líquidos iônicos 8,9

Em um balão foi adicionado o hidrocloreto de lidocaína monoidratada (1 mmol) e o respectivo carboxilato (sacarinato de sódio ou acesulfamato de potássio) (1 mmol), em água (2 mL). A mistura reacional foi agitada e aquecida a uma

temperatura de 60°C. Após este período, a mistura remanescente foi extraída com diclorometano (3 × 5 mL). A fase orgânica foi então lavada sucessivamente com água destilada até que nenhum íon cloreto fosse detectado através do teste do nitrato de prata. Após, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos líquidos iônicos **8,9** desejados de forma pura.

3.9. Procedimento geral para a síntese dos líquidos iônicos 11,12

Em um balão foi adicionado o cloreto de benzalcônio (1 mmol) e o respectivo carboxilato (flurbiprofenato sódico, diclofenaco sódico ou flufenamicato de sódio) (1 mmol), em uma solução de acetona e água 1:1 v/v (2 mL). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas. Após este período, a mistura remanescente foi adicionada 2 mL de água e a solução extraída com diclorometano (3 × 5 mL). A fase orgânica foi então lavada sucessivamente com água destilada até que nenhum íon cloreto fosse detectado através do teste do nitrato de prata. Após, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos líquidos iônicos **11,12** desejados de forma pura.

3.10. Procedimento geral para a síntese dos líquidos iônicos 14-16

Em um balão foi adicionado o brometo de didecilmônio (1 mmol) e o respectivo carboxilato (flurbiprofenato sódico, diclofenaco sódico ou salicilato de sódio) (1 mmol), em água (2 mL). A mistura reacional foi agitada e refluxada durante 16 horas. Após este período, a mistura remanescente foi extraída com diclorometano (3 × 5 mL). A fase orgânica foi então lavada sucessivamente com água destilada até que nenhum íon cloreto fosse detectado através do teste do nitrato de prata. Após, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de

um evaporador rotatório levando a obtenção dos líquidos iônicos **14-16** desejados de forma pura.

Referências Bibliográficas

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] (a) Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Katritzky, A.R., Rees, C.W., Eds.; Pergamon Press: New York, 1984; Vol. 6, pp 235–332. (b) Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scrive, E.F.V., Eds.; Pergamon: New York, 1996; Vol. 1-8; (c) Balaban, A.T.; Oniciu, D.C.; Katritzky, A.R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777 (d) Martins, M.A.P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391; (e) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E.S.; Nenajdenko, V.G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
- [2] (a) Ghose, A.K.; Viswanadhan, V.N.; Wendoloski, J.J. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55. (b) Xu, J.; Stevenson, J. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2000**, *40*, 1177.
- [3] (a) Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1936; (b) Selvam, C.; Jachak, S.M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793; (c) Sing, S.P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *11*, 27; (d) Djuric, S.W.; Bmaung, N.Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J.R.; madar, D.J.; Sciotti, R.J.; Tu, N.P.; Wagenaar, F.L.; Wiedman, P.E.; Zhou, X.; Ballaron S.; Bauch, J.; Chen, Y.- W.; Chiou, X.G.; Fey, T.; Gauvin, D.; Gubbins, E.; Hsieh, G.C.; Marsch, K.C.; Mollison, K.W.; Pong, M.; Shaughnessy, T.K. Sheets, M.P.; Smith, M.; Trevillyan, J.M.; Warrior, U.; Wegner, C.D.; Carter, G.W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2975; (e) Woodart, S.S.; Hamper, B.C.; Moedritzer, K.; Rogers, M. D.; Mischke, D.A.; Dutra, G. A. (Monsanto Co.), Chem. Abstr. **1995**, *122*, 1116.
- [4] Ferraz, H.M.C.; Gonçalo, E.R.S. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 957.
- [5] Martins, M.A.P.; Frizzo, C.P.; Moreira, D.N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015.
- [6] Dean, P.M.; Turanjanin, J.; Yoshizawa-Fujita, M.; MacFarlane, D.R.; Scott, J.L. *Cryst. Growth Design* **2009**, *9*, 1137.
- [7] Vippagunta, S.R.; Brittain, H.G.; Grant, D.J.W. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *48*, 3.
- [8] (a) Byrn, S.R.; Pfeiffer, R.R.; Stowell, J.G. Solid State Chemistry of Drugs; SSCI, West Lafayette, **1999**. (b) Hancock, B.C.; Zografi, G. *J. Pharm. Sci.* **1997**, *86*, 1.
- [9] Borka, L.; Halebian, J.K. *Acta Pharm. Jugosl.* **1990**, *40*, 71.
- [10] Stanovnik, B.; Svete, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433.

- [11] (a) Elassar, A.-Z.A.; El-Khair, A.A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463. (b) Ferraz, H.M.C.; Pereira, F.L.C. *Quim. Nova* **2004**, *27*, 89.
- [12] Lemke, T.L.; Sawhney, K.N. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1335.
- [13] (a) Lu, Z.; Costa, J.S.; Roubeau, O.; Mutikainen, I.; Turpeinen, U.; Teat, S.J.; Gamez, P.; Reedijk, J. *Dalton Trans.* **2008**, 3567. (b) Lee, C.S.; Allwine, D.A.; Barbachyn, M.R.; Grega, K.C.; Dolak, L.A.; Ford, C.W.; Jensen, R.M.; Seest, E.P.; Hamel, J.C.; Schaadt, R.D.; Stapert, D.; Yagi, B.H.; Zurenkoc, G.E.; Genina, M.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3243.
- [14] 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.
- [15] Otero, I.; Feist, H.; Herrera, L.; Michalik, M.; Quincoces J.; Peseke, K. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 104.
- [16] Shchegolkov, E.V.; Burgart, Ya.V.; Khudina, O.G.; Saloutin, V.I.; Chupakhin, O.N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, *53*, 2584.
- [17] Kim, J.; Song, H.; Park, S.B. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3815.
- [18] Park, S.O.; Kim, J.; Koh, M.; Park, S.B. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 315.
- [19] (a) Song, L.-P.; Zhu, S.-Z. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 201. (b) Singha, S.P.; Kumar, D.; Jones, B.G.; Threadgill, M.D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199.
- [20] Bustos, C.; Schott, E.; Ríos, M.; Sánchez, C.; Cárcamo, J.-G. *J. Chil. Chem. Soc.* **2009**, *54*, 267.
- [21] Černuchová, P.; Vo-Thanh, G.; Milata, V.; Loupy, A.; Jantová, S.; Theiszová, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5379.
- [22] Song, L.-p.; Chua, Q.-l.; Zhu, S.-z. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 107.
- [23] (a) Bonacorso, H.G.; Porte, L.M.F.; Cechinel, C.A.; Paim, G.R.; Deon, E.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392. (b) Bonacorso, H.G.; Porte, L.M.F.; Paim, G.R.; Luz, F.M.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3759. (c) Moura, S.; Flores, A.F.C.; Paula, F.R.; Pinto, E.; Machado, P.; Martins, M.A.P. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 91.

- [24] Khlebnicova, T.S.; Isakova, V.G.; Lakhvich, F.A.; Kurman, P.V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2008**, *44*, 301.
- [25] Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3773;
- [26] Seddon, K.R. In *Molten Salt Chemistry*; Mamantov, G., Marassi, R., Eds.; Reidel Publishing Co.: Dordrecht, The Netherlands, **1987**.
- [27] Oliver-Bourbigou, H.; Magna, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182*, 419.
- [28] Wasserscheid, P.; Welton, T. Eds. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH Verlag, Stuttgart, **2002**.
- [29] Wilkes, J.S.; Levisky, J.A.; Wilson, R.A.; Hussey, C.L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263.
- [30] Wilkes, J.S.; Zaworotko, M.J. *Chem. Commun.* **1992**, 965.
- [31] Davis Jr., J.H. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1072.
- [32] Visser, A.E.; Swatloski, R.P.; Reichert, W.M.; Mayton, R.; Sheff, S.; Wierzbicki, A.; Davis Jr., J.H.; Rogers, R.D. *Chem. Commun.* **1992**, 965.
- [33] (a) Dalko, P.I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. (b) Schreiner, P.R. *Chem Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289.
- [34] Welton, T. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2459; (b) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071.
- [35] (a) Xiao, Y.; Sanjay, V.M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3609; (b) Mali, K.S.; Dutt, G.B.; Mukherjee, T. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 174504.
- [36] Aki, S.N.V.K.; Brennecke, J.F.; Samanta, A. *Chem. Commun.* **2001**, 413.
- [37] (a) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Ott, M.; Weingärtner, H. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 17028; (b) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Weingärtner, H. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 5824.
- [38] Marsh, K.N.; Boxall, J.A.; Lichtenthaler, R. *Fluid Phase Equilib.* **2004**, *219*, 93.
- [39] (a) Ingold, C.K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed; Cornell University Press: Ithaca, **1969**; (b) Hughes, D.E.; Ingold, C.K. *J. Chem. Soc.* **1935**, 244.

- [40] Borra, E.F.; Seddiki, O.; Angel, R.; Eisenstein, D.; Hickson, P.; Seddon, K.R.; Worden, S.P. *Nature* **2007**, *447*, 979.
- [41] Hough, W.L.; Rogers, R.D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 2262.
- [42] Pernak, J.; Skrzypezak, A.; Lota, G.; Frackowiak, E. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3106.
- [43] (a) Davis Jr., J.H.; Fox, P.A. *Chem. Commun.* **2003**, 1209. (b) Nishi, N.; Kawakami, T.; Shigematsu, F.; Yamamoto, M.; Kakiuchi, T. *Green Chem.* **2006**, *8*, 349.
- [44] Smiglak, M.; Reichert, W.M.; Holbrey, J.D.; Wilkes, J.S.; Sun, L.; Thrasher, J.S.; Kirichenko, K.; Singh, S.; Katritzky, A.R.; Rogers, R.D. *Chem. Commun.* **2006**, 2554.
- [45] Lucas, E.F.; Soares, B.G.; Monteiro, E.E.C. *Caracterização de Polímeros: Determinação de Peso Molecular e Análise Térmica*; E-Papers: Rio de Janeiro, 2001.
- [46] Kosmulski, M.; Gustafsson, J.; Rosenholm, J.B. *Thermochim. Acta* **2004**, *412*, 47.
- [47] Ngo, H.L.; LeCompte, K.; Hargens, L.; McEwen, A.B. *Thermochim. Acta* **2000**, *357-358*, 97.
- [48] Yamaki, S.B.; Pedroso, A.G.; Atvars, T.D.Z. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 330.
- [49] The Merck Index, 13th ed., O'Neil, M.J.; Smith, A.; Heckelman, P.E.; Budavari, S. Eds. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., **2001**.
- [50] Geppi, M.; Guccione, S.; Mollica, G.; Pignatello, R.; Veracini, C. A. *Pharm. Res.* **2005**, *22*, 1544.
- [51] Nishi, N.; Kawakami, T.; Shigematsu, F.; Yamamoto, M.; Kakiuchi, T. *Green Chem.* **2006**, *8*, 349.
- [52] Hough, W.L.; Smiglak, M.; Rodríguez, H.; Swatloski, R.P.; Spear, S.K.; Daly, D.T.; Pernak, J.; Grisel, J.E.; Carliss, R.D.; Soutullo, M.D.; Davis Jr., J.H.; Rogers, R.D. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1429.

- [53] Goho, A. *The crystal form of a drug can be the secret to its success*, Science News, <http://www.sciencenews.org/articles/20040821/bob9.asp>, 2004, acessado no dia 01/12/2010.
- [54] Davis Jr.; J.H.; Fox, P.A. *Chem. Commun.* **2003**, 1209.
- [55] Legen, I.; Salobir, M.; Kerc, J. *Int. J. Pharm.* **2005**, *291*, 183.
- [56] Joshi, R.; Arora, V.; Desjardins, J.P.; Robinson, D.; Himmelstein, K.J.; Iversen, P.L. *Pharm. Res.* **1998**, *15*, 1189.
- [57] Hough-Troutman, W.L.; Smiglak, M.; Griffin, S.; Reichert, W.M.; Mirska, I.; Jodynis-Liebert, J.; Adamska, T.; Nawrot, J.; Stasiewicz, M.; Rogers, R.D.; Pernak, J. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 26.
- [58] Shelton, R.S.; Van Campen, M.G.; Tilford, C.H.; Lang, H.C.; Nisonger, L.; Bandelin, F.J.; Rubenkoenig, H.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *69*, 753.
- [59] (a) *Cationic Surfactants*, Richmond, J.M.; Dekker, M. Eds. New York, **1990**. (b) *Cationic Surfactants: Physical Chemistry*, Rubingh, D.N.; Holland, P.M.; Dekker, M. Eds. New York, **1991**.
- [60] Kwak, S.-W.; Lee, E.-J.; Song, M.-S.; Jung, G.-I.; Ha, J.-W. *PCT Int. Appl.*, 2 006 057 506, 2006.
- [61] Kuznetsov, Y.I.; Frolova, L.V.; Tomina, E.V. *Prot. Met. Phys. Chem. Surf.* **2006**, *42*, 215.
- [62] Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1399.
- [63] Kull, F.C.; Eisma, P.C.; Sylwestrowicz, H.D. *Appl. Environ. Microbiol.* **1961**, *9*, 538.
- [64] Liu, F.; Huang, L. *J. Controlled Release* **2002**, *78*, 259.
- [65] (a) Carter, E.B.; Culver, S.L.; Fox, P.A.; Goode, R.D.; Ntai, I.; Tickell, M.D.; Traylor, R.K.; Hoffman, N.W.; Davis Jr., J.H. *Chem. Commun.* **2004**, 630. (b) Pernak, J.; Stefaniak, F.; Weglewski, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 650. (c) Stasiewicz, M.; Fojutowski, A.; Kropacz, A.; Pernak, J. *Holzforschung* **2008**, *62*, 309.
- [66] Pernak, J.; Syguda, A.; Mirska, I.; Pernak, A.; Nawrot, J.; Pradzynska, A.; Griffin, S.T.; Rogers, R.D. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6817.

- [67] Niv, D.; Maltzman-Tseikhin, A.; Lang, E. *Pain Physician* **2004**, *7*, 239.
- [68] Pernak, J.; Skrzypczak, A.; Lota, G.; Frackowiak, E. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3106.
- [69] Sheldrick, G.M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, 1997.
- [70] Farrugia, L.J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.
- [71] Perrin, D.D; Armarego, L.F. Purification of Laboratory Chemicals, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press, New York, **1996**.
- [72] Fang, D.; Cheng, J.; Gong, K.; Shi, Q.-R.; Zhou, X.-L.; Liu, Z.-L. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 108.
- [73] Rosa, F.A.; Machado, P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 879.

ANEXO 1

Espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos sintetizados nesta tese

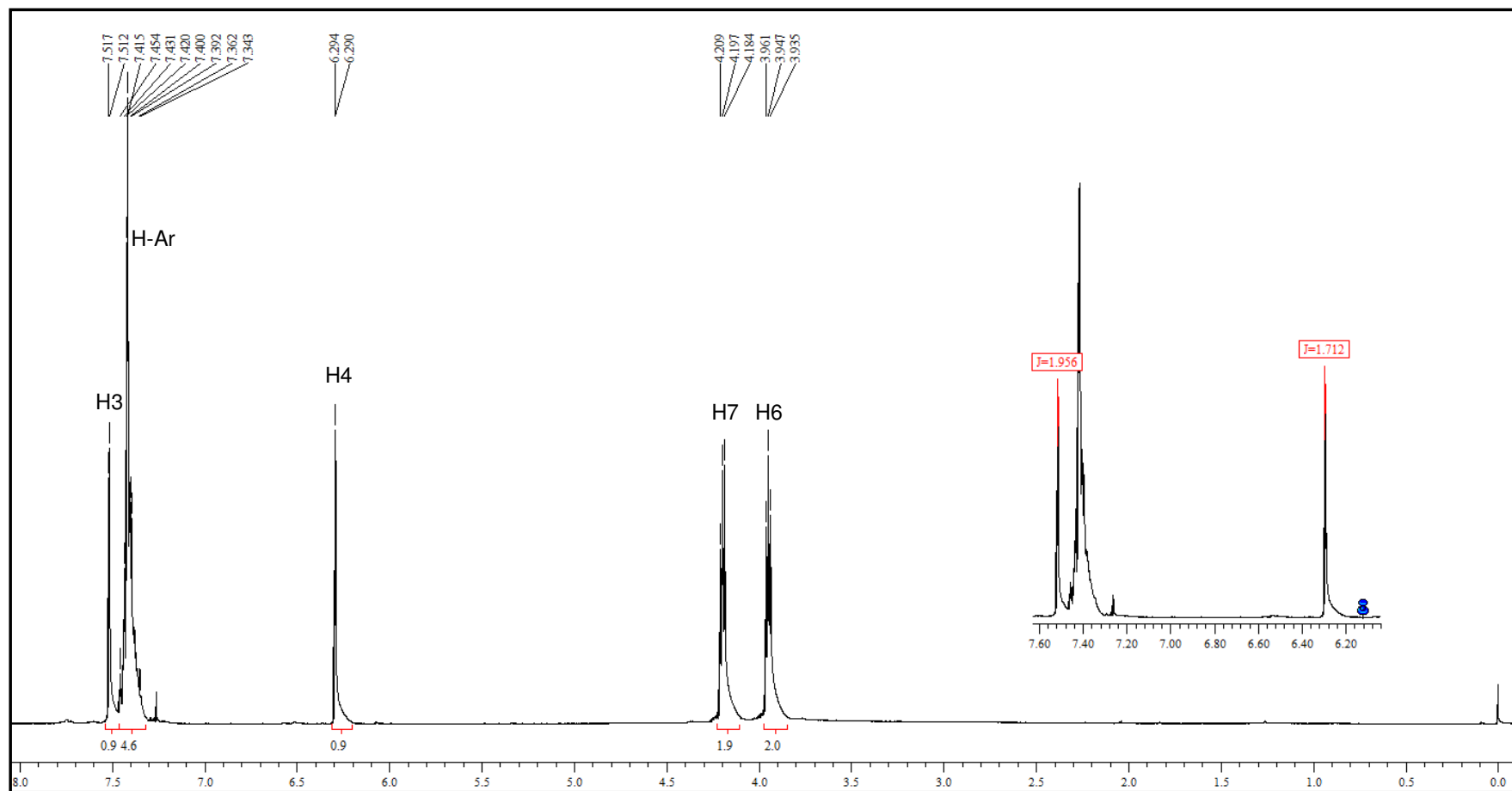


Figura 34. Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em CDCl_3 .

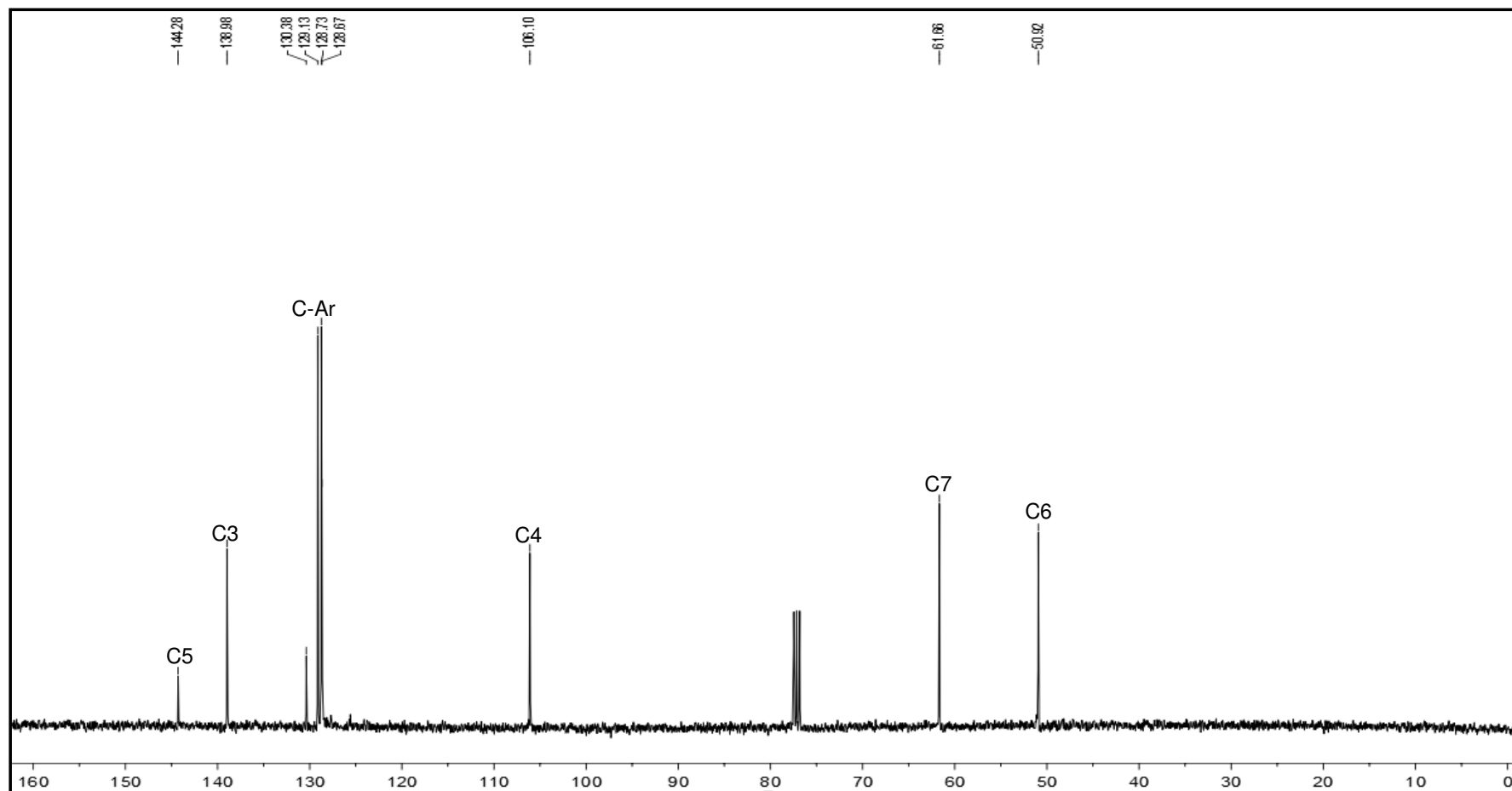


Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** em CDCl_3 .

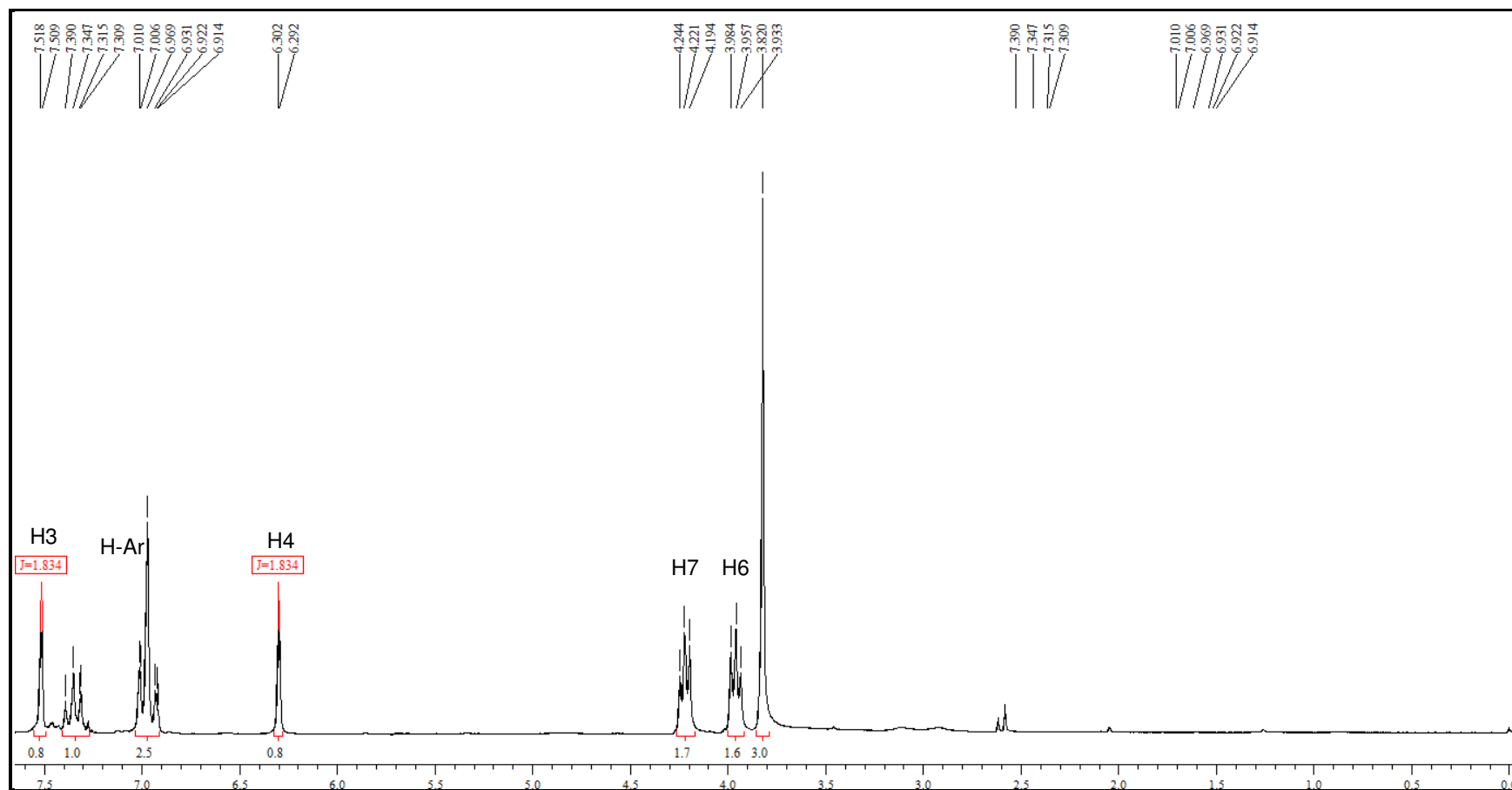


Figura 36. Espectro de RMN ^1H do composto **2b** em CDCl_3 .

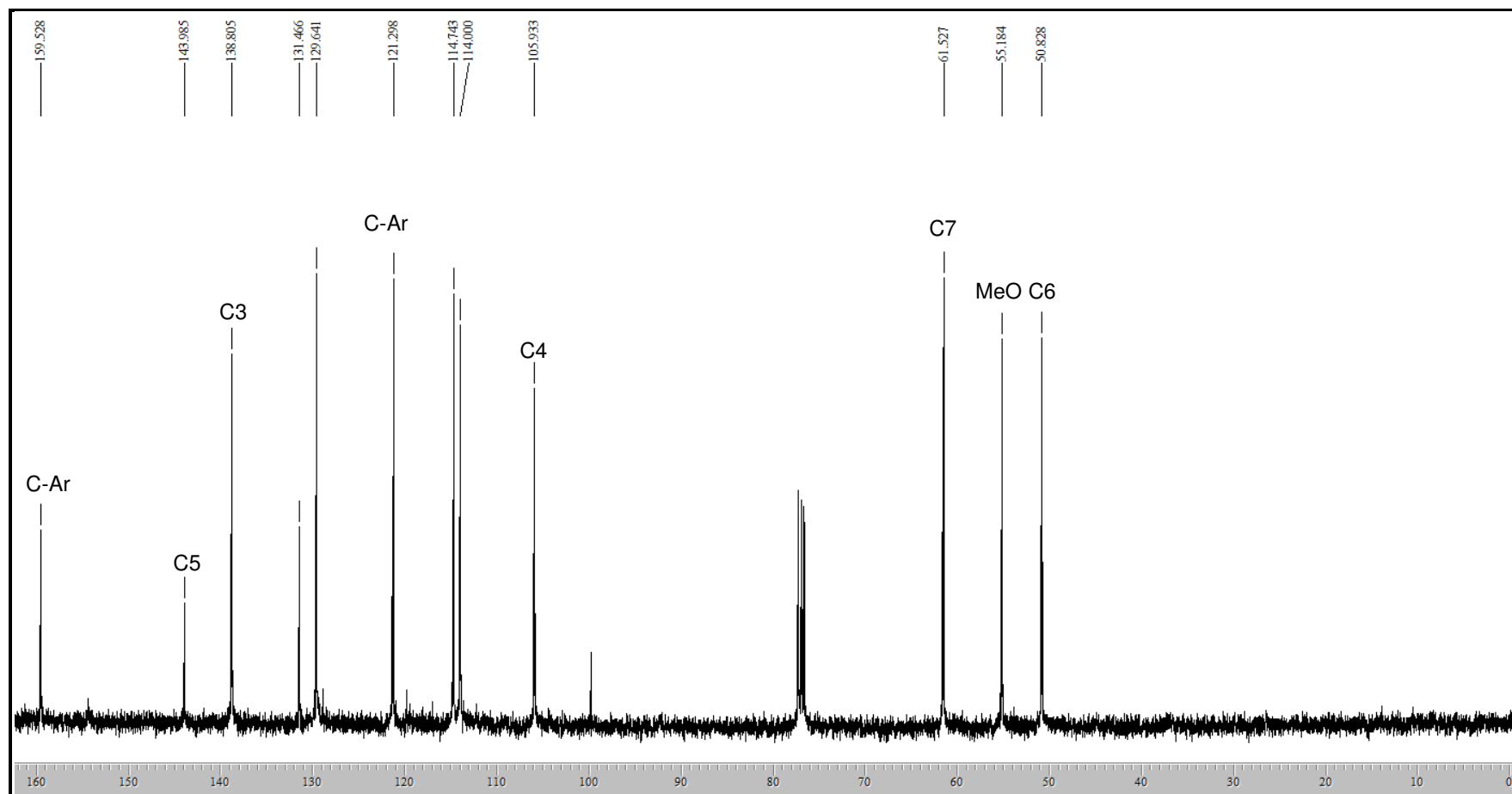


Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2b** em CDCl_3 .

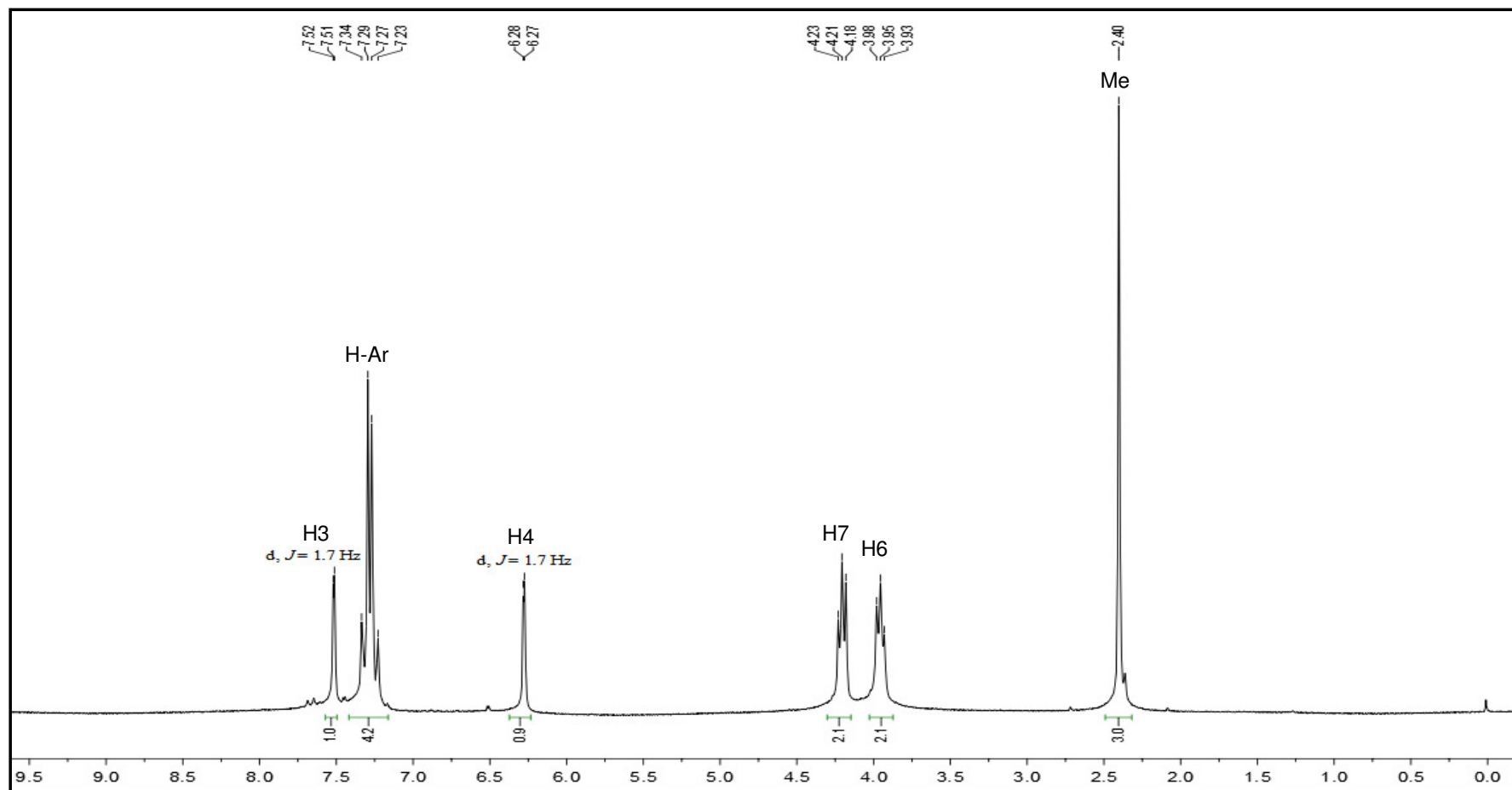


Figura 38. Espectro de RMN ¹H do composto **2c** em CDCl₃.

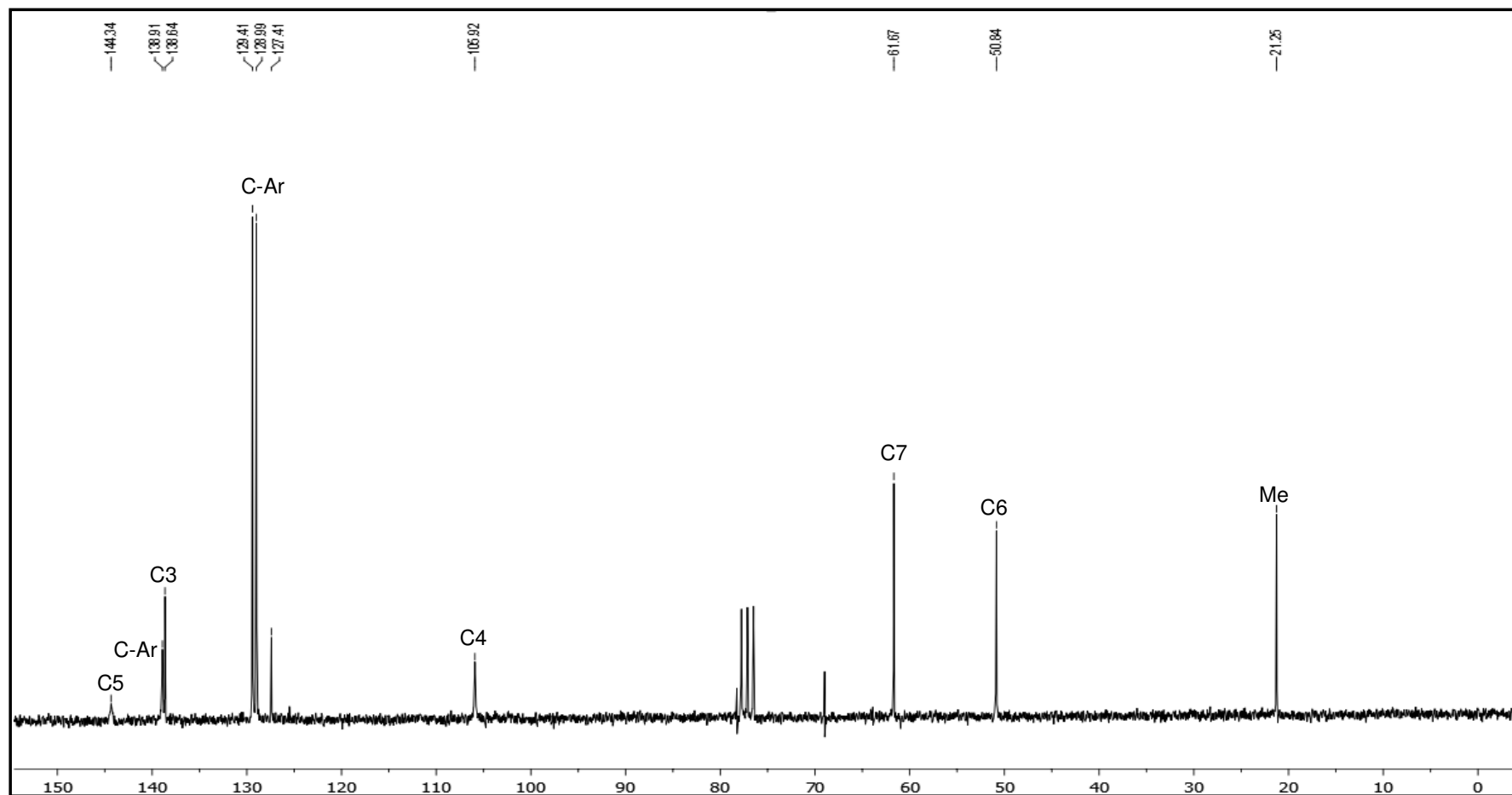


Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2c** em CDCl_3 .

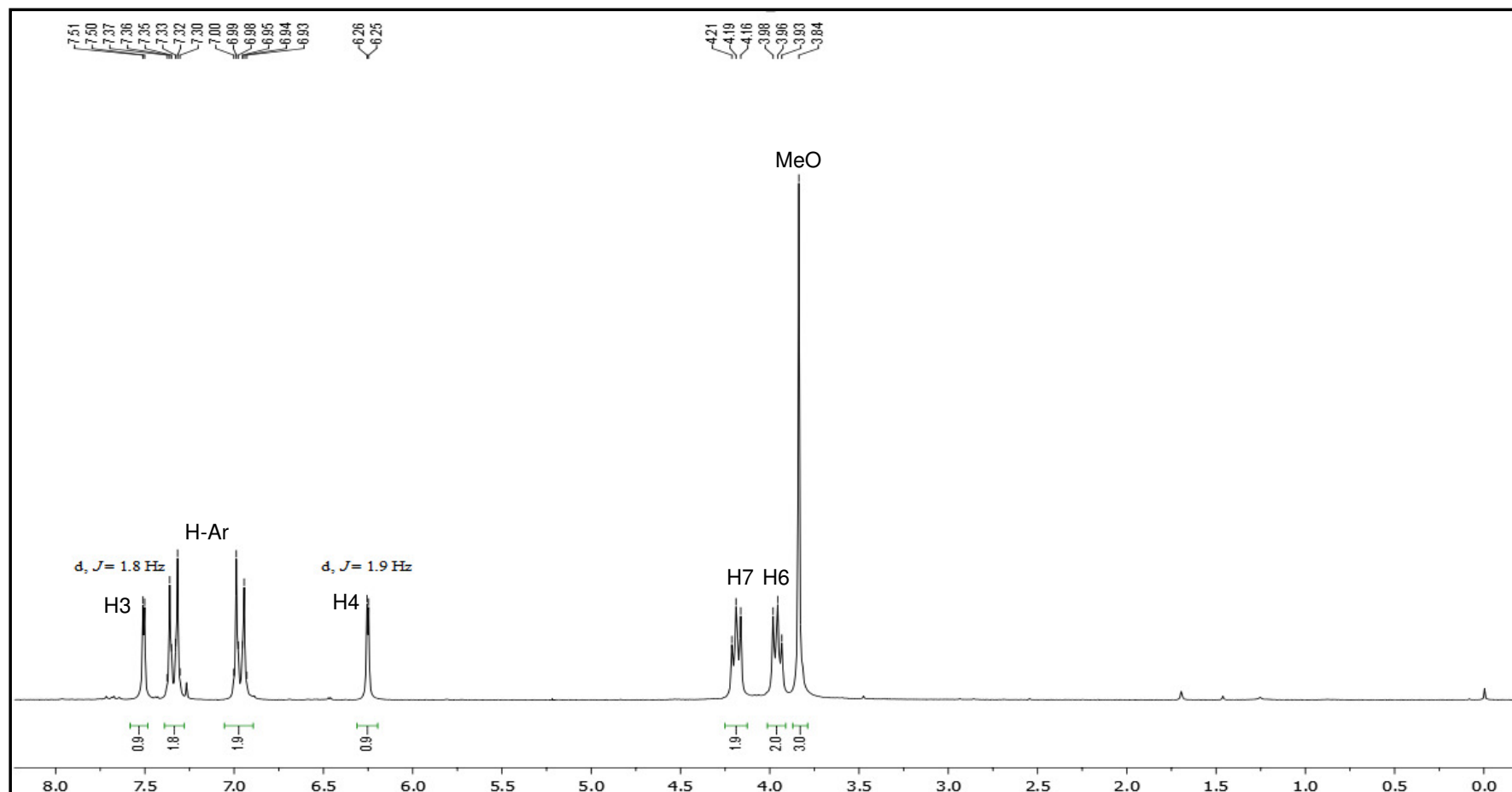


Figura 40. Espectro de RMN ^1H do composto **2d** em CDCl_3 .

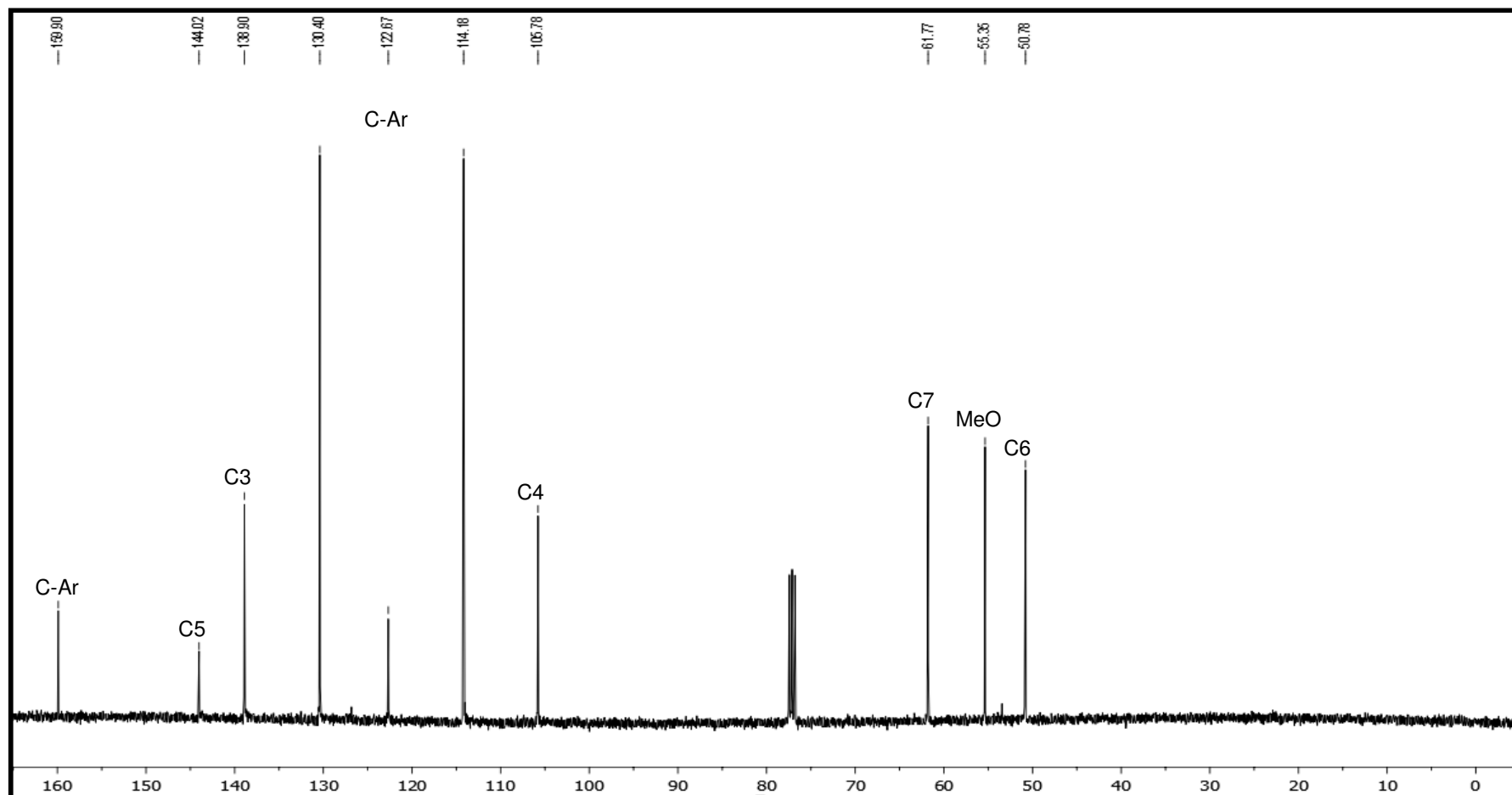


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 .

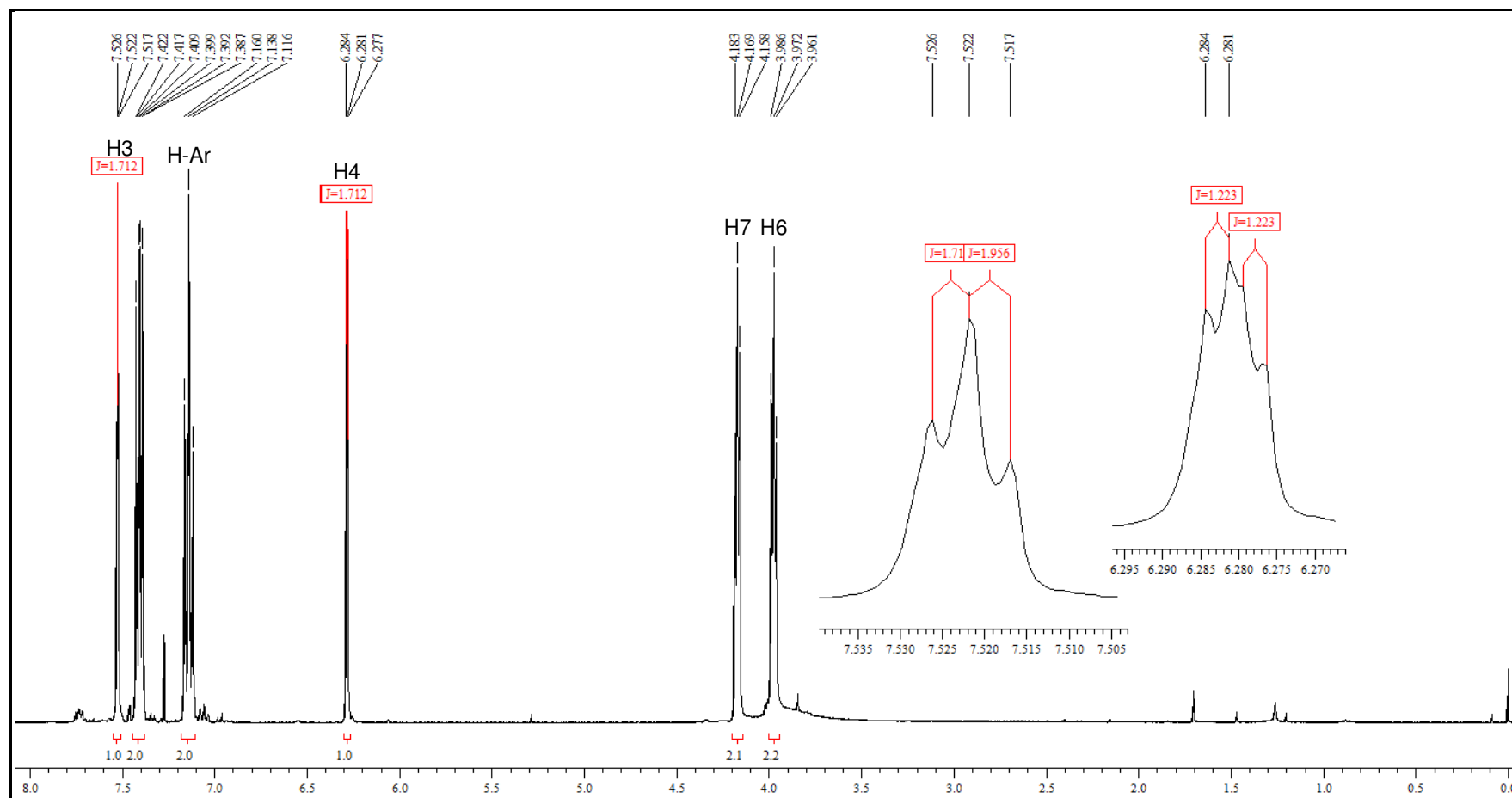


Figura 42. Espectro de RMN ^1H do composto **2e** em CDCl_3 .

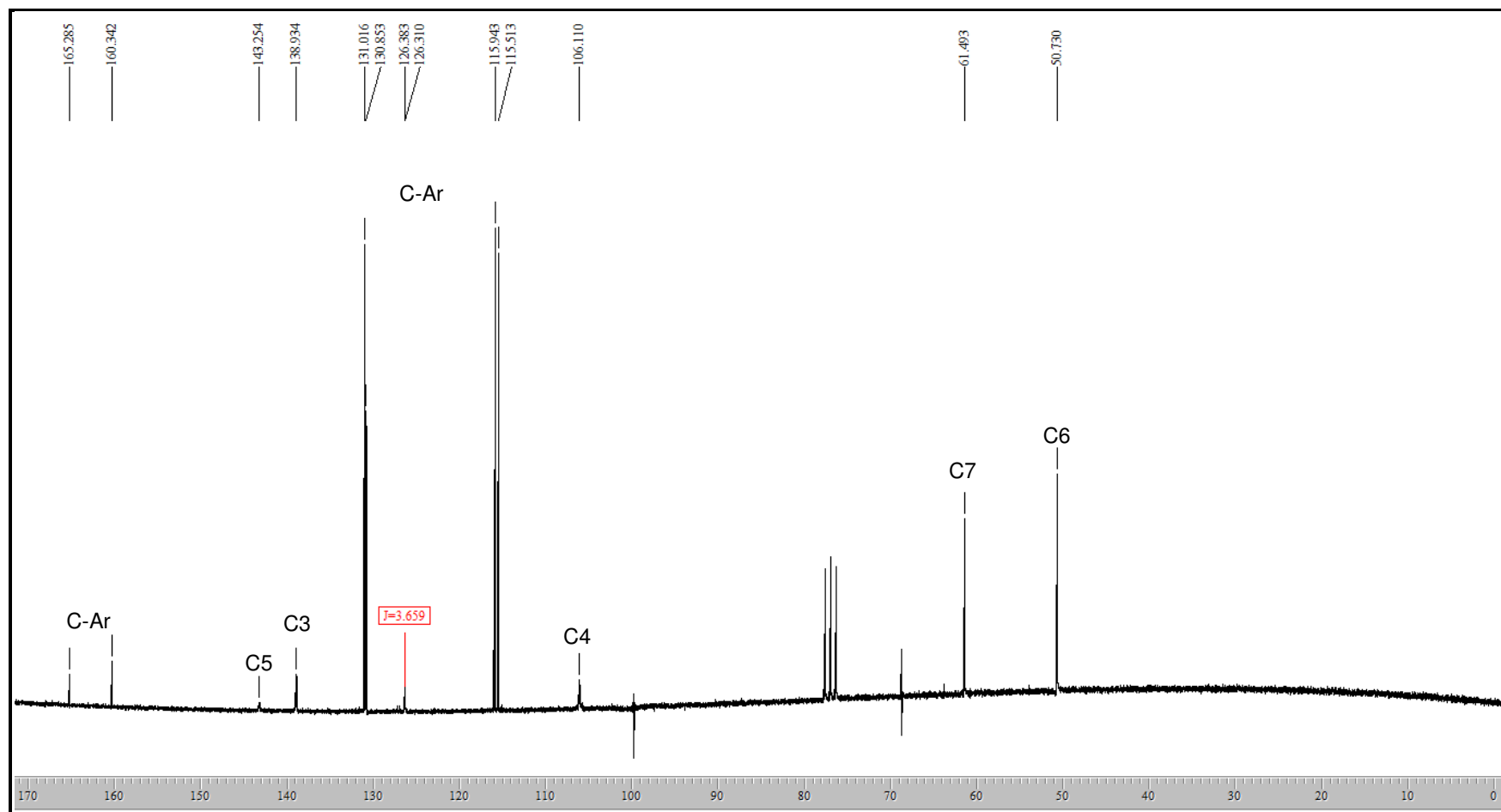


Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** em CDCl_3 .

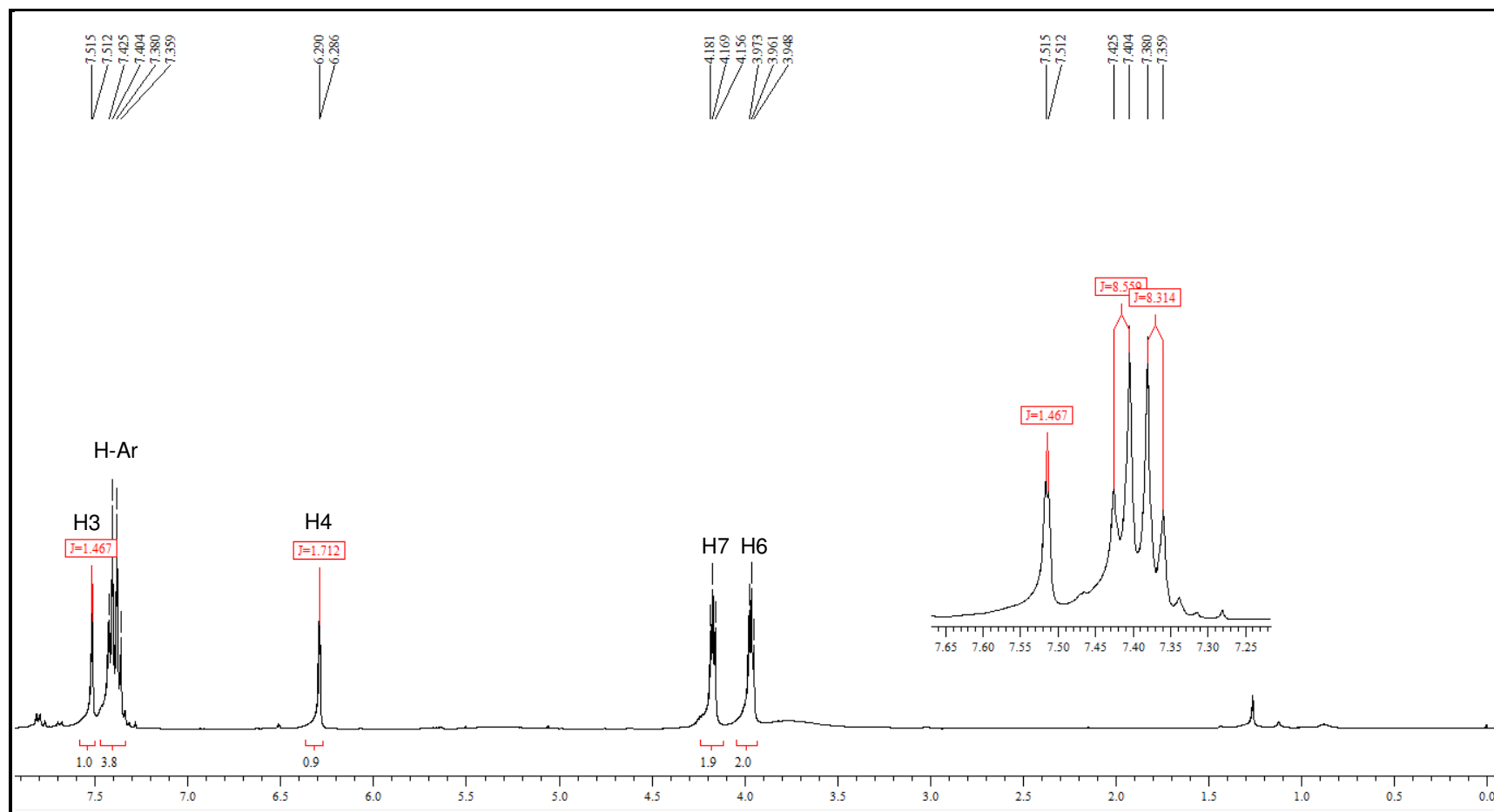


Figura 44. Espectro de RMN ^1H do composto **2f** em CDCl_3 .

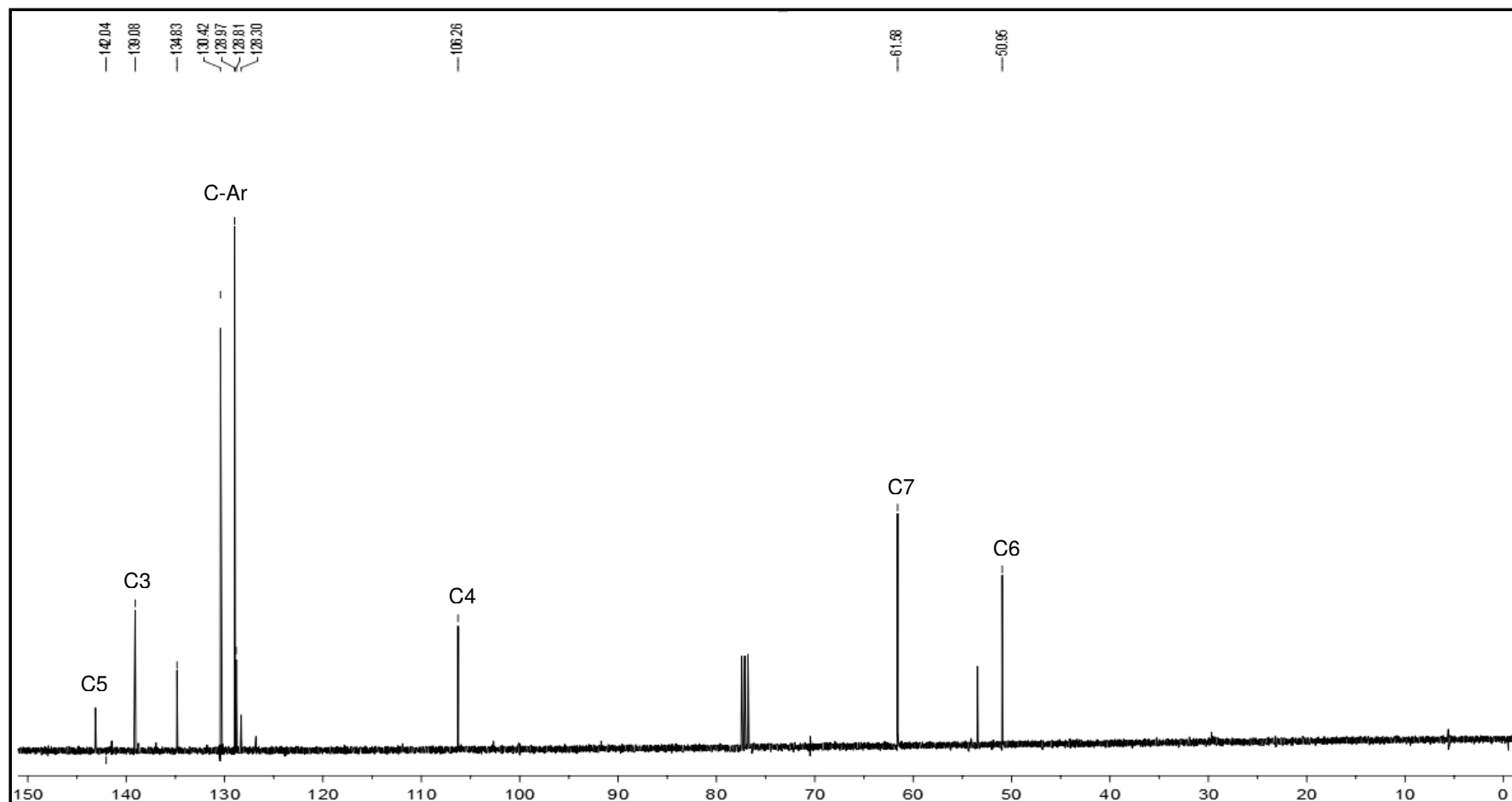


Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2f** em CDCl_3 .

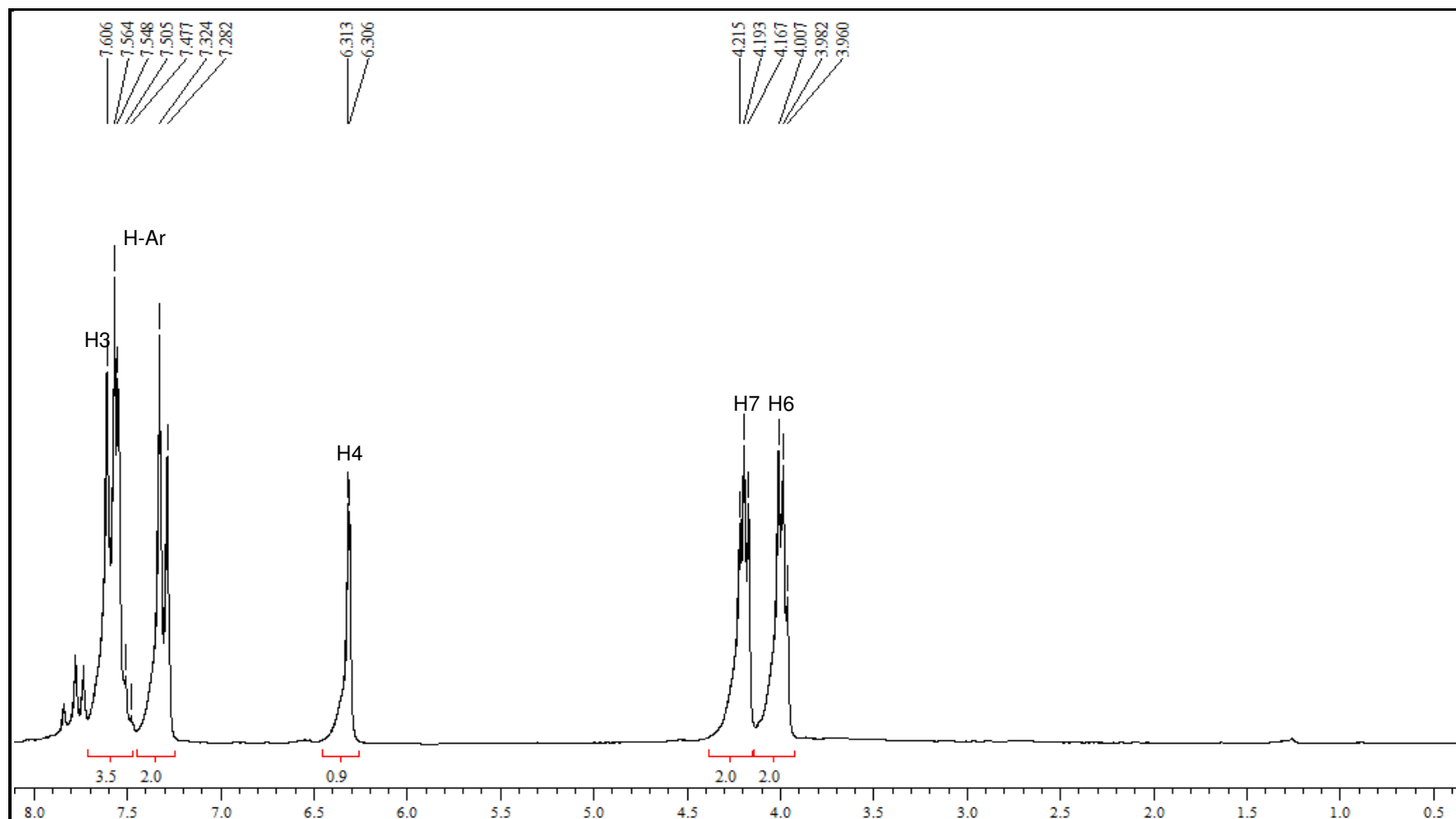


Figura 46. Espectro de RMN ^1H do composto **2g** em CDCl_3 .

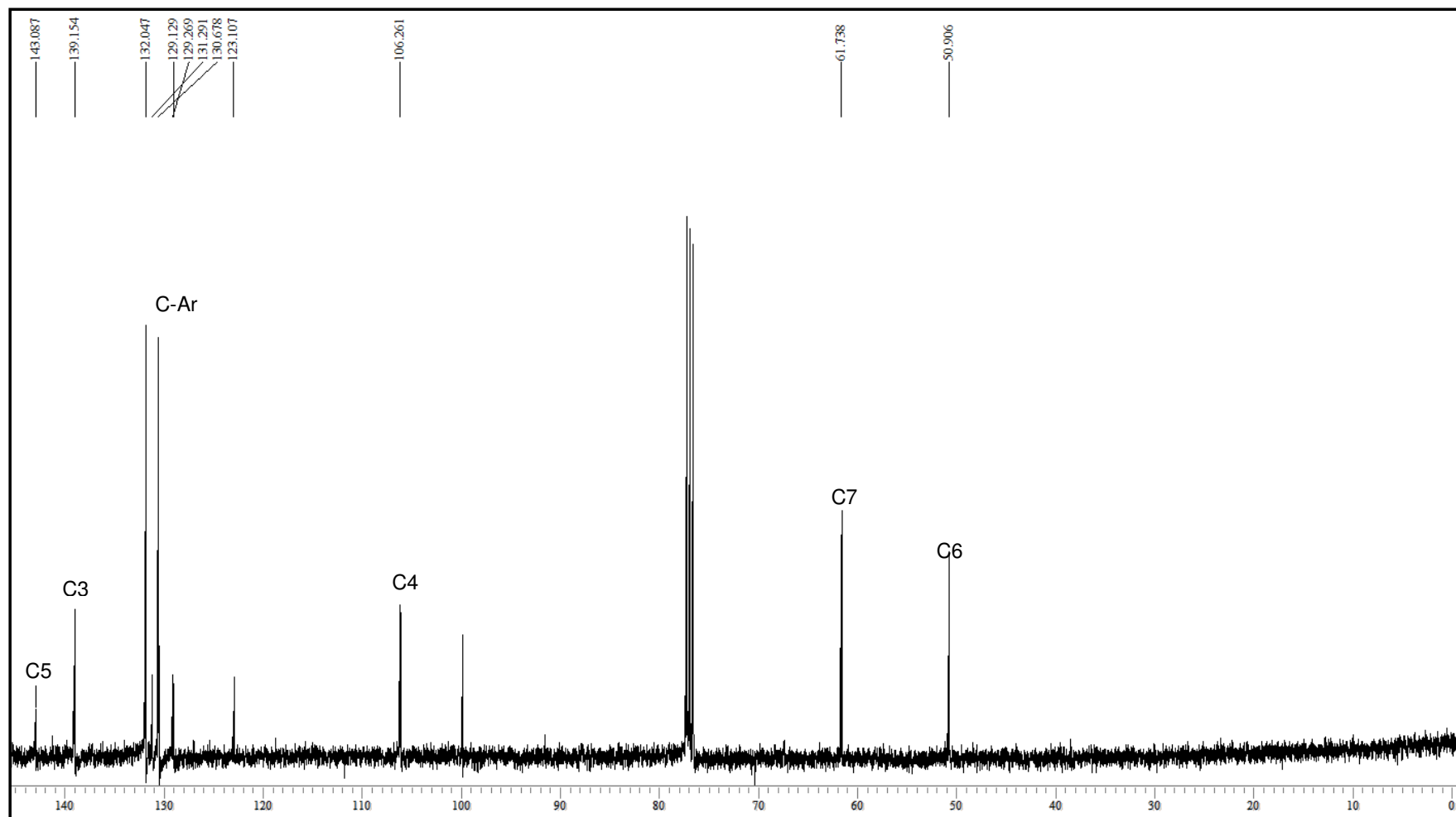


Figura 47. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2g** em CDCl_3 .

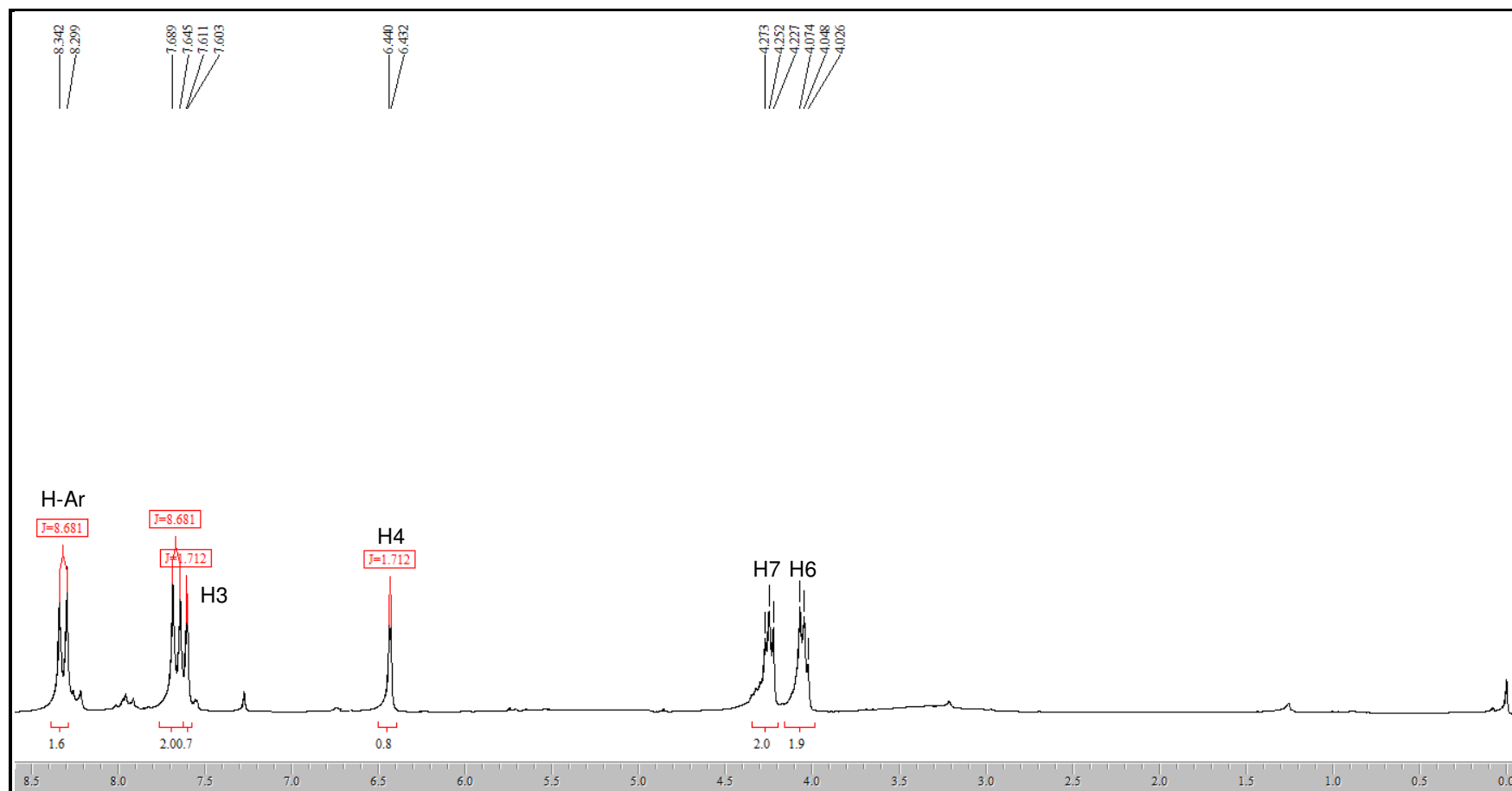


Figura 48. Espectro de RMN ^1H do composto **2h** em CDCl_3 .

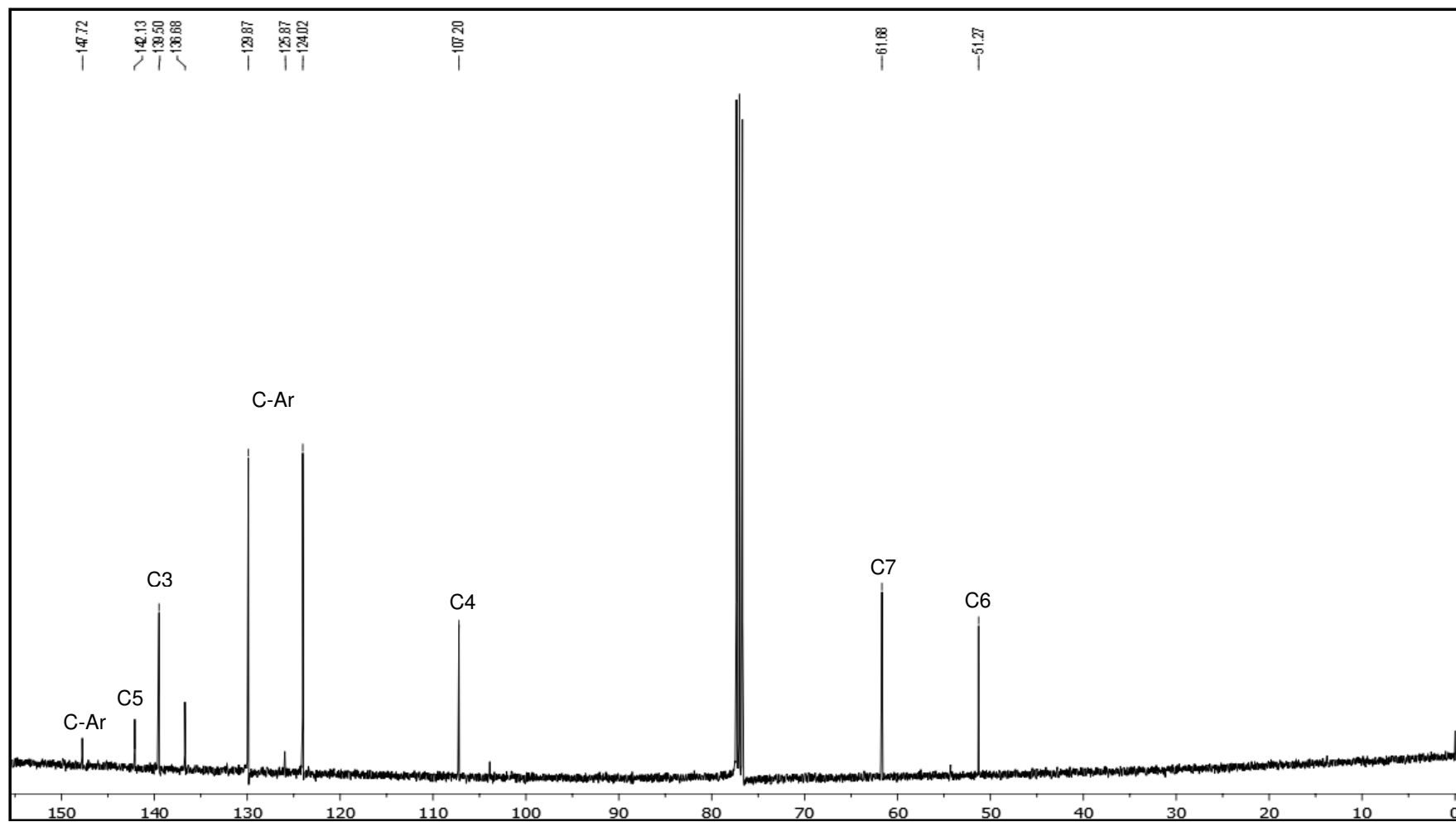


Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2h** em CDCl_3 .

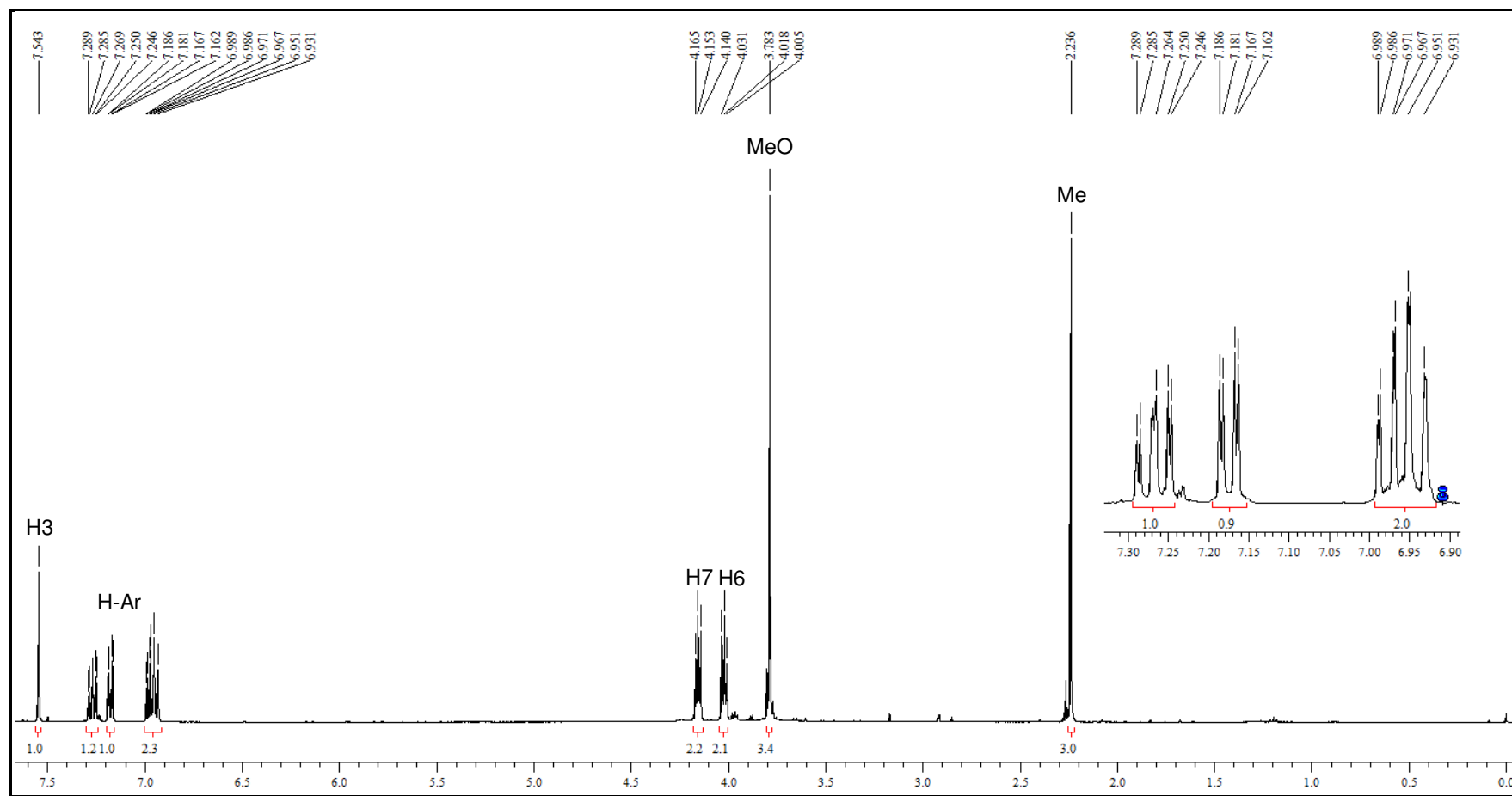


Figura 50. Espectro de RMN ^1H do composto **2i** em CDCl_3 .

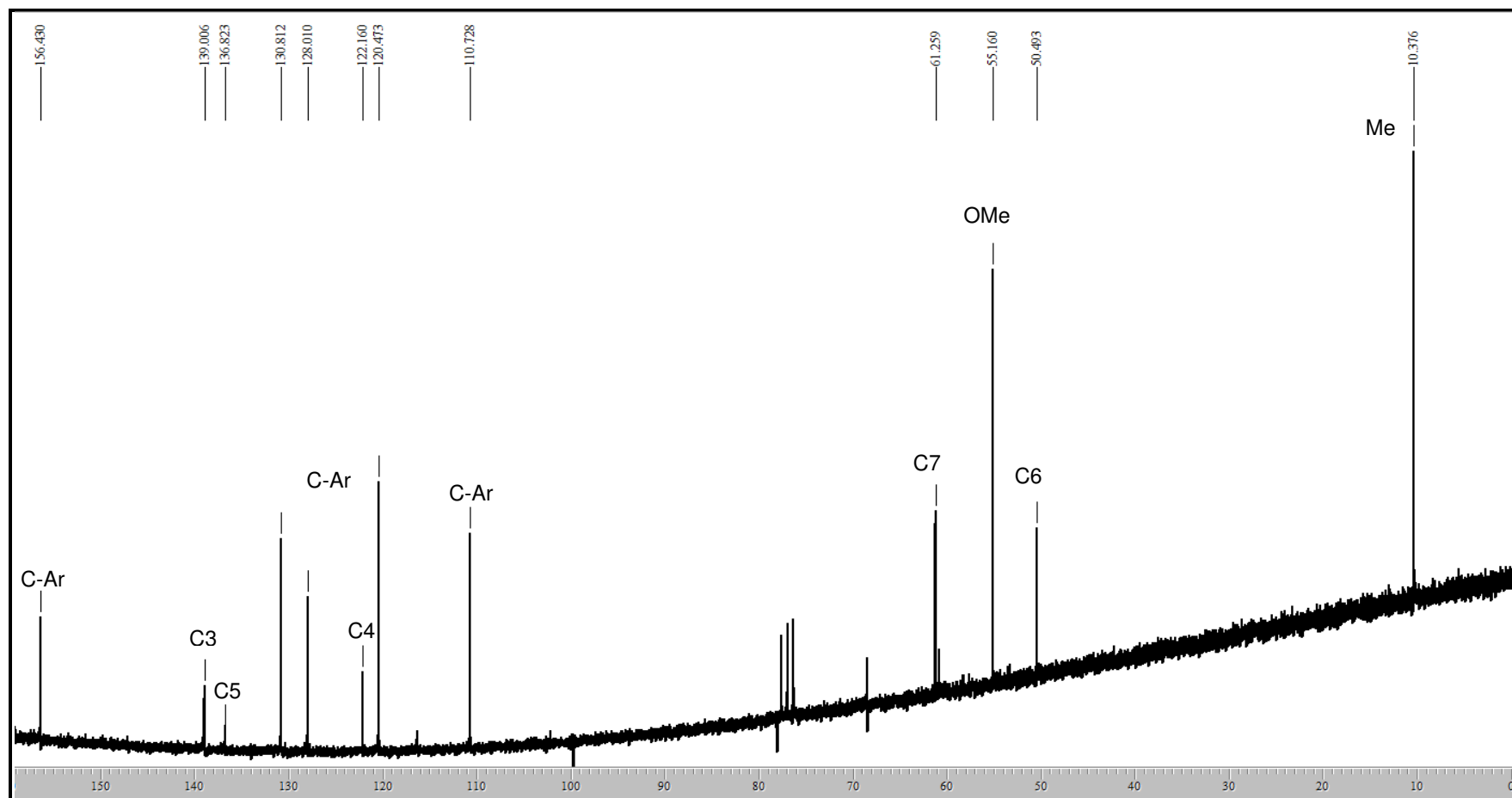


Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2i** em CDCl_3 .

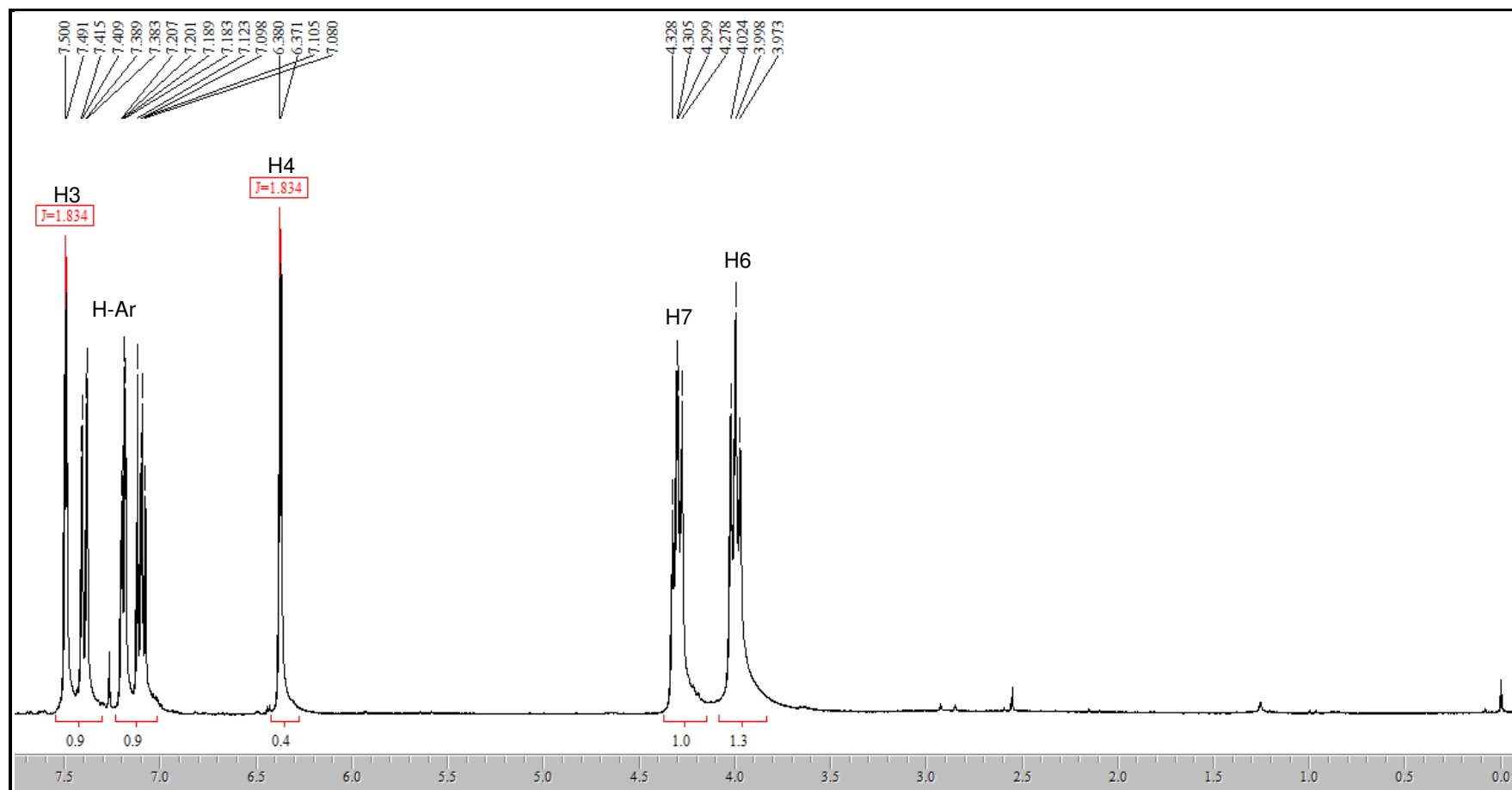


Figura 52. Espectro de RMN ^1H do composto **2k** em CDCl_3 .

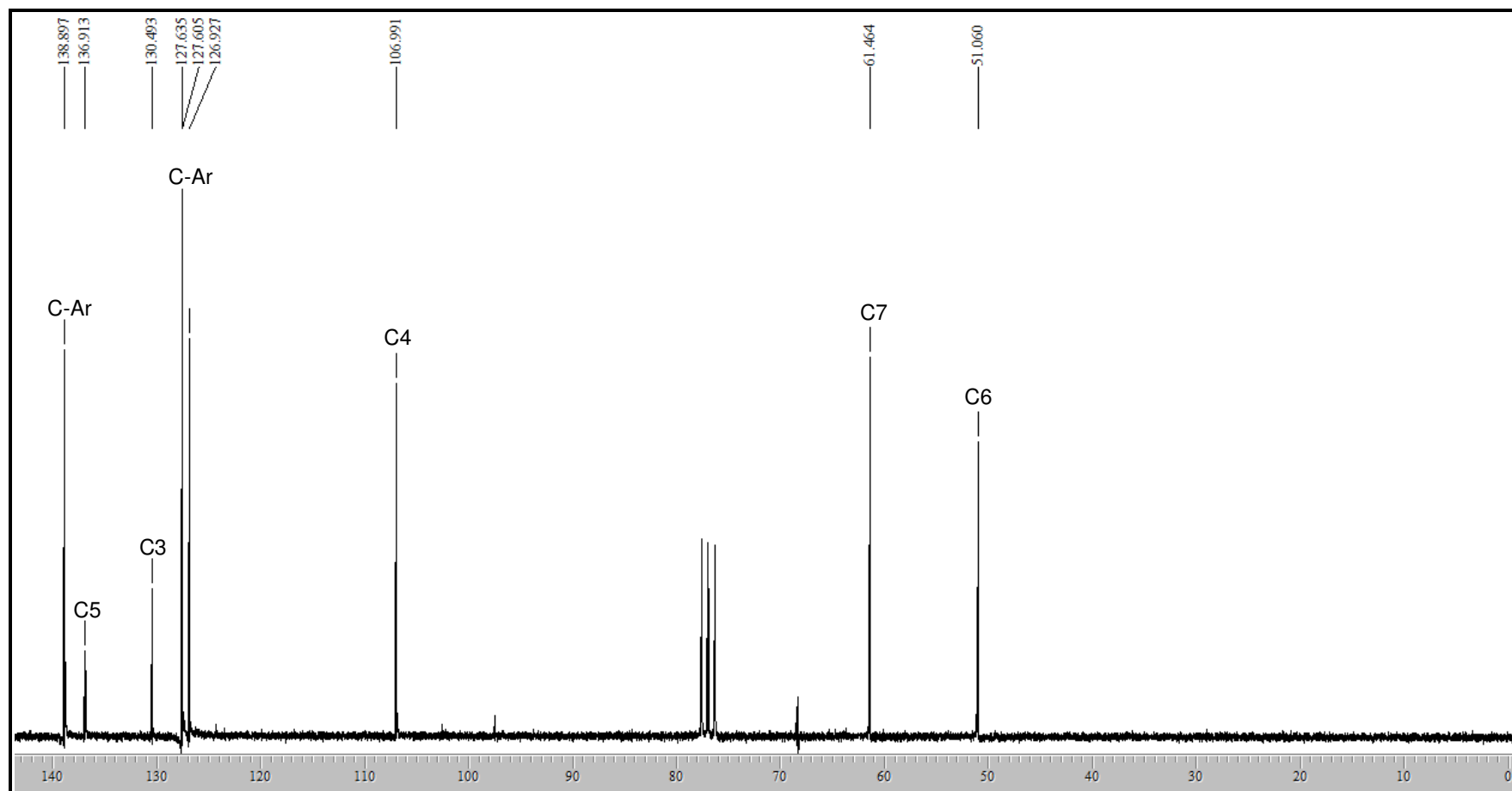


Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2k** em CDCl_3 .

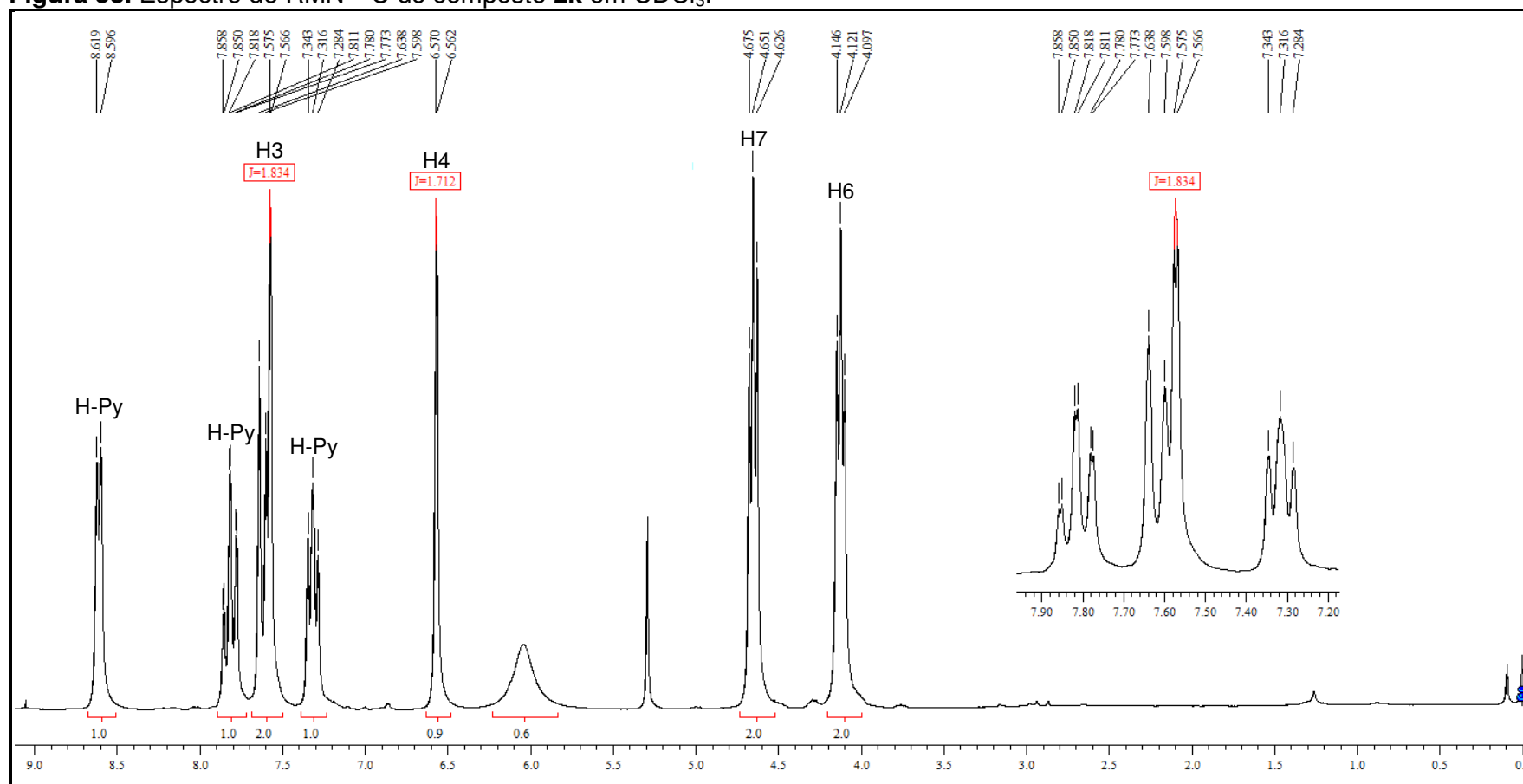


Figura 54. Espectro de RMN ^1H do composto **2l** em CDCl_3 .

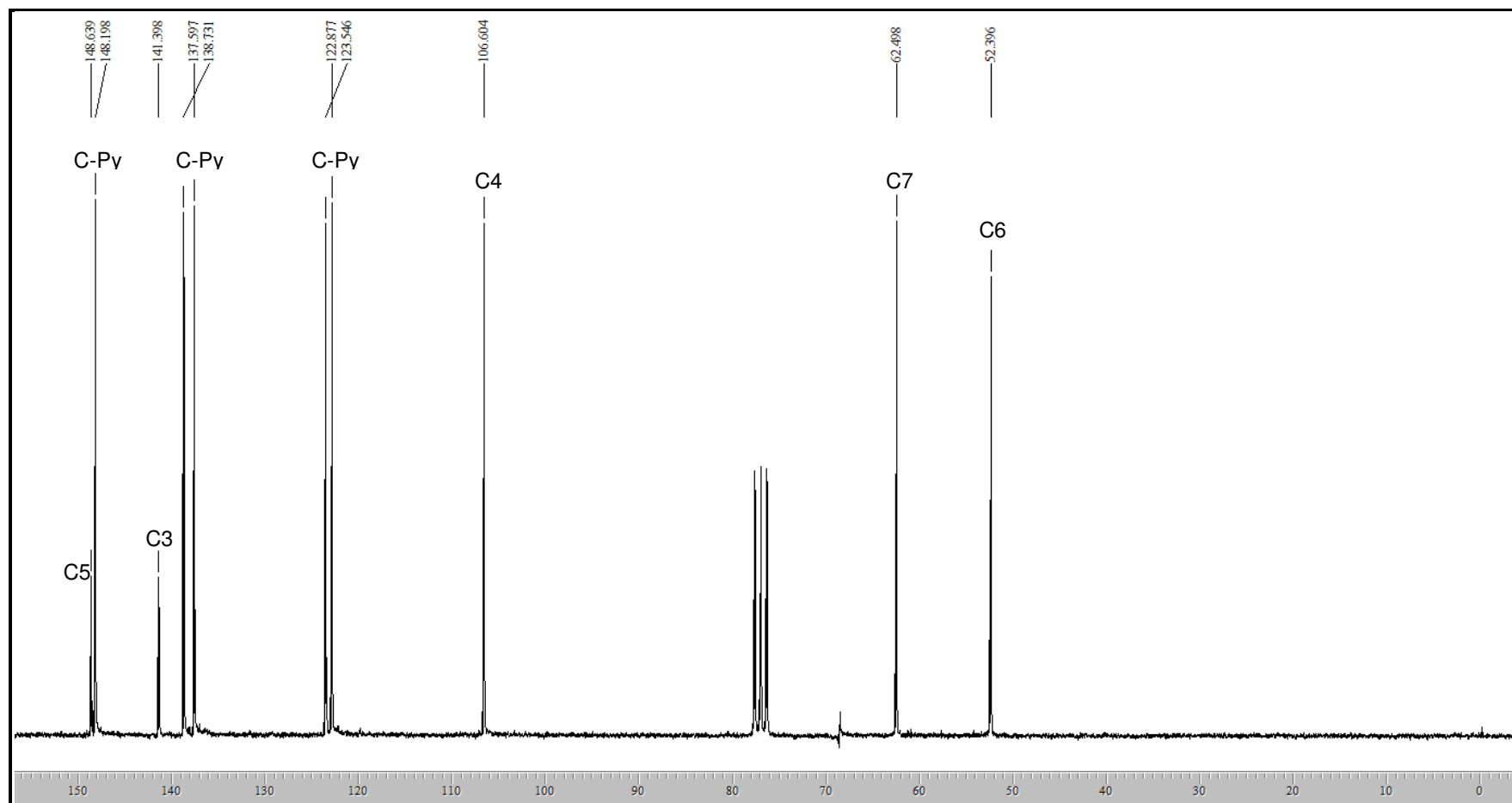


Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2I** em CDCl_3 .

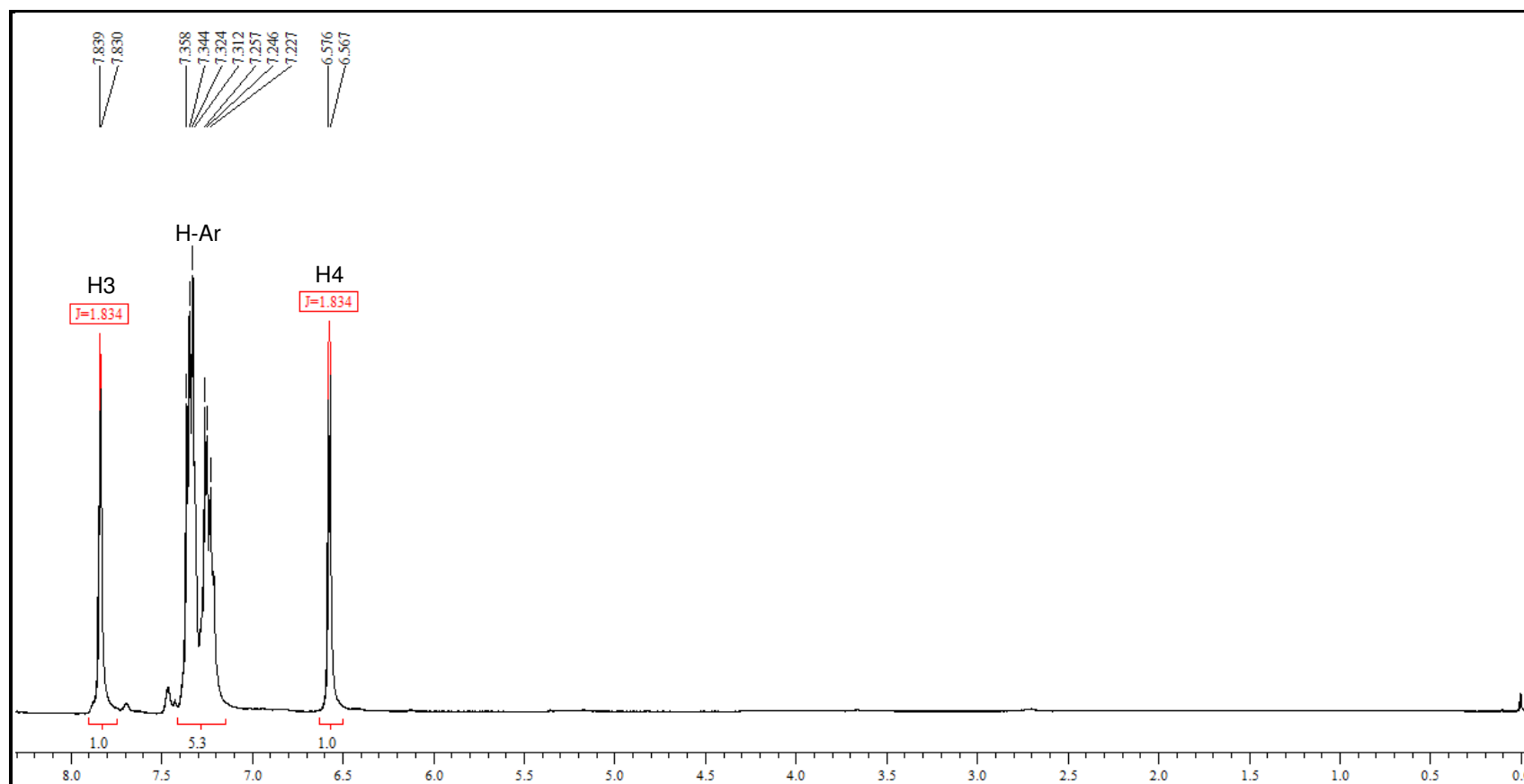


Figura 56. Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 .

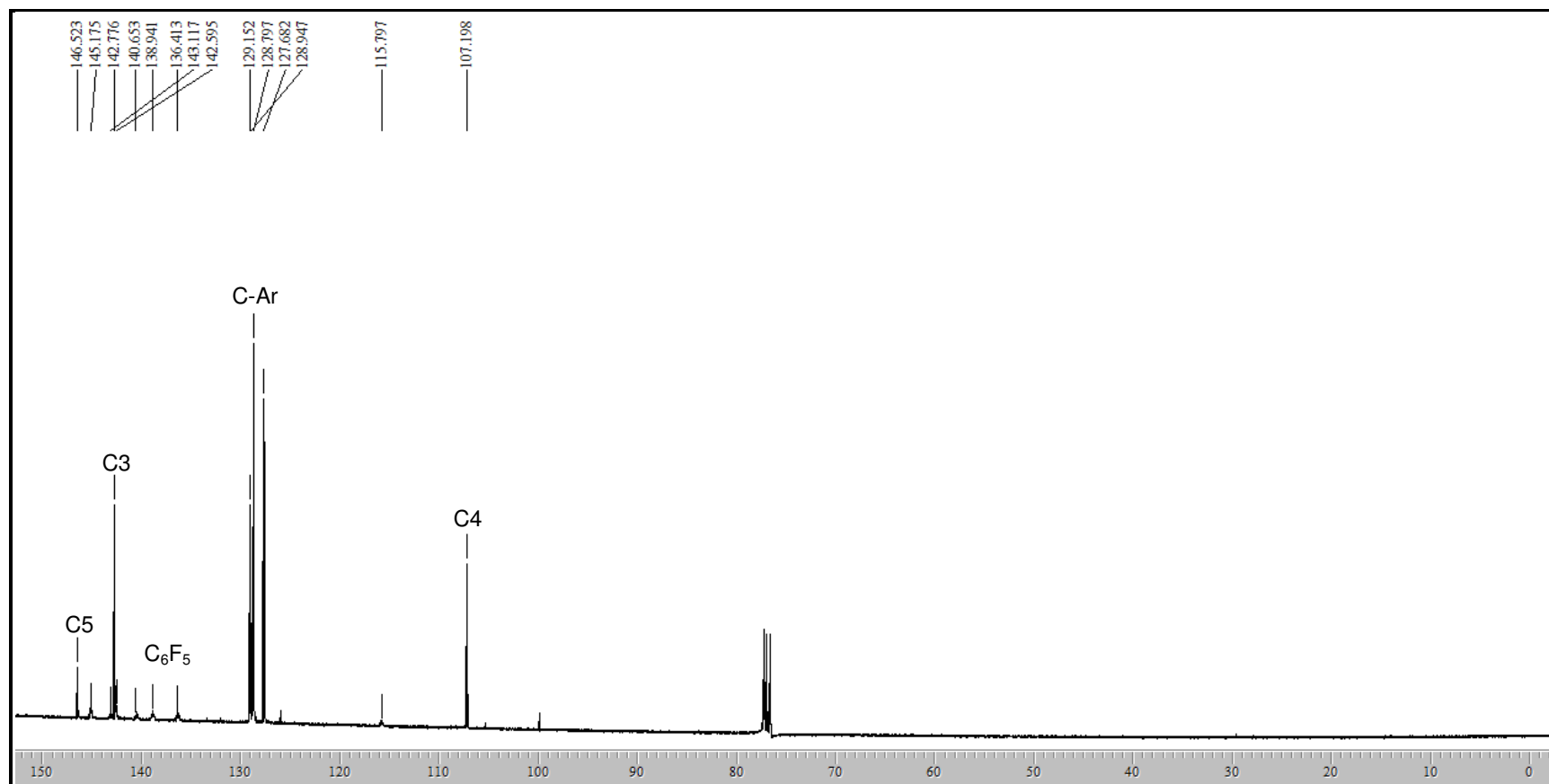


Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 .

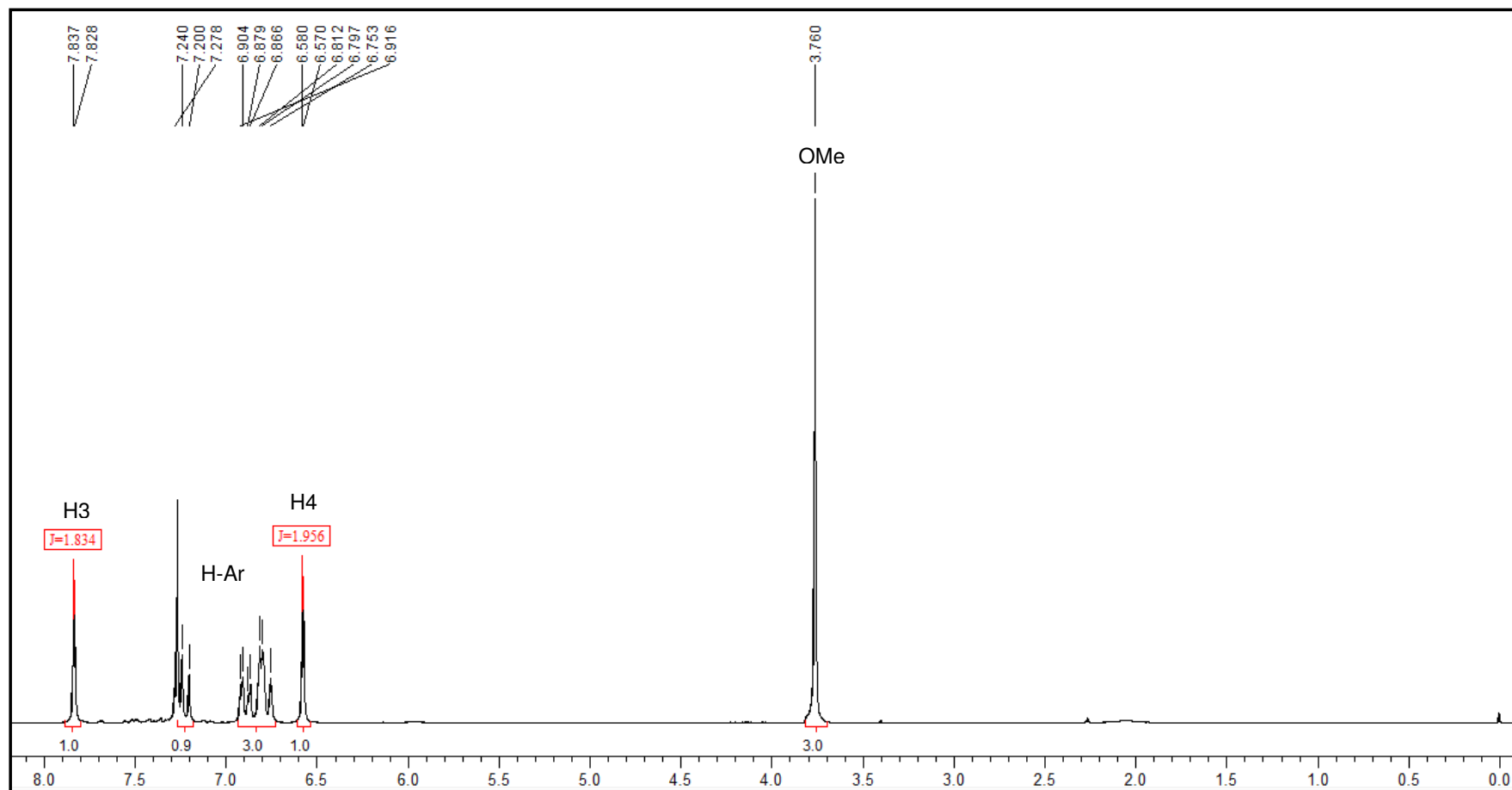


Figura 58. Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 .

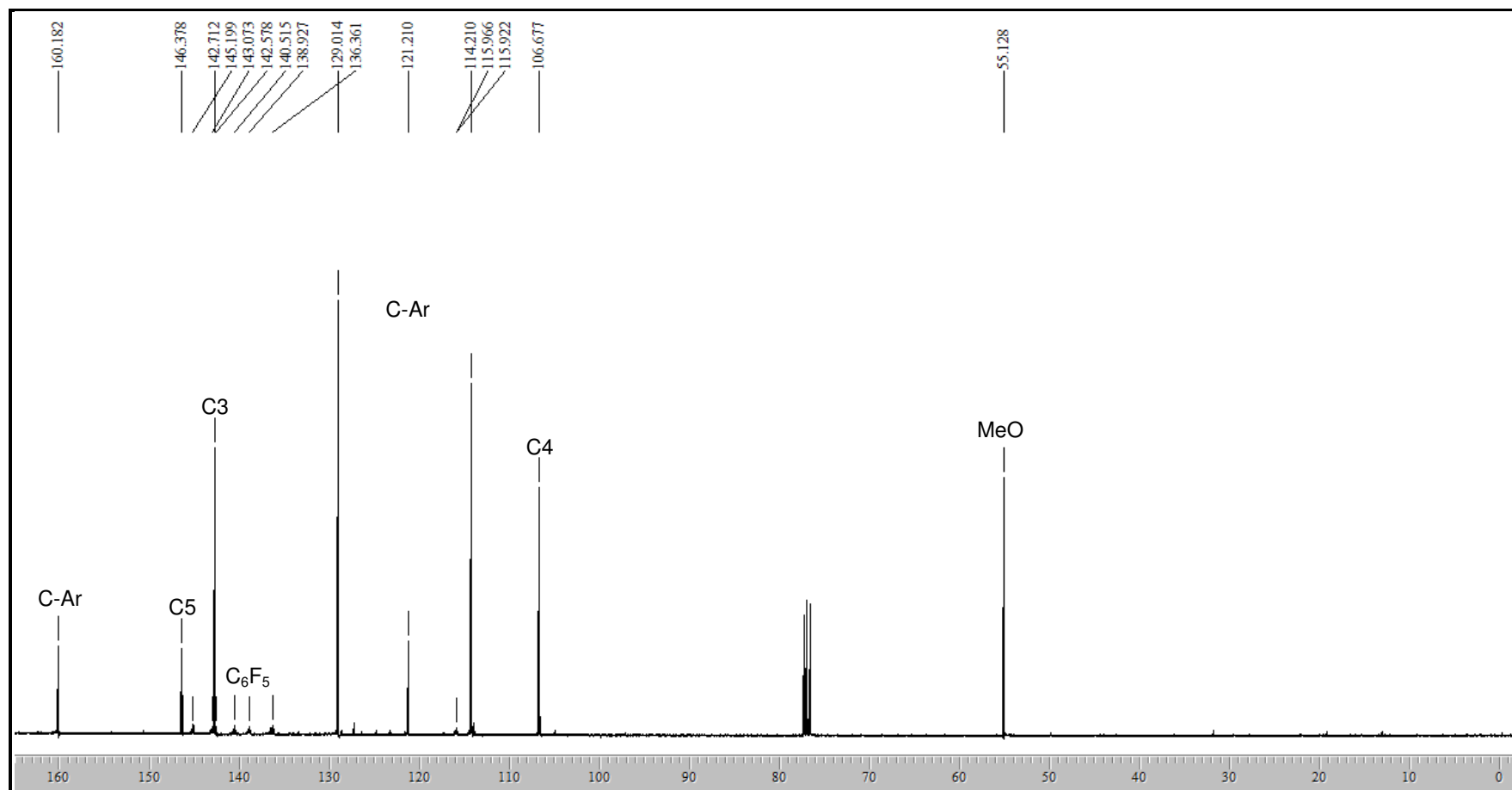


Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em CDCl_3 .

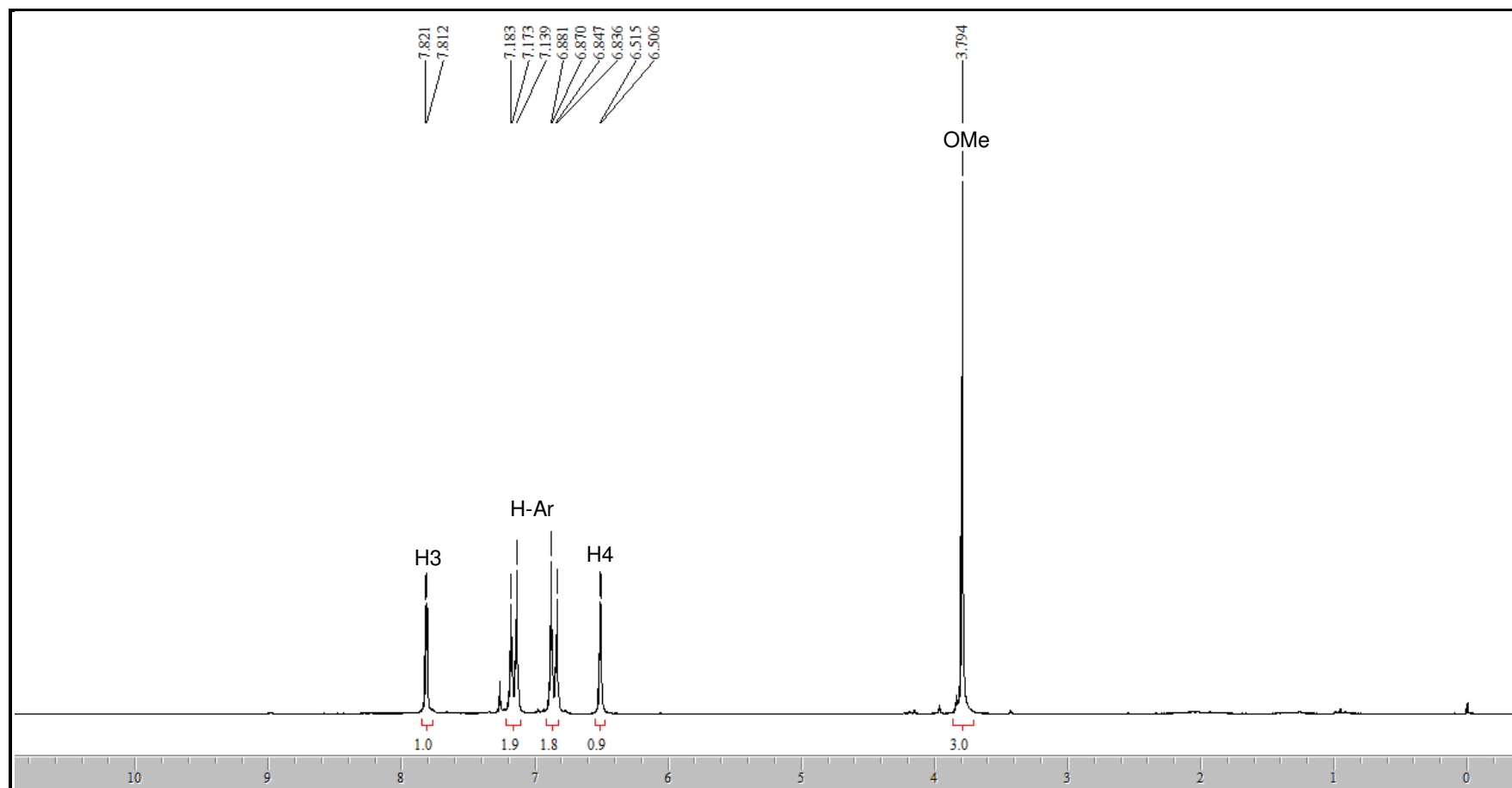


Figura 60. Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 .

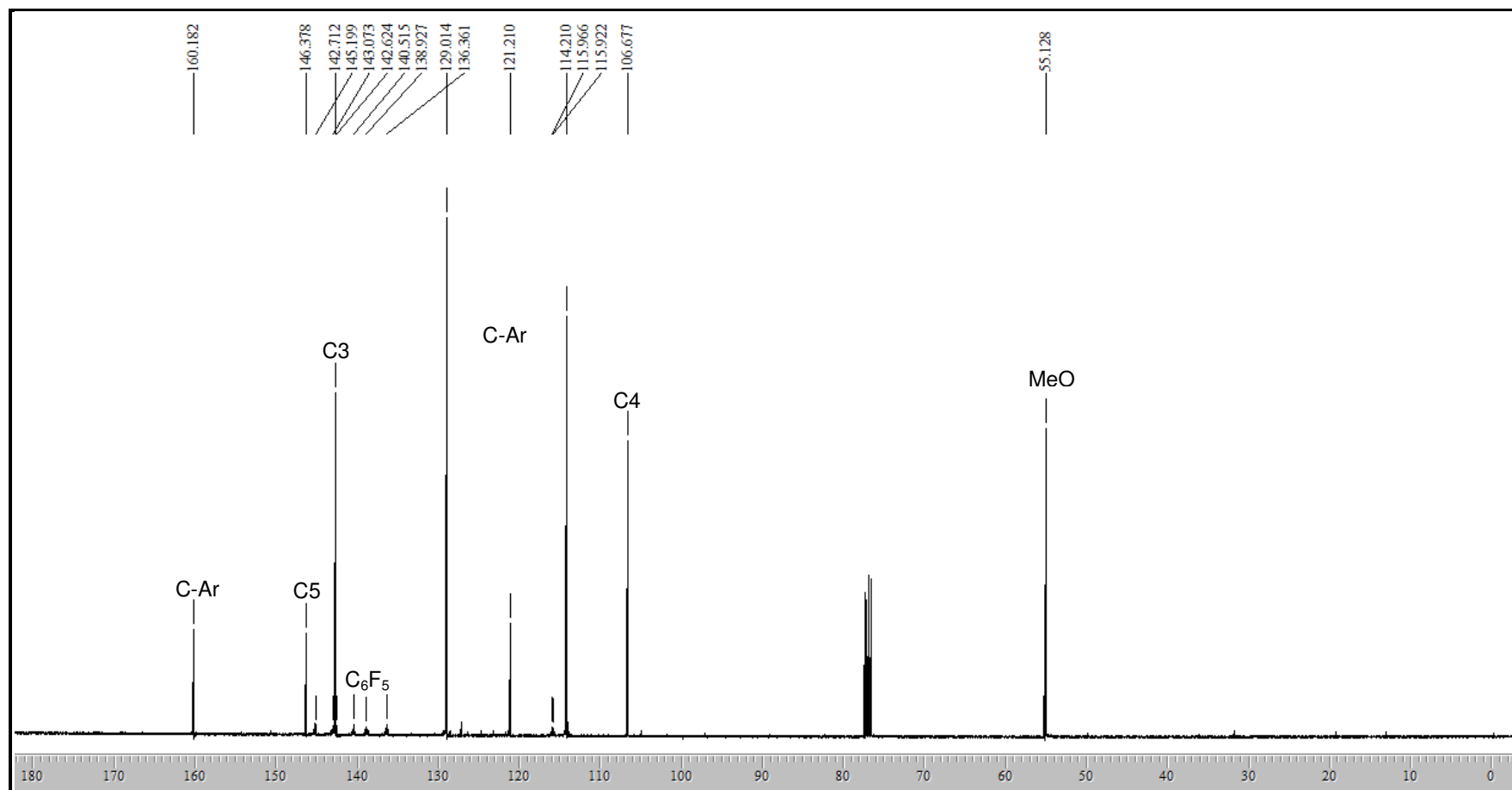


Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 .

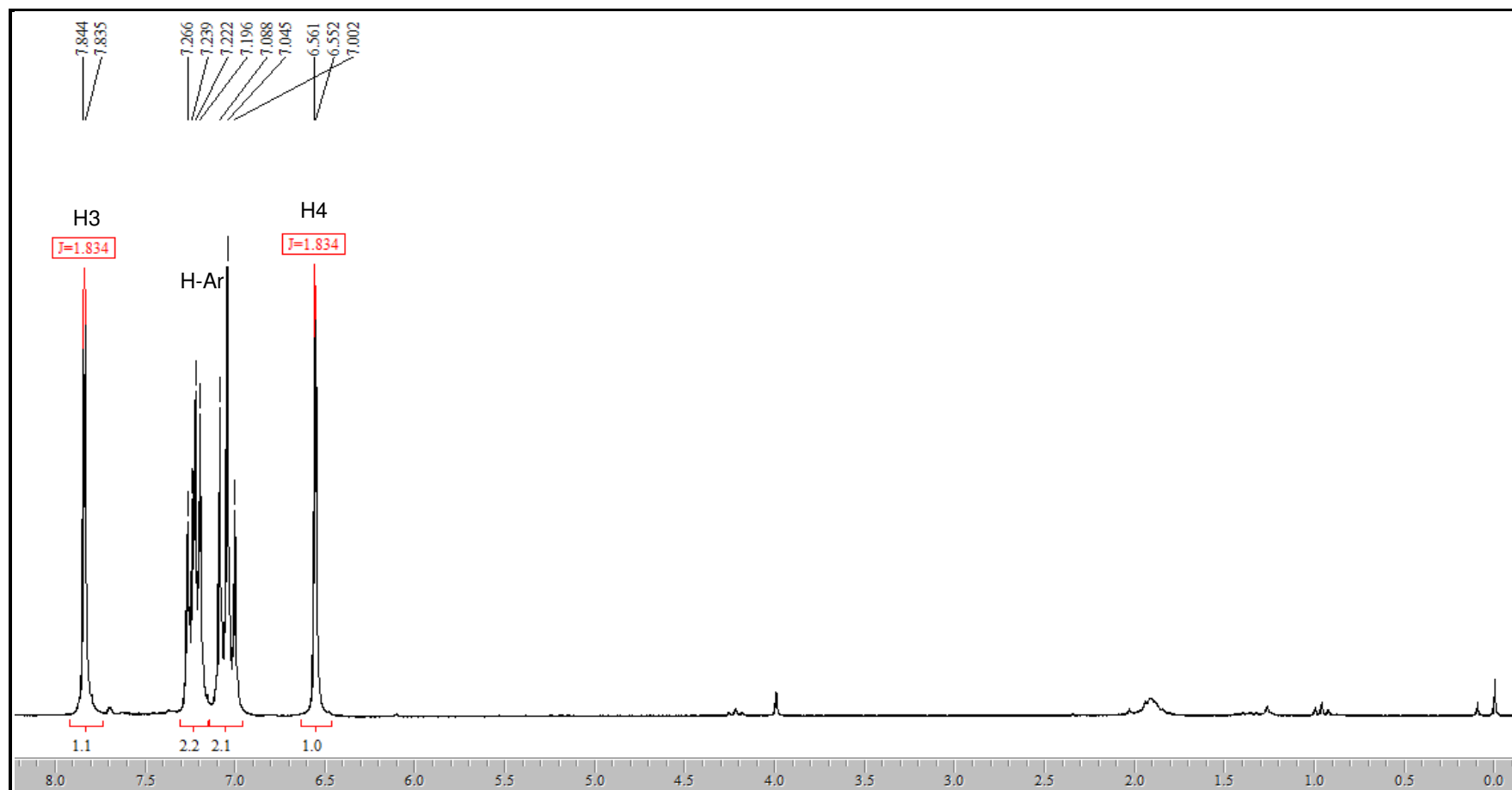


Figura 62. Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 .

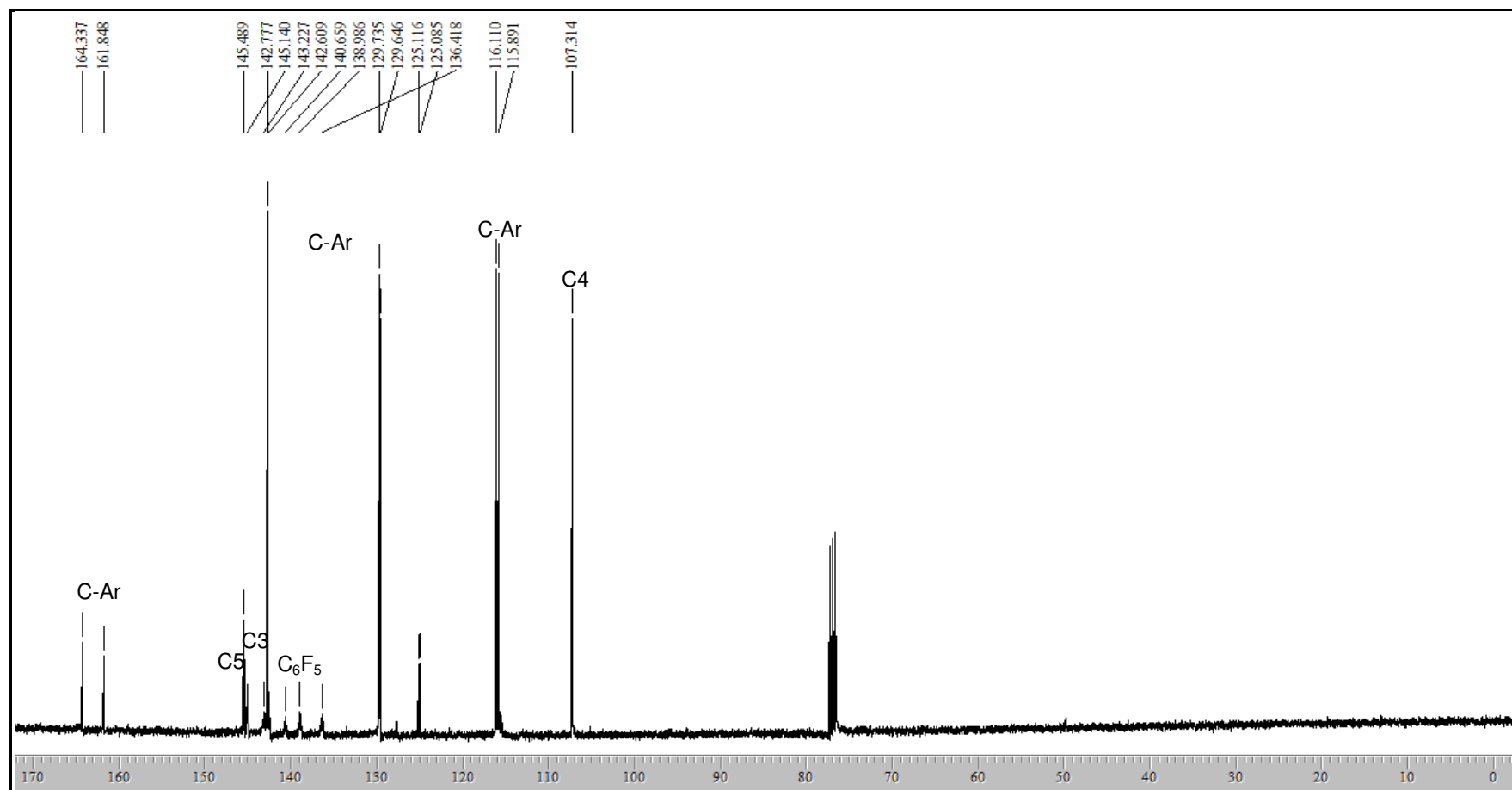


Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 .

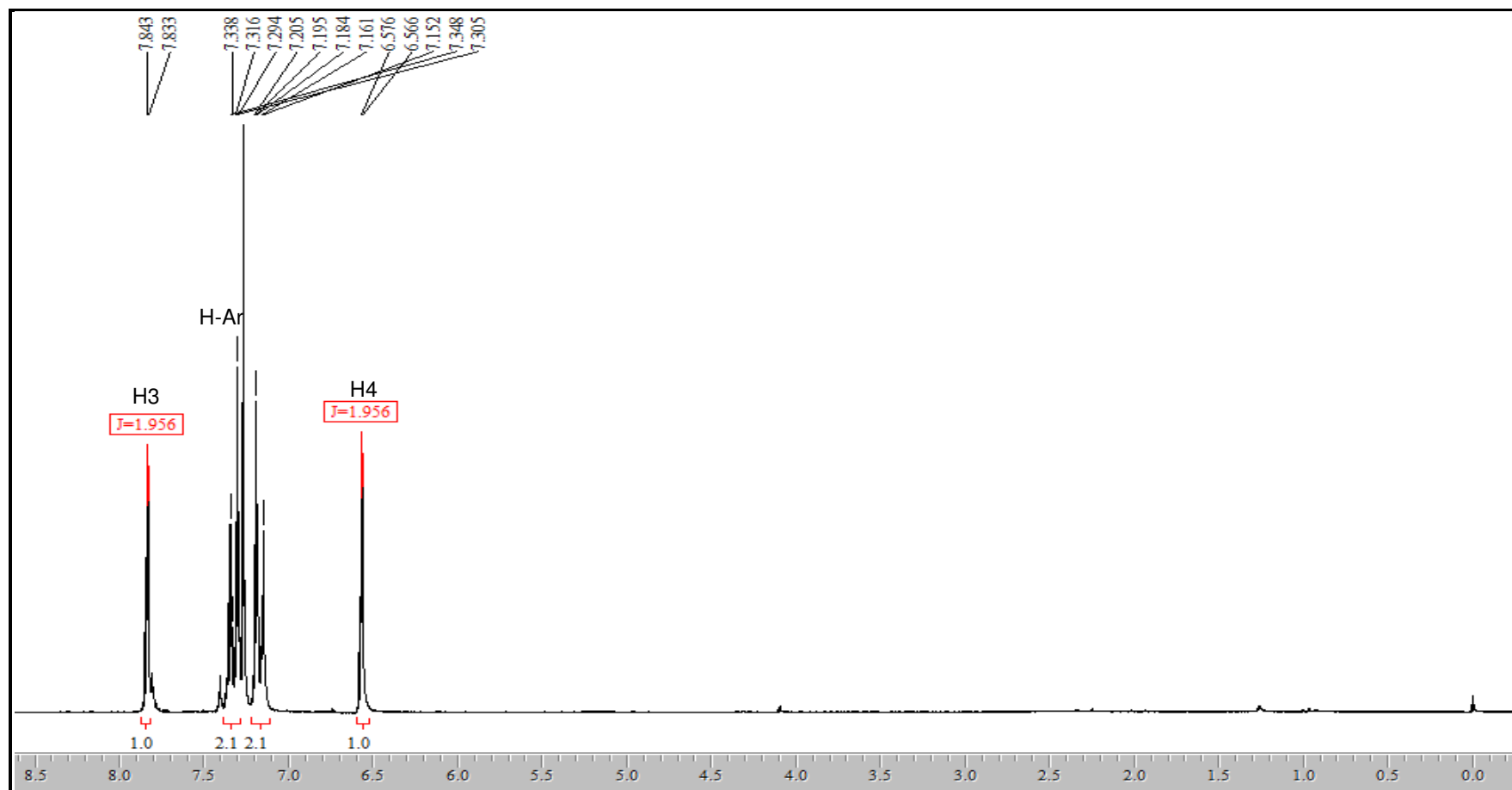


Figura 64. Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 .

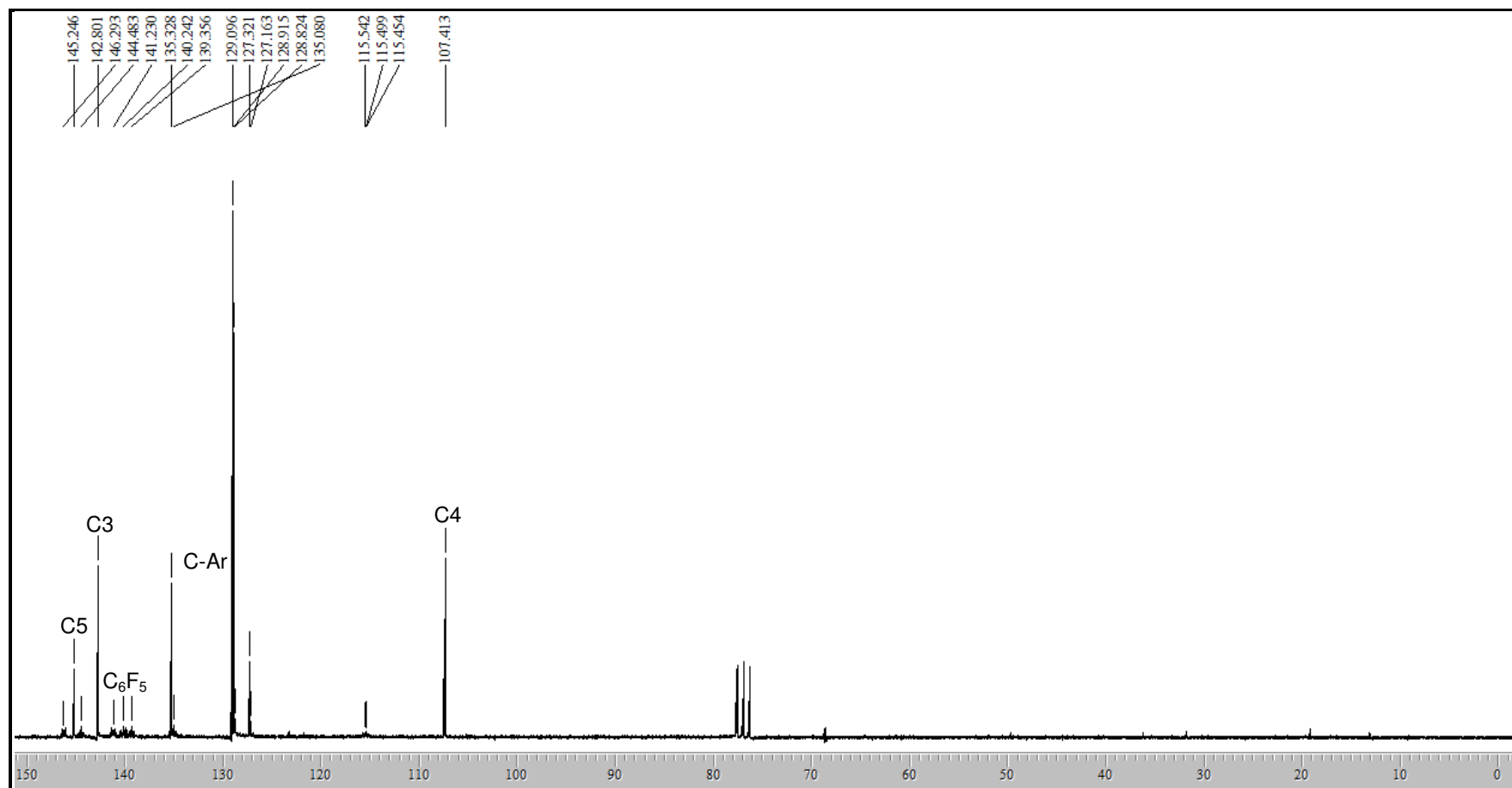


Figura 65. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 .

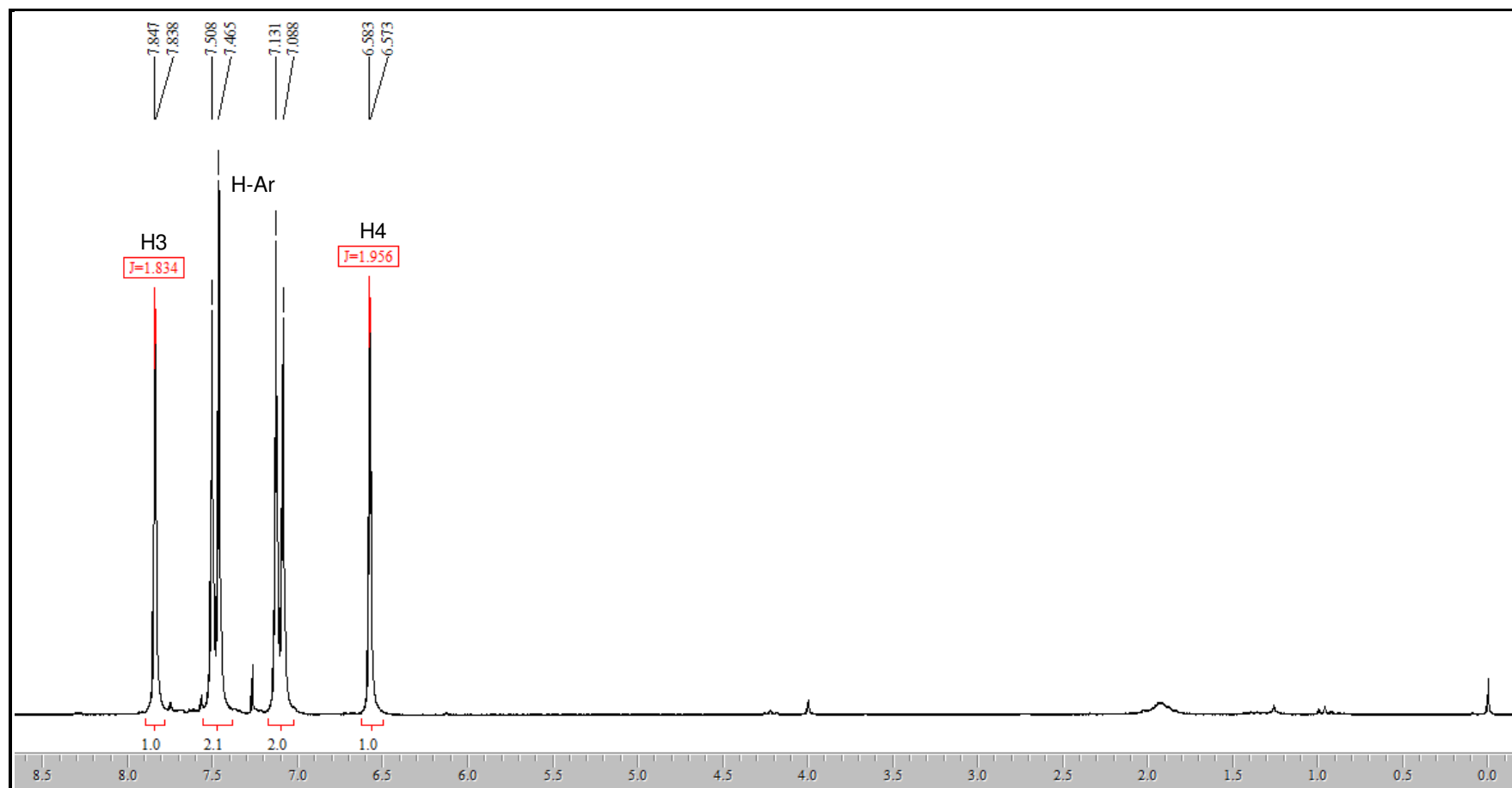


Figura 66. Espectro de RMN ^1H do composto **3g** em CDCl_3 .

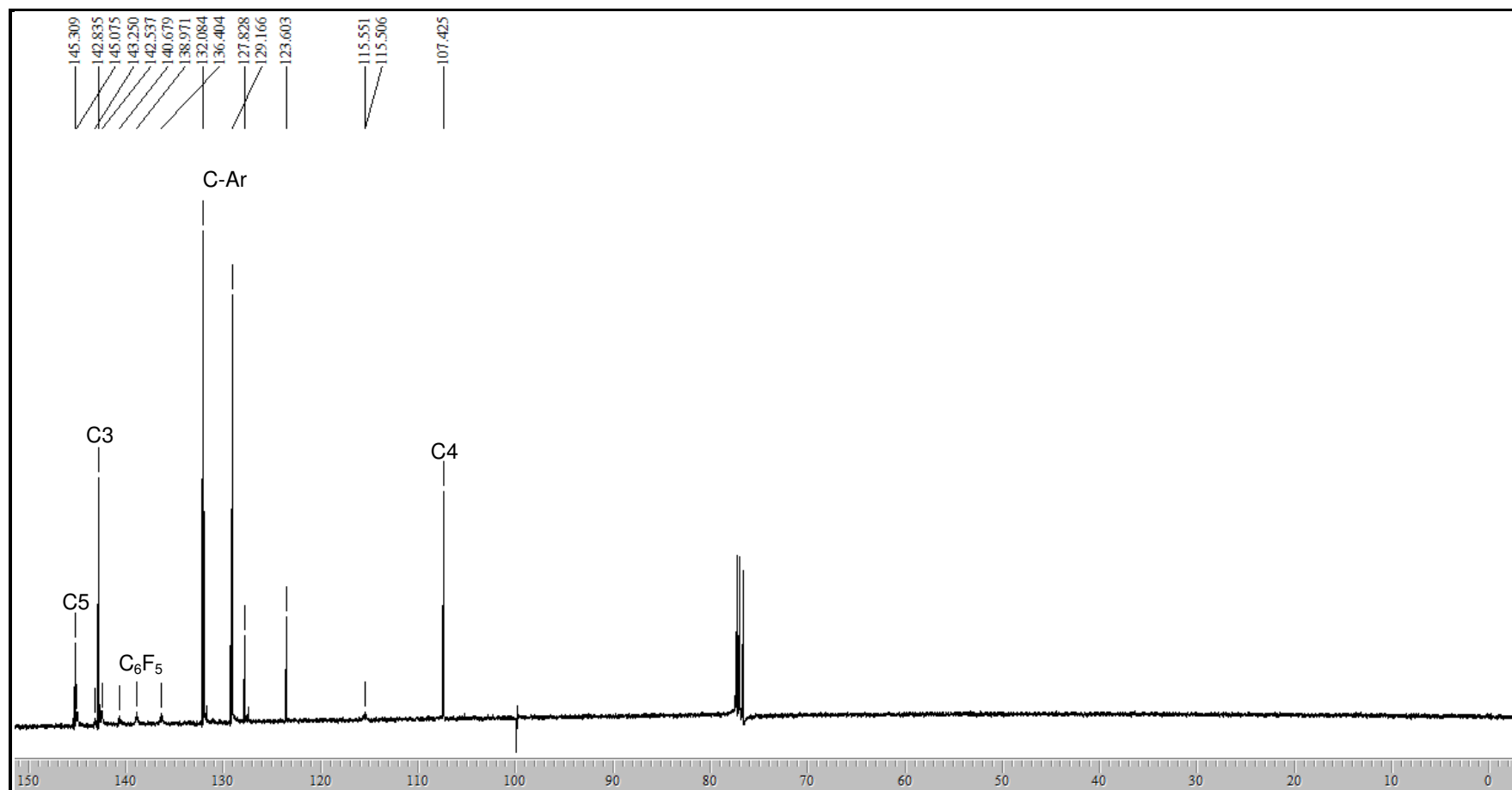


Figura 67. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g** em CDCl_3 .

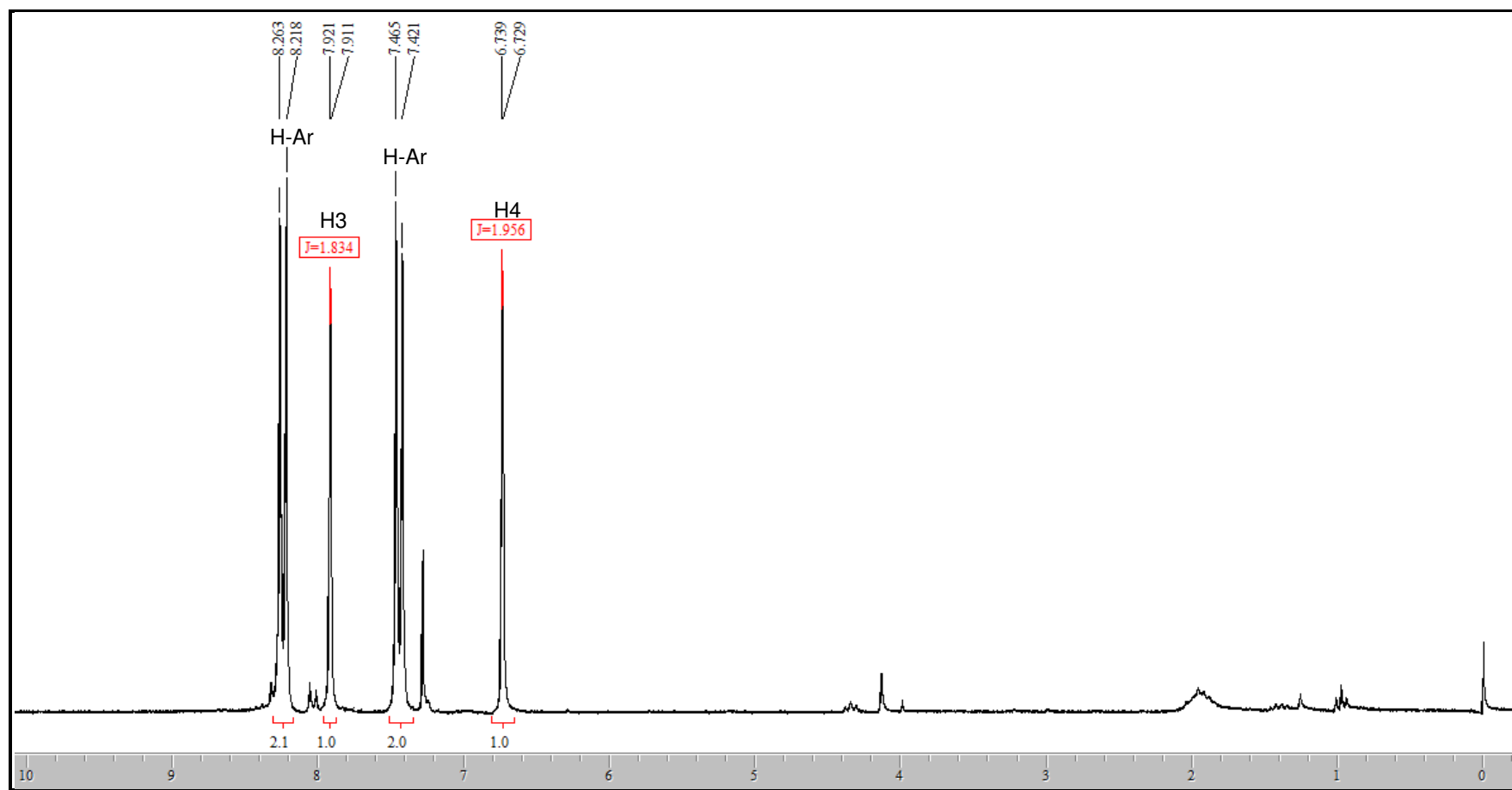


Figura 68. Espectro de RMN ^1H do composto **3h** em CDCl_3 .

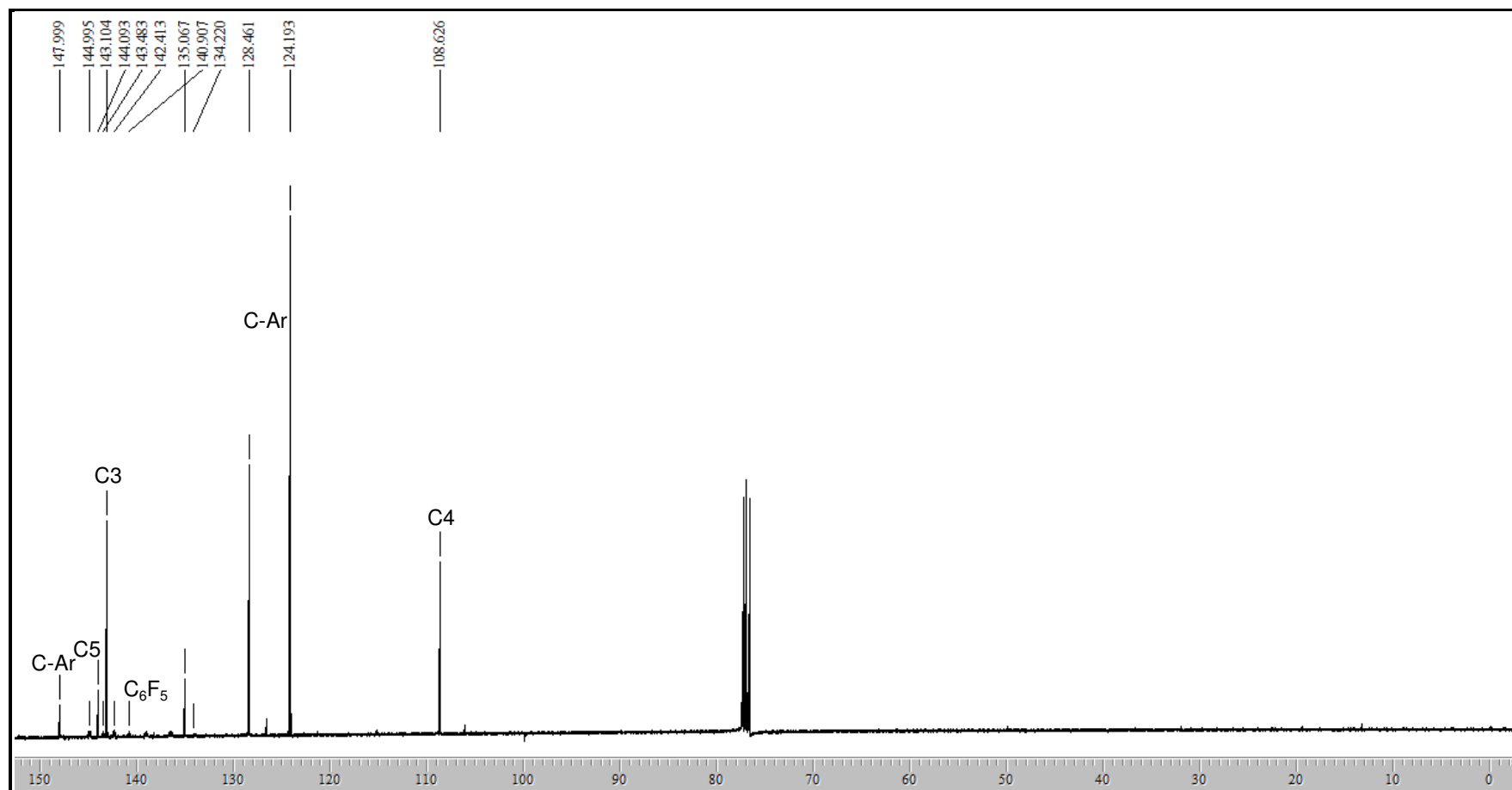


Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** em CDCl_3 .

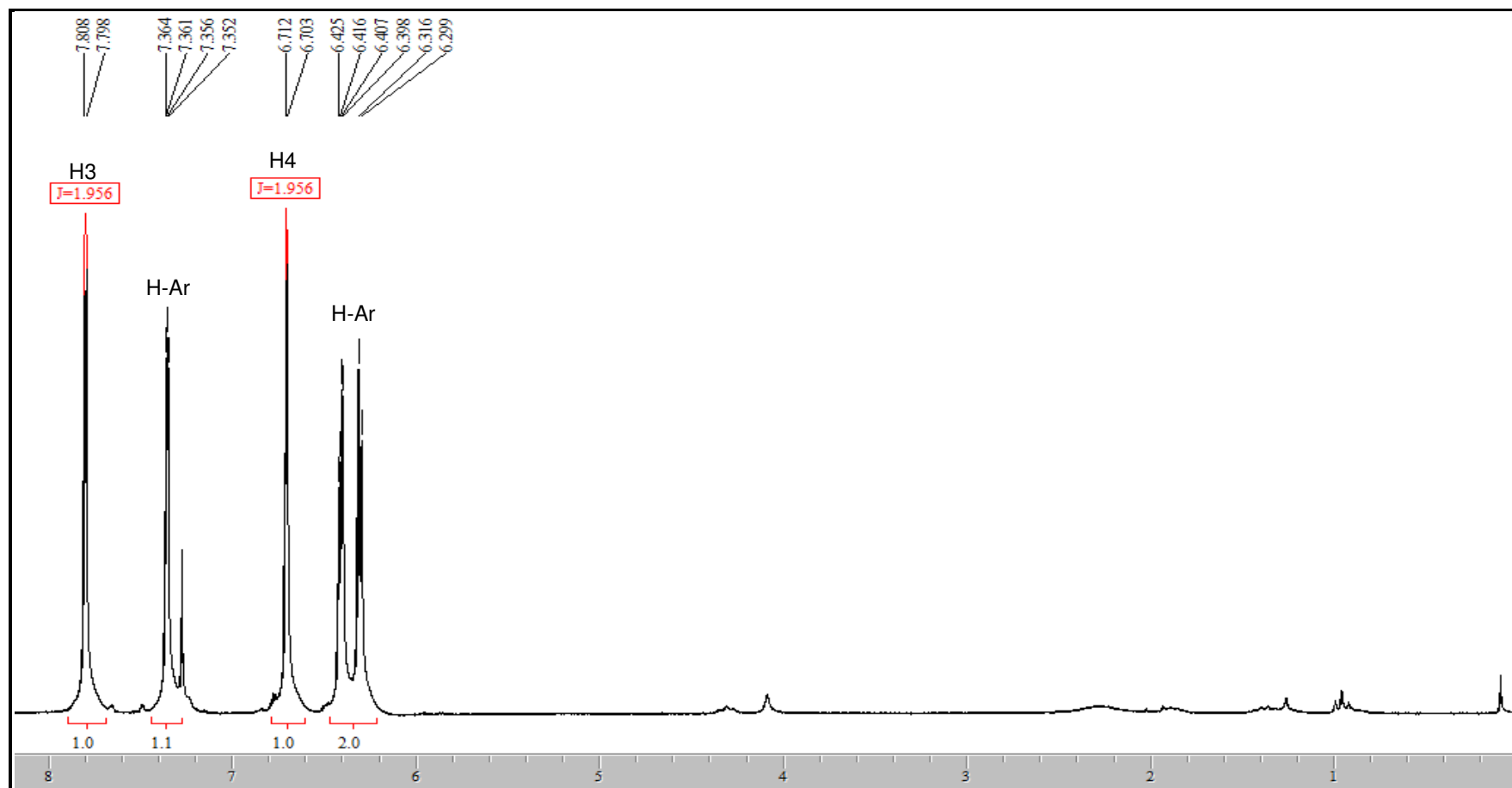


Figura 70. Espectro de RMN ^1H do composto **3j** em CDCl_3 .

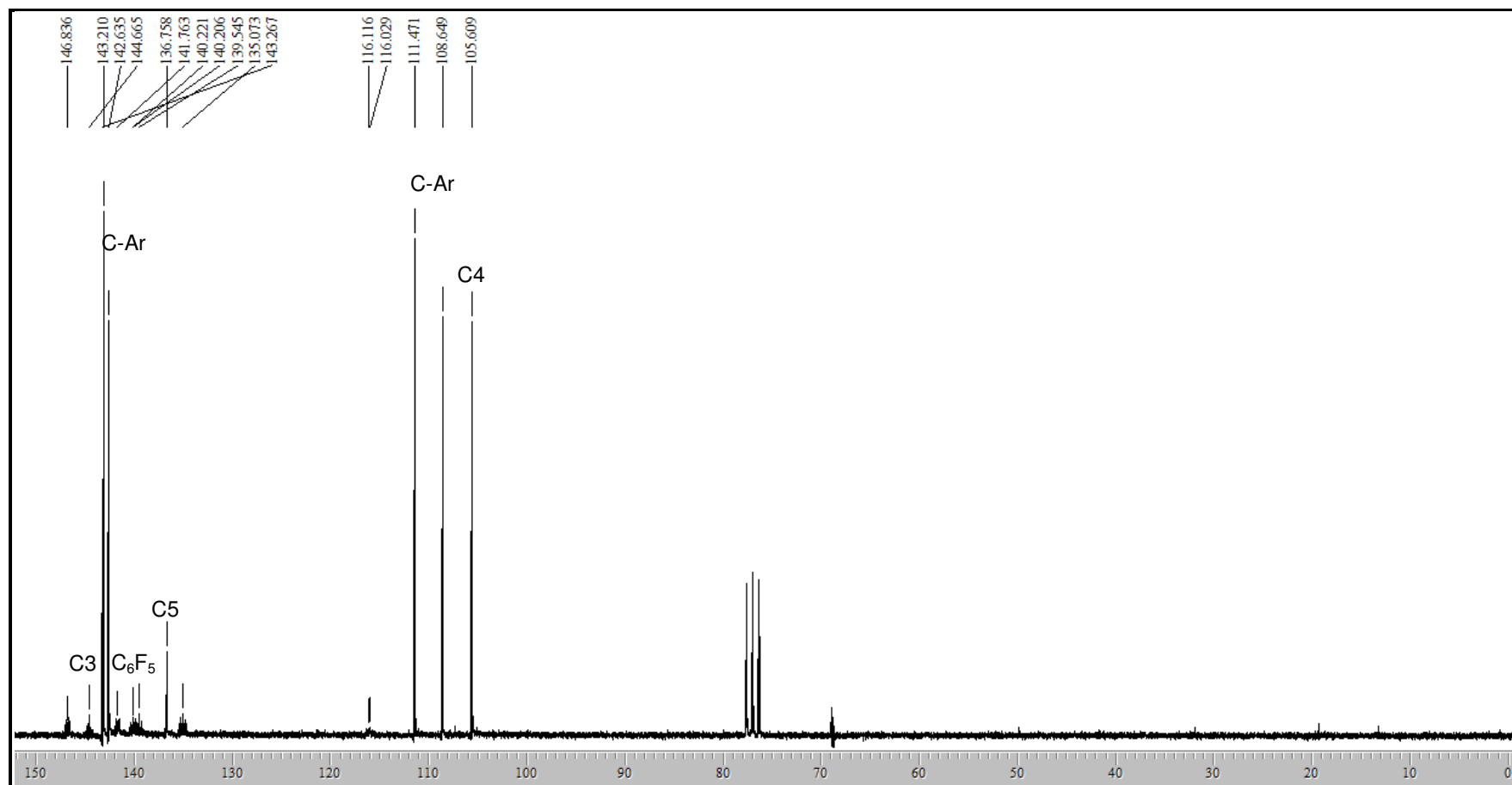


Figura 71. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j** em CDCl_3 .

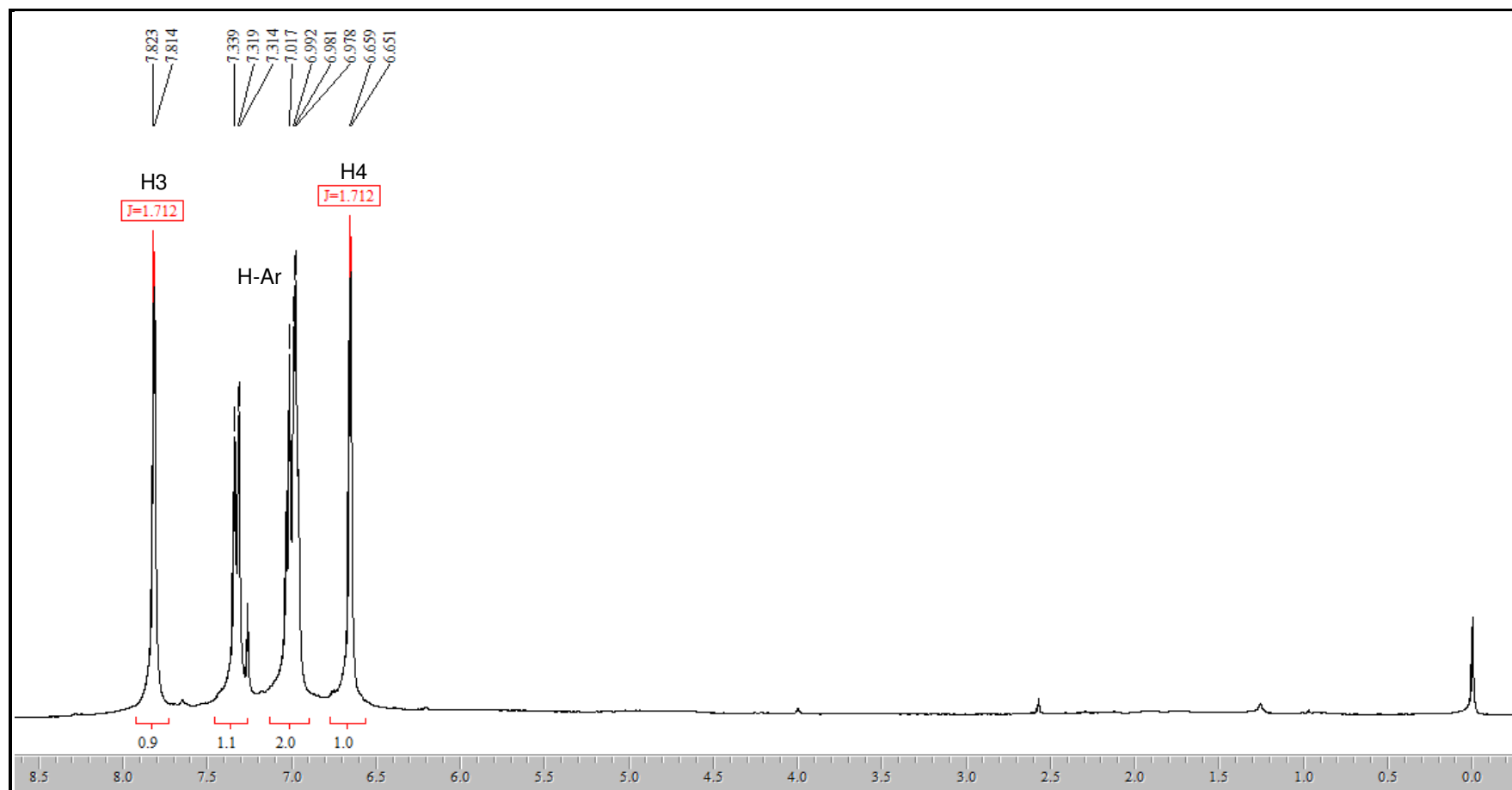


Figura 72. Espectro de RMN ^1H do composto **3k** em CDCl_3 .

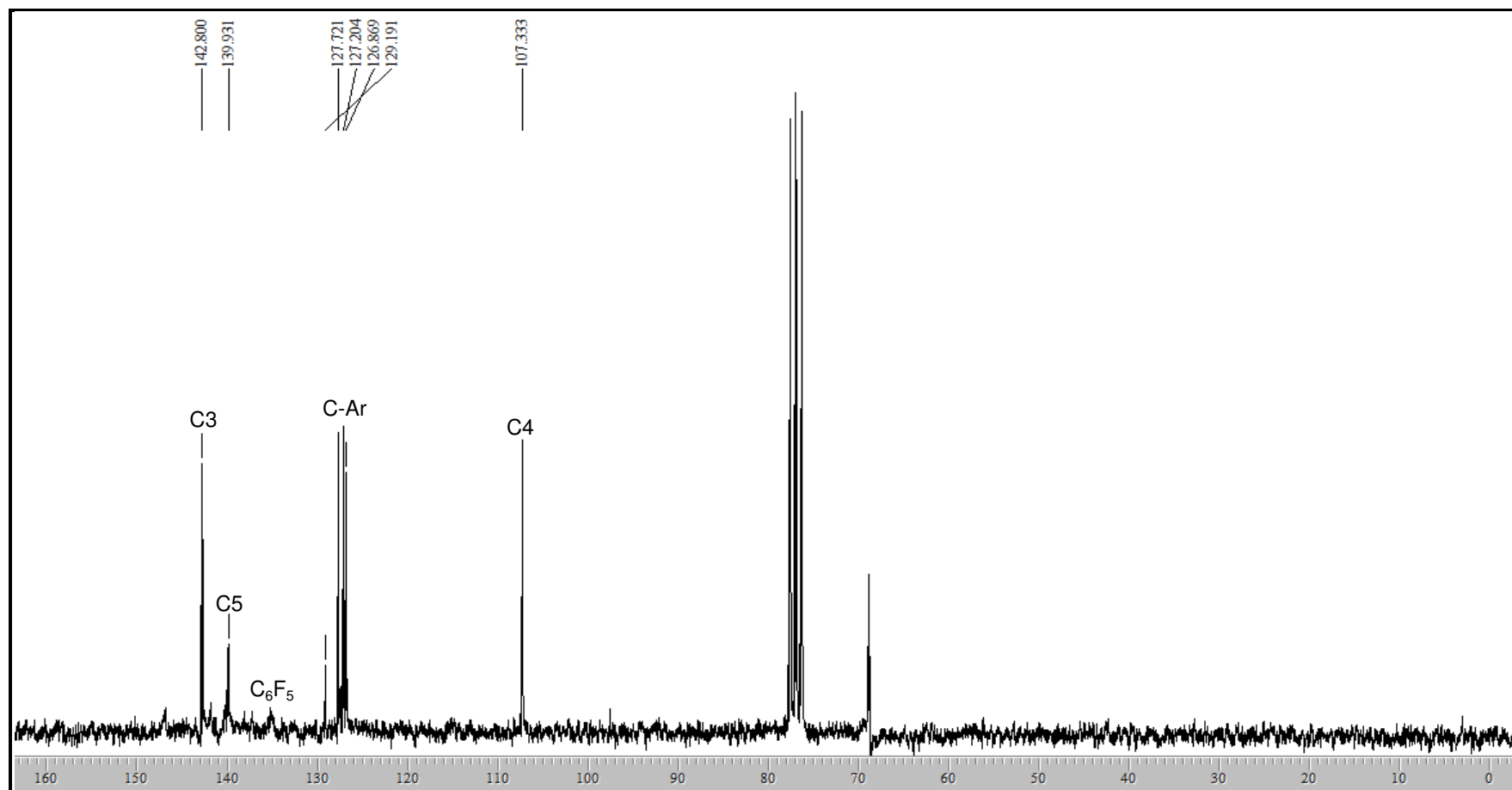


Figura 73. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** em CDCl_3 .

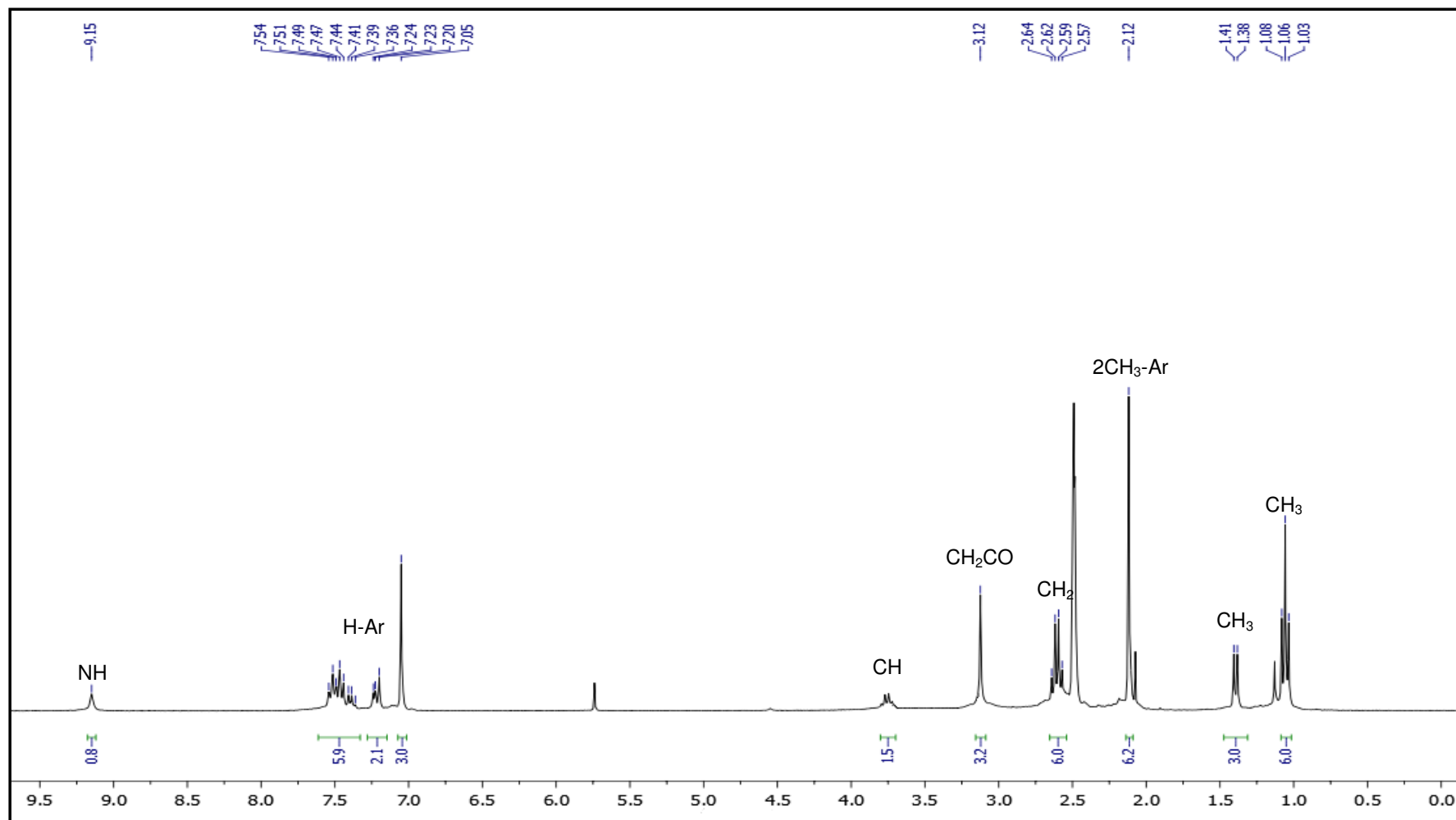


Figura 74. Espectro de RMN ^1H do composto **5** em $\text{DMSO-}d_6$.

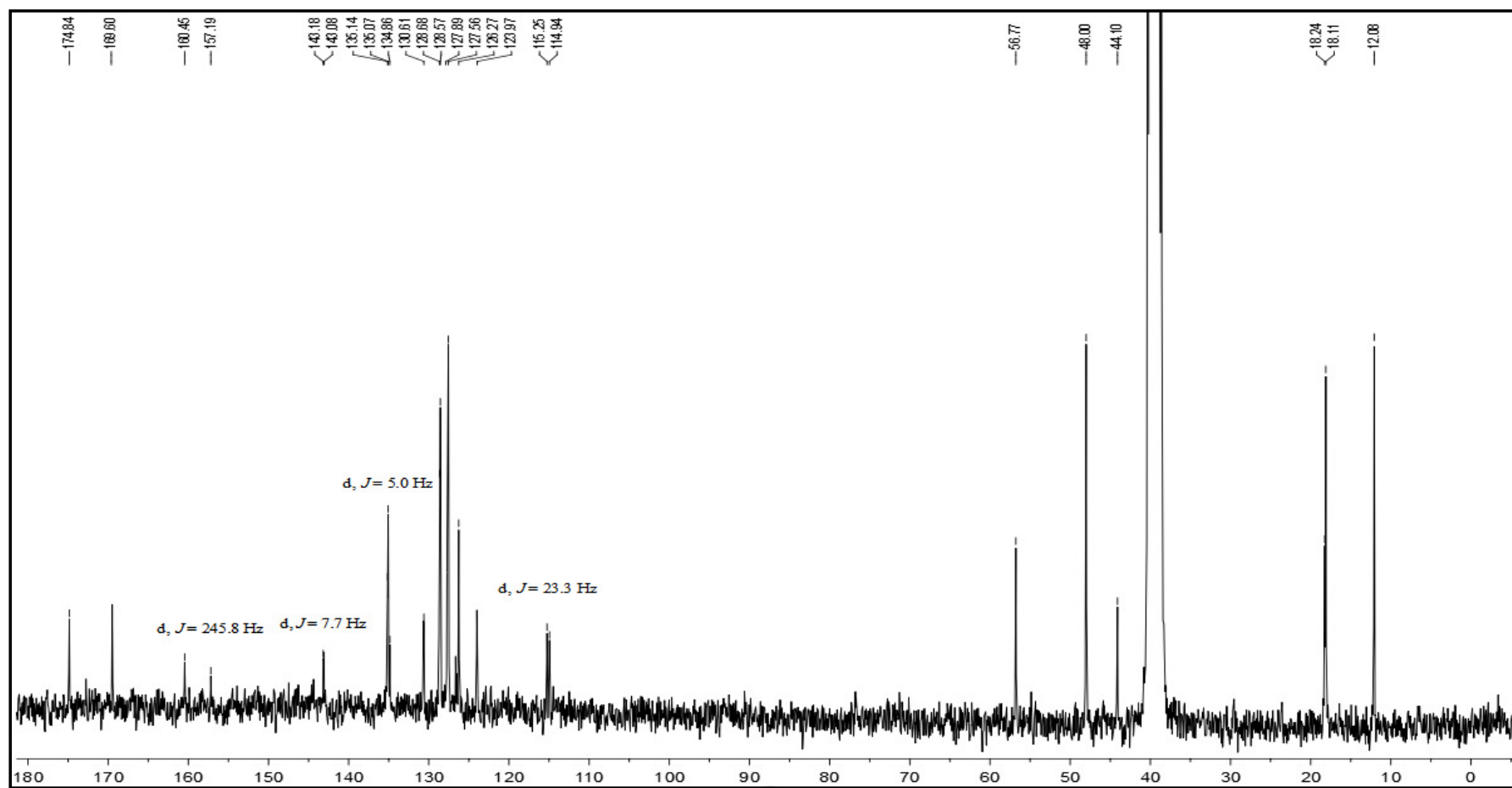


Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5** em $\text{DMSO-}d_6$.

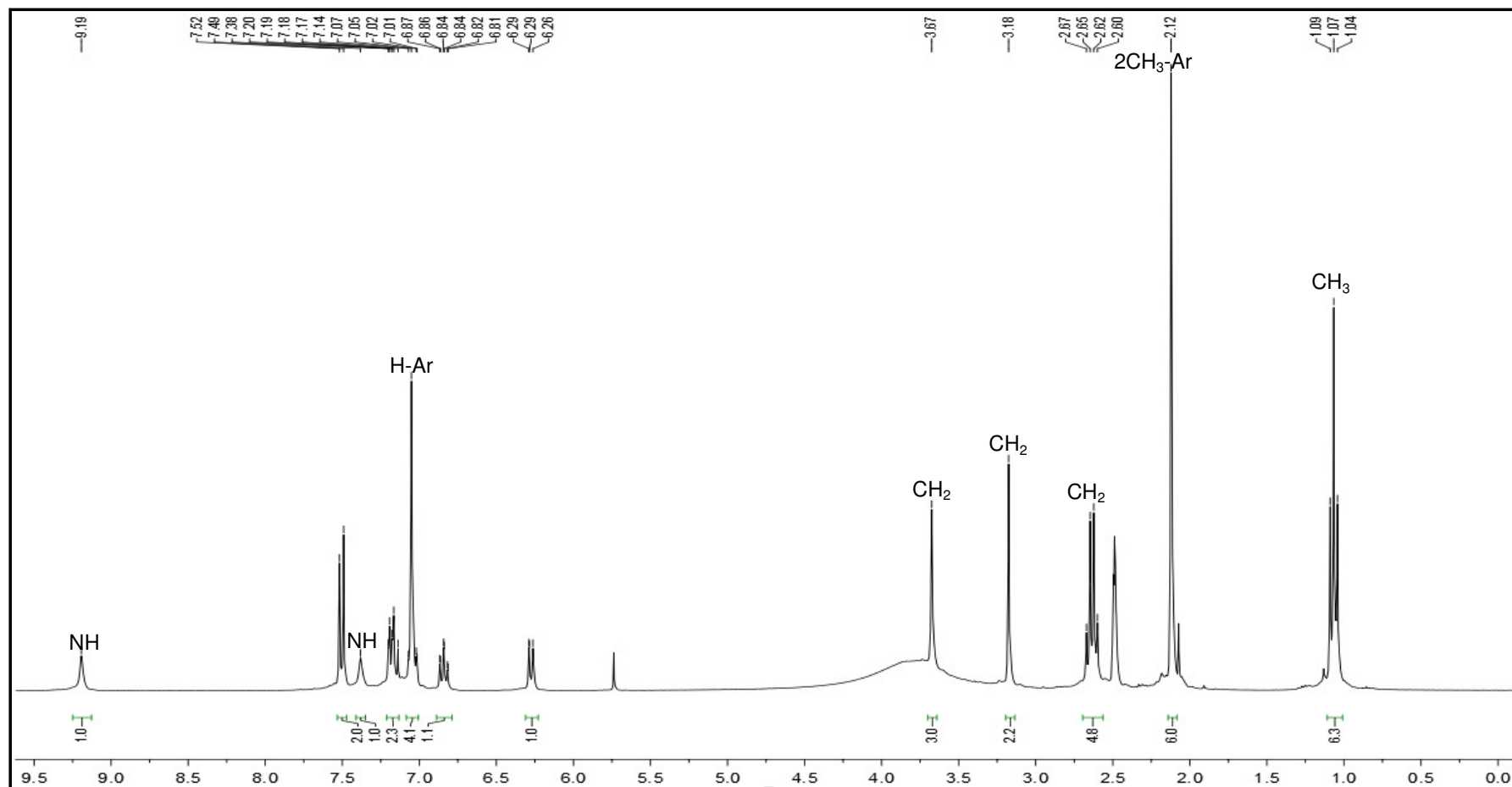


Figura 76. Espectro de RMN ^1H do composto **6** em $\text{DMSO-}d_6$.

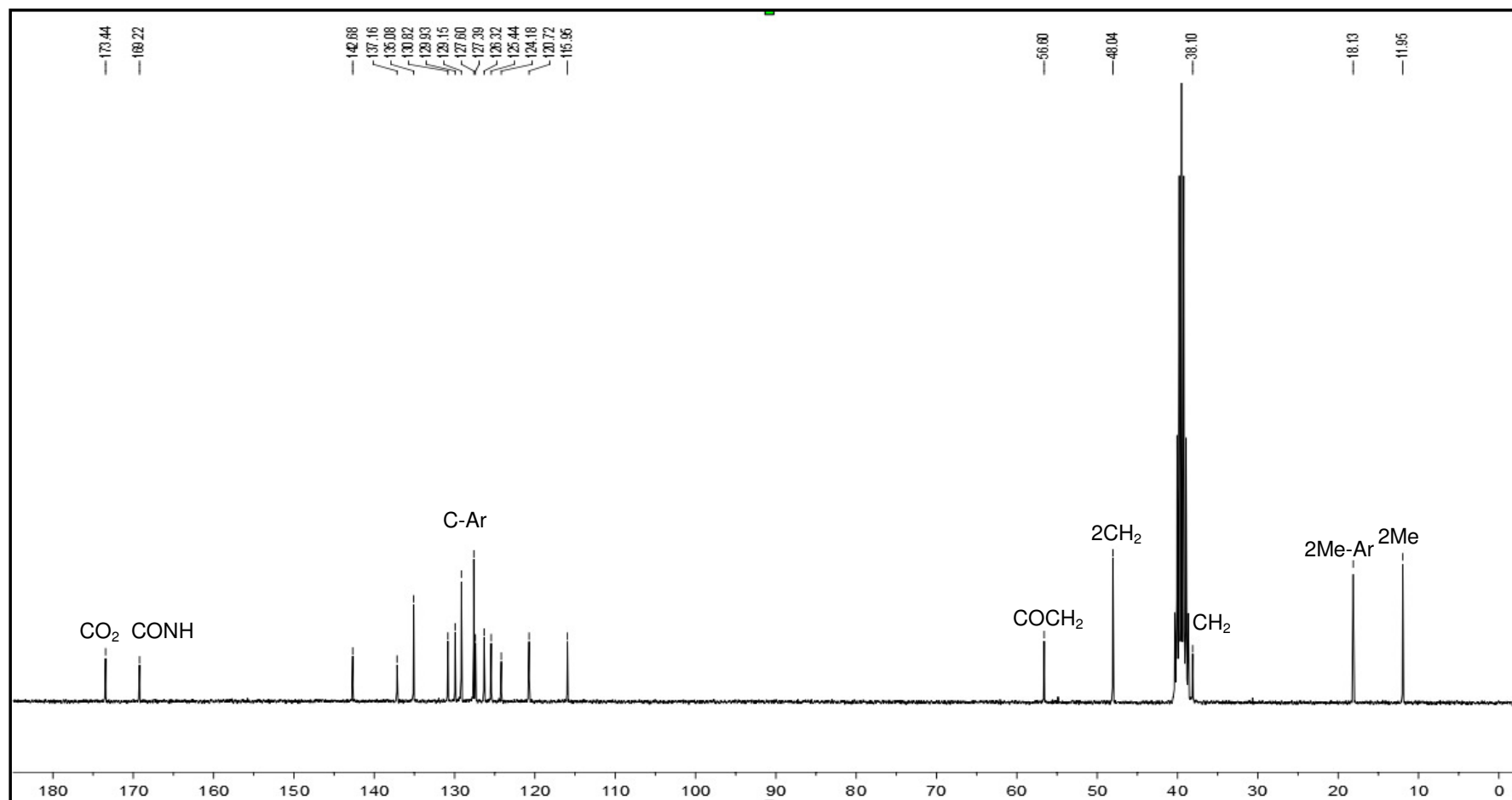


Figura 77. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6** em $\text{DMSO-}d_6$.

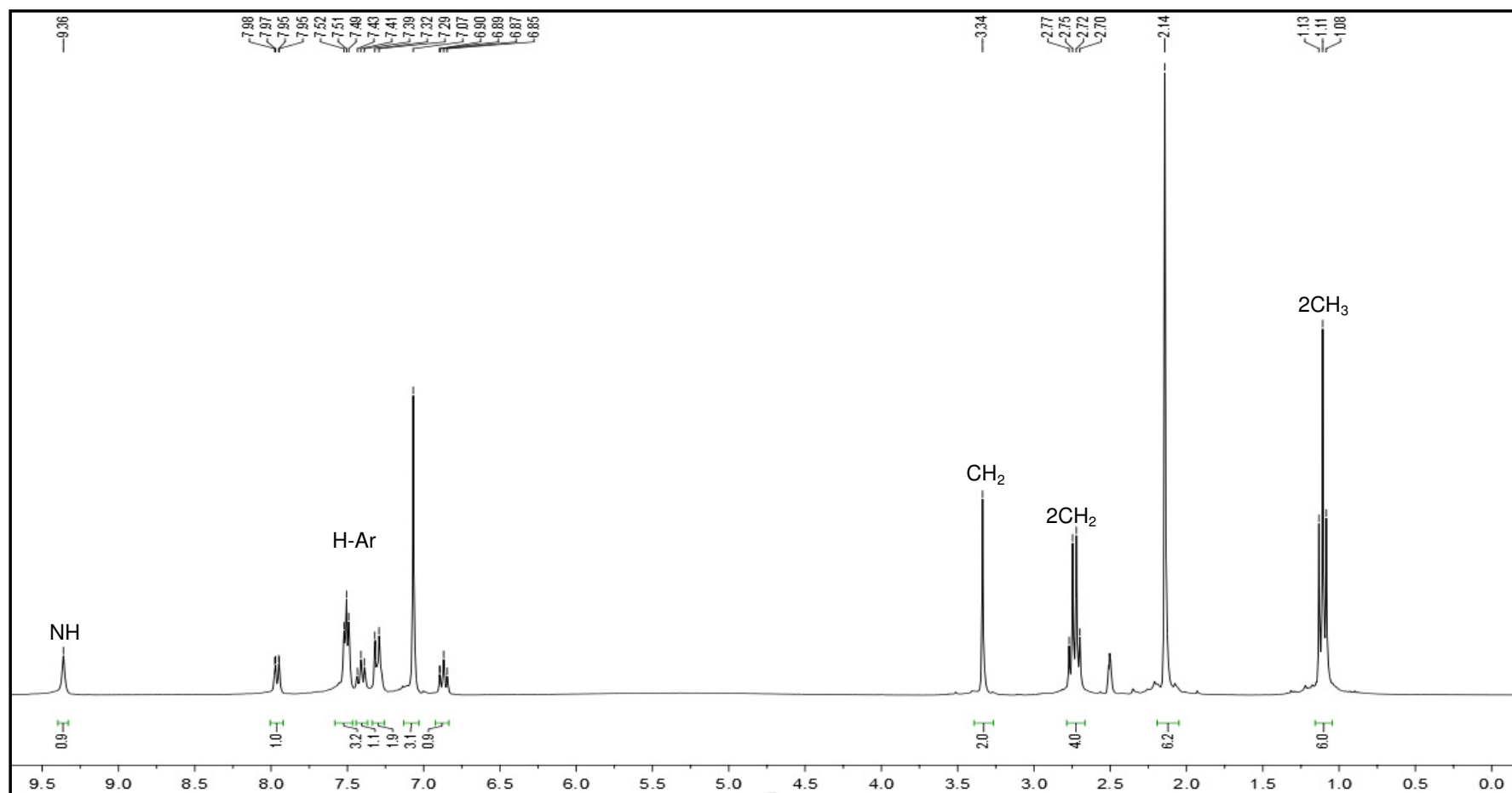


Figura 78. Espectro de RMN ^1H do composto **7** em $\text{DMSO-}d_6$.

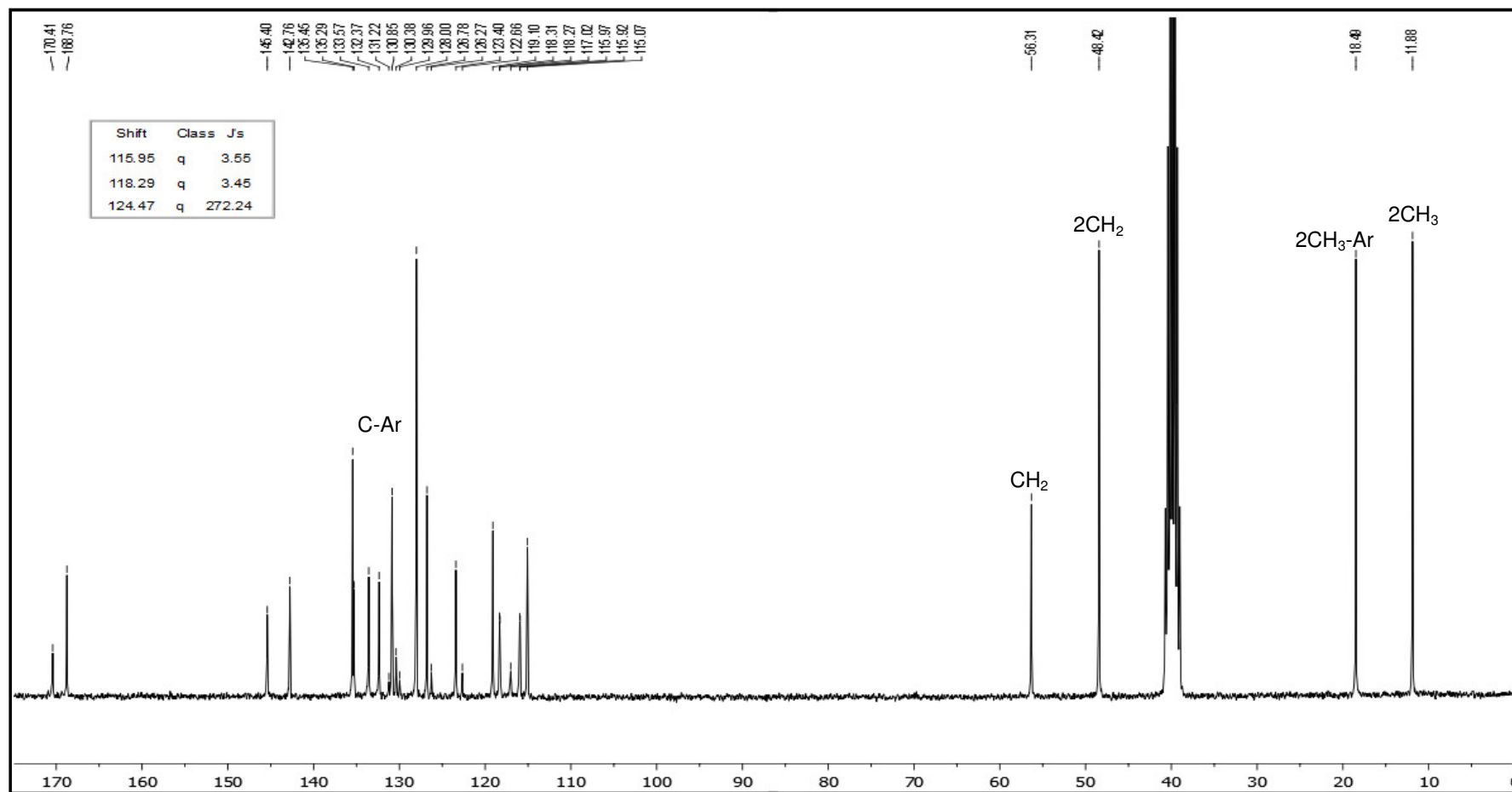


Figura 79. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7 em $\text{DMSO-}d_6$.

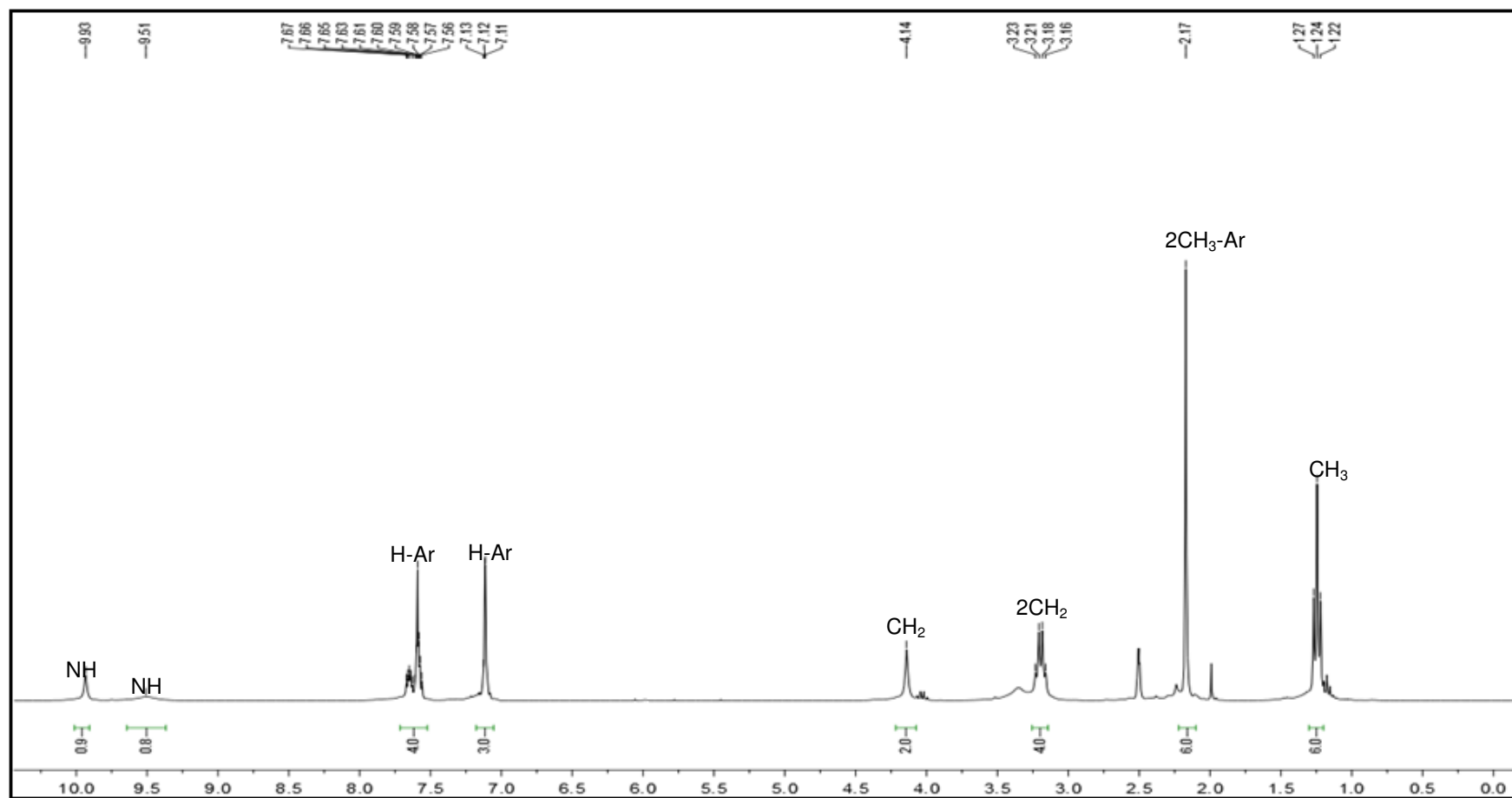


Figura 80. Espectro de RMN ^1H do composto **8** em $\text{DMSO-}d_6$.

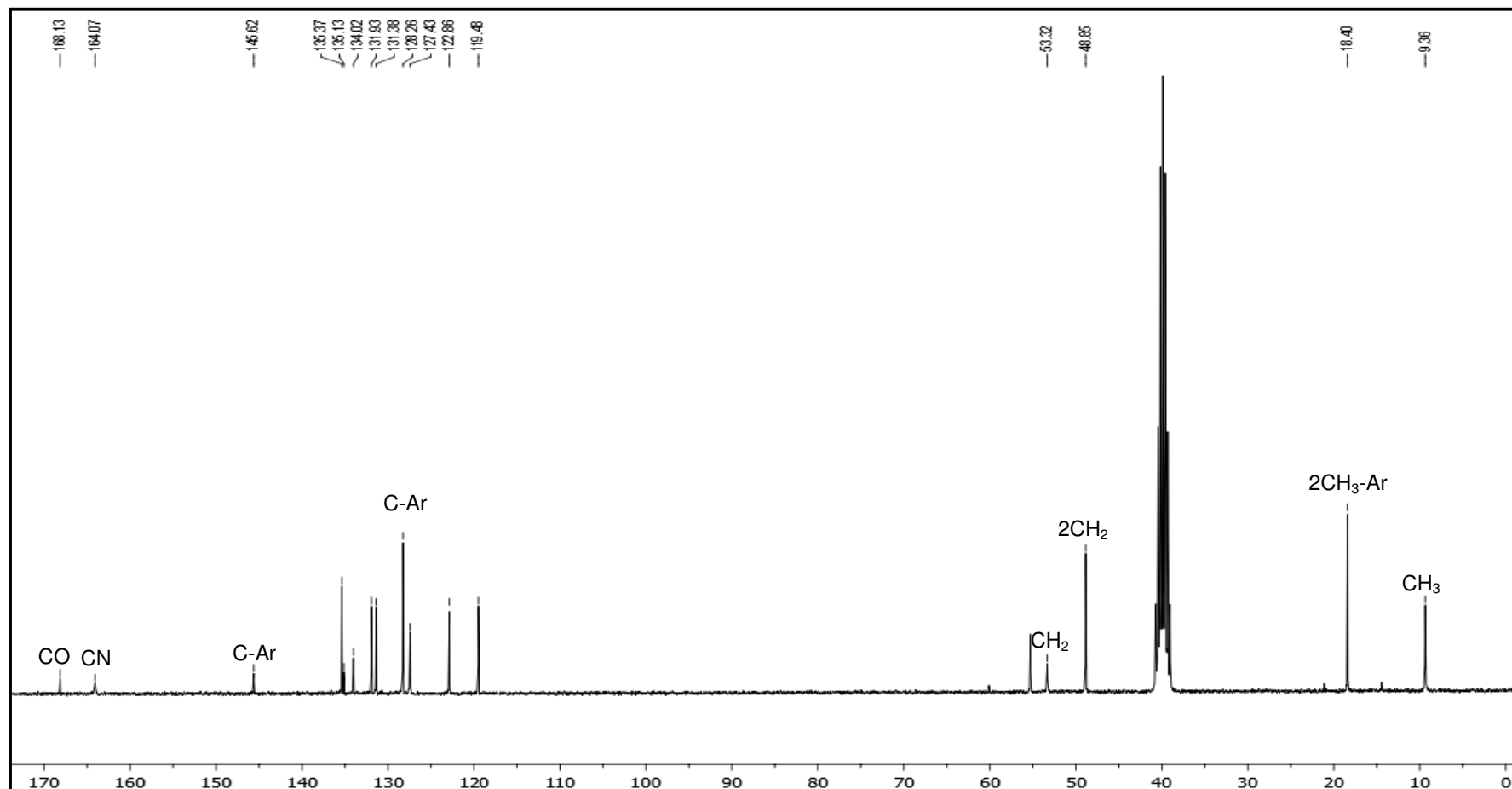


Figura 81. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8** em $\text{DMSO-}d_6$.

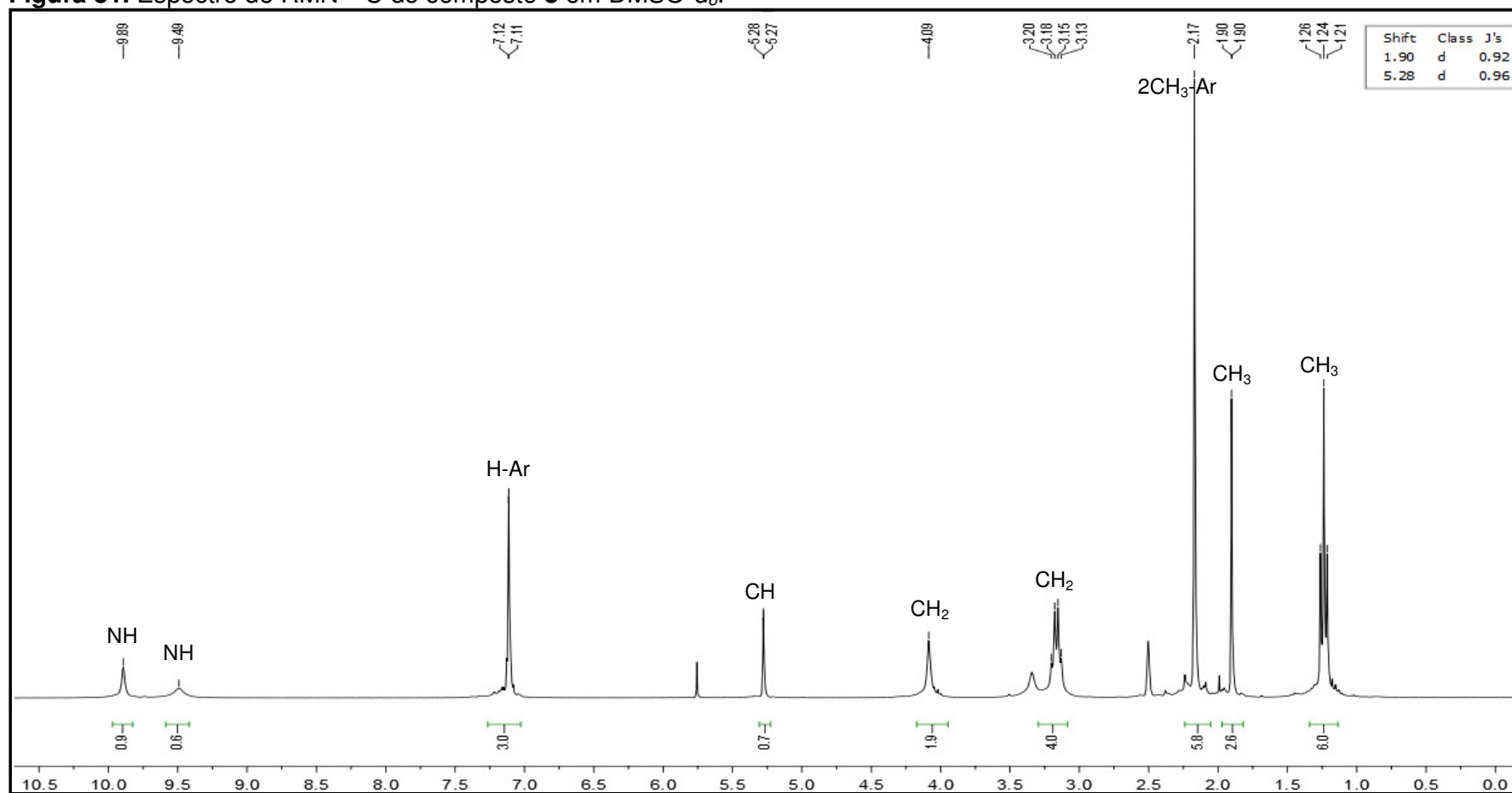


Figura 82. Espectro de RMN ^1H do composto **9** em $\text{DMSO-}d_6$.

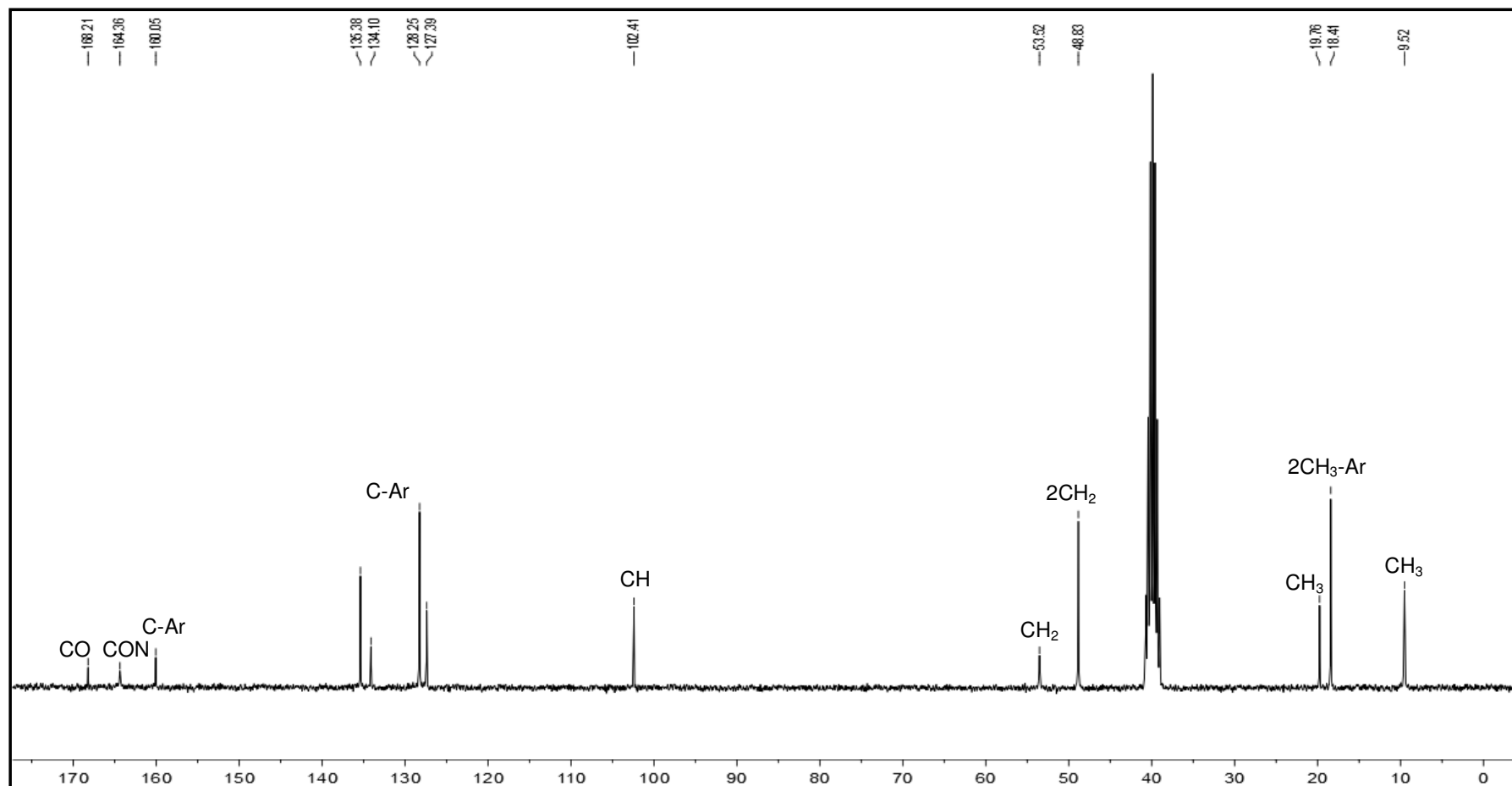


Figura 83. Espectro de RMN ^{13}C do composto **9** em $\text{DMSO-}d_6$.

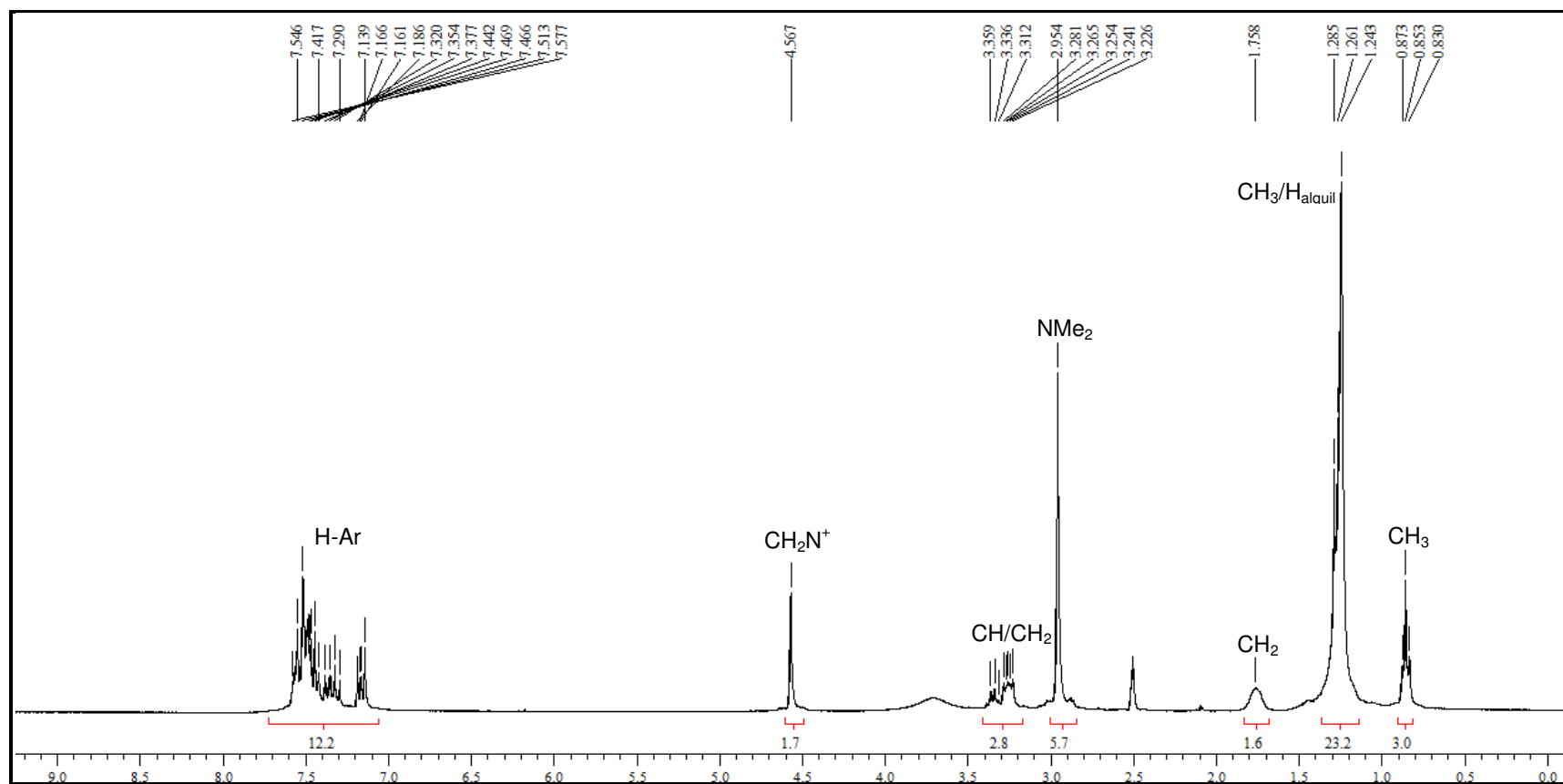


Figura 84. Espectro de RMN ¹H do composto 11 em DMSO-*d*₆.

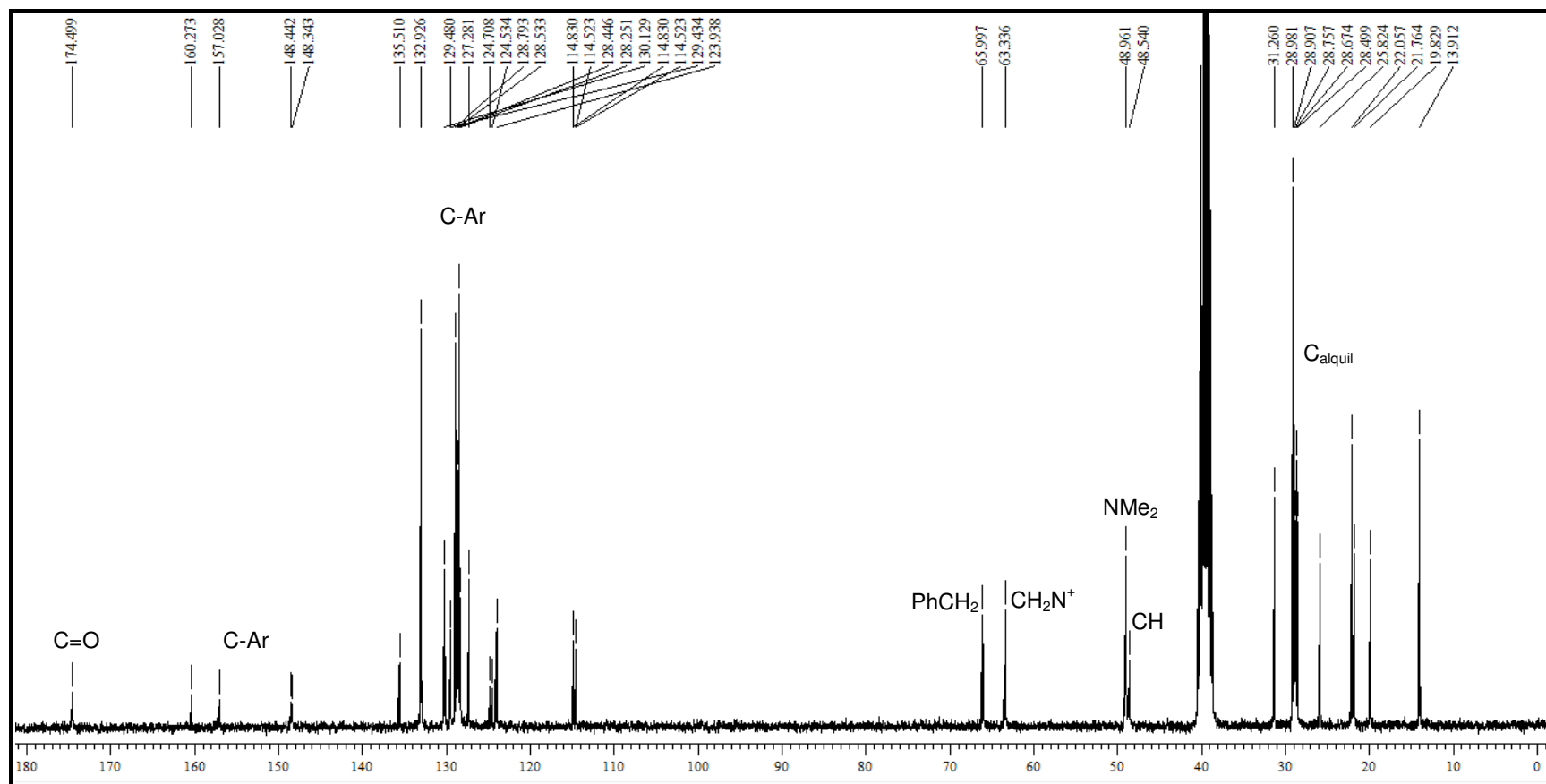


Figura 85. Espectro de RMN ¹³C do composto 11 em DMSO-d₆.

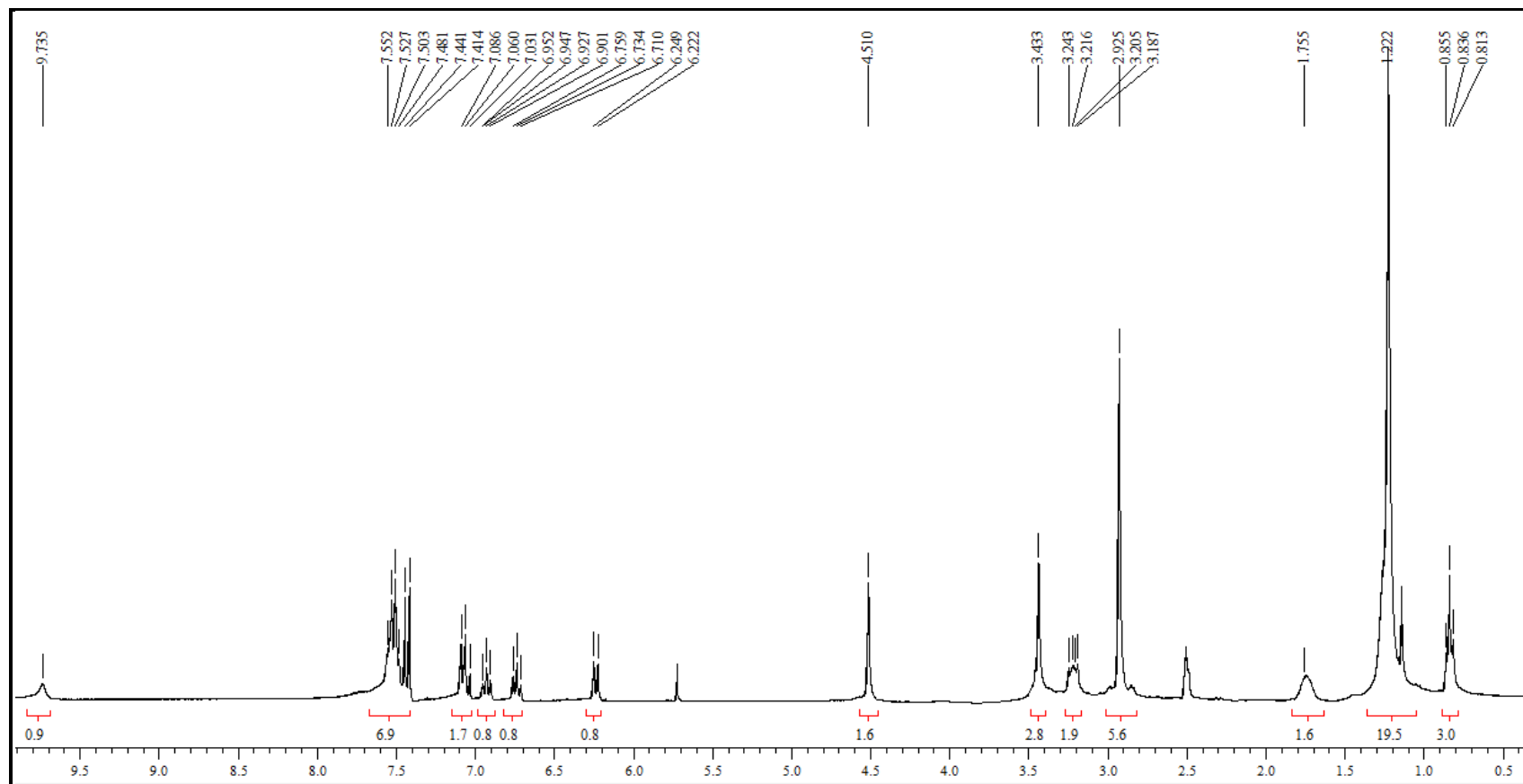


Figura 86. Espectro de RMN ^1H do composto **12** em $\text{DMSO-}d_6$.

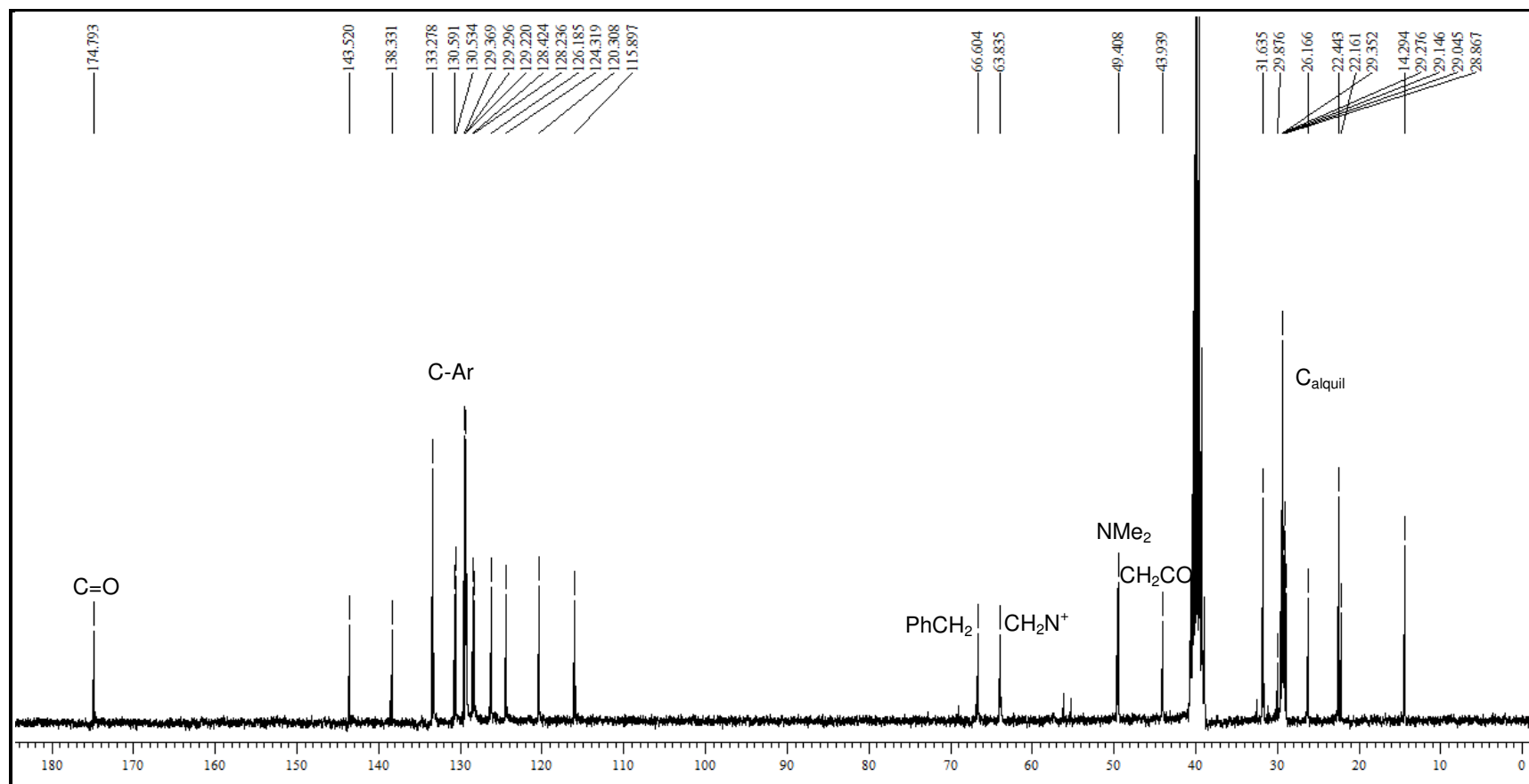


Figura 87. Espectro de RMN ¹³C do composto **12** em DMSO-*d*₆.

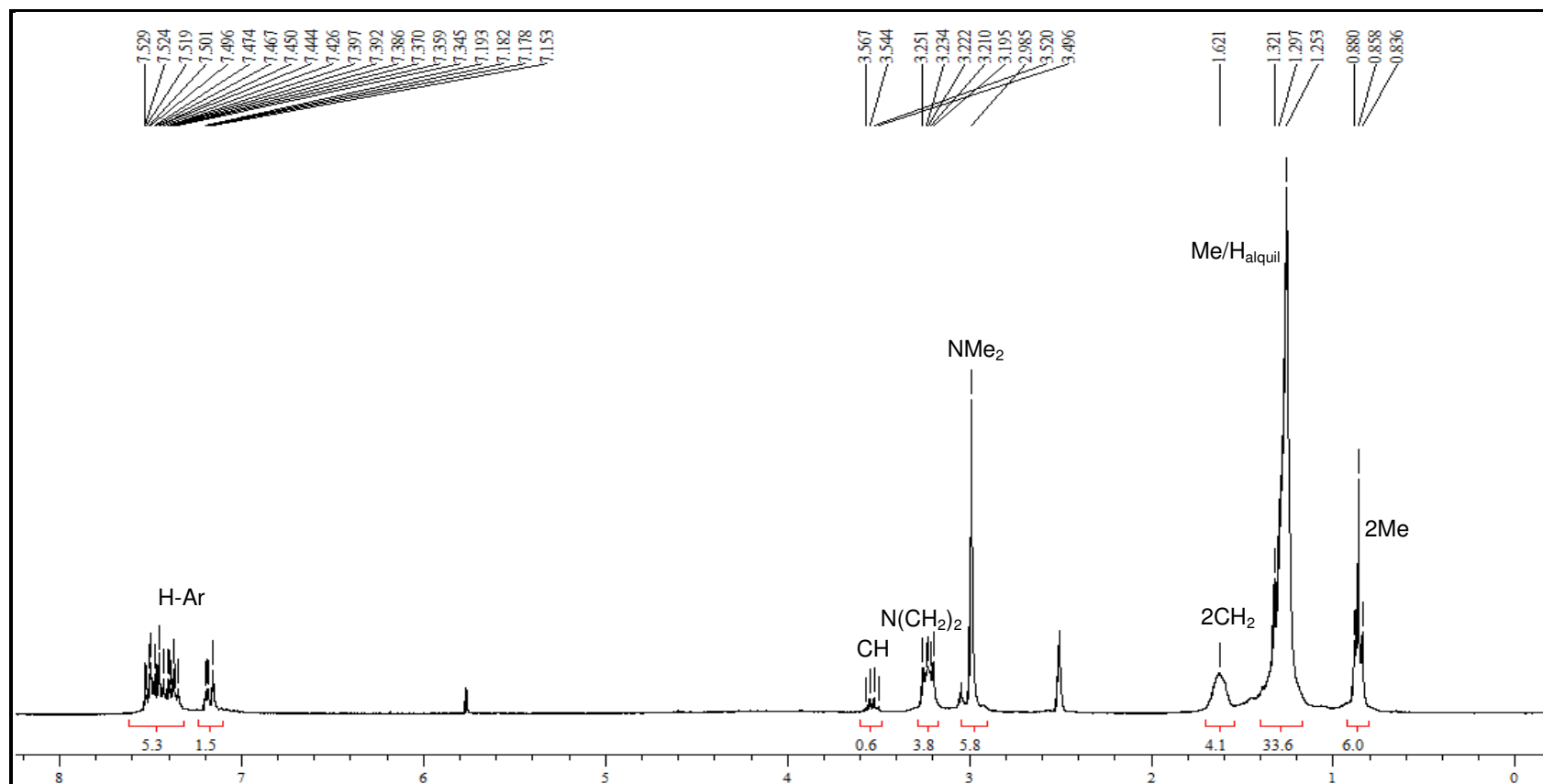


Figura 88. Espectro de RMN ^1H do composto **14** em $\text{DMSO-}d_6$.

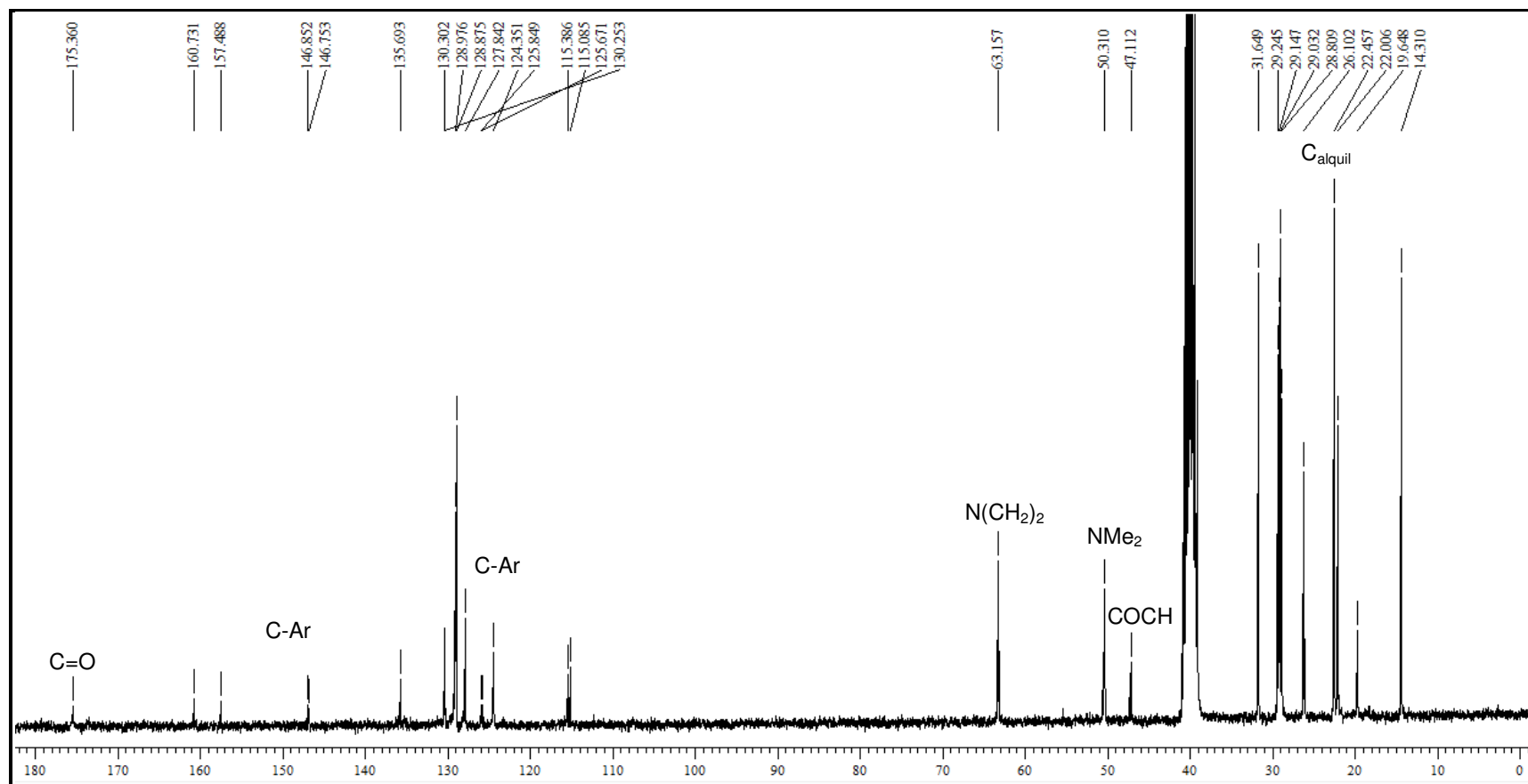


Figura 89. Espectro de RMN ^{13}C do composto **14** em $\text{DMSO-}d_6$.

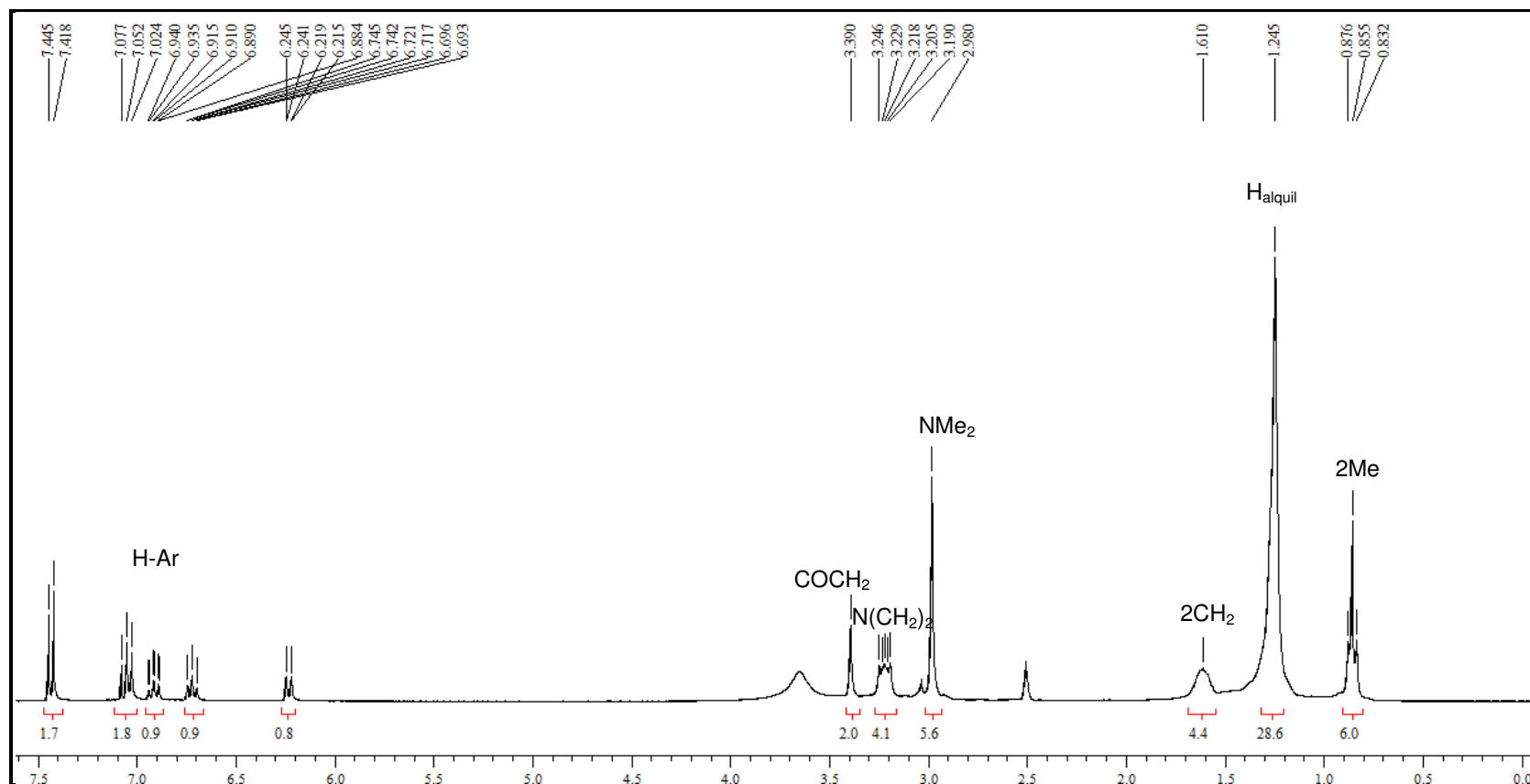


Figura 90. Espectro de RMN ^1H do composto **15** em $\text{DMSO-}d_6$.

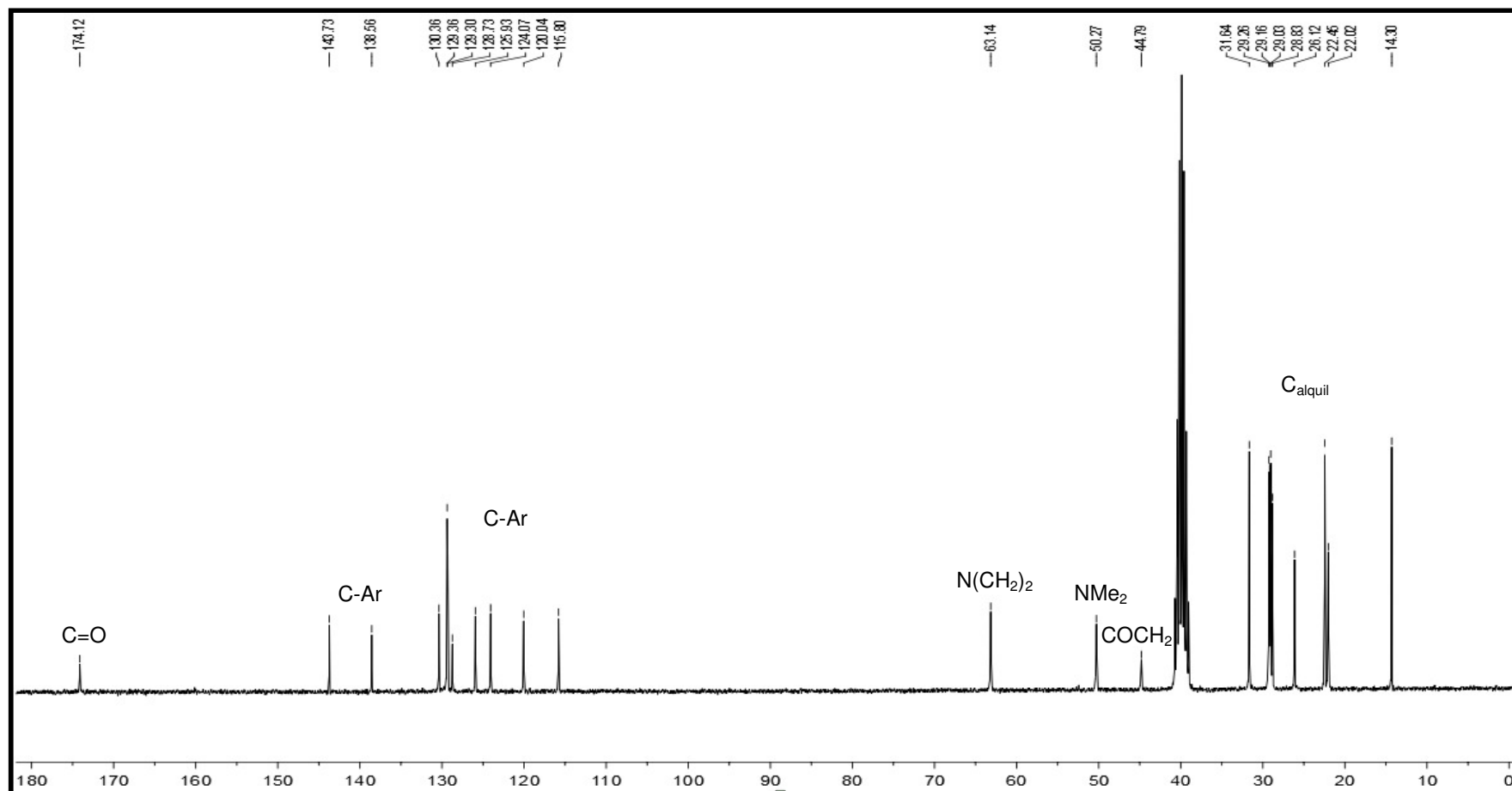


Figura 91. Espectro de RMN ¹³C do composto **15** em DMSO-*d*₆.

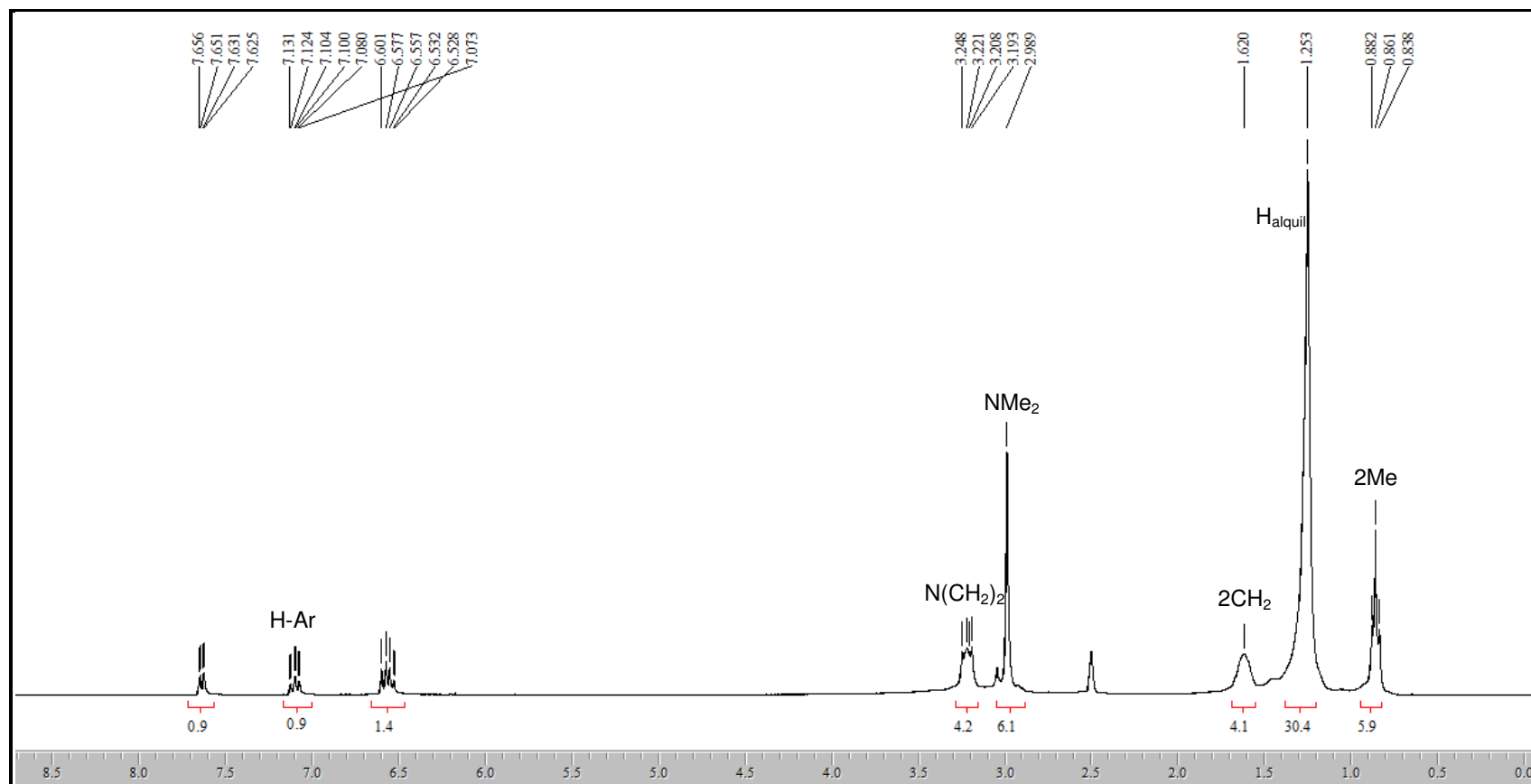


Figura 92. Espectro de RMN ^1H do composto **16** em $\text{DMSO}-d_6$.

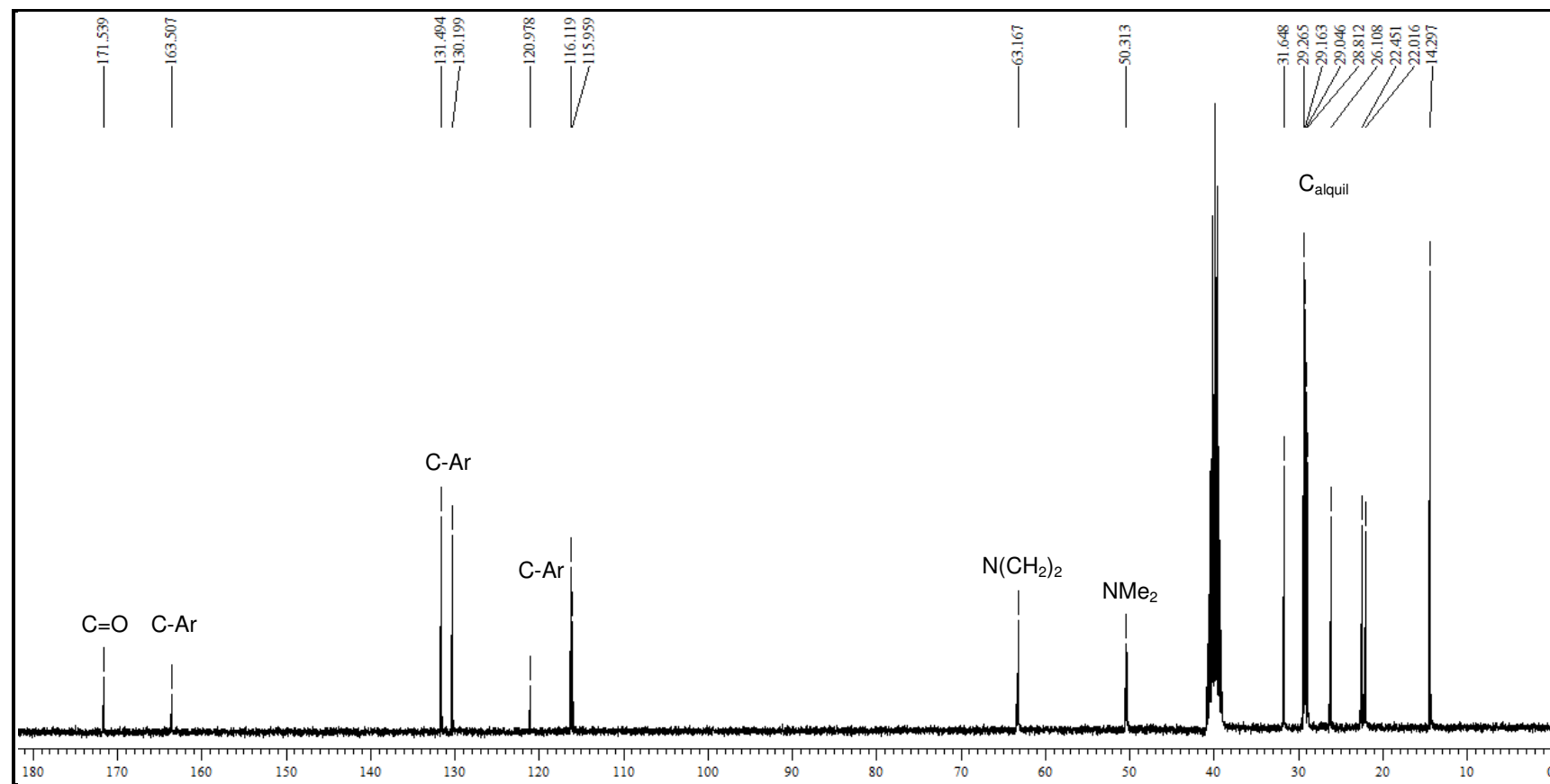


Figura 93. Espectro de RMN ^{13}C do composto **16** em $\text{DMSO-}d_6$.

ANEXO 2

Espectros de massas dos compostos sintetizados nesta tese

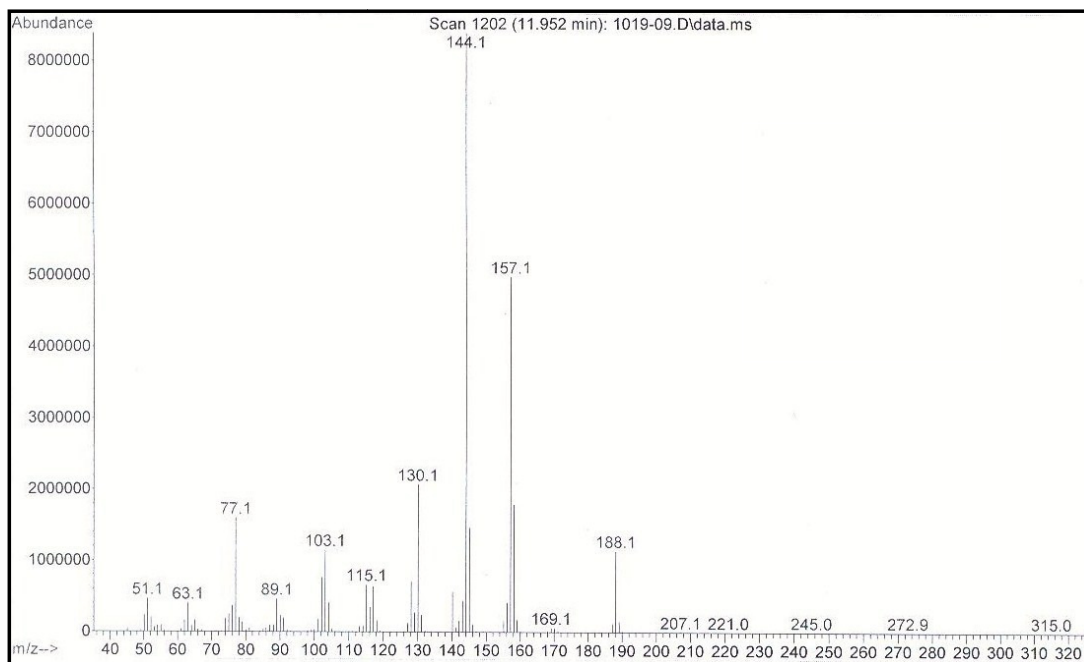


Figura 94. Espectro de massas do composto **2a**.

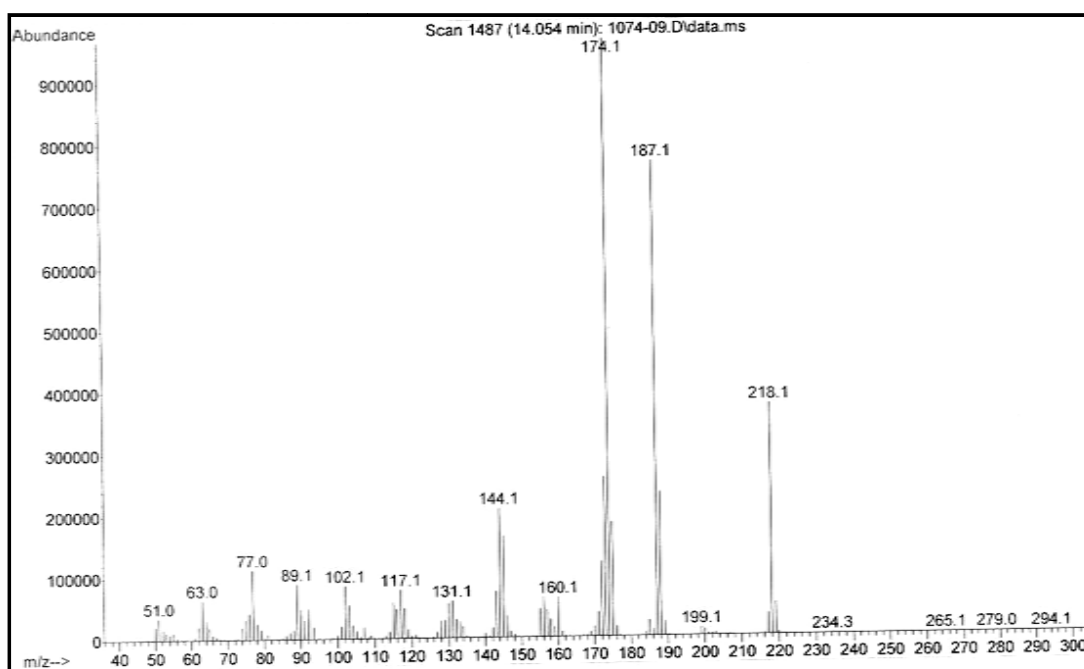


Figura 95. Espectro de massas do composto **2b**.

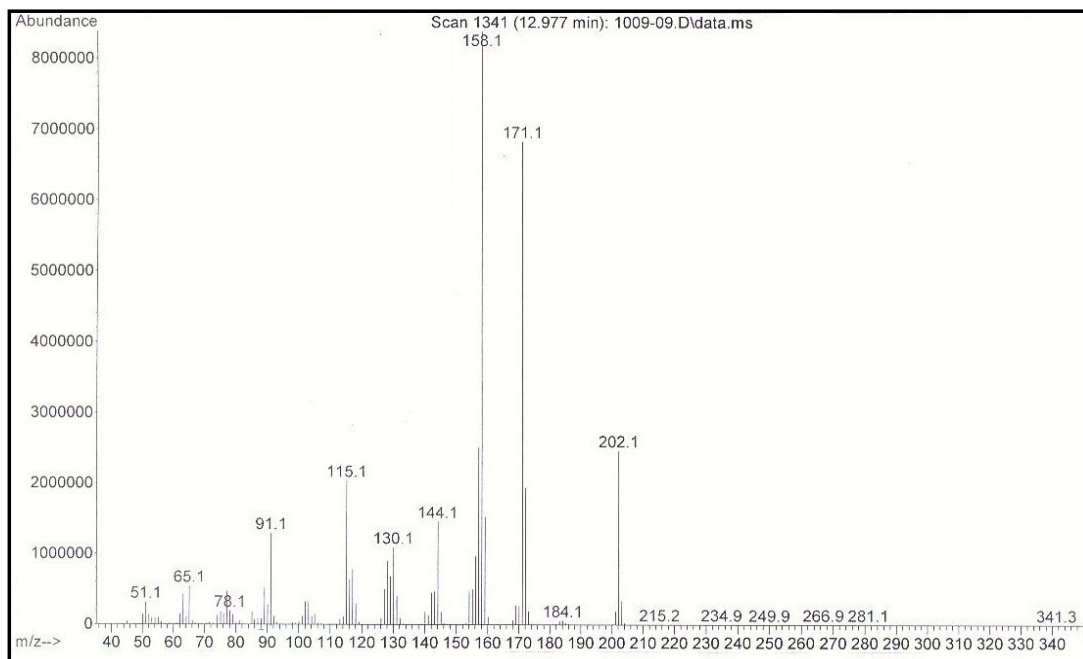


Figura 96. Espectro de massas do composto **2c**.

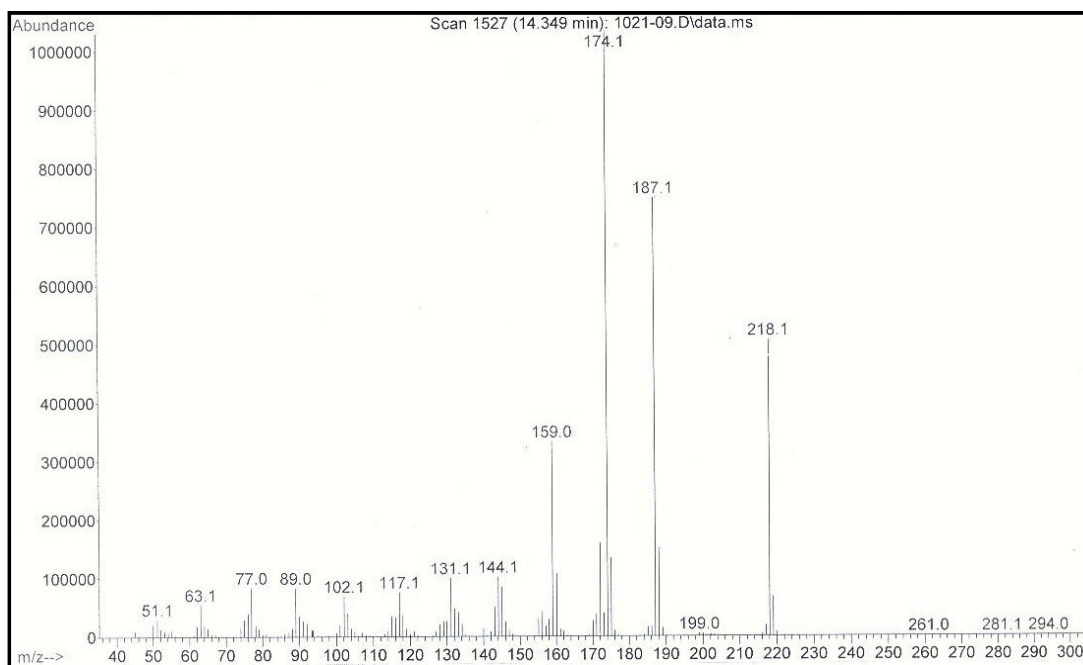


Figura 97. Espectro de massas do composto **2d**.

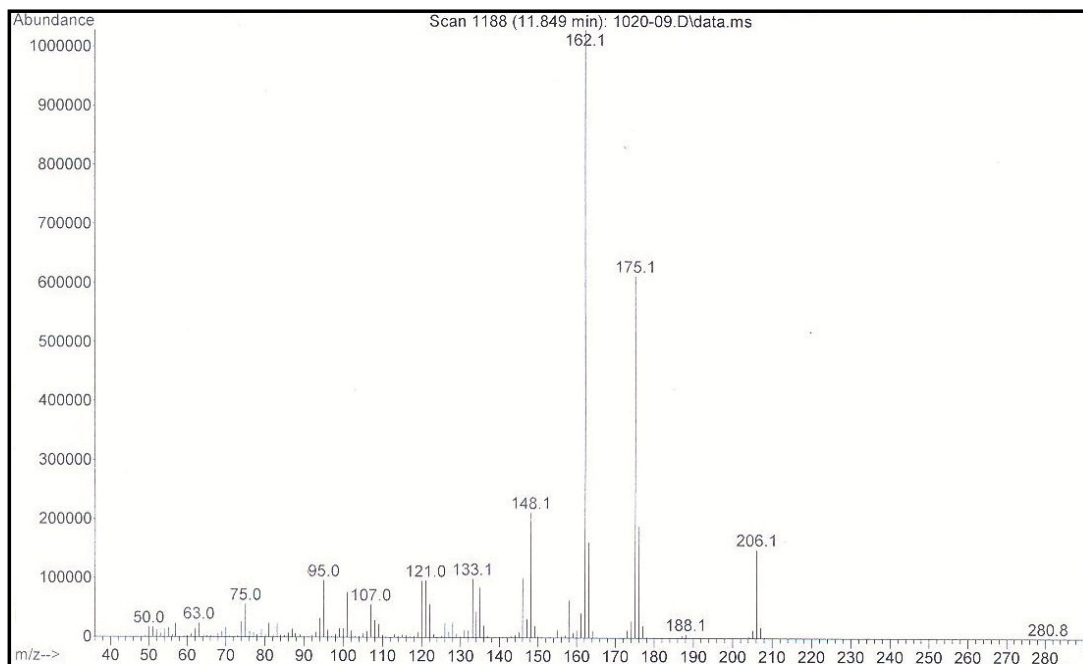


Figura 98. Espectro de massas do composto **2e**.

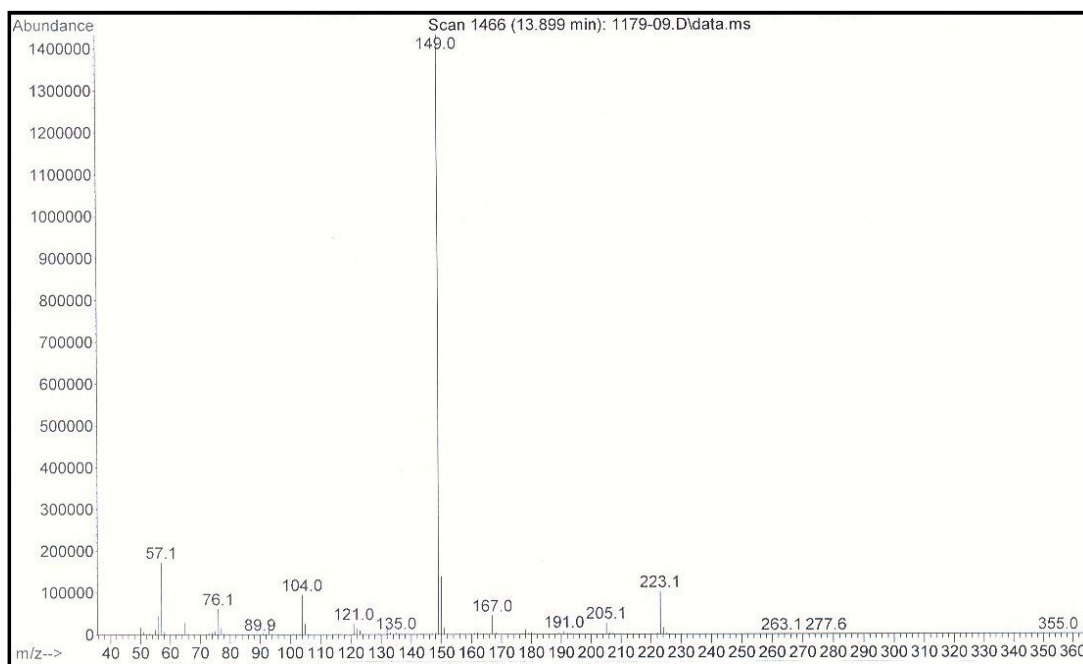


Figura 99. Espectro de massas do composto **2f**.

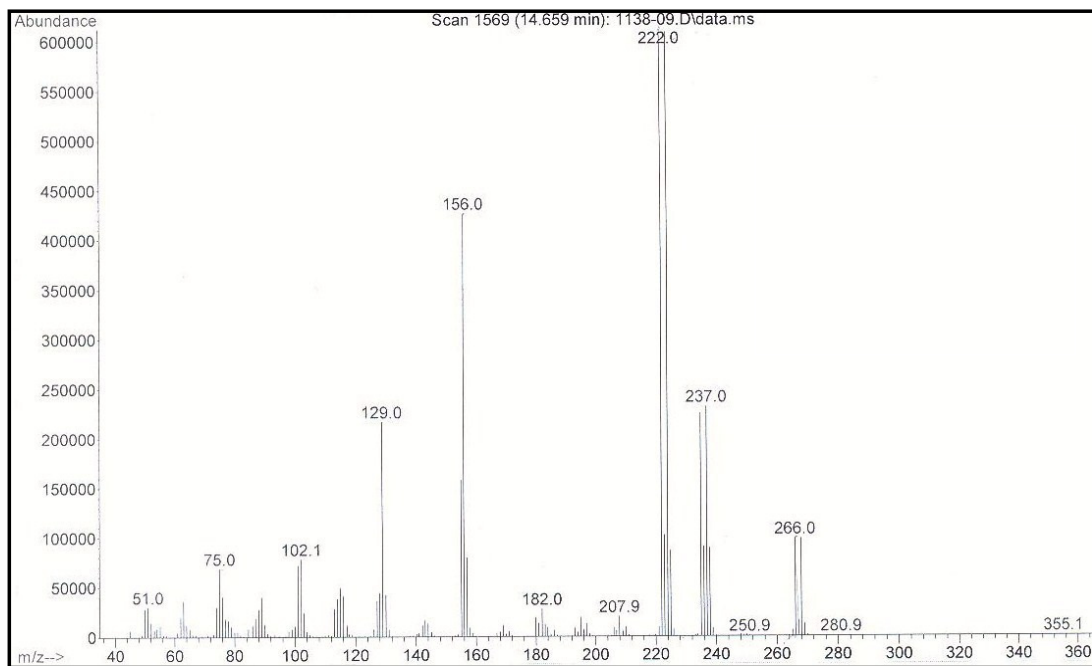


Figura 100. Espectro de massas do composto 2g.

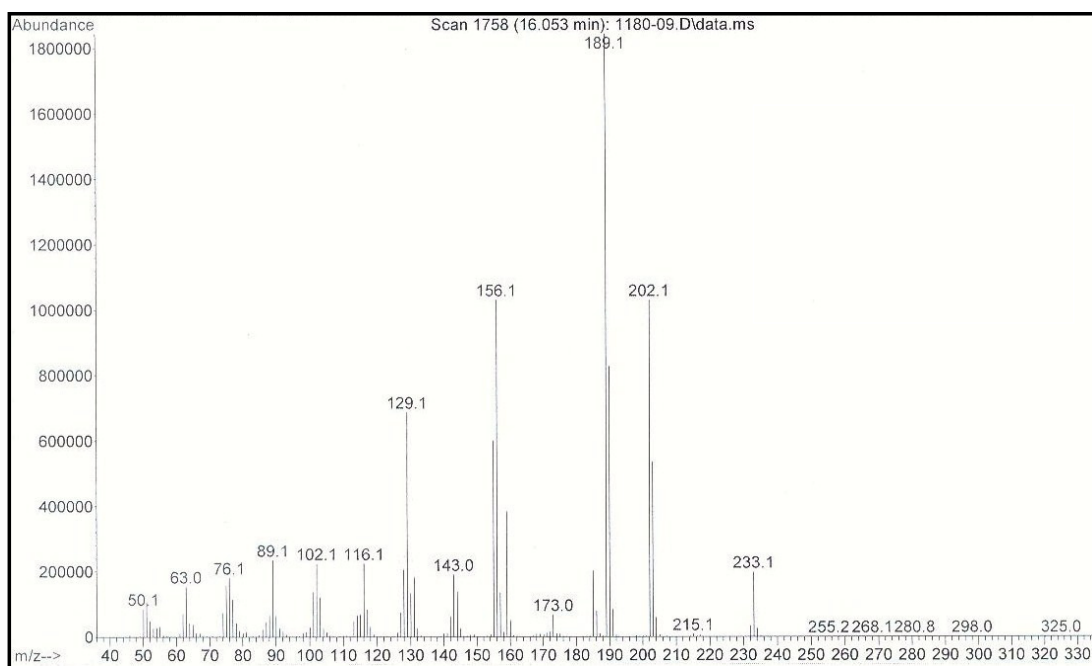


Figura 101. Espectro de massas do composto 2h.

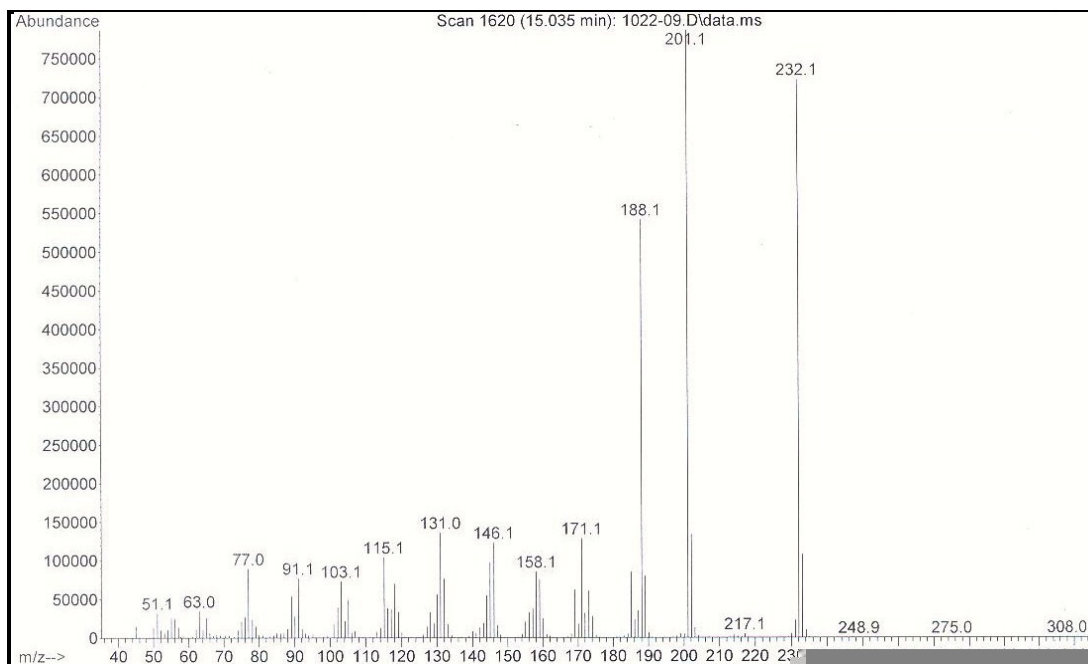


Figura 102. Espectro de massas do composto **2i**.

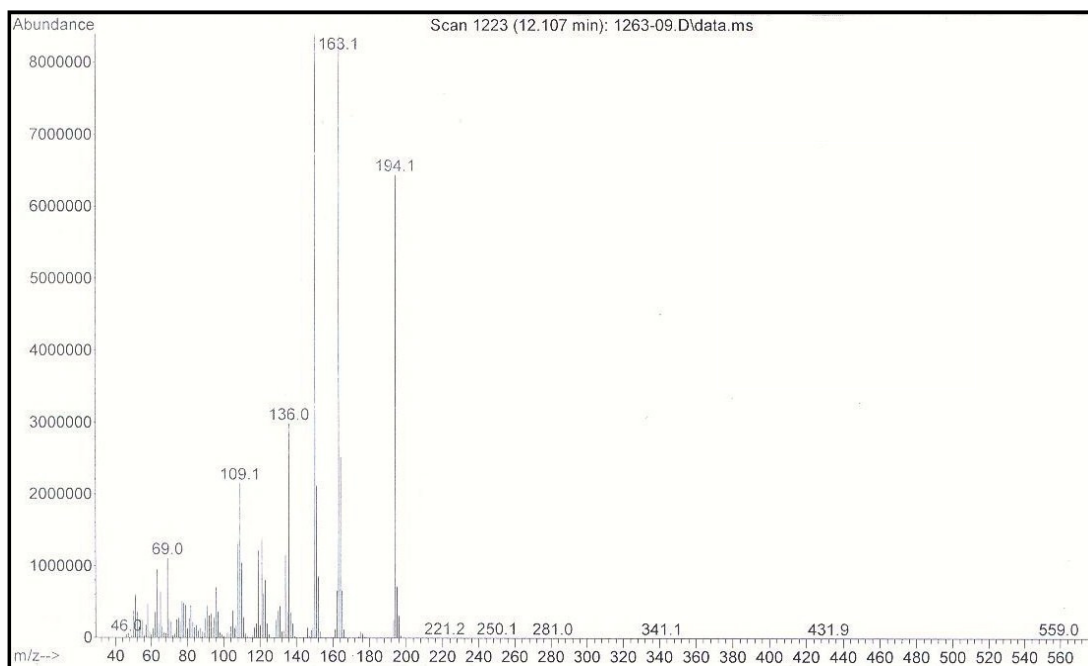


Figura 103. Espectro de massas do composto **2j**.

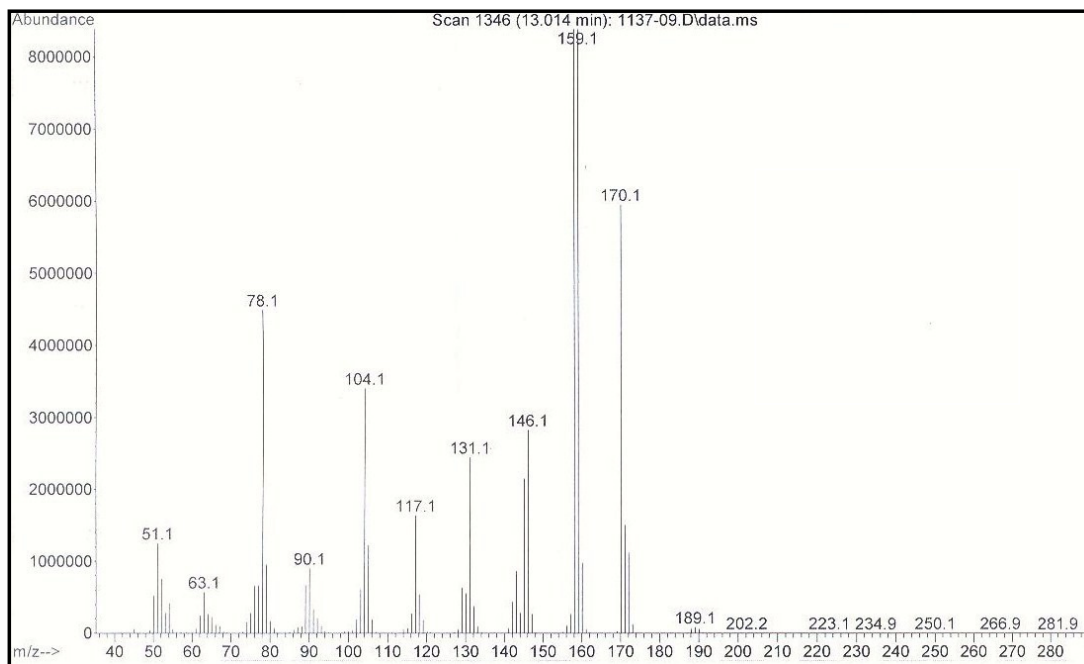


Figura 104. Espectro de massas do composto **2k**.

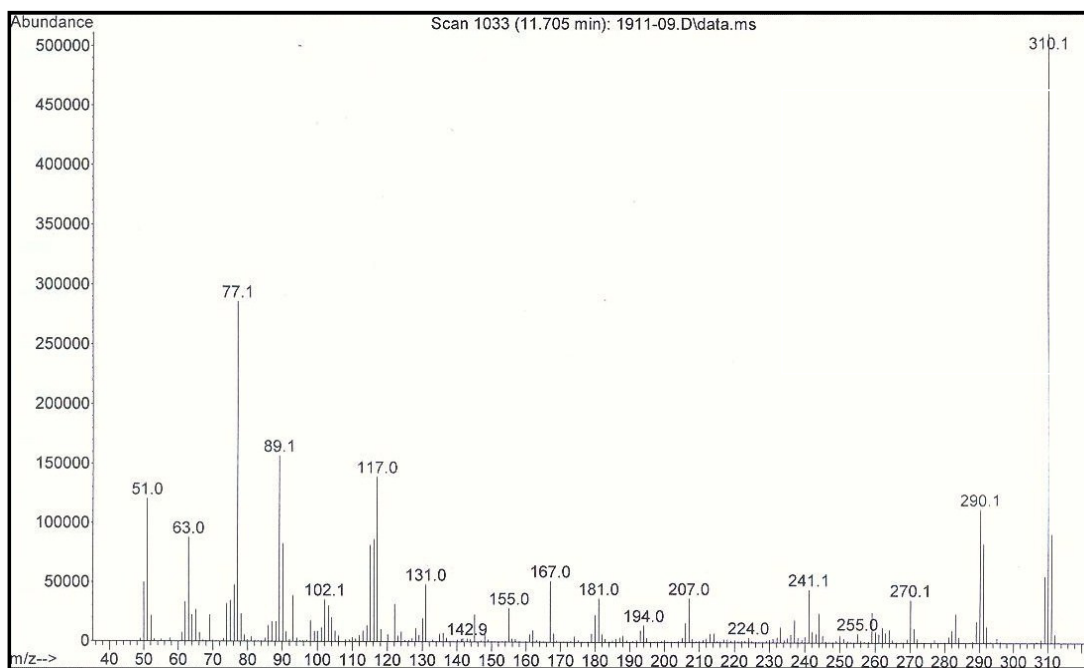


Figura 105. Espectro de massas do composto **3a**.

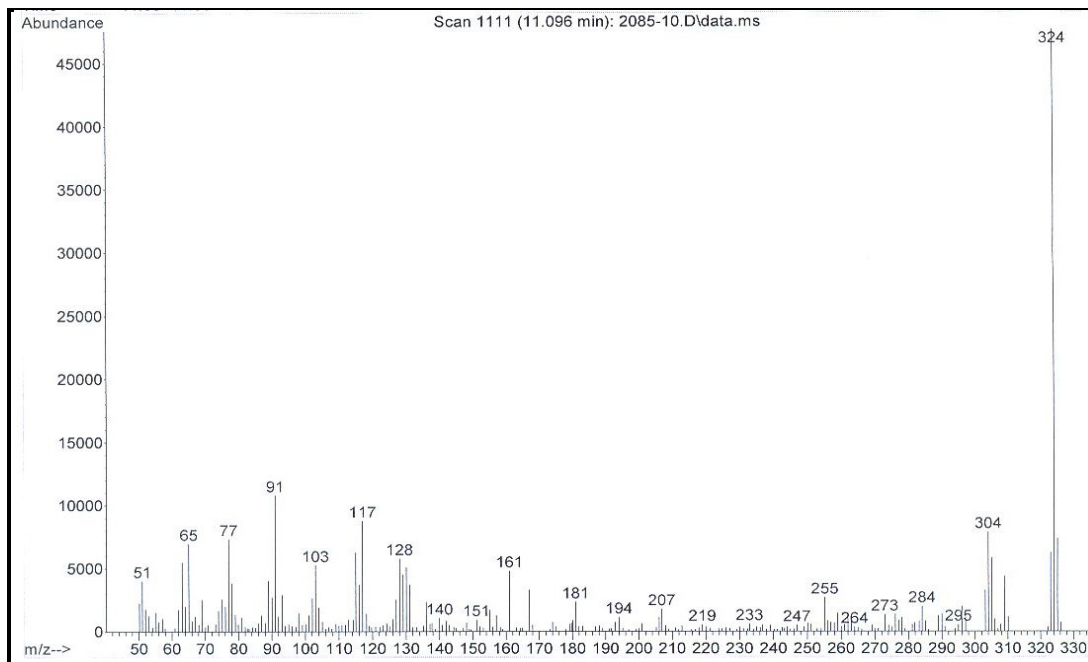


Figura 106. Espectro de massas do composto **3c**.

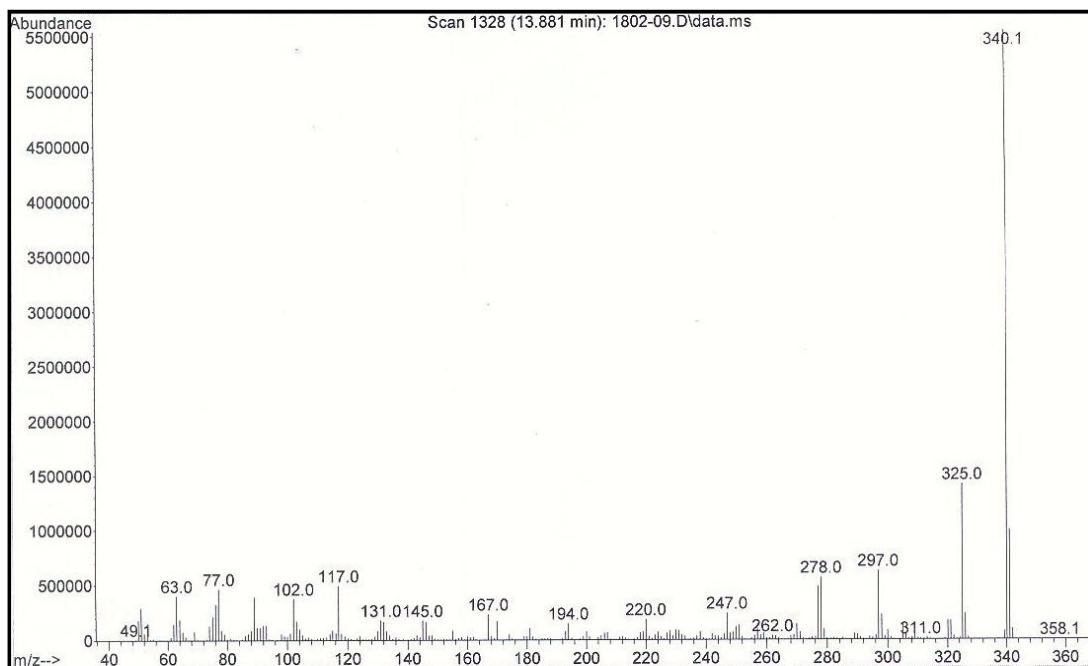


Figura 107. Espectro de massas do composto **3d**.

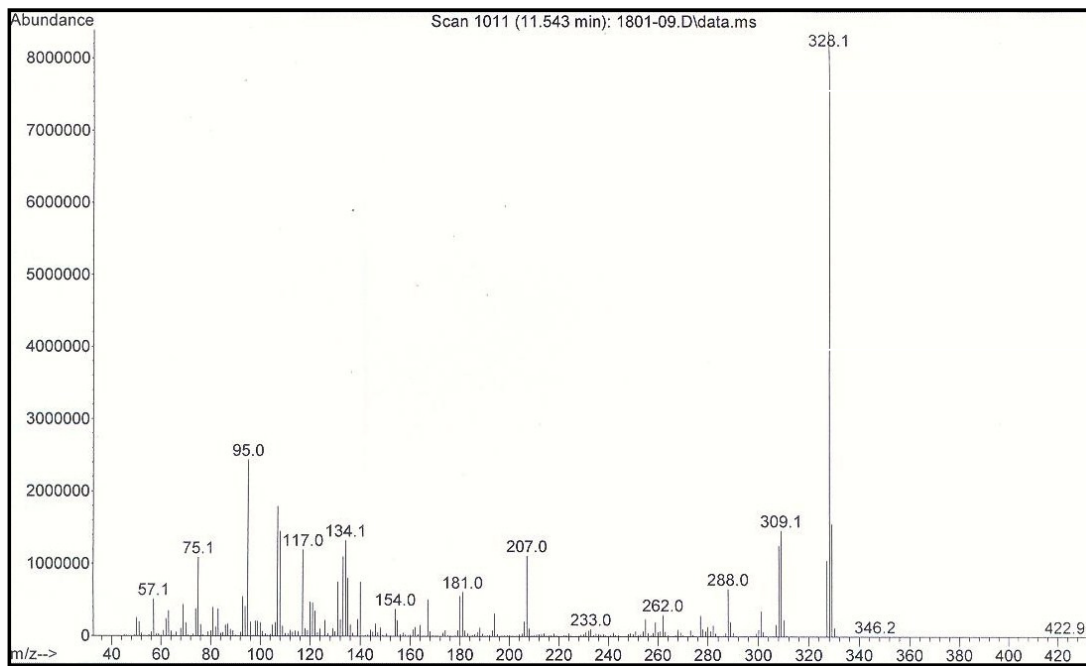


Figura 108. Espectro de massas do composto 3e.

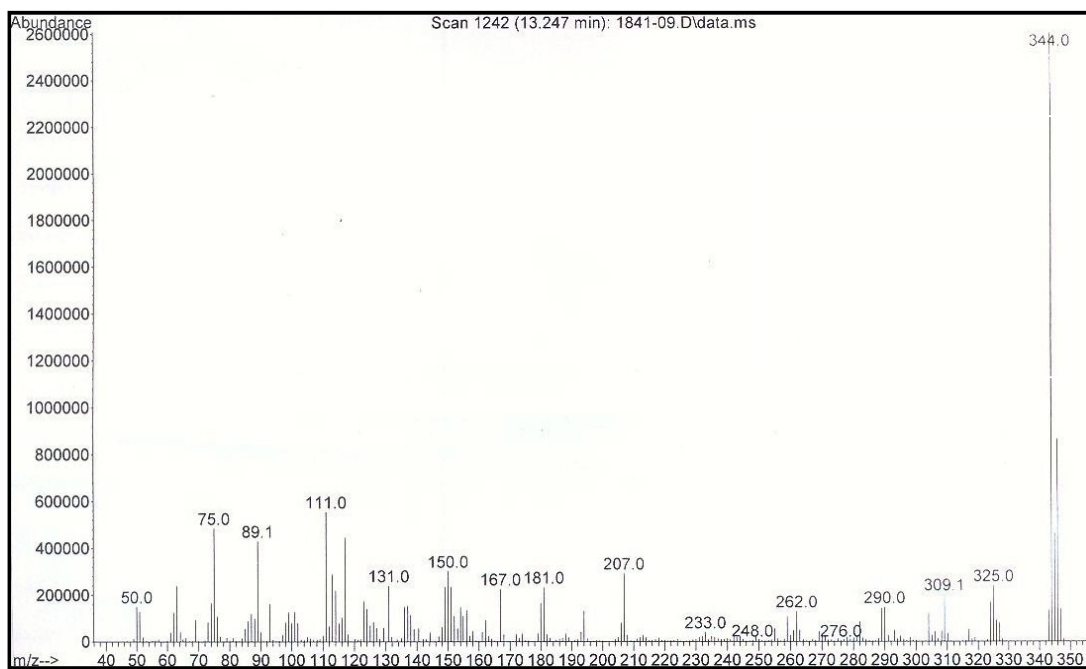


Figura 109. Espectro de massas do composto 3f.

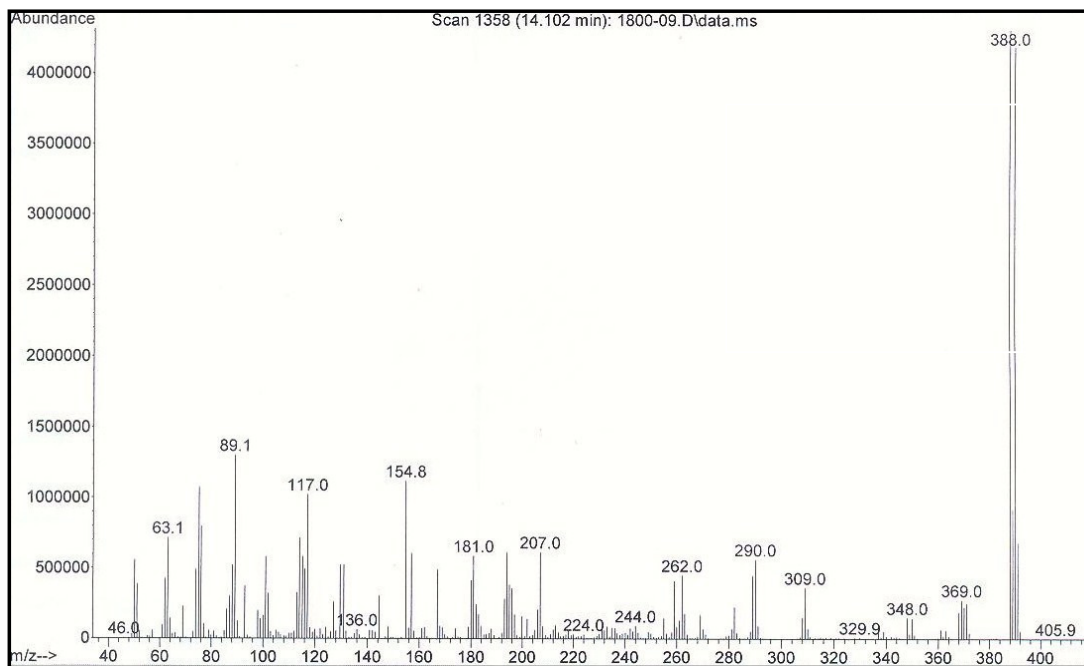


Figura 110. Espectro de massas do composto **3g**.

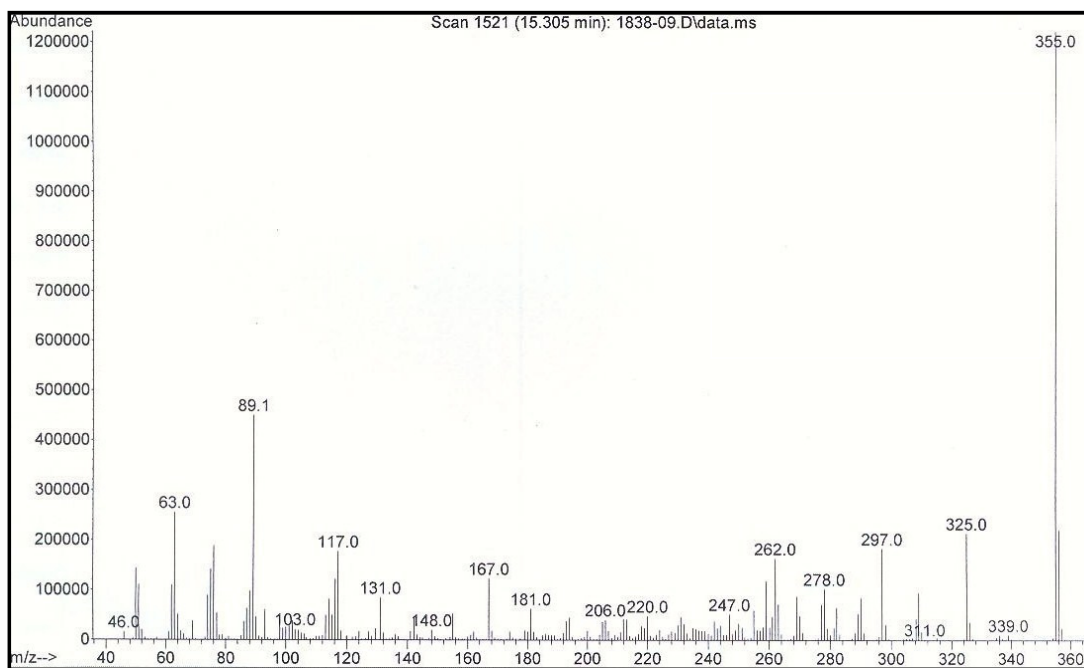


Figura 111. Espectro de massas do composto **3h**.

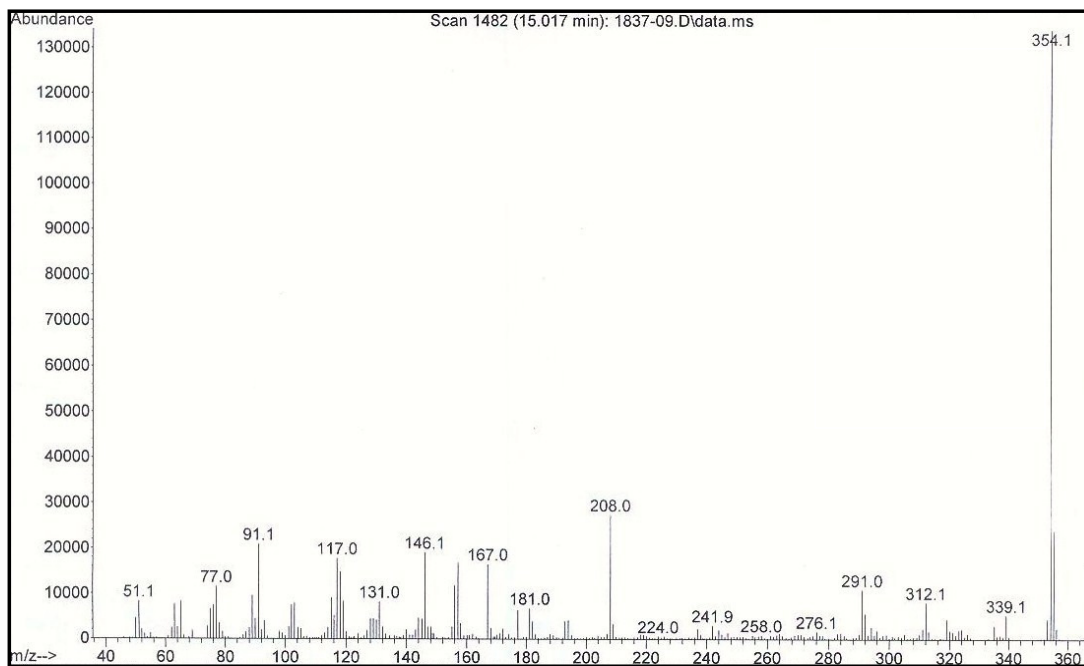


Figura 112. Espectro de massas do composto **3i**.

ANEXO 3

Estruturas de raios-X dos compostos 3f, 3g e 3h

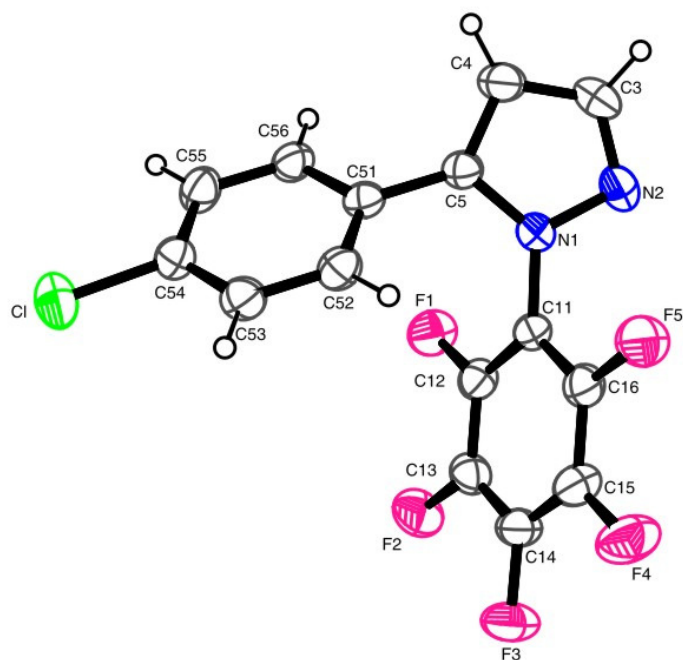


Figura 113. ORTEP obtido por difração de raios-X de monocristal do produto **3f**.

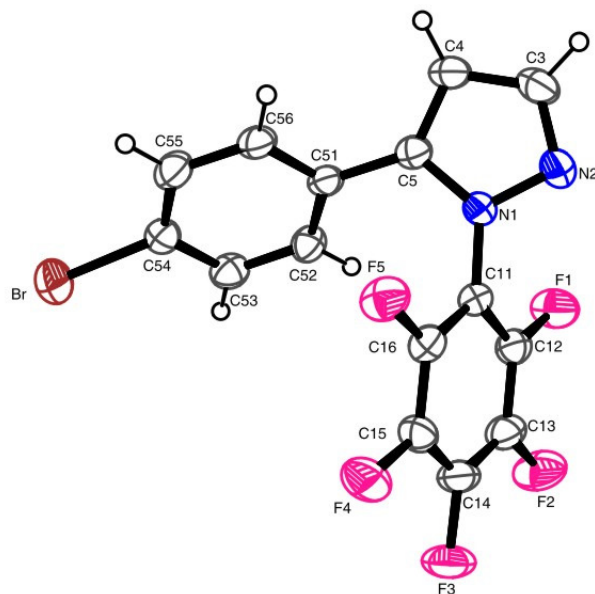


Figura 114. ORTEP obtido por difração de raios-X de monocristal do produto **3g**.

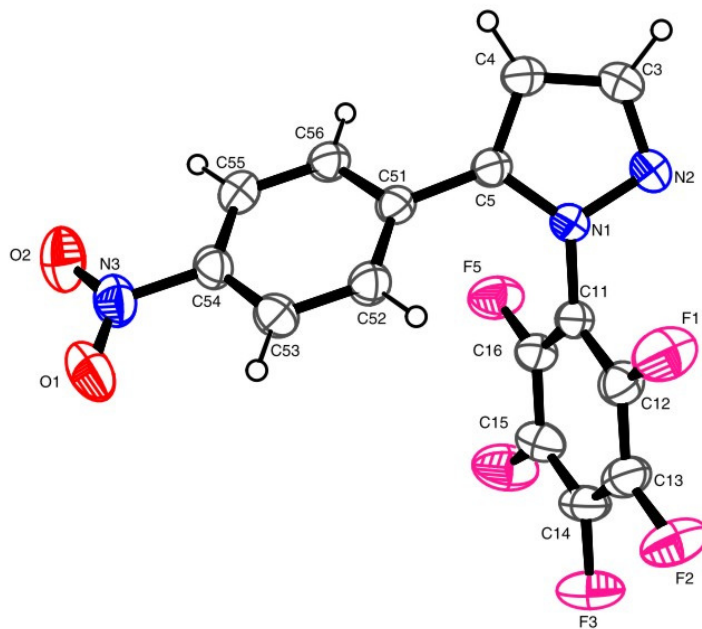


Figura 115. ORTEP obtido por difração de raios-X de monocristal do produto **3h**.