



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

**NH-PIRAZÓIS E ISOXAZÓIS: SÍNTESE
MECANICAMENTE ATIVADA POR *GRINDING***

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Kelvis Longhi

Santa Maria, RS, Brasil

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**NH-PIRAZÓIS E ISOXAZÓIS: SÍNTESE
MECANICAMENTE ATIVADA POR *GRINDING***

por

Kelvis Longhi

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

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

**Santa Maria, RS, Brasil
2010**

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

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

**NH-PIRAZÓIS E ISOXAZÓIS: SÍNTESE
MECANICAMENTE ATIVADA POR *GRINDING***

elaborada por

Kelvis Longhi

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

Comissão Examinadora:

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

Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues – UFSM

Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira – UFPEL

Santa Maria, 30 de Julho de 2010.

*Aos meus pais, **Gelso Longhi** e **Ivonete V. Longhi**, incansáveis incentivadores, sempre prontos para uma palavra de ânimo, de alegria, às vezes duras, mas sempre cheias de amor e confiança. Aos meus irmãos, **Régis** e **Wagner**, pela amizade que nos une para sempre.*

*Às pessoas que muito contribuíram para a
realização desta dissertação, **Dayse N. Moreira,**
Alexandre R. Meyer e Vagner M. Floss,
meus agradecimentos.*

*Ao professor **Marcos A. P. Martins**,
que além da orientação na realização deste trabalho,
transmitiu valores éticos, morais e culturais, enriquecendo
minha formação profissional.*

AGRADECIMENTOS

A todo corpo docente da pós-graduação em química, em especial ao Prof. Dr. Helio G. Bonacorso, Prof. Dr. Nilo Zanatta pela contribuição direta ou indireta na realização deste trabalho.

Aos professores Dr. Alex F. C. Flores e Dr. Oscar E. D. Rodrigues, pela disponibilidade de participar do exame de qualificação e pelas sugestões.

Aos colegas de laboratório e amigos, Patrick T. Campos, Mara R. B. Marzari, Dayse N. Moreira, Pâmela S. Vargas, Glauber R. Lima, Lilian Buriol, Liziê D. T. Prola, Carolini Ferrari Bacim, Alexandre R. Meyer, Aline B. Soares, Mariane Rotta, Letícia Valvassori, Guilherme da Silva Caleffi, Bárbara Ferreira Lovato, Taiana S. München, Jefferson Trindade Filho, e aos ex-colegas de laboratório Vagner M. Floss, Valquíria Andrade, Enelise Scapin, Clarissa P. Frizzo, Pablo Machado, Marcelo Rossatto, Fernanda A. Rosa, Lucas Pizzuti, Luciana Piovesan e tantos outros, pela convivência.

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

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.

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

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

NH*-PIRAZÓIS E ISOXAZÓIS: SÍNTESE MECANICAMENTE ATIVADA POR *GRINDING

AUTOR: KELVIS LONGHI
ORIENTADOR: MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 30 de Julho de 2010.

Neste trabalho é descrita a síntese de uma série de doze *NH*-pirazóis a partir da reação de ciclocondensação de β -dimetilaminovinilcetonas ($[R^1C(O)C(R^2)=CHN(Me)_2]$), 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 $R^1, R^2 = -(CH_2)_3C(O)-$ com sulfato de hidrazina. Também foi realizada a síntese de uma série de doze isoxazóis a partir da reação de ciclocondensação de β -enamino cetonas, onde $R^1 = Me, C_6H_5, 3-MeO-C_6H_4, 4-Me-C_6H_4, 4-MeO-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-Cl-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4-C_6H_4-C_6H_5, naft-2-il, 4-O_2N-C_6H_4, tien-2-il$ e $R^2 = H, 2-MeO-C_6H_4$ com cloridrato de hidroxilamina. As reações para obtenção dos compostos heterocíclicos foram realizadas na presença de ácido *p*-tolueno sulfônico (ác. *p*-TsOH) como catalisador através de duas metodologias: (i) utilizando o método *grinding* na ausência de solvente, e (ii) utilizando metodologia convencional, refluxo em etanol. O método *Grindstone Chemistry* também foi testado e demonstrou que a síntese em grande escala também é possível. Os resultados obtidos mostraram que o *grinding* proporciona uma drástica redução no tempo da reação, altos rendimentos, condições suaves de reação, além de ser uma metodologia ambientalmente aceitável.

Palavras-chave: enaminonas, pirazóis, isoxazóis, condições sem solvente, *grinding*.

ABSTRACT

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

NH-PYRAZOLES AND ISOXAZOLES: SYNTHESIS MECHANICALLY ACTIVATED BY GRINDING

AUTHOR: KELVIS LONGHI
ADVISOR: MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 30th July 2010.

The synthesis of twelve *NH*-pyrazoles from the cyclocondensation reaction of β -dimethylaminovinylketones ($[R^1C(O)C(R^2)=CHN(Me)_2]$, 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 $R^1, R^2 = -(CH_2)_3C(O)-$ with hydrazine sulfate is reported. In this work, it was also demonstrated the synthesis of twelve isoxazoles from the cyclocondensation reaction of β -dimethylaminovinylketones where $R^1 = Me, C_6H_5, 3-MeO-C_6H_4, 4-Me-C_6H_4, 4-MeO-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-Cl-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4-C_6H_4-C_6H_5,$ naphthalen-2-yl, 4- $O_2N-C_6H_4,$ thien-2-yl and $R^2 = H, 2-MeO-C_6H_4$ with hydroxylamine hydrochloride. The reactions were performed in the presence of *p*-toluene sulfonic acid as the catalyst through two methodologies: (i) by the solvent-free grinding method, and (ii) using the conventional method, ethanol reflux. In addition, the Grindstone Chemistry methodology demonstrated that large-scale synthesis is also possible. Making a comparison with the classical reaction conditions, which employ molecular solvent (ethanol), the *grinding* method has as main advantages of shorter reaction time, higher product yields, mild reaction conditions as well as being environmentally friendly.

Key words: enamines, pyrazoles, isoxazoles, solvent-free conditions, grinding.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	vi
RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xii
I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
II. REVISÃO DA LITERATURA	5
1. Síntese e utilização de β-enaminocetonas na obtenção de heterociclos (NH-pirazóis e isoxazóis)	5
2. Síntese Livre de Solvente via Mecanoquímica	10
2.1. <i>Reações Químicas sob Condições Livres de Solvente</i>	10
2.2. <i>Mecanoquímica</i>	12
2.3. <i>Formação de heterociclos a partir de reações ativadas por gral e pistilo</i>	17
III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	34
1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos	34
2. Síntese das β-Dimetilaminovinilcetonas 1a-n	39
3. Síntese e Caracterização de NH-pirazóis (2a-l)	39
3.1. <i>Mecanismo de reação</i>	50
3.2. <i>Dados de RMN 1H e ^{13}C</i>	51
3.3. <i>Dados de Espectrometria de Massas</i>	54
3.4. <i>Dados de Difractometria de Raios-X</i>	56
4. Síntese e Caracterização dos isoxazóis (3a-j,m,n)	59
4.1. <i>Mecanismo de reação</i>	70
4.2. <i>Dados de RMN 1H e ^{13}C</i>	71
4.3. <i>Dados de Espectrometria de Massas</i>	74
4.4. <i>Dados de Difractometria de Raios-X</i>	76
IV. CONCLUSÕES	77
V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	78

VI. PARTE EXPERIMENTAL	81
1. Equipamentos	81
1.1. <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i>	81
1.2. <i>Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM</i>	82
1.3. <i>Ponto de Fusão</i>	82
1.4. <i>Análise Elementar</i>	82
1.5. <i>Difratometria de Raios-X</i>	82
2. Reagentes e Solventes Utilizados	83
3. Técnicas de Síntese	83
3.1. <i>Procedimento geral de síntese das β-Dimetilaminovinil Cetonas 1a-n</i>	83
3.2. <i>Procedimento geral de síntese dos NH-pirazóis 2a-l (Método grinding)</i>	83
3.3. <i>Procedimento geral de síntese dos NH-pirazóis 2a-l (Método convencional)</i>	84
3.4. <i>Procedimento geral de síntese dos Isoxazóis 3a-j,m,n (Método grinding)</i>	84
3.5. <i>Procedimento geral de síntese dos Isoxazóis 3a-j,m,n (Método convencional)</i>	84
VII. BIBLIOGRAFIA	85
ANEXO 1 – Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos sintetizados	91
ANEXO 2 – Espectros de massa dos compostos sintetizados	140
ANEXO 3 – Dados da Difração de Raios-X dos compostos 2d e 3n	153

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 1a-n	35
Tabela 2. Nomenclatura dos compostos 2a-l	37
Tabela 3. Nomenclatura dos compostos 3a-j,m-n	38
Tabela 4. Condições reacionais testadas para obtenção do <i>NH</i> -pirazol 2a	42
Tabela 5. Síntese dos <i>NH</i> -pirazóis 2a-l em <i>Grinding</i>	43
Tabela 6. Síntese dos <i>NH</i> -pirazóis 2b-l em refluxo de etanol.....	45
Tabela 7. Resultados obtidos para a síntese de <i>NH</i> -pirazóis utilizando <i>Grindstone Chemistry</i>	48
Tabela 8. Pontos de fusão, Rendimentos e Análise Elementar dos <i>NH</i> -pirazóis 2a-l sintetizados em <i>grinding</i>	49
Tabela 9. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos <i>NH</i> -pirazóis 2a-l	52
Tabela 10. Principais fragmentos ionizados obtidos para os produtos 2a-l a uma energia de 70 eV.	56
Tabela 11. Condições reacionais testadas para obtenção do isoxazol 3a	60
Tabela 12. Síntese dos isoxazóis 3a-j,m,n em <i>grinding</i>	62
Tabela 13. Síntese dos isoxazóis 3a-j,m,n em refluxo de etanol.....	64
Tabela 14. Resultados obtidos para a síntese de isoxazóis utilizando <i>Grindstone Chemistry</i>	65
Tabela 15. Solubilidade dos reagentes e do produto 3c em alguns solventes.....	66
Tabela 16. Diferentes solventes testado para o isolamento do produto 3c	68
Tabela 17. Pontos de fusão, Rendimentos e Análise Elementar dos isoxazóis 3a-j,m-n sintetizados em <i>grinding</i>	69
Tabela 18. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos isoxazóis 3a-j,m,n	72
Tabela 19. Principais fragmentos ionizados obtidos para os produtos 3a-j,m,n em energia de 70 eV.	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Centros nucleofílicos e eletrofílicos de β -enaminonas.....	5
Figura 2. Número de componentes em reações de ciclocondensação	7
Figura 3. Exemplos de métodos mecanoquímicos (a) <i>Grinding</i> , (b) <i>Ball-Milling</i>	13
Figura 4. Representação esquemática do processo de <i>grinding</i>	14
Figura 5. Pontos quentes (<i>hot spots</i>) gerados no <i>grinding</i>	15
Figura 6. Imagens da formação do produto 2a através do <i>grinding</i>	46
Figura 7. Padrão de fragmentação do <i>NH</i> -pirazol 2d	54
Figura 8. Padrão de fragmentação do <i>NH</i> -pirazol 2g	55
Figura 9. Tautômeros de <i>NH</i> -pirazóis.	56
Figura 10. ORTEP obtido a partir da difração de Raios-X do monocristal do composto 2d	57
Figura 11. Estruturas supramoleculares dos <i>NH</i> -pirazóis.....	58
Figura 12. Resultado da extração do produto 3c com: (a) hexano; (b) água.	67
Figura 13. Padrão de fragmentação do isoxazol 3d	75
Figura 14. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do composto 3n	76
Figura 15. Espectro de RMN ^1H do composto 2a em CDCl_3	92
Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2a em CDCl_3	93
Figura 17. Espectro de RMN ^1H do composto 2b em CDCl_3	94
Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2b em CDCl_3	95
Figura 19. Espectro de RMN ^1H do composto 2c em CDCl_3	96
Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2c em CDCl_3	97
Figura 21. Espectro de RMN ^1H do composto 2d em CDCl_3	98
Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2d em CDCl_3	99
Figura 23. Espectro de RMN ^1H do composto 2e em CDCl_3	100
Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2e em CDCl_3	101
Figura 25. Espectro de RMN ^1H do composto 2f em CDCl_3	102
Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2f em CDCl_3	103
Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto 2g em CDCl_3	104

Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2g em CDCl_3	105
Figura 29. Espectro de RMN ^1H do composto 2h em CDCl_3	106
Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2h em $\text{DMSO } d_6$	107
Figura 31. Espectro de RMN ^1H do composto 2i em CDCl_3	108
Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2i em CDCl_3	109
Figura 33. Espectro de RMN ^1H do composto 2j em CDCl_3	110
Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2j em CDCl_3	111
Figura 35. Espectro de RMN ^1H do composto 2k em CDCl_3	112
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2k em CDCl_3	113
Figura 37. Espectro de RMN ^1H do composto 2l em CDCl_3	114
Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2l em CDCl_3	115
Figura 39. Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3	116
Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3	117
Figura 41. Espectro de RMN ^1H do composto 3b em CDCl_3	118
Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b em CDCl_3	119
Figura 43. Espectro de RMN ^1H do composto 3c em CDCl_3	120
Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c em CDCl_3	121
Figura 45. Espectro de RMN ^1H do composto 3d em CDCl_3	122
Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em CDCl_3	123
Figura 47. Espectro de RMN ^1H do composto 3e em CDCl_3	124
Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e em CDCl_3	125
Figura 49. Espectro de RMN ^1H do composto 3f em CDCl_3	126
Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f em CDCl_3	127
Figura 51. Espectro de RMN ^1H do composto 3g em CDCl_3	128
Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3g em CDCl_3	129
Figura 53. Espectro de RMN ^1H do composto 3h em CDCl_3	130
Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h em CDCl_3	131
Figura 55. Espectro de RMN ^1H do composto 3i em CDCl_3	132
Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3i em CDCl_3	133
Figura 57. Espectro de RMN ^1H do composto 3j em CDCl_3	134

Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3j em CDCl_3	135
Figura 59. Espectro de RMN ^1H do composto 3m em CDCl_3	136
Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3m em CDCl_3	137
Figura 61. Espectro de RMN ^1H do composto 3n em CDCl_3	138
Figura 62. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3n em CDCl_3	139
Figura 63. Espectro de massa do composto 2a	141
Figura 64. Espectro de massa do composto 2b	141
Figura 65. Espectro de massa do composto 2c	142
Figura 66. Espectro de massa do composto 2d	142
Figura 67. Espectro de massa do composto 2e	143
Figura 68. Espectro de massa do composto 2f	143
Figura 69. Espectro de massa do composto 2g	144
Figura 70. Espectro de massa do composto 2h	144
Figura 71. Espectro de massa do composto 2i	145
Figura 72. Espectro de massa do composto 2j	145
Figura 73. Espectro de massa do composto 2k	146
Figura 74. Espectro de massa do composto 2l	146
Figura 75. Espectro de massa do composto 3a	147
Figura 76. Espectro de massa do composto 3b	147
Figura 77. Espectro de massa do composto 3c	148
Figura 78. Espectro de massa do composto 3d	148
Figura 79. Espectro de massa do composto 3e	149
Figura 80. Espectro de massa do composto 3f	149
Figura 81. Espectro de massa do composto 3g	150
Figura 82. Espectro de massa do composto 3h	150
Figura 83. Espectro de massa do composto 3i	151
Figura 84. Espectro de massa do composto 3j	151
Figura 85. Espectro de massa do composto 3m	152
Figura 86. Espectro de massa do composto 3n	152

I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A sustentabilidade é uma importante questão dentro do emergente campo da Química, a Química Verde, [1] a qual se tornou multidisciplinar, exigindo estudos integrados das ciências física, química e biológica, e também da engenharia. [2] Dentro dos princípios da necessidade de um desenvolvimento sustentável, tem-se como regra que a química deve manter e melhorar a qualidade de vida. O grande desafio é a continuidade do desenvolvimento, diminuindo os danos causados ao meio ambiente. Tal fato requer uma nova conduta química para o aprimoramento dos processos, com o objetivo fundamental da geração cada vez menor de resíduos e efluentes tóxicos, bem como da menor produção de gases indesejáveis ao ambiente. A química orgânica vem apresentando mudanças neste sentido, através do emprego de reagentes alternativos apropriados, o aumento da seletividade para maximizar o uso dos materiais de partida, a utilização de catalisadores para facilitar a separação do produto final da mistura, a reciclagem dos reagentes e catalisadores empregados no processo, bem como o desenvolvimento de novas metodologias. Tanto pesquisadores acadêmicos como industriais vêm priorizando, cada vez mais, processos químicos que levam em conta, na escolha dos reagentes e condições reacionais, os fatores ambientais. A Química Verde abandonou suas raízes na pesquisa acadêmica para se tornar uma prática apoiada pela indústria e pelo governo. Os doze princípios da Química Verde definidos por Anastas e Warner, [1a] e aceitos internacionalmente, abrangem questões complexas, incluindo a minimização dos resíduos, redução no consumo de energia, bem como a utilização de recursos renováveis. Na síntese química existe uma necessidade de desenvolver rotas sintéticas não agressivas ao meio ambiente e ao mesmo tempo em que forneçam altos rendimentos. Com isso, a diminuição do número de etapas, sem desperdício de reagentes e sem o uso de solventes, favorecem rotas sintéticas simples com alta eficiência atômica, e ambientalmente aceitáveis. [1c,d] A remoção de solventes orgânicos nas sínteses químicas (reações sem solvente) é um dos principais desenvolvimentos da tecnologia química, uma vez que estes solventes estão no topo da lista de substâncias tóxicas e são utilizados em grande volume na indústria. A ausência de solvente em reações orgânicas é uma recente tendência em

síntese, sendo que em muitos casos são obtidos rendimentos maiores e uma maior seletividade do que quando a mesma reação é realizada com solvente. [3]

Neste contexto vem se destacando a mecanoquímica, que pode ser definida como um campo da ciência que estuda reações químicas com os reagentes em estado sólido. [4] Um dos métodos mecanoquímicos que vem se destacando é o *grinding* da mistura de reagentes sólidos, na ausência de solvente, o qual já é conhecido como uma metodologia eficaz de fazer reação há mais de 100 anos. Dentre as várias reações livres de solvente existentes, *grinding* tem despertado o interesse dos pesquisadores de diferentes áreas, o que está refletido na quantidade de artigos citados na literatura contendo estudos desta metodologia. O principal interesse dos pesquisadores está direcionado na possibilidade de usar uma metodologia menos agressiva ao meio ambiente e que forneça os produtos desejados em um curto tempo e em bons rendimentos. Há ainda o *grinding* realizado em grande escala, também conhecido como '*Grindstone Chemistry*', a qual também vem apresentando resultados satisfatórios.

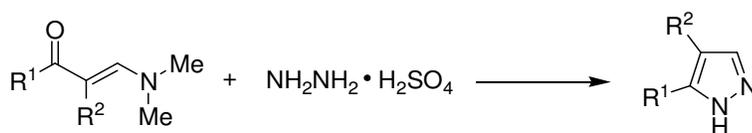
Os compostos heterocíclicos estão distribuídos na natureza, desempenhando papel essencial no desenvolvimento da vida no planeta. Dentre os sistemas heterocíclicos, destacam-se os pirazóis e seus derivados, que têm atraído o interesse de pesquisadores devido ao amplo espectro de aplicabilidade como: bactericida, fungicida, inseticida, antiviral, antidiabética, analgésica, antipirética e antiinflamatória. [5] Ainda podemos citar os isoxazóis, que são uma classe de muito interesse, uma vez que são conhecidos por diversas atividades biológica, antiinflamatória, anti-hipertensiva, antimicrobiana, entre outras. Outras importantes aplicações práticas dos heterociclos que também podem ser citadas são como aditivos e modificadores em uma ampla variedade de indústrias, como na indústria de cosméticos, plásticos, tintas, solventes, antioxidantes, entre outros. 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. [6] Um dos métodos mais utilizados para a síntese destes compostos envolve reações de ciclocondensação entre blocos CCC 1,3-dieletrófilicos 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 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. [7]

Em recente revisão realizada pelo nosso grupo de pesquisa [8], na qual foi realizada uma completa discussão sobre reações químicas em condições livres de solvente para a síntese de compostos heterocíclicos, foi observado um *lack* na literatura envolvendo reações de ciclocondensação para a síntese de pirazóis e isoxazóis utilizando *grinding* como metodologia. Além disso, os resultados revelaram que as publicações encontradas na literatura contendo como palavras-chave ‘*cyclocondensation reaction*’ e ‘*synthesis*’, menos de 0,1% estão relacionadas com ‘*grinding*’. Mais uma vez, estes dados demonstram que este campo de investigação necessita ser aprofundado, podendo revelar muitas novidades.

Portanto, a fim de colaborar com este campo de investigação focado sobre metodologias mais ecológicas e seguras, visando contribuir para o desenvolvimento de novas rotas sintéticas para a síntese compostos heterocíclicos, em especial pirazóis e isoxazóis, os objetivos dessa dissertação podem ser resumidos como:

(i) Síntese de uma série de *NH*-pirazóis a partir da reação de ciclocondensação de β -enaminocetonas com sulfato de hidrazina, explorando tanto o método *grinding* (na ausência de solvente) quanto o convencional que utiliza etanol como solvente (**Esquema 1**);



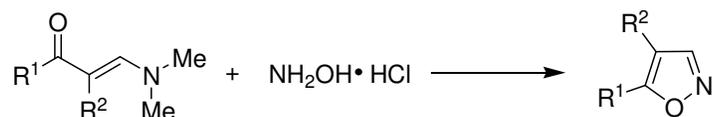
R^1 = alquil, aril, heteroaril

R^2 = H, aril

R^1, R^2 = $-(CH_2)_3C(O)-$

Esquema 1

(ii) Síntese de uma série de isoxazóis a partir da reação de ciclocondensação de β -enaminocetonas com cloridrato de hidroxilamina, explorando tanto o método *grinding* (na ausência de solvente) quanto o convencional que utiliza etanol como solvente (**Esquema 2**).



R^1 = alquil, aril, heteroaril

R^2 = H, aril

Esquema 2

(iii) Verificar a eficiência do *grinding* para a síntese destas classes de compostos heterocíclicos através de reações que os reagentes são utilizados em grande escala. Para isso, será empregado o método *Grindstone Chemistry*.

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 (i) a síntese e utilização de enaminonas na obtenção de *NH*-pirazóis e isoxazóis; (ii) reações orgânicas em condições livres de solvente; (iii) mecanoquímica e (iv) síntese de compostos heterocíclicos através de reações ativadas por gral e pistilo.

1. Síntese e utilização de β -enaminocetonas na obtenção de heterociclos (*NH*-pirazóis e isoxazóis)

A classe de compostos denominada β -enaminocetonas, β -enaminonas ou simplesmente enaminonas está representada por compostos que apresentam 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 (**Figura 1**).

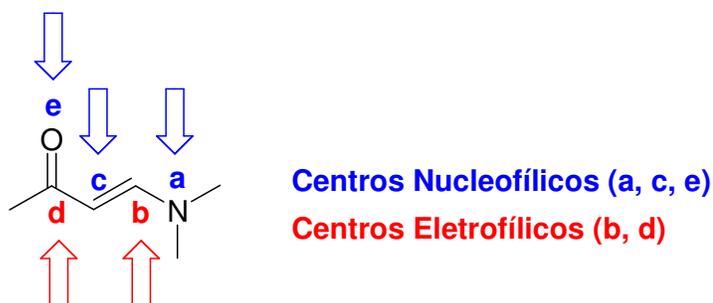
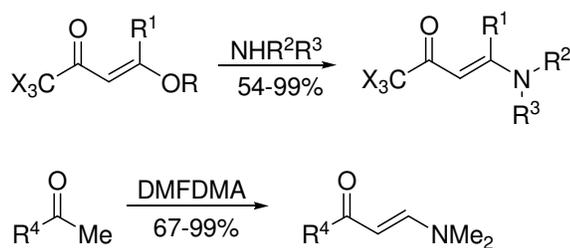


Figura 1. Centros nucleofílicos e eletrofílicos de β -enaminonas.

Enaminonas são compostos β -enamino carbonílicos, derivados de β -dicetonas, β -ceto ésteres e outros compostos β -dicarbonílicos. Os representantes mais comuns desta classe são β -enamino cetonas e β -enamino ésteres, também

chamados de amidas vinílogas e carbamatos ou uretanas vinílogas, respectivamente; denominações como β -aminoenona, acilvinilamina e acilenamina também são encontradas na literatura. [7] Como as enaminonas são reagentes versáteis e facilmente obtidos, sua química tem recebido considerável atenção nos últimos anos, [9] uma vez que são intermediários sintéticos importantes, particularmente na química de heterociclos, os quais incluem alcalóides carbazolquinonas, benzo[a]quinolizinas tricíclicas, pirróis, benzodiazepinos, pirimidinas, pirazóis, isoxazóis e quinolinas. [10] Os pesquisadores de nosso grupo de pesquisa, Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), sintetizaram enaminonas a partir da reação das 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com diferentes aminas primárias e/ou secundárias [11] e também através da reação de diferentes cetonas com *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) [12] (**Esquema 3**).



R = Me, Et
 R¹ = H, Me, OEt
 R², R³ = H, alquila, arila, heteroarila
 R⁴ = arila, heteroarila
 X = Cl, F

Esquema 3

Reações de ciclocondensação para a síntese de anéis heterocíclicos de 3, 5, 6 e 7 membros, utilizando condições livres de solvente, vem sendo descritas na literatura. Normalmente, estas reações utilizam um-, dois-, três- ou quatro-componentes, como mostrado na **Figura 2**. Os grupos funcionais presentes em cada componente podem atuar como eletrófilos (E₁, E₂ e E₃) ou como nucleófilos (Nu₁, Nu₂ e Nu₃). [8]

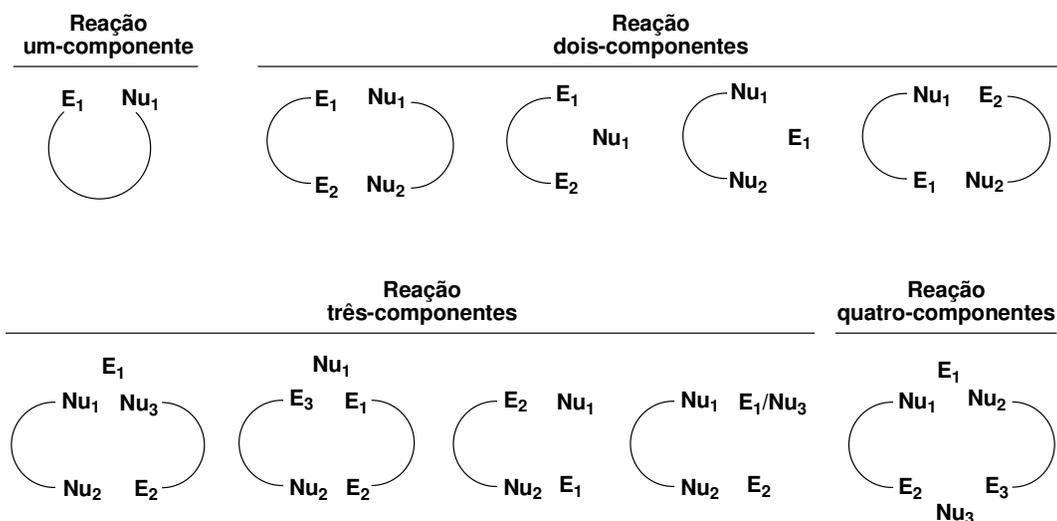


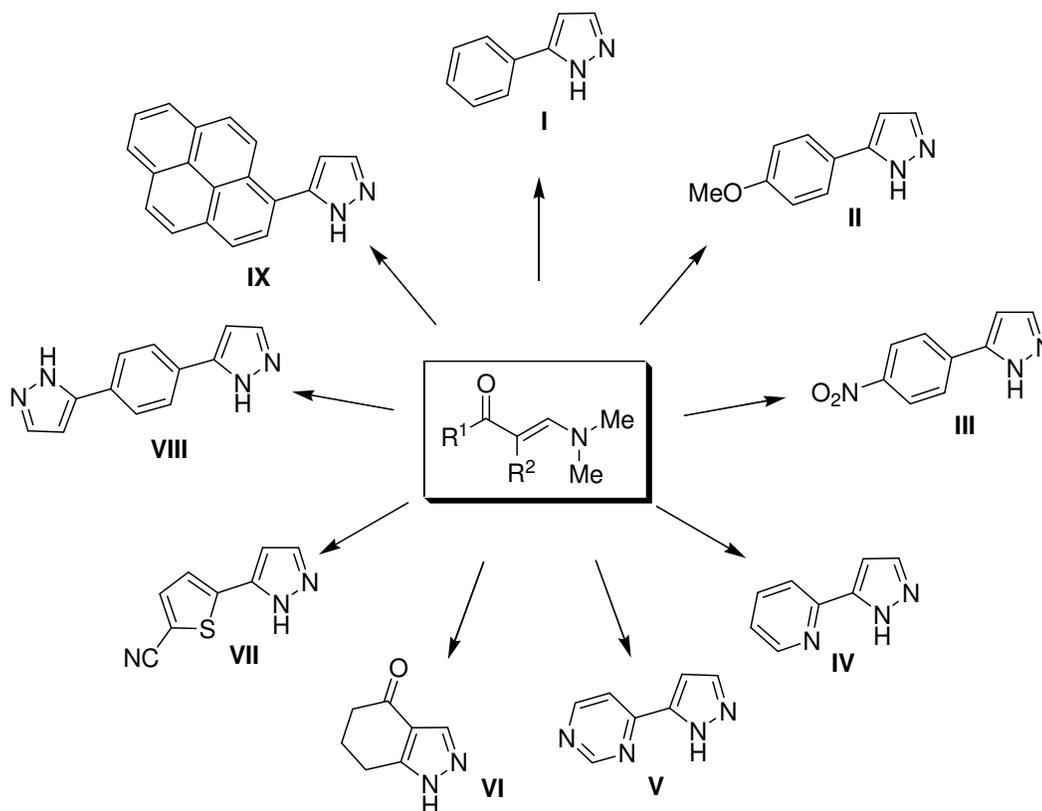
Figura 2. Número de componentes em reações de ciclocondensação.
(Adaptado de Martins e col. [8])

Vários métodos têm sido desenvolvidos para a síntese de heterociclos como pirazóis e isoxazóis. Um dos métodos mais utilizados envolve reações de ciclocondensação entre blocos *CCC* 1,3-dieletrófilicos e blocos dinucleofílicos. Compostos 1,3-dicarbonílicos e seus derivados, como enaminonas, por exemplo, têm sido alguns dos mais versáteis blocos *CCC* geralmente empregados na síntese destes sistemas heterocíclicos. Estas reações são classificadas de acordo com o número de átomos do anel em cada componente precursor. Por exemplo, na metodologia conhecida por rota $[3+2]$, o 3 corresponde ao bloco *CCC*, proveniente de um composto β -dicarbonílico ou análogo, e 2 ao outro bloco *NN* ou *NO* oriundo de uma hidrazina ou de uma hidroxilamina, respectivamente. [13] Assim, a rota de síntese para obtenção de pirazóis a partir de β -enamino cetonas pode ser especificada como $[CCC+NN]$ e para a obtenção de isoxazóis como $[CCC+NO]$.

A síntese de *NH*-pirazóis obtidos a partir da reação entre β -dimetil aminovinil cetonas e hidrazina vem sendo relatada na literatura (**Esquema 4**). As principais metodologias para a síntese desses compostos compreendem reações realizadas com condições que variam desde temperatura ambiente a refluxo em etanol (**compostos I-V, VII e VIII**), refluxo em butanol ou emprego de irradiação de microondas (**composto VI**) e o uso de líquidos iônicos como meio de reação (**composto VIII**).

As β -dimetil aminovinil cetonas também podem ser utilizadas como blocos precursores para a síntese de anéis isoxazólicos. Exemplos das sínteses destes

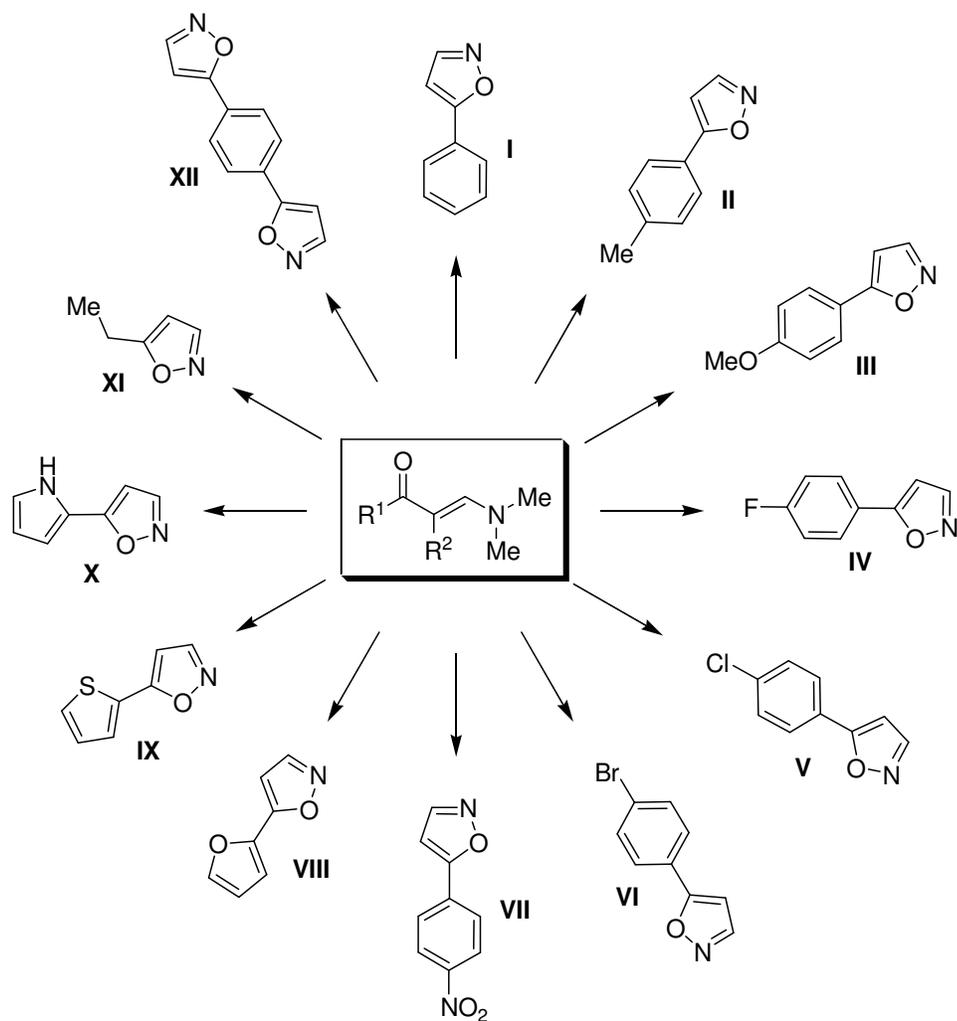
compostos heterocíclicos, substituídos na posição 5 do anel, estão demonstrados no **Esquema 5**. As principais condições empregadas são refluxo em etanol (**compostos I e III-XI**), metanol à temperatura ambiente (**compostos II, III, V e VI**) e o uso de líquidos iônicos (**composto XII**).



R¹ = C₆H₅, 4-MeO-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄, Piridin-2-il, Pirimidin-2-il, tiofen-2-il-carbonitrila, C₆H₄-C(O)C(R²)=CHN(Me)₂, piren-1-il; R² = H; R¹; R² = -(CH₂)₃C(O)-

	Condição de reação	Rend. (%)	Ref.
I	NH ₂ NH ₂ •H ₂ O, EtOH, refluxo, 2 h	95	[14]
II	NH ₂ NH ₂ •H ₂ O, EtOH, refluxo, 4 h	90	[15]
III	NH ₂ NH ₂ •H ₂ O, EtOH, 70 °C	96	[16]
IV	NH ₂ NH ₂ •H ₂ O, EtOH, 60 °C, 30 min	30	[17]
V	NH ₂ NH ₂ •H ₂ O, EtOH, t.a., 18 h	75	[18]
VI	NH ₂ NH ₂ •H ₂ O, AcOH, BuOH, refluxo, 4 h	30	[19]
VII	NH ₂ NH ₂ •HCl, H ₂ O, AcOH, MW, 200 °C, 120 s	80	[20]
VIII	NH ₂ NH ₂ •H ₂ O, EtOH, refluxo, 16 h	89	[21]
VIII	NH ₂ NH ₂ •H ₂ SO ₄ , HCl, [BMIM][BF ₄], 90 °C, 30 min	84	[22]
VIII	NH ₂ NH ₂ •H ₂ O, EtOH, refluxo, 2 h	95	[14]

Esquema 4.



$R^1 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4, \text{fur-2-il, tien-2-il, pirrol-2-il, Et, C}_6\text{H}_4\text{-C(O)C(R}^2\text{)=CHN(Me)}_2\text{; } R^2 = \text{H}$

Esquema 5.

	Condição de reação	Rend. (%)	Ref.
I	NH ₂ OH•HCl, EtOH, refluxo, 16 h	76	[23]
II	NH ₂ OS(O) ₂ OH, MeOH, t.a., 20 min	82	[24]
III	NH ₂ OH•HCl, EtOH, refluxo, 16 h	76	[23]
	NH ₂ OS(O) ₂ OH, MeOH, t.a., 20 min	84	[24]
IV	NH ₂ OH•HCl, EtOH, refluxo, 16 h	70	[23]
V	NH ₂ OH•HCl, EtOH, refluxo, 16 h	81	[23]
	NH ₂ OS(O) ₂ OH, MeOH, t.a., 20 min	76	[24]
VI	NH ₂ OH•HCl, EtOH, refluxo, 16 h	77	[23]
	NH ₂ OS(O) ₂ OH, MeOH, t.a., 20 min	77	[24]
VII	NH ₂ OH•HCl, EtOH, refluxo, 16 h	67	[23]
VIII	NH ₂ OH•HCl, EtOH, refluxo, 16 h	53	[23]
IX	NH ₂ OH•HCl, EtOH, refluxo, 16 h	65	[23]
	NH ₂ OH•HCl, EtOH, refluxo, 3 h	65	[25]
X	NH ₂ OH•HCl, EtOH, refluxo, 16 h	74	[23]
XI	NH ₂ OH•HCl, EtOH, refluxo, 16 h	52	[23]
XII	NH ₂ OH•HCl, [HMIM][HSO ₄], 90 °C, 15 min	84	[22]

Esquema 5. (continuação)

2. Síntese Livre de Solvente via Mecanoquímica

2.1. Reações Químicas sob Condições Livres de Solvente

“O melhor solvente é não ter solvente.” [26] A partir dessa afirmação é esperado que o uso e a compreensão de condições livres de solvente apresentem um desenvolvimento significativo em comparação aos métodos à base de solventes. O uso de condições livres de solvente vem crescendo rapidamente nos últimos anos, principalmente na síntese de compostos heterocíclicos. As reações químicas que ocorrem na ausência de solventes são processos onde só os reagentes envolvidos estão presentes no meio reacional, e ainda, estas reações podem ocorrer em fase líquida ou sólida, com ou sem pressão. [27]

Definir um conceito para síntese livre de solvente pode ser difícil, pois na literatura são empregadas diferentes definições. Por exemplo, Scott e *col.* [28] diferenciam as reações da seguinte maneira:

- (i) *Reação em fase sólida*: a reação de moléculas de uma fase fluida com um substrato sólido.
- (ii) *Reação livre de solvente*: qualquer sistema em que os reagentes puros reagem entre si na ausência de um solvente; e
- (iii) *Reação em estado sólido* ou *reação sólido-sólido*: dois sólidos macroscópicos interagem diretamente para formar um terceiro, sem a intervenção de uma fase líquida ou de vapor.

Outros autores [29] consideram *reações em estado sólido* como sendo as mesmas que *reações sem solvente* e consideram as *reações com suporte sólido* como uma reação distinta. Com base nestes conceitos, e também adotado em recente revisão do nosso grupo de pesquisa, [8] neste trabalho, as *reações sólido-sólido* serão consideradas como sendo as mesmas que *reações sem solvente*. Esses termos foram adotados porque muitas das reações sem solvente, embora envolvam sólidos orgânicos macroscópicos, prosseguem através de uma fase líquida ou fundida (*melt phase*). Ainda, estas reações orgânicas que têm sido reportadas como ocorrendo 'em fase sólida' também envolvem a formação de uma fase líquida. A fusão observada nestas reações indica a existência de uma mistura eutética, onde a temperatura de fusão da mistura está abaixo do ponto de fusão de cada um dos reagentes. Em alguns casos, onde o aquecimento é necessário, mais uma vez fica claro que ocorre uma mudança de fase (de sólido para líquido). [8]

As reações sem solvente podem ser utilizadas para muitos tipos de reações e classes de compostos. As mais comuns são a condensação de compostos carbonílicos, ciclização, alquilação, substituições aromáticas, a adição de aminas, água e álcoois, ciclização, eliminações, rearranjos, acoplamento C-C e reações catalíticas. [29]

Comparando as reações sem solvente com reações que utilizam solventes moleculares algumas vantagens são observadas: [2] (i) não há o meio de reação para recuperar ou purificar; (ii) muitas vezes os compostos formados são puros, não necessitando de extensa purificação ou uso de cromatografia, e em alguns casos não há a necessidade de recristalização; (iii) é possível de serem obtidos altos

rendimentos mesmo nas reações em seqüência; (iv) as reações são rápidas. Muitas vezes os produtos são obtidos em alguns minutos de reação, enquanto que em solventes orgânicos são obtidos em horas; (v) em muitos casos não há necessidade de equipamento especializado; (vi) há menor consumo de energia; (vii) menores gastos com equipamentos podem estar envolvidos para a criação de processos industriais, e (viii) há redução de custos de processamento, que além de tornar esta metodologia ambientalmente benigna, a torna também economicamente mais viável.

E ainda, completando esta lista de vantagens, as reações livres de solventes apresentam maior reatividade, uma vez que os reagentes não estão solvatados. [8] Por outro lado, dúvidas quanto à utilização de reações sem solvente podem estar relacionadas quanto à formação de '*hot spots*' (pontos quentes) e a possibilidade de explosões térmicas (*runaway reactions*), ou ainda às dificuldades de manipulação de determinados materiais sólidos ou altamente viscosos. Estas desvantagens poderiam ser evitadas através do desenvolvimento de reatores. [2]

Portanto, a escolha de um meio de reação sem solvente ou que utilize solventes moleculares depende da análise de várias questões, entre elas, seletividade, estereoquímica, propriedades físicas dos reagentes, facilidade de isolamento e rendimento do produto, desperdício e facilidade de reciclagem dos reagentes e produtos, consumo de energia do processo, a possibilidade de reações paralelas e o calor de reação envolvido. [2]

2.2. Mecanoquímica

A mecanoquímica pode ser definida como o campo da ciência que estuda as reações químicas em estado sólido. [4] Devido a sua importância, alguns autores vêm discutindo as perspectivas e futuros desenvolvimentos em mecanoquímica, em especial, Butyagin, [30] Boldyrev e Tkáčová, [31] Suryanarayana [32] Baláž [33] e Beyer. [34]

Os métodos mecanoquímicos variam desde o *grinding* (simples moagem dos reagentes manualmente com um gral e pistilo) ao *Ball-milling* (moagem em um equipamento específico). Exemplos destes dois métodos estão demonstrados na **Figura 3**.



(a)



(b)

Figura 3. Exemplos de métodos mecanoquímicos (a) *Grinding*, o qual utiliza gral e pistilo; (b) *Ball-Milling*, utilizando um reator.

A utilização de *Ball-Milling* oferece vantagens como de não exigir esforço físico e de ser programável, permitir estudos sistemáticos e a reprodutibilidade do processo. Ainda, os objetivos da utilização destes equipamentos em química orgânica estão direcionados na obtenção de uma mistura dos reagentes com maior eficiência, principalmente em reações com condições livres de solvente, controle da temperatura da reação e resfriamento abaixo do ponto de fusão da mistura eutética, além de garantir melhores resultados nas reações com reagentes de alto ponto de fusão. Para a síntese em escala laboratorial, estão disponíveis comercialmente dois tipos: *shaker* e *planetary mills*. No *shaker mills* um rápido movimento (10-50 Hz) lado-a-lado ou em figura de oito provoca o atrito das bolas e dos reagentes na parede do recipiente levando à reação química. No *planetary mills* as bolas descrevem trajetórias circulares enquanto giram na direção contrária dentro do recipiente onde ocorre a reação. Estes equipamentos são ideais para reações nas quais são utilizadas altas concentrações de reagentes e reações com pelo menos um dos reagentes está na fase líquida. [35] Uma maior compreensão do assunto e exemplos de reações químicas promovidas por estes equipamentos podem ser obtidos na literatura. [36]

Embora o conceito de *grinding* para promover as reações químicas seja conhecido há algum tempo, há poucos relatos de sua aplicação em síntese orgânica, [29,37] em especial nas reações de ciclocondensação. *Grinding* para reações em estado sólido já foi anteriormente reportado para a reação de Grignard, [38] reação de Reformatsky, [39] condensação aldólica, [40] condensação de Dieckmann, [41] condensação de Knoevenagel [42] e redução. [43] A maioria destas

reações foi realizada em condições livres de solvente, à temperatura ambiente e usando apenas gral e pistilo. Bose e col. [44] utilizaram uma abordagem diferenciada para o *grinding*, a qual foi chamada de '*Grindstone Chemistry*'. Os autores relataram que essa metodologia seria uma forma eficaz para a síntese em grande escala de compostos orgânicos, principalmente os que são destinados a produtos farmacêuticos. Com o passar dos anos, este método ganhou importância e vem sendo reportado, especialmente para as reações químicas em condições livres de solventes e ativadas por *grinding*. [45] Através da análise destes artigos, pode-se observar que a quantidade do reagente limitante utilizado é de pelo menos 20 mmol.

Como já mencionado anteriormente, *grinding* compreende um processo que envolve a simples moagem de reagentes manualmente, utilizando um gral e pistilo. Para reações em estado sólido, o produto é obtido mediante a formação de uma fase fundida, a *melt phase* (Figura 4).

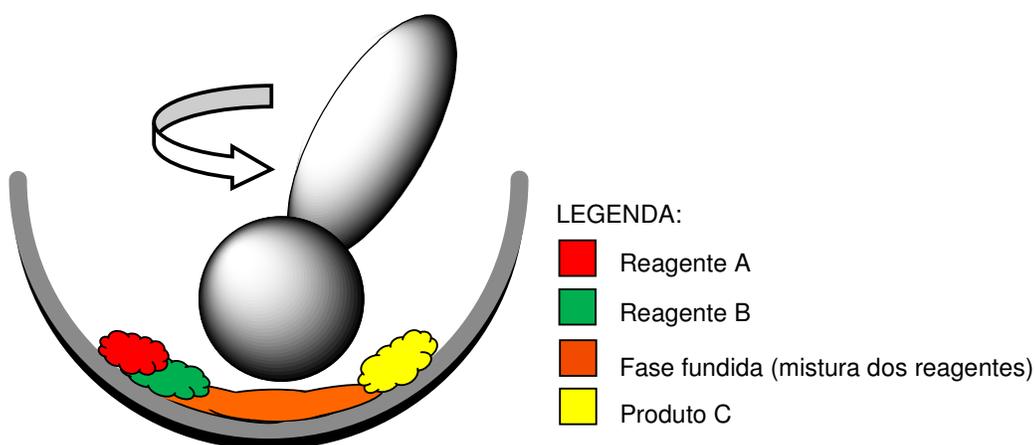


Figura 4. Representação esquemática do processo de *grinding*.

A energia cinética fornecida durante o *grinding* (e também *ball-milling*) pode ter vários efeitos sobre um sólido cristalino, entre eles, aquecimento, redução do tamanho das partículas (concomitante aumento da área superficial e geração de novas superfícies), deformidades e deslocamentos no retículo cristalino, fusão local e mudança de fase. Também se pode afirmar que acontece uma transferência de massa no sistema, como se ocorresse uma espécie de agitação. [32,46] Estes efeitos modificam as condições de reação, aumentam a reatividade dos reagentes, e através de ativação mecânica favorecem a quebra de ligações moleculares. Além disso, outros fatores, tais como, aumento da temperatura e da pressão, podem ser responsáveis pelas alterações da reatividade observada. Ainda é possível se obter

uma mistura mais eficiente, para que a reação proceda, com o aumento da superfície dos reagentes e o favorecimento do contato entre eles em escala molecular. [31a,34,47]

Não se pode descartar a necessidade da intervenção de uma fase líquida para permitir a mobilidade do substrato, originando um grande número de colisões moleculares, e com isso favorecer a reação química. [48] Como mencionado anteriormente, na maioria dos casos, as reações sem solvente entre reagentes sólidos ocorrem através de uma fase fundida. Essa fase fundida é possível devido à formação de uma mistura eutética entre os reagentes e o produto em formação através do calor fornecido pelo processo mecanoquímico. Este calor pode ser gerado pela ocorrência de *hot spots* durante o contato inicial dos sólidos. [2,28,49] No meio de reação há infinitos *hots spots* (ou pontos quentes), os quais surgem através do aparecimento inicial de uma bolha de calor, a qual expande lentamente, e através de uma rápida e súbita contração implode, emitindo calor para a vizinhança (**Figura 5**).

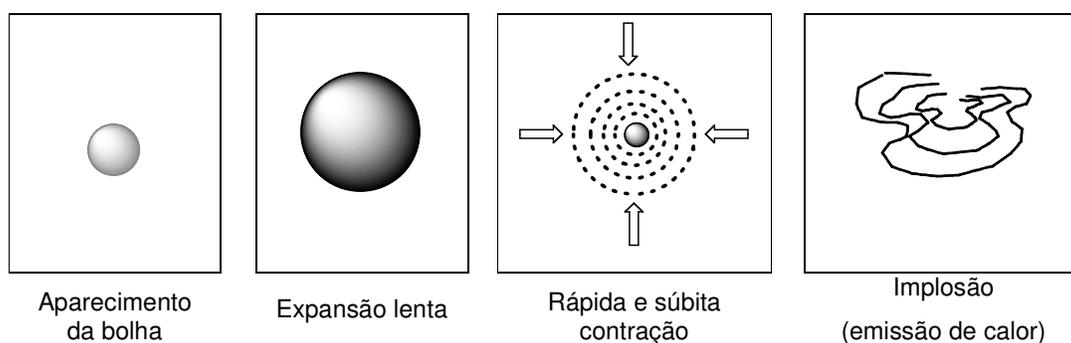


Figura 5. Pontos quentes (*hot spots*) gerados no *grinding*.

Uma reação química que ocorra entre dois sólidos, A e B, para originar o C pode ser descrita através de três estágios: [35,50]

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

- (ii) *Fase de transformação:* cristais do produto C são formados a partir da fase mista A-B-C. Durante esta etapa, o crescimento dos cristais C permanece espacialmente descontínuo nas partículas A e B.
- (iii) *Fase de desintegração ou separação do cristal:* Uma nova superfície é criada, e a incompatibilidade química e geométrica entre as fases iniciais (A e B) e a fase do produto (C) causa a separação das partículas. Esta, por sua vez, revela novas superfícies dos reagentes, e a contínua agitação favorece a aproximação entre elas para entrar em contato e ocorrer novas reações.

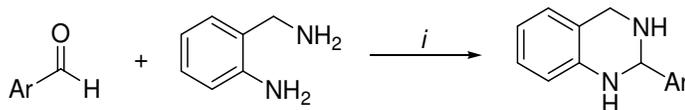
Também é interessante considerar a situação em que a temperatura na qual a reação é realizada está acima da temperatura da mistura eutética formada entre os reagentes A e B. Com a formação do produto C pode começar a surgir uma mistura eutética AC, BC, ou ABC. Se uma dessas misturas eutéticas ocorre abaixo da temperatura de reação, uma fase líquida pode voltar a intervir. Portanto, uma reação que inicia como uma reação sólido-sólido pode prosseguir com maior rapidez com a intervenção de uma fase líquida que surge devido à existência de um menor ponto de fusão da mistura eutética formada pelos produtos e reagentes. [8]

Outro fato importante de se observar é que em diversas reações, em condições livres de solvente, a molécula de água é produzida. Como por exemplo, nas reações de condensação, onde a água é considerada um quarto componente químico no diagrama de fases. Esta importância se deve ao fato que a água pode facilitar o desenvolvimento de possíveis fases líquidas no meio de reação ou ainda contribuir para a reatividade de um dos reagentes. [8]

2.3. Formação de heterociclos a partir de reações ativadas por gral e pistilo

A literatura sobre reações químicas utilizando gral e pistilo é muito ampla. Desta forma, aqui foram consideradas apenas as reações químicas para a síntese de compostos heterocíclicos que são ativadas por gral e pistilo.

Em 2002, *Correa e col.* [51] reportaram a síntese de 1,2,3,4-tetraidroquinazolininas através da reação de ciclocondensação entre 2-aminobenzilamina e aldeídos aromáticos utilizando dois métodos diferentes, *grinding* e banho de óleo (**Esquema 6**). Em ambas as metodologias utilizadas, a conversão dos reagentes nos produtos foi similar, entretanto o tempo requerido em banho de óleo revelou ser inferior do que em *grinding*. Os autores descreveram esta mesma rota sintética utilizando água como solvente, porém foi necessário um tempo de reação maior quando comparado com os métodos anteriormente descritos.



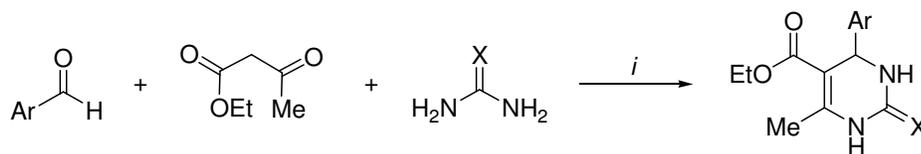
Ar = C₆H₅, 2-O₂N-C₆H₄, 3-O₂N-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄, 2-HO-C₆H₄, 4-HO-C₆H₄, 2,3-(HO)₂-C₆H₃, 2-HO-3-Br-C₆H₃, 2-HO-3-MeO-C₆H₃, 3,4-(MeO)₂-C₆H₃, 4-Br-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 2,3-(Cl)₂-C₆H₃

i: Grinding, 3 min-48 h.

Esquema 6

Em 2004, *Bose e col.* [44] reportaram pela primeira vez o método '*Grindstone Chemistry*' como sendo uma modificação do *grinding* para reações em grande escala. Este método foi utilizado na reação de Biginelli para a síntese de tetraidropirimidinonas a partir da reação de aldeídos aromáticos, acetoacetato de etila e uréia/tiouréia, catalisadas por ácido *p*-toluenosulfônico (**Esquema 7**). As reações foram realizadas em gral e pistilo à temperatura ambiente. Com um termopar conectado a um computador os autores acompanharam a variação da

temperatura durante e após o *grinding*, o que comprovaram que as reações são exotérmicas.

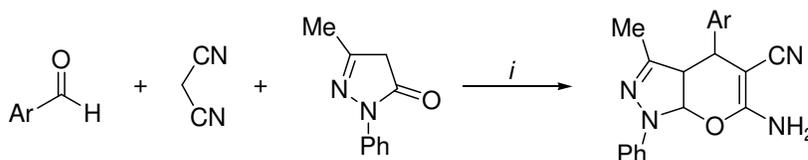


i: Ácido *p*-TsOH, *grinding*, t.a., 2-15 min (71-96%).

Ar	X	Ar	X
C ₆ H ₅	O	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	O
4-HO-C ₆ H ₄	O	4-Cl-C ₆ H ₄	O
4-Me ₃ O-C ₆ H ₄	O	C ₆ H ₅	S

Esquema 7

Em 2005, *Ren e col.* [52] reportaram a síntese de pirano[2,3-*c*]pirazóis a partir da reação de aldeídos aromáticos, malononitrila e 3-metil-2-fenil-2-pirazolin-5-ona na presença de $\text{KF}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ através de *grinding* (**Esquema 8**). Os reagentes foram macerados à temperatura ambiente em gral e pistilo de vidro. Os autores relataram que $\text{KF}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ foi utilizado na mesma relação molar dos reagentes e que esta base demonstrou ser mais eficiente para esta reação quando comparado com K_2CO_3 que apresentou rendimentos inferiores e a formação de subprodutos.

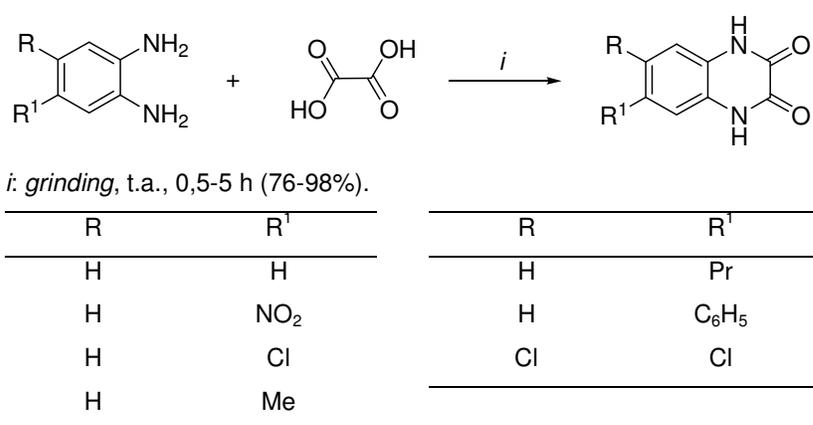


Ar = 4-MeO-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄, 3-O₂N-C₆H₄, 2,4-(Cl)₂-C₆H₃, 3,4-(OEt)₂-C₆H₃, 2,4-(MeO)₂-C₆H₃.

i: $\text{KF}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, *grinding*, t.a., 1,5 h (76-93%).

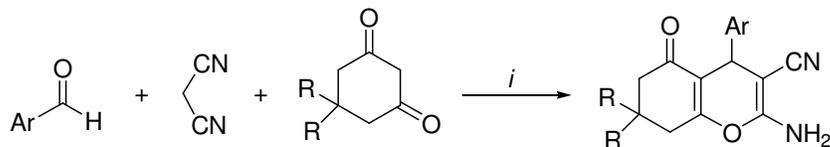
Esquema 8

Em 2006, *Thakuria e Das* [53] reportaram a síntese de uma série de quinoxalinas através da reação de ciclocondensação entre 2-fenilenodiamino e ácido oxálico (**Esquema 9**). O *grinding* em fase sólida foi realizado com gral e pistilo, à temperatura ambiente e a mistura reacional foi macerada ocasionalmente durante os períodos determinados. Os autores observaram que grupos retiradores de elétrons na diamina fornecem os produtos em um maior tempo de reação e com menores rendimentos. Em todos os casos a conversão não foi 100%, pois pequenas quantidades de material de partida foram recuperadas.



Esquema 9

Em 2007, *Guo e col.* [54] reportaram a síntese de piranos a partir da reação de aldeídos aromáticos, malononitrila e 1,3-cicloexanodiona à temperatura ambiente e utilizando 20 mol% do aminoácido *D,L*-prolina como catalisador (**Esquema 10**). Os autores informaram que após a maceração dos reagentes no tempo determinado, a mistura foi deixada em repouso durante 30 minutos. Benzaldeído e aldeídos aromáticos contendo grupos retiradores de elétrons (nitro, halogênios) apresentaram melhores rendimentos do que os aldeídos com grupos doadores de elétrons (alquila, alcóxi). A posição dos substituintes no anel benzênico não apresentou efeito no rendimento dos produtos.

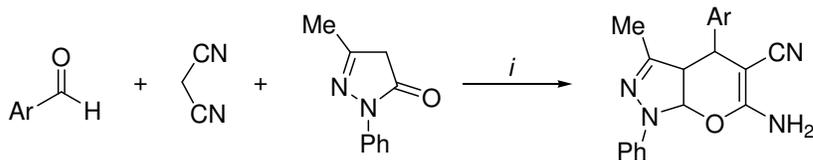


i: *D,L*-prolina, *grinding*, t.a., 3-15 min (80-95%).

Ar	R	Ar	R
C ₆ H ₅	Me	4-Br-C ₆ H ₄	Me
4-Cl-C ₆ H ₄	Me	4-Me-C ₆ H ₄	Me
3-Cl-C ₆ H ₄	Me	4-HO-C ₆ H ₄	Me
2-Cl-C ₆ H ₄	Me	3-OH-4-MeO-C ₆ H ₃	Me
4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Me	4-Cl-C ₆ H ₄	H
3-O ₂ N-C ₆ H ₄	Me	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	H
2-O ₂ N-C ₆ H ₄	Me		

Esquema 10

No mesmo trabalho, os autores reportaram a síntese de uma série de pirano[2,3-*c*]pirazol utilizando as mesmas condições de reação determinadas anteriormente (**Esquema 11**). O rendimento dessas reações não foi influenciado pelos substituintes do anel aromático, mas aldeídos aromáticos contendo grupos doadores de elétrons necessitaram de um maior tempo de *grinding*.

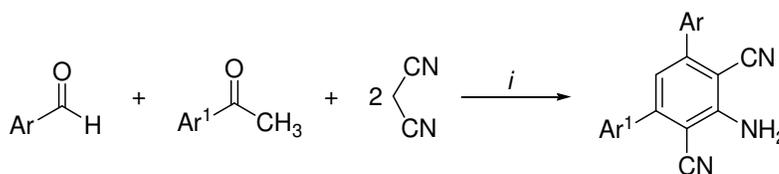


Ar = C₆H₅, 4-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄, 3-O₂N-C₆H₄,
4-Br-C₆H₄, 2,4-(Cl)₂-C₆H₃, 4-Me-C₆H₄, 4-HO-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄.

i: Prolina, *grinding*, t.a., 5-20 min (85-99%).

Esquema 11

Em 2007, *Rong e col.* [55] descreveram a síntese de 2-amino-4,6-diarilbenzeno-1,3-dicarbonitrila a partir de malononitrila, cetonas e aldeídos aromáticos em condições livres de solvente. NaOH foi utilizado como catalisador e as reações foram realizadas à temperatura ambiente (**Esquema 12**). Os autores relataram que juntamente com os produtos das reações foram obtidas uma pequena quantidade de cetonas ou nitrilas α,β -insaturadas, provenientes da reação entre aldeído e cetona ou malononitrila, respectivamente.

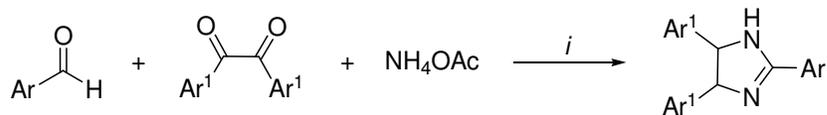


i: NaOH, *grinding*, t.a., 3-5 min (69-80%).

Ar	Ar'	Ar	Ar'
4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	3-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅
4-Me-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	3,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₅
4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	3-Cl-C ₆ H ₄
4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄
4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄
2-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄

Esquema 12

Em 2007, *Parveen e col.* [56] reportaram a síntese de 2,4,5-triarilimidazóis obtidos a partir da reação entre 1,2-dicetonas, aldeídos aromáticos e acetato de amônio na presença de 15 mol% de I₂ como catalisador. O iodo molecular foi utilizado por ser um catalisador ácido de Lewis barato e não tóxico. O *grinding* foi realizado em condições livres de solvente (**Esquema 13**).

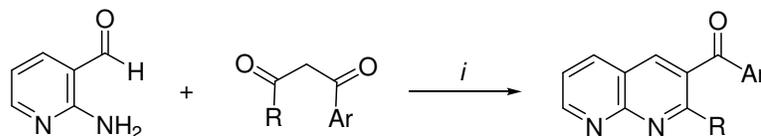


i: I₂, grinding, t.a., 10-20 min (83-90%).

Ar	Ar ¹	Ar	Ar ¹
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄
4-MeO-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	2-HO-C ₆ H ₄
2-MeO-4-OH-C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	Fur-2-il	C ₆ H ₅
C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	Fur-2-il	4-MeO-C ₆ H ₄
4-MeO-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄		

Esquema 13

Em 2007, *Mogilaiah e Vidya* [57] reportaram a catálise básica por Al₂O₃ da condensação de Friedlander entre 2-aminonicotinaldeído e compostos dicarbônicos (**Esquema 14**). A reação para a obtenção das respectivas 8-naftilpiridinas foi realizada em gral e pistilo à temperatura ambiente. Os autores informaram a síntese destes compostos, através desta metodologia, era reportada pela primeira vez.



R = Me, C₆H₅;

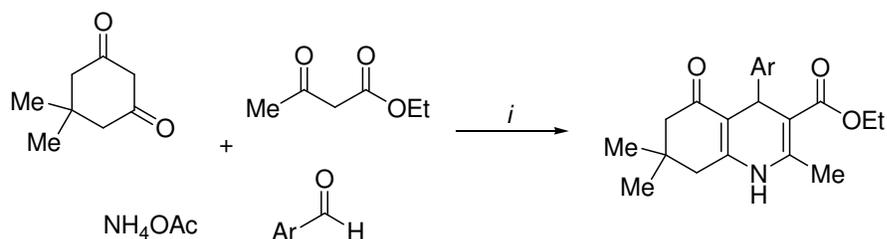
Ar = C₆H₅, C₆H₅-NH, 4-Me-C₆H₄-NH, 4-MeO-C₆H₄-NH,

2-Cl-C₆H₄-NH, 4-Cl-C₆H₄-NH.

i: Al₂O₃, grinding, t.a., 7-15 min (86-92%).

Esquema 14

Em 2007, *Markhele e col.* [58] reportaram a síntese de polididroquinolinas através da reação multicomponente entre aldeídos, acetoacetato de etila, dimedona e acetato de amônio na presença de peneiras moleculares MCM-41 como catalisador (**Esquema 15**). Os autores também realizaram essas reações com agitação mecânica durante 3 horas, utilizando etanol como solvente à temperatura ambiente. Neste caso os produtos foram obtidos com rendimentos inferiores.

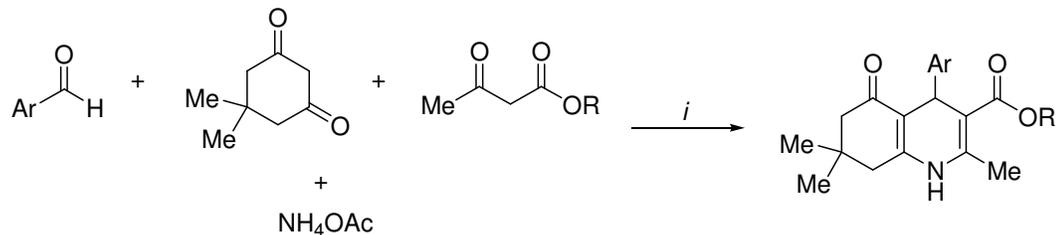


Ar = C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-HO-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄, 4-HO-3-MeO-C₆H₃, 2-MeO-C₆H₄.

i: MCM-41, *grinding*, t.a., 2-5 min (91-96%).

Esquema 15

Em 2008, *Kumar e col.* [59] reportaram a reação de Hantzsch para a síntese de hexaidroquinolinas através de aldeídos, dimedona, β-cetoesteres e acetato de amônio (**Esquema 16**). Os autores informaram que a mistura, inicialmente em estado líquido solidificou durante o *grinding*, e que neste momento houve a conversão completa no produto desejado.

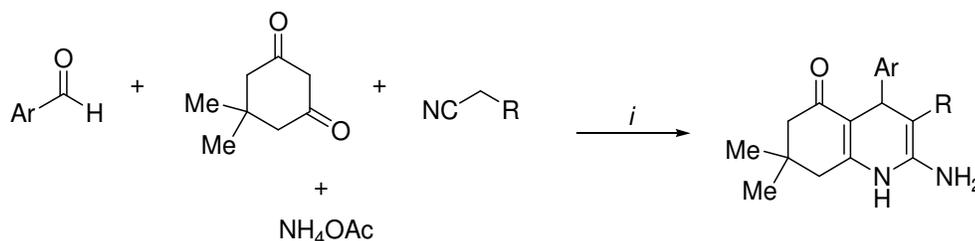


Ar = C₆H₅, 2-Cl-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-HO-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄, 2-MeO-4-HO-C₆H₃, 3-Br-C₆H₄, tien-2-il, tien-3-il, benzodioxol, Pr, 2,3,4-(MeO)₃-C₆H₂, 4-Me₂N-C₆H₄; R = Me, Et.

i: grinding, t.a., 12-45 min (56-95%).

Esquema 16

No mesmo trabalho, para verificar a versatilidade do método os autores reportaram a síntese de 2-amino-hexaidroquinolinas através de aldeídos, dimedona, malononitrila/α-cianoésteres e acetato de amônio (**Esquema 17**).



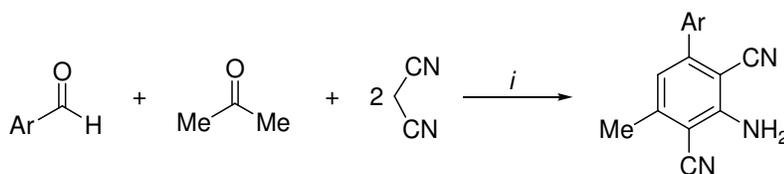
Ar = C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 3-Br-C₆H₄, tien-2-il, benzodioxol, 4-Me₂N-C₆H₄; R = CN, CO₂Et, CO₂Me.

i: grinding, t.a., 15-25 min (65-88%).

Esquema 17

Em 2008, *Rong e col.* [60] também descreveram a síntese de 3-amino-2,4-dicarbonitrila-5-metilbifenil através da reação de aldeídos aromáticos, malononitrila e acetona. As reações foram realizadas à temperatura ambiente e na presença de 1,5

equivalentes de NaOH (**Esquema 18**). Segundo os autores, o mecanismo desta reação envolve condensação aldólica, adição de Michael, ciclização de Thorpe-Ziegler, e tautomerização. Os autores também informaram que as sínteses de compostos similares requerem 9 h em refluxo de etanol, e que os substituintes dos aldeídos aromáticos (grupos doadores ou retiradores de elétrons) não apresentaram efeitos sobre o *grinding*.

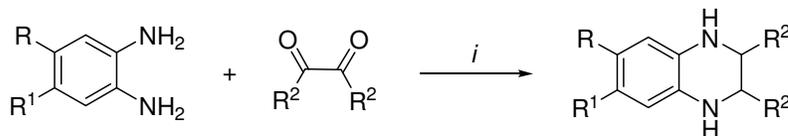


R = C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 3,4-(MeO)₂-C₆H₃, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 3,4-(Cl)₂-C₆H₃.

i: NaOH, *grinding*, t.a., 2-5 min (72-81%).

Esquema 18

Em 2008, *Shi e Dou* [61] realizaram a síntese de uma série de quinoxalinas através da reação entre 1,2-diaminas e 1,2-dicetonas. As reações foram realizadas em condições livres de solvente, à temperatura ambiente e na presença de 10 mol% de ácido *p*-toluenosulfônico como catalisador (**Esquema 19**). Os autores informam que após a maceração dos reagentes no tempo determinado, a mistura reacional foi mantida em repouso durante certo período, o qual não foi informado. Os autores observaram que quando o anel aromático possui um grupo fracamente retirador de elétrons (como halogênios) ou grupos doadores de elétrons (como alquil) os produtos foram obtidos em altos rendimentos, enquanto que substratos com grupos fortemente retiradores de elétrons (como nitro) não fornecem os respectivos produtos mesmo após 10 minutos de *grinding*.

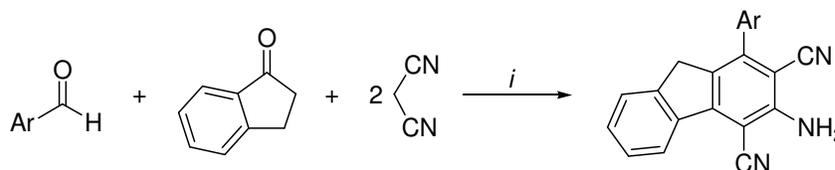


i: Ácido *p*-TsOH, *grinding*, t.a., 1-5 min (90-94%).

R	R ¹	R ²
H	H	C ₆ H ₅
H	H	4-MeO-C ₆ H ₄
H	H	4-Me-C ₆ H ₄
H	H	4-Br-C ₆ H ₄
H	H	Fur-2-il
H	Me	C ₆ H ₄
H	Me	4-Br-C ₆ H ₄
H	Me	Fur-2-il
Me	Me	C ₆ H ₄
H	NO ₂	C ₆ H ₄

Esquema 19

Em 2008, *Rong e col.* [62] utilizaram aldeídos aromáticos, malononitrila e 1-indanona para sintetizar 3-amino-1-aryl-9*H*-fluoren-2,4-dicarbonitrila em condições livres de solvente (**Esquema 20**). Os autores utilizaram NaOH como catalisador para esta reação.

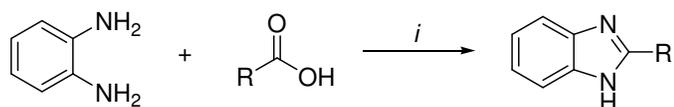


Ar = 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 3,4-(MeO)₂-C₆H₃, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 2,4-(Cl)₂-C₆H₃, 3,4-(Cl)₂-C₆H₃.

i: NaOH, *grinding*, t.a., 1-3 min (75-87%).

Esquema 20

Em 2008, *Thakuria e Das* [63] reportaram a síntese de benzimidazóis em condições livres de solvente. Na primeira série, os benzimidazóis foram sintetizados a partir da reação entre 2-fenilenodiamina e diferentes ácidos carboxílicos (**Esquema 21**). Os reagentes foram macerados inicialmente em gral e pistilo à temperatura ambiente, e após a formação da fase fundida a mistura foi aquecida a 140 °C durante um tempo de 0,5-2 horas. Para materiais de partida líquidos, eles foram misturados durante um determinado período antes do *grinding*. Os autores observaram que menores tempos de reação e rendimentos superiores foram obtidos para substratos com a presença de grupos retiradores de elétrons no anel aromático. Para a reação utilizando o ácido tri-carboxílico não foi observada a formação do produto mesmo depois de 2 horas de reação.

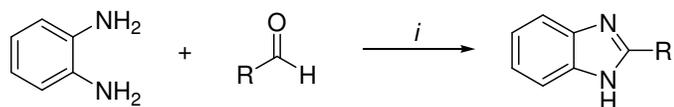


R = H, Me, C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-HO-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄,
4-MeO-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 3,5-(HOOC)₂-C₆H₃.

i: grinding, t.a.-140 °C, 0,5-2 h (80-95%).

Esquema 21

Na segunda série, os autores sintetizaram benzimidazóis a partir da reação entre 2-fenilenodiamina e diferentes aldeídos utilizando as mesmas condições estabelecidas anteriormente (**Esquema 22**). Os autores relataram que os substituintes presentes no anel aromático do aldeído não exercem influência sobre a reação.

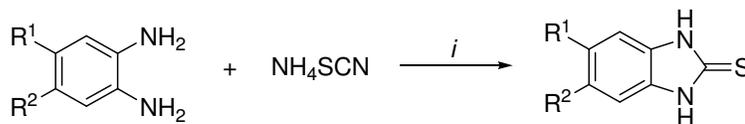


R = C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-Et-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄,
4-MeO-C₆H₄, Naft-2-il, Pentil, furan-2-il.

i: grinding, t.a.-140 °C, 0,5-2 h (55-92%).

Esquema 22

Na terceira série, os autores sintetizaram 2-mercaptobenzimidazóis a partir da reação entre tiocianato de amônio e diferentes 2-fenilenodiaminas. Essas reações foram realizadas na presença de 0,05 mol% de NH_4Cl e utilizando o mesmo procedimento anteriormente descrito (**Esquema 23**).

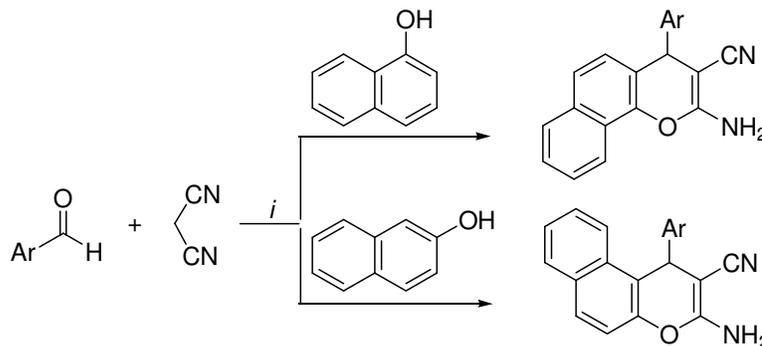


i: NH_4Cl , *grinding*, t.a.-140 °C, 1-3 h (48-85%).

R ¹	R ²	R ¹	R ²
H	H	H	OMe
H	NO ₂	H	Br
H	Cl	Cl	Cl
H	Me		

Esquema 23

Em 2008, *Zhu e col.* [64] reportaram a síntese de benzocromenos a partir da reação de aldeídos aromáticos, malononitrila e naftol (**Esquema 24**). Para estas reações foi utilizado $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ como catalisador. Os autores informaram que excelentes rendimentos foram obtidos tanto para substratos com grupos retiradores de elétrons (nitro, halogênio), quanto para doadores de elétrons (metil, metóxi).

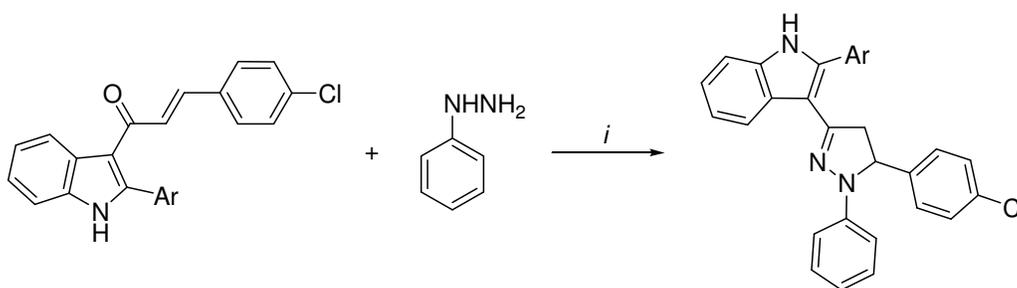


Ar = C_6H_5 , 2-Cl- C_6H_4 , 4-Cl- C_6H_4 , 2,4-(Cl)₂- C_6H_3 , 4-O₂N- C_6H_4 , 4-Me- C_6H_4 , 4-MeO- C_6H_4 , 3,4-HOCH₂O- C_6H_3 .

i: $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, *grinding*, t.a., 20 min (73-94%).

Esquema 24

Em 2008, *Pathak e col.* [65] reportaram a ciclização de indolilchalconas com fenil hidrazinas e ácido acético glacial como catalisador para a obtenção de 4,5-diidropirazóis (**Esquema 25**). Os compostos sintetizados apresentaram atividade antimicrobiana contra as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* e fungos *Candida albicans* e *Aspergillus niger*. A técnica *Grindstone Chemistry* foi realizada em gral e pistilo à temperatura ambiente utilizando 10 mmol dos reagentes e foi observado um aumento de temperatura (5-10 °C) durante o *grinding*. Quando os autores realizaram essas reações em refluxo de etanol durante 6 horas, os produtos foram obtidos em rendimentos inferiores.

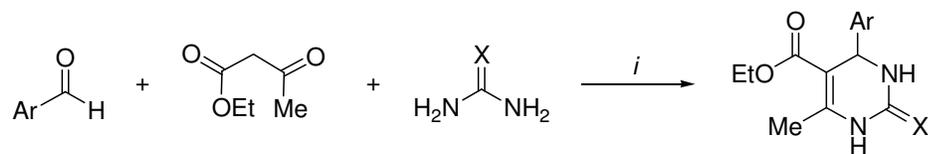


Ar = 4-Br-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 3-Cl-4-F-C₆H₃, 2-F-5-Me-C₆H₃

i: AcOH, *grinding*, t.a., 20-40 min (83-91%).

Esquema 25

Em 2008, *Pathak e col.* [66] reportaram a condensação multicomponente de Biginelli entre aldeídos aromáticos, acetoacetato de etila e uréia/tiouréia para a síntese de diidropirimidinonas. Esta reação, catalisada por CuCl₂•2H₂O e HCl concentrado, foi realizada utilizando a técnica *Grindstone Chemistry* (**Esquema 26**). A maceração dos reagentes foi realizada em gral e pistilo à temperatura ambiente por 2-5 minutos e solidificou com 5-20 minutos. Após isso foi mantida em repouso durante 12 horas. Os autores informaram que os rendimentos dos produtos obtidos através desta técnica são superiores aos reportados na literatura.



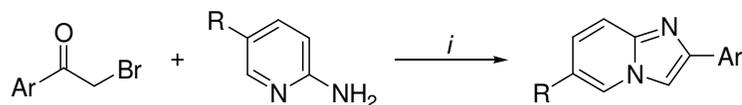
Ar = C₆H₅, 4-Cl-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄, 3,4,5-(MeO)₃-C₆H₂

Z = O, S

i: CuCl₂•2H₂O, HCl conc., *grinding*, t.a. (85-94%).

Esquema 26

Em 2009, *Zhu e col.* [67] reportaram a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas através da reação entre α -bromocetonas e 2-aminopiridinas em condições livres de solvente e na ausência de catalisador. Para o *grinding* foi utilizado gral e pistilo de vidro, e as reações foram realizadas à temperatura ambiente fornecendo os produtos em excelentes rendimentos (**Esquema 27**).



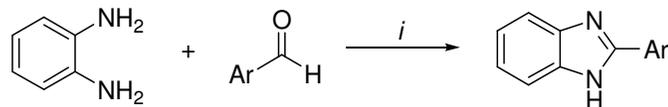
Ar = C₆H₅, 4-MeO-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄;

R = H, Me

i: *grinding*, t.a., 10-30 min (90-95%).

Esquema 27

Em 2009, *Yu e col.* [68] sintetizaram benzimidazóis a partir da reação entre 2-fenilenodiamina e aldeídos aromáticos, utilizando sílica gel como suporte (**Esquema 28**). Os reagentes foram macerados com o auxílio de gral e pistilo. Após isso, a mistura reacional foi macerada por períodos à temperatura de 90 °C. Os autores informaram que altos rendimentos foram obtidos tanto para aldeídos substituídos com grupos alquila quanto para substituídos com halogênios, e rendimento moderado para tiofeno.

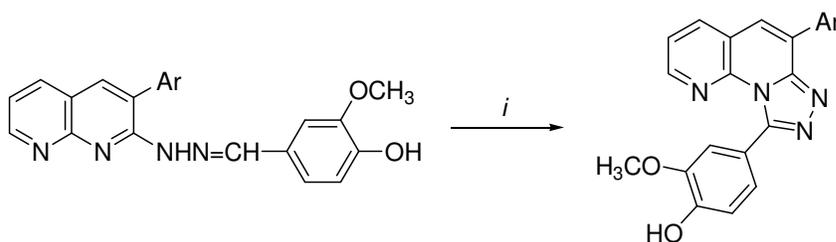


Ar = C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 3-MeO-C₆H₄, 3,4-(Me)₂-C₆H₃, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 3-Br-C₆H₄, 3-O₂N-C₆H₄, 4-NC-C₆H₄, 2-Cl-5-F-C₆H₃, tien-2-il.

i: Sílica gel, *grinding*, 90 °C, 0,5-1 h (80-94%).

Esquema 28

Em 2009, *Mogilaiah e col.* [69] reportaram a síntese de 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-[1,8] naftiridinas a partir de uma ciclização oxidativa com FeCl₃•6H₂O de hidrazonas (Esquema 29). Tanto para a obtenção das hidrazonas quanto dos produtos foi utilizado gral e pistilo à temperatura ambiente. Os autores informaram que quando as reações para obtenção dos heterociclos foram realizadas em refluxo de etanol e com o mesmo tempo do *grinding*, os produtos foram obtidos em baixos rendimentos.



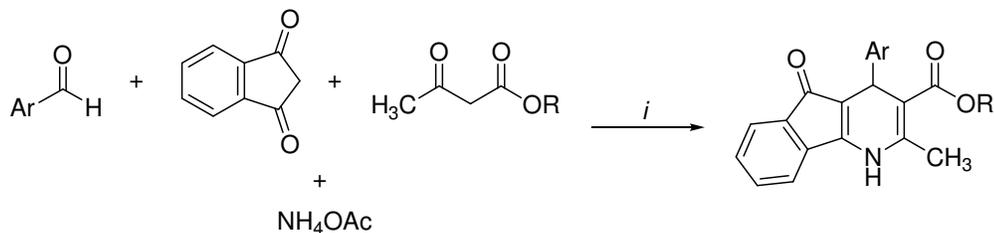
Ar = C₆H₅, 4-MeO-C₆H₅, 2-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄.

i: FeCl₃•6H₂O, *grinding*, t.a., 4-5 min (84-86%).

Esquema 29

Em 2009, *Samai e col.* [70] reportaram a síntese de diidro-1*H*-indeno[1,2-*b*]piridinas através da reação de ciclocondensação entre 1,3-indanodiona, aldeídos aromáticos, β-cetoésteres e acetato de amônia (Esquema 30). Esta reação foi realizada em gral e pistilo à temperatura ambiente. Os autores informaram que melhores rendimentos são obtidos para substratos contendo grupos retiradores de

elétrons. Ainda foi possível observar que aldeídos substituídos na posição 2 apresentam rendimentos inferiores aos substituídos na posição 4, provavelmente devido ao impedimento estérico.

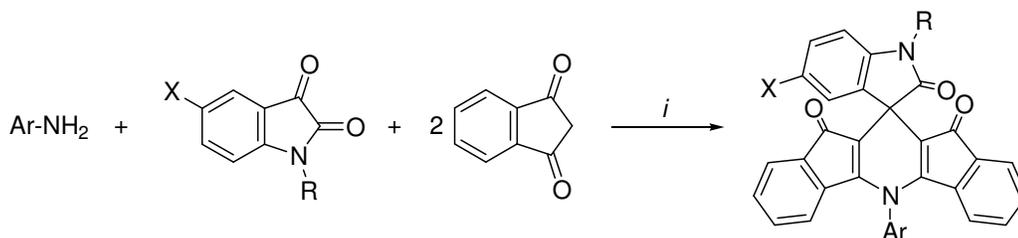


i: grinding, t.a., 5-20 min (67-87%).

Ar	R	Ar	R
C ₆ H ₅	Et	2-Cl-C ₆ H ₄	Et
4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Et	2-O ₂ N-C ₆ H ₄	Et
4-Cl-C ₆ H ₄	Et	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	Et
4-HO-C ₆ H ₄	Et	C ₆ H ₅	Me
2-MeO-C ₆ H ₄	Et	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Me
4-MeO-C ₆ H ₄	Et	4-Cl-C ₆ H ₄	Me
2-Me-C ₆ H ₄	Et	4-Me-C ₆ H ₄	Me
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	Et		

Esquema 30

Em 2010, *Ghahremanzadeh e col.* [71] reportaram a síntese de spiro[diindenopiridina-indolina]trionas através da reação entre 1,3-indandiona, aminas aromáticas e isatinas catalisada por ácido *p*-toluenosulfônico (**Esquema 31**). Para estas reações em larga escala os autores utilizaram o método *Grindstone Chemistry*, e maceraram os reagentes em gral e pistilo à temperatura ambiente durante o tempo pré-determinado e posteriormente a mistura reacional foi mantida em repouso durante 10 minutos. Os autores informaram que durante o *grinding* houve um aumento de 10 °C na temperatura do gral, indicando que a reação de formação destes compostos é um processo exotérmico.

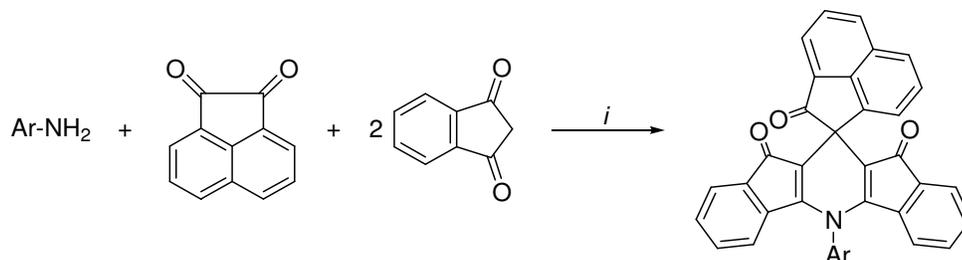


i: Ácido *p*-TsOH, *grinding*, t.a., 3-4 min (80-91%).

Ar	X	R	Ar	X	R
C ₆ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	Br	H
4-Br-C ₆ H ₄	H	H	4-Br-C ₆ H ₄	Br	H
4-O ₂ N-C ₆ H ₄	H	H	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Br	H
4-Me-C ₆ H ₄	H	H	4-Me-C ₆ H ₄	Br	H
4-MeO-C ₆ H ₄	H	H	4-MeO-C ₆ H ₄	Br	H
C ₆ H ₅	H	Me	C ₆ H ₅	NO ₂	H
4-Br-C ₆ H ₄	H	Me	4-Br-C ₆ H ₄	NO ₂	H
4-O ₂ N-C ₆ H ₄	H	Me	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	NO ₂	H
4-Me-C ₆ H ₄	H	Me	4-Me-C ₆ H ₄	NO ₂	H
4-MeO-C ₆ H ₄	H	Me	4-MeO-C ₆ H ₄	NO ₂	H

Esquema 31

A fim de explorar o potencial desta metodologia para a síntese de spirooxindol, os autores também realizaram a reação entre anilinas, 1,3-indanodiona e acenaftileno-1,2-diona catalisada por ácido *p*-toluenosulfônico (**Esquema 32**).



Ar = C₆H₅, 4-Br-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄.

i: Ácido *p*-TsOH, *grinding*, t.a., 3-4 min (82-89%).

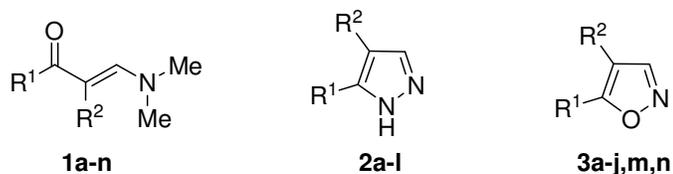
Esquema 32

III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentada a nomenclatura dos precursores β -dimetilenaminovinil cetonas **1a-n**, dos *NH*-pirazóis **2a-l** e dos isoxazóis **3a-j,m,n** sintetizados neste trabalho. Posteriormente serão mostradas e discutidas as condições reacionais para a síntese dos compostos e o mecanismo das reações. 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 no **Esquema 33**. De forma resumida, foi estabelecida a seguinte numeração: enaminonas (**1a-n**), *NH*-pirazóis (**2a-l**) e isoxazóis (**3a-j,m,n**). A numeração adotada para os heterociclos correspondem à numeração das respectivas enaminonas precursoras. As nomenclaturas dos compostos sintetizados neste trabalho, conforme utilizado no *Chemical Abstracts*, estão apresentadas nas **Tabelas 1, 2 e 3**.



Esquema 33.

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 1a-n.

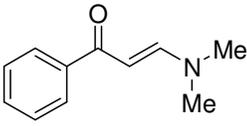
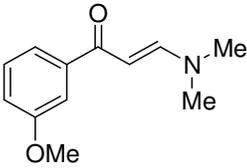
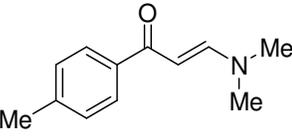
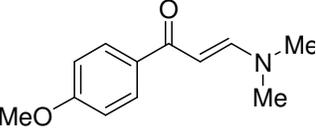
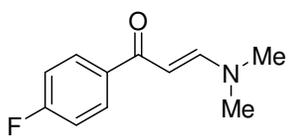
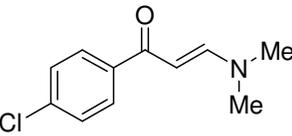
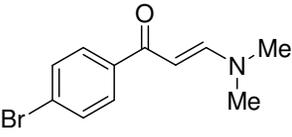
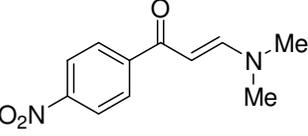
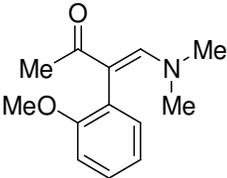
Composto	Estrutura	Nomenclatura
1a		(E)-1-fenil-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
1b		(E)-1-(3-metoxifenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
1c		(E)-1-(4-metilfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
1d		(E)-1-(4-metoxifenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
1e		(E)-1-(4-fluorfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
1f		(E)-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
1g		(E)-1-(4-bromofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
1h		(E)-1-(4-nitrofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
1i		(E)-3-(2-metoxifenil)-4-dimetilamino-3-buten-2-ona

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 1a-n (Cont.).

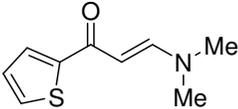
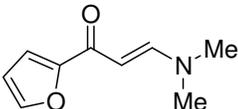
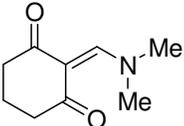
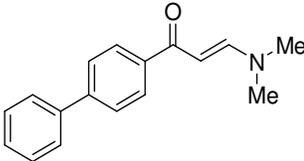
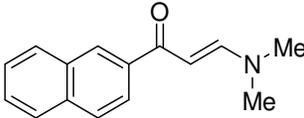
Composto	Estrutura	Nomenclatura
1j		(E)-1-(tien-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
1k		(E)-1-(fur-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
1l		(E)-1,3-cicloexanodiona-7-dimetilamino-2-propen-1-ona
1m		(E)-1-(4-bifenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
1n		(E)-1-(naft-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona

Tabela 2. Nomenclatura dos compostos 2a-l.

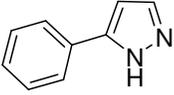
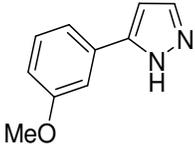
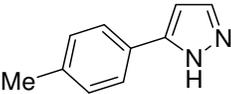
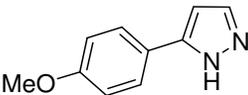
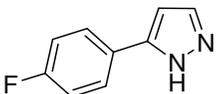
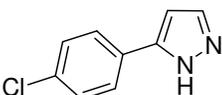
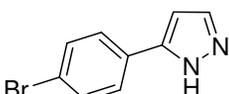
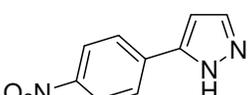
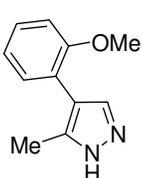
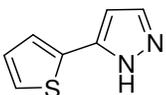
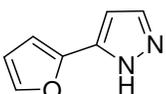
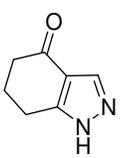
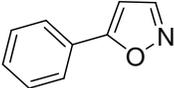
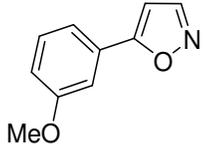
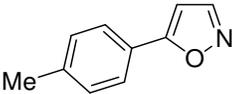
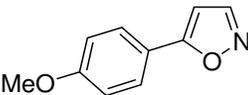
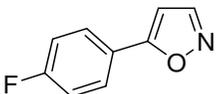
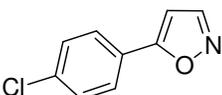
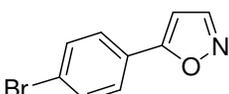
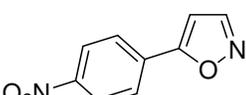
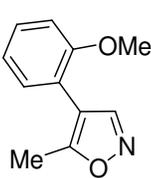
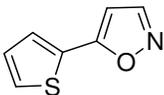
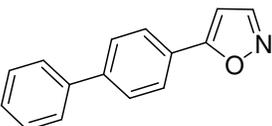
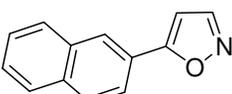
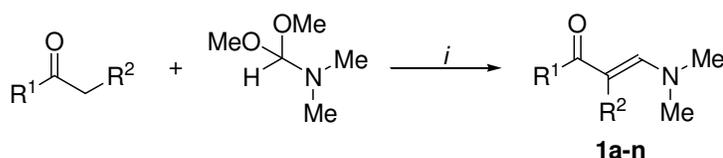
Composto	Estrutura	Nomenclatura
2a		5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol
2b		5-(3-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol
2c		5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
2d		5-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol
2e		5-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
2f		5-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
2g		5-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
2h		5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
2i		4-(2-metoxifenil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol
2j		5-(tien-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol
2k		5-(fur-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol
2l		1,5,6,7-tetraidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona

Tabela 3. Nomenclatura dos compostos 3a-j,m-n.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
3a		5-fenil-isoxazol
3b		5-(3-metoxifenil)-isoxazol
3c		5-(4-metilfenil)-isoxazol
3d		5-(4-metoxifenil)-isoxazol
3e		5-(4-fluorfenil)-isoxazol
3f		5-(4-clorofenil)-isoxazol
3g		5-(4-bromofenil)-isoxazol
3h		5-(4-nitrofenil)-isoxazol
3i		4-(2-metoxifenil)-5-metil-isoxazol
3j		5-(tien-2-il)-isoxazol
3m		5-(4-bifenil)-isoxazol
3n		5-(naft-2-il)-isoxazol

2. Síntese das β -Dimetilaminovinilcetonas **1a-n**

A síntese de enaminonas a partir da reação de condensação de compostos carbonílicos com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal já é bem conhecida. [9] Esta reação ocorre através da condensação do carbono- α do composto carbonílico com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal, conforme apresentado no **Esquema 33**. A síntese das enaminonas **1a-n** foi realizada com base em um procedimento experimental adaptado da literatura, [72] no qual é refluxado em tolueno uma mistura de *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal e a cetona, na proporção molar de 1,2:1,0, respectivamente, sendo este um método economicamente viável.



$R^1 = \text{Me}, \text{C}_6\text{H}_5, 3\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4, \text{Fur-2-il, Tien-2-il, } -(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})-$, $4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_5, \text{Naft-2-il}$; $R^2 = \text{H}, 2\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$.

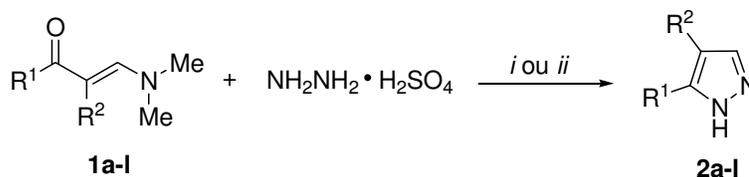
i: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, tolueno, refluxo, 24 h.

Esquema 33.

3. Síntese e Caracterização de *NH*-pirazóis (**2a-l**)

A reação entre as β -dimetilaminovinilcetonas e hidrazinas para a síntese de pirazóis vem sendo constantemente relatada na literatura, especialmente devido ao potencial biológico que estes heterociclos apresentam. Nosso grupo de pesquisa vem realizando esta reação de ciclocondensação em diferentes metodologias em busca de um aprimoramento da síntese destes compostos através de meios de reação que sejam ambientalmente corretos. Então, seguindo o objetivo desse trabalho em obter *NH*-pirazóis substituídos a partir da reação entre β -dimetilaminovinilcetonas e sulfato de hidrazina em condições livres de solventes,

foram realizadas reações utilizando o método *grinding*. Para efeito de comparação, as mesmas reações foram realizadas em refluxo de etanol (**Esquema 34**).



i: Ácido *p*-TsOH, sem solvente, *grinding*, t.a., 6-12 min.

ii: Ácido *p*-TsOH, etanol, refluxo, 2-6 h.

	a	b	c	d	e	f
R¹	C ₆ H ₅	3-MeO-C ₆ H ₄	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	j	k	l
R¹	4-Br-C ₆ H ₄	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Me	Tien-2-il	Fur-2-il	
R²	H	H	2-MeO-C ₆ H ₄	H	H	-(CH ₂) ₃ C(O)-

Esquema 34

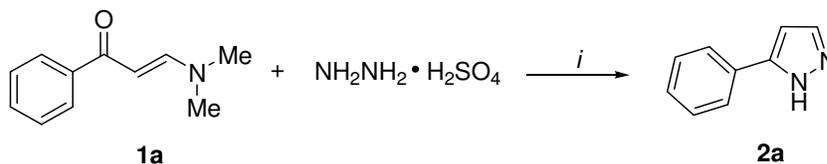
Para definir qual a melhor condição de reação para a síntese dos *NH*-pirazóis **2a-I**, utilizando gral e pistilo, foi avaliado inicialmente, a eficiência do *grinding* na reação entre a β-dimetilaminovinilcetona **1a** e hidrazina para a obtenção do *NH*-pirazol **2a** (**Tabela 4**). Uma avaliação inicial foi em relação à quantidade de hidrazina necessária para que houvesse a total conversão da β-enaminona no produto desejado. A partir das reações realizadas foi observado que uma razão molar de 1:1,2 (β-enaminona/hidrazina) é o ideal.

A síntese do composto **2a** foi, inicialmente, avaliada na ausência de catalisador e à temperatura ambiente (**Tabela 4**, entrada 1). No entanto, os resultados demonstraram a necessidade de um catalisador, uma vez que o material de partida foi recuperado. Assim, diferentes catalisadores sólidos (SiO₂, ácido *p*-TsOH, KHSO₄ e NaHSO₄) foram analisados nesta reação de ciclocondensação. A reação não ocorreu na presença de SiO₂ e a enaminona **1a** foi recuperada quando foram utilizados 20 mol% ou 100 mol% deste catalisador (**Tabela 4**, entradas 2 e 3).

Ao testar o ácido *p*-TsOH, um reagente químico comum e barato, este demonstrou ser um catalisador eficiente para essa reação. O ácido *p*-TsOH foi utilizado em 20 mol%, o que forneceu os produtos em melhores rendimentos quando foi usado um tempo de 6 minutos (**Tabela 4**, entrada 4). A fim de avaliar se uma maior quantidade de catalisador apresenta influência nessa reação, o ácido *p*-TsOH foi empregado em 50 mol%. Com isso, foi observado que quando empregado um tempo de 3 minutos, a enaminona **1a** foi parcialmente recuperada juntamente com o *NH*-pirazol **2a** em uma proporção molar de 1:1 (**Tabela 4**, entrada 5). No segundo teste, foi utilizado um tempo de 6 minutos e o produto foi obtido com rendimento inferior (**Tabela 4**, entrada 6). O aumento da quantidade de ácido *p*-TsOH pode ter dificultado a presença da hidrazina livre, uma vez que é esta que reage e não a protonada.

Outros catalisadores sólidos também foram avaliados. Quando foi utilizado KHSO₄ foi obtida uma mistura de material de partida **1a** e *NH*-pirazol **2a** em uma razão molar de 20:1 (**Tabela 4**, entradas 7). Ao utilizar NaHSO₄ esses compostos foram obtidos em uma relação molar de 1:1 (**Tabela 4**, entradas 8). A eficiência destes catalisadores ácidos também foi investigada utilizando SiO₂ como suporte sólido. Tanto a utilização de KHSO₄/SiO₂, NaHSO₄/SiO₂ ou ácido *p*-TsOH/SiO₂ forneceram os mesmos resultados durante um tempo de reação de 6 minutos, ou seja, houve apenas a conversão de metade do material de partida no produto desejado (**Tabela 4**, entradas 9, 10 e 11). A catálise básica com NaOH não foi eficaz para esta síntese, pois o material de partida foi todo recuperado (**Tabela 4**, entradas 12).

Dentre as condições reacionais testadas para a síntese do *NH*-pirazol **2a**, a que se mostrou mais adequada foi a que empregou apenas 20 mol% do ácido *p*-TsOH como catalisador e em um tempo de reação de 6 minutos. Isso demonstra que a reação de ciclocondensação entre a β-enaminona **1a** e a hidrazina pode ocorrer sob condições brandas.

Tabela 4. Condições reacionais testadas para obtenção do *NH*-pirazol **2a**.

i: Sem solvente, *grinding*, t.a.

Entrada	Catalisador	Quantidade de catalisador (mol%)	Tempo (min)	Rend. (%) ^a
1	–	–	6	– ^b
2	SiO ₂	20	6	– ^b
3	SiO ₂	100	6	– ^b
4	Ác. <i>p</i>-TsOH	20	6	90
5	Ác. <i>p</i> -TsOH	50	3	47 ^c
6	Ác. <i>p</i> -TsOH	50	6	64
7	KHSO ₄	20	6	63 ^d
8	NaHSO ₄	20	6	48 ^c
9	KHSO ₄ /SiO ₂	20	6	45 ^c
10	NaHSO ₄ /SiO ₂	20	6	46 ^c
11	Ác. <i>p</i> -TsOH/SiO ₂	20	6	42 ^c
12	NaOH	20	6	– ^b

^a Rendimento do produto isolado.

^b O material de partida foi recuperado.

^c Foi obtida uma mistura de material de partida e pirazol em uma razão molar de 1:1, respectivamente. Esta razão foi determinada por RMN ¹H através da integração da área do sinal do hidrogênio vinílico, e com base no consumo do composto **1a**.

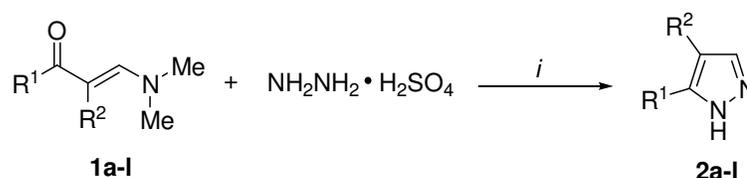
^d Foi obtida uma mistura de pirazol e material de partida em uma razão molar de 20:1, respectivamente (determinada como no item c).

Durante algumas das reações de otimização foi observado que a mistura reacional, que estava inicialmente no estado sólido, fundiu durante o processo de maceração e originou uma massa sólida de cor amarela. Esta ocorrência foi perceptível, por exemplo, quando é utilizado 20 mol% do ácido *p*-TsOH como catalisador, e um tempo de reação de 6 minutos para a obtenção do produto **2a**. O produto 5-fenil-1*H*-pirazol foi extraído da massa sólida em excelente rendimento (90%).

A fim de avaliar o escopo e as limitações desta reação livre de solvente, a síntese foi estendida para as β-enaminonas **1b-I**, utilizado a mesma condição de

reação estabelecida para **1a**. A mistura de β -enaminona e hidrazina foi macerada com o auxílio de um gral e pistilo à temperatura ambiente e em um período de 6-12 minutos. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos (**Tabela 5**).

Tabela 5. Síntese dos *NH*-pirazóis **2a-l** em *Grinding*.



i: ácido *p*-TsOH, sem solvente, *grinding*, t.a, 6-12 min.

Produto	R ¹	R ²	<i>Grinding</i>		
			Tempo (min)	Conversão (%) ^a	Rend. (%) ^b
2a	C ₆ H ₅	H	6	>99	90
2b	3-MeO-C ₆ H ₄	H	6	>99	84
2c	4-Me-C ₆ H ₄	H	6	>99	75
2d	4-MeO-C ₆ H ₄	H	6	>99	91
2e	4-F-C ₆ H ₄	H	6	>99	72
2f	4-Cl-C ₆ H ₄	H	9	95	84
2g	4-Br-C ₆ H ₄	H	6	>99	85
2h	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	H	12	91	75
2i	Me	2-MeO-C ₆ H ₄	6	>99	92
2j	Tien-2-il	H	6	>99	75
2k	Fur-2-il	H	6	>99	65
2l	-(CH ₂) ₃ C(O)-		6	97	60

^a Determinada por RMN ¹H através da integração da área do sinal do hidrogênio vinílico, e com base no consumo do composto **1**.

^b Rendimento do produto isolado.

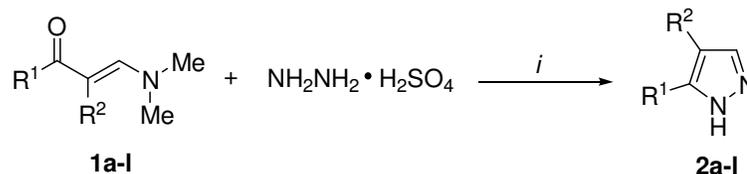
A conversão das β -enaminonas **1a-l** em seus respectivos produtos foi determinada por RMN ¹H através da integração da área dos sinais dos hidrogênios vinílicos, e com base no consumo das β -enaminonas **1**, conforme demonstrado na **Tabela 5**. A conversão foi de aproximadamente 100% para a maioria dos compostos, exceto para os compostos **2f**, **2h** e **2l**, onde pequenas quantidades de β -

enaminonas foram observadas e a taxa de conversão observada foi de 95, 91 e 97%, respectivamente. Analisando o rendimento destes três compostos é possível observar que há uma grande diferença entre eles, principalmente quando comparado com os compostos onde a conversão foi de aproximadamente 100%. Provavelmente, isto pode ser devido à afinidade com a fase aquosa destes compostos levando a uma diminuição do rendimento.

Para avaliar a eficiência e reprodutibilidade desta nova metodologia sintética para a obtenção de *NH*-pirazóis, as reações entre a hidrazina e a β -enaminona **1** foram realizadas três vezes. O rendimento médio obtido apresentou um desvio padrão de $\pm 2\%$.

O efeito do substituinte presente no anel aromático sob a reatividade das β -enaminonas **1b-h** nestas reações também foi avaliado. As β -enaminonas **1b-g** contendo grupos doadores de elétrons (como o grupo alquila) ou grupos fracamente retiradores de elétrons (como haletos) reagiram de maneira satisfatória para fornecer os correspondentes *NH*-pirazóis **2b-g** em bons rendimentos. Por outro lado, quando na enaminona estava presente um grupo fortemente retirador de elétrons (4-O₂N-C₆H₄), foi necessário um tempo de reação mais longo (12 min) para obter o produto **2h**. A menor reatividade da β -enaminona **1h** em relação à **1a** pode ser explicada em termos do efeito dos substituintes sobre a eletrofilicidade do C-1 (C=O) e/ou C-3 (carbono- β). Através dos dados de cálculos semi-empíricos AM1, foi observado que a densidade de carga e os valores de coeficiente de LUMO dos C-1 e C-3 na β -enaminona **1h** (R = 4-O₂N-C₆H₄) são aproximadamente a metade dos valores observados para a β -enaminona **1a** (R = C₆H₅). Além disso, o valor obtido da densidade de carga do átomo de C-1 de **1h** indica que há uma deslocalização de elétrons π em direção ao grupo nitro, a qual resultou no aumento do caráter de dupla ligação do grupo carbonila. A reação entre a hidrazina e β -enaminonas contendo heterociclos π -excedentes (R = fur-2-il e tien-2-il) como grupos substituintes também foi realizada. Os produtos desejados foram obtidos em um tempo de reação baixo e em bons rendimentos.

As reações em etanol foram realizadas para efeito de comparação do tempo de reação e rendimentos obtidos no método *grinding* (**Tabela 6**). Os reagentes foram utilizados na mesma razão molar determinada para as reações em *grinding*.

Tabela 6. Síntese dos *NH*-pirazóis **2b-l** em refluxo de etanol.

i: ácido *p*-TsOH, etanol, refluxo.

Produto	R ¹	R ²	Refluxo de etanol	
			Tempo (h)	Rend. (%) ^a
2a	C ₆ H ₅	H	2	79
2b	3-MeO-C ₆ H ₄	H	3	81
2c	4-Me-C ₆ H ₄	H	3	66
2d	4-MeO-C ₆ H ₄	H	3	74
2e	4-F-C ₆ H ₄	H	3	72
2f	4-Cl-C ₆ H ₄	H	4	83
2g	4-Br-C ₆ H ₄	H	3	80
2h	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	H	6	69
2i	Me	2-MeO-C ₆ H ₄	3	75
2j	Tien-2-il	H	3	67
2k	Fur-2-il	H	3	51
2l	-(CH ₂) ₃ C(O)-		3	50

^a Rendimento do produto isolado.

O *grinding* permitiu um menor tempo de reação e forneceu os produtos em rendimentos superiores em relação aos que foram obtidos quando foi utilizado aquecimento térmico convencional (refluxo de etanol) e empregando o mesmo catalisador ácido de Brønsted (ácido *p*-TsOH), conforme dados apresentados na **Tabela 6**.

Uma possível explicação para o menor tempo de reação e melhor rendimento obtido nestas reações utilizando *grinding* em condições livres de solvente é o fato de ocorrer a formação de uma fase líquida anterior à reação, ou seja, há a formação de uma mistura eutética contendo os reagentes distribuídos uniformemente. Com isso, há uma maior aproximação das espécies reagentes do que em um meio que utilize solvente. [59] Outro fator importante é que o calor pode ser gerado através da ocorrência de 'hot spots' durante o início do *grinding*. [2,28] Isto implica que o calor liberado durante o *grinding* é suficiente para completar a fusão da mistura. Estas observações podem ser demonstradas, principalmente, através da síntese do composto **2a** quando foi utilizado 20 mol% do ácido *p*-TsOH (**Figura 6**).

Início do *grinding*:

(a) Reagentes.



(b) Mistura inicial dos reagentes.

Formação da fase líquida anterior à reação (*melt phase*):

Tempo de reação: 30 segundos



Tempo de reação: 45 segundos



Tempo de reação: 1 minuto



Tempo de reação: 1 minuto e 10 seg.



Tempo de reação: 1 minuto e 20 seg.



Tempo de reação: 1 minuto e 30 seg.

Figura 6. Imagens da formação do produto **2a** através do *grinding*.

Final do *grinding*:

Tempo de reação: 2 minutos e 25 seg.



Tempo de reação: 2 minutos e 50 seg.



Tempo de reação: 3 minutos e 10 seg.



Tempo de reação: 4 minutos e 40 seg.

Figura 6. Imagens da formação do produto **2a** através do *grinding* (Cont.).

Estas imagens da síntese do composto **2a** estão subdivididas por tempos de reação apenas para uma melhor visualização do processo, e demonstram (i) o início do *grinding*, onde foi feita a mistura inicial dos reagentes; (ii) a formação da *melt phase*, onde a formação da mistura eutética e o calor gerado pelos *hot spots* favorecem a formação da fase líquida anterior à reação, favorecendo a aproximação das espécies reagentes; e (iii) na etapa final do *grinding*, já com a reação em curso, há a formação do produto. O tempo de reação de 6 minutos garante a máxima conversão do material de partida nos produtos.

Seguindo com o objetivo de avaliar esta técnica, foram realizadas algumas reações em grande escala. Este procedimento chamado de '*Grindstone Chemistry*' é uma modificação do método *grinding* para a síntese de compostos orgânicos em grande escala. Para avaliar a eficiência do nosso procedimento foram realizadas reações entre a hidrazina e as β -enaminonas **1a,c,e** (Tabela 7). Para este propósito foram selecionadas três β -enaminonas representativas, contendo em sua estrutura

hidrogênio, grupo doador de elétrons e grupo fracamente retirador de elétrons. As reações foram realizadas com o auxílio de um gral e pistilo, à temperatura ambiente, e os reagentes foram utilizados na mesma proporção anteriormente determinada. Para a β -enaminona **1a** foram realizados dois testes, um utilizando a escala de 25 mmol e outro de 50 mmol. A maceração da mistura durante 6 minutos em ambos os casos forneceram o produto desejado em 90 e 92% de rendimento, respectivamente (**Tabela 7**, entradas 1 e 2). Ao observar que praticamente não ocorriam grandes variações no rendimento do produto obtido, as reações utilizando as β -enaminonas **1c** e **1e** foram realizadas na escala de 25 mmol, apresentando resultados similares (**Tabela 7**, entradas 3 e 4). Os resultados demonstraram que a síntese em larga escala para os 3 compostos em estudo apresentaram rendimentos superiores quando comparado com a escala em 1 mmol, provavelmente devido à minimização da possibilidade de perda de produto durante o procedimento experimental.

Tabela 7. Resultados obtidos para a síntese de *NH*-pirazóis utilizando *Grindstone Chemistry*.

	Produto	R ¹	R ²	Quantidade de β -enaminona (mmol)	Tempo (min)	Rend. (%) ^a
1	2a	C ₆ H ₅	H	25	6	90
2	2a	C ₆ H ₅	H	50	6	92
3	2c	4-Me-C ₆ H ₄	H	25	6	89
4	2e	4-F-C ₆ H ₄	H	25	6	84

^a Rendimento do produto isolado.

Para os *NH*-pirazóis **2a-l** quando sintetizados através das reações utilizando o método *grinding* foram isolados com clorofórmio e, após, o solvente foi removido sob pressão reduzida em um rotaevaporador. Os compostos foram obtidos em bons rendimentos e, a maioria, de forma pura, sem a necessidade de purificação posterior, exceto os produtos **2f,h,i** que foram recristalizados em hexano. Quando sintetizados utilizando refluxo em etanol, metodologia convencional, ao término do tempo de reação o etanol foi removido sob pressão reduzida em um rotaevaporador e, posteriormente, isolados com clorofórmio. As constantes físicas e rendimentos dos compostos **2a-l** estão listados na **Tabela 8**. As análises elementares foram realizadas apenas para os compostos que apresentaram grandes diferenças entre os pontos de fusão da literatura e os encontrados para essa dissertação.

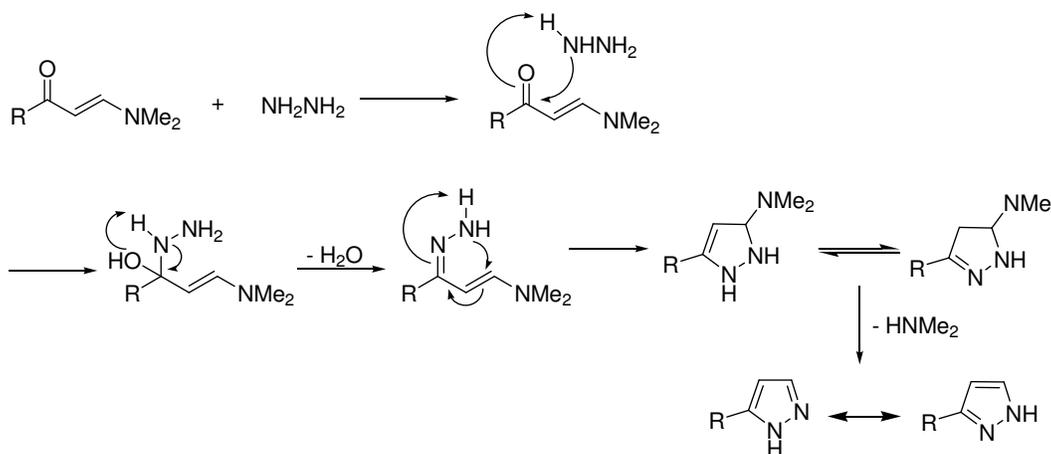
Tabela 8. Pontos de fusão, Rendimentos e Análise Elementar dos *NH*-pirazóis **2a-l** sintetizados em *grinding*.

Produto	Fórmula Molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	p.f. (°C) Literatura	Rend (%) ^a	Análise elementar (%)		
					Calculado	experimental	
					C	H	N
2^a	C ₉ H ₈ N ₂ 144,17	69-71	78 [14]	90	74.98	5.59	19.43
			99 [73]		74.70	5.77	19.15
			102-104 [74]				
2^b	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O 174,20	88-90	- [75]	84	68.95	5.79	16.08
					68.86	5.88	16.20
2^c	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ 158,20	80-82	84-86 [76]	75	75.92	6.37	17.71
			82 [78]		-	-	-
2^d	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O 174,20	118-120	126-127 [76]	91	68.95	5.79	16.08
			128-130 [77]		68.54	5.45	15.96
			129-131 [78]				
			129 [15]				
2^e	C ₉ H ₇ FN ₂ 162,16	97-100	103-105 [82]	72	66.66	4.35	17.27
					-	-	-
2^f	C ₉ H ₇ ClN ₂ 178,62	93-95	184-186 [74]	84	60.52	3.95	15.68
			96-98 [76]		60.51	4.05	15.73
			195-197 [77]				
2^g	C ₉ H ₇ BrN ₂ 223,07	132-134	127-131 [80]	85	48.46	3.16	12.56
					-	-	-
2^h	C ₉ H ₇ N ₃ O ₂ 189,17	189-191	195 [81]	75	57.14	3.73	22.21
					-	-	-
2ⁱ	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O 188,23	Óleo	-	92	70.19	6.43	14.88
					69.90	6.32	14.77
2^j	C ₇ H ₆ N ₂ S 150,20	94-96	90-92 [74]	75	55.97	4.03	18.65
			96-98 [79]		-	-	-
2^k	C ₇ H ₆ N ₂ O 134,14	100-102	106-108 [82]	65	62.68	4.51	20.88
					-	-	-
2^l	C ₇ H ₈ N ₂ O 136,15	163-166	164-165 [20]	60	61.75	5.92	20.58

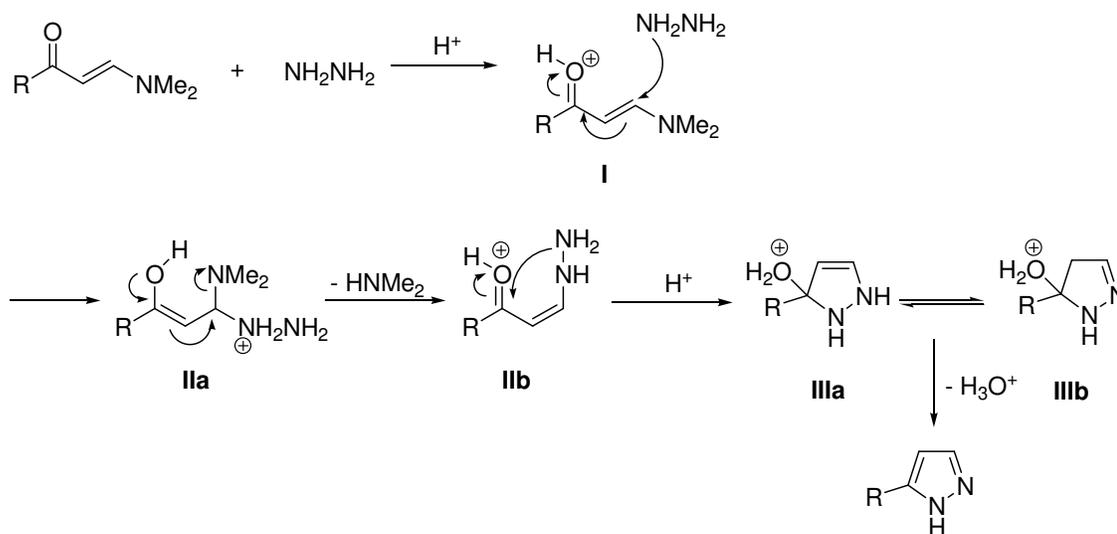
^a Rendimento do produto isolado.

3.1. Mecanismo de reação

O mecanismo de formação dos *NH*-pirazóis envolve uma reação de ciclocondensação. A enaminona possui dois centros eletrofílicos passíveis de sofrer o ataque nucleofílico da hidrazina: o C1 (**Esquema 35**) e o C3 (**Esquema 36**). O provável mecanismo para a formação dessa série de *NH*-pirazóis é o que está ilustrado no **Esquema 36**, onde a presença do ácido de Brønsted (ácido *p*-TsOH) na reação protona o oxigênio da carbonila, aumentando a reatividade do C3. Com isso, o ataque é favorecido no C3 e na primeira etapa da reação ocorre o ataque nucleofílico de um dos nitrogênios da hidrazina neste carbono da β -enaminona (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. A seguir, o grupamento NMe₂ é eliminado na forma de HNMe₂ (estruturas IIa e IIb). 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 H₂O leva ao produto final **2a-I**.



Esquema 35.



Esquema 36.

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

A série dos NH-pirazóis **2a-l** apresentou dados de RMN 1H e ^{13}C RMN correspondente às estruturas propostas (**Tabela 9**). Nos espectros de RMN 1H observa-se os hidrogênios vinílicos H3 e H4 dos compostos **2a-h,j,k** apresentando-se como dubletos com deslocamento químico na região de 7,1-8,6 e 6,5-7,6 ppm, respectivamente. Os espectros de RMN ^{13}C apresentaram deslocamentos químicos nas regiões de 146-155, 99-103 e 131-142 ppm para C3, C4 e C5, respectivamente. O composto **2i** ($R^1 = Me$, $R^2 = 2-MeO-C_6H_4$) apresentou o sinal do hidrogênio vinílico H3 como singleto em 7,7 ppm e o C4 na região de 100 ppm.

Tabela 9. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C dos *NH*-pirazóis 2a-l.

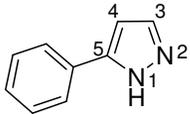
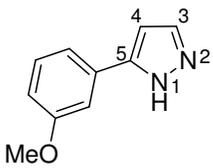
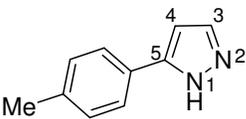
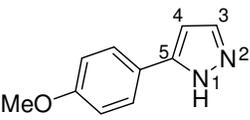
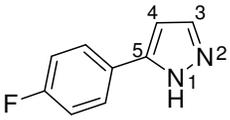
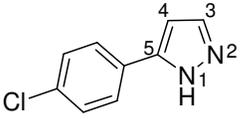
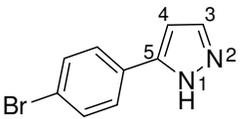
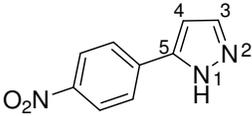
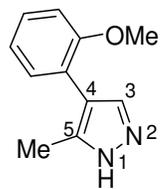
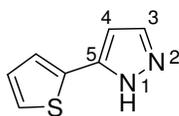
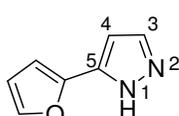
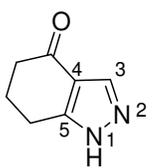
Produto	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm), J _{HH} (Hz)	RMN ¹³ C, δ (ppm)
2a ^b		6,58 (d, ³ J = 2, 1H, H4) 7,26-7,42 (m, 3H, Ar) 7,58 (d, ³ J = 2, 1H, H3) 7,74-7,78 (m, 2H, Ar) 10,1 (br s, 1H, NH)	102,5 (C4), 125,8 (CAr), 127,9 (CAr), 128,7 (CAr), 132,1 (CAr), 133,4 (C5), 149 (C3).
2b ^b		6,58 (d, ³ J = 2, 1H, H4), 6,84-6,91 (m, 1H, Ar), 7,29-7,33 (m, 3H, Ar), 7,59 (d, ³ J = 2, 1H, H3), 9,2 (br s, 1H, NH). 2,37 (s, 3H, Me),	55,1 (OMe), 102,7 (C4), 111,1 (CAr), 113,7 (CAr), 118,3 (CAr), 129,7 (CAr), 133,4 (CAr), 133 (C5), 148,8 (C3), 159,8 (C-OMe).
2c ^b		6,55 (d, ³ J = 2, 1H, H4), 7,19 (d, 2H, Ar), 7,59 (d, ³ J = 2, 1H, H3), 7,63 (d, 2H, Ar), 9,69 (br s, 1H, NH). 3,83 (s, 3H, OMe),	21,2 (Me), 102,2 (C4), 125,7 (CAr), 129,1 (CAr), 129,3 (CAr), 133,5 (C-Me), 137,8 (C3), 148,6 (C5).
2d ^b		6,54 (d, ³ J = 2, 1H, H4), 6,93 (d, 2H, Ar), 7,64 (d, ³ J = 2, 1H, H3), 7,67 (d, 2H, Ar).	55,2 (OMe), 102,1 (C4), 114,1 (CAr), 125 (CAr), 127 (CAr), 129,4 (C5), 148,1 (C3), 159,5 (C-OMe).
2e ^b		6,56 (d, ³ J = 1,6, 1H, H4), 7,06 (t, 2H, Ar), 7,58 (d, ³ J = 1,6, 1H, H3), 7,71 (t, 2H, Ar).	99,9 (C4), 115,4 (² J _{CF} = 22 Hz), 127,3 (³ J _{CF} = 9 Hz), 128,1 (CAr), 130,8 (C5), 140,3 (CAr), 154,6 (C3), 163,7 (¹ J _{CF} = 247 Hz).
2f ^b		6,58 (d, ³ J = 2, 1H, H4), 7,34 (d, 2H, Ar), 7,59 (d, ³ J = 2, 1H, H3), 7,66 (d, 2H, Ar).	102,7 (C4), 127 (CAr), 128,8 (CAr), 130,7 (CAr), 132,6 (C5), 133,7 (CAr), 148,6 (C3).
2g ^b		7,60 (d, ³ J = 2, 1H, H4), 8,51 (d, 2H, Ar), 8,61 (d, ³ J = 2, 1H, H3), 8,63 (d, 2H, Ar), 10,61 (br s, 1H, NH).	102,7 (C4), 122,0 (C-Br), 127,4 (CAr), 131 (CAr), 131,8 (C5), 132,6 (CAr), 148,5 (C3).

Tabela 9. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos *NH*-pirazóis **2a-I** (Cont.).

Produto	Estrutura	RMN ^1H , δ (ppm), J_{HH} (Hz)	RMN ^{13}C , δ (ppm)
2h^b		6,76 (d, $^3J = 2$, 1H, H4), 7,69 (d, $^3J = 2$, 1H, H3), 7,98 (d, 2H, Ar), 8,28 (d, 2H, Ar).	103,4 (C4), 123,4 (CAr), 125,9 (CAr), 130,7 (CAr), 140,3 (C5), 146,3 (C3), 148,2 (C-NO ₂).
2i^b		2,35 (s, 3H, Me), 3,83 (s, 3H, OMe), 6,95-7,03 (m, 2H, Ar), 7,25-7,32 (m, 2H, Ar), 7,71 (s, 1H, H3), 8,34 (br s, 1H, NH).	11,6 (Me), 55,4 (OMe), 99,9 (C4), 111,2 (CAr), 120,6 (C-Me), 122,4 (CAr), 127,9 (CAr), 128,8 (C5), 130,6 (C3), 156,8 (C-OMe).
2j^b		6,52 (d, $^3J = 2,2$, 1H, H4), 7,06 (dd, $^3J = 3,6$, 1H, tienil), 7,26 (d, $^3J = 5,1$, 1H, tienil), 7,35 (d, $^3J = 3,4$, 1H, tienil), 7,06 (d, $^3J = 2,2$, 1H, H3), 8,97 (br s, 1H, NH).	102,5 (C4), 124 (Ctienil), 124,5 (Ctienil), 127,5 (Ctienil), 131,3 (Ctienil), 135,8 (C3), 145,6 (C5).
2k^b		6,49 (dd, $^3J = 1,8$, 1H, furil), 6,56 (d, $^3J = 1,5$, 1H, H4), 6,67 (d, $^3J = 3,3$, 1H, furil), 7,48 (d, $^3J = 1,1$, 1H, furil), 7,66 (d, $^3J = 1,5$, 1H, H3), 9,09 (br s, 1H, NH).	99,9 (C4), 102,5 (Cfuril), 105,9 (Cfuril), 106 (Cfuril), 111,4 (Cfuril), 131,6 (C5), 141,7 (C3), 148,3 (C5).
2l^b		2,04 (m, 2H, CH ₂), 2,55 (m, 4H, 2CH ₂), 8,46 (s, 1H, H3), 13,14 (br s, 1H, NH).	19,8 (CH ₂), 33,8 (CH ₂), 36,9 (CH ₂), 107,9 (C4), 152 (C3), 191,9 (C5), 195,9 (C=O).

^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). A numeração utilizada nas estruturas da **Tabela 9** foi apenas para atribuir os sinais de RMN.

^b Espectro registrado em CDCl_3 como solvente.

3.3. Dados de Espectrometria de Massas

Nos espectros de massas dos *NH*-pirazóis **2a-l** é possível observar que eles apresentam o pico molecular como sendo o pico base, com exceção do composto **2l**. As principais fragmentações são originadas pela perda dos grupos ligados ao anel benzênico, ruptura da ligação entre os anéis, e ruptura do anel pirazólico pelo rompimento das ligações entre N1-C5/ N2-C3 e ainda N1-N2/C3-C4 (**Tabela 10**).

Os *NH*-pirazóis **2a-e** e **2i-l** apresentam espectros de massas com fragmentação semelhante, os quais estão demonstrados na **Figura 7**, para o composto **2d**. Nesta figura é possível observar que o composto **2d** apresentou: (i) a perda de um fragmento de m/z 15, correspondente ao grupo CH_3 , e originando o fragmento de m/z 159; (ii) a perda de dois fragmentos simultâneos, um de m/z 15 e o outro de m/z 29 que corresponde à ruptura do anel pirazólico e perda de NHN ; (iii) a perda do fragmento m/z 31 correspondente ao grupo OCH_3 juntamente com o m/z 29, origina o fragmento m/z 115 e (iv) o fragmento m/z 77 é oriundo da fragmentação do grupo OCH_3 e do anel pirazólico simultaneamente.

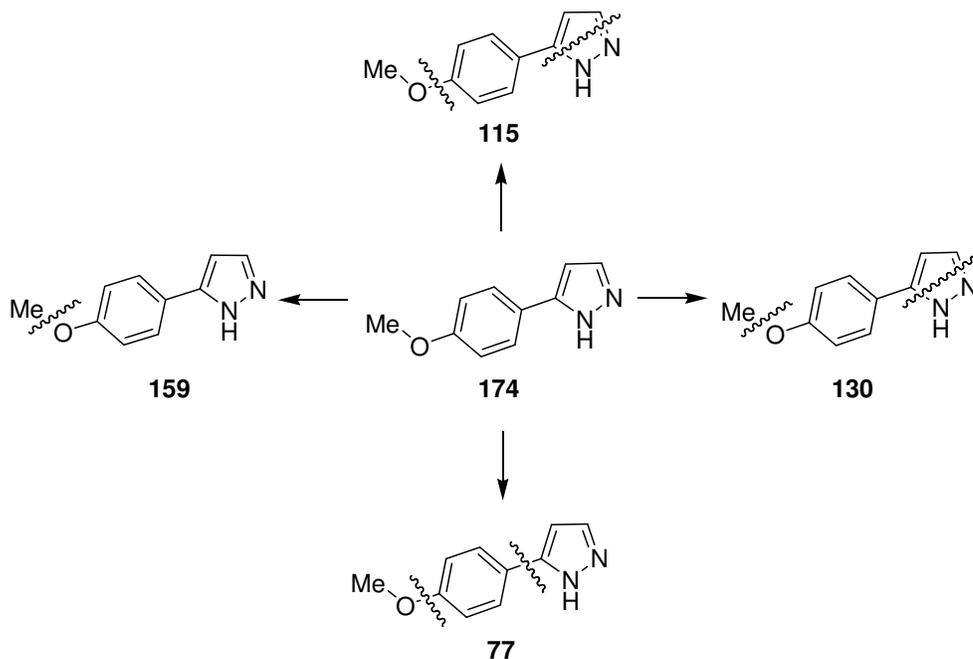


Figura 7. Padrão de fragmentação do *NH*-pirazol **2d**.

Os *NH*-pirazóis **2f-h** apresentam espectros de massas com fragmentação semelhante, os quais estão demonstrados na **Figura 8**, para o composto **2g**. Nesta figura é possível observar que o composto **2g** apresentou: (i) a perda de um fragmento de m/z 78, correspondente ao grupo Br, e originando o fragmento de m/z 143; (ii) a perda do fragmento m/z 27 correspondente a perda de CHN origina o fragmento m/z 194 (iii) a perda de dois fragmentos simultâneos, um de m/z 78 e o outro de m/z 27 origina o fragmento de m/z 117 e (iv) o fragmento m/z 77 é oriundo da fragmentação do grupo Br e do anel pirazólico simultaneamente.

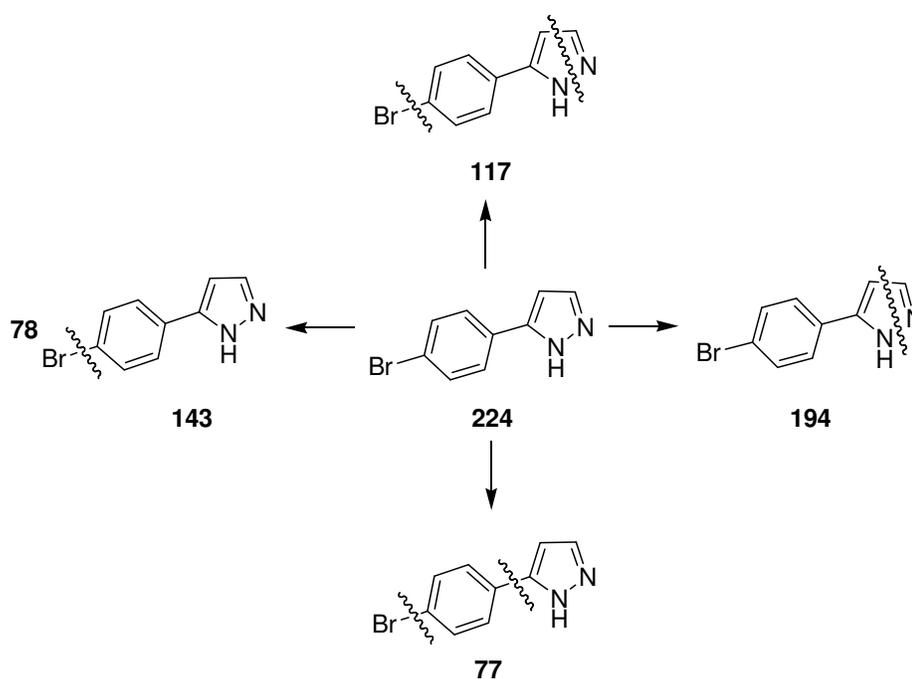


Figura 8. Padrão de fragmentação do *NH*-pirazol **2g**.

Tabela 10. Principais fragmentos ionizados obtidos para os produtos **2a-l** a uma energia de 70 eV.

Produto	MS ^a [m/z (%)]
2a	144 (M ⁺ , 100), 115 (20, -HN ₂), 77 (12), 67 (7, -Aril), 51 (6)
2b	174 (M ⁺ , 100), 144 (48, -HN ₂), 130 (48), 115 (18), 102 (19), 77 (38)
2c	158 (M ⁺ , 100), 130 (32, -HN ₂), 115 (8), 103 (8), 91 (8), 77 (8)
2d	174 (M ⁺ , 100), 145 (10, -HN ₂), 159 (80, -CH ₃), 131 (55), 77 (19)
2e	162 (M ⁺ , 100), 133 (27, -HN ₂), 108 (12), 95 (10)
2f	178 (M ⁺ , 100), 151 (11, -CHN), 115 (20), 89 (13), 75 (11), 63 (10)
2g	224 (M ⁺ , 100), 195 (11, -CHN), 142 (7), 115 (34), 89 (22), 76 (10)
2h	189 (M ⁺ , 100), 159 (30, -CHN), 143 (19), 131 (25), 116 (45), 89 (38), 77 (10), 63 (20)
2i	188 (M ⁺ , 100), 159 (15, -HN ₂), 146 (75), 118 (25), 91 (20)
2j	150 (M ⁺ , 100), 121 (34, -HN ₂), 96 (18), 78 (12), 63 (10)
2k	134 (M ⁺ , 100), 105 (32, -HN ₂), 79 (18)
2l	135 (M ⁺ , 45), 108 (100, -HN ₂), 80 (33)

^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.

3.4. Dados de Difractometria de Raios-X

Duas formas tautoméricas (**I** e **II**) são possíveis para o *NH*-pirazol, conforme demonstrado na figura **Figura 9**.

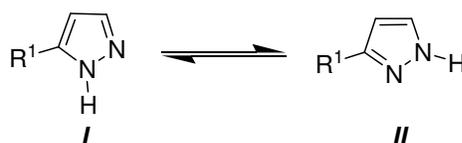


Figura 9. Tautômeros de *NH*-pirazóis.

A estrutura do composto **2d** foi comprovada através do experimento de difração de Raios-X (**Figura 10**). [83] Os dados cristalográficos deste composto já se encontram depositados (CCDC667508) por Bergner e *col.* [15]

A partir dos dados obtidos pela difração de Raios-X do composto **2d** foram observadas duas moléculas independentes na unidade assimétrica. Os dados cristalográficos e os parâmetros geométricos (comprimentos e ângulos de ligações) podem ser encontrados no **Anexo 3 (Tabelas 20 e 21, respectivamente)**. O anel pirazólico é planar, apresentando o desvio do plano do RMS de 0,0020 Å, e o ângulo entre o plano do anel heterocíclico e o substituinte aril é de 11,24(10)°, mostrando que os anéis estão quase no mesmo plano, indicando uma possível ressonância eletrônica entre eles.

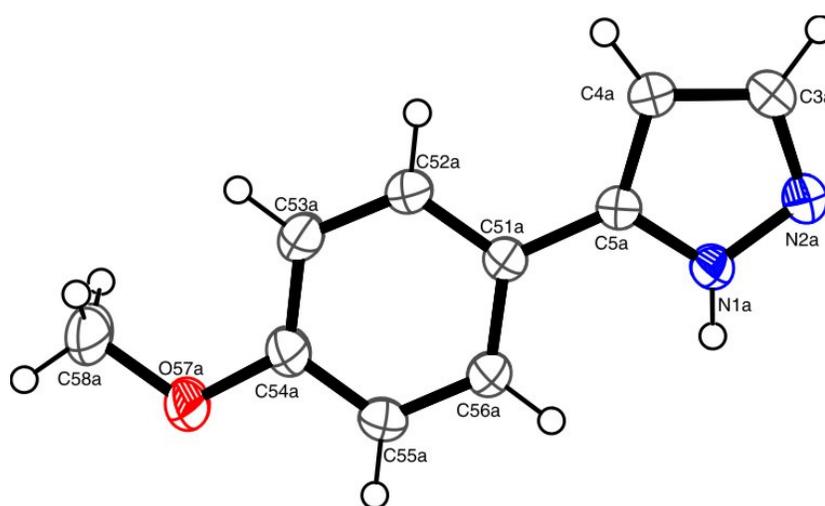


Figura 10. ORTEP obtido a partir da difração de Raios-X do monocristal do composto 5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol **2d**.

A disposição dos átomos de nitrogênio das posições 1 e 2 dos *NH*-pirazóis pode levar a pelo menos cinco estruturas supramoleculares: dímero, trímero, tetrâmero, hexâmero e catêmero (**Figura 11**). Esta diversidade de redes cristalinas dos *NH*-pirazóis é devida, principalmente, aos possíveis arranjos originados das ligações de hidrogênio N–H•••N intermoleculares presentes. [84]

Em um estudo realizado por Foces-Foces *e col.* [85] foi demonstrado que estas estruturas podem ser agrupadas em duas classes: (i) trímeros e catêmeros e (ii) dímeros, tetrâmeros e hexâmeros. A primeira família consiste de *NH*-pirazóis com substituintes não volumosos nas posições 3 e 5, enquanto que na segunda os que apresentavam grupos volumosos. Diante disso, há evidências de que a estrutura supramolecular do composto **2d** seja um tetrâmero (segunda classe proposta por Foces-Foces *e col.*), mas no momento esta afirmação demanda de maiores estudos.

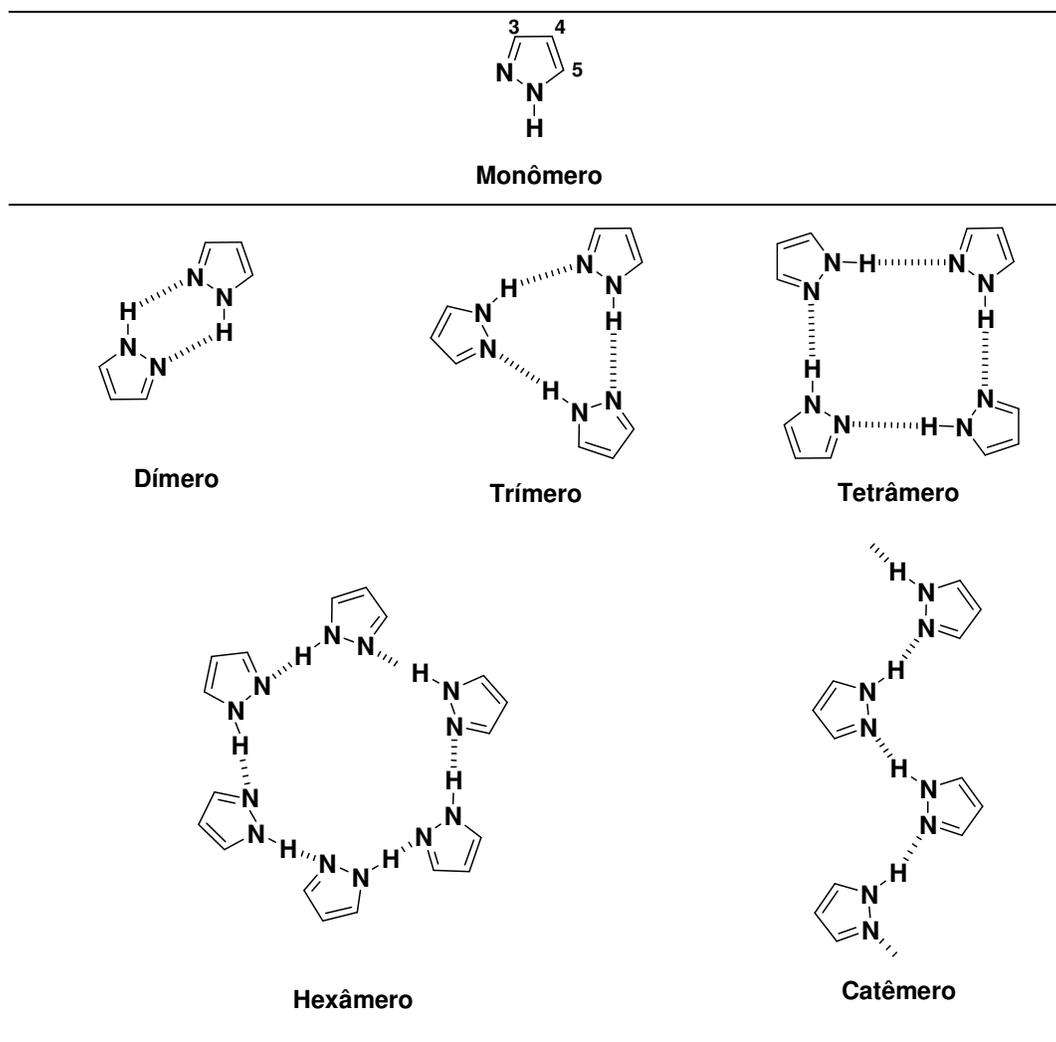
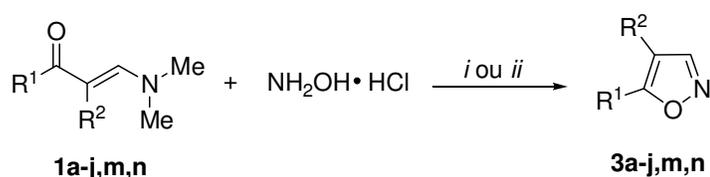


Figura 11. Estruturas supramoleculares dos NH-pirazóis.

4. Síntese e Caracterização dos isoxazóis (3a-j,m,n)

Para atingir outro objetivo desse trabalho, a síntese de isoxazóis obtidos a partir da reação entre cloridrato de hidroxilamina e as β -dimetilenaminovinil cetonas **1a-j,m,n**, foram realizadas reações utilizando o método *grinding* sem a utilização de solventes como meio de reação. Reações utilizando refluxo de etanol também foram realizadas para efeito de comparação (**Esquema 37**).



i: ácido *p*-TsOH, *grinding*, 5-15 min.

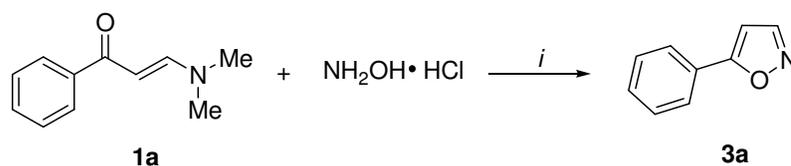
ii: ácido *p*-TsOH, etanol, refluxo, 1-3 h.

	a	b	c	d	e	f
R¹	C ₆ H ₅	3-MeO-C ₆ H ₄	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	j	m	n
R¹	4-Br-C ₆ H ₄	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Me	Tien-2-il	4-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	Naft-2-il
R²	H	H	2-MeO-C ₆ H ₄	H	H	H

Esquema 37.

A síntese dos isoxazóis **3a-j,m-n** também foi realizada utilizando gral e pistilo. A melhor condição de reação e a eficiência do método *grinding* foram inicialmente avaliadas utilizando a β -dimetilaminovinilcetona **1a** e hidroxilamina para a obtenção do isoxazol **3a**. Os testes realizados estão demonstrados na **Tabela 11**.

Tabela 11. Condições reacionais testadas para obtenção do isoxazol **3a**.

i: Sem solvente, *grinding*, 3-8 min.

Entrada	Catalisador	Quantidade de catalisador (mol%)	Tempo (min)	Rend. (%) ^a
1	–	–	3	– ^b
2	–	–	6	– ^b
3^c	–	–	5	25
4	Ác. <i>p</i> -TsOH	20	5	52 ^d
5	Ác. <i>p</i> -TsOH	20	8	51 ^d
6^c	Ác. <i>p</i>-TsOH	20	5	69
7^c	Ác. <i>p</i> -TsOH	50	5	68
8^c	KHSO ₄	20	8	60 ^e
9^c	Na ₂ CO ₃	20	8	– ^f
10^c	NaOH	20	8	– ^f

^a Rendimento do produto isolado.

^b Foi obtida uma mistura de material de partida, isoxazol e isoxazolina em uma razão molar de 1:6:6, respectivamente.

^c O gral e pistilo foram pré aquecidos em uma estufa à 100°C durante 10 minutos.

^d Foi obtida uma mistura de material de partida e isoxazol em uma razão molar de 1:5, respectivamente. Esta razão foi determinada por RMN ¹H através da integração da área do sinal do hidrogênio vinílico, e com base no consumo do composto **1**.

^e Foi obtida uma mistura de isoxazol e material de partida em uma razão molar de 22:1, respectivamente (determinado como no item d).

^f O material de partida foi recuperado.

O primeiro teste realizado para a otimização desta reação consistiu em macerar a mistura da β-dimetilaminovinilcetona **1a** e hidroxilamina à temperatura ambiente. Os resultados demonstraram que um tempo de 3 ou 6 minutos não eram suficientes para que a reação se completasse, uma vez que foi obtida uma mistura de enaminona, isoxazol e isoxazolina em uma razão molar de 1:6:6, respectivamente (**Tabela 11**, entradas 1 e 2). O teste seguinte foi realizado com o gral e pistilo pré aquecidos em uma estufa à 100°C durante 10 minutos. Os

reagentes foram utilizados na mesma proporção dos testes anteriores. Neste caso não foi observado sobras do material de partida e nem a formação de isoxazolina, no entanto, o produto foi obtido em baixos rendimentos (**Tabela 11**, entrada 3). Os testes realizados até aqui demonstraram a necessidade do uso de um catalisador. Para este fim, primeiramente, testou-se o ácido *p*-tolueno sulfônico em uma quantidade de 20 mol%. As reações realizadas à temperatura ambiente e durante um tempo de 5 ou 8 minutos, resultaram numa mistura de material de partida e isoxazol em uma razão molar de 1:5, respectivamente (**Tabela 11**, entradas 4 e 5). Na busca de uma melhor condição, esta reação foi realizada em um tempo de 5 minutos, na presença de 20 mol% do catalisador ácido *p*-tolueno sulfônico e utilizando o gral e pistilo pré-aquecidos. O produto foi obtido com 69% de rendimento (**Tabela 11**, entrada 6). Um aumento considerável na proporção deste catalisador (50 mol%) não acarretou em um aumento no rendimento do produto (**Tabela 11**, entrada 7). Como o KHSO_4 , de caráter fracamente ácido, também apresentou melhores resultados na síntese do *NH*-pirazol **2a** quando comparado com o NaHSO_4 , ele foi testado para a obtenção do isoxazol **3a**. Utilizando 20 mol% de KHSO_4 , 8 minutos de reação e gral e pistilo pré-aquecidos forneceu como resultado uma mistura de isoxazol e material de partida em uma razão molar de 22:1, respectivamente (**Tabela 11**, entrada 8). Catalisadores básicos (Na_2CO_3 e NaOH) foram testados e não foram eficazes para esta síntese, pois o material de partida foi recuperado (**Tabela 11**, entradas 9 e 10).

Para avaliar a temperatura utilizada nesta síntese, o gral e pistilo foram mantidos em uma estufa à 30°C durante 24 horas. Com isso, foi possível manter uma temperatura mais baixa e homogênea nestes materiais de alta densidade. A reação foi realizada num tempo de 5 minutos e o produto **3a** foi obtido com rendimento semelhante ao que foi obtido com o gral e pistilo pré-aquecidos à 100°C durante 10 minutos. Como estes testes iniciais indicaram a necessidade de utilizar o gral e pistilo pré-aquecidos, e que o ácido *p*-tolueno sulfônico é o catalisador mais eficiente para essa reação de ciclocondensação entre hidroxilamina e a enaminona **1a**, a síntese de isoxazóis foi estendida para uma variedade de β -enaminonas (**1a-j,m,n**). Para a síntese desta série, o gral e pistilo foram aquecidos em uma estufa à 100°C durante 10 minutos, pois este procedimento apresenta os mesmos resultados em termos de rendimento e é consideravelmente mais rápido do que manter esses materiais 24 horas na estufa. A mistura de β -enaminona e hidroxilamina foi

Para demonstrar a eficiência e reprodutibilidade desta nova abordagem sintética para a obtenção de isoxazóis, foram realizadas, pelo menos três vezes, a reação entre a β -dimetilenaminovinil cetona **1a** e hidroxilamina. O rendimento médio obtido apresentou um desvio padrão de $\pm 3\%$.

Durante a reação ocorre a formação de uma mistura eutética, com ponto de fusão inferior à temperatura ambiente. Essa mistura é uma massa homogênea sólida composta dos reagentes convertendo-se nos produtos. Uma possível explicação para o melhor rendimento em condições livres de solvente é que, como a mistura eutética fornece uma distribuição uniforme dos reagentes, favorece a aproximação das espécies reagentes mais do que no meio com solvente. Com isso pode-se considerar que o meio de reação do sistema sem solvente é diferente do que nas soluções, o que resulta em uma maior concentração de locais de sítios de reação, e assim melhorando a eficiência do procedimento [70].

A fim de comparar a vantagem destas reações em condições livres de solvente para a obtenção de isoxazóis, bem como a eficiência do ácido *p*-tolueno sulfônico, esta série também foi sintetizada utilizando uma metodologia convencional. Os resultados estão demonstrados na **Tabela 13**. Os reagentes, β -dimetilaminovinilcetonas e a hidroxilamina, na presença de 20 mol% de ácido *p*-tolueno sulfônico foram aquecidos sob refluxo de etanol durante um tempo de 1-3 horas para fornecerem os respectivos isoxazóis. Esse período de tempo maior para que as reações se completassem, e os rendimentos semelhantes ou inferiores aos obtidos em *grinding*, demonstram a eficiência desse procedimento para a síntese de isoxazóis.

de dois mecanismos possíveis que diferem onde ocorrerá o ataque inicial da hidroxilamina (C1 ou C3). Considerando isso e através da análise dos dados de RMN ^1H , ^{13}C e CG/EM foi possível identificar que os isoxazóis **3a-j,m,n** foram obtidos como isômeros-1,5 para ambas rotas sintéticas descritas nessa dissertação (*grinding* e refluxo em etanol).

Para esta série também foram realizadas reações em grande escala. Para avaliar a '*Grindstone Chemistry*' para essa rota de síntese, foi investigada a reação entre hidroxilamina e três β -enaminonas contendo em sua estrutura de hidrogênio (**1a**), grupos doadores de elétrons (**1d**) e grupos fracamente retiradores de elétrons (**1g**), conforme demonstrado na (Tabela 14). As reações foram realizadas com as mesmas condições de reação para o *grinding* utilizando 25 e 50 mmol das β -enaminonas usados na mesma proporção molar, como anteriormente determinado. Inicialmente, foram realizados testes em escala de 25 e 50 mmol da β -enaminona **1a** revelando um rendimento similar entre eles e superior ao obtido em pequena escala para a obtenção do produto **3a** (Tabela 14, entradas 1 e 2). Devido a isso, os testes posteriores com as β -enaminonas **1d** e **1g** foram realizados na escala de 25 mmol fornecendo resultados semelhantes, em termos de rendimento (Tabela 14, entradas 3 e 4).

Tabela 14. Resultados obtidos para a síntese de isoxazóis utilizando *Grindstone Chemistry*.

Entrada	Produto	R ¹	R ²	Quantidade de β -enaminona (mmol)	Tempo (min)	Rend. (%) ^a
1	3a	C ₆ H ₅	H	25	5	83
2	3a	C ₆ H ₅	H	50	5	85
3	3d	4-MeO-C ₆ H ₄	H	25	5	86
4	3g	4-Br-C ₆ H ₄	H	25	5	84

^a Rendimento do produto isolado.

Para esta série também foram analisados diferentes solventes para a extração do produto do meio de reação. Inicialmente foi testada a solubilidade do produto **3c** e dos reagentes envolvidos na sua síntese (**Tabela 15**).

Tabela 15. Solubilidade dos reagentes e do produto **3c** em alguns solventes.

	Solubilidade ^a					
	Hexano	Clorofórmio	Éter etílico	Acetato de etila	Etanol	Água
β -enaminona 1c	I	S	S	S	S	PS
Hidroxilamina	I	PS	PS	S	PS	S
Ác. <i>p</i> -TsOH	I	PS	PS	S	S	S
Produto 3c	S	S	S	S	S	I

^a Leia-se: I (Insolúvel), PS (Parcialmente Solúvel), S (Solúvel).

Após, foram testados diferentes métodos para a extração do produto **3c**. Quando foi adicionado hexano à mistura reacional o ácido *p*-TsOH e o excesso de hidroxilamina foram separados do produto por filtração (**Figura 12a**). A extração com clorofórmio forneceu o produto com rendimentos superiores aos obtidos com hexano. Os testes com éter etílico, acetato de etila e etanol apresentaram resultados semelhantes em suas filtrações. Estes solventes não são eficazes para separar o produto do meio de reação, uma vez que foram observadas grandes quantidades de hidroxilamina e ácido *p*-TsOH nos espectros de RMN ¹H. Na busca de um solvente para a extração que apresentasse resultados superiores aos obtidos com clorofórmio, foi testada a água. Neste solvente a hidroxilamina e o ácido *p*-TsOH são solúveis e com isso o produto pode ser separado através de uma filtração (**Figura 12b**).

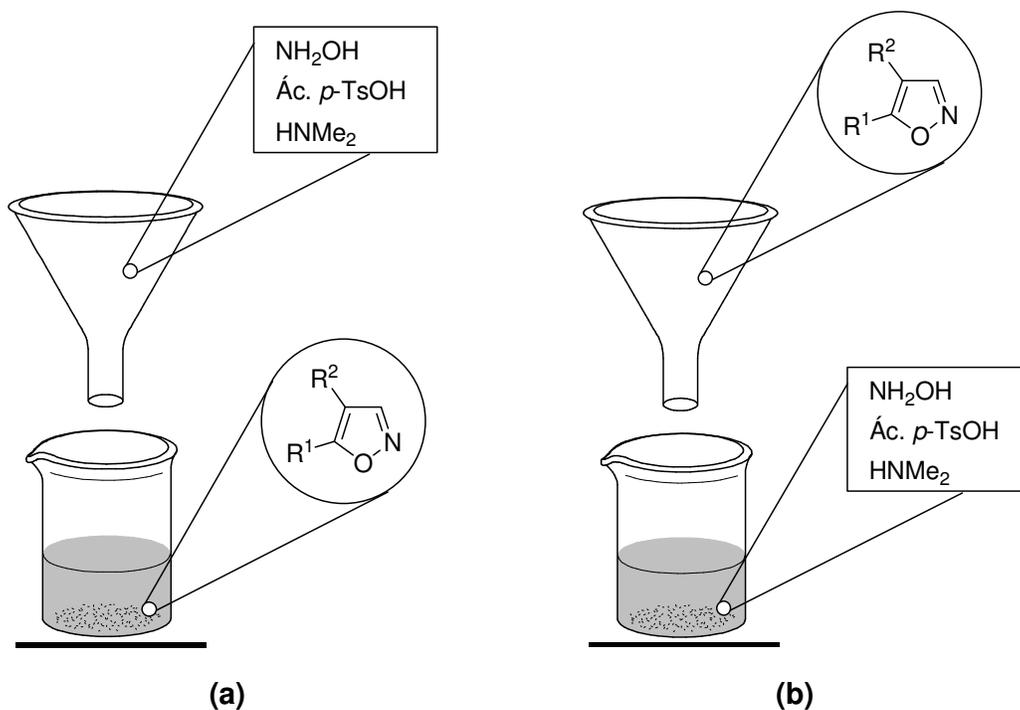


Figura 12. Resultado da extração do produto **3c** com: (a) hexano; (b) água.

Como a água foi a que apresentou melhor resultado e na tentativa de se obter uma maior eficiência no isolamento utilizando este solvente, a reação foi realizada com 10 mmol da β -enaminona **1c** e mantendo-se a proporção molar dos outros reagentes. Neste caso, o respectivo produto foi obtido com rendimento de 89%, superior ao obtido quando foi utilizado 1 mmol do material de partida. A partir desses resultados foi possível inferir que a água é o melhor solvente para o isolamento dos produtos dessa série de isoxazóis, uma vez que apresentou melhores rendimentos, maior eficiência e é um solvente considerado ambientalmente correto no âmbito da química verde. Os resultados obtidos através do uso destes solventes para obter o produto **3c** estão demonstrados na **Tabela 16**.

Tabela 16. Diferentes solventes testado para o isolamento do produto **3c**.

Produto	Quantidade de β -enaminona (mmol)	Solvente	Produto puro isolado (%) ^a
3c	1	Hexano	63
	1	Clorofórmio	72
	1	Éter etílico	45 ^b
	1	Acetato de etila	51 ^b
	1	Etanol	55 ^b
	1	Água	75
	10	Água	89

^a Rendimento do produto isolado.

^b Antes da purificação com hexano, além do produto, foi observada a presença de hidroxilamina e ácido *p*-TsOH nos espectros de RMN ¹H.

Para os isoxazóis **3a-j,m,n** quando sintetizados através das reações utilizando o método *grinding*, foi adicionada água e o produto filtrado e este seco sob pressão reduzida em uma bomba de vácuo. Para a extração dos compostos **3a,b,i,j** que são óleos, foi utilizado hexano como solvente e este removido sob pressão reduzida em um rotaevaporador. Os compostos foram obtidos com bons rendimentos e, a maioria, de forma pura, sem a necessidade de purificação posterior. Quando sintetizados utilizando refluxo em etanol, ao término do tempo de reação, o etanol foi removido sob pressão reduzida em um rotaevaporador, e posteriormente foi adicionada água e o produto filtrado. As constantes físicas e rendimentos dos compostos **3a-j,m,n** estão listados na **Tabela 17**.

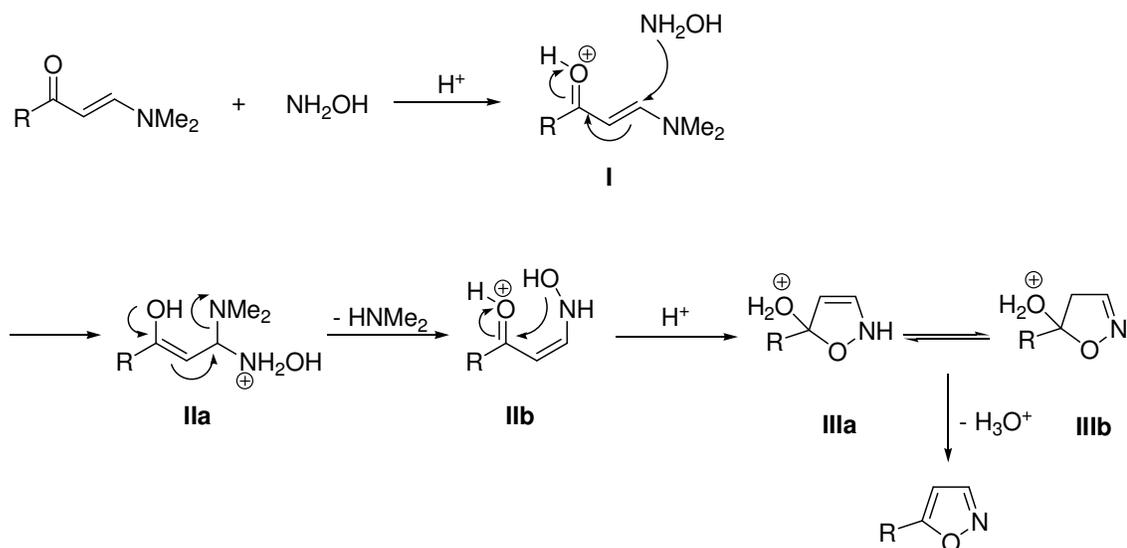
Tabela 17. Pontos de fusão, Rendimentos e Análise Elementar dos isoxazóis **3a-j,m-n** sintetizados em *grinding*.

Produto	Fórmula Molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	p.f. (°C) Literatura	Rend (%) ^a
3a	C ₉ H ₇ NO 145,16	Óleo	Óleo [12b]	79
3b	C ₁₀ H ₉ NO ₂ 175,18	Óleo	–	78
3c	C ₁₀ H ₉ NO 159,18	60-62	60-61 [24]	82
3d	C ₁₀ H ₉ NO ₂ 175,18	61-63	61-63 [12b]	80
3e	C ₉ H ₆ FNO 163,15	52-54	51-53 [12b]	80
3f	C ₉ H ₆ ClNO 179,6	83-85	82-84 [12b]	84
3g	C ₉ H ₆ BrNO 224,05	114-116	114-115 [12b]	77
3h	C ₉ H ₆ N ₂ O ₃ 190,16	164-166	163-165 [12b]	72
3i	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ 189,21	Óleo	–	90
3j	C ₇ H ₅ NOS 151,19	Óleo	Óleo [12b]	69
3m	C ₁₅ H ₁₁ NO 221,25	122-124	122-124 [86]	84
3n	C ₁₃ H ₉ NO 195,22	93-95	93-95 [87]	85

^a Rendimento do produto isolado.

4.1. Mecanismo de reação

O mecanismo de formação dos isoxazóis envolve uma reação de ciclocondensação, o qual está ilustrado no **Esquema 38**. A presença do ácido de Brønsted (ácido *p*-TsOH) na reação protona o oxigênio da carbonila, aumentando a reatividade do C3. Como o ataque é favorecido no C3, primeiro ocorre a adição do grupo NH₂ neste carbono deslocando a densidade eletrônica em direção à carbonila (estrutura I). A seguir, a carga retorna e há a captura de um próton da hidroxilamina, eliminando o grupamento NMe₂ na forma de HNMe₂ (estruturas IIa e IIb). Como há um segundo centro nucleofílico, este ataca novamente a β-enaminona no carbono carbonílico (estruturas IIb), atingindo um novo estado de transição (estruturas IIIa e IIIb), o qual através da eliminação de H₂O leva ao produto final **3**. [12b]



Esquema 38.

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

A série dos isoxazóis **3a-j,m,n** apresentou dados de RMN ^1H e ^{13}C RMN correspondente com as estruturas propostas (**Tabela 18**). Nos espectros de RMN ^1H observa-se os hidrogênios vinílicos H3 e H4 dos isoxazóis **3a-h,j,m,n** apresentando-se como dubletos com deslocamento químico na região de 8,2-8,4 e 6,4-6,7 ppm, respectivamente. Esses sinais, com valores $^3J = 1,8$ Hz, podem ser atribuídos a hidrogênios das posições 3 e 4 do anel isoxazólico, indicando que o grupo R está na posição 5 do anel (isômero-1,5). Os espectros de RMN ^{13}C apresentaram deslocamentos químicos nas regiões de 150-167, 97-101 e 151-169 ppm para C3, C4 e C5, respectivamente. O composto **3i** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 2\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$) apresentou o sinal do hidrogênio vinílico H3 como singlete em 8,40 ppm e o C4 na região de 112 ppm.

Tabela 18. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C dos isoxazóis 3a-j,m,n.

Produto	Estrutura	RMN ¹ H, δ (ppm), J _{HH} (Hz)	RMN ¹³ C, δ (ppm)
3a ^b		6,52 (d, ³ J = 1,7, 1H, H4), 7,43-7,50 (m, 3H, H-Ar), 7,77-7,82 (m, 2H, HAr), 8,29 (d, ³ J = 1,7, 1H, H3)	98,5 (C4), 125,6 (CAr), 126,9 (CAr), 128,8 (CAr), 129,9 (CAr), 150,7 (C3), 169,1 (C5)
3b ^b		3,86 (s, 3H, OMe), 6,51 (d, ³ J = 1,9, 1H, H4), 6,95-7,00 (m, 1H, HAr), 7,32-7,38 (m, 3H, HAr), 8,28 (d, ³ J = 1,8, 1H, H3)	55,3 (OMe), 98,8 (C4), 110,9 (CAr), 116,0 (CAr), 118,2 (CAr), 128,3 (CAr), 130,0 (CAr), 150,7 (C3), 159,8 (COMe), 169,1 (C5)
3c ^b		2,40 (s, 3H, Me), 6,47 (d, ³ J = 2,0, 1H, H4), 7,27 (d, 2H, HAr), 7,69 (d, 2H, HAr), 8,27 (d, ³ J = 1,8, 1H, H3)	21,3 (Me), 97,9 (C4), 124,5 (CAr), 125,7 (CAr), 129,6 (CAr), 140,4 (CAr), 150,7 (C3), 169,4 (C5)
3d ^b		3,86 (s, 3H, OMe), 6,40 (d, ³ J = 1,8, 1H, H4), 6,98 (d, 2H, HAr), 7,73 (d, 2H, HAr), 8,25 (d, ³ J = 1,9, 1H, H3)	55,2 (OMe), 97,2 (C4), 114,2 (CAr), 119,9 (CAr), 127,3 (CAr), 160,9 (CAr), 150,7 (C3), 169,1 (C5)
3e ^b		6,48 (d, ³ J = 1,8, 1H, H4), 7,12-7,21 (m, 2H, HAr), 7,75-7,82 (m, 2H, HAr), 8,28 (d, ³ J = 1,8, 1H, H3)	98,4 (C4), 116,1 (d, ³ J _{C-F} = 24,5), 123,5 (d, ⁴ J _{C-F} = 3,3), 127,8 (d, ² J _{C-F} = 8,4), 150,8 (C3), 163,3 (d, ¹ J _{C-F} = 251), 168,3 (C5)
3f ^b		6,51 (d, ³ J = 1,8, 1H, H4), 7,44 (d, 2H, HAr), 7,73 (d, 2H, HAr), 8,29 (d, ³ J = 1,8, 1H, H3)	98,9 (C4), 125,6 (CAr), 127,0 (CAr), 129,2 (CAr), 136,1 (CAr), 150,8 (C3), 168,1 (C5)
3g ^b		6,53 (d, ³ J = 1,8, 1H, H4), 7,58-7,69 (m, 4H, HAr), 8,30 (d, ³ J = 1,8, 1H, H3)	99,0 (C4), 124,4 (CAr), 126,0 (CAr), 127,2 (CAr), 132,1 (CAr), 150,8 (C3), 168,1 (C5)
3h ^b		6,74 (d, 3J = 1.8 Hz, 1H, H4), 7,98 (d, 2H, HAr), 8,37 (d, 2H, HAr), 8,39 (d, 3J = 1.8 Hz, 1H, H3).	101,3 (C4), 124,4 (CAr), 126,6 (CAr), 132,6 (CAr), 148,4 (C-NO ₂), 151,1 (C3), 166,8 (C5).

Tabela 18. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos isoxazóis **3a-j,m,n** (Cont.).

Produto	Estrutura	RMN ^1H , δ (ppm), J_{HH} (Hz)	RMN ^{13}C , δ (ppm)
3i^b		2,46 (s, 3H, Me), 3,84 (s, 3H, OMe), 6,95-7,05 (m, 2H, Ar), 7,21-7,38 (m, 2H, Ar), 8,37 (s, 1H, H3)	11,7 (Me), 55,2 (OMe), 110,9 (CAr), 112,5 (C4), 118,6 (CAr), 120,6 (CAr), 129,0 (CAr), 129,9 (CAr), 151,5 (C5), 156,5 (C-OMe), 164,8 (C3)
3j^b		6,39 (d, $^3J = 2,0$, 1H, H4), 7,13 (dd, $^3J = 4,2$, 1H, tienil), 7,45 (d, $^3J = 4,9$, 1H, tienil), 7,52 (d, $^3J = 3,5$, 1H, tienil), 8,25 (d, $^3J = 1,6$, 1H, H3)	98,3 (C4), 126,9 (C tienil), 127,8 (C tienil), 127,9 (C tienil), 128,9 (C6), 150,6 (C3), 164,2 (C5)
3m^b		6,53 (d, $^3J = 1,9$, 1H, H4), 7,36-7,48 (m, 3H, HAr), 7,61-7,67 (m, 2H, HAr), 7,67-7,70 (m, 2H, HAr), 7,85-7,87 (m, 2H, HAr), 8,29 (d, $^3J = 1,8$, 1H, H3)	98,6 (C4), 125,9 (C6), 126,1 (CAr), 126,8 (CAr), 127,4 (CAr), 127,8 (CAr), 128,8 (CAr), 139,7 (C11), 142,6 (C12), 150,7 (C3), 168,8 (C5)
3n^b		6,61 (d, $^3J = 1,8$, 1H, H4), 7,49-7,57 (m, 2H, HAr), 7,79-7,93 (m, 4H, HAr), 8,31 (m, 1H, HAr), 8,33 (d, $^3J = 1,8$, 1H, H3)	98,9 (C4), 122,8 (CAr), 124,3 (CAr), 125,5 (CAr), 126,8 (CAr), 127,2 (CAr), 127,7 (CAr), 128,5 (CAr), 128,7 (CAr), 132,9 (CAr), 133,8 (CAr), 150,8 (C3), 169,2 (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). A numeração utilizada nas estruturas da Tabela **18** foi apenas para atribuir os sinais de RMN.

^b Espectro registrado em CDCl_3 como solvente.

4.3. Dados de Espectrometria de Massas

Nos espectros de massas dos isoxazóis **2a-j,m,n** é possível observar que eles apresentam o pico do íon molecular como sendo o pico base. As principais fragmentações são originadas pela perda dos grupos ligados ao anel benzênico, ruptura da ligação entre os anéis e ruptura do anel isoxazólico pelo rompimento das ligações entre O-N/C4-C5 (**Tabela 19**).

Tabela 19. Principais fragmentos ionizados obtidos para os produtos **3a-j,m,n** em energia de 70 eV.

Produto	MS ^a [m/z (%)]
3a	145 (M ⁺ , 100), 105 (80, -C ₂ H ₂ N), 77 (57), 51 (20)
3b	175 (M ⁺ , 100), 160 (13), 135 (90, -C ₂ H ₂ N), 107 (45, -Aril), 77 (50), 63 (20), 51 (10)
3c	159 (M ⁺ , 100), 119 (75, -C ₂ H ₂ N), 91 (43, -Aril), 65 (17).
3d	175 (M ⁺ , 100), 160 (10), 135 (75, -C ₂ H ₂ N), 107 (10, -Aril), 92 (17), 77 (25), 51 (10)
3e	163 (M ⁺ , 100), 123 (85, -C ₂ H ₂ N), 95 (50, -Aril), 75 (20), 50 (8)
3f	179 (M ⁺ , 100), 139 (85, -C ₂ H ₂ N), 111 (40, -Aril), 75 (20), 50 (10)
3g	223 (M ⁺ , 100), 183 (70, -C ₂ H ₂ N), 155 (35, -Aril), 89 (25), 75 (23), 50 (20)
3h	190 (M ⁺ , 100), 174 (12), 160 (30), 150 (20, -C ₂ H ₂ N), 132 (20, -Aril), 89 (50), 76 (18)
3i	189 (M ⁺ , 100), 174 (30), 146 (65, -C ₂ H ₂ N), 118 (20), 91 (85), 63 (14)
3j	151 (M ⁺ , 100), 111 (91, -C ₂ H ₂ N), 83 (15, -Heteroaril), 50 (5)
3m	221 (M ⁺ , 100), 181 (60, -C ₂ H ₂ N), 152 (50, -Aril), 127 (5), 76 (8), 51 (3)
3n	195 (M ⁺ , 100), 155 (56, -C ₂ H ₂ N), 127 (65, -Aril), 101 (6), 77 (7), 51 (4)

^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.

Os isoxazóis **3a-j,m,n** apresentam espectros de massas com fragmentação semelhante, os quais estão demonstrados na **Figura 13**, para o composto **3d**. Nesta figura é possível observar que o composto **2d** apresentou: (i) a perda de um fragmento de m/z 15, correspondente ao grupo CH_3 , e originando o fragmento de m/z 160; (ii) a perda do fragmento de m/z 40 que corresponde à ruptura do anel isoxazólico e perda de $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}$; (iii) a perda do fragmento m/z 68 correspondente ao anel isoxazólico originando o fragmento m/z 107 e (iv) o fragmento m/z 77 é oriundo da fragmentação do grupo OCH_3 e do anel isoxazólico simultaneamente.

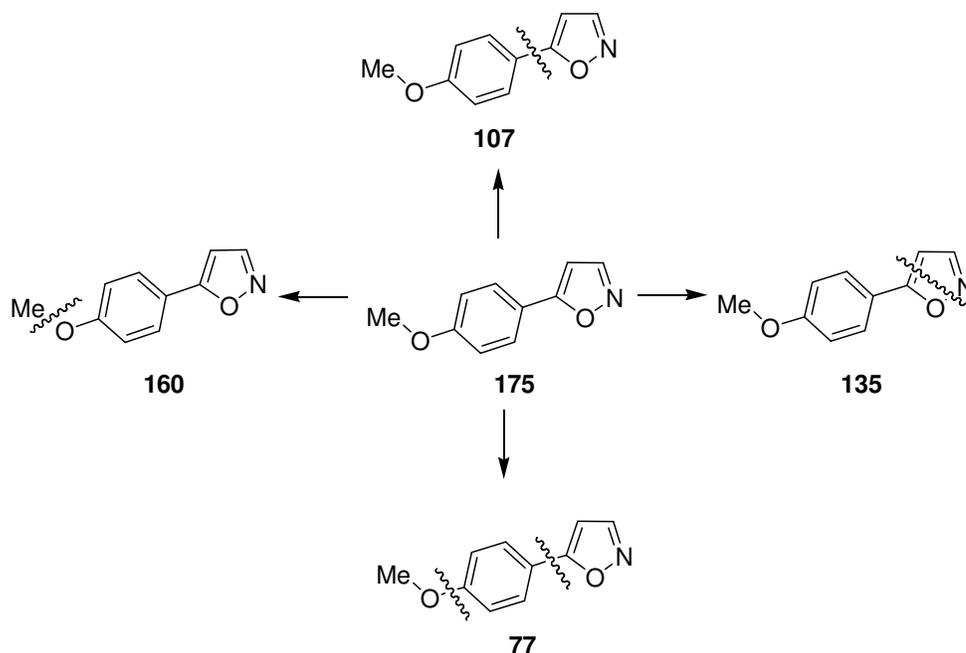


Figura 13. Padrão de fragmentação do isoxazol **3d**.

4.4. Dados de Difractometria de Raios-X

A estrutura do composto **3n** também foi comprovada através do experimento de difração de raios-X (**Figura 14**). [83]

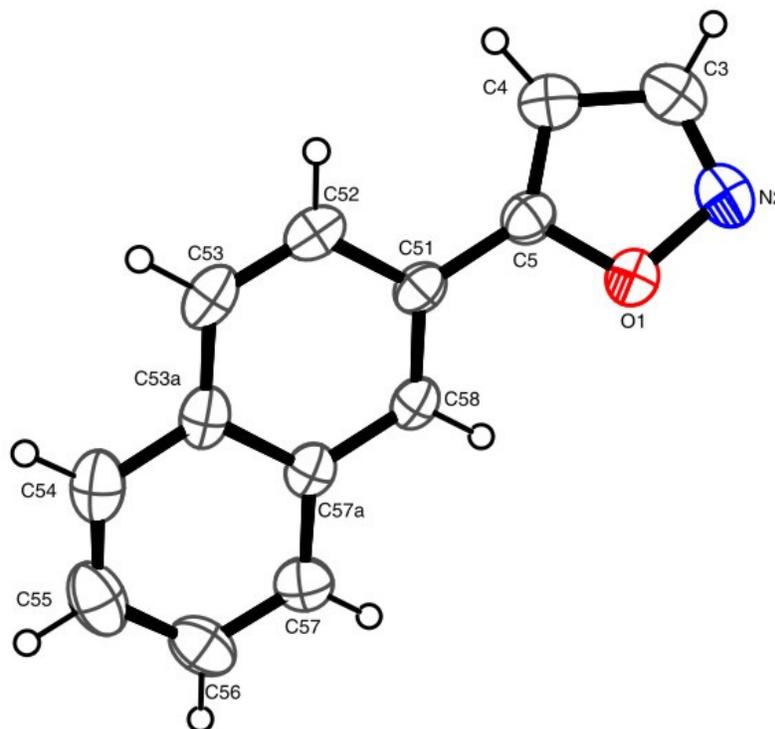


Figura 14. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do composto 5-(naft-2-il)-isoxazol **3n**.

A partir dos dados obtidos pela difração de Raios-X do composto **3n** foi observada uma molécula independente na unidade assimétrica. Os dados cristalográficos e os parâmetros geométricos (comprimentos e ângulos de ligações) estão demonstrados no **Anexo 3 (Tabelas 20 e 22, respectivamente)**. O anel isoxazólico é planar, apresentando o desvio do plano do RMS de 0,0008 Å. O ângulo entre o plano do anel heterocíclico e o substituinte naft-2-il é de 25,96(6)°, mostrando que os anéis estão próximos ao mesmo plano, indicando uma menor possibilidade de ressonância eletrônica entre eles.

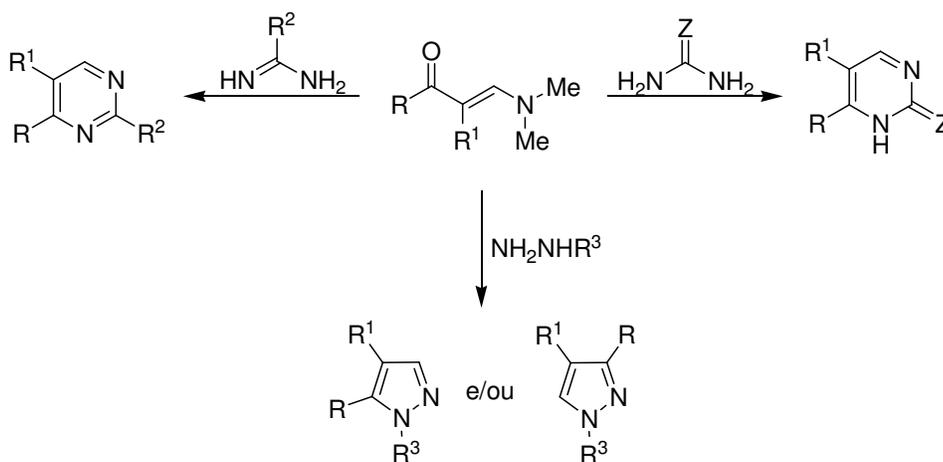
IV. CONCLUSÕES

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

- (i) A utilização do método *grinding* para a síntese dos *NH*-pirazóis se mostrou eficaz, uma vez que levou a uma grande redução do tempo de reação quando comparado com o tempo necessário pelo método convencional, onde foi utilizado etanol como solvente.
- (ii) A utilização do método *grinding* para a síntese dos isoxazóis se mostrou eficaz, uma vez que também levou a uma grande redução do tempo de reação quando comparado com o tempo necessário pelo método convencional, onde foi utilizado etanol como solvente.
- (iii) O catalisador mais adequado para as reações de ciclocondensação realizadas através do *grinding* foi o ácido *p*-TsOH (20 mol%), pois apresentou maiores taxas de conversão e melhores rendimentos.
- (iv) A síntese dos *NH*-pirazóis foi realizada à temperatura ambiente, mas para a síntese dos isoxazóis foi necessário o fornecimento de energia ao sistema para que a reação se completasse. Isso se deu através do aquecimento do gral e pistilo em uma estufa.
- (v) O *grinding* forneceu excelentes taxas de conversão das enaminonas nos respectivos pirazóis e isoxazóis.
- (vi) A técnica *Grindstone Chemistry* mostrou ser possível a síntese destes compostos heterocíclicos (pirazóis e isoxazóis) em grande escala e em condições livres de solvente.
- (vii) A água demonstrou ser o melhor solvente para o isolamento da maioria dos produtos da série de isoxazóis, uma vez que apresentou melhores rendimentos e maior eficiência, além de ser considerado um solvente ambientalmente correto no âmbito da química verde.
- (viii) Ainda, a série de isoxazóis foi obtida de maneira regioespecífica (isômero-1,5) independente da metodologia empregada, *grinding* ou refluxo em etanol.

V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

- (i) Sintetizar heterociclos a partir da reação de ciclocondensação entre as β -enaminonas e diferentes dinucleófilos através do método *grinding*, e avaliar a abrangência e eficiência desta metodologia.



Z = O, S

R = alquil, aril, heteroaril

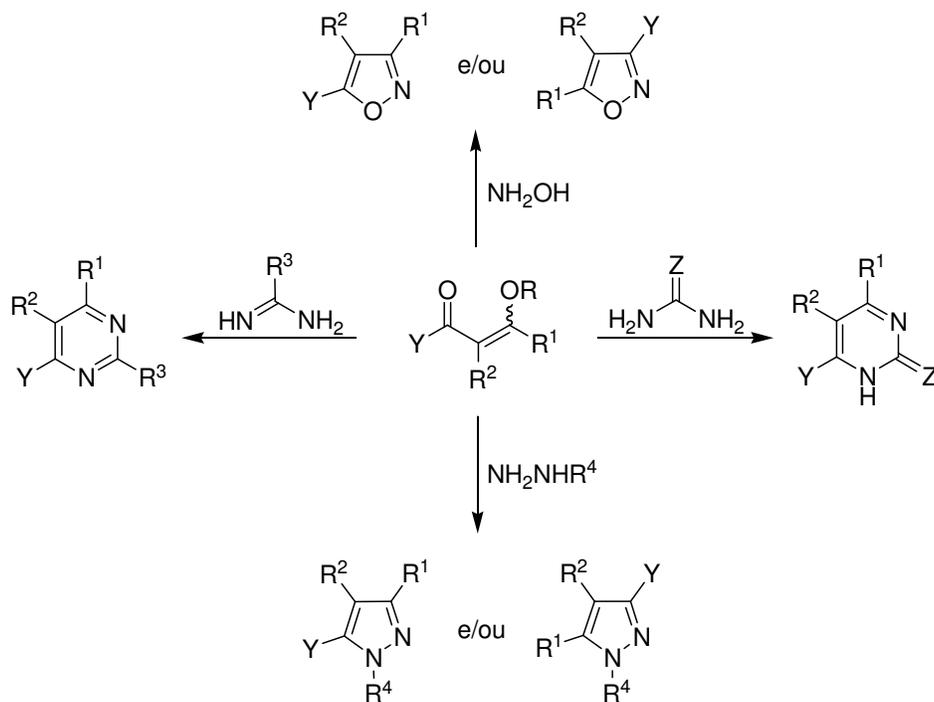
R¹ = H, alquil, aril

R, R¹ = $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})-$

R² = Me, NH₂, SMe, C₆H₅

R³ = Alquil, aril, heteroaril, carbonil

- (ii) Empregar e avaliar o método *grinding* na síntese de heterociclos obtidos a partir das β -alcoxivinil cetonas sólidas a partir da reação de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos.



Y = CCl_3 , CO_2Et

Z = O, S

R = Me, Et

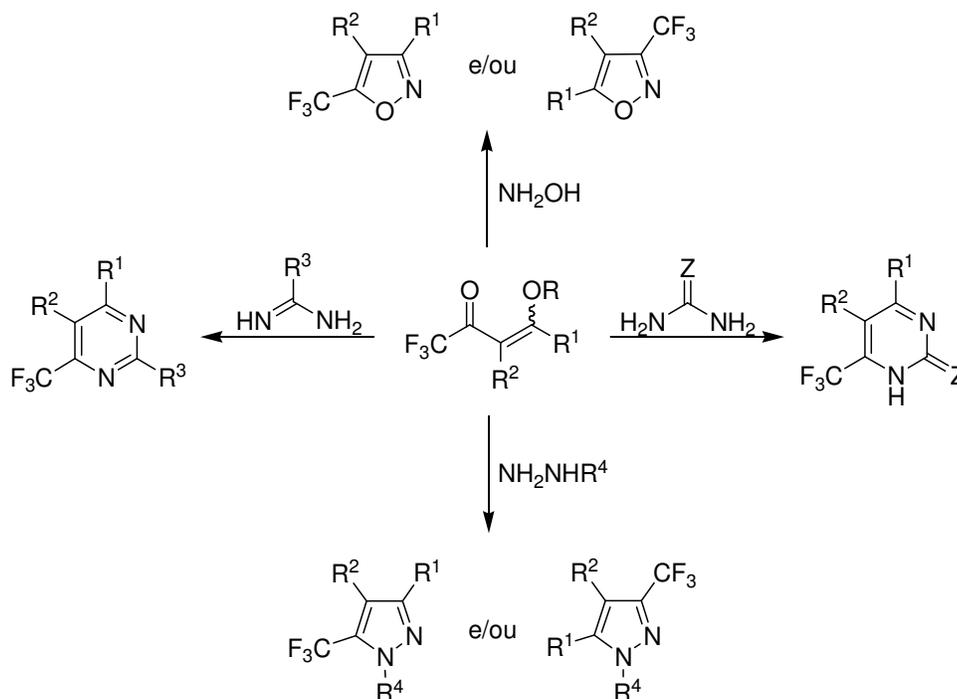
R¹ = Alquil, aril, heteroaril

R² = H, alquil

R³ = Me, NH_2 , SMe, C_6H_5

R⁴ = H, Alquil, aril, heteroaril, carbonil

(iii) Nos casos das β -alcoxivinil cetonas líquidas, como as provenientes de anidrido trifluoracético, as reações para a síntese dos compostos heterocíclicos podem ser realizadas em moinho de bolas (*Ball Milling*). Estes equipamentos oferecem uma moagem mais eficiente e reprodutível através de uma homogeneização em segundos, além de serem possíveis diferentes possibilidades de reações (substâncias sólidas e líquidas, ou ainda com resfriamento).



Z = O, S

R = Me, Et

R¹ = Alquil, aril, heteroaril

R² = H, alquil

R³ = Me, NH₂, SMe, C₆H₅

R⁴ = H, Alquil, aril, heteroaril, carbonil

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) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C) Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado (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 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solventes, utilizando trimetilsilano (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 **2a,b,d,f,i,l** foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

1.5. *Difratometria de Raios-X* [83]

A análise de difração de Raios-X foi realizada em um difratômetro Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, instalado no Departamento de Química da UFSM.

1.6. *Cálculos Semi-Empíricos de Orbitais Moleculares (AM1)* [88]

Os cálculos de orbitais moleculares foram realizados utilizando o método semi-empírico (AM1), implementado no pacote 8.06 (2007) do HyperChem. As geometrias foram completamente otimizadas sem fixar qualquer parâmetro. O protocolo de minimização empregou o algoritmo de Polak-Ribiere, um método de gradiente conjugado. A convergência para um mínimo local está normalizada para quando o gradiente de energia for $< 0,01 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. Os cálculos foram realizados em uma Workstation Dell Precision 670, Intel (R) Xeon (TM) CPU 2.80 GHz/2.79 GHz.

1.7. *Gral e pistilo*

As reações químicas foram realizadas em um gral de porcelana Chiarotti Mauá de 305 mL de capacidade e medindo 120 mm de diâmetro x 65 mm de altura. O pistilo utilizado também era de porcelana e de medidas adequadas para o gral.

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. [89]

3. Técnicas de Síntese

3.1. *Procedimento geral de síntese das β -Dimetilaminovinil Cetonas 1a-n*

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 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (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. [12b]

3.2. *Procedimento geral de síntese dos NH-pirazóis 2a-I (Método grinding)*

Em um gral à temperatura ambiente foi adicionado a β -dimetilaminovinil cetona **1a-I** (1 mmol), sulfato de hidrazina (1,2 mmol) e ácido *p*-tolueno sulfônico (20 mol%). Os reagentes foram macerados com um pistilo durante 6-12 minutos. Posteriormente ao tempo de reação a solução foi extraída em clorofórmio (20 mL), lavada com água destilada (3 vezes de 20 mL), adicionado sulfato de sódio e o solvente retirado em evaporador rotatório a pressão reduzida. Quando necessário, os produtos obtidos foram recristalizados em hexano. Propriedades físicas e

rendimentos estão presentes na **Tabela 8** (p. 63). Dados de RMN encontram-se na **Tabela 9** (p. 66) e dados de massas na **Tabela 10** (p. 70).

3.3. *Procedimento geral de síntese dos NH-pirazóis 2a-l (Método convencional)*

A um balão conectado a um condensador de refluxo, foi adicionado a β -dimetilaminovinil cetona **1a-l** (1 mmol), sulfato de hidrazina (1.2 mmol) e ácido *p*-tolueno sulfônico (20 mol%) em etanol seco. A reação foi mantida em refluxo por 2-6 horas. Posteriormente ao tempo de reação a solução foi extraída em clorofórmio (20 mL), lavada com água destilada (3 vezes de 20 mL), adicionado sulfato de sódio e o solvente retirado em evaporador rotatório a pressão reduzida. Quando necessário, os produtos obtidos foram recristalizados em hexano.

3.4. *Procedimento geral de síntese dos Isoxazóis 3a-j,m,n (Método grinding)*

Um gral e pistilo pré aquecidos durante 10 minutos em uma estufa à 100°C foram utilizados para macerar a β -dimetilaminovinil cetona **1a-j,m,n** (1 mmol), cloridrato de hidroxilamina (1,2 mmol) e ácido *p*-tolueno sulfônico (20 mol%) durante 5-15 minutos. Posteriormente ao tempo de reação foi adicionada água à mistura, o sólido filtrado e seco em bomba de vácuo. Para os compostos **3a,b,i,j** que são óleos, foi utilizado hexano para a extração. Propriedades físicas e rendimentos estão presentes na **Tabela 17** (p. 83). Dados de RMN encontram-se na **Tabela 18** (p. 86) e dados de massas na **Tabela 19** (p. 88).

3.5. *Procedimento geral de síntese dos Isoxazóis 3a-j,m,n (Método convencional)*

A um balão conectado a um condensador de refluxo, foi adicionado a β -dimetilaminovinil cetona **1a-j,m,n** (1 mmol), cloridrato de hidroxilamina (1.2 mmol) e ácido *p*-tolueno sulfônico (20 mol%) em etanol seco. A reação foi mantida em refluxo por 1-3 horas. Posteriormente ao tempo de reação o etanol foi evaporado em rota evaporador. Posteriormente água foi adicionada, o produto filtrado e seco em bomba de vácuo.

VII. BIBLIOGRAFIA

- [1] (a) *Green Chemistry: Theory and Practice*; Anastas, P. T. and Warner, J. C.; Oxford Science Publications: New York, **1998**; (b) *Green Chemistry, Frontiers in Benign Chemical Synthesis and Processes*; Anastas, P. T. and Williamson, T.; Oxford Science Publications: New York, **1998**; (c) Clark, J. H. *Green Chem.* **1999**, *1*, 1; (d) Clark, J. H. *The Greening of Chemistry*, Chem. Brit. **1998**, October, 43.
- [2] Cave, G. W. V.; Raston, C. L.; Scott, J. L. *Chem. Commun.* **2001**, 2159.
- [3] (a) Toda, F. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 480; (b) Singh, N. B.; Singh, R. J.; Singh, N. P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6441.
- [4] Gilman, J. J. *Science* **1996**, *65*, 274.
- [5] (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.
- [6] (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.; Scriver, 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. Synthesis* **2004**, *1*, 391; (e) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
- [7] Ferraz, H. M. C.; Gonçalo, E. R. S. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 957.
- [8] Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.
- [9] (a) Elassar, A-Z. A.; El, Khair, A. A.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463; (b) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quím. Nova* **2004**, *27*, 89; (c) Stanovinic, B.; Svete, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433.

- [10] (a) Murphy, W. S.; Bertrand, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 4115; (b) Kirschbaum, S.; Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4936; (c) Trautwein, A. W.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8263; (d) Nishimura, N.; Koyano, Y.; Sugiura, M.; Maeba, I. *Heterocycles* **1999**, *51*, 803; (e) Yu H. B.; Huang, W. Y. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 65; (f) Katritzky, A. R.; Fang, Y.; Donkor, A.; Xu, J. *Synthesis* **2000**, 2029; (g) Maeba, I.; Ito, Y.; Wakimura, M.; Ito, C. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1617; (h) Maeba, I.; Ito, Y.; Wakimura, M.; Ito, C. *Heterocycles* **1993**, *36*, 2805.
- [11] (a) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Brondani, S.; Peres, R. L.; Zimmermann, N.; Rosa, F. A.; Fiss, G. F.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2006**, *9*, 1485; (b) Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, F. A.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1486.
- [12] (a) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Rosa, F. A.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1375; (b) Rosa, F. A.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 879.
- [13] Elguero, J. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 3; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F., Ed.; Pergamon: Oxford, **1996**, pp 1.
- [14] Pleier, A.-K.; Glas, H.; Grosche, M.; Sirsch, P.; Thiel, W. R. *Synthesis* **2001**, 55.
- [15] Bergner, S.; Wolmershäuser, G.; Kelm, H.; Thiel, W. R. *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *36*, 2059.
- [16] Ralph, J. M.; Faitg, T. H.; Silva, D. J.; Feng, Y.; Blackledge, C. W.; Adams, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1377.
- [17] Uber, J. S.; Vogels, Y.; Helder, D. v. d.; Mutikainen, I.; Turpeinen, U.; Fu, W. T.; Roubeau, O.; Gamez, P.; Reedijk, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4197.
- [18] Curtis, M. P.; Sammons, M. F.; Piotrowski, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5479.
- [19] Claramunt, R. M.; López, C.; Pérez-Medina, C.; Pinilla, E.; Torres, M. R.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11704.
- [20] Molteni, V.; Hamilton, M. M.; Mao, L.; Crane, C. M.; Termin, A. P.; Wilson, D. M. *Synthesis* **2002**, 1669.
- [21] Price, S.; Bordogna, W.; Bull, R. J.; Clark, D. E.; Crackett, P. H.; Dyke, H. J.; Gill, M.; Harris, N. V.; Gorski, J.; Lloyd, J.; Lockey, P. M.; Mullett, J.; Roach, A. G.; Roussel, F.; White, A. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 370.
- [22] Moreira, D. N.; Longhi, K.; Frizzo, C. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 476.

- [23] Rosa, F. A.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 879.
- [24] Lin, Y.-i; Lang, S. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4857.
- [25] Gopalsamy, A.; Yang, H.; Ellingboe, J. W.; Tsou, H.-R.; Zhang, N.; Honores, E.; Powell, D.; Miranda, M.; McGinnis, J. P.; Rabindran, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1591.
- [26] Walsh, P. J.; Li, H.; Parrodi, C. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2503.
- [27] Silva, F. M.; Lacerda, P. S. B.; Junior, J. J. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 103.
- [28] Rothenberg, G.; Downie, A. P.; Raston, C. L.; Scott, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8701.
- [29] Toda, F.; Tanaka, K. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025.
- [30] (a) Butyagin, P. Y. *Usp. Khim.* **1994**, *63*, 1031; (b) Butyagin, P. *J. Mater. Synth. Proc.* **2000**, *8*, 205.
- [31] (a) Boldyrev, V. V.; Tkáčová, K. *J. Mater. Synth. Proc.* **2000**, *8*, 121; (b) Boldyrev, V. V. *Solid State Ionics* **1993**, *63*, 537.
- [32] Suryanarayana, C. *Progress in Materials Science* **2001**, *46*, 1.
- [33] Baláž, P. *Int. J. Miner. Process.* **2003**, *72*, 341.
- [34] Beyer, M. K.; Clausen-Schaumann, H. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2921.
- [35] Garay, A. L.; Pichon, A.; James, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 846.
- [36] (a) Rodríguez, B.; Bruckmann, A.; Rantanen, T.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2213; (b) Zhu, X.; Li, Z.; Jin, C.; Xu, L.; Wu, Q.; Su, W. *Green Chem.* **2009**, *11*, 163; (c) Schnürch, M.; Holzweber, M.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Green Chem.* **2007**, *9*, 139; (d) Mack, J.; Shumba, M. *Green Chem.* **2007**, *9*, 328; (e) Waddell, D. C.; Mack, J. *Green Chem.* **2009**, *11*, 79; (f) Patil, P. R.; Kartha, K. P. R. *Green Chem.* **2009**, *11*, 953; (g) Waddell, D. C.; Thiel, I.; Clark, T. D.; Marcum, S. T.; Mack, J. *Green Chem.* **2010**, *12*, 209; (h) Raston, C. L.; Scott, J. L. *Green Chem.* **2000**, *4*, 49; (i) Mashkouri, S.; Naimi-Jamal, M. R. *Molecules* **2009**, *14*, 474; (j) Zhang, Z.; Dong, Y.-W.; Wang, G.-W.; Komatsu, K. *Synlett* **2004**, 61; (k) Hsu, C.-C.; Lai, C.-C.; Chiu, S.-H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2824; (l) Vogel, P.; Figueira, S.; Muthukrishnan, S.; Mack, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 55; (m) Mokhtari, J.; Naimi-Jamal, M. R.; Hamzeali, H.; Dekamin, M. G.; Kaupp, G. *Chem. Sus. Chem.* **2009**, *2*, 248.
- [37] (a) Atwood, J. L.; Hardie, M. J.; Raston, C. L.; Sandoval, C. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1523; (b) Grindstaff, T. H. US Patent, US5,153,324, **1992**; (c) Komatsu, K.; Fujiwara, K.; Tanaka, T.; Murata, Y. *Carbon* **2000**, *38*, 1529; (d) Komatsu, K.;

- Wang, G.-W.; Murata, Y.; Tanaka, T.; Fujiwara, K.; Yamamoto, K.; Saunders, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9358.
- [38] Toda, F.; Takumi, H.; Yamaguchi, H. *Chem. Express.* **1989**, *4*, 507.
- [39] Tanaka, K.; Kishigami, S.; Toda, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4333.
- [40] Toda, F.; Tanaka, K.; Hamai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 3207.
- [41] Toda, F.; Suzuki, T.; Higa, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3521.
- [42] Ren, Z.-J.; Cao, W.-G.; Tong, W.-Q. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3475.
- [43] Toda, F.; Kiyoshige, K.; Yagi, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 320.
- [44] Bose, A. K.; Pednekar, S.; Ganguly, S. N.; Chakraborty, G.; Manhas, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8351.
- [45] (a) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Ganguly, S. N.; Pednekar, S.; Mandadi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3011; (b) Varughese, D. J.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6795; (c) Ghahremanzadeh, R.; Ahadi, S.; Shakibaei, G. I.; Bazgir, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 499.
- [46] Fenández-Bertran, J. F. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 581.
- [47] (a) *Handbook of Green Chemistry and Technology*; Clark, J., Macquarrie, D. Eds.; Blackwell Science: Oxford, U.K., **2002**; (b) Clark, J. H. *Green Chem.* **2006**, *8*, 17.
- [48] Rastogi, R. P.; Singh, A. K.; Shukla, C. S. *J. Solid State Chem.* **1982**, *42*, 136.
- [49] *Fast Reactions in Solids*; Bowden, F. P.; Yoffe, A. D. Butterworths Scientific Publications: London, **1958**, pp. 57.
- [50] Kaupp, G.; Schmeyers, J.; Boy, J. *Chemosphere* **2001**, *43*, 55.
- [51] Correa, W. H.; Papadopoulos, S.; Radnidge, P.; Roberts, B. A.; Scott, J. L. *Green Chem.* **2002**, *4*, 245.
- [52] Ren, Z.; Cao, W.; Tong, W.; Jin, Z. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2509.
- [53] Thakuria, H.; Das, G. *J. Chem. Sci.* **2006**, *118*, 425.
- [54] Guo, S.-B.; Wang, S.-X.; Li, J.-T. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2111.
- [55] Rong, L.; Han, H.; Yang, F.; Yao, H.; Jiang, H.; Tu, S. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3767.
- [56] Parveen, A.; Ahmed, M. R. S.; Shaikh, K. A.; Deshmukh, S. P.; Pawar, R. P. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 12.

- [57] Mogilaiah, K.; Vidya, K. *Indian J. Chem.* **2007**, *46B*, 1721.
- [58] Markhele, V. M.; Sadaphal, S. A.; Shingare, M. S. *Bull. Catal. Soc. India*, **2007**, *6*, 125.
- [59] Kumar, S.; Sharma, P.; Kapoor, K. K.; Hundal, M. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 536.
- [60] Rong, L.; Han, H.; Jiang, H.; Shi, D.; Tu, S. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1044.
- [61] Shi, D.-Q.; Dou, G.-L. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3329.
- [62] Rong, L.; Han, H.; Jiang, H.; Tu, S. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3493.
- [63] Thakuria, H.; Das, G. *ARKIVOC* **2008**, *xv*, 321.
- [64] Jin, T.-S.; Xie, H.; Xue, Y.-P.; Li, T.-S. *Asian J. Chem.* **2008**, *20*, 5245.
- [65] Pathak, V. N.; Gupta, R.; Gupta, N. *Indian J. Chem.* **2008**, *47B*, 1303.
- [66] Pathak, V. N.; Gupta, R.; Varshney, B. *Indian J. Chem.* **2008**, *47B*, 434.
- [67] Zhu, D.; Chen, J.; Wu, D.; Liu, M.; Ding, J.; Wu, H. *J. Chem. Res.* **2009**, 84.
- [68] Yu, C.; Guo, P.; Jin, C.; Su, W. *J. Chem. Res.* **2009**, 333.
- [69] Mogilaiah, K.; Vidya, K.; Swamy, T. K. *Indian J. Chem.* **2009**, *48B*, 599.
- [70] Samai, S.; Nandi, G. C.; Kumar, R.; Singh, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7096.
- [71] Ghahremanzadeh, R.; Ahadi, S.; Shakibaei, G. I.; Bazgir, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 499.
- [72] Al-Omran, F.; Elassar, A-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10163.
- [73] Singh, G.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1945.
- [74] Aggarwal, V. K.; Vicente, J.; Bonnert, R. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381.
- [75] Alonso, M. T.; Juanes, O.; Mendoza, J.; Rodríguez-Ubis, J. C. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *484*, 19.
- [76] Zelenin, K. N.; Tugusheva, A. R.; Yakimovich, S. I.; Alekseev, V. V.; Zerova, E. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 668.
- [77] Reddy, D. B.; Sarma, M. R.; Reddy, A. S.; Reddy, N. S. *Indian J. Chem. Sect. B* **2000**, *39*, 901.

- [78] Grimmett, M. R.; Lim, K. H. R.; Weavers, R. T. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2203.
- [79] Tsuchiya, T.; Enkaku, M.; Sawanishi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 2188.
- [80] Almirante, N.; Cerri, A.; Fedrizzi, G.; Marazzi, G.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3287.
- [81] Lebedev, A. V.; Lebedev, A. B.; Sheludyakov, V. D.; Kovaleva, E. A.; Ustinova, O. L.; Kozhevnikov, I. B. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 782.
- [82] Halcrow, M. A.; McInnes, E. J. L.; Mabbs, F. E.; Scowen, I. J.; McPartlin, M.; Powell, H. R.; Davies, J. E. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 4025.
- [83] Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- [84] Claramunt, R. M.; Cornago, P.; Verónica P. T.; Pinilla, E.; Torres, M. R.; Samat, A.; Lokshin, V.; Valés, M.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6881.
- [85] Foces-Foces, C.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Acta Crystallogr., Sect. B* **2000**, *B56*, 1018.
- [86] Rooney, C. S.; Randall, W. C.; Streeter, K. B.; Ziegler, C.; Cragoe, E. J.; Schwam, H.; Michelson, S. R.; Williams, H. W. R.; Eichler, E.; Duggan, D. E.; Ulm, E. H.; Noll, R. M. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 700.
- [87] Vashkevich, E. V.; Potkin, V. I.; Kozlov, N. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1503.
- [88] HYPERCHEM™ Professional 8.06 (**2007**), Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601, USA.
- [89] Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.

ANEXO 1

Espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos Compostos Sintetizados nesta Dissertação

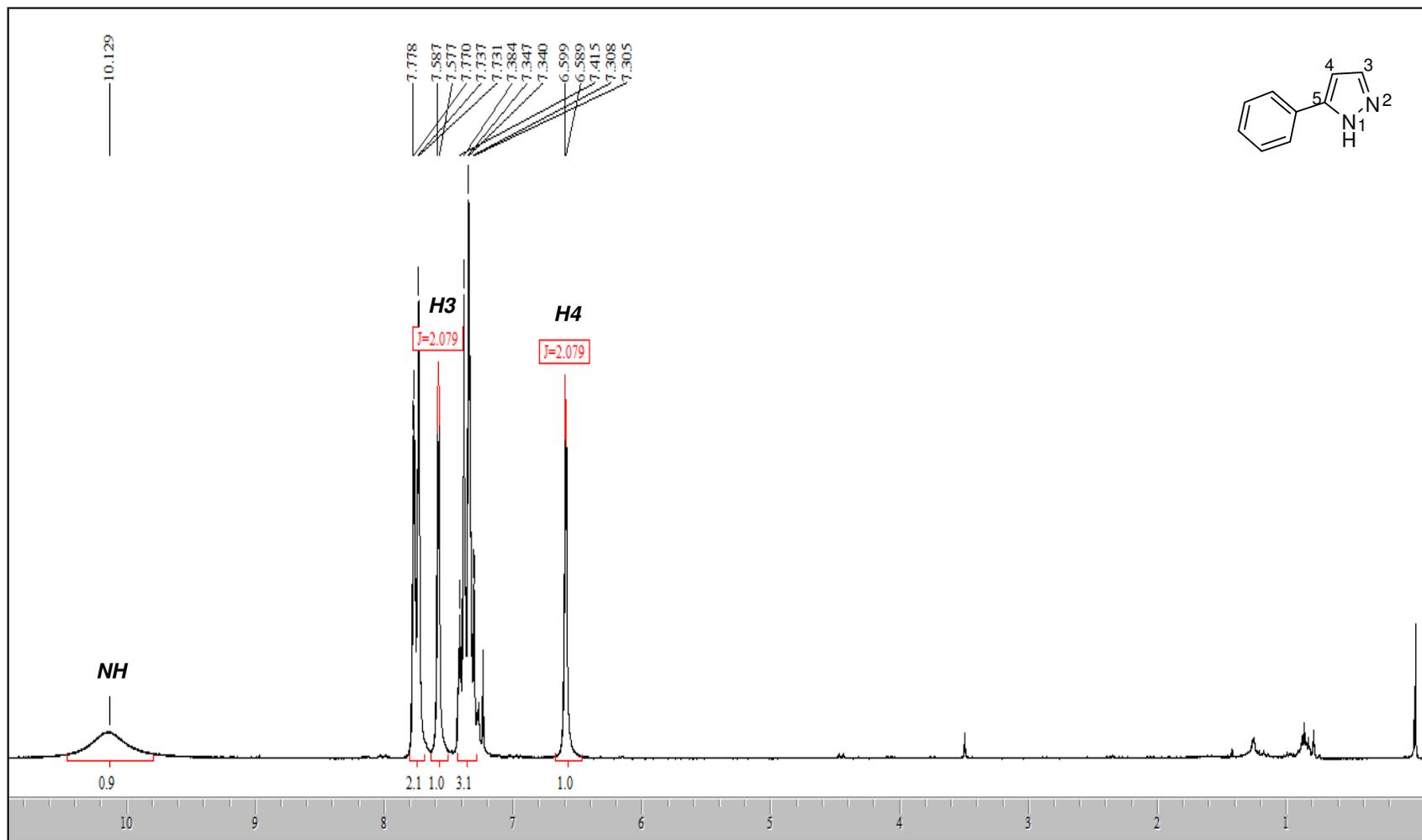


Figura 15. Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em CDCl_3 .

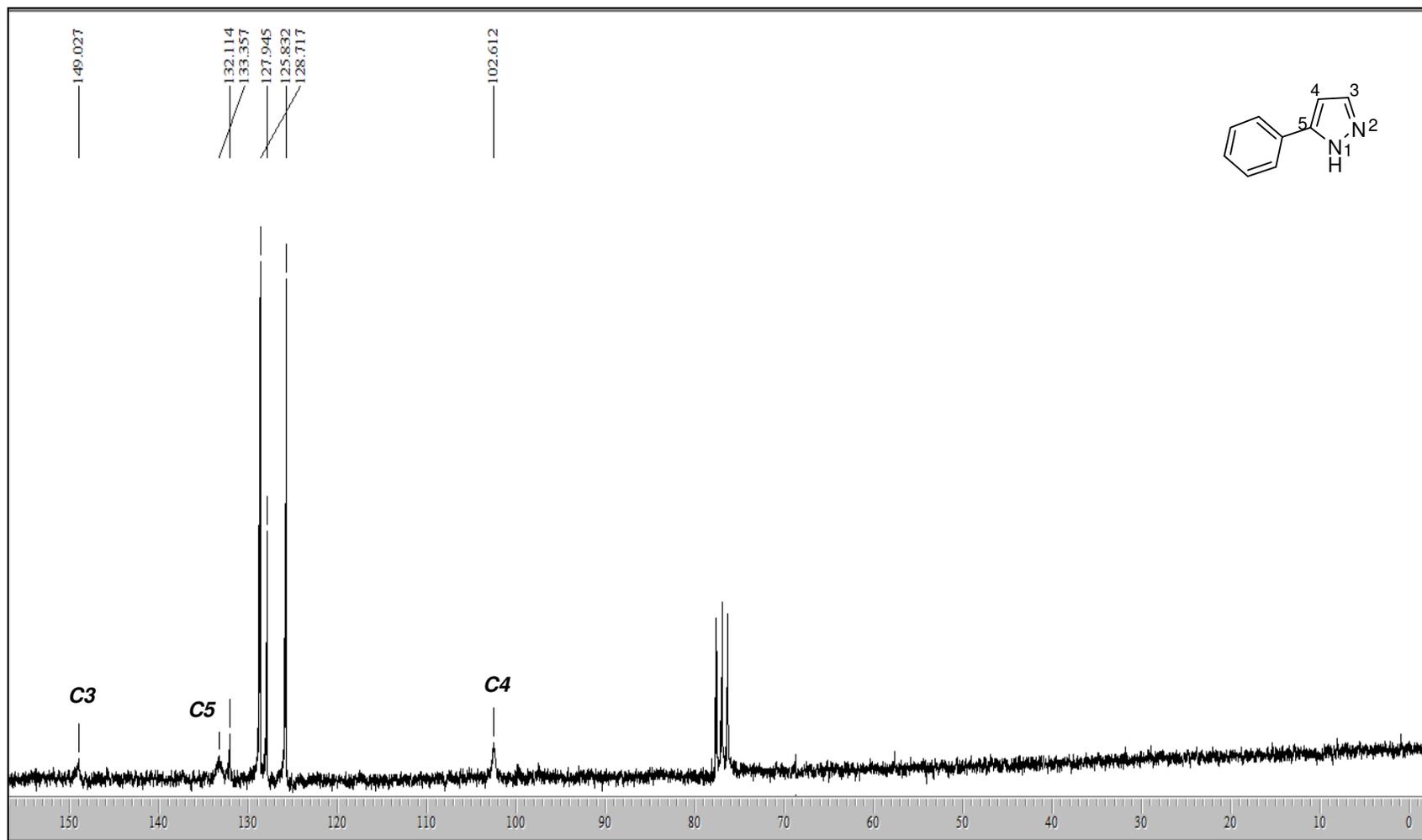


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** em CDCl_3 .

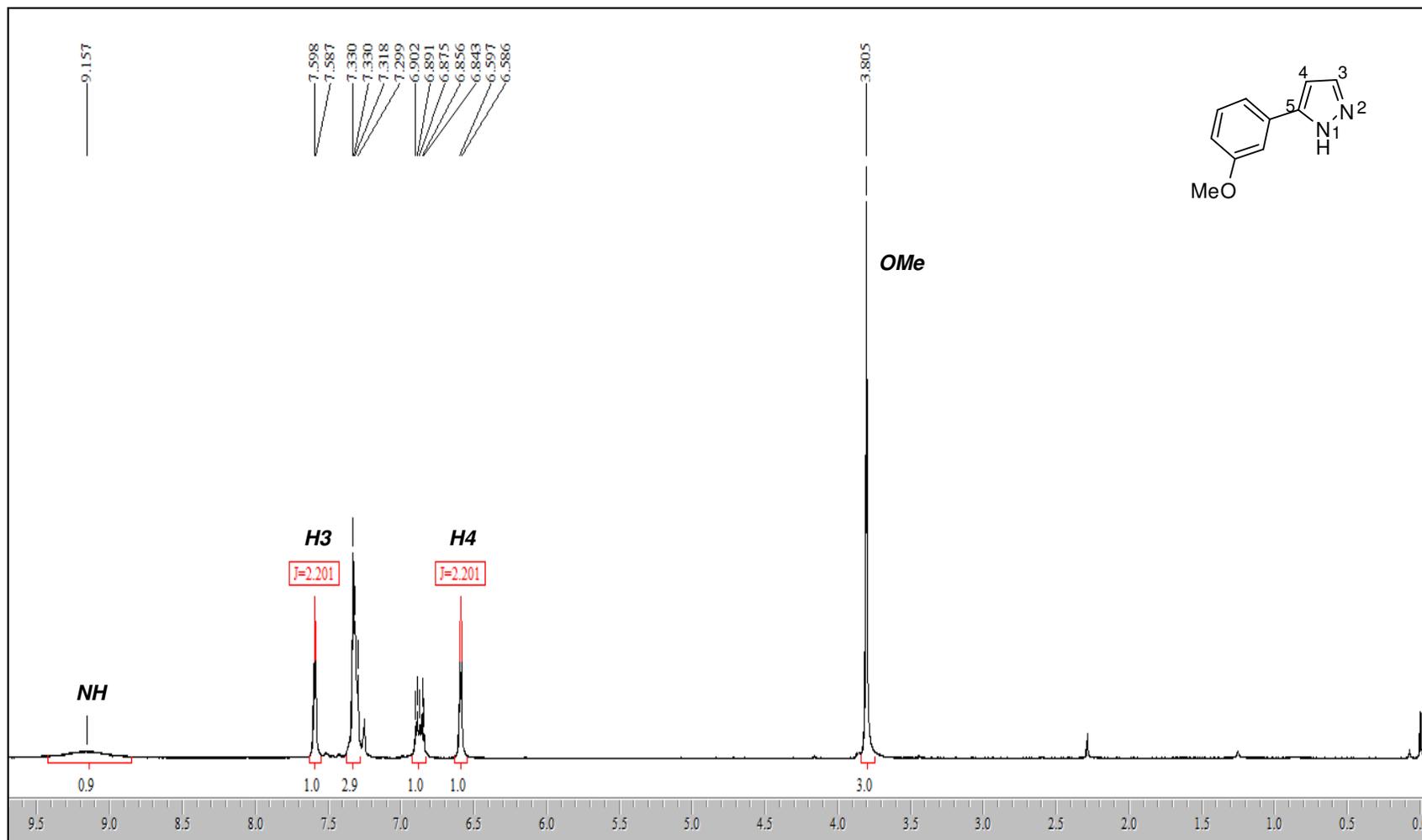


Figura 17. Espectro de RMN ^1H do composto **2b** em CDCl_3 .

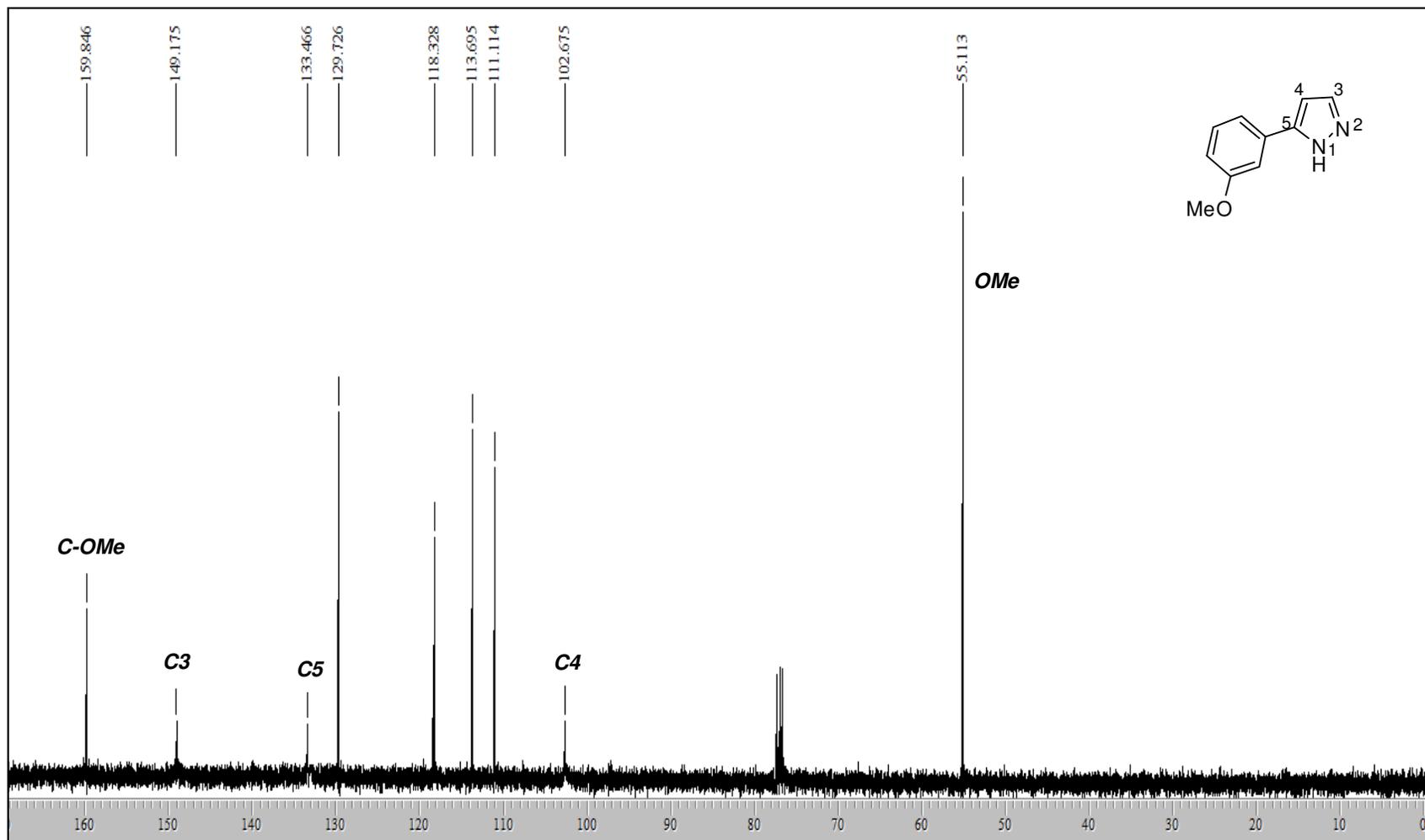


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2b** em CDCl_3 .

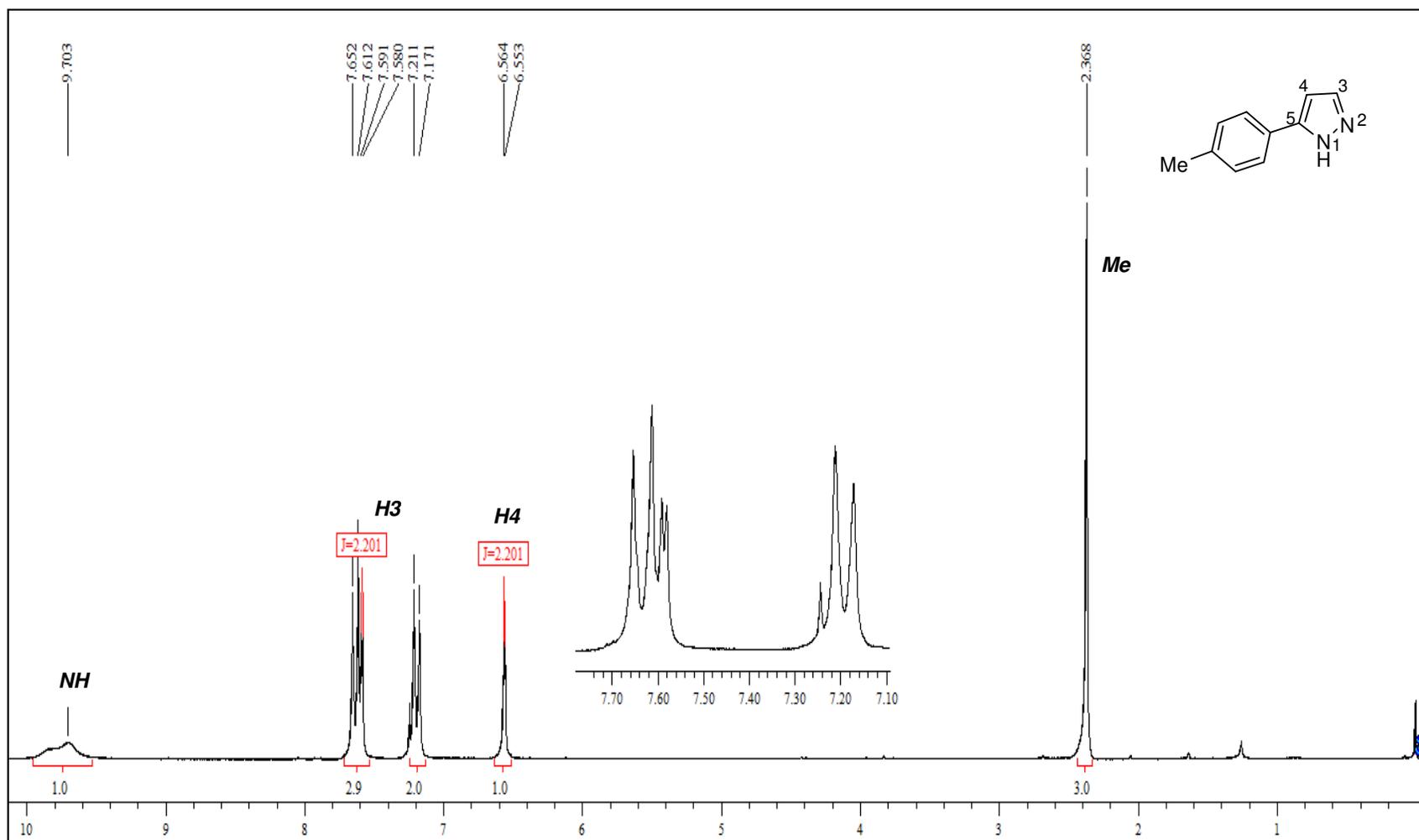


Figura 19. Espectro de RMN ^1H do composto **2c** em CDCl_3 .

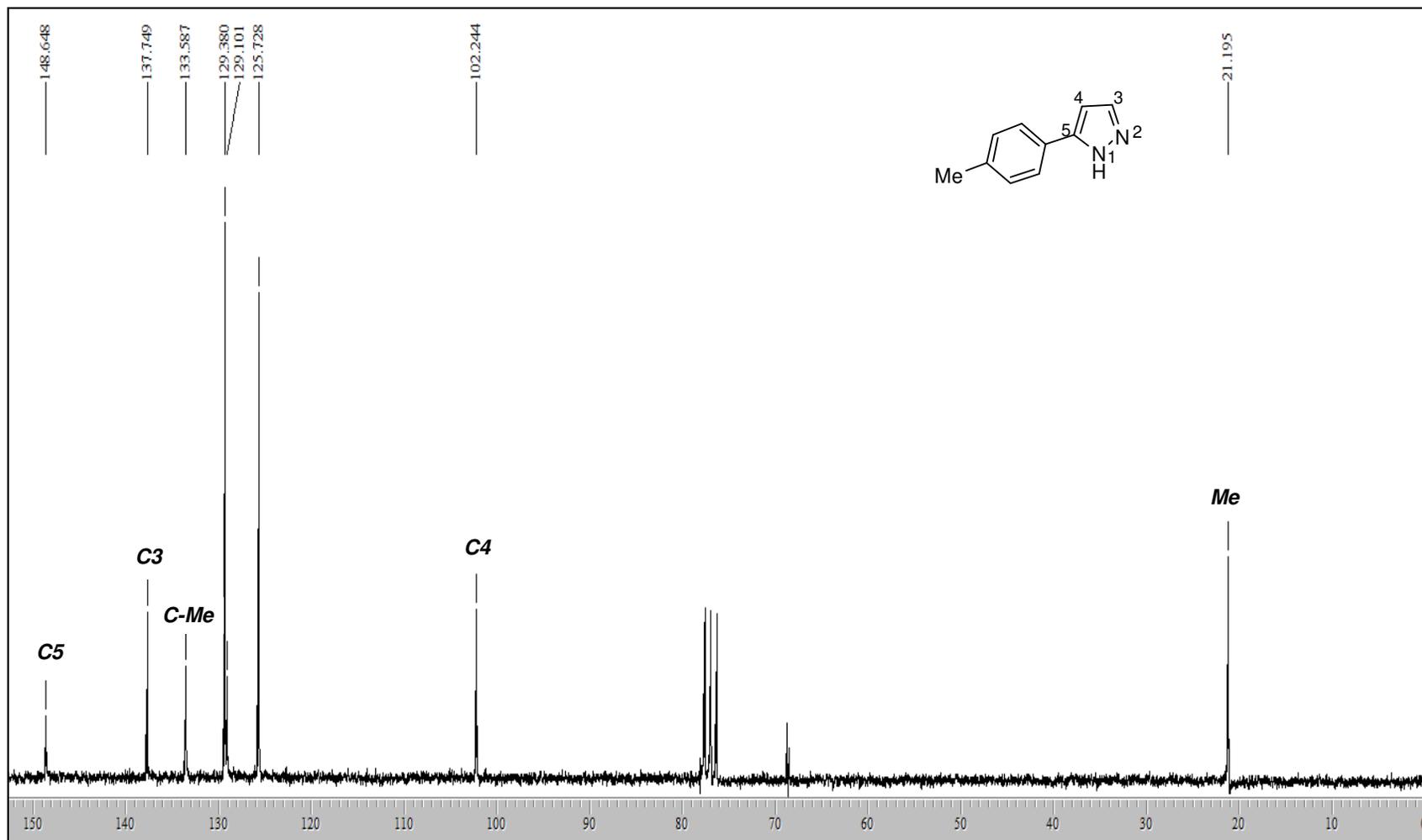


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2c** em CDCl_3 .

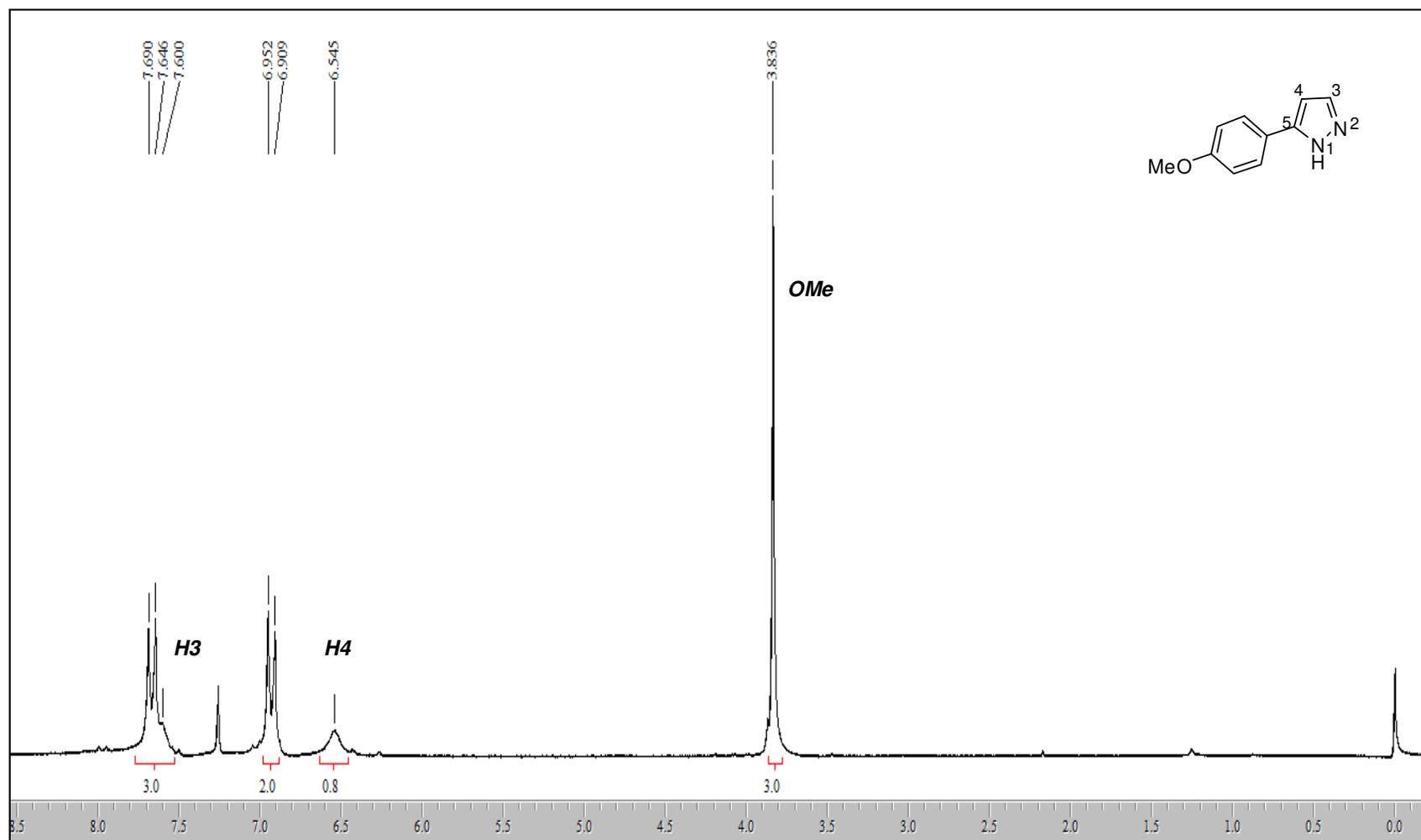


Figura 21. Espectro de RMN ^1H do composto **2d** em CDCl_3 .

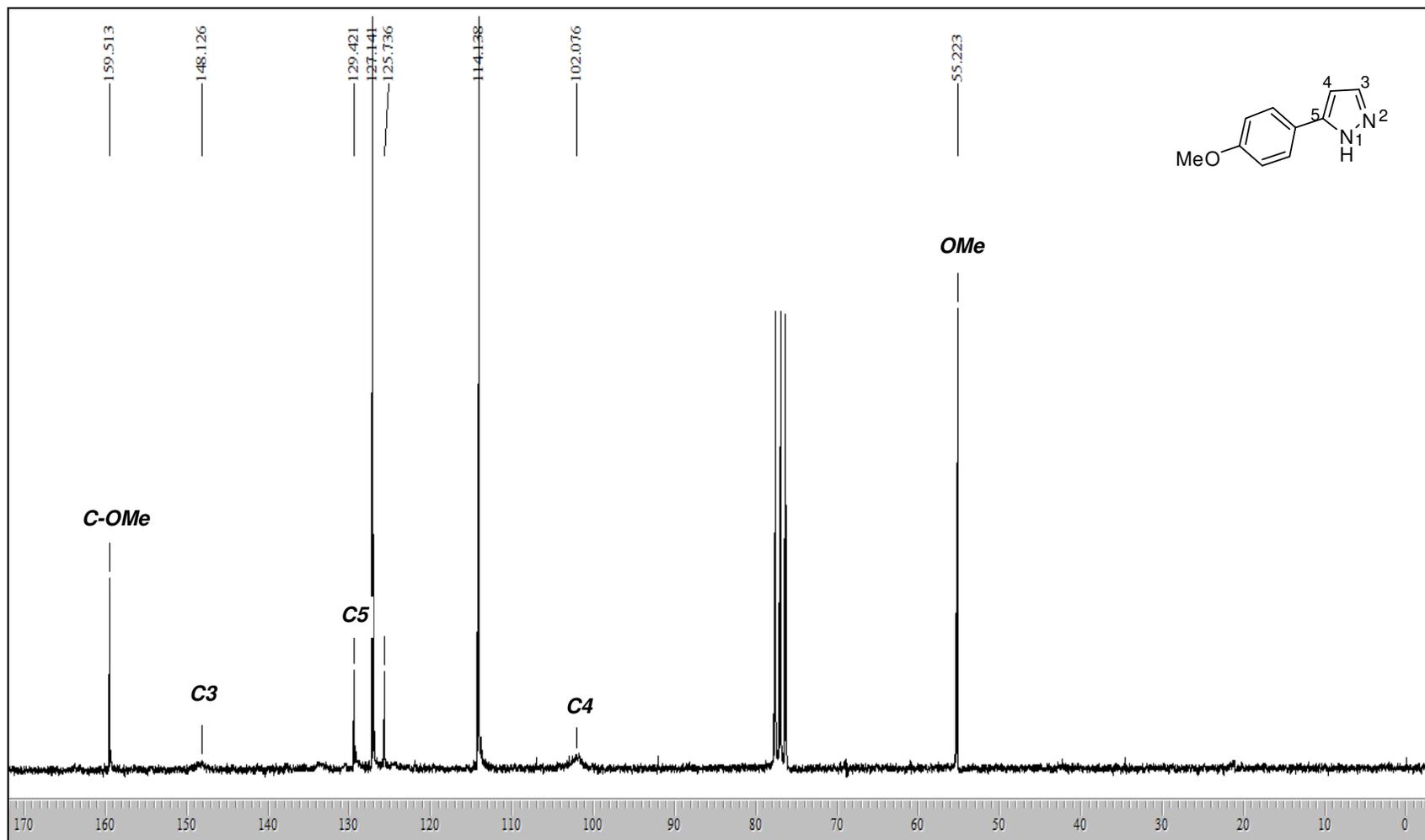


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 .

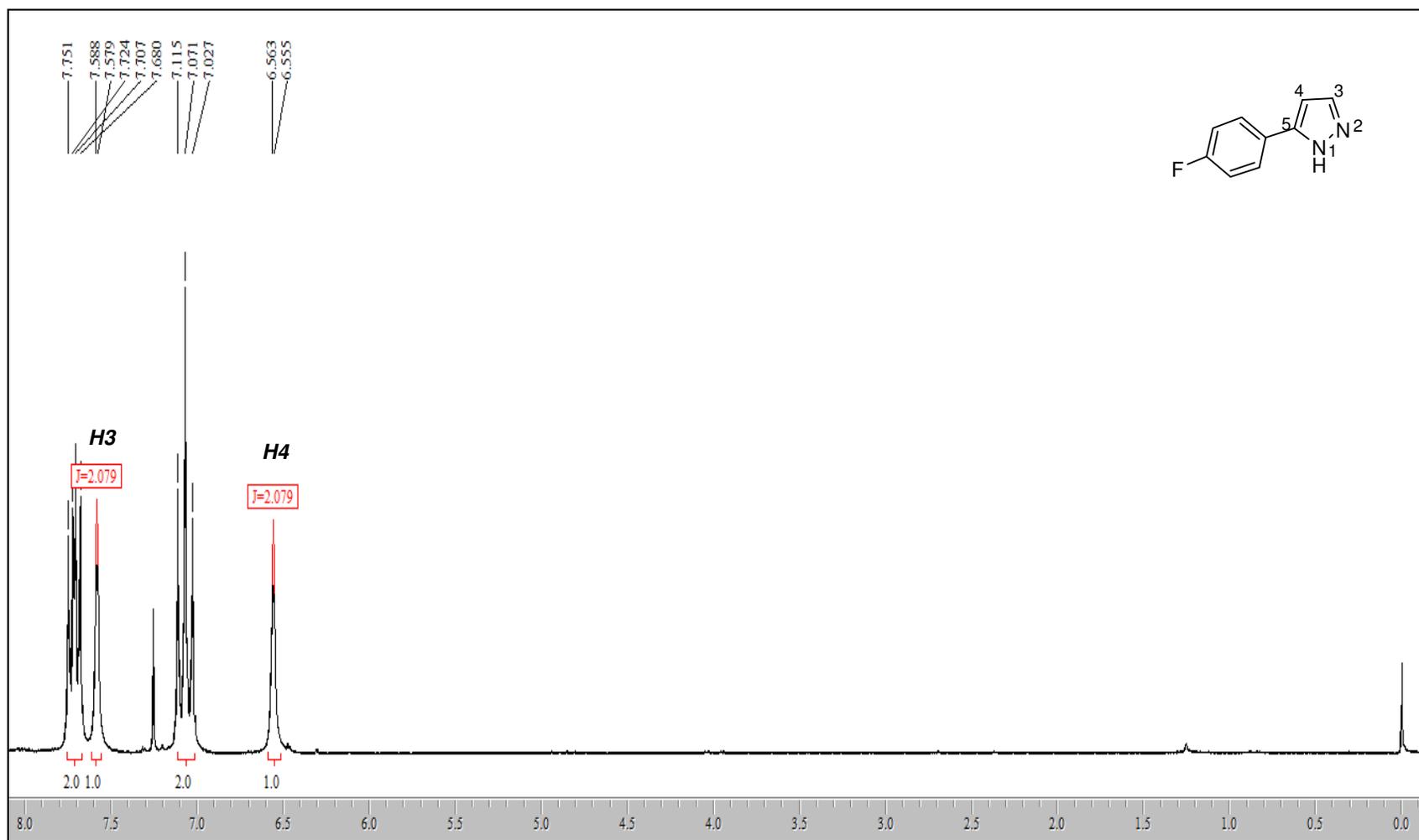


Figura 23. Espectro de RMN ^1H do composto **2e** em CDCl_3 .

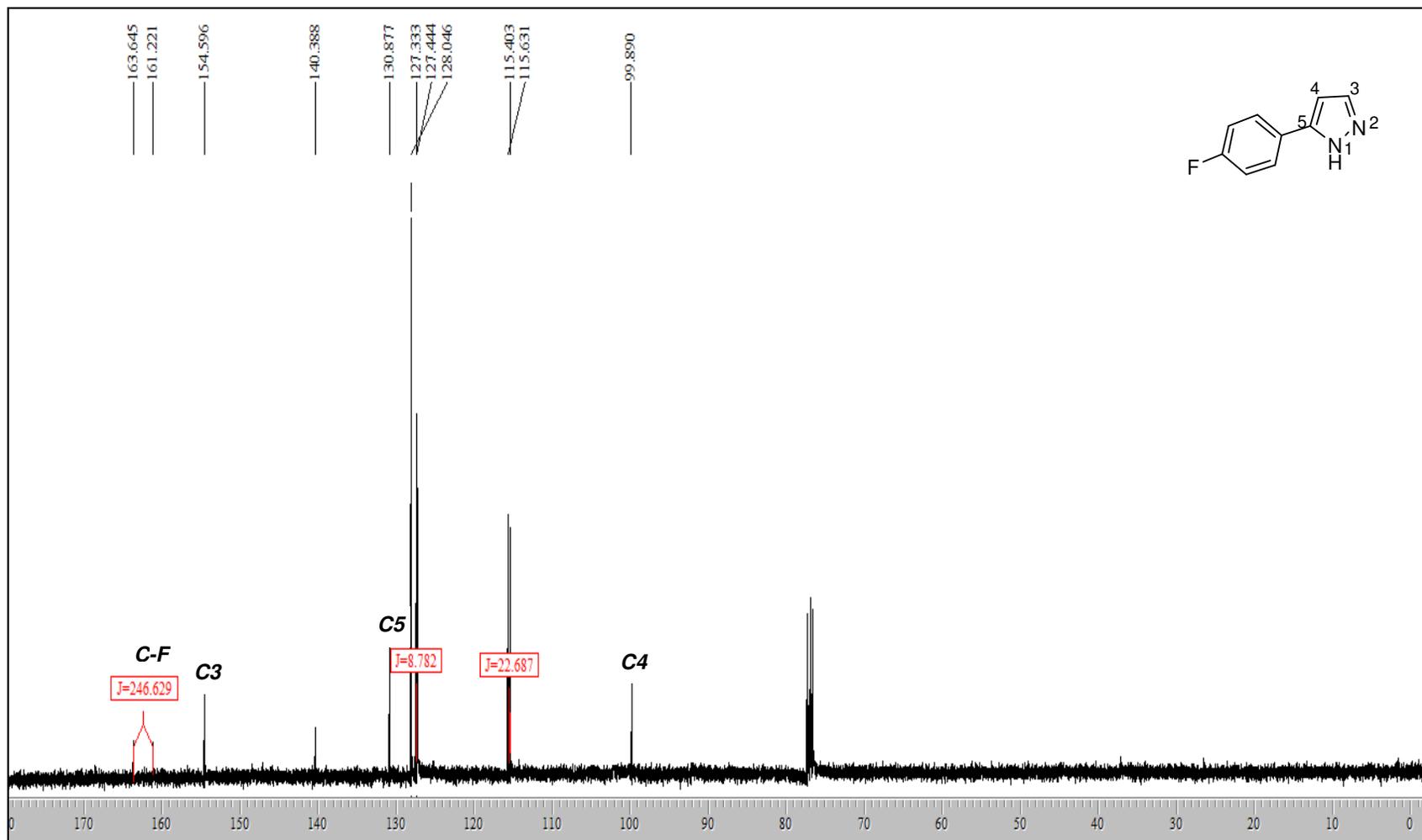


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** em CDCl_3 .

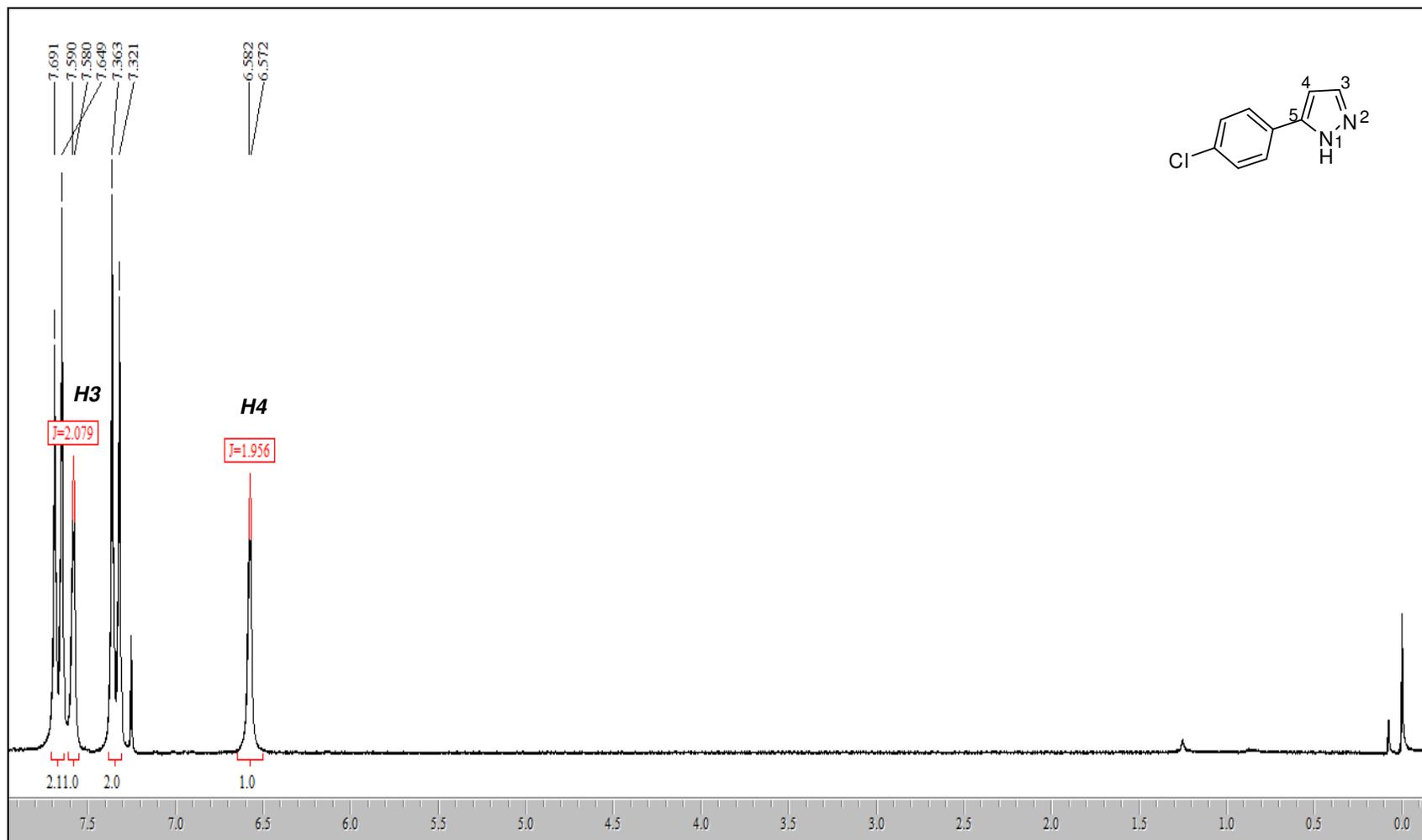


Figura 25. Espectro de RMN ^1H do composto **2f** em CDCl_3 .

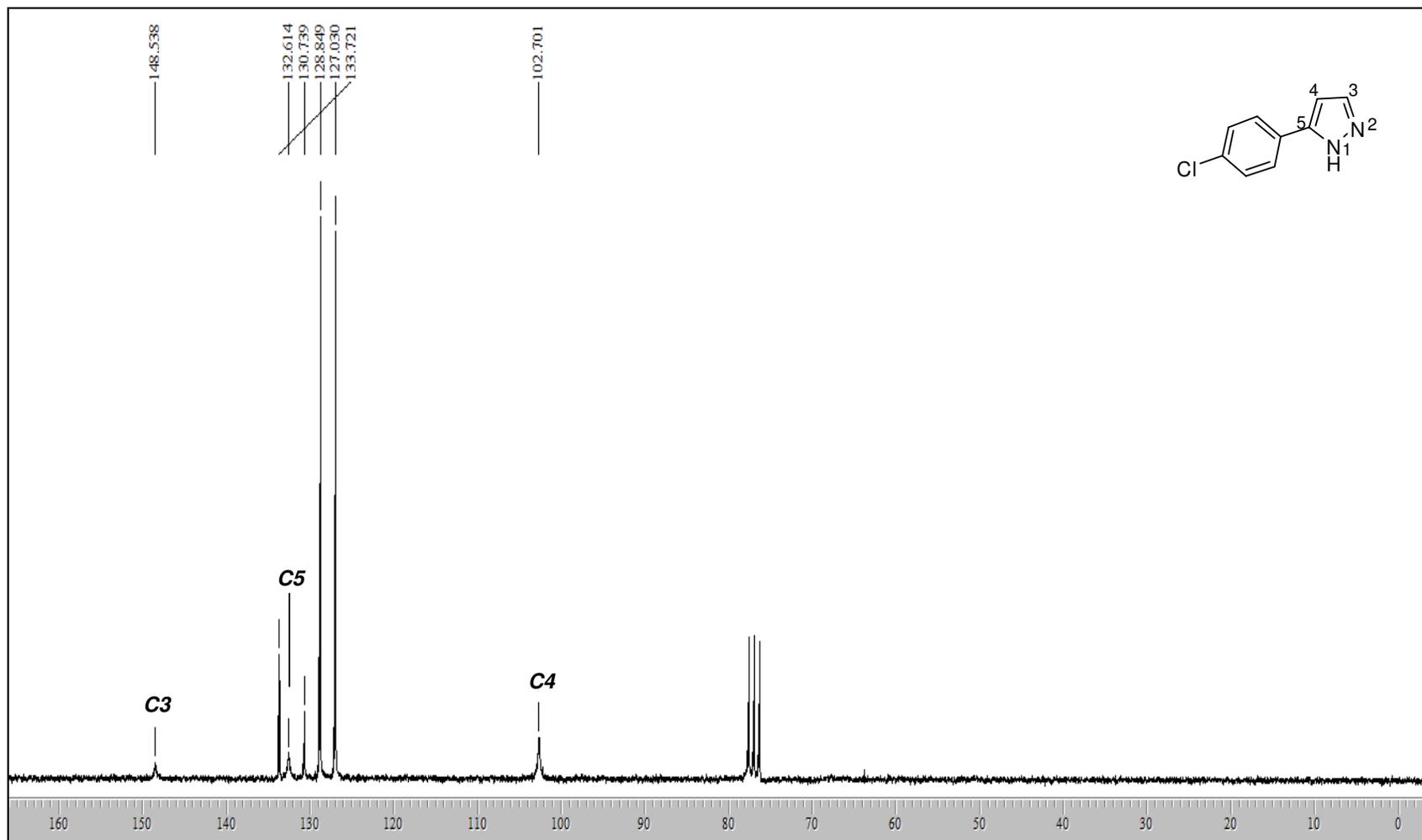


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2f** em CDCl_3 .

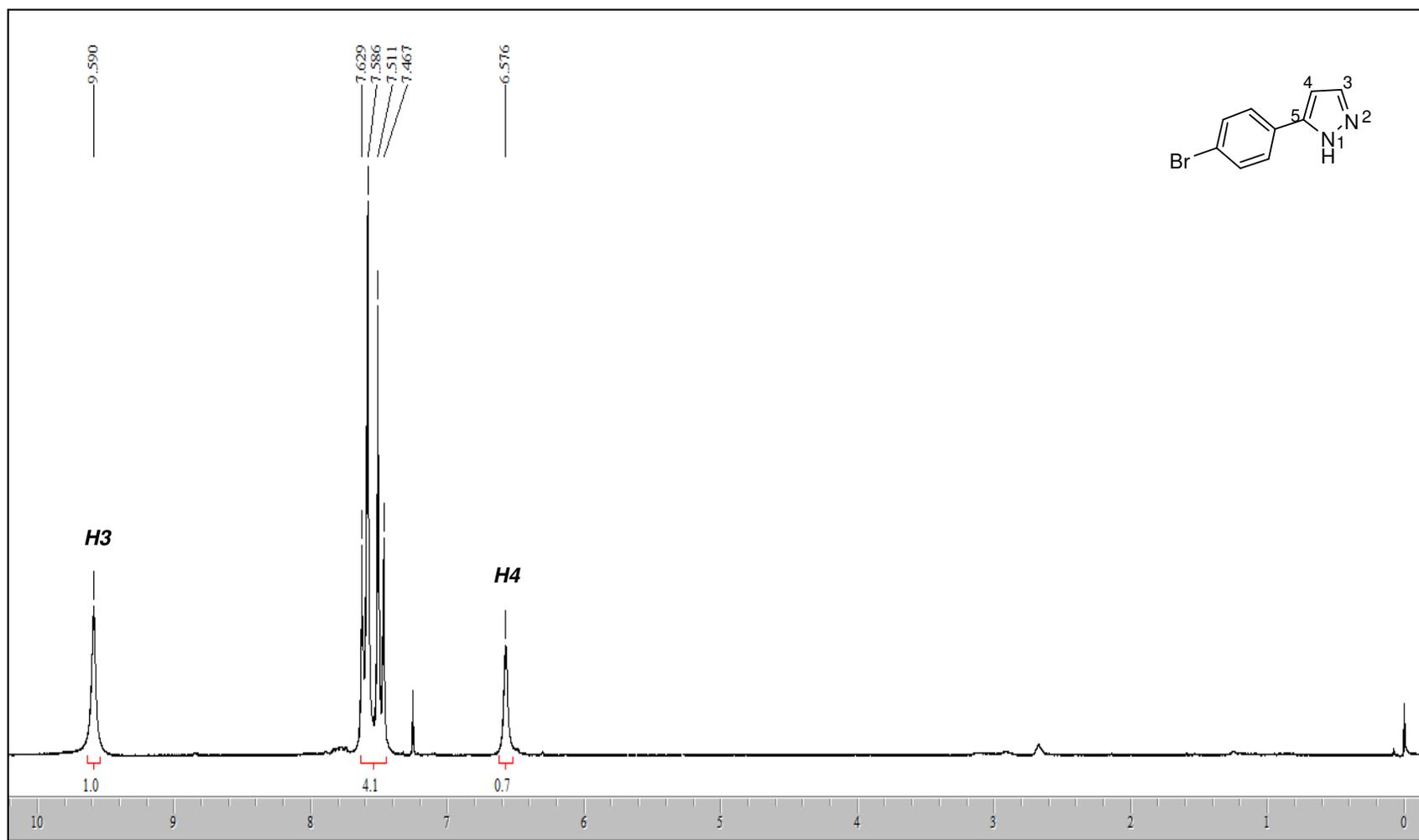


Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto **2g** em CDCl_3 .

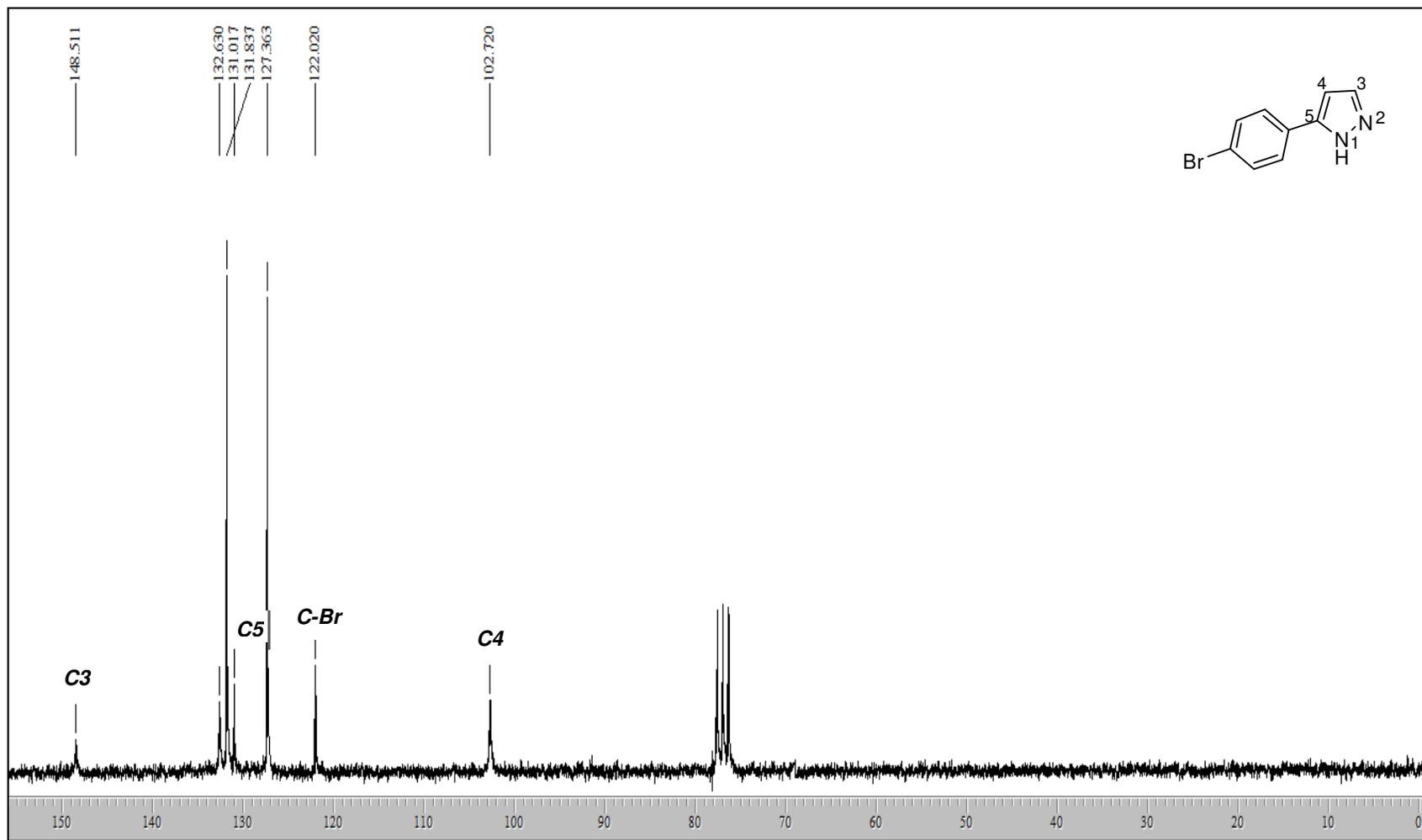


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2g** em CDCl_3 .

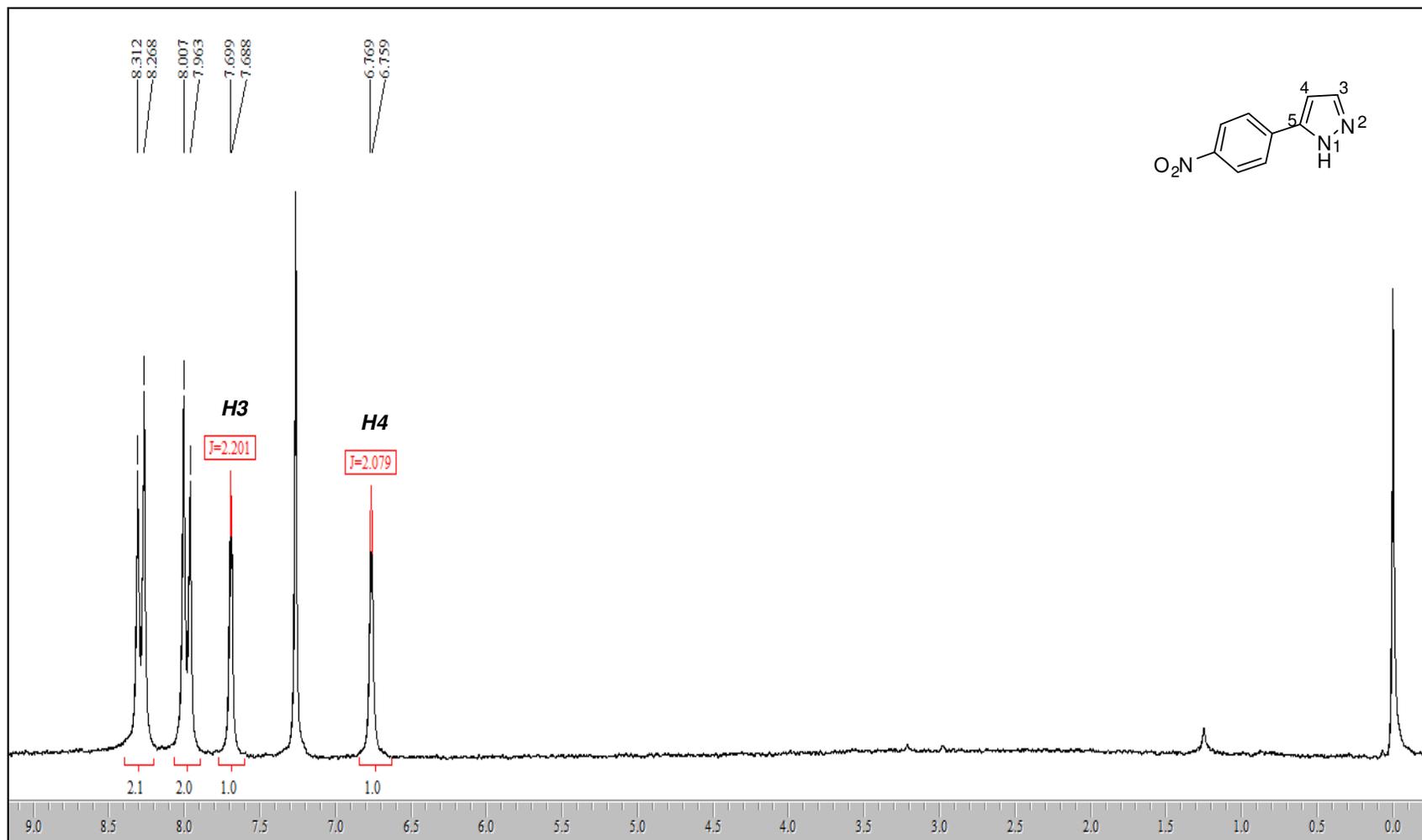


Figura 29. Espectro de RMN ^1H do composto **2h** em CDCl_3 .

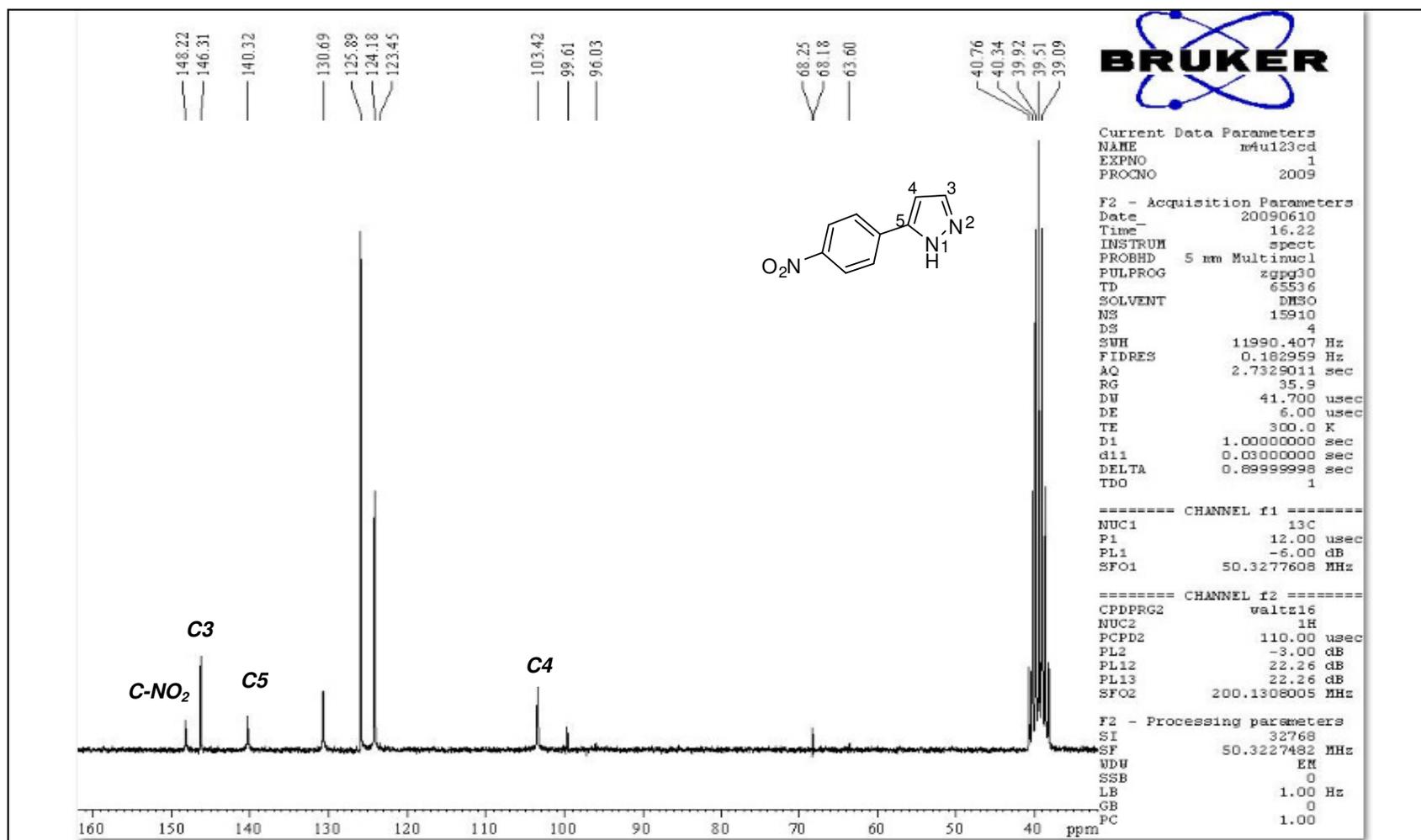


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2h em $\text{DMSO-}d_6$.

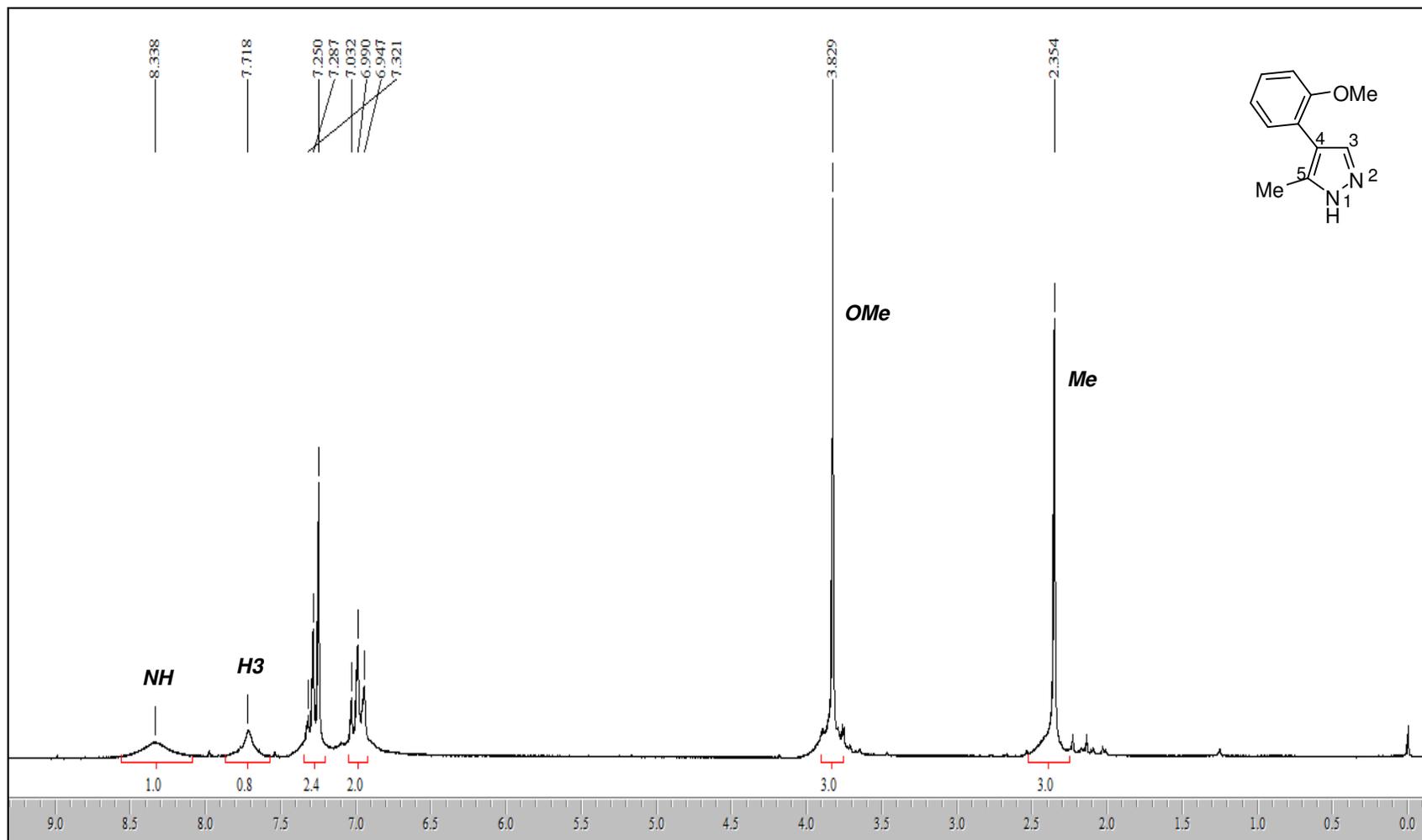


Figura 31. Espectro de RMN ^1H do composto **2i** em CDCl_3 .

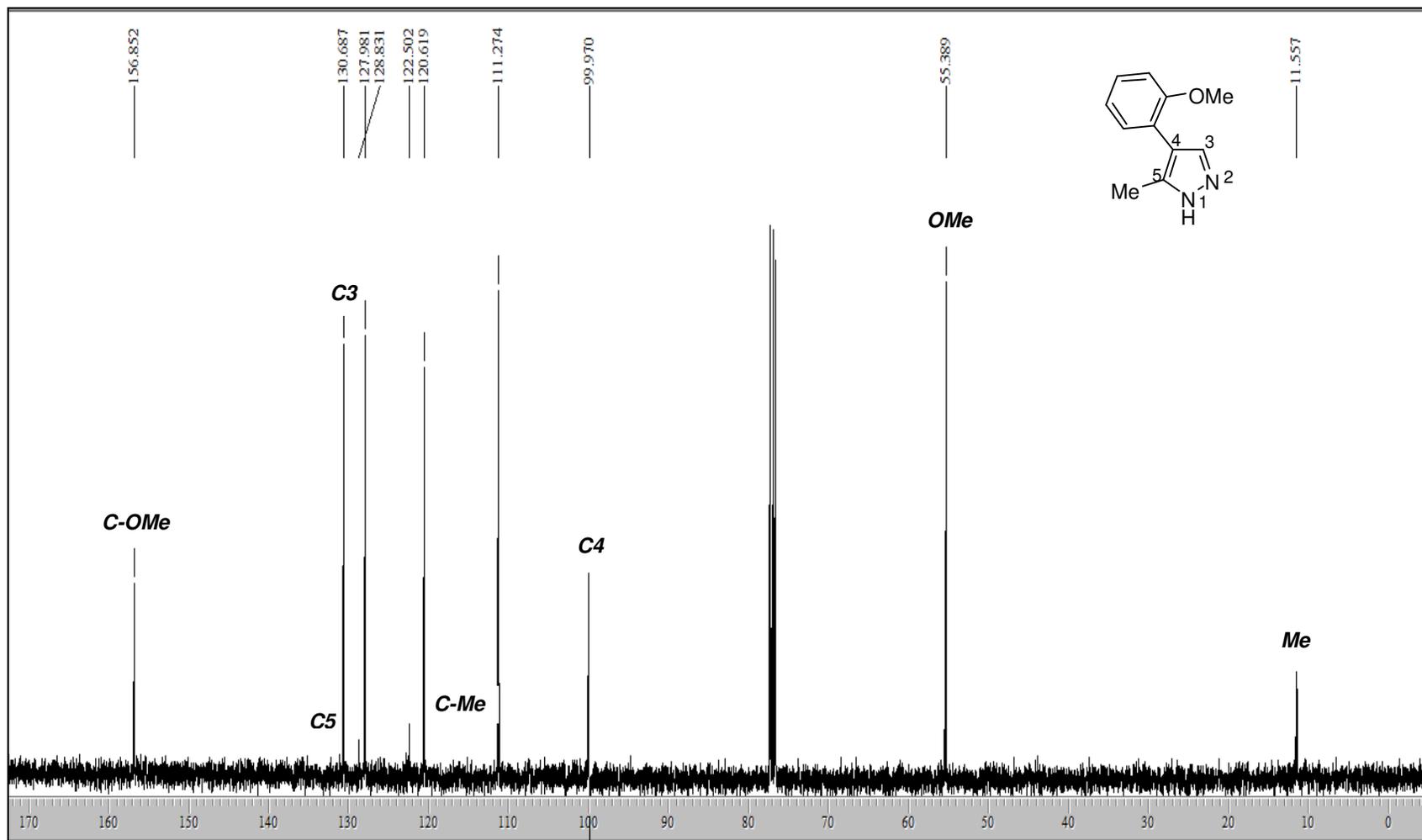


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2i** em CDCl_3 .

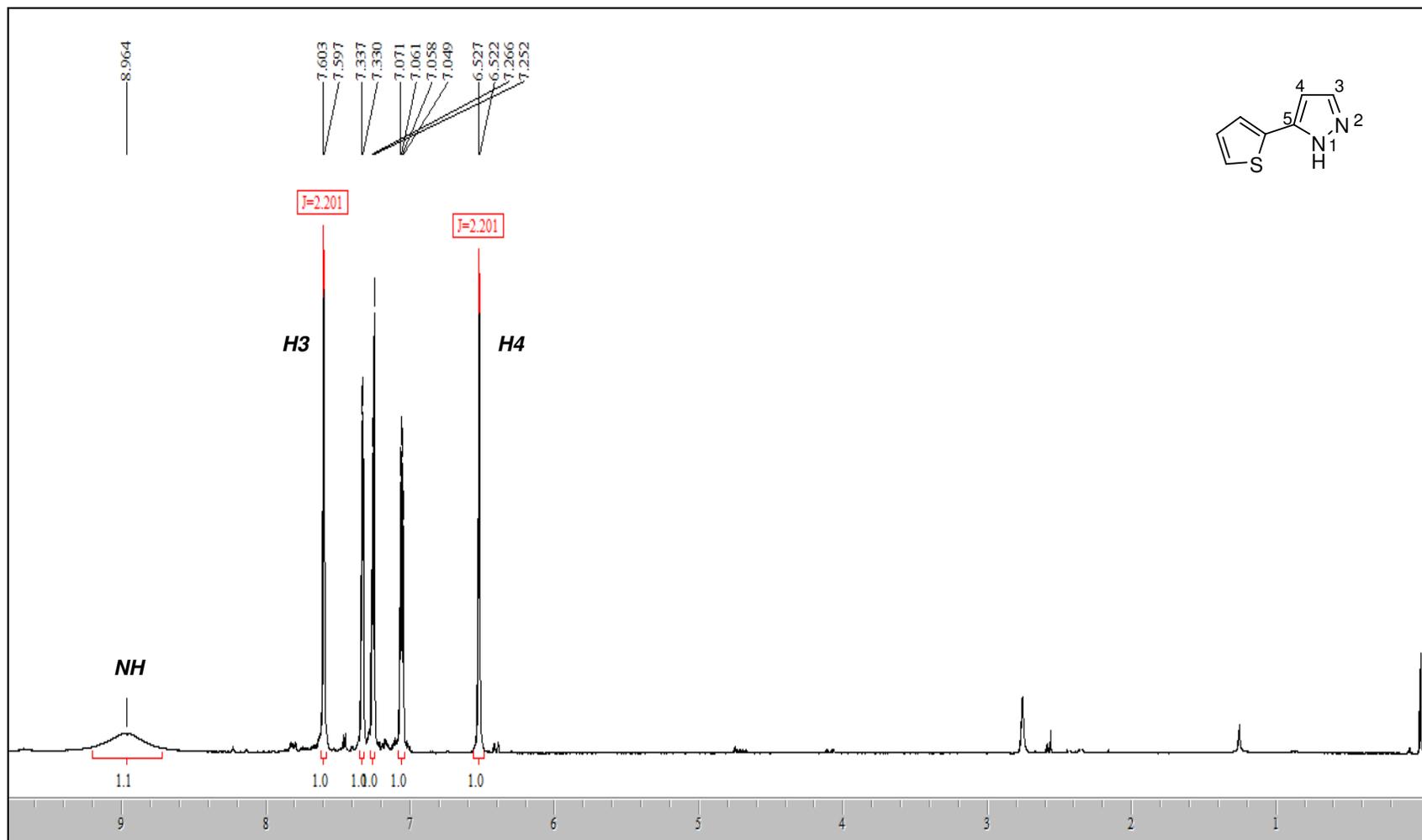


Figura 33. Espectro de RMN ^1H do composto **2j** em CDCl_3 .

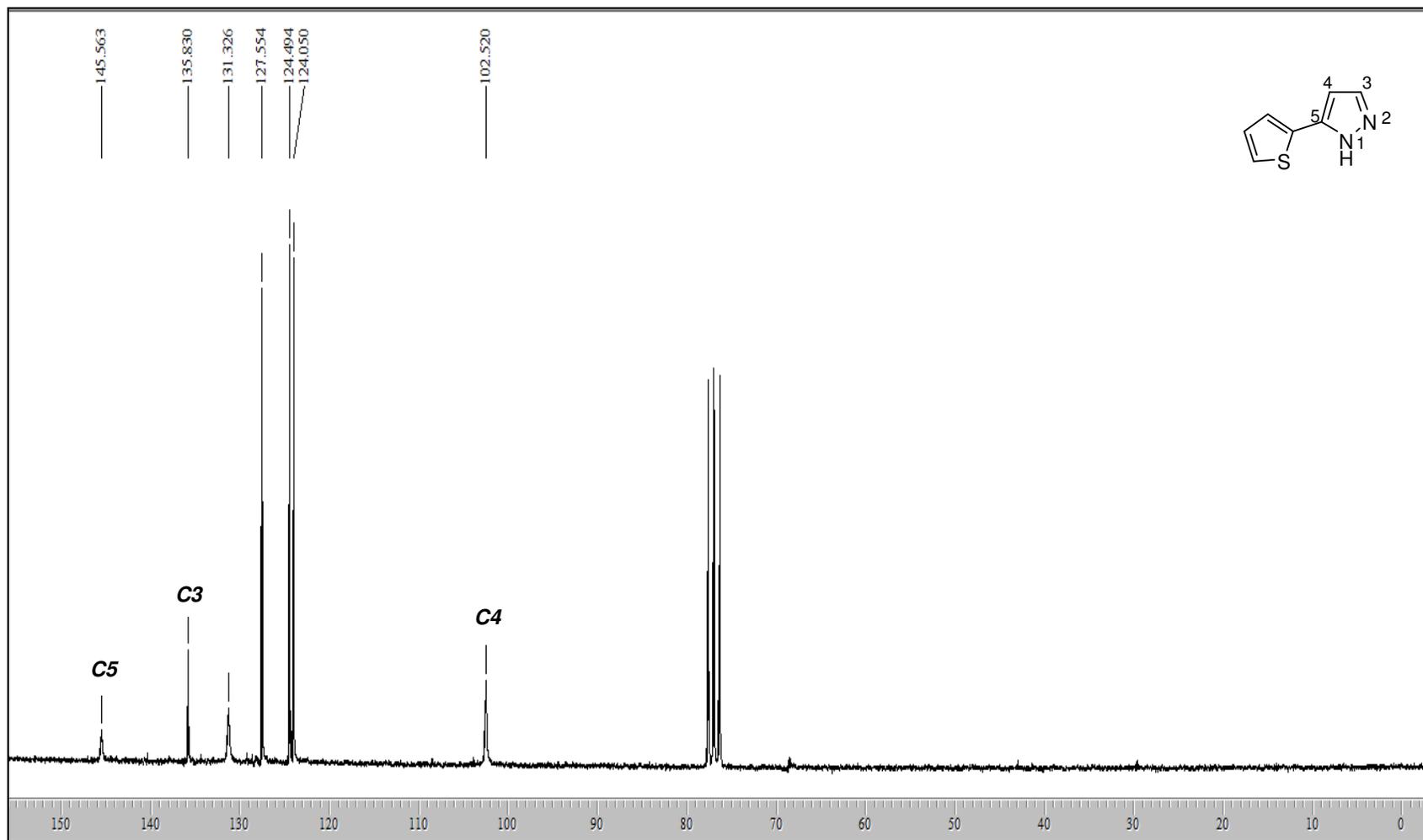


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2j** em CDCl_3 .

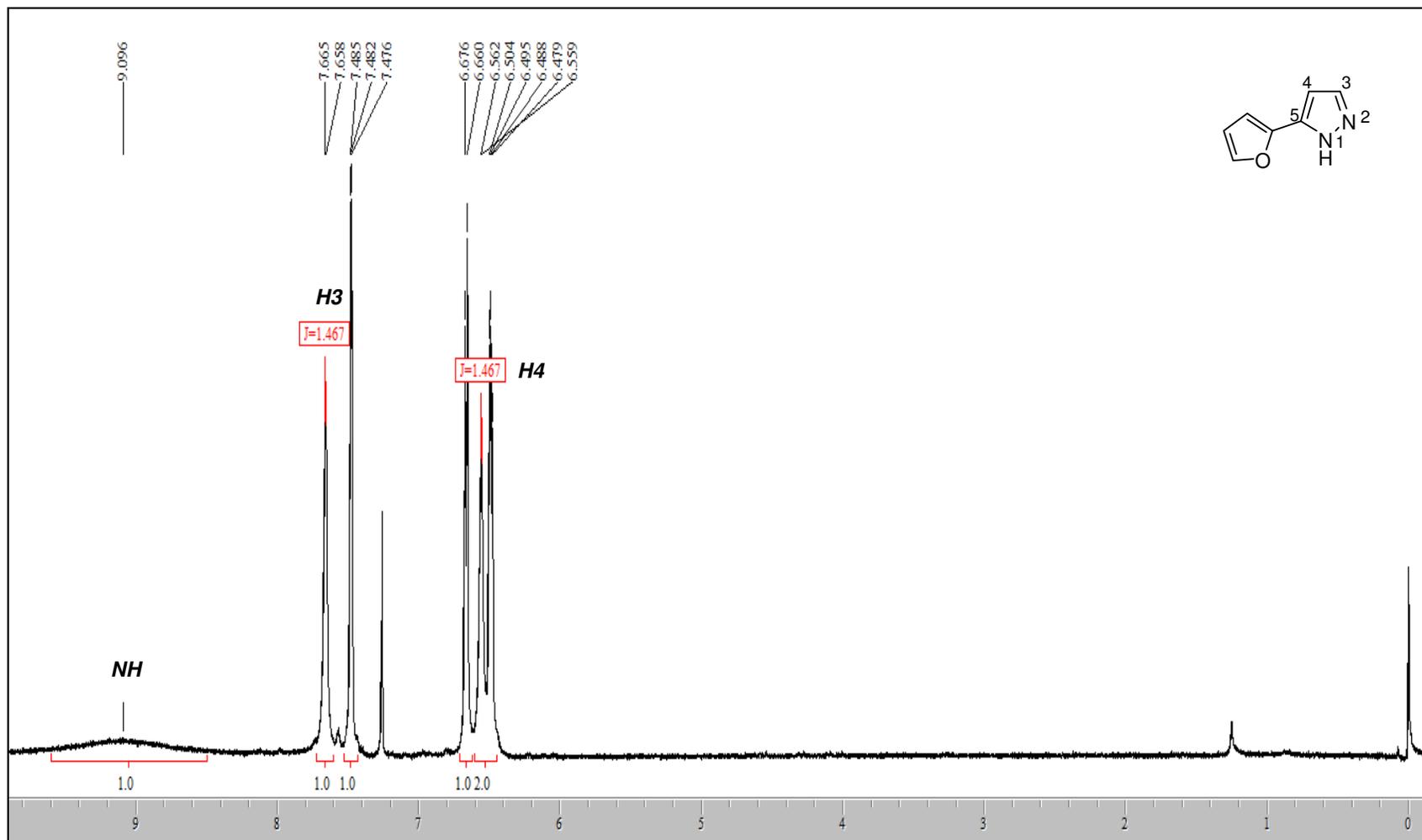


Figura 35. Espectro de RMN ^1H do composto **2k** em CDCl_3 .

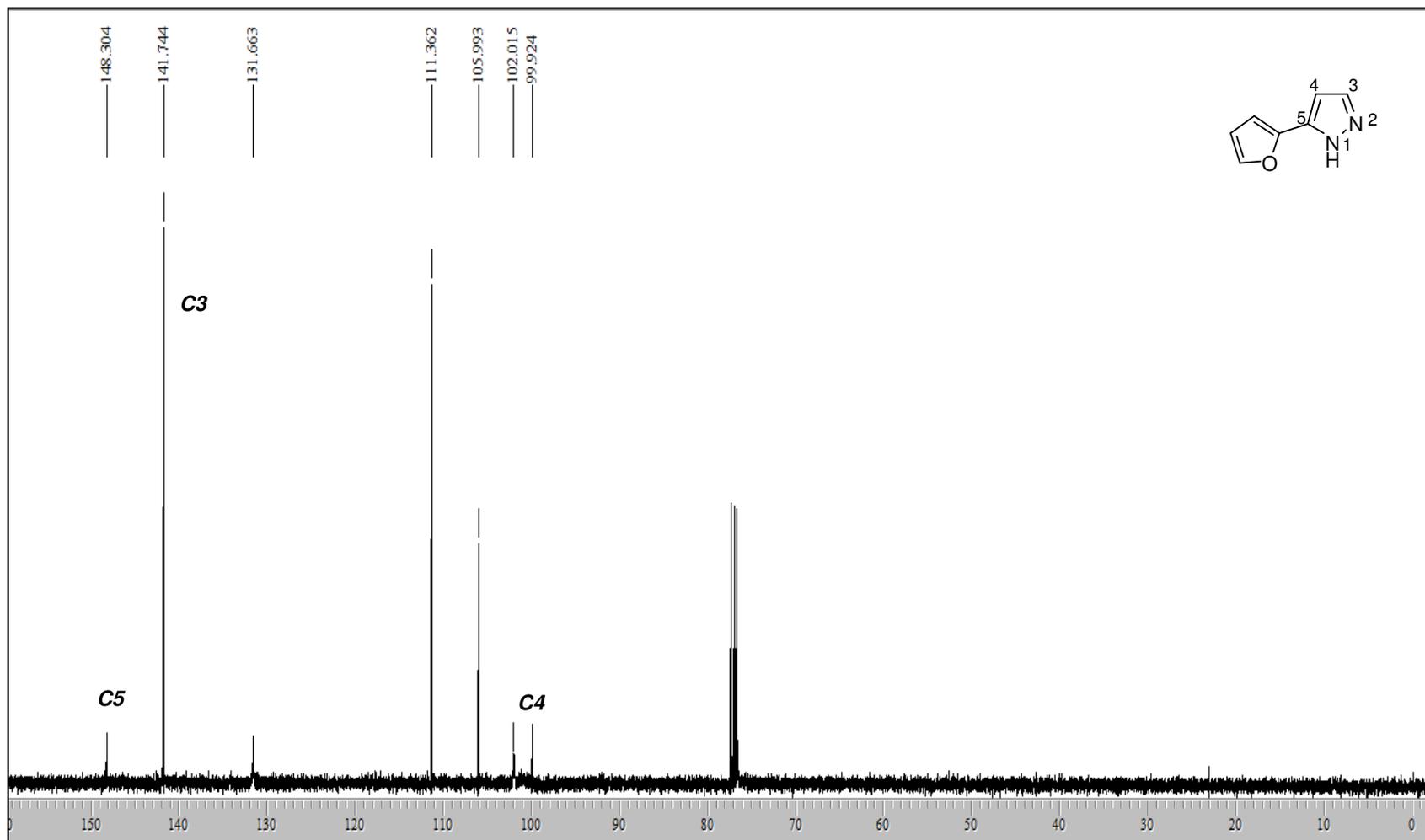


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2k** em CDCl_3 .

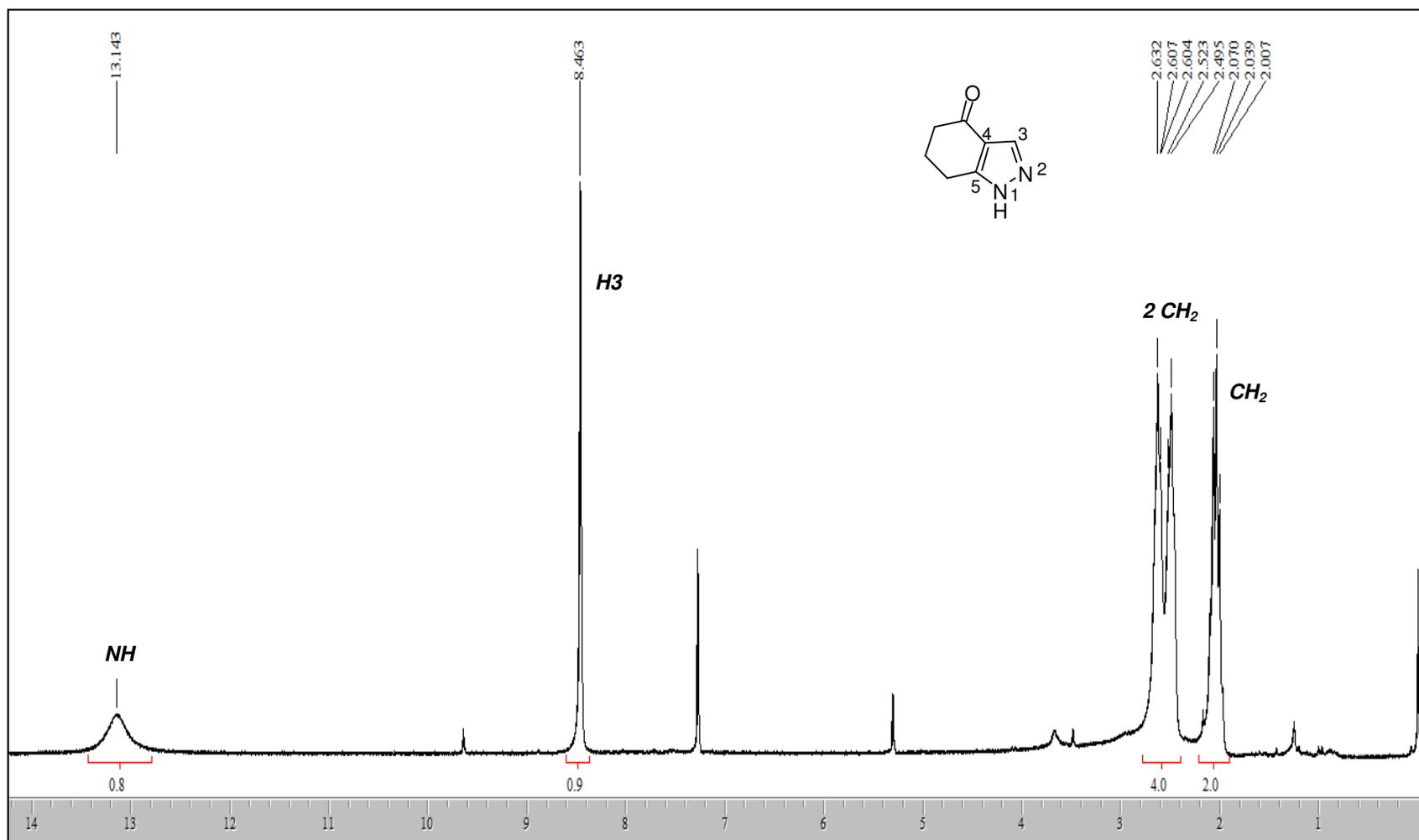


Figura 37. Espectro de RMN ^1H do composto **2l** em CDCl_3 .

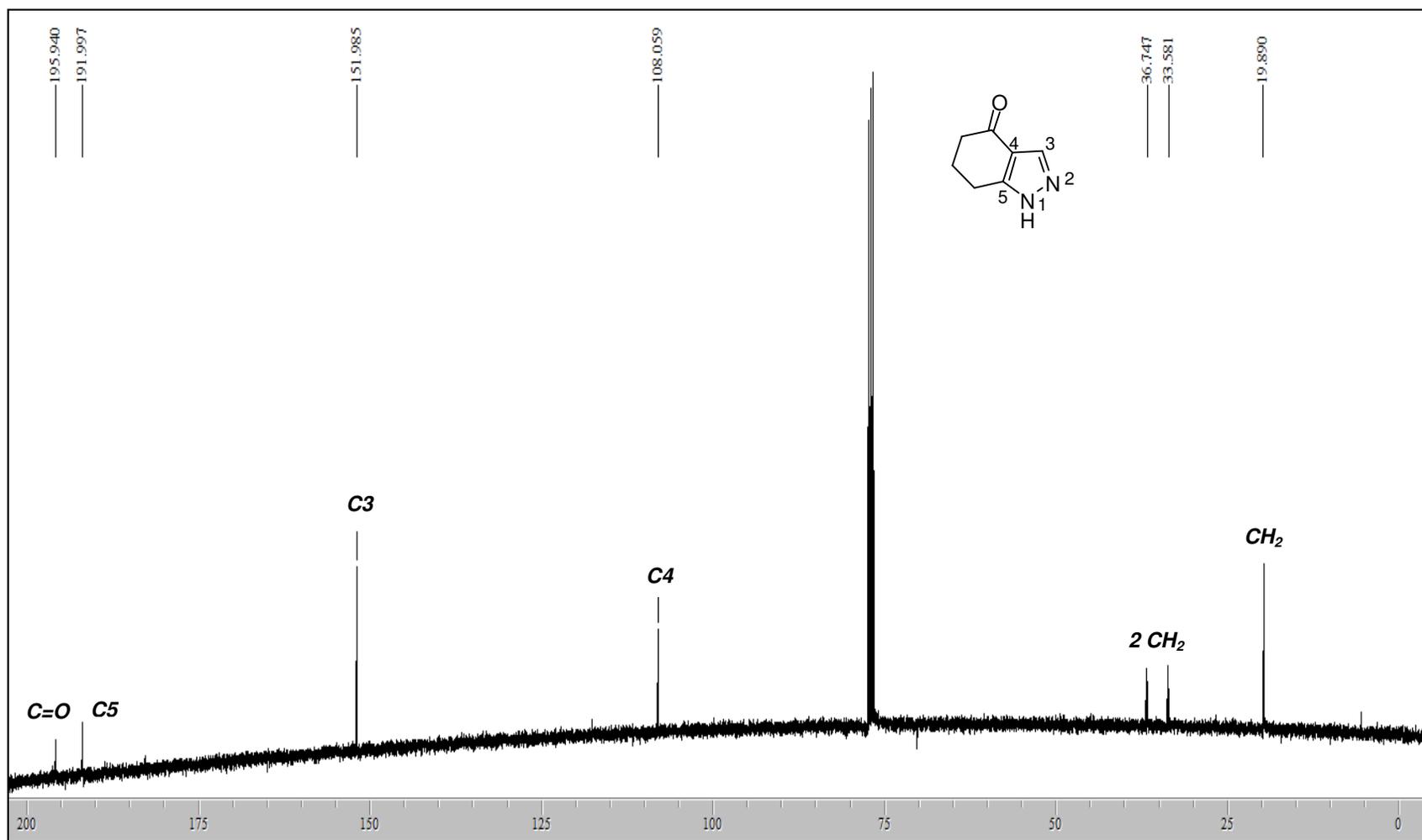


Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2I em CDCl_3 .

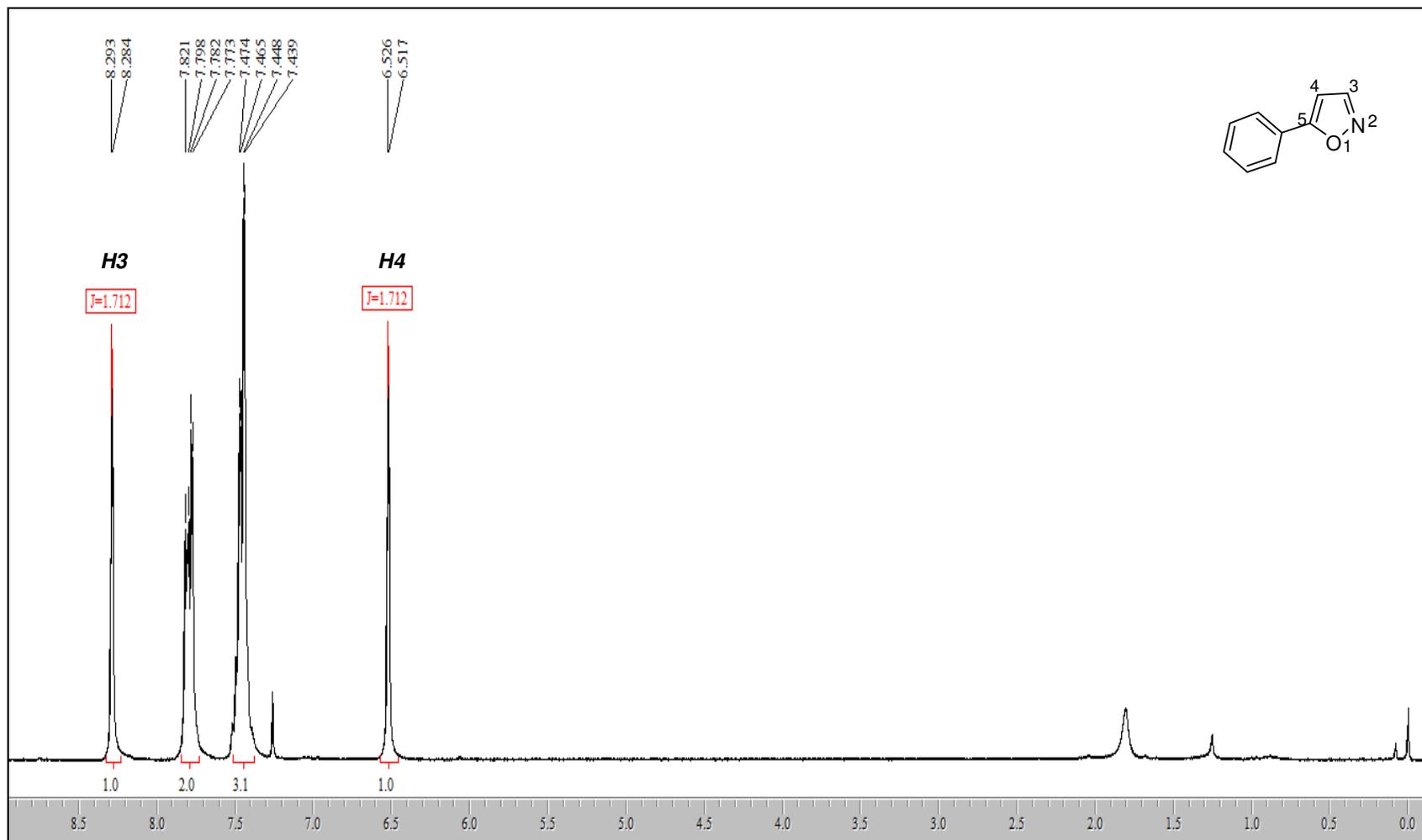


Figura 39. Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 .

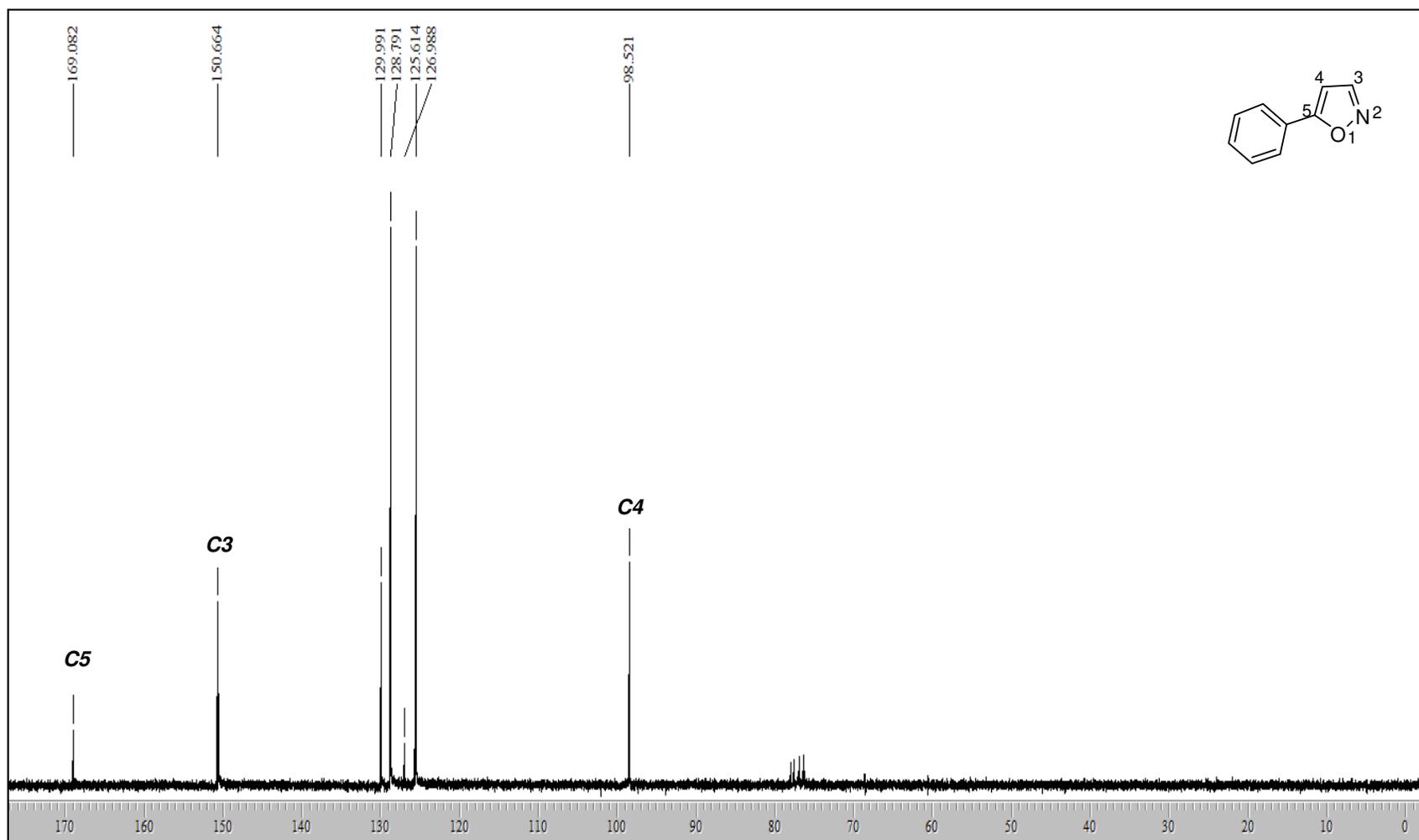


Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 .

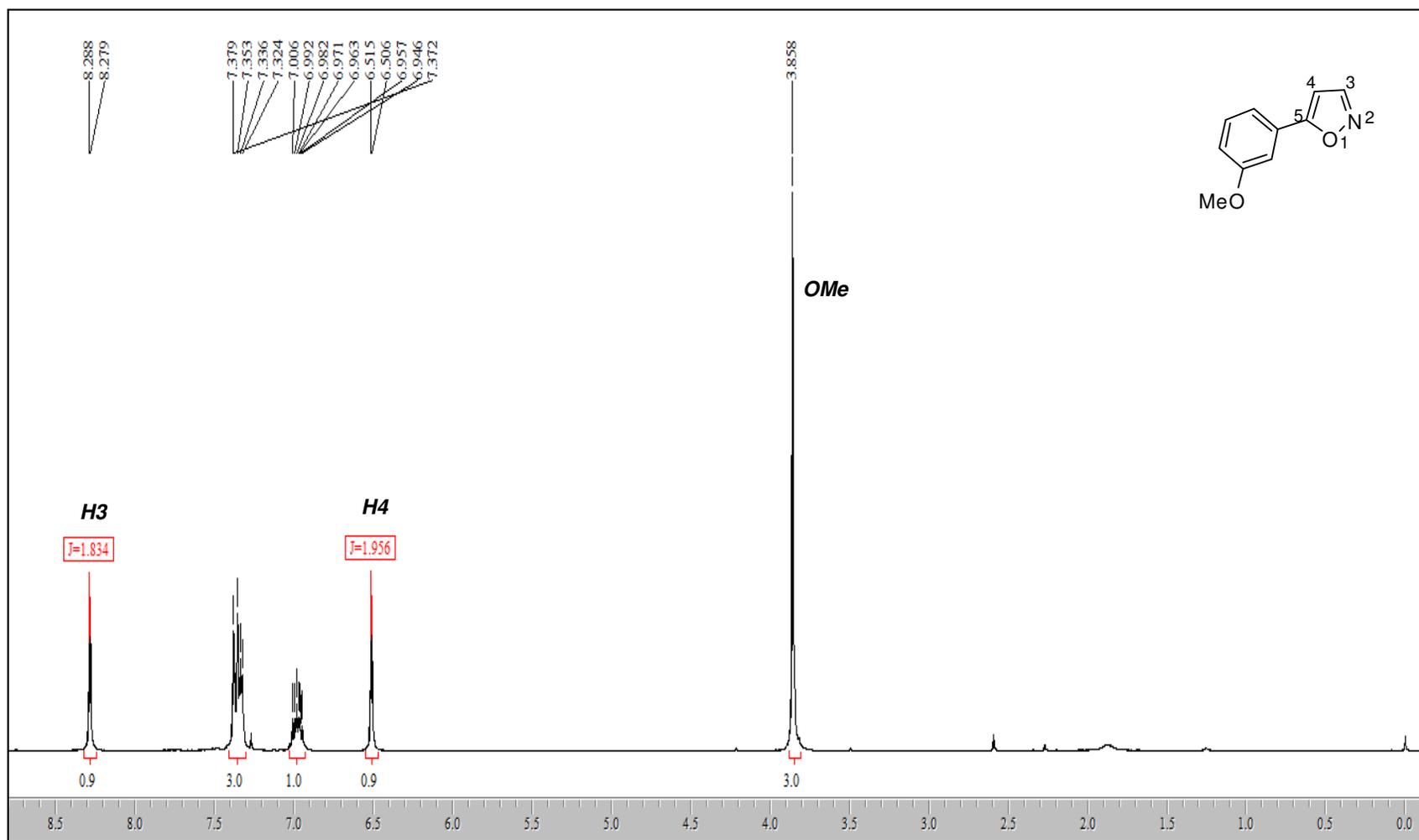


Figura 41. Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 .

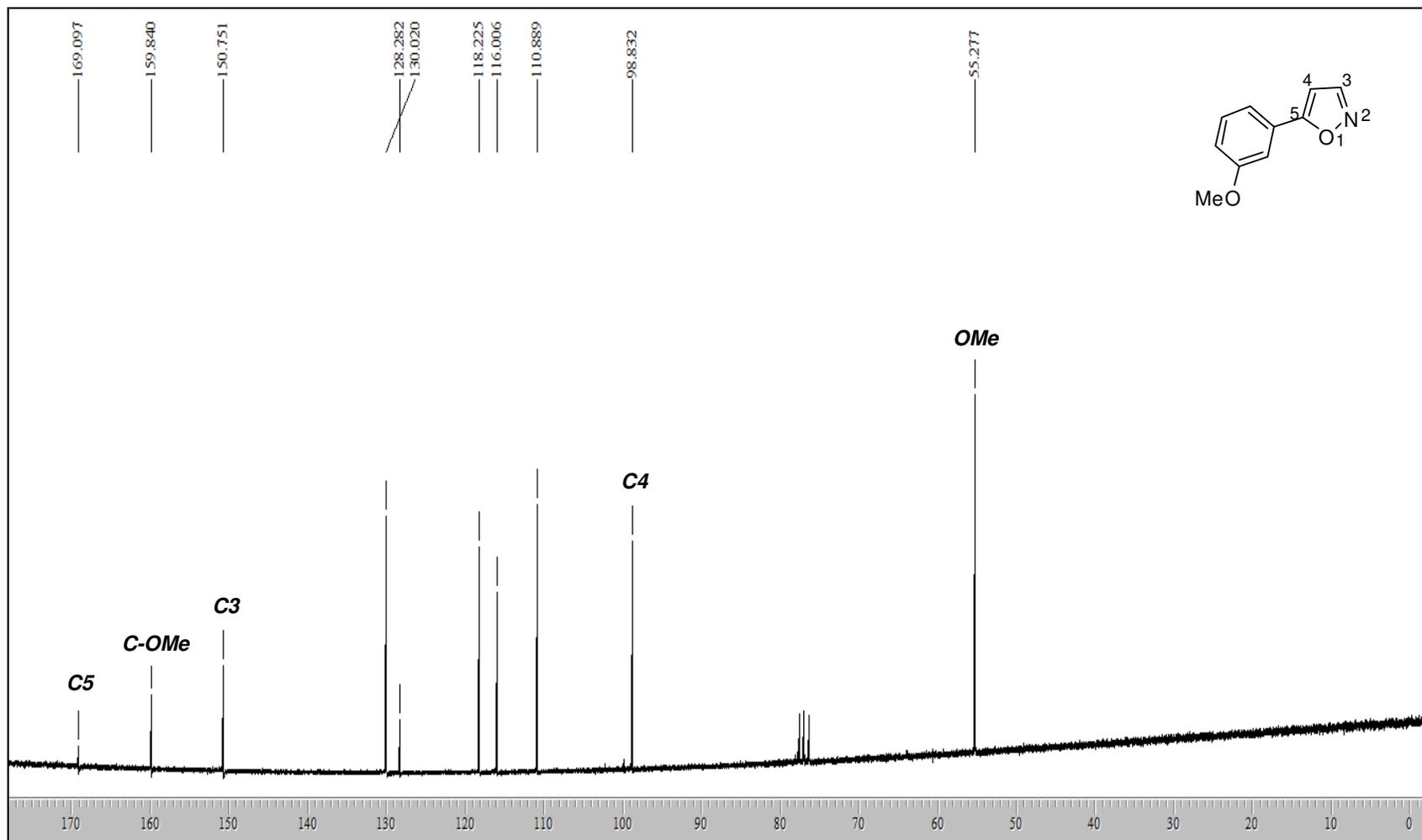


Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em CDCl_3 .

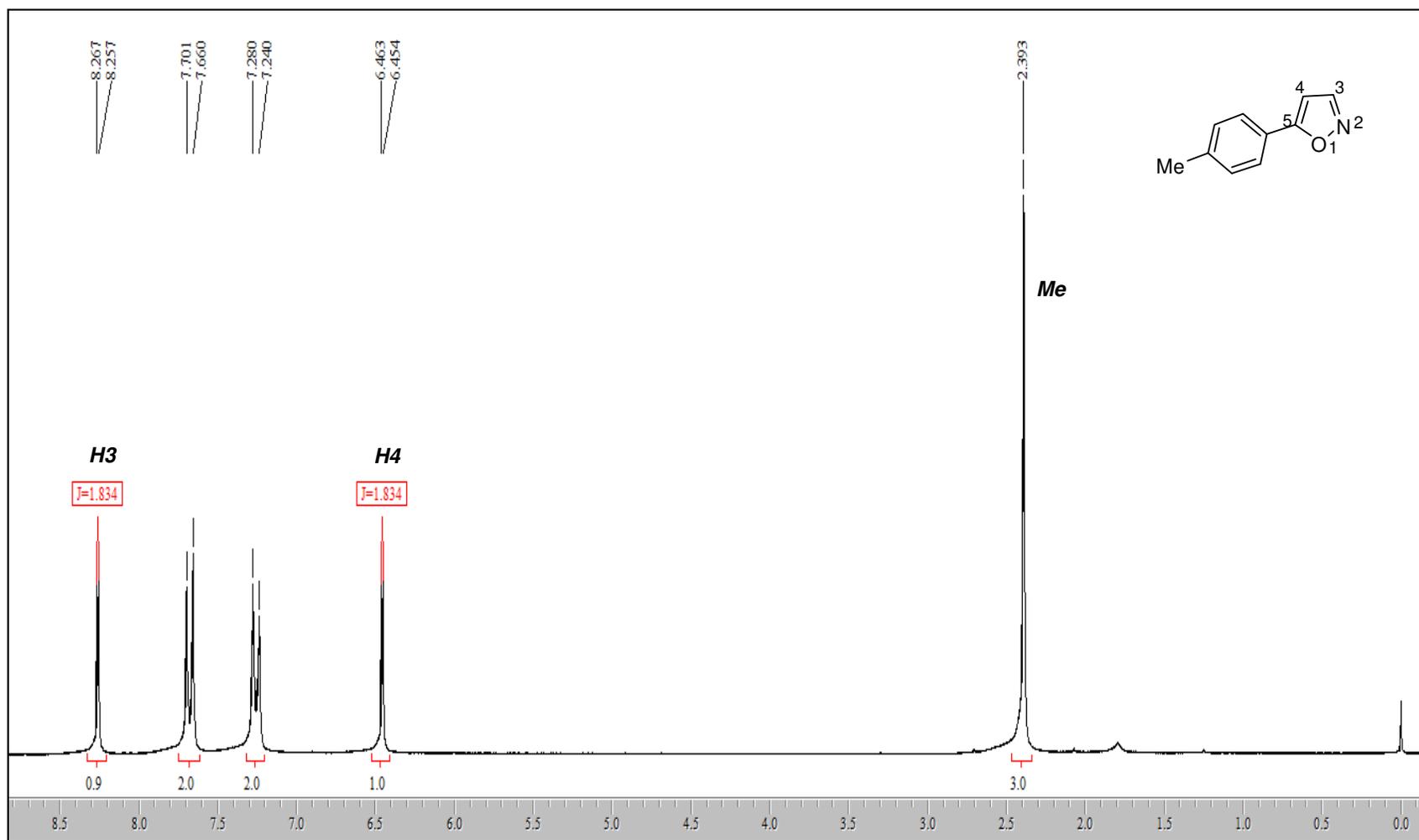


Figura 43. Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 .

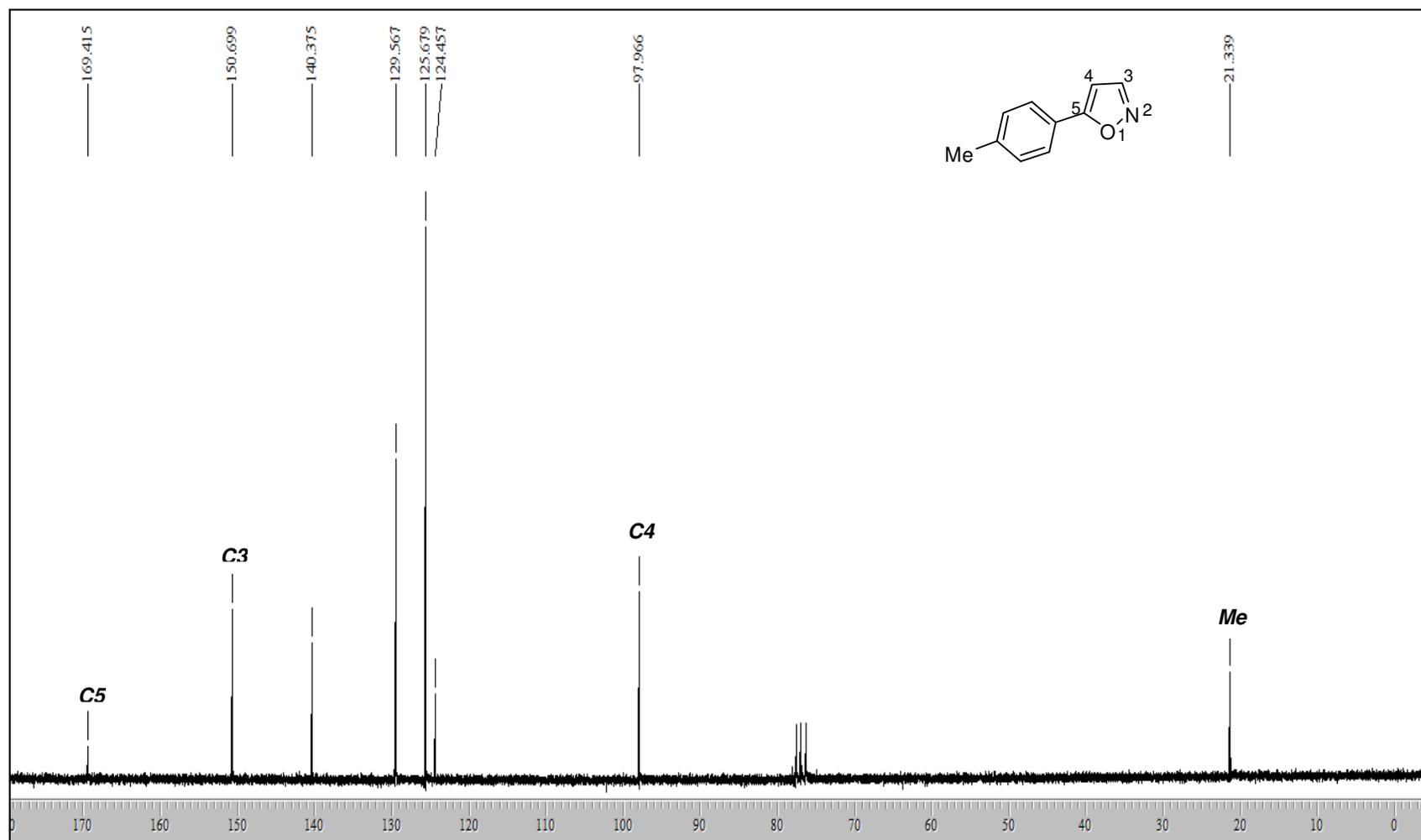


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 .

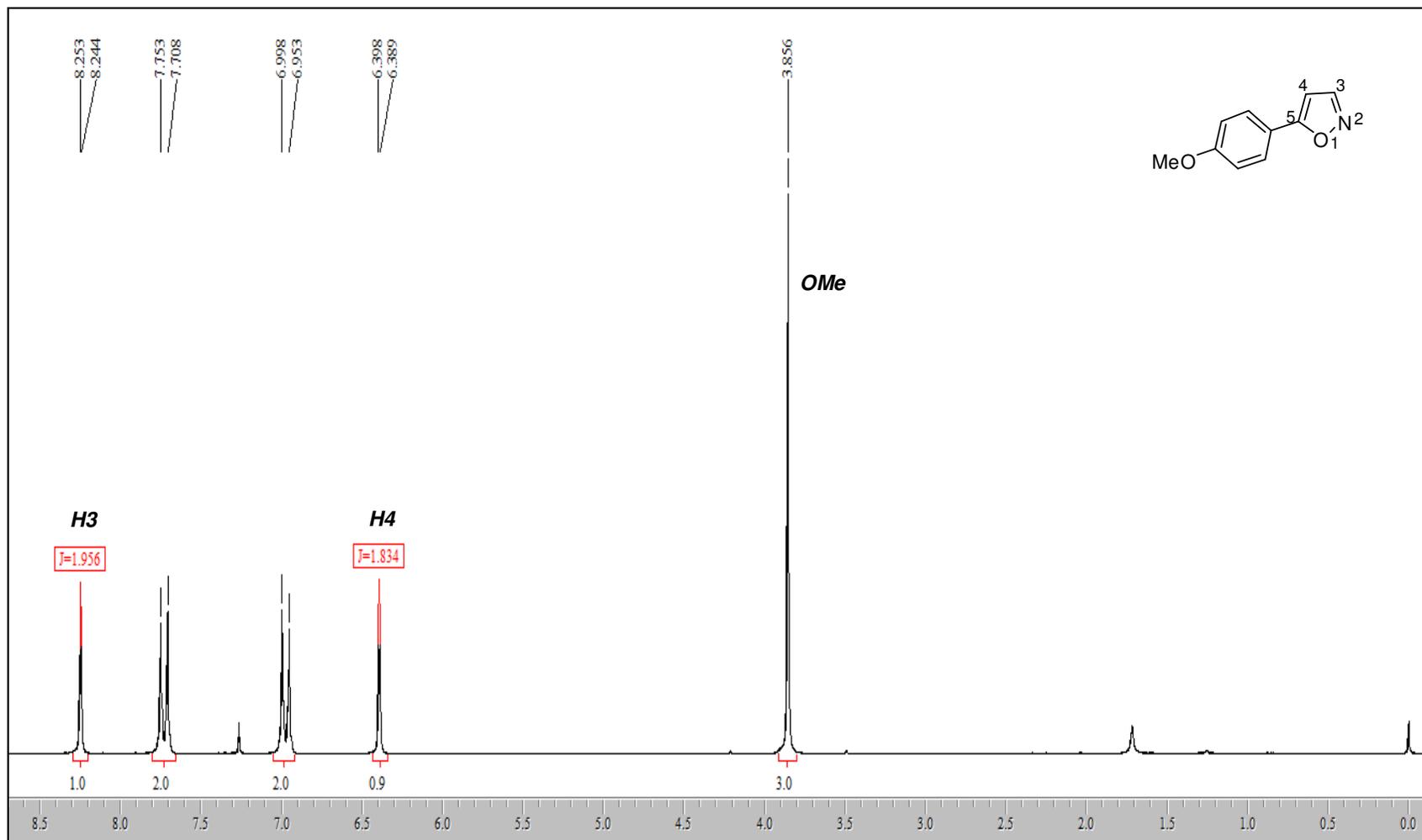


Figura 45. Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 .

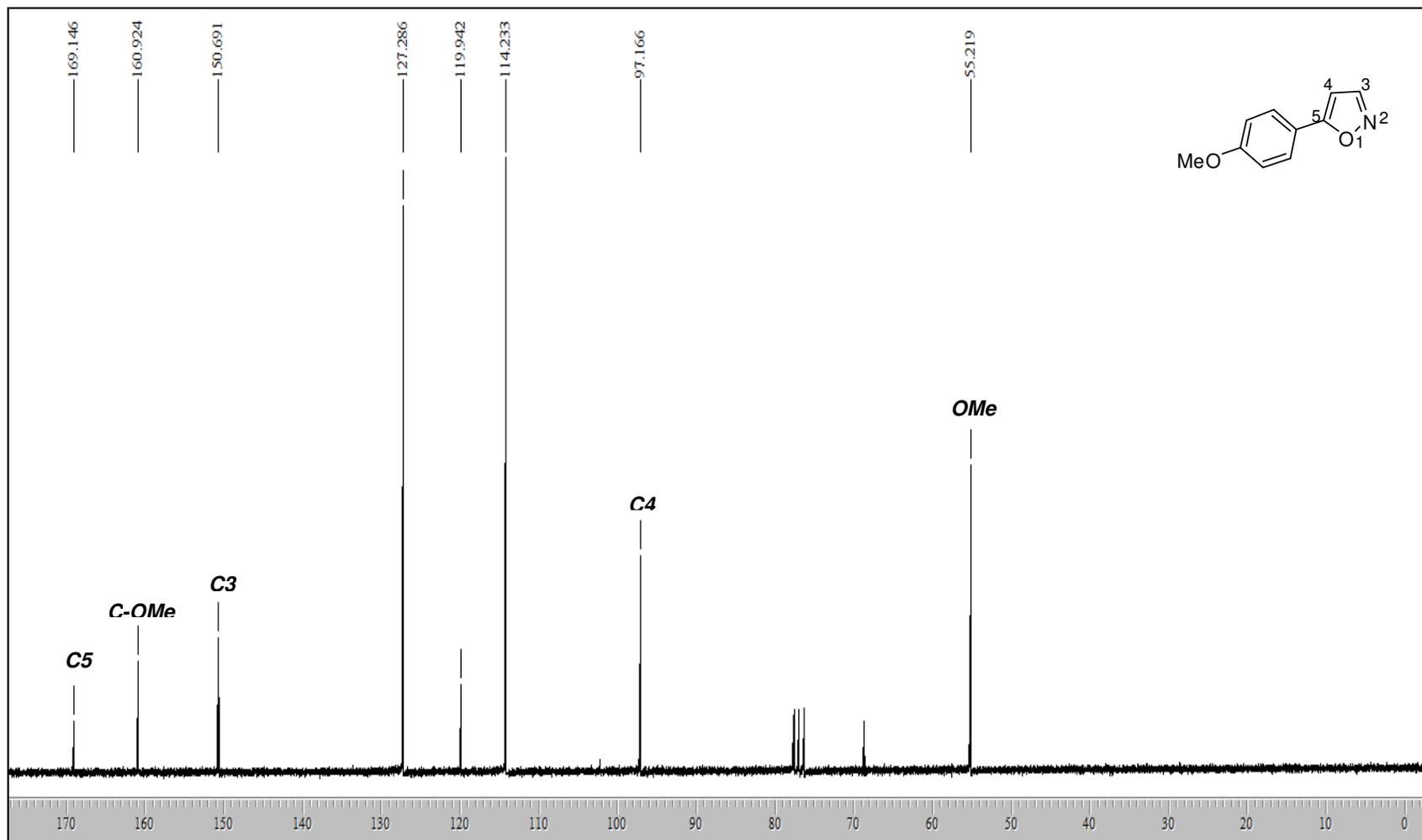


Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 .

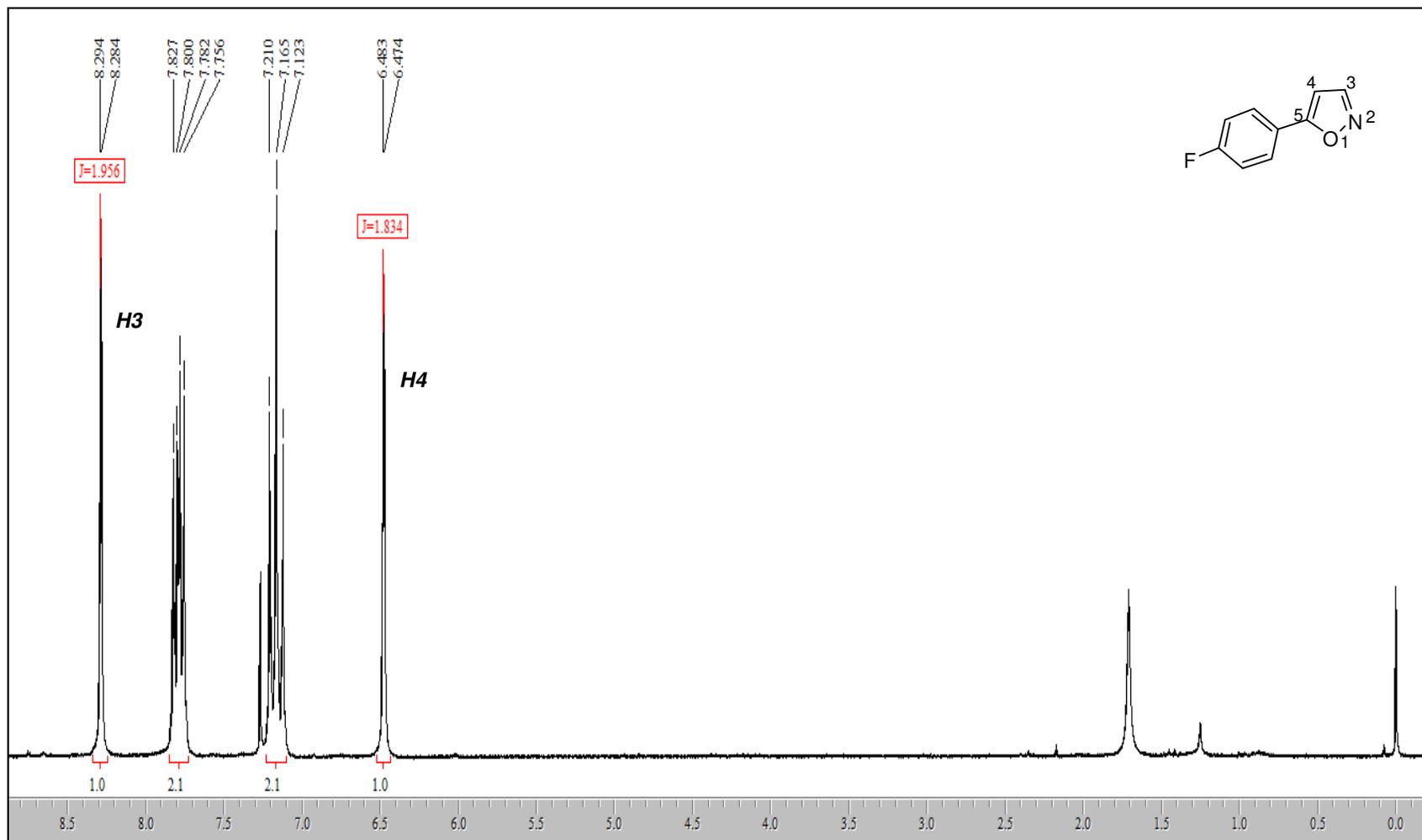


Figura 47. Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 .

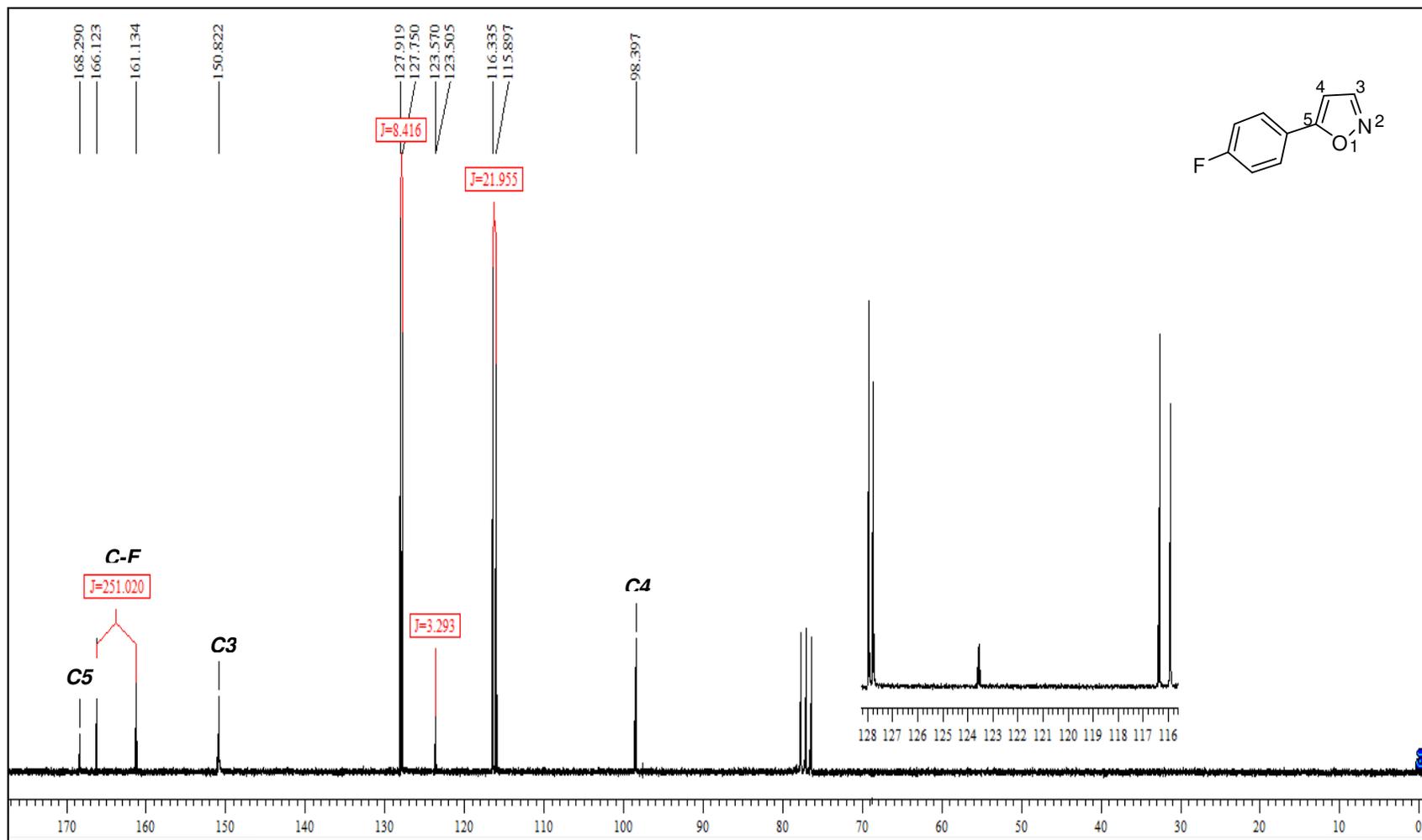


Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 .

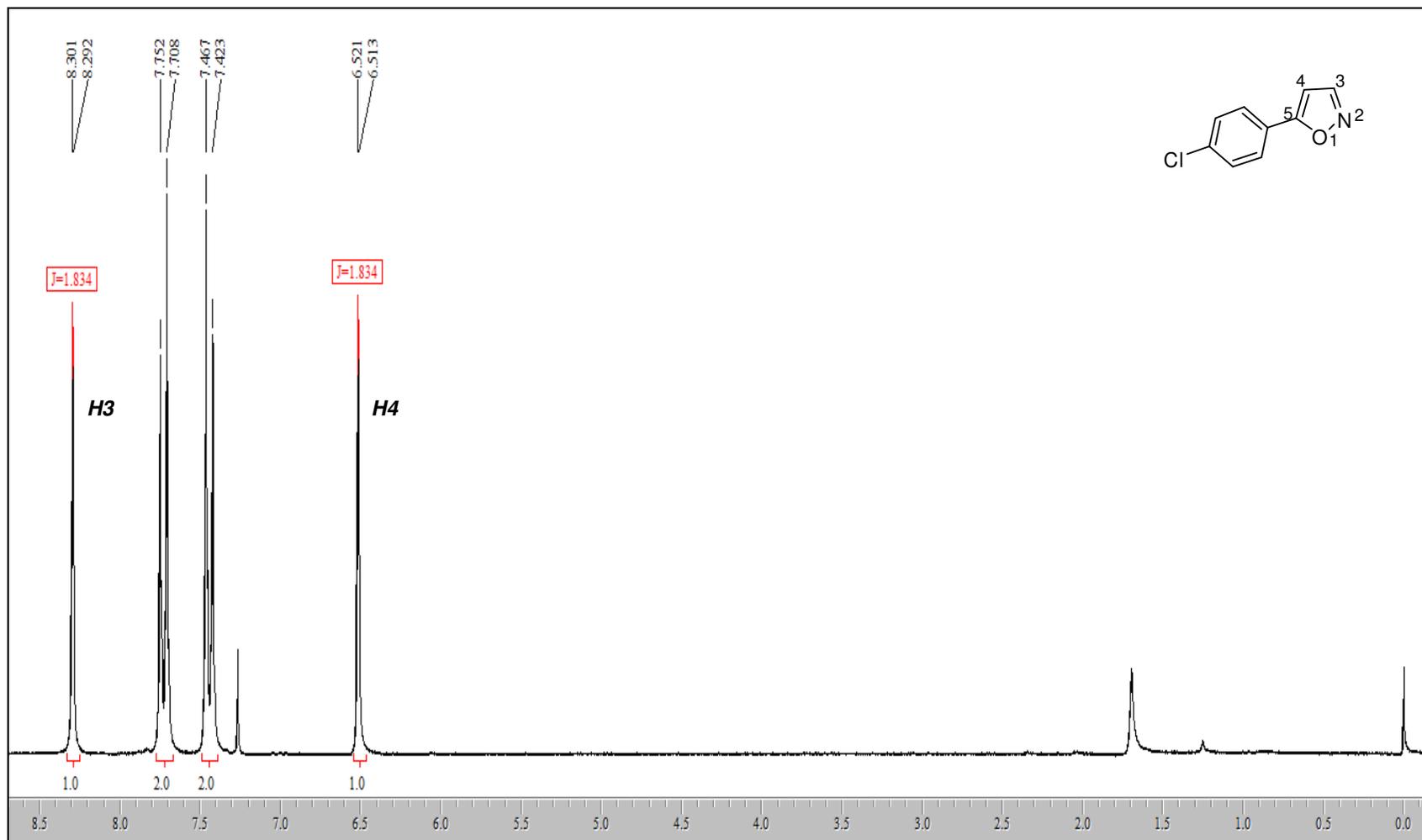


Figura 49. Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 .

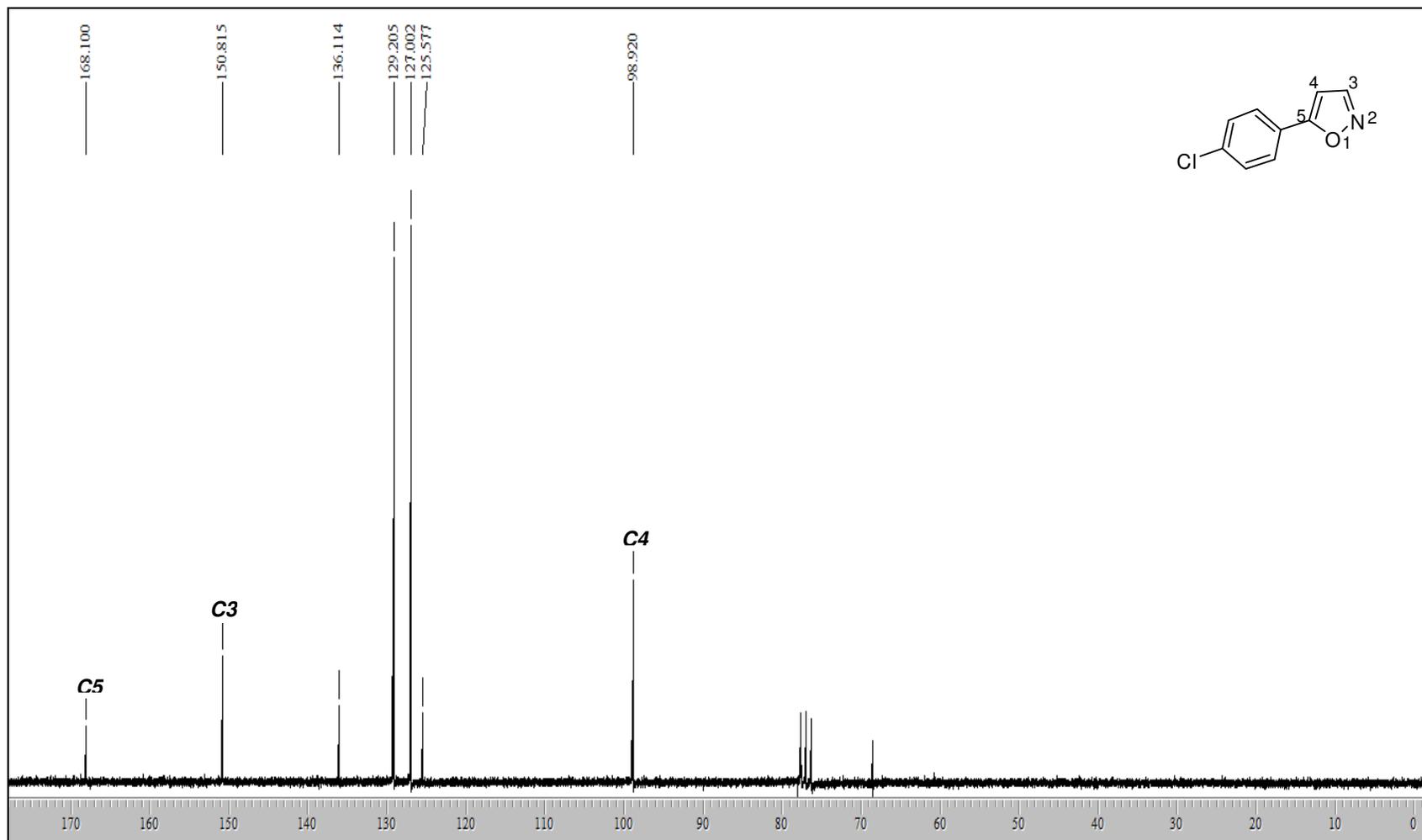


Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 .

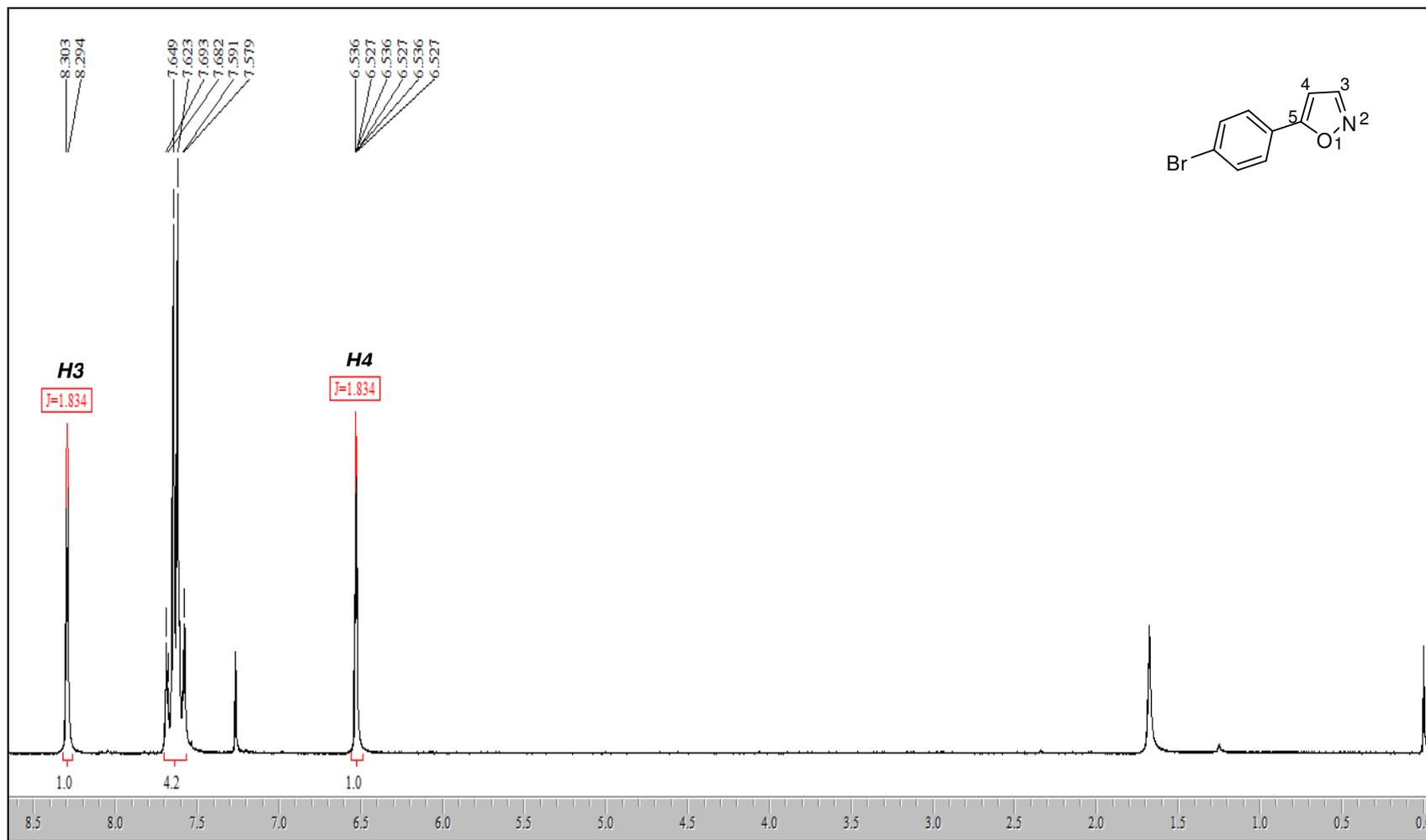


Figura 51. Espectro de RMN ^1H do composto **3g** em CDCl_3 .

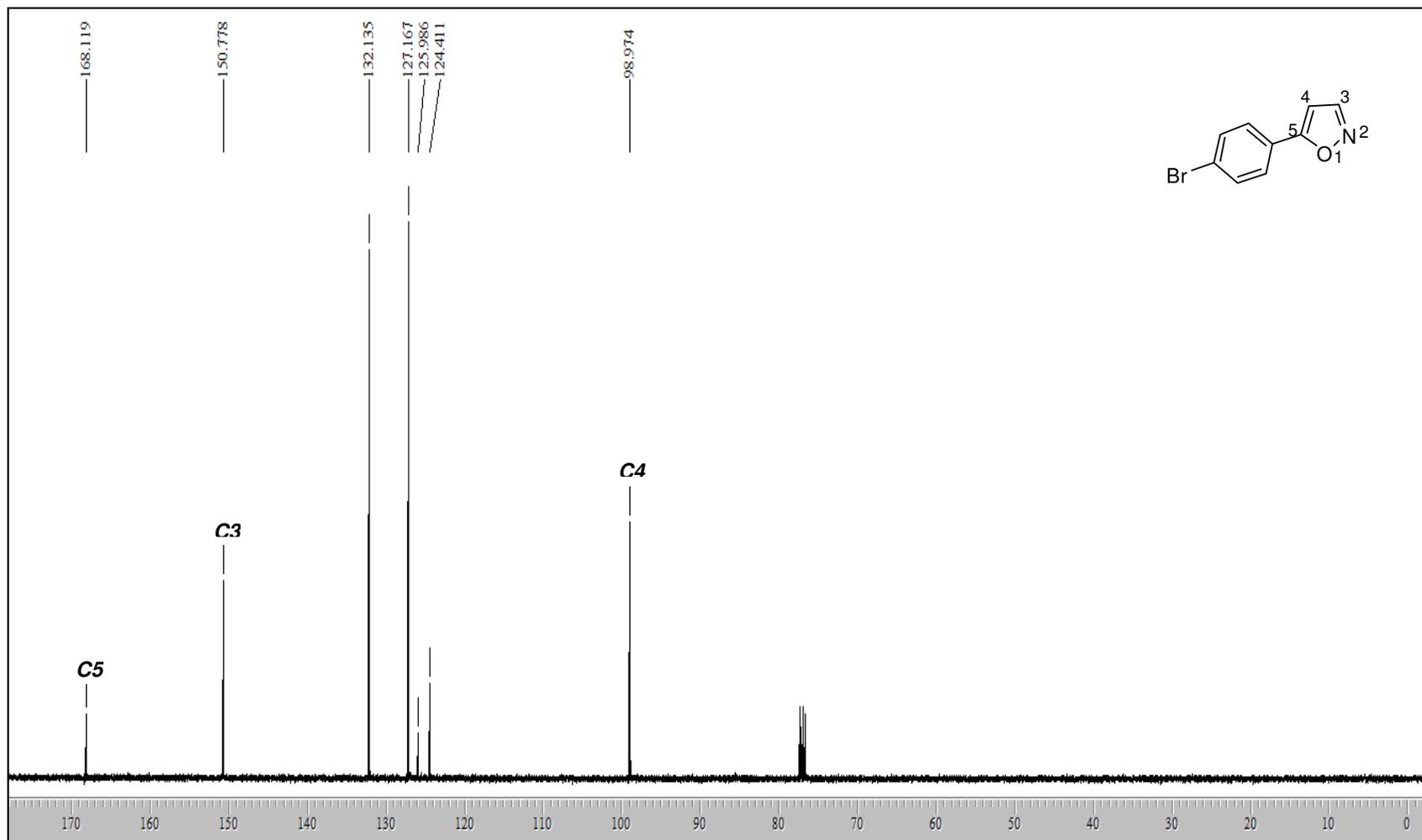


Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g** em CDCl_3 .

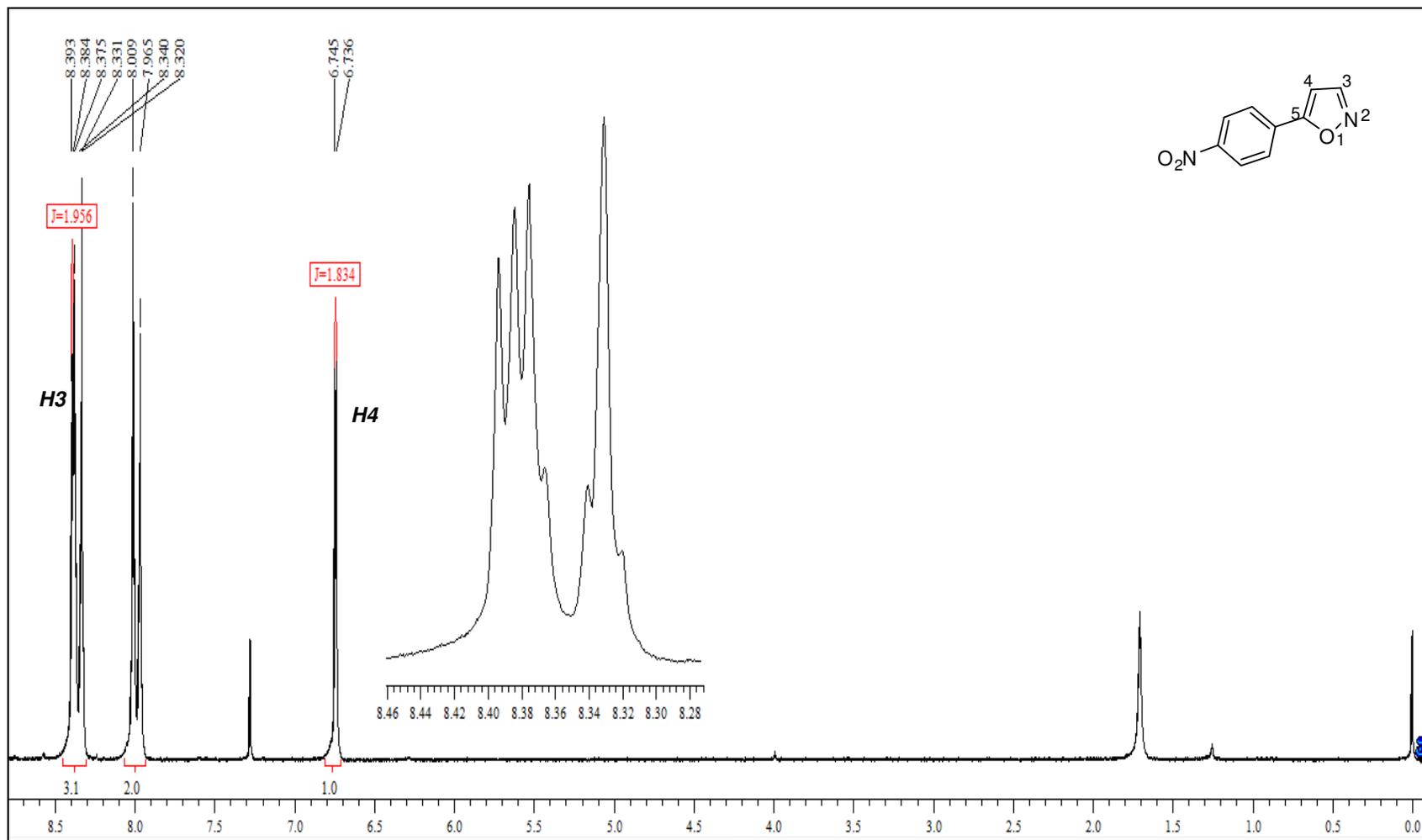


Figura 53. Espectro de RMN ^1H do composto **3h** em CDCl_3 .

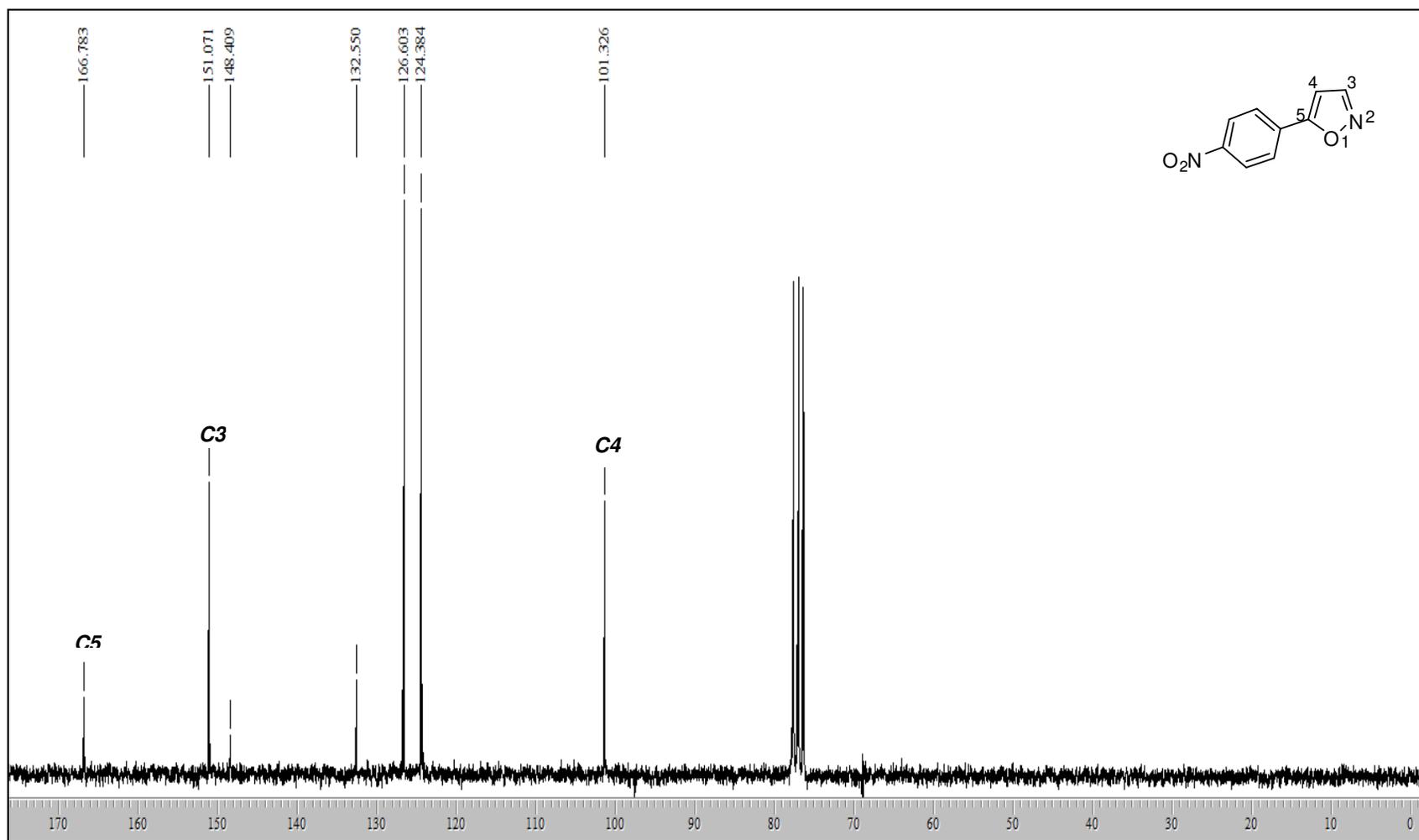


Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** em CDCl_3 .

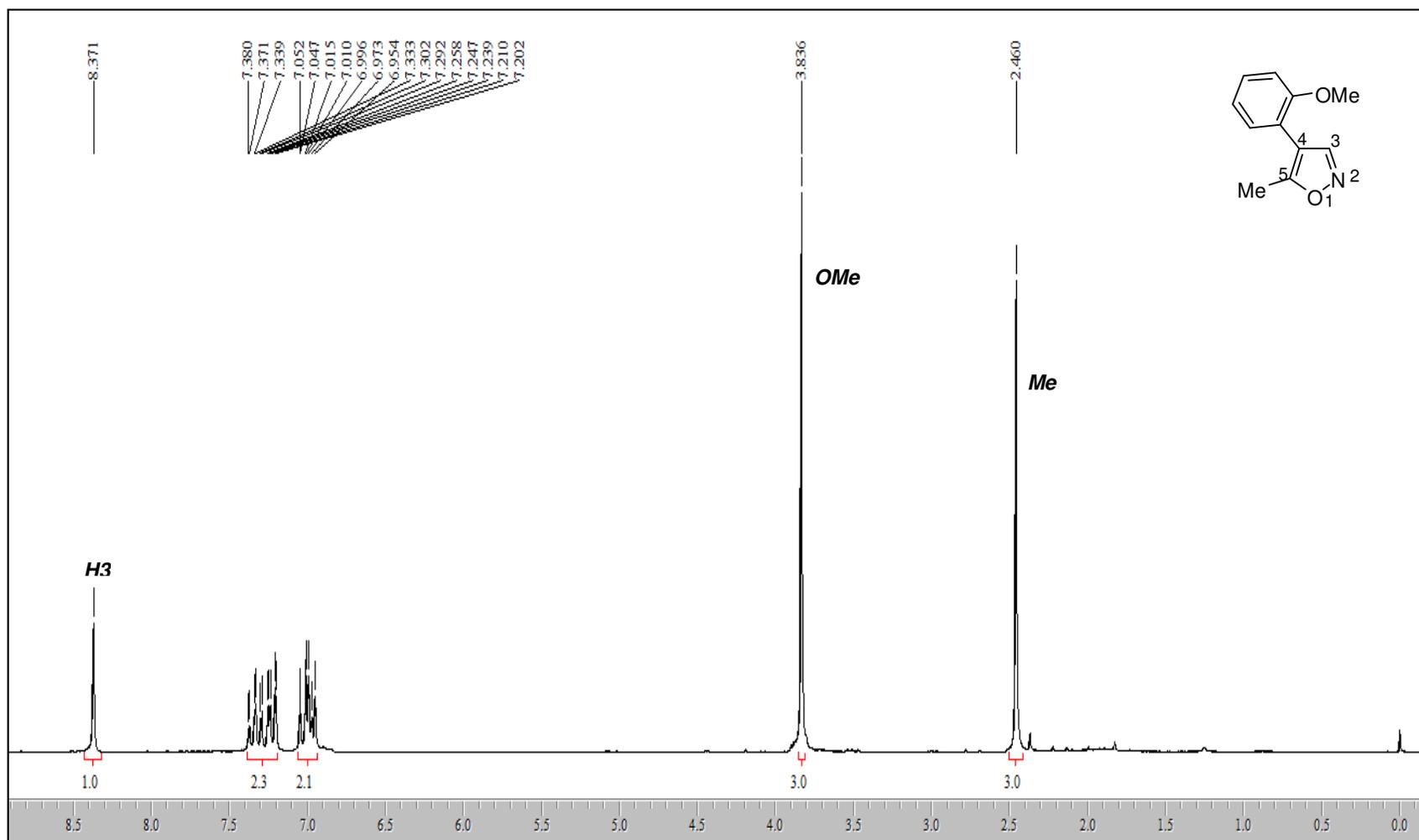


Figura 55. Espectro de RMN ^1H do composto **3i** em CDCl_3 .

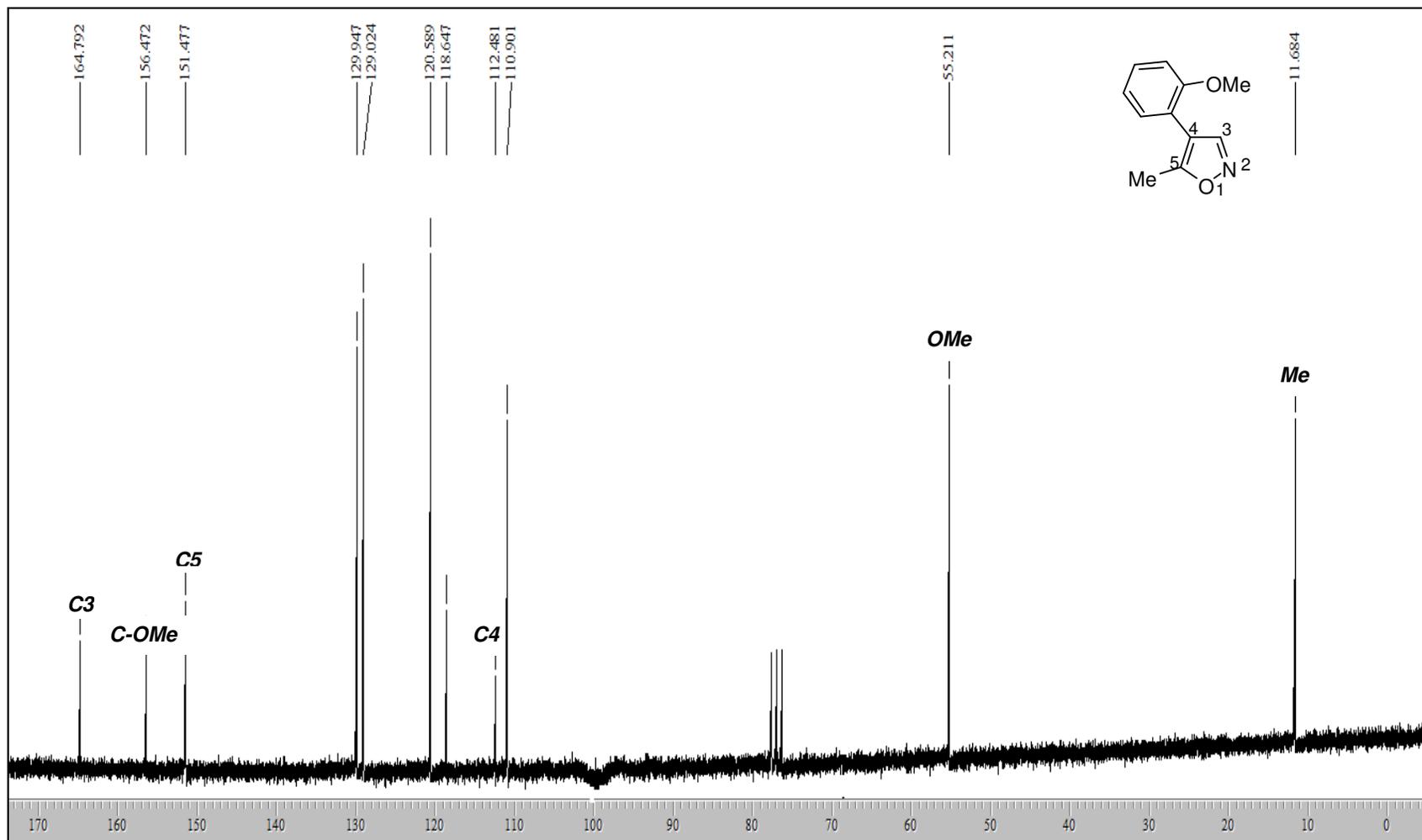


Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** em CDCl_3 .

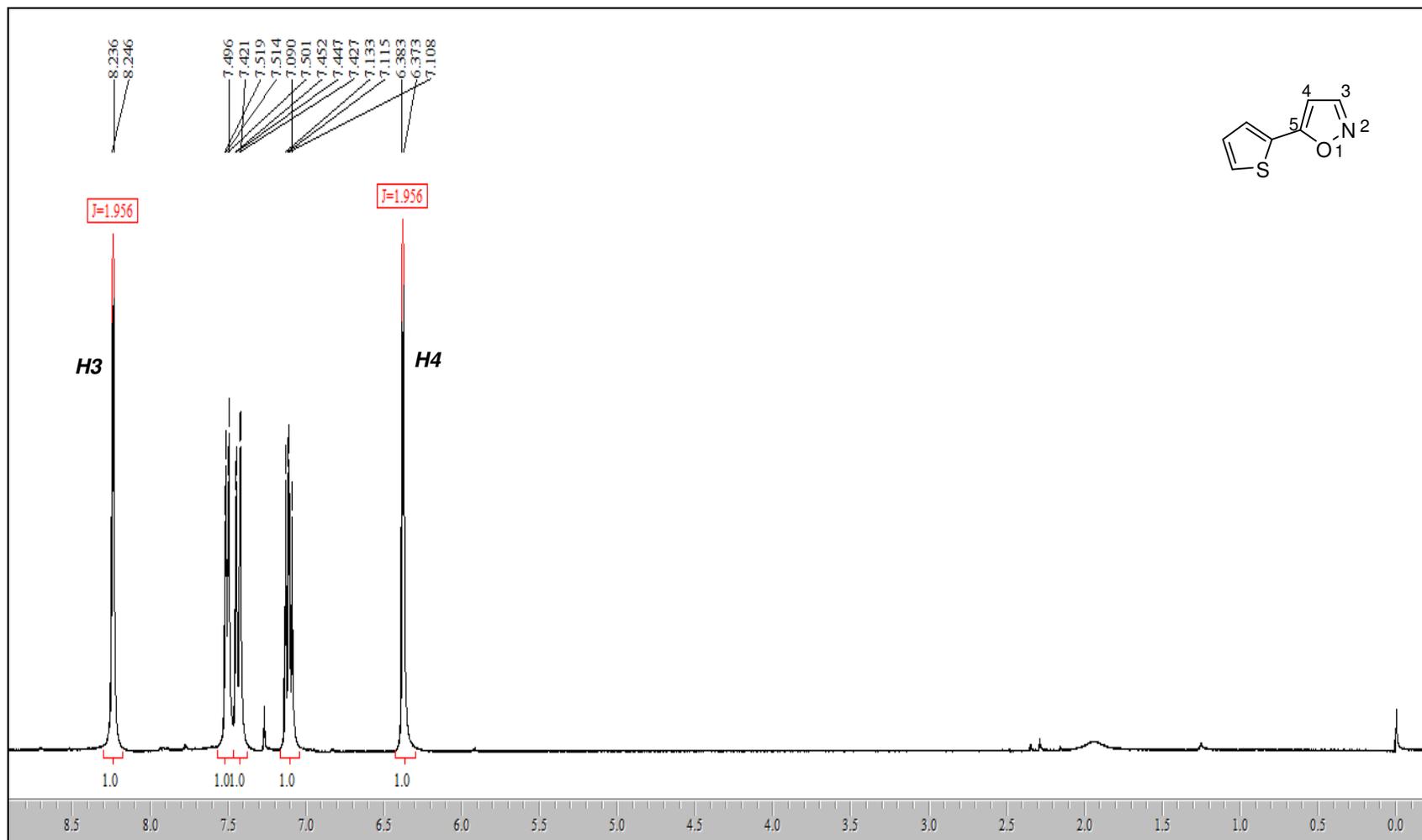


Figura 57. Espectro de RMN ^1H do composto **3j** em CDCl_3 .

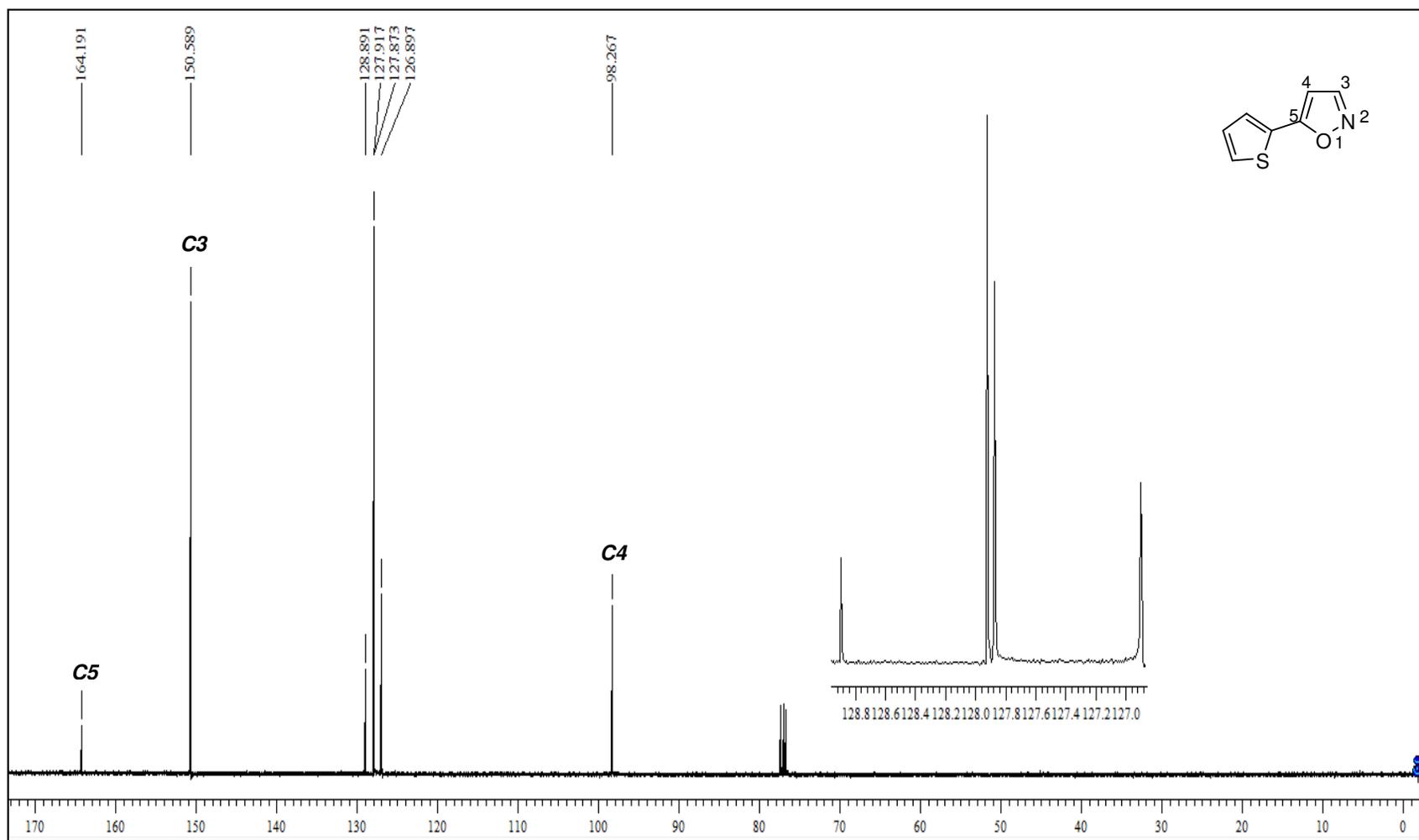


Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j** em CDCl_3 .

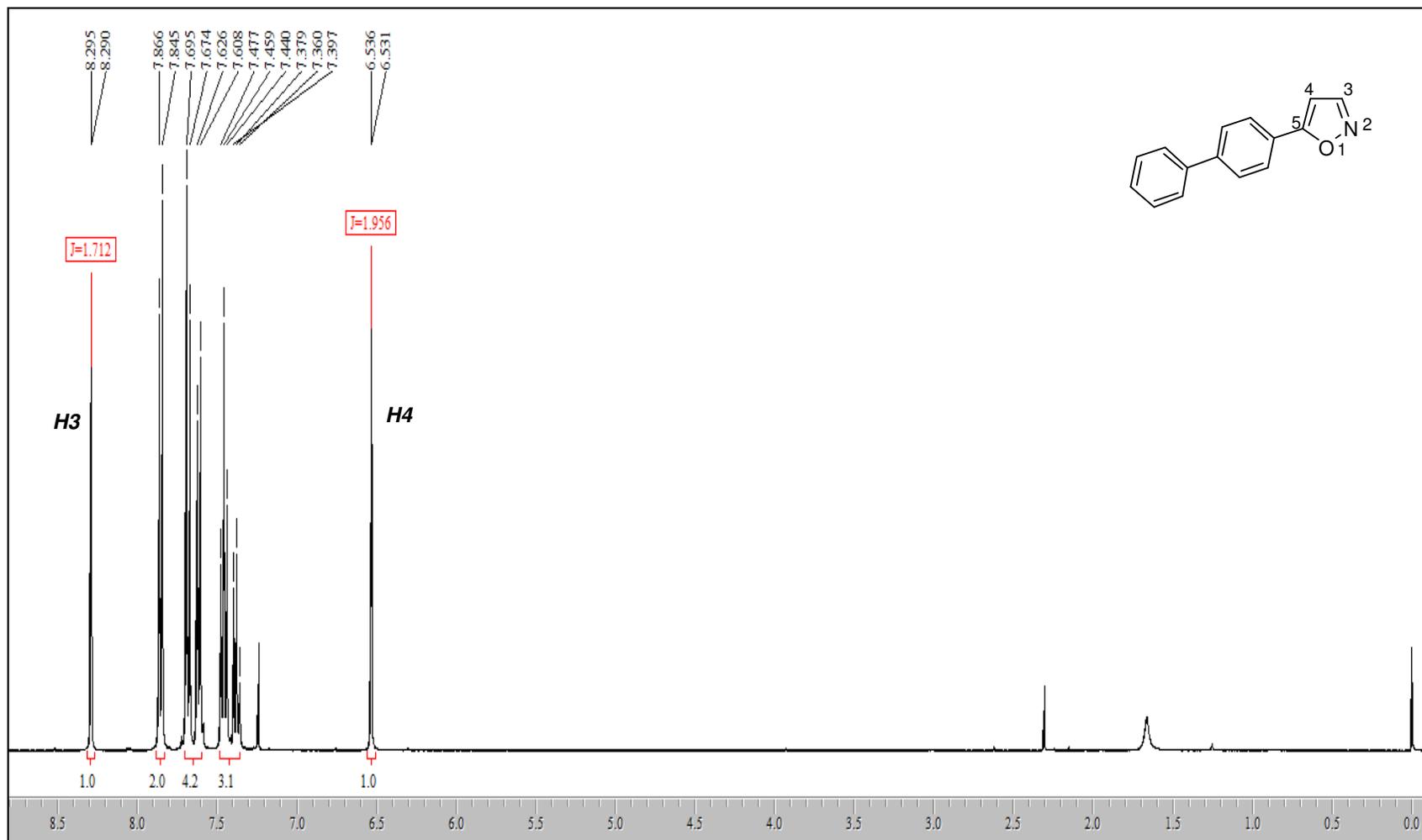


Figura 59. Espectro de RMN ^1H do composto **3m** em CDCl_3 .

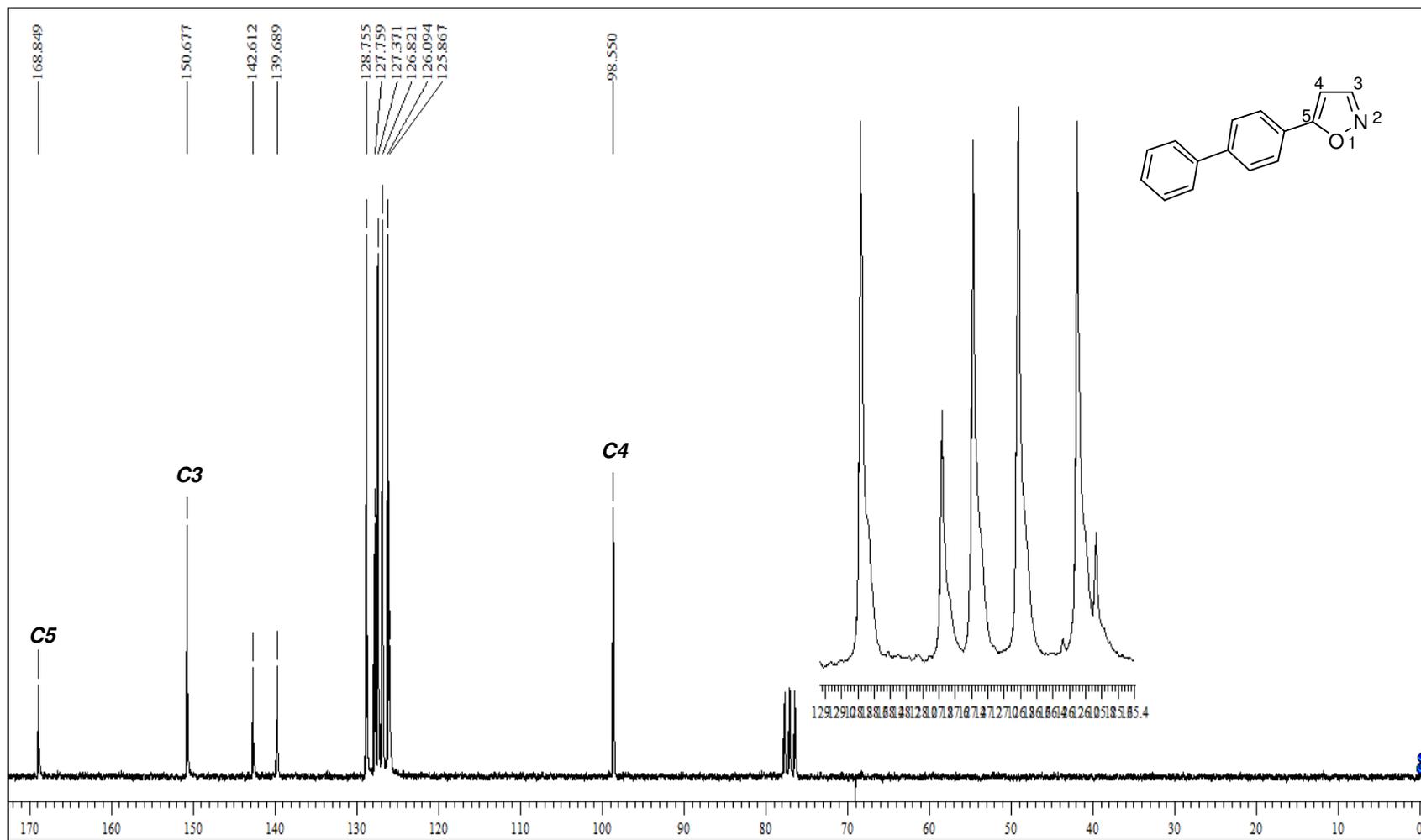


Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3m** em CDCl_3 .

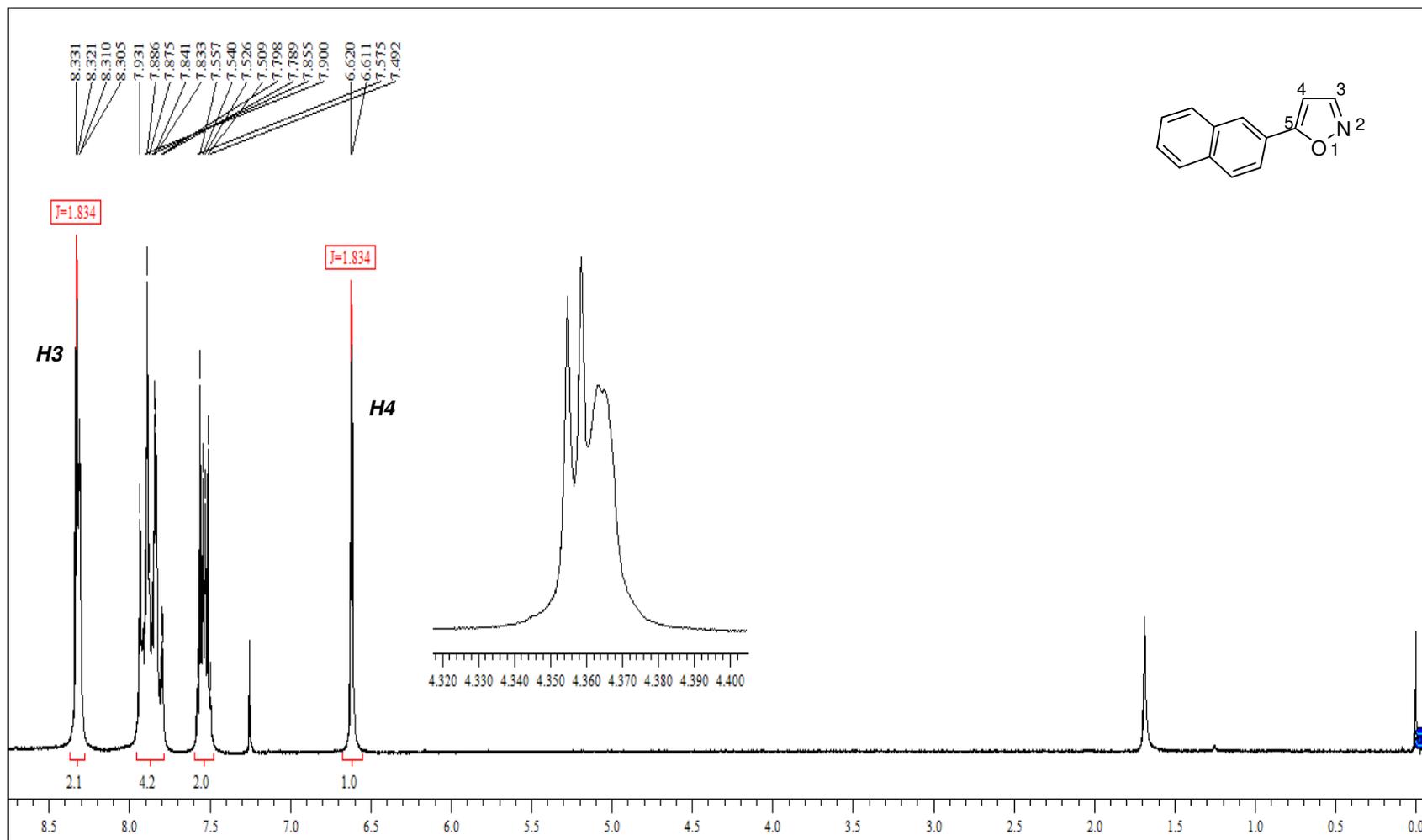


Figura 61. Espectro de RMN ^1H do composto **3n** em CDCl_3 .

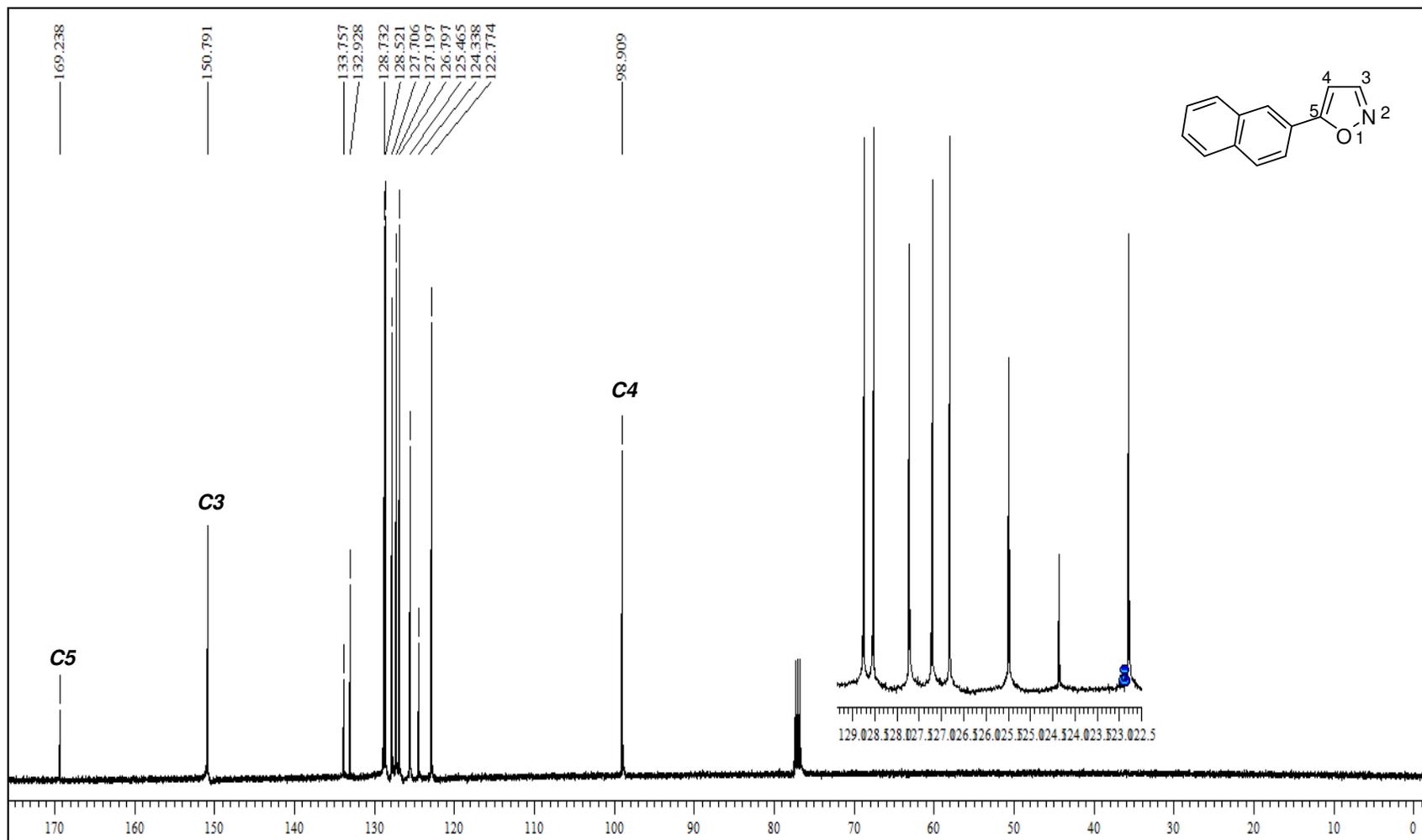


Figura 62. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3n** em CDCl_3 .

ANEXO 2

**Espectros de Massas dos Compostos Sintetizados nesta
Dissertação**

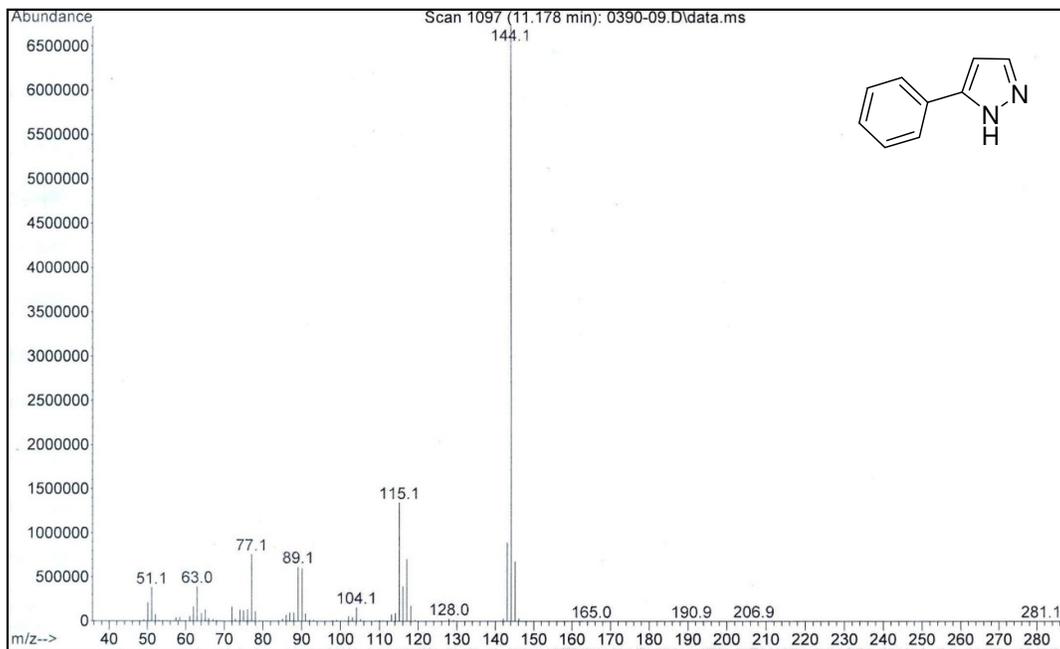


Figura 63. Espectro de massa do composto 2a.

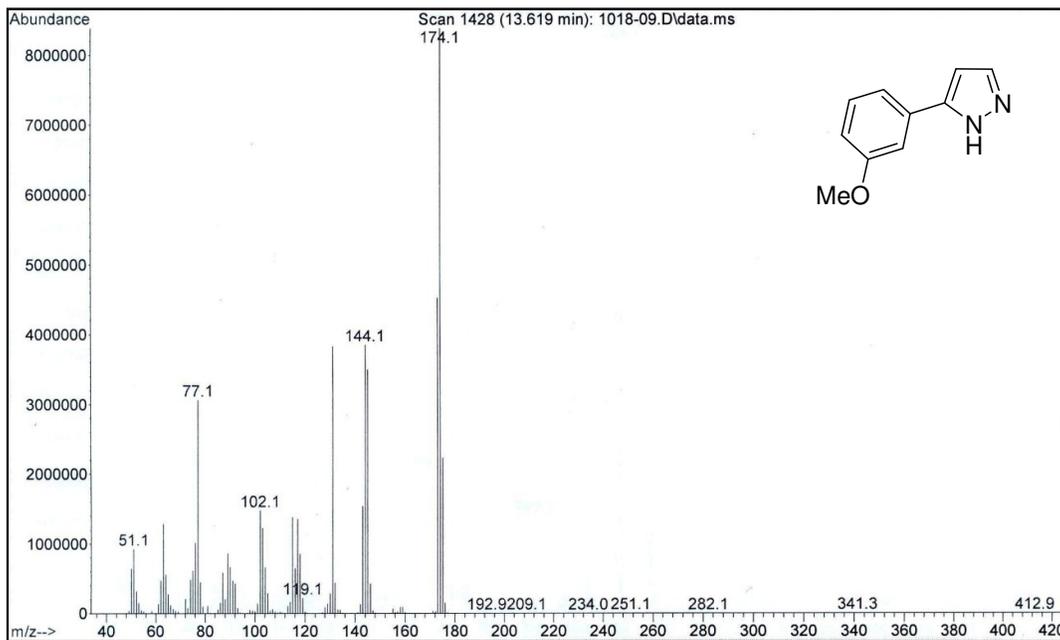


Figura 64. Espectro de massa do composto 2b.

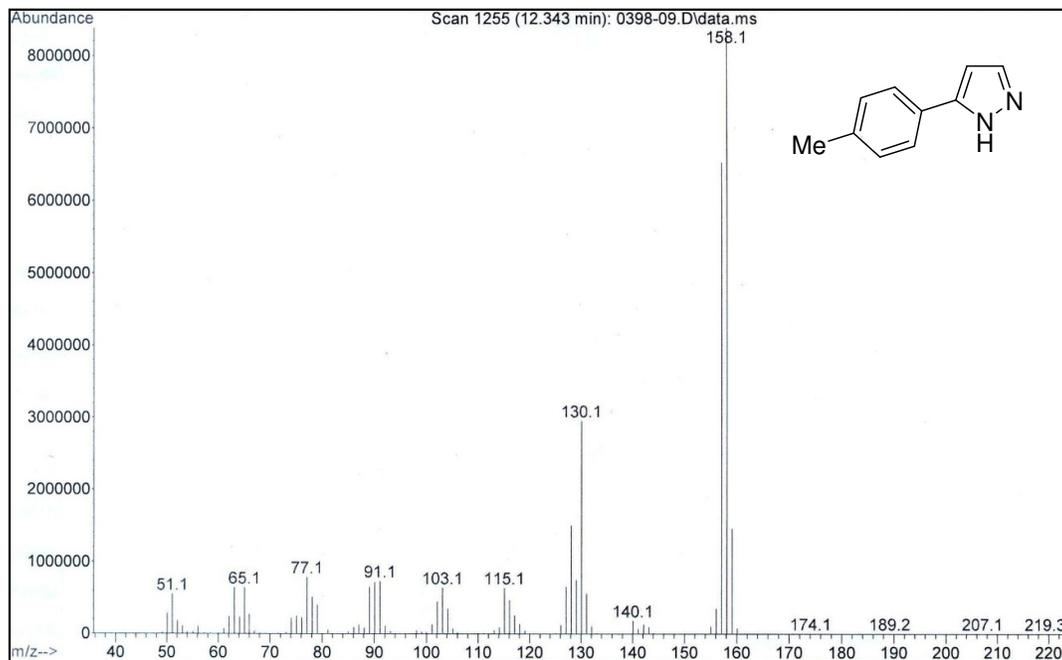


Figura 65. Espectro de massa do composto 2c.

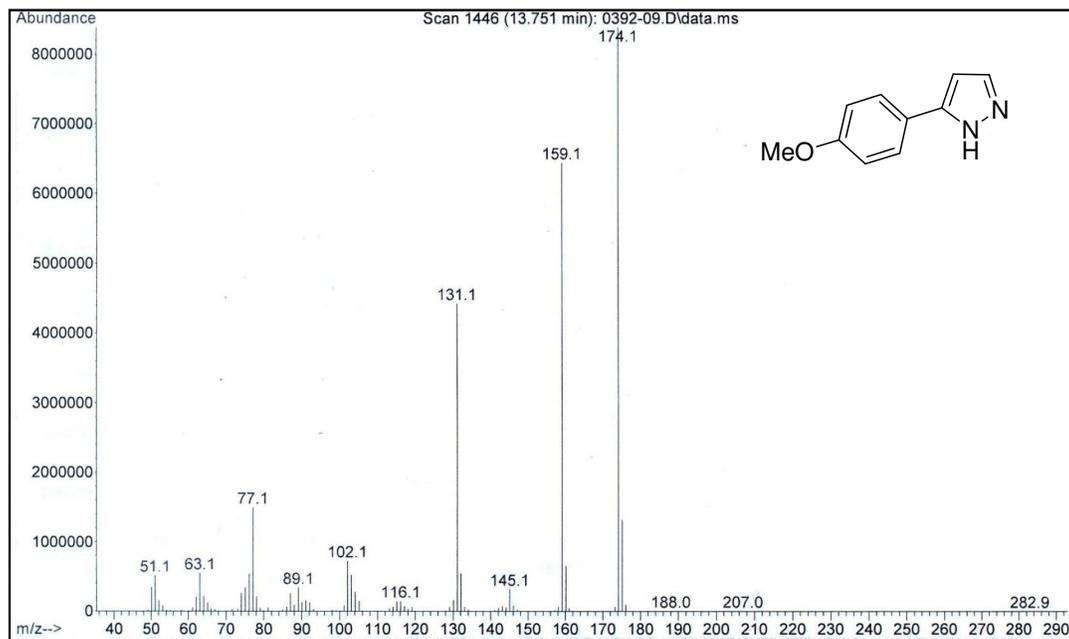


Figura 66. Espectro de massa do composto 2d.

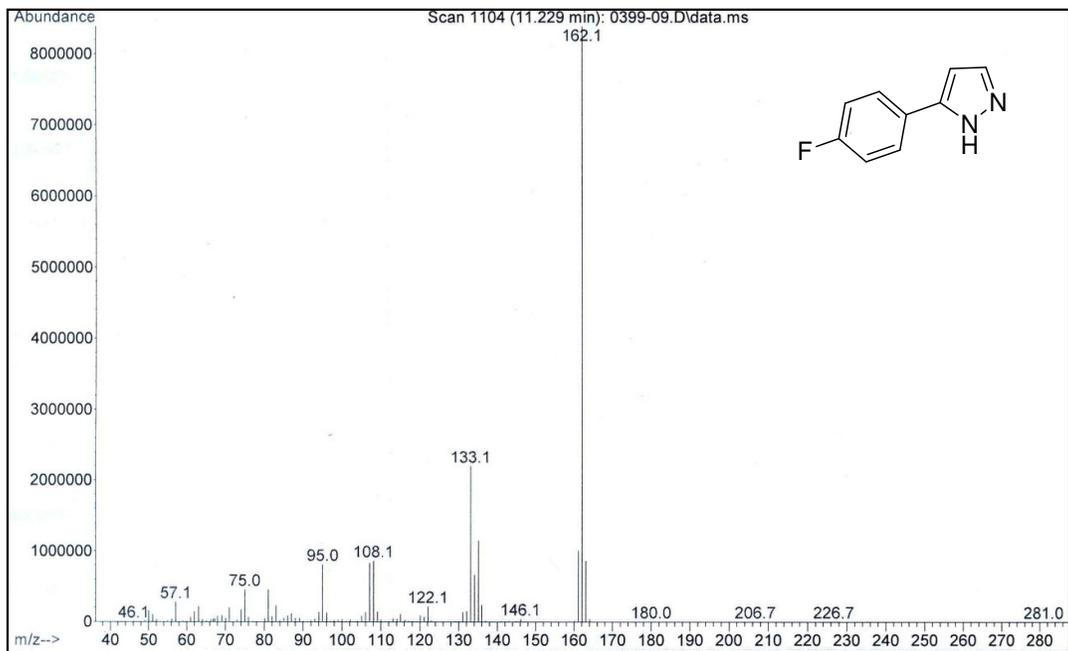


Figura 67. Espectro de massa do composto 2e.

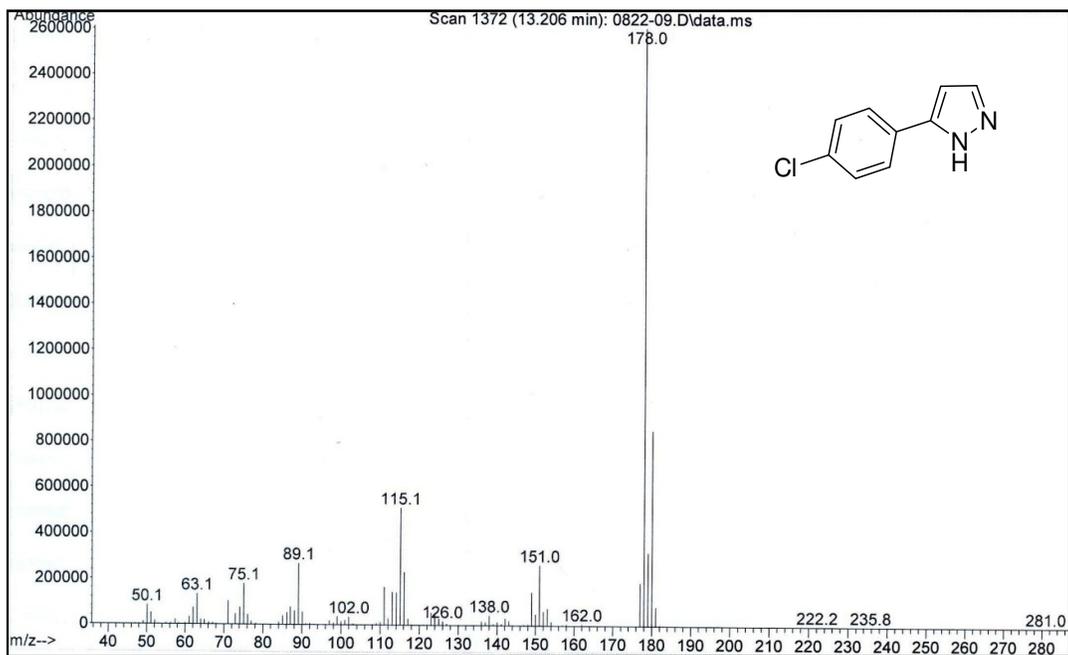


Figura 68. Espectro de massa do composto 2f.

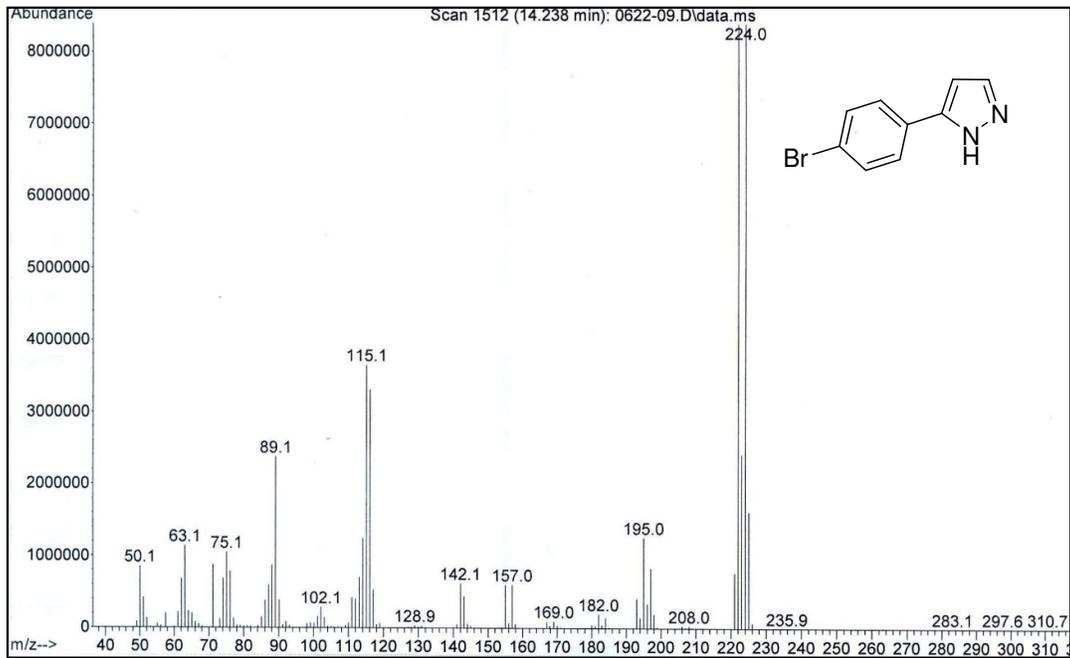


Figura 69. Espectro de massa do composto 2g.

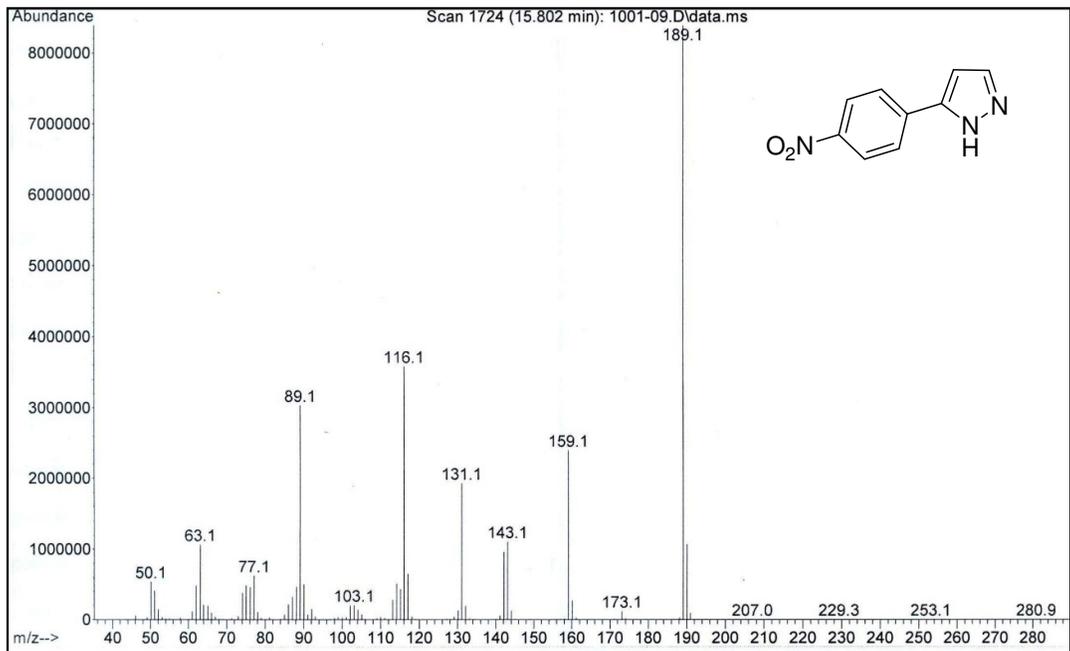


Figura 70. Espectro de massa do composto 2h.

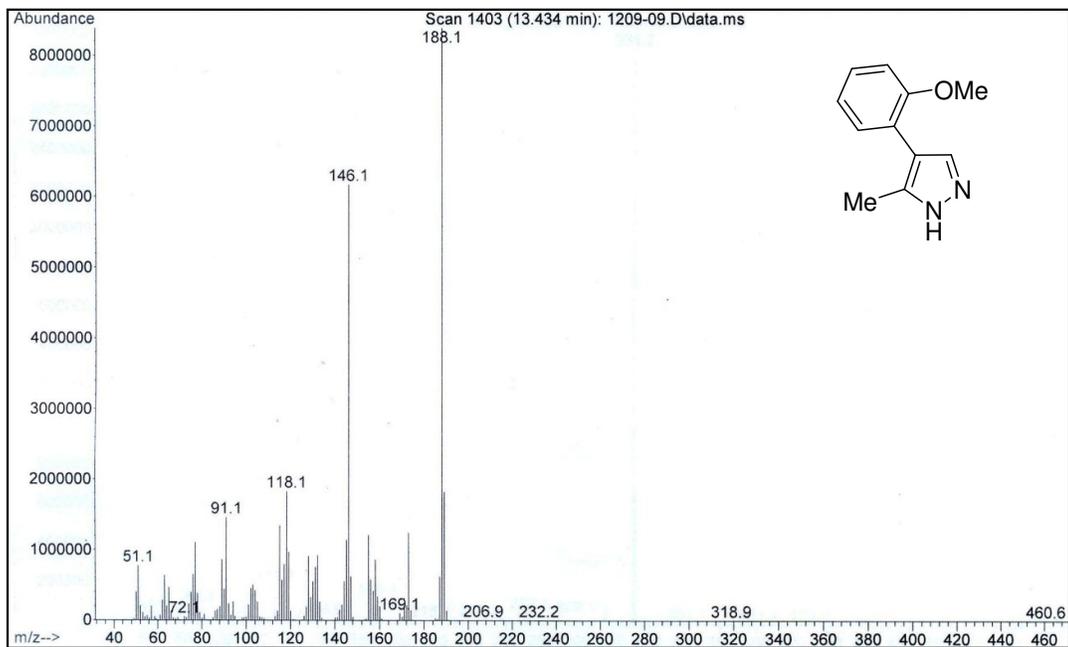


Figura 71. Espectro de massa do composto 2i.

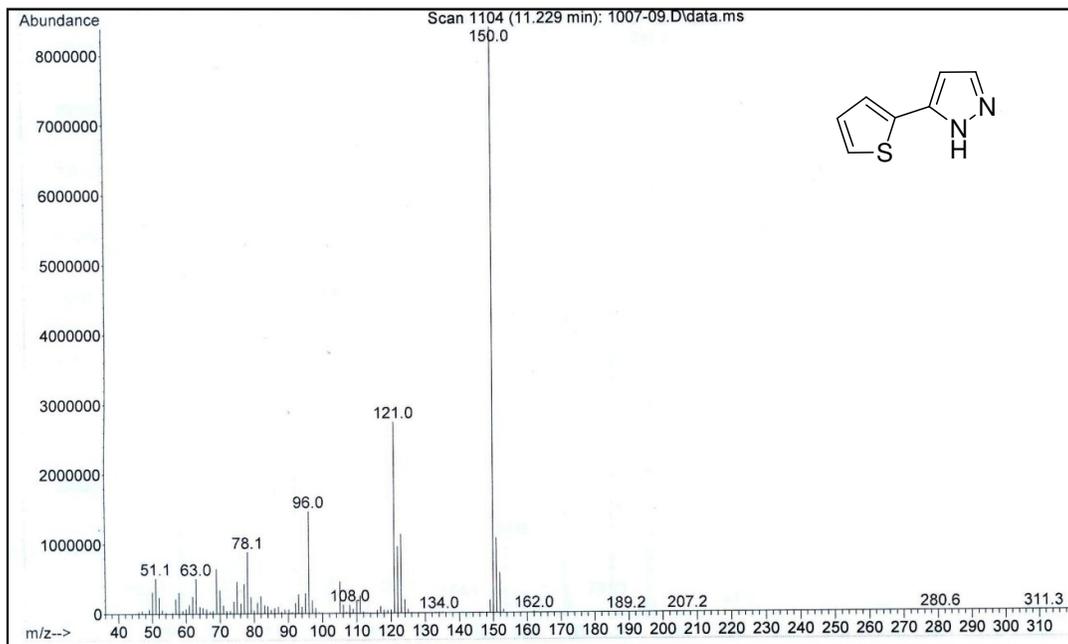


Figura 72. Espectro de massa do composto 2j.

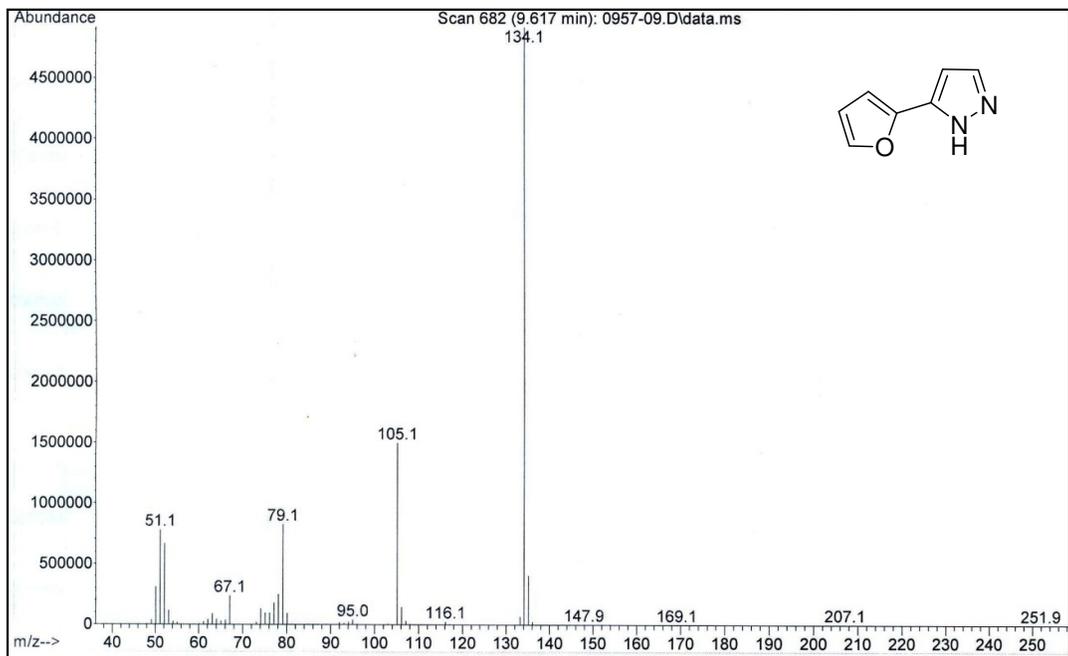


Figura 73. Espectro de massa do composto 2k.

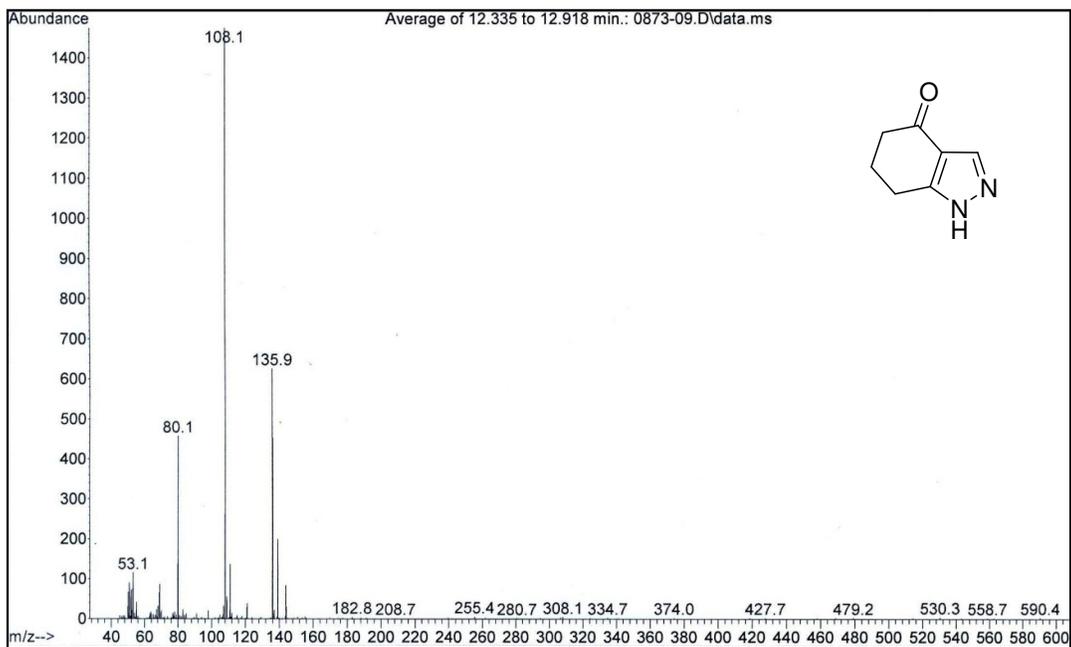


Figura 74. Espectro de massa do composto 2l.

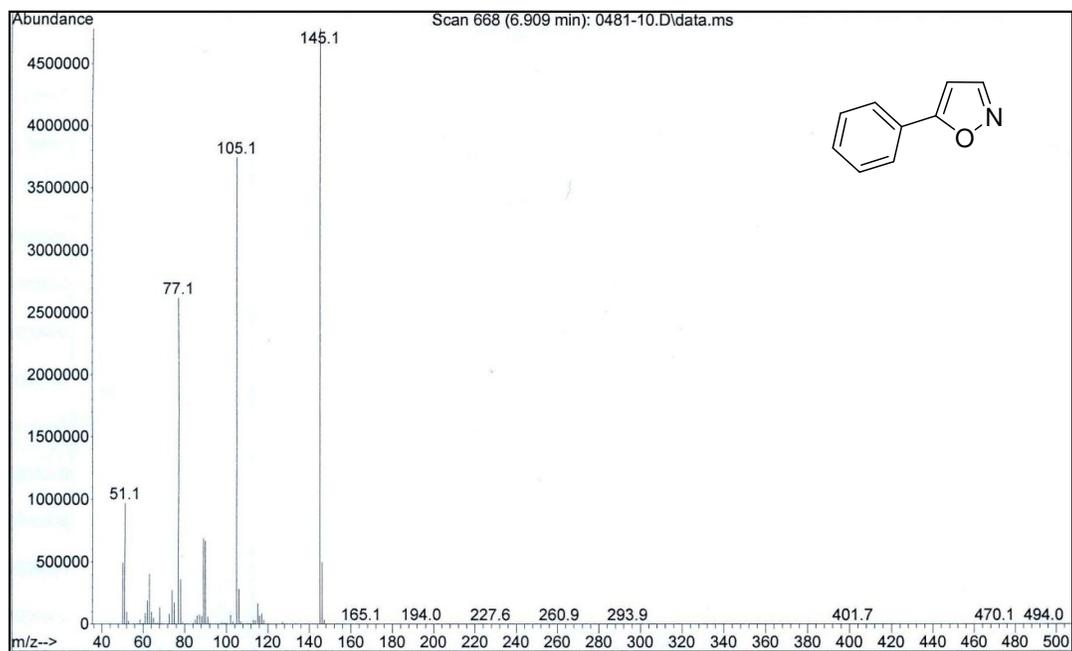


Figura 75. Espectro de massa do composto 3a.

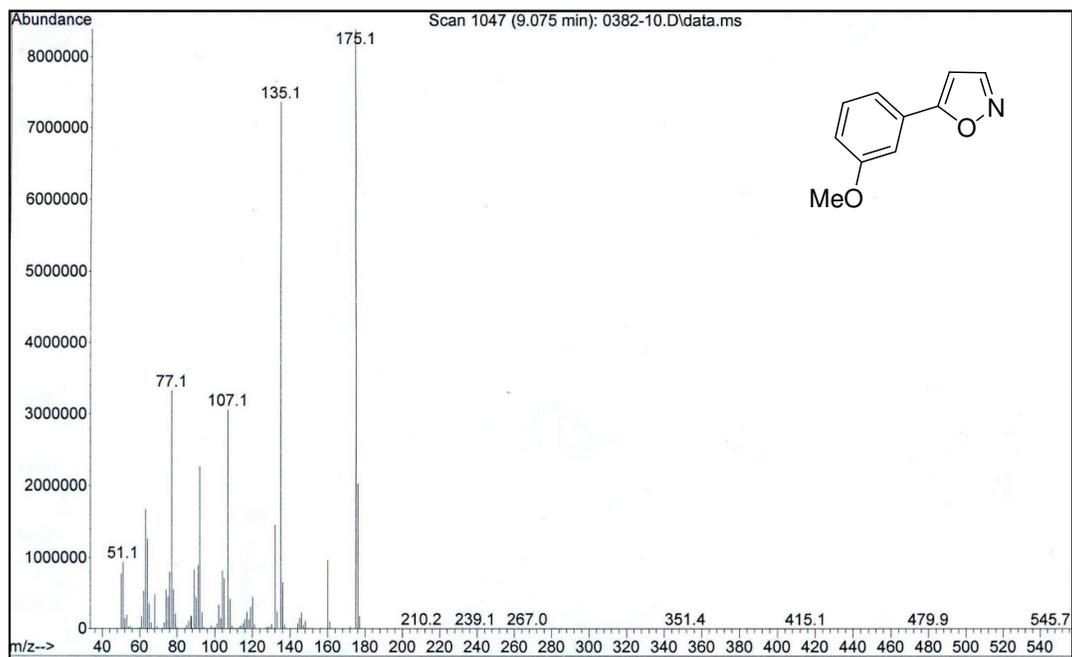


Figura 76. Espectro de massa do composto 3b.

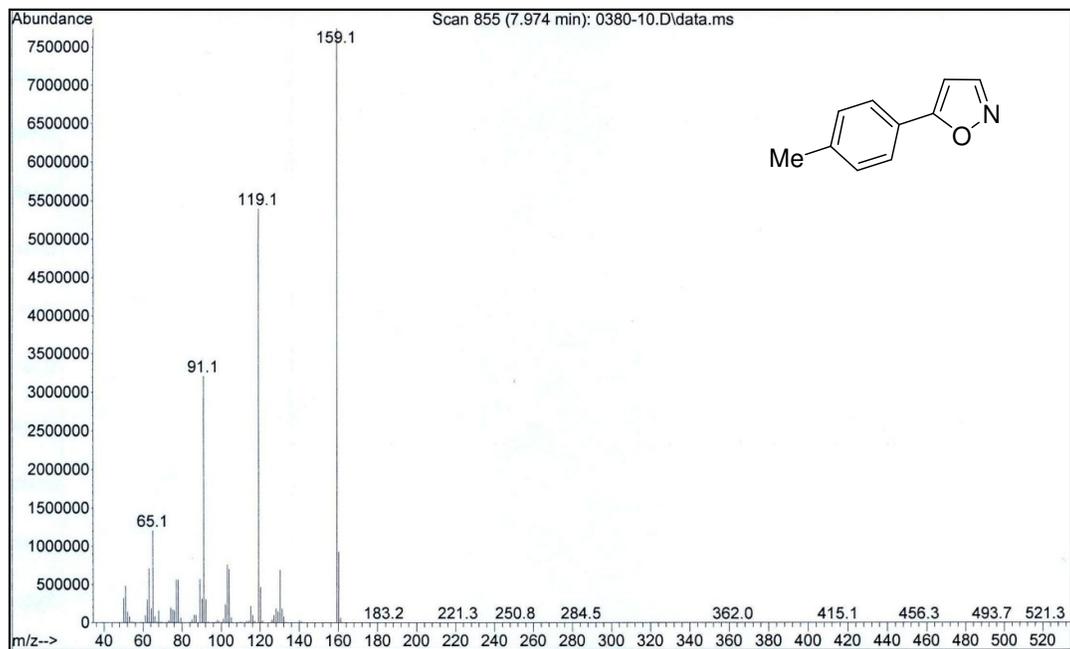


Figura 77. Espectro de massa do composto 3c.

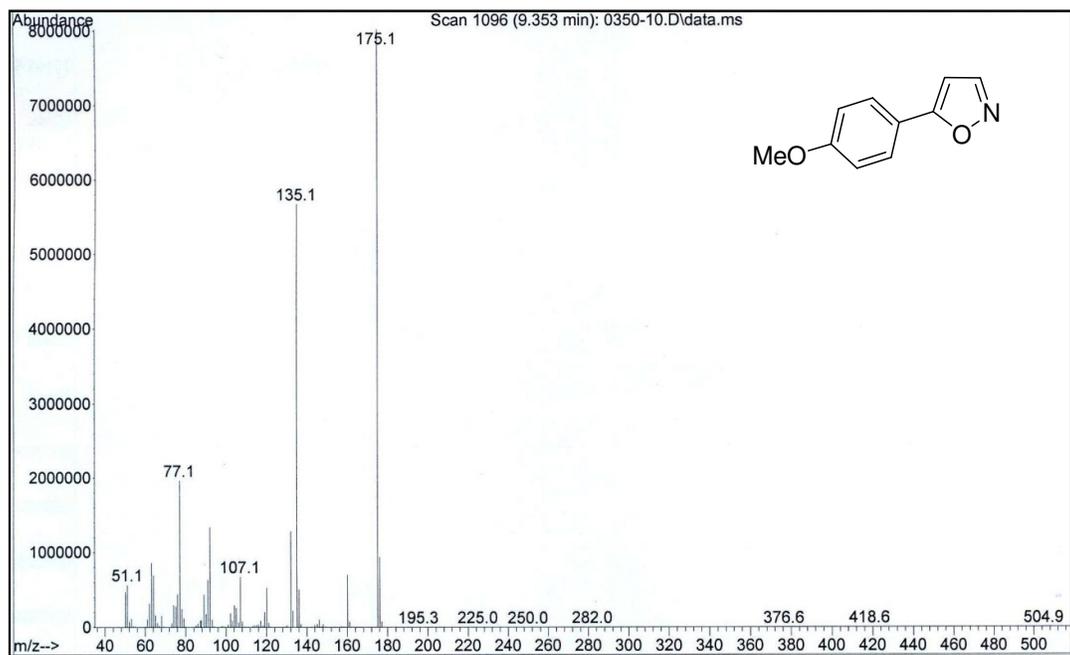


Figura 78. Espectro de massa do composto 3d.

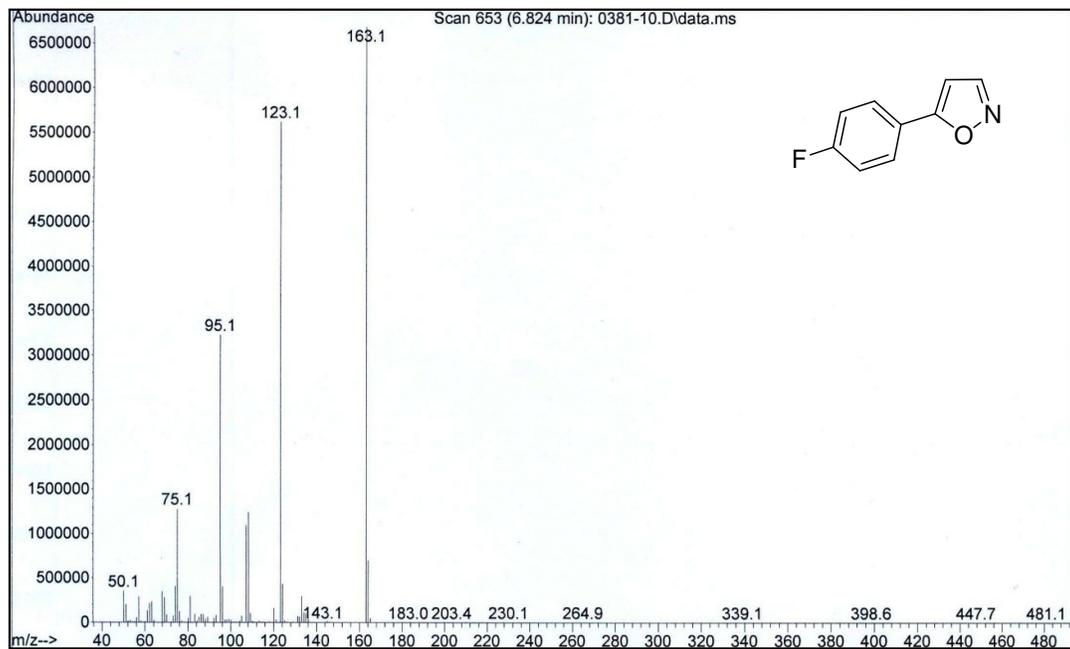


Figura 79. Espectro de massa do composto 3e.

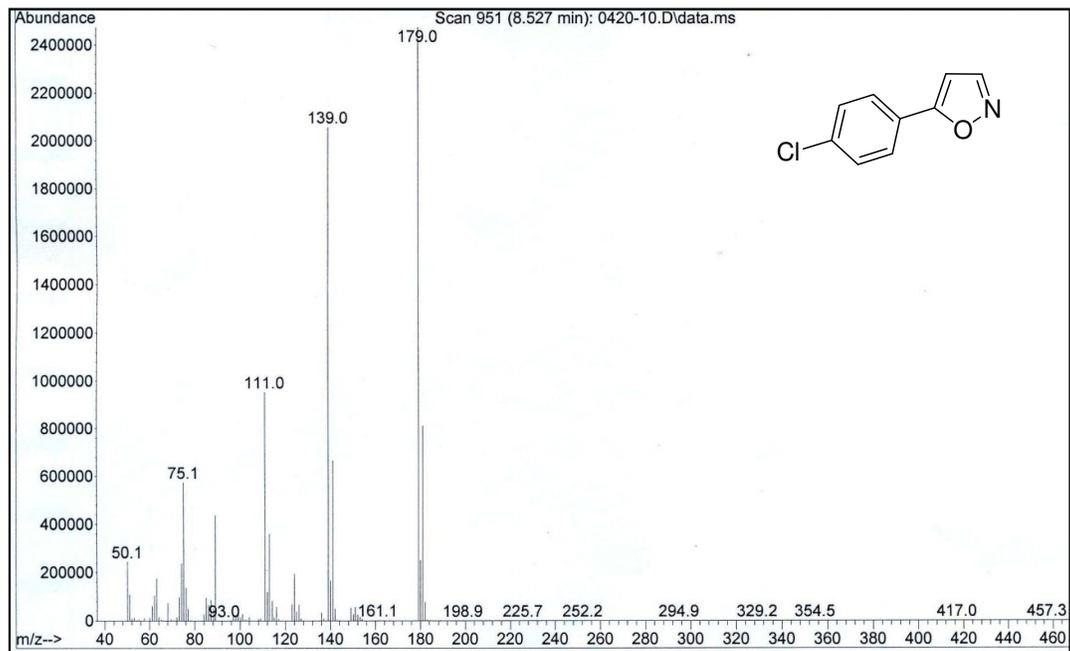


Figura 80. Espectro de massa do composto 3f.

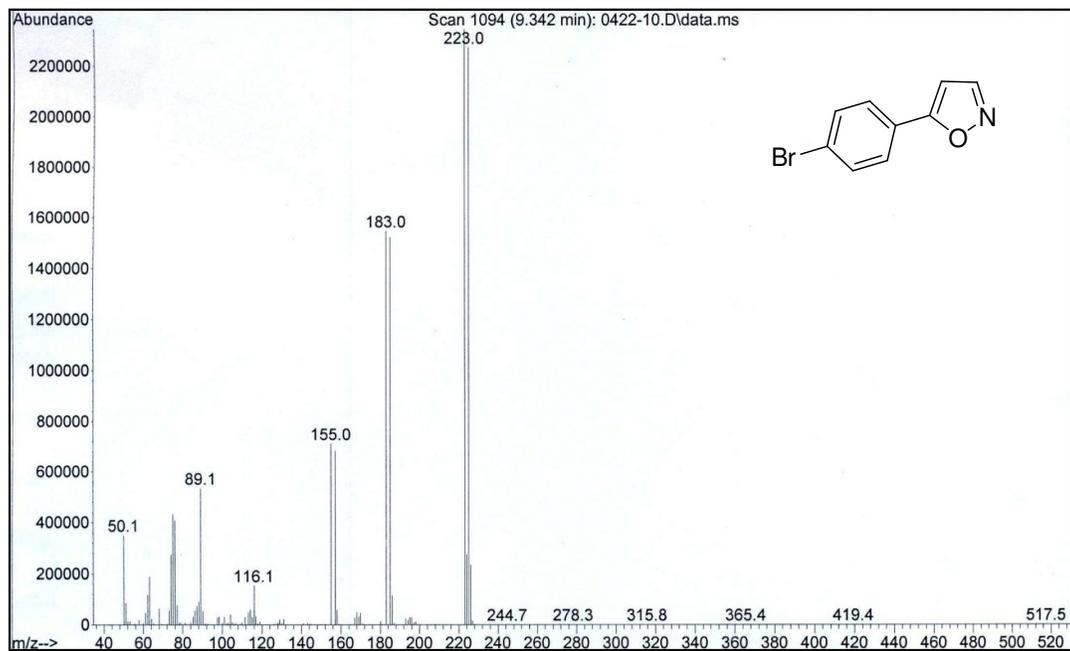


Figura 81. Espectro de massa do composto 3g.

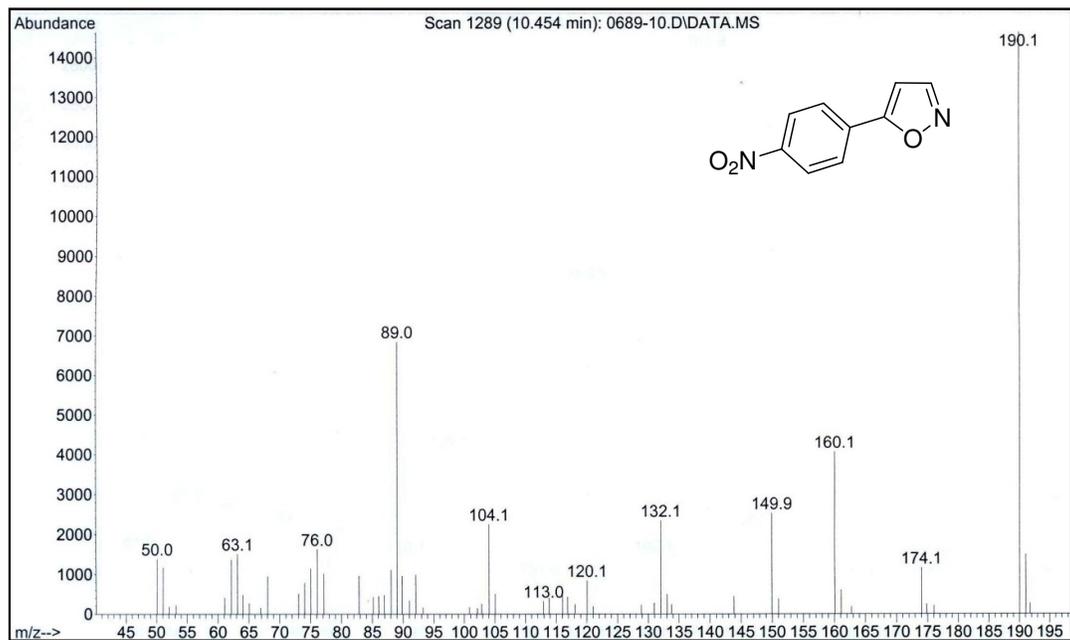


Figura 82. Espectro de massa do composto 3h.

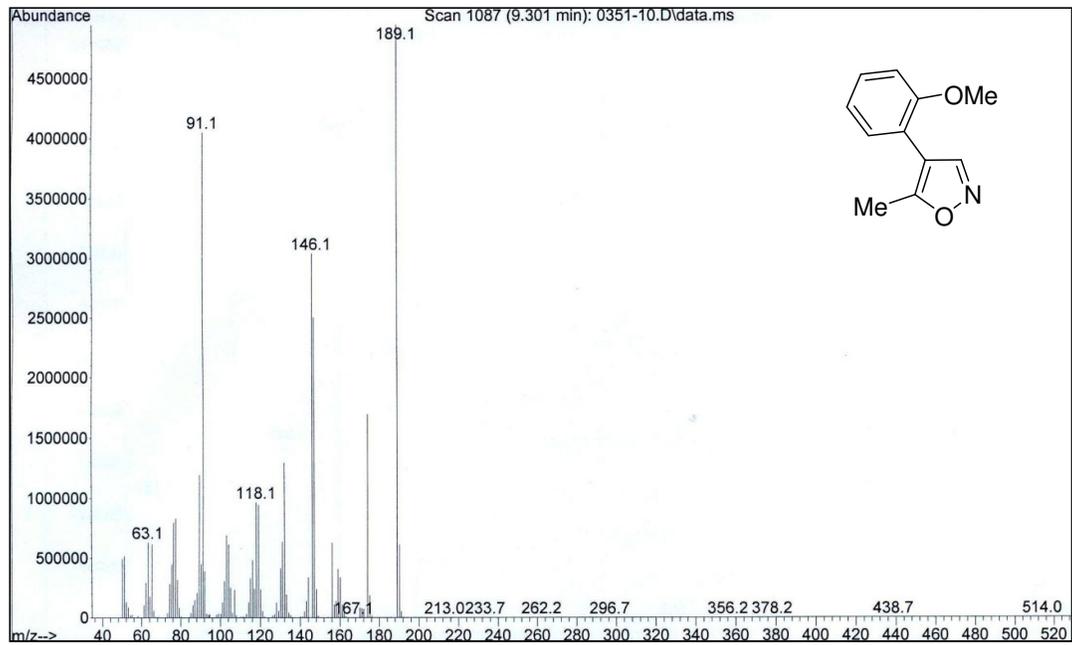


Figura 83. Espectro de massa do composto 3i.

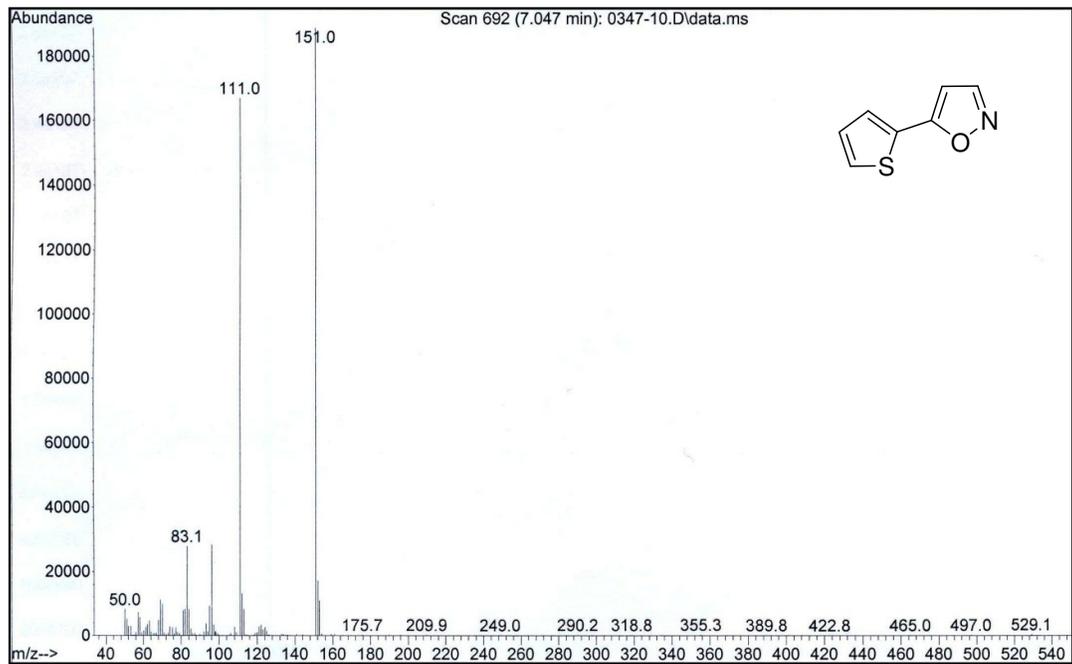


Figura 84. Espectro de massa do composto 3j.

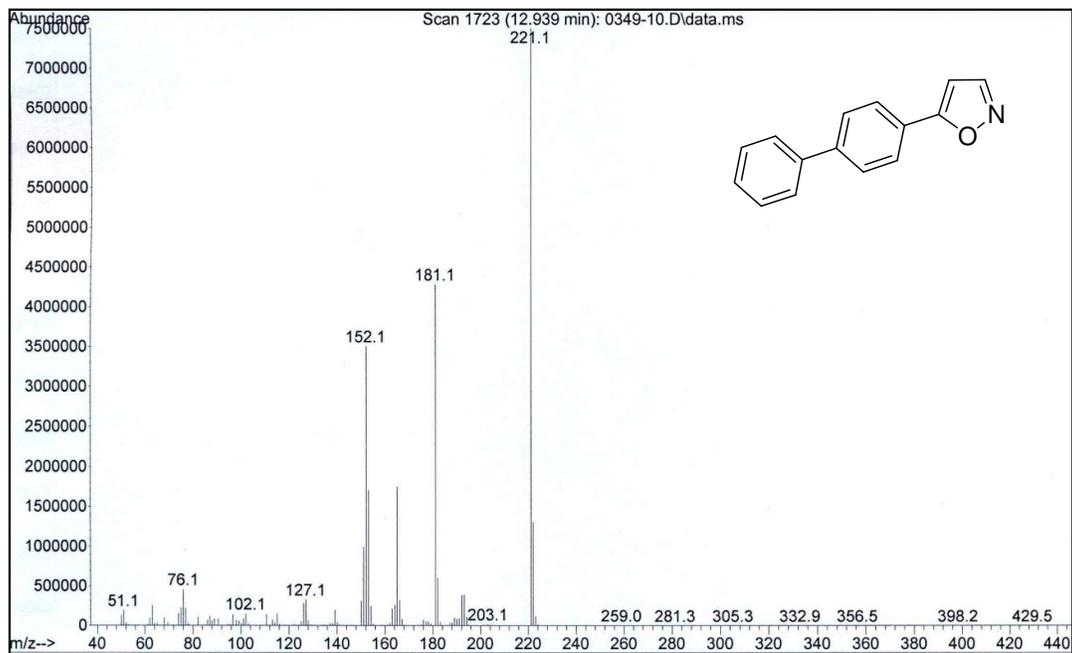


Figura 85. Espectro de massa do composto 3m.

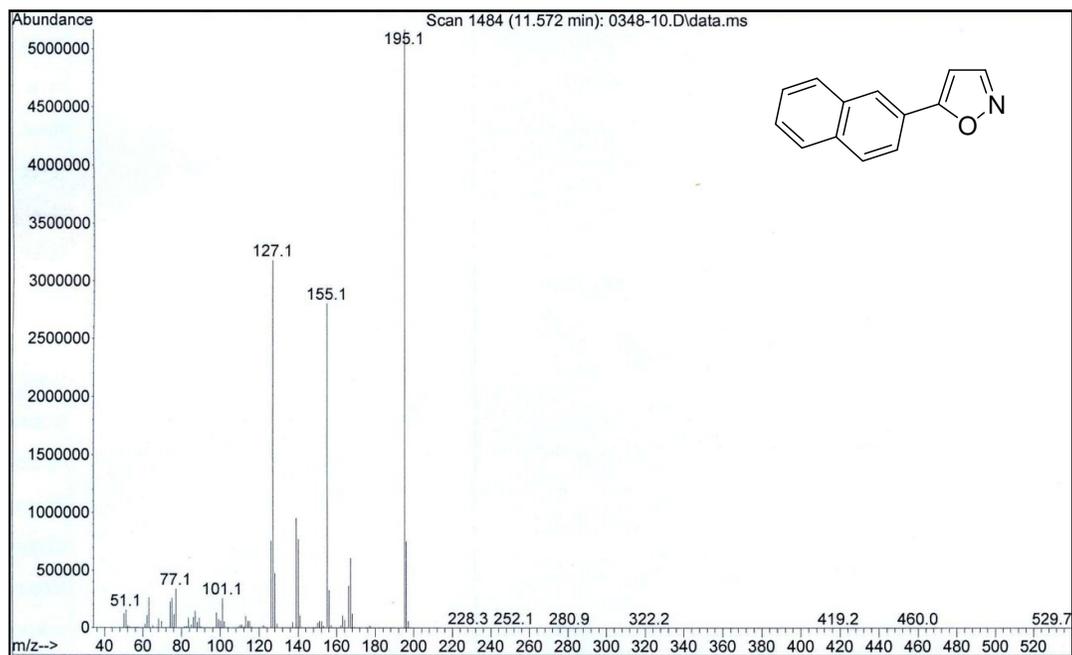


Figura 86. Espectro de massa do composto 3n.

ANEXO 3

**Dados cristalográficos e parâmetros geométricos das estruturas do
NH-pirazol 2d e do isoxazol 3n sintetizados nessa dissertação**

Tabela 20. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas dos compostos **2d** e **3n**.

	Composto 2d	Composto 3n
Formula molecular	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	C ₁₃ H ₉ N O
Peso molecular (g)	348,40	195,21
Temperatura (K)	293(2)	296(2)
Hábito (cristal)	Bloco	Bloco
Cor (cristal)	Incolor	Incolor
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	C2/c	P2 ₁ /c
Parâmetros de cela		
a (Å)	15,6368(3)	21,8064(8)
b (Å)	14,8553(3)	5,9480(2)
c (Å)	16,4619(3)	7,4737(3)
α (°)	90	90
β (°)	106,0110(10)	94,636(2)
γ (°)	90	90
V (Å ³)	3675,59(12)	966,20(6)
Z	8	4
Densidade (calculada) (g×cm ⁻³)	1,259	1,342
Coefficiente linear de absorção (mm ⁻¹)	0,084	0,086
F (000)	1472	408
Dimensão do cristal (mm)	0,46x0,43x0,29	0,42x0,18x0,08
Região de varredura angular θ (°)	1,93 à 28,29	1,87 à 27,18
Índices de varredura	-20 ≤ h ≤ 20	-27 ≤ h ≤ 28
h, k, l	-18 ≤ k ≤ 19	-7 ≤ k ≤ 7
	-21 ≤ l ≤ 18	-9 ≤ l ≤ 9
Nº de reflexos coletados	18140	8506
Nº de reflexos independentes	4573 [R(int) = 0,0238]	2140 [R(int) = 0,0509]
Dado/ restrições/ parâmetros	4573 / 0 / 235	2140 / 0 / 136
Critérios de observação	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]
Correção de absorção	Gaussian	Gaussian
Método de refinamento	matriz completa/mínimos quadrados (F ²)	matriz completa/mínimos quadrados (F ²)
Índices de discordância finais	R1 = 0,0482 wR2 = 0,1423	R1 = 0,0447 wR2 = 0,0953
Índices de discordância final (dados totais)	R1 = 0,0630 wR2 = 0,1614	R1 = 0,1124 wR2 = 0,1211
Goodness of fit on (F ²)	1,070	0,978
Densidade eletrônica residual (eÅ ⁻³)	0,379 e -0,434	0,131 e -0,133

Tabela 21. Comprimentos de ligação [Å] e ângulo de ligação [°] para a estrutura do composto **2d**.

<i>Composto 2d</i>			
Comprimento de ligação			
N(1A)-C(5A)	1,3371(18)	N(1B)-C(5B)	1,3405(18)
N(1A)-N(2A)	1,3542(17)	C(4A)-C(3A)	1,387(2)
N(2A)-C(3A)	1,331(2)	C(4A)-C(5A)	1,395(2)
N(2B)-C(3B)	1,332(2)	C(3B)-C(4B)	1,379(2)
N(2B)-N(1B)	1,3526(17)		
Ângulo de ligação			
C(5A)-N(1A)-N(2A)	109,44(12)	C(52A)-C(51A)-C(5A)	120,04(14)
C(3A)-N(2A)-N(1A)	107,92(12)	C(56A)-C(51A)-C(5A)	122,40(13)
C(3B)-N(2B)-N(1B)	107,85(12)	C(3A)-C(4A)-C(5A)	105,10(14)
C(5B)-N(1B)-N(2B)	109,36(12)	N(1A)-C(5A)-C(4A)	108,04(13)
C(52B)-C(51B)-C(5B)	120,07(12)	N(1A)-C(5A)-C(51A)	122,27(13)
C(56B)-C(51B)-C(5B)	122,69(13)	C(4A)-C(5A)-C(51A)	129,69(13)
N(1B)-C(5B)-C(4B)	107,80(13)	N(2A)-C(3A)-C(4A)	109,50(14)
N(1B)-C(5B)-C(51B)	122,51(12)	N(2B)-C(3B)-C(4B)	109,64(13)
C(4B)-C(5B)-C(51B)	129,70(13)	C(3B)-C(4B)-C(5B)	105,34(13)

Tabela 22. Comprimentos de ligação [Å] e ângulo de ligação [°] para a estrutura dos composto **3n**.

<i>Composto 3n</i>			
Comprimento de ligação			
O(1)-C(5)	1,352(2)	C(5)-C(51)	1,459(2)
O(1)-N(2)	1,4091(19)	C(4)-C(3)	1,403(3)
N(2)-C(3)	1,289(3)	C(5)-C(4)	1,335(2)
Ângulo de ligação			
C(5)-O(1)-N(2)	108,76(14)	C(5)-C(4)-C(3)	104,9(2)
C(3)-N(2)-O(1)	104,70(16)	N(2)-C(3)-C(4)	112,6(2)
C(4)-C(5)-O(1)	108,98(18)	C(58)-C(51)-C(5)	121,84(17)
C(4)-C(5)-C(51)	134,16(19)	C(52)-C(51)-C(5)	118,92(17)
O(1)-C(5)-C(51)	116,86(16)		

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)