

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA**



**Dissertação de Mestrado**

**SÍNTESE DE MOLÉCULAS FLUORADAS CONTENDO O NÚCLEO  
ISOXAZOL**

**LUANA DEZINGRINI LOPES**

Porto Alegre, agosto de 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**Luana Dezingrini Lopes**

**SÍNTESE DE MOLÉCULAS FLUORADAS CONTENDO O NÚCLEO  
ISOXAZOL**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo  
Orientador

Porto Alegre, agosto de 2014.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações, as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre agosto de 2012 e setembro de 2014, no Laboratório de Síntese Orgânica e Materiais Inteligentes da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

**Comissão Examinadora:**



Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke  
UFRGS



Prof. Dr. Francisco Paulo dos Santos  
UFRGS



Prof. Dra. Simone Schneider Amaral  
UFCSPA



Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo  
Orientador

*“Eis o meu segredo.  
É muito simples: só se vê bem com o coração.  
O essencial é invisível aos olhos.”  
Antoine de Saint-Exupéry  
(O Pequeno Príncipe)*



## AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, pela vida maravilhosa, por iluminar sempre meus caminhos, tornando possível a conclusão de mais uma etapa muito importante.

Às pessoas mais incríveis e que eu mais admiro nesse mundo, meus pais, obrigada pelo exemplo, apoio, ensinamentos e amor que me acompanham sempre.

Aos meus familiares, que me incentivam e vibram com as minhas conquistas.

Ao meu namorado Filipi, que em pouco tempo já me ajudou imensamente na etapa final deste trabalho, me mostrando o que é um amor puro e verdadeiro.

Aos meus grandes amigos, sejam aqueles de longa data ou os que a Química me proporcionou, ou ainda os que entraram na minha vida através dos ensaios no CTG, enfim todos que contribuíram direta ou indiretamente na realização deste trabalho. Obrigada pela compreensão nos momentos em que não me fiz presente em função de estudo e conclusão deste trabalho.

Ao professor Aloir Merlo, pela dedicada e excelente orientação, sempre presente quando necessário e disponível para longas discussões e explicações.

À professora Fernanda Stedile, pelo conhecimento adquirido durante a minha iniciação científica, o qual foi muito utilizado durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus colegas e amigos dos laboratórios K-202 e K-204, por proporcionarem um ambiente de trabalho agradável, por todos os bons momentos e pelas discussões bastante construtivas para esta dissertação, em especial ao Guilherme, por ser um colega-orientador, pela paciência e ajuda em diversos momentos.

Ao professor Giacomo Prampolini e ao professor Paolo Livotto pelos estudos teóricos.

Aos Professores, funcionários e colegas do IQ UFRGS pelas contribuições, em especial ao Mauro pelas análises de cromatografia e pelas conversas incentivadoras, ao Júlio pelas análises de DSC e boas risadas, à Joyce, ao Alessandro e ao professor Francisco pelas análises de RMN.

Ao professor Diogo Lüdtke e à professora Simone Amaral pelas sugestões no exame de qualificação.

E por fim, à CAPES pela bolsa de mestrado, à UFRGS e ao Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ). Muito obrigada!

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	VIII
LISTA DE ESQUEMAS .....	XI
LISTA DE TABELAS .....	XII
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	XIII
RESUMO.....	XV
ABSTRACT .....	XVI
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>20</b>
2.1 CRISTAIS LÍQUIDOS .....	20
2.1.1 Aspectos históricos.....	20
2.1.2 Estruturas e classificação.....	23
2.1.2.1 Cristais líquidos liotrópicos .....	23
2.1.2.2 Cristais líquidos termotrópicos .....	25
2.1.3 Texturas das mesofases .....	30
2.2 HETEROCICLOS .....	31
2.2.1 Isoxazóis.....	32
2.2.2 Síntese .....	34
2.3 FLÚOR.....	36
2.3.1 Aspectos históricos.....	36
2.3.2 Fármacos e materiais líquido-cristalinos.....	38
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>40</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	40
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	40
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>41</b>
4.1 PREPARAÇÃO DOS ALDEÍDOS.....	41
4.1.1 Reação de alquilação .....	42
4.1.2 Reação de redução .....	44
4.1.3 Reação de oxidação.....	46
4.2 SÍNTESE DAS OXIMAS .....	47
4.3 SÍNTESE DOS ALCENOS.....	49
4.3.1 Reação de Wittig.....	49
4.4 REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [3+2]-1,3-DIPOLAR.....	51
4.5 REAÇÃO DE OXIDAÇÃO .....	66

4.6 PROPRIEDADES TÉRMICAS, ESTRUTURAIS, ÓPTICAS E ESTUDOS TEÓRICOS.....	69
<b>5 CONCLUSÕES.....</b>	<b>82</b>
<b>6 EXPERIMENTAL .....</b>	<b>84</b>
6.1 PREPARAÇÃO DOS ALDEÍDOS.....	84
<b>6.1.1 Alquilação.....</b>	<b>84</b>
<b>Procedimento 1</b> (Síntese dos compostos <b>4, 5a e 5b</b> ): .....	84
<b>Procedimento 2</b> (Síntese dos compostos <b>7 e 8</b> ):.....	85
<b>6.1.2 Redução .....</b>	<b>86</b>
<b>6.1.3 Oxidação.....</b>	<b>87</b>
6.2 SÍNTESE DAS OXIMAS .....	88
6.3 SÍNTESE DOS ALCENOS.....	89
<b>6.3.1 Reação de Wittig.....</b>	<b>89</b>
6.4 SÍNTESE DAS ISOXAZOLINAS .....	91
<b>Procedimento 1</b> (Síntese dos compostos <b>16a-i</b> ):.....	91
<b>Procedimento 2</b> (Síntese dos compostos <b>16j-n</b> ):.....	93
6.5 SÍNTESE DOS ISOXAZÓIS .....	94
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>98</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>103</b>
6.6 ESPECTROS DE RMN .....	107
6.7 TERMOGRAMAS DE DSC.....	154
6.8 CURVAS TERMOGRAVIMÉTRICAS .....	163

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Moléculas que apresentam comportamento líquido-cristalino.....	19
<b>Figura 2</b> - Protótipos da RCA (a) Heilmeyer mostrando o primeiro LCD. (b) O primeiro relógio digital de LCD.....	22
<b>Figura 3</b> - Três diferentes estruturas de fases líquido-cristalinas liotrópicas. A fase cúbica, constituída de micelas esféricas (esquerda), a fase hexagonal, constituída de micelas cilíndricas (meio) e a fase lamelar, constituída de bicamadas de surfactantes empilhadas (direita). .....	24
<b>Figura 4</b> - Exemplos de moléculas anfífilas formadoras de mesofases liotrópicas. ....	24
<b>Figura 5</b> - Processo de mudança de fase em cristais líquidos termotrópicos calamíticos. ....	26
<b>Figura 6</b> - Molécula com núcleo trifenileno e representação da anisometria molecular em CLT discóticos ( $x,y \gg z$ ).....	27
<b>Figura 7</b> - Representação do arranjo molecular de cristais líquidos discóticos nas mesofases mais usuais.....	28
<b>Figura 8</b> - Empacotamento molecular nas mesofases colunares ordenada e desordenada.....	28
<b>Figura 9</b> - Exemplos de materiais líquido-cristalinos com arquitetura não convencional. (A) Estrutura policatenar; (B) Estrutura com núcleo curvo na forma de banana.....	30
<b>Figura 10</b> - Representação das moléculas orientadas: (A) perpendiculares ao plano dos vidros e a textura homeotrópica (parte escura); (B) paralelas ao plano dos vidros e a textura planar.	31
<b>Figura 11</b> - Estruturas referentes à isoxazolina e ao isoxazol. ....	32
<b>Figura 12</b> - Exemplos de fármacos contendo o heterociclo isoxazol. ....	33
<b>Figura 13</b> - Compostos fluorados utilizados como (A) cristal líquido e (B) fármaco antidepressivo. ....	39
<b>Figura 14</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>5a</b> . ....	44
<b>Figura 15</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>9a</b> . ....	45
<b>Figura 16</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>11a</b> . ....	46
<b>Figura 17</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>14b</b> . ....	48
<b>Figura 18</b> - Efeito de blindagem do par de elétrons isolado do nitrogênio. ....	49
<b>Figura 19</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>15f</b> . ....	51
<b>Figura 20</b> - Proposta mecanística para a formação do N-óxido de nitrila e posterior reação de cicloadição.....	52

<b>Figura 21</b> - (A) Cicloadição 1,3-dipolar controlada pelo HOMO do dipolarófilo e LUMO do composto 1,3-dipolar. (B) Combinação para formação dos isômeros 3,5 e 3,4-dissubstituídos. ....	56
<b>Figura 22</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>16d</b> . ....	57
<b>Figura 23</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>16b</b> . ....	58
<b>Figura 24</b> - Mapa de contorno do espectro HMBC $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , $^{19}\text{F}$ : 376 MHz e $^1\text{H}$ : 400 MHz) do composto <b>16d</b> . ....	59
<b>Figura 25</b> - Expansão da região da correlação do $\text{H}_a$ com o $\text{F}_6$ do mapa de contorno do espectro HMBC $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , $^{19}\text{F}$ : 376 MHz e $^1\text{H}$ : 400 MHz) do composto <b>16d</b> . ....	60
<b>Figura 26</b> - Mapa de contorno do espectro HMBC $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , $^{19}\text{F}$ : 376 MHz e $^1\text{H}$ : 400 MHz) do composto <b>16b</b> . ....	61
<b>Figura 27</b> - Expansão da região da correlação dos hidrogênios $\text{H}_b$ e $\text{H}_c$ com o $\text{F}_1$ do mapa de contorno do espectro HMBC $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , $^{19}\text{F}$ : 376 MHz e $^1\text{H}$ : 400 MHz) do composto <b>16b</b> . ....	62
<b>Figura 28</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz) do composto <b>16c</b> . ....	63
<b>Figura 29</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>16g</b> , com as ampliações das regiões dos hidrogênios do anel isoxazolínico. ....	64
<b>Figura 30</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>16j</b> , com as ampliações das regiões dos hidrogênios do anel isoxazolínico. ....	64
<b>Figura 31</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>16j</b> . O espectro indicado como 1 é homodesacoplado do $\text{H}_a$ . Em destaque estão as ampliações da região dos hidrogênios $\text{H}_b$ e $\text{H}_c$ . ....	65
<b>Figura 32</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>17d</b> . ....	68
<b>Figura 33</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz) do composto <b>17c</b> . ....	69
<b>Figura 34</b> - Construção da textura focal-cônica a partir do surgimento dos bastonetes durante o resfriamento do isoxazol <b>17l</b> . ....	70
<b>Figura 35</b> - Exemplo de textura <i>Schlieren</i> para mesofase nemática, com singularidades com 2 e 4 manchas escuras associadas. ....	70
<b>Figura 36</b> - Texturas de mesofases $\text{Col}_{\text{hex}}$ . (A) Focal-cônica em forma de leques. (B) Esferulítica com cruces de malta. ....	71
<b>Figura 37</b> - Texturas observadas durante o resfriamento da amostra <b>16l</b> . ....	72
<b>Figura 38</b> - Texturas observadas durante o resfriamento da amostra <b>16m</b> . ....	72
<b>Figura 39</b> - Texturas observadas durante o resfriamento da amostra <b>16n</b> . ....	72
<b>Figura 40</b> - Termograma de DSC da isoxazolina <b>16l</b> . ....	73

<b>Figura 41</b> - Texturas observadas durante o resfriamento da amostra <b>17k</b> .....	75
<b>Figura 42</b> - Texturas observadas durante o resfriamento da amostra <b>17l</b> .....	75
<b>Figura 43</b> - Texturas observadas durante o resfriamento da amostra <b>17m</b> .....	76
<b>Figura 44</b> - Texturas observadas durante o resfriamento da amostra <b>17n</b> .....	76
<b>Figura 45</b> - Estruturas dos isoxazóis <b>17a-d</b> juntamente com as suas imagens obtidas por MOLP. ....	79
<b>Figura 46</b> - Estruturas dos isoxazóis utilizadas para a construção das curvas de energia potencial com identificação dos ângulos de torção $\delta_1$ e $\delta_2$ .....	79
<b>Figura 47</b> - Curvas de energia potencial bidimensional em função dos ângulos de torção $\delta_1$ e $\delta_2$ . ....	80
<b>Figura 48</b> - Espectro de absorção no UV-vis dos compostos finais <b>17a-d</b> em solução de acetonitrila. ....	81

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> - Exemplos de reações para obtenção do heterociclo isoxazol, com destaque para as mais utilizadas.....	34
<b>Esquema 2</b> - Síntese de cristal líquido isoxazol utilizando suporte polimérico. ....	35
<b>Esquema 3</b> - Reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar mostrando o estado de transição cíclico seguida da reação de oxidação.....	36
<b>Esquema 4</b> - Precursores para a formação do óxido de nitrila. <sup>53</sup> .....	36
<b>Esquema 5</b> - Reação utilizada na síntese do clorofluorcarbono (Freon 12). ....	37
<b>Esquema 6</b> - Síntese do politetrafluoretileno (Teflon). ....	37
<b>Esquema 7</b> - Esquema geral da preparação das isoxazolininas e dos isoxazóis.....	40
<b>Esquema 8</b> - Esquema geral da rota sintética para obter os alcenos e as oximas partindo do 4-hidroxibenzaldeído. ....	41
<b>Esquema 9</b> - Esquema geral da rota sintética para obter os alcenos e a oxima partindo do 3,4,5-trihidroxibenzoato de etila.....	42
<b>Esquema 10</b> - Reações de alquilação do aldeído <b>1</b> .....	43
<b>Esquema 11</b> - Reações de alquilação do éster <b>2</b> . ....	43
<b>Esquema 12</b> - Reação de redução para o álcool benzílico.....	45
<b>Esquema 13</b> - Reação de oxidação dos álcoois para formar os aldeídos <b>11a</b> , <b>11b</b> e <b>12</b> . ....	46
<b>Esquema 14</b> - Preparação das oximas. ....	47
<b>Esquema 15</b> - Esquema reacional para a formação dos alcenos <b>15a-f</b> .....	50
<b>Esquema 16</b> - Reação de cicloadição [3+2] - 1,3-dipolar para formação das isoxazolininas <b>16a-i</b> .....	53
<b>Esquema 17</b> - Reação de cicloadição [3+2] - 1,3-dipolar para formação das isoxazolininas <b>16j-n</b> .....	53
<b>Esquema 18</b> - Consequência do uso da base na reação de cicloadição bifásica.....	54
<b>Esquema 19</b> - Síntese dos isoxazóis <b>17a-n</b> . ....	66
<b>Esquema 20</b> - Proposta para o mecanismo de formação dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos. <sup>8</sup> .	67

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> - Estruturas das isoxazolinias sintetizadas com seus respectivos rendimentos. ....	54
<b>Tabela 2</b> - Ponto de fusão (°C) das isoxazolinias <b>16a-j</b> obtidas via MOLP. ....	74
<b>Tabela 3</b> - Propriedades transicionais das isoxazolinias <b>16k-n</b> obtidas via DSC. ....	74
<b>Tabela 4</b> - Propriedades transicionais dos isoxazóis <b>17a-n</b> obtidas via DSC e seus respectivos rendimentos. ....	77
<b>Tabela 5</b> - Temperaturas de decomposição das isoxazolinias <b>16k,l</b> e dos isoxazóis <b>17k,l,n</b> obtidas via TGA. ....	78



**LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

- B3LYP - Funcional de Becke, Lee, Yang e Parr
- 5CB - pentil-cianobifenil
- 50CB - pentilóxi-cianobifenil
- CCD - Cromatografia em Camada Delgada
- CL - Cristal Líquido
- CLL - Cristais líquidos liotrópicos
- CLT - Cristais líquidos termotrópicos
- Col - Mesofase Colunar
- Col<sub>h</sub> - Mesofase colunar hexagonal
- Col<sub>r</sub> - Mesofase colunar retangular
- Cr - Fase Cristalina
- Cr<sub>1</sub> - Cristal 1
- Cr<sub>2</sub> - Cristal 2
- DCM - Diclorometano
- DFT - Teoria do Funcional da Densidade
- DMF - Dimetilformamida
- DRX - Difração de Raios X
- DSC - Calorimetria Diferencial de Varredura
- DTG - Derivada da Curva da Análise Termogravimétrica
- HOMO - Orbital ocupado de maior energia
- J* - Constante de acoplamento
- J<sub>cis</sub>* - Constante de acoplamento cis
- J<sub>trans</sub>* - Constante de acoplamento trans
- J<sub>gem</sub>* - Constante de acoplamento geminal
- LCD - *Display* de Cristal Líquido
- LUMO - Orbital desocupado de menor energia
- MOLP - Microscopia Óptica de Luz Polarizada
- N - Mesofase Nemática
- NCS - *N*-clorossuccinimida
- N<sub>D</sub> - Mesofase nemática discótica
- OFETs - Transistores Orgânicos de Efeito de Campo
- OLEDs - Diodos Orgânicos Emissores de Luz

RMN de  $^1\text{H}$  - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1

RMN de  $^{13}\text{C}$  - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN de  $^{19}\text{F}$  - Ressonância Magnética Nuclear de Flúor 19

Sm - Mesofase Esmética

SmA - Mesofase Esmética A

SmC - Mesofase Esmética C

SmC\* - Mesofase Esmética C Quiral

SmX - Mesofase Esmética X

TBAB - Brometo de tetrabutilamônio

TGA - Análise Termogravimétrica

TN - Nemático Torcido

TMS - Tetrametilsilano

THF – Tetrahydrofurano

UV-Vis - Ultravioleta-visível

$\delta$  - Deslocamento químico

$\epsilon$  - Absortividade molar

$\delta_1$  e  $\delta_2$  - Ângulos de torção

## RESUMO

No mundo dos heterociclos de 5 membros, o isoxazol recebe atenção devido à sua ampla empregabilidade em produtos biológicos, farmacêuticos e tecnológicos. Além das suas propriedades medicinais bastante conhecidas, isoxazóis são intermediários interessantes em síntese orgânica, e desempenham um papel importante na síntese de novos materiais líquido-cristalinos. A combinação de diferentes características interessantes estimulou o estudo da influência do flúor nas propriedades dos compostos orgânicos. Os atributos importantes desse substituinte asseguram que modificações significativas são frequentemente encontradas em relação ao ponto de fusão, morfologia da mesofase e temperaturas de transição.

O presente trabalho descreve a síntese e caracterização de uma nova coleção de cristais líquidos baseados em isoxazóis fluorados. Metodologias sintéticas clássicas foram empregadas na preparação destes compostos, e a cicloadição [3+2] 1,3-dipolar foi a etapa chave da rota sintética. A estrutura e a pureza dos compostos sintetizados foram confirmadas por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$ . Posteriormente, as propriedades térmicas e líquido-cristalinas foram investigadas por MOLP, DSC e TGA. Em paralelo, as propriedades fotofísicas de alguns compostos foram estudadas, em solução, através de espectroscopia de absorção de UV-vis. Além disso, foi realizado um estudo computacional sobre os perfis de torção angular para a construção de curvas de energia potencial dos compostos finais **17a-d**.

Apesar da existência dos carbonos  $sp^3$  nas isoxazolininas, comportamento mesomórfico foi encontrado em três delas, **16l** e **16m** apresentaram mesofase SmA e a **16n** apresentou mesofase colunar. Os isoxazóis **17k-n** revelaram a existência de propriedades líquido-cristalinas, exibindo mesofases enantiotrópicas, SmC (**17k**), a sequência SmC→SmA (**17l** e **17m**) e Col<sub>hex</sub> para o isoxazol tipo Janus (**17n**). As isoxazolininas **16k** e **16l** e os isoxazóis **17k**, **17l** e **17n** foram submetidos a análises de TGA e apresentaram boa estabilidade térmica. Este trabalho contribui para uma melhor compreensão da relação entre estrutura e propriedades em moléculas como os isoxazóis 3,5-dissubstituídos contendo ou não átomos de flúor e facilita a concepção de compostos novos e mais complexos.

## ABSTRACT

In the world of 5-membered heterocycles, the isoxazole gets some attention due to its wide employability in biological, pharmaceutical and technological products. Beyond their well-known medicinal properties, isoxazoles are interesting intermediates in organic synthesis, and play an important role in the synthesis of novel liquid crystalline materials. The combination of different interesting characteristics has stimulated the study of fluorine influence on the organic compounds properties. The important attributes of the fluoro substituent ensures that significant modifications are frequently encountered in respect of melting point, mesophase morphology and transition temperatures.

The present work describes the synthesis and characterization of a new collection of liquid crystals based on fluorinated isoxazoles. Classical synthetic methodologies were employed in the preparation of these compounds, and the [3+2] 1,3-dipolar cycloaddition was the key step of the synthetic route. The synthesized compounds had their structure and purity confirmed by  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR. Subsequently, the thermal and liquid crystalline properties were investigated by POM, DSC and TGA. In parallel, the photophysical properties of some compounds were studied in solution by UV-vis absorption spectroscopy. Additionally, a computational study on torsional profiles to construct potential energy curves of the final compounds **17a-d** has been done.

The results obtained evidence that despite the existence of  $sp^3$  carbons in isoxazolines, mesomorphic behavior was found in three of them, **16l** and **16m** showed SmA mesophase and **16n** showed columnar mesophase. The **17k-n** isoxazoles revealed the existence of liquid crystalline properties, exhibiting enantiotropic mesophases, SmC (**17k**), the sequence SmC $\rightarrow$ SmA (**17l** and **17m**) and Col<sub>hex</sub> for the isoxazole Janus type (**17n**). The **16k** and **16l** isoxazolines and the **17k**, **17l**, and **17n** isoxazoles were subjected to TGA analysis and showed good thermal stability. This work contributes to a better understanding of the structure-property relationship in molecules such as 3,5-disubstituted isoxazoles containing or not fluorine atoms and facilitates the design of new and more complex compounds.

## 1 INTRODUÇÃO

A busca por novos materiais inteligentes com funcionalidades desejadas levou os cientistas ao domínio da nanotecnologia ao longo dos últimos 20 anos. A esperança é que, através da redução da escala em que a matéria é manipulada, um maior controle sobre as propriedades do material possa ser alcançado. Um dos temas de pesquisa mais promissores da nanotecnologia é o uso de sistemas que apresentem auto-agregação e auto-organização.<sup>1</sup>

Dentro desse contexto encontram-se os cristais líquidos, moléculas que têm atraído um grande interesse devido às suas propriedades únicas, as quais se aplicam a muitos aspectos do cotidiano da sociedade atual, principalmente quando se trata de mostradores de informação. Esses compostos envolvem uma ampla classe de materiais, desde sistemas com baixa massa molecular até estruturas poliméricas. Os cristais líquidos podem ser considerados como um estado da matéria que, de uma maneira única, combina ordem e mobilidade.

Os materiais com tal propriedade destacam-se em termos de desenvolvimento tecnológico pela versatilidade de aplicações que possuem, como a utilização em visores de calculadoras, celulares, *tablets*, televisores, termômetros e até mesmo janelas, que, ao apertar de um botão, passam de translúcidas para opacas. Contudo, a tecnologia dos cristais líquidos não está vinculada somente aos *displays*, mas também a outros ramos da indústria, como na área farmacêutica, com agentes de liberação controlada de fármacos, membranas, novos cosméticos, alimentos, semicondutores, sensores ferroelétricos, surfactantes, catalisadores, etc.<sup>2,3,4,5</sup>

A grande maioria das diferentes moléculas que têm sido sintetizadas, em busca das propriedades líquido-cristalinas, é composta por anéis aromáticos de cinco e seis membros. Quando tais materiais têm uma geometria molecular adequada, que permita uma alta conjugação  $\pi$  ao longo desses anéis, eles poderão apresentar fluorescência, que é uma propriedade muito interessante para aplicação em dispositivos eletroluminescentes como OLEDs (Diodos Orgânicos Emissores de Luz) e sondas fluorescentes.<sup>6</sup> Quando o material orgânico possuir esse sistema com grande deslocalização da nuvem eletrônica pode ser um promissor semicondutor, pois o comportamento dos seus orbitais moleculares será parecido com o comportamento das bandas eletrônicas de um semicondutor inorgânico.

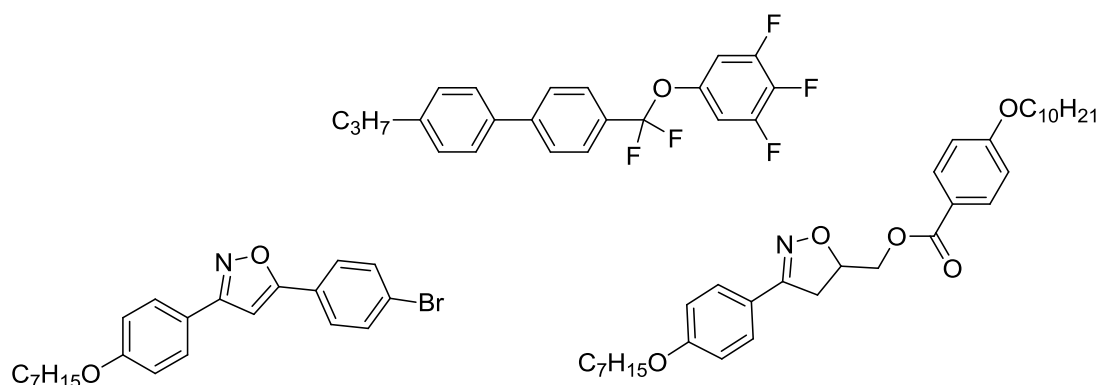
Já no início do século XX, Daniel Vorländer havia mostrado que moléculas contendo unidades de heterociclos permitiam a formação de mesofases.<sup>7</sup> A introdução de heterociclos na estrutura dos cristais líquidos é um método bastante útil e eficaz para se variar propriedades tais como geometria, polaridade, estabilidade química e térmica entre outras, o que é de suma importância na busca de sistemas funcionais cada vez mais eficientes. Uma das características dos anéis heterocíclicos é a sua anisotropia eletrônica, que é consequência da diferença de eletronegatividade entre os átomos do anel, gerando uma nuvem eletrônica não uniforme na estrutura. Essa polarizabilidade anisotrópica é uma das características necessárias para a indução de mesofases e de outras propriedades.

Derivados substituídos de 2,5-diaril-1,3,4-oxadiazóis têm sido consideravelmente estudados devido às suas estabilidades térmica e química.<sup>8</sup> Isoxazóis e isoxazolininas também têm sido reportados como indutores de mesofases.<sup>9, 10</sup> A síntese de novas moléculas contendo esse núcleo heterocíclico constitui uma importante área de investigação devido ao seu potencial aplicativo em diversas áreas do conhecimento científico. Além da área de materiais eletrônicos, apresentam importante atuação na área farmacêutica, com medicamentos já comercializados para as mais variadas finalidades, dependendo de sua estrutura molecular, são utilizados também na obtenção de produtos biológicos (bactericidas e fungicidas) e agroquímicos.

Compostos fluorados desempenham um papel central em diferentes ramos da ciência. As áreas farmacêutica e tecnológica fazem parte desse grande grupo que demonstra interesse na química dos organofluorados, pois a incorporação de ligações carbono-flúor nos compostos orgânicos pode influenciar nas suas propriedades químicas e físicas quando comparados com os análogos não-fluorados, conduzindo a uma gama de produtos sintéticos com propriedades altamente desejáveis.<sup>11</sup>

Os atributos importantes do substituinte flúor, que serão discutidos ao longo do trabalho, garantem que significativas modificações são frequentemente encontradas no que diz respeito ao ponto de fusão, a morfologia da mesofase, temperaturas de transição, e as muitas propriedades físicas essenciais dos cristais líquidos, tais como as propriedades ópticas, dielétricas, e visco-elásticas.<sup>12</sup> Considerando a grande quantidade de excelentes pesquisas sobre cristais líquidos fluorados, a compreensão de como esse pequeno átomo influencia no controle das características dos materiais líquido-cristalinos é fundamental.

Na Figura 1 estão apresentados alguns exemplos de moléculas que apresentam comportamento líquido-cristalino.



**Figura 1** - Moléculas que apresentam comportamento líquido-cristalino.

Considerando que atualmente cerca de 20% (número que continua a aumentar) dos novos fármacos contém flúor pode-se dizer que, também no campo da medicina, a química do flúor tem uma série de promessas para o futuro.<sup>13</sup> Um ou diversos átomos de flúor como substituintes podem conferir melhorias significativas na atividade terapêutica de importantes medicamentos, alterando a natureza biológica dos compostos, modificando parâmetros eletrônicos, estéricos e lipofílicos, os quais podem influenciar as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas do candidato.<sup>14</sup>

Buscando aliar as interessantes propriedades líquido-cristalinas e a atividade biológica já observadas para o núcleo isoxazol e para moléculas contendo átomos de flúor, este trabalho tem como meta primária a síntese e caracterização de compostos fluorados contendo o núcleo isoxazol.

O texto a seguir começa abordando a história dos cristais líquidos, apresentando suas estruturas e classificação relevantes a este trabalho. Na sequência a importância de aliar o uso de heterociclos e compostos fluorados para a obtenção de materiais líquido-cristalinos, para diferentes aplicações, e também sua relevância na área farmacêutica. Também são apresentados alguns métodos sintéticos para obtenção do heterociclo isoxazol.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 CRISTAIS LÍQUIDOS

#### 2.1.1 Aspectos históricos

O primeiro relato sobre a observação de um aspecto característico de sistemas líquido-cristalinos foi feito pelo biólogo Rudolf Virchow, em 1853, quando analisava a mielina de fibras nervosas e pelo oftalmologista Carl von Mettenheimer, em 1857, deduzindo que esta era ao mesmo tempo fluida e birrefringente.<sup>15</sup> Porém, é preciso distinguir um simples relato da observação de um fenômeno não usual das observações que permitiram a compreensão do significado e importância desse fenômeno. Portanto, a data que marca a descoberta dos cristais líquidos é 1888, ano em que o botânico austríaco Friedrich Reinitzer publicou seu trabalho onde relatava a observação de dois pontos de fusão para o benzoato de colesterila.<sup>16</sup> Reinitzer observou que, ao aquecer essa substância, ela passava de sólido para um líquido turvo a 145,5 °C e que se tornava um líquido translúcido na temperatura de 178,5 °C (mais tarde chamado de ponto de clareamento). Intrigado com este comportamento, Reinitzer enviou amostras do composto ao físico alemão Otto Lehmann, que trabalhava no desenvolvimento de microscópios ópticos com luz polarizada, pedindo a confirmação de suas observações. Ao analisar as amostras, Lehmann observou que na fase em que o líquido era turvo a substância era homogênea e que sob o efeito da luz polarizada comportava-se como um cristal. Lehmann em 1889, baseado nas propriedades que observou em suas análises, percebeu que estava lidando com um novo estado da matéria, e introduziu então o termo Cristal Líquido (CL).<sup>17</sup>

Interessado no trabalho publicado por Lehmann, Ludwig Gattermann escreveu a ele uma carta onde comentava que havia sintetizado substâncias que apresentavam propriedades semelhantes, e que a princípio achava que era um comportamento gerado pela mistura de compostos, porém as propriedades se mantinham constantes após vários ciclos de cristalização. Mais tarde Gattermann e Ritschke publicaram o primeiro trabalho da síntese completa de uma dessas novas substâncias, que foram os primeiros cristais líquidos termotrópicos sintéticos.<sup>18</sup> O trabalho reporta em particular a síntese do *p*-azoxianisol, que forma um líquido turvo a 116 °C e tem o ponto de clareamento a 134 °C, apresentando a mesofase que hoje conhecemos como nemática, o qual foi utilizado



nos estudos posteriores de cristais líquidos, pois seu método de síntese era bem definido e relativamente fácil e a faixa de temperatura em que essas propriedades eram observadas foi mais acessível do que no caso do benzoato de colesterila.

Na época começaram a surgir dúvidas sobre as observações e explicações de Reinitzer e Lehmann e, em particular, questionamentos sobre a pureza das substâncias que foram utilizadas.<sup>19</sup> Cristalinidade ainda parecia incompatível com fluidez, e os físico-químicos Georg Quincke e Gustav Tammann consideraram que o fenômeno observado por Lehmann era explicado por uma suposição de que as substâncias analisadas por ele eram algum tipo de mistura, e ainda compararam o fenômeno com aquele observado em uma mistura binária de água e fenol, que abaixo da temperatura crítica de miscibilidade apresentava uma turbidez semelhante àquela observada nos “chamados cristais líquidos”.<sup>20</sup>

Em busca da explicação para a origem microscópica da cristalinidade líquida, o número de pesquisas no estudo desse fenômeno começou a ser ampliado. Um pré-requisito para estes estudos envolve saber que tipo de material pode apresentar comportamento mesomórfico. Esses novos materiais são fornecidos por químicos orgânicos sintéticos, uma vez que o comportamento de cristal líquido em materiais com quantidades pequenas de átomos de carbono parecia ser raro.

Nesse contexto, na Universidade de Halle, o alemão Daniel Vorländer estudava a relação entre estrutura molecular e propriedades dos líquidos cristalinos (como ele insistia em chamá-los). Em 1903 seus alunos de pós-graduação publicaram um trabalho com a síntese de ésteres análogos do *p*-azoxianisol, que apresentaram uma fase anisotrópica diferente daquela já observada por Lehmann, chamada mais tarde de esméctica. Alguns anos depois Vorländer publicou um artigo no *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, que foi a primeira grande contribuição para o assunto durante os 30 anos seguintes, apresentando o primeiro estudo sistemático de como manipular moléculas orgânicas a fim de favorecer o surgimento do comportamento líquido-cristalino.<sup>21a</sup> Analisando a série de ésteres análogos do azoxianisol, Vorländer percebeu que a posição *para*- nos ésteres era importante na indução das mesofases, pois os análogos substituídos nas posições *orto*- e *meta*- não apresentavam o mesmo comportamento. No seu trabalho subsequente ele apontou a influência da forma molecular no estado líquido-cristalino, concluindo que as moléculas que apresentavam tais propriedades tinham a forma de um bastão (mais tarde chamadas de moléculas

calamíticas) e, em 1908, ele relatou pela primeira vez uma substância que poderia exibir mais de uma fase líquido-cristalina.<sup>21b</sup>

Os primeiros trabalhos sobre estudos teóricos de líquidos anisotrópicos foram publicados apenas após as contribuições de Vorländer e ao longo dos anos seguintes vários trabalhos continuaram a ser publicados na área, quando em 1922 o francês George Friedel publicou a primeira revisão sobre cristais líquidos e descreveu as diferentes fases que eles podem assumir, classificando (e definindo) essas fases em esmétricas (fases lamelares), nemáticas e colestéricas.<sup>22</sup> As primeiras análises de difração de raios X feitas por de Broglie e E. Friedel em amostras de compostos calamíticos confirmaram a estrutura em camadas das mesofases esmétricas.<sup>3</sup>

Apenas em meados de 1960 os cristais líquidos tiveram sua primeira aplicação prática, James Fergason, que mais tarde tornou-se protagonista na evolução da indústria de *displays* de cristal líquido (LCD), e Ted Ray Taylor demonstraram que os derivados do colesterol eram apropriados para a utilização como indicadores de temperatura. Ainda nos anos 60, membros da instituição *Radio Corporation of America (RCA)*, descobriram algumas características eletro-ópticas de cristais líquidos (CL) que demonstravam possibilidade do seu uso na implementação em *displays*, e utilizando uma mistura de bases de Schiff que exibia mesofase nemática numa faixa de temperatura adequada para a aplicação, foi apresentado o primeiro mostrador de informação de CL (LCD) que operava à temperatura ambiente (Figura 2).<sup>23</sup>



**Figura 2** - Protótipos da RCA (a) Heilmeyer mostrando o primeiro LCD. (b) O primeiro relógio digital de LCD.<sup>23</sup>

Os displays de CL de efeito de campo foram patenteados em 1970 por Martin Schadt e Wolfgang Helfrich do centro de pesquisa Hoffmann-La Roche na Suíça e, independentemente, por Fergason nos Estados Unidos em 1971, onde ele desenvolvia o modo de operação nemático torcido (TN). Em 1973, George Gray que trabalhava com cristais líquidos que mostravam excelentes resultados nas células que operavam no modo TN, como o pentil-cianobifenil e o pentilóxi-cianobifenil (conhecidos como 5CB

e 50CB), mas que operavam em temperaturas maiores que a ambiente, publicou um trabalho mostrando que uma mistura desses materiais exibia uma fase nemática entre -3 e 52 °C.<sup>23, 24</sup>

Todos esses avanços possibilitaram a aplicação desses dispositivos em mostradores de informação tais como os televisores, computadores, câmeras digitais, entre outros. Na busca por dispositivos que operem com maior rapidez, com menor consumo de energia, entre outras qualidades, o planejamento na sua construção a partir das características observadas em novos materiais é uma tarefa importante, o qual está diretamente relacionado com o *design* de materiais funcionais, de modo que a síntese orgânica é uma ferramenta chave para melhorar e desenvolver métodos de construção de novos compostos com propriedades diferenciadas.

## 2.1.2 Estruturas e classificação

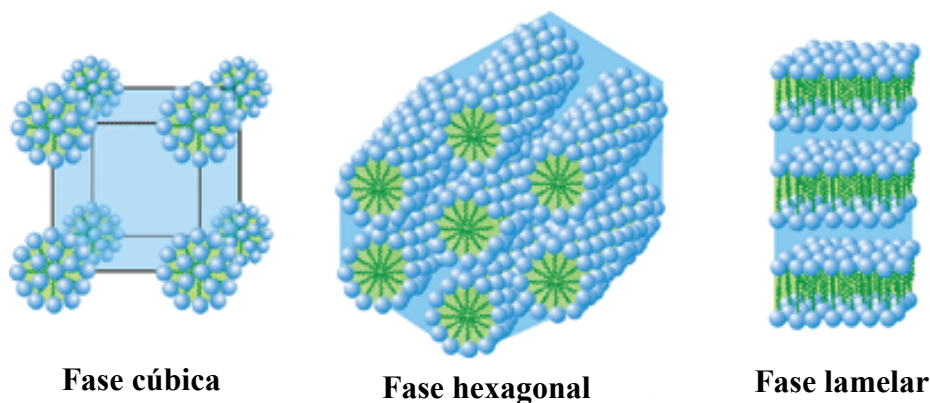
Cristais líquidos são compostos que apresentam propriedades intermediárias, com relação à simetria e estrutura, entre o sólido cristalino e o líquido isotrópico. A fase líquido-cristalina, também chamada de mesofase, combina a ordem tridimensional e/ou anisotropia de um sólido com a fluidez e tensão superficial de um líquido.<sup>25</sup> As moléculas que apresentam tal comportamento são denominadas mesógenos.

Os cristais líquidos são divididos em duas grandes categorias: liotrópicos (CLL) e termotrópicos (CLT). Existem ainda alguns casos onde os compostos podem ser enquadrados nos dois grupos, sendo chamados de cristais líquidos anfotrópicos.

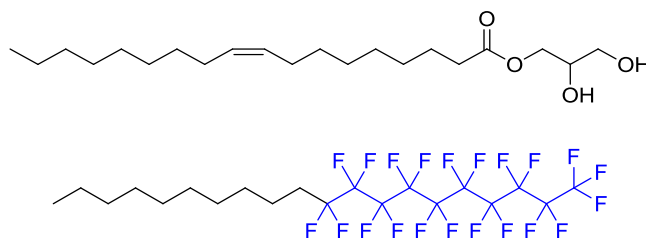
### 2.1.2.1 Cristais líquidos liotrópicos

Hoje se sabe que a mielina observada por Mettenheimer pertence a essa categoria. Nos cristais líquidos liotrópicos a unidade geradora do mesomorfismo é proveniente da agregação de moléculas anfifílicas, que possuem uma parte polar (hidrofílica) e outra apolar (hidrofóbica), as moléculas podem se auto-organizar formando estruturas com formas e dimensões variadas, como micelas esféricas, micelas cilíndricas e bicamadas lamelares. Conseqüentemente, a formação das mesofases é dependente da estrutura do mesógeno, da sua concentração, do solvente utilizado e da temperatura da solução.

Na Figura 3 estão representadas três diferentes estruturas de fases líquido-cristalinas liotrópicas, a fase cúbica constituída por micelas esféricas, os blocos de construção da fase hexagonal são as micelas cilíndricas, e a fase lamelar que consiste em bicamadas de surfactantes empilhados.



**Figura 3** - Três diferentes estruturas de fases líquido-cristalinas liotrópicas. A fase cúbica, constituída de micelas esféricas (esquerda), a fase hexagonal, constituída de micelas cilíndricas (meio) e a fase lamelar, constituída de bicamadas de surfactantes empilhadas (direita).<sup>26</sup>



**Figura 4** - Exemplos de moléculas anfifílicas formadoras de mesofases liotrópicas.<sup>27</sup>

Muitas moléculas líquido-cristalinas liotrópicas são capazes de formar géis, ou seja, o composto se organiza de maneira espontânea, formando uma rede supramolecular termorreversível de fibras auto-organizáveis via interações intermoleculares não covalentes. A existência desses agregados de fibras pode admitir interessantes propriedades aos géis líquido-cristalinos, que continuam a responder a estímulos externos, sendo uma promissora abordagem para o desenvolvimento de materiais moleculares funcionais.

### 2.1.2.2 Cristais líquidos termotrópicos

As mesofases observadas nos cristais líquidos termotrópicos são induzidas pelo incremento na temperatura, e isso dependerá do tipo de estrutura molecular. O CL descoberto por Reinitzer se enquadra nessa categoria, assim como os materiais a serem desenvolvidos neste trabalho.

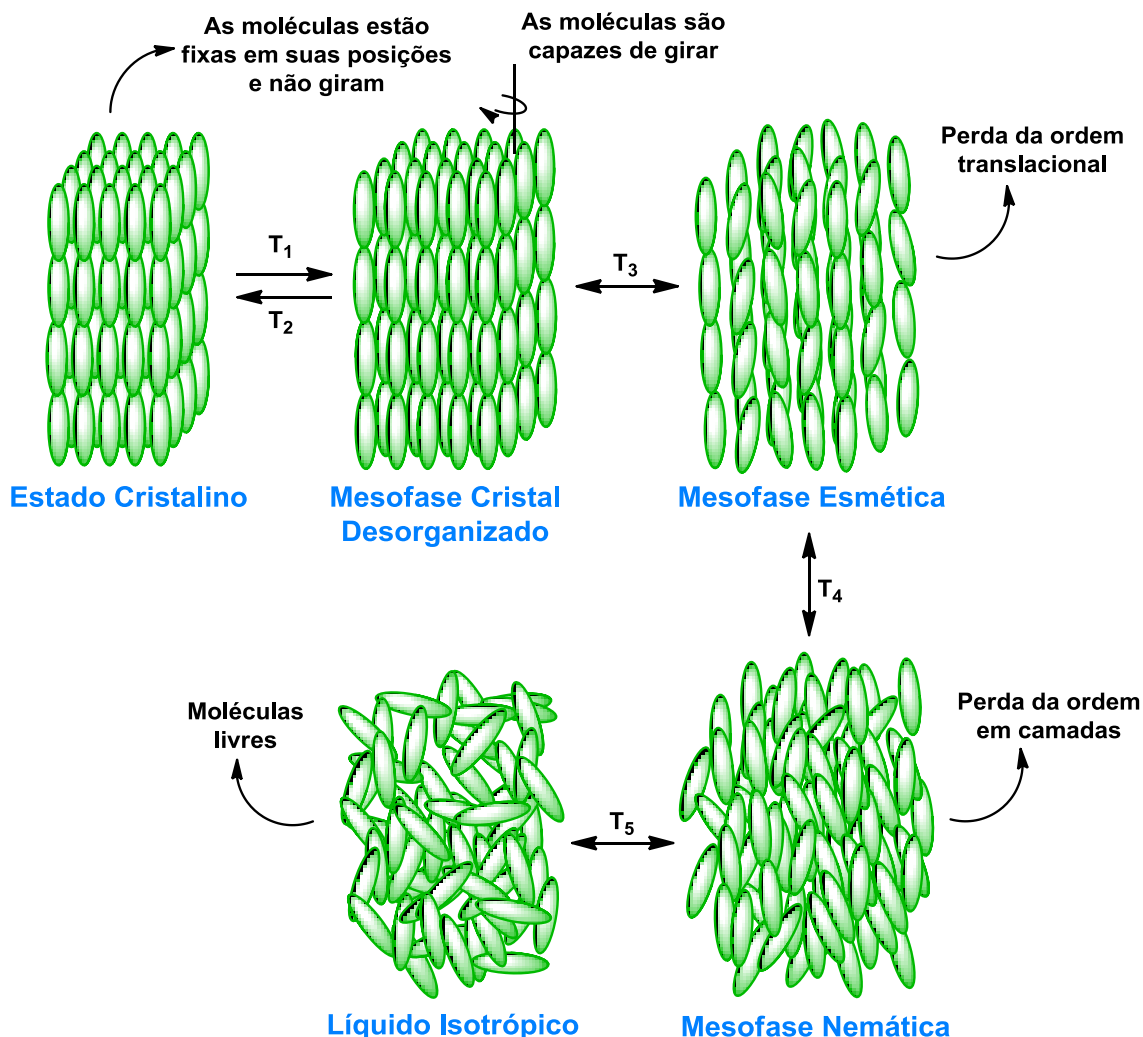
Quando as mesofases podem ser observadas tanto na rampa de aquecimento como na de resfriamento são chamadas de enantiotrópicas. Porém, podem existir mesofases que sejam termodinamicamente instáveis e sejam observadas apenas no resfriamento, as quais são conhecidas como monotrópicas.

A relação observada por Vorländer e Friedel permitiu uma nova divisão dentro dessa grande categoria, que se dá de acordo com a estrutura do núcleo rígido dessas estruturas. As formas mais conhecidas são aquelas que se apresentam em forma de bastão (mesógenos calamíticos) e em forma de disco (mesógenos discóticos). Além desses mesógenos clássicos, o intenso interesse em estruturas diferenciadas deu origem a uma vasta gama de subdivisões, onde estão contidos os mesógenos de arquitetura não convencional.

#### **- Mesógenos Calamíticos:**

A Figura 5 mostra o processo de transição entre fases em cristais líquidos calamíticos (estrutura molecular na forma de bastão) com o aumento da temperatura e as respectivas nomenclaturas das mesofases de acordo com a organização molecular.

Ao fornecer a energia necessária para aumentar a temperatura do sólido para uma temperatura  $T_1$ , acontece uma transição em que a nova fase apresenta perda da ordem rotacional em cada posição do cristal (cristal desorganizado ou cristal *soft*). Aumentando ainda mais a temperatura até que se atinja uma nova transição em  $T_3$ , as moléculas perdem a sua ordem translacional e passam a poder se movimentar dentro de uma camada restrita (esmético). Um novo aumento de temperatura até  $T_4$  faz com que as moléculas percam sua ordem posicional e assumam uma ordem apenas orientacional (nemático) até que na temperatura de clareamento  $T_5$  se tenha perda completa da ordem do sistema, passando para a fase líquida (isotrópico).



**Figura 5** - Processo de mudança de fase em cristais líquidos termotrópicos calamíticos.

Em geral, cristais líquidos calamíticos termotrópicos apresentam as mesofases nemática (N) e esmética (Sm). Na fase nemática, todas as moléculas se orientam na mesma direção, onde os bastões deslizam um sobre os outros e ainda na direção do comprimento do bastão. Esta é a fase que mais se aproxima do líquido isotrópico e, devido à baixa viscosidade, são os mais utilizados em LCDs.

Já na fase esmética, o arranjo acontece em camadas, embora não exista ordem posicional dentro de cada uma delas. As fases esméticas mais comuns são a SmA, com arranjo molecular perpendicular à camada e a SmC, que foi a primeira fase classificada em que o arranjo molecular é inclinado com relação ao plano da camada. A mesofase SmC pode apresentar propriedades polares quando composta por moléculas quirais, sendo designada por SmC\*, as quais podem levar à formação de cristais líquidos ferroelétricos e antiferroelétricos, materiais de interesse na fabricação de *displays*

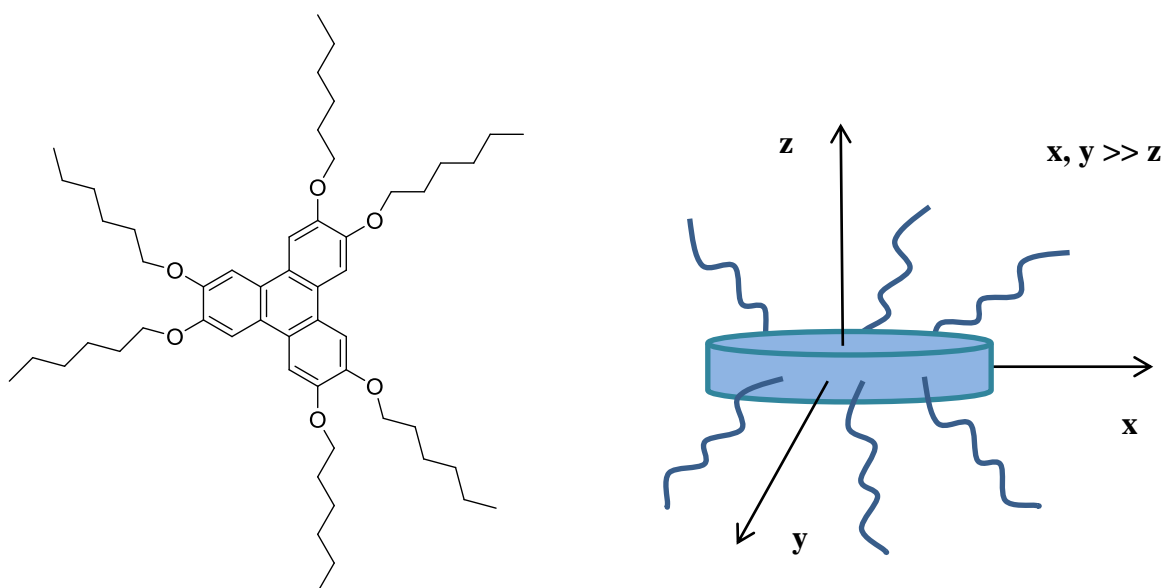
devido à sua resposta eletro-óptica extremamente rápida na presença de um campo elétrico. Em geral moléculas que têm anéis aromáticos e cadeias alquílicas nas suas extremidades levam à formação de mesofases inclinadas.<sup>28</sup>

Além das mesofases esmétricas existem outras mesofases que se aproximam ainda mais da organização de um cristal. Essas mesofases, às vezes chamadas de cristal desorganizado, se caracterizam por terem ordem posicional e orientacional de longo alcance dentro das camadas, e ainda são subdivididas em outros dois grupos, onde um deles é caracterizado pela perda da liberdade de rotação em torno do eixo molecular.

#### - Mesógenos discóticos:

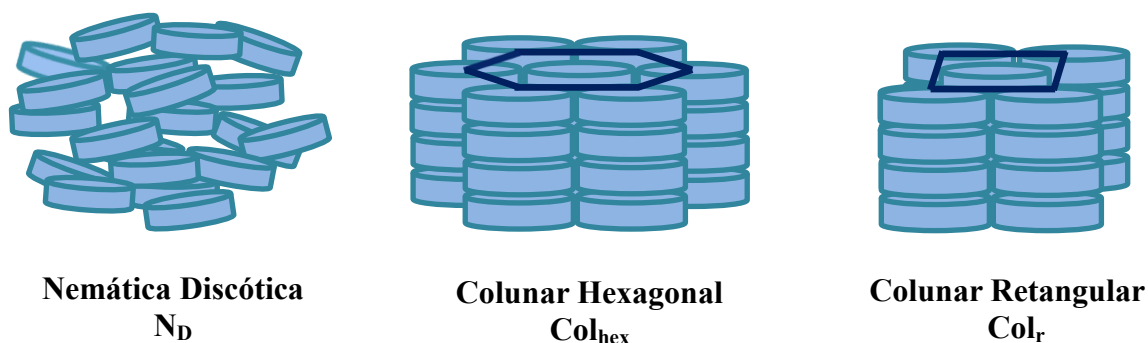
Somente 90 anos após a descoberta dos cristais líquidos calamíticos, em 1977, um grupo de cientistas indianos relatou que não somente as moléculas em forma de bastão, mas também compostos com a forma molecular do tipo disco são capazes de formar mesofases.<sup>29</sup>

Geralmente os CLT discóticos consistem em moléculas com núcleos aromáticos rígidos e planos cercados por cadeias flexíveis, como está exemplificado na Figura 6 através da molécula com núcleo trifeníleno. A diferença é que agora os eixos  $x$  e  $y$  são muito maiores do que o eixo  $z$ , resultando em uma anisometria geométrica semelhante à de um disco.



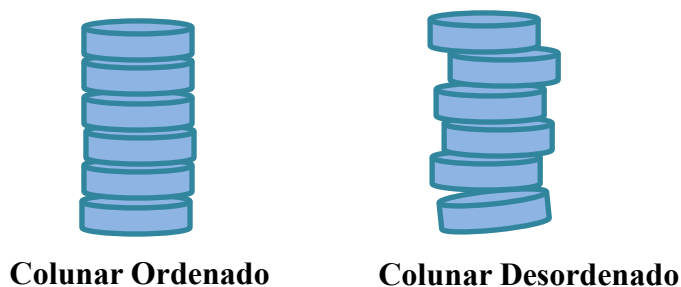
**Figura 6** - Molécula com núcleo trifeníleno e representação da anisometria molecular em CLT discóticos ( $x, y \gg z$ ).

O comportamento térmico dos CLT discóticos é semelhante ao dos calamíticos, porém o arranjo estrutural nas mesofases é diferente, naturalmente devido às suas diferentes formas. Basicamente, dois são os tipos de mesofases apresentadas pelos mesógenos discóticos, a mesofase nemática e a colunar. Na Figura 7 estão representadas as mesofases mais usuais, sendo a fase Nemática Discótica ( $N_D$ ) a menos ordenada, de modo que as moléculas possuem apenas uma ordem orientacional. Seguindo uma diminuição na entropia e aparecimento de uma ordem posicional, as moléculas tendem a formar colunas, devido às interações do tipo  $\pi$ - $\pi$ , interações dipolares ou quadrupolares e interações de van der Waals entre as cadeias alquílicas terminais, gerando então as fases colunares (Col), as quais podem ser hexagonais ( $Col_{hex}$ ) ou retangulares ( $Col_r$ ), dependendo de como as colunas formadas se arranjam.



**Figura 7** - Representação do arranjo molecular de cristais líquidos discóticos nas mesofases mais usuais.

As mesofases colunares podem ainda ser subdivididas em mais dois grupos, dependendo da ordem existente nas colunas. Caso seja observada uma ordem de longo alcance, a mesofase é dita ordenada, enquanto na ausência de uma periodicidade no empacotamento molecular, a mesofase é nomeada desordenada (Figura 8).



**Figura 8** - Empacotamento molecular nas mesofases colunares ordenada e desordenada.



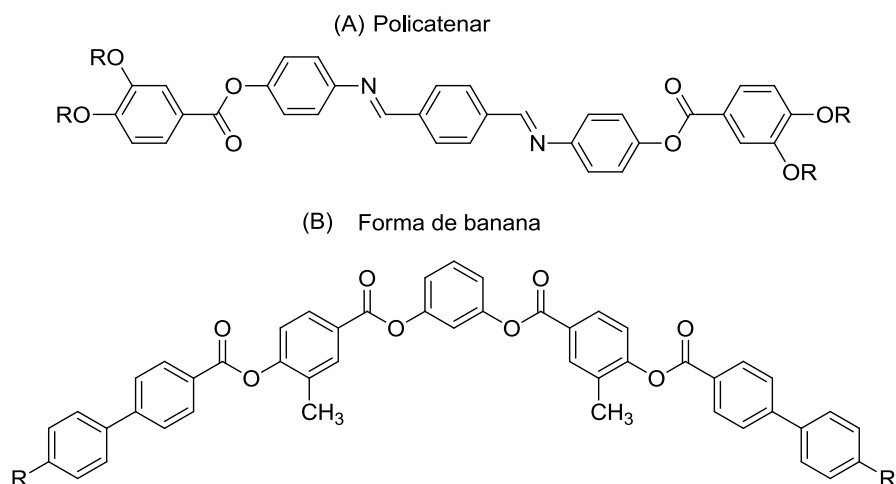
O campo dos CLT discóticos é relativamente jovem, mesmo assim, muitos avanços significativos foram alcançados em um curto espaço de tempo. Mais de 3000 compostos com essas características têm sido sintetizados e estudados extensivamente para várias propriedades físicas.<sup>30</sup>

Atualmente, os cristais líquidos discóticos com núcleos aromáticos vêm ganhando grande atenção devido à possibilidade de aplicação como materiais de transporte de carga em uma dimensão, para uso em fotocondutores, dispositivos emissores de luz, transistores orgânicos e aplicações fotovoltaicas.<sup>31</sup> A auto-organização em colunas promove um ótimo empacotamento entre os mesógenos, de modo que a distância entre os núcleos rígidos aromáticos está em torno de 3,5 Å, originando uma forte interação entre orbitais moleculares.<sup>30</sup> Esta interação, denominada de  $\pi$ -stacking, leva a formação de uma banda de condução. Assim, materiais que possam gerar mesofases discóticas colunares têm sido confirmados como ótimos transportadores de cargas.<sup>32</sup> De fato, estes materiais podem ser comparados a verdadeiros nanofios, onde existe um canal condutor interno (centro aromático) rodeado por uma camada isolante (cadeias alifáticas periféricas).<sup>33</sup> Consequentemente, a pesquisa destes mesógenos tem aberto portas para aplicações em condutores unidimensionais,<sup>34</sup> OLEDs,<sup>35</sup> células fotovoltaicas<sup>31c</sup> e Transistores Orgânicos de Efeito de Campo (OFETs).<sup>36</sup>

#### **- Mesógenos não convencionais:**

Cristais líquidos com formas não convencionais são aqueles em que a sua estrutura anisotrópica se desvia das formas clássicas de bastão e disco. Algumas dessas moléculas exibem mesofases com morfologias não usuais, que às vezes combinam organização lamelar e colunar.<sup>37</sup> Moléculas com núcleo curvo, policatenares, dendrímeros, oligômeros, entre outros, constituem essa classe.<sup>38, 39</sup> Policatenares são moléculas que possuem mais de duas cadeias terminais e moléculas com núcleo curvo podem assumir diferentes formas (forma de banana, de V, de bumerangue ou de bastão de *hockey*).<sup>40</sup> Uma estratégia para originar CLs com estruturas não convencionais é incorporar heterociclos na estrutura molecular, causando desvios da linearidade.

Na Figura 9 estão apresentados dois exemplos de moléculas com arquitetura não convencional: policatenar (A) e em forma de banana (B).



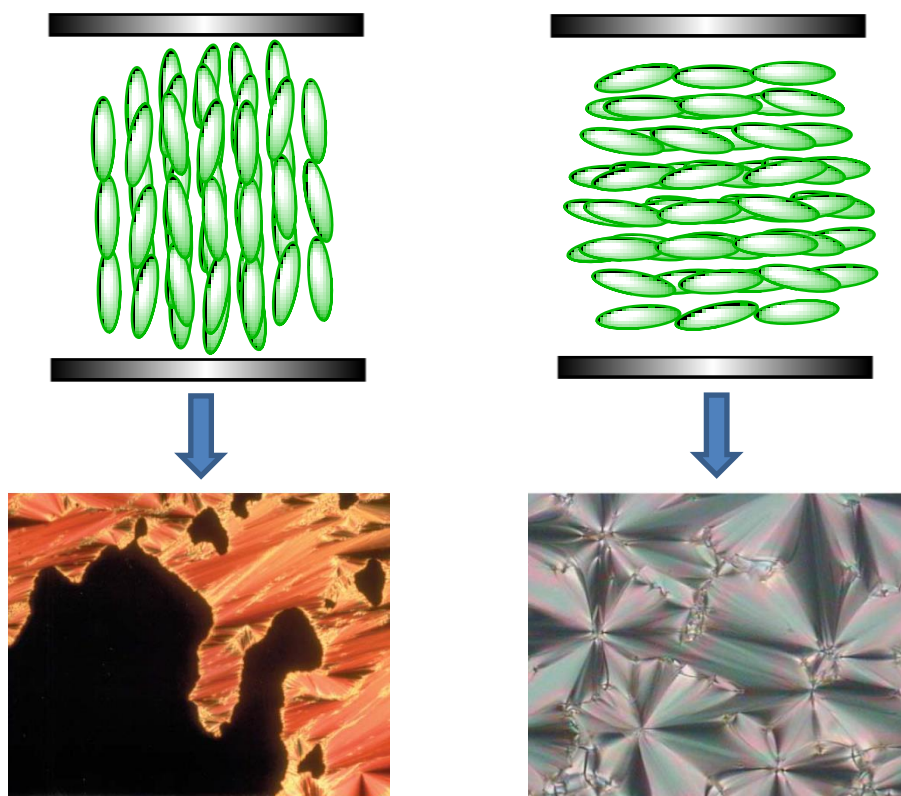
**Figura 9** - Exemplos de materiais líquido-cristalinos com arquitetura não convencional. (A) Estrutura policatenar; (B) Estrutura com núcleo curvo na forma de banana.

### 2.1.3 Texturas das mesofases

O passo inicial para identificação e classificação das mesofases termotrópicas é analisar as suas texturas no microscópio óptico de luz polarizada (MOLP) acoplado com um forno. Cada mesofase pode apresentar uma ou mais texturas diferentes, que vai depender do arranjo e conformação das suas moléculas e da interação intermolecular. Essa análise é feita por comparação a um banco de dados de texturas já conhecido.<sup>41</sup>

Existem dois tipos principais de texturas: planar, nas quais as moléculas estão orientadas paralelas ao plano dos vidros (Figura 10B); e homeotrópica, onde as moléculas estão alinhadas perpendiculares ao plano dos vidros (Figura 10A). O alinhamento é quase sempre perturbado, pois as observações são realizadas com a amostra confinada entre duas lâminas de vidro.

Quando se observa a amostra usando microscópio de luz polarizada com polarizadores cruzados, a textura homeotrópica aparece quase toda preta, exceto nas vizinhanças de deformações, como bolhas de ar ou partículas de impurezas. A espessura da amostra pode influenciar, fazendo com que a textura homeotrópica não fique totalmente escura, como mostrado na Figura 10A.<sup>41</sup>



**Figura 10** - Representação das moléculas orientadas: (A) perpendiculares ao plano dos vidros e a textura homeotrópica (parte escura); (B) paralelas ao plano dos vidros e a textura planar.

## 2.2 HETEROCICLOS

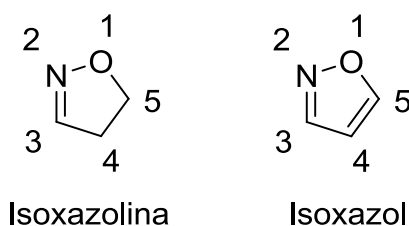
As estruturas de cerca de metade dos compostos orgânicos conhecidos incluem ao menos um componente heterocíclico, que são ciclos, aromáticos ou não, que possuem em sua estrutura pelo menos um átomo diferente de carbono, sendo os mais frequentes: nitrogênio, oxigênio e enxofre. A química heterocíclica em geral, e a química heteroaromática em particular, tem suas raízes principalmente em três descobertas: 1) o isolamento de diversos derivados de furanos a partir de plantas em 1780; 2) a descoberta do pirrol, por Runge em 1834; 3) a separação da picolina a partir do alcatrão de hulha pelo químico escocês Anderson em 1846.<sup>42</sup>

Moléculas contendo heterociclos estão presentes direta ou indiretamente em áreas de grande importância, como na medicina e biologia,<sup>43</sup> catálise<sup>44</sup> e ciência dos materiais.<sup>45</sup> Os heterociclos podem ser usados para agregar diversas propriedades aos materiais. A presença de pares de elétrons e a diferença de eletronegatividade entre o heteroátomo e

o carbono na estrutura cíclica, por exemplo, leva a novas propriedades físico-químicas e reatividade. No caso dos cristais líquidos, certas propriedades podem ser geradas a partir de funcionalizações, de acordo com o interesse, com a incorporação de heterociclos, por exemplo. A presença, bem como o tipo do heterociclo empregado, pode ter uma influência direta em suas propriedades.

Devido, principalmente, ao desvio da linearidade o uso desses anéis contribui para os estudos referentes à compreensão sobre a influência dos fatores estéricos, eletrônicos e estruturais, que se relacionam com a estrutura molecular, e que irão influenciar nas propriedades mesomórficas. Fatores como estabilidade térmica e química, ângulo de ligação, momento de dipolo, conjugação, planaridade, capacidade para realizar ligações de hidrogênio ou complexar com metais são alguns dos fatores cruciais e que devem ser levados em conta no planejamento dos mesógenos.

Compostos heterocíclicos de cinco membros, como imidazóis<sup>46</sup>, tetrazóis<sup>47</sup>, oxadiazóis<sup>48</sup> entre outros são frequentemente encontrados na natureza. As isoxazolinas e os isoxazóis fazem parte desse grupo, apresentando propriedades antibacterianas, antifúngicas, anti-inflamatórias, analgésicas, entre outras.<sup>49, 50</sup> Contendo dois heteroátomos ligados entre si, sendo um de oxigênio, o qual recebe a numeração 1, e um átomo de nitrogênio na posição 2 (ver Figura 11), esses compostos apresentam vasta empregabilidade em produtos biológicos, farmacêuticos e tecnológicos.



**Figura 11** - Estruturas referentes à isoxazolina e ao isoxazol.

### 2.2.1 Isoxazóis

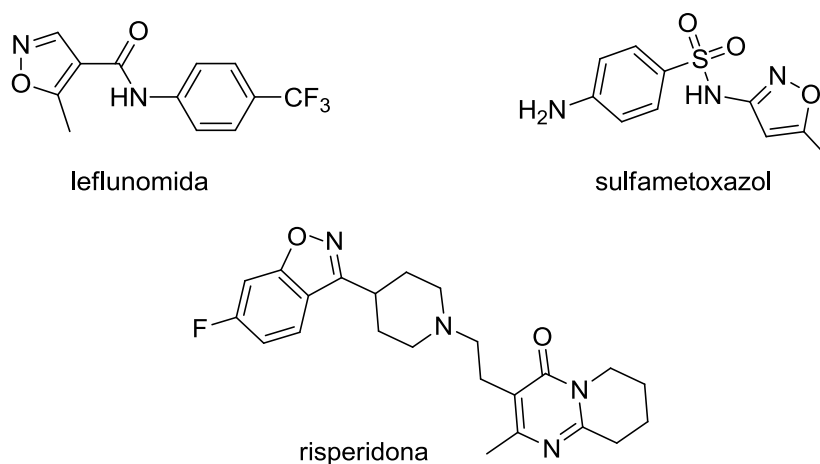
A química do isoxazol está associada com o nome de Ludwig Claisen, que em 1888 sugeriu pela primeira vez uma estrutura para o 5-fenil-3-metil-isoxazol, o qual seria proveniente da reação entre 1-fenil-1,3-butanodiona e hidroxilamina. Posteriormente, Claisen e seus colaboradores criaram uma base sólida para a química dos isoxazóis. Eles descobriram, por exemplo, que o isoxazol possui características de compostos aromáticos, mas sob meio redutivo ou básico é altamente lábil. Outra contribuição

importante foi feita por Quilico em 1946, o qual iniciou seus estudos para a formação de isoxazóis a partir de *N*-óxidos de nitrila e compostos insaturados.<sup>51</sup>

O heterociclo isoxazol sem qualquer substituição é um líquido incolor, de odor semelhante ao da piridina, possui ponto de ebulição de 94,8 °C, é termicamente estável, podendo ser destilado sem qualquer decomposição. Entretanto, a estabilidade do sistema depende fortemente de seus substituintes. Um exemplo são os isoxazóis substituídos com grupos carboxilatos, que comumente se decompõem acima ou em suas temperaturas de fusão.

Um dos primeiros trabalhos que investigou as propriedades mesogênicas de isoxazolininas 3,5-dissubstituídas foi realizado por Bezborodov e colaboradores.<sup>52</sup> No mesmo ano, Haino e colaboradores publicaram a síntese de isoxazóis 3,5-dissubstituídos com características líquido-cristalinas, exibindo as mesofases nemática e esméctica A.<sup>53a</sup> No ano seguinte, Kovganko e colaboradores relataram pela primeira vez a oxidação de isoxazolininas 3,5-dissubstituídas para a formação de isoxazóis líquido-cristalinos.<sup>53b</sup>

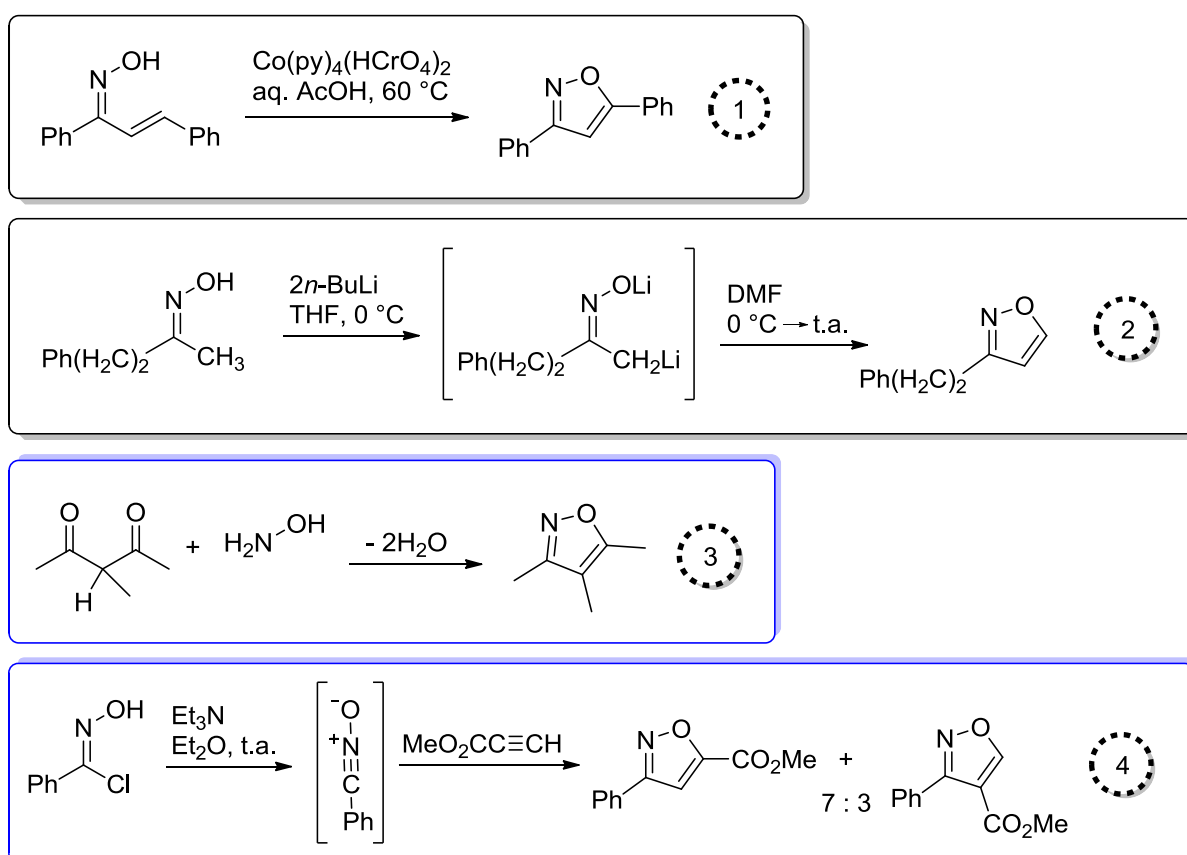
Atualmente, fármacos contendo o heterociclo isoxazol estão entre os 200 mais vendidos, alguns exemplos apresentados na Figura 12, são a leflunomida (antirreumático), o sulfametoxazol (antibiótico) e a risperidona (antipsicótico).



**Figura 12** - Exemplos de fármacos contendo o heterociclo isoxazol.

## 2.2.2 Síntese

Do ponto de vista sintético existem diferentes abordagens para preparar isoxazóis, entre elas estão: 1) adição de Michael de cloridrato de hidroxilamina a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (chalconas) seguido de ciclização; 2) acilação de *syn*-1,4-dilítio oximas com amidas, como DMF (dimetilformamida), seguido por uma ciclização-desidratação induzida por ácido; 3) condensação de compostos 1,3-dicarbonílicos com hidroxilamina; e finalmente, 4) cicloadição 1,3-dipolar de óxidos de nitrila. Sendo os dois últimos métodos citados responsáveis por cerca de 90% de todas as sínteses desse heterociclo. No esquema abaixo estão exemplificadas essas reações.

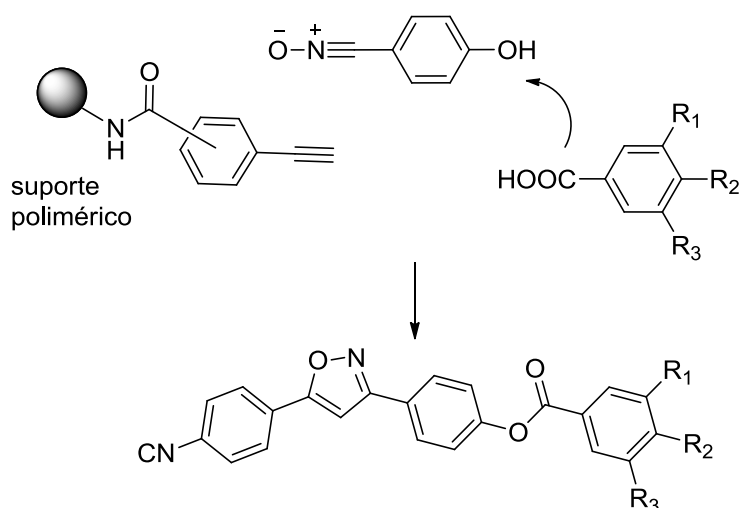


**Esquema 1** - Exemplos de reações para obtenção do heterociclo isoxazol, com destaque para as mais utilizadas.

A reação de cicloadição 1,3-dipolar é o método mais importante para a construção de anéis heterocíclicos com cinco membros em química orgânica, faz parte do grupo de reações pericíclicas, onde a junção de dois sistemas  $\pi$  leva à formação de duas novas ligações  $\sigma$ . A reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar é também conhecida como

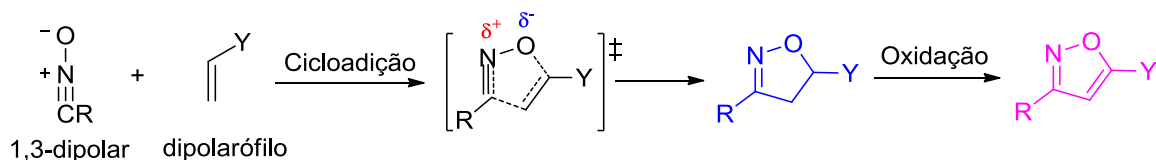
cicloadição de Huisgen,<sup>54</sup> o qual propôs um mecanismo concertado, portanto não há formação de intermediários, um único estado de transição está envolvido<sup>55</sup> (Esquema 3).

Um dipolarófilo, alceno ou alcino, reage com um composto 1,3-dipolar produzindo um heterociclo de cinco membros. A cicloadição [3+2] 1,3-dipolar utilizando óxidos de nitrila e alcinos constitui uma importante estratégia para a preparação de isoxazóis, em solução ou por síntese combinatória em suportes sólidos (ver Esquema 2). Apesar de sua importância, a maioria dos óxidos de nitrila reagem com alcinos, levando a uma mistura de dois regioisômeros, como acontece no exemplo 4 apresentado anteriormente (Esquema 1), e conseqüentemente, reduzindo os rendimentos dos produtos isolados.<sup>56</sup>



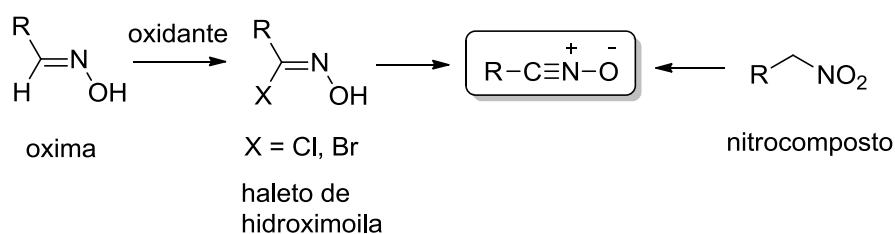
**Esquema 2** - Síntese de cristal líquido isoxazol utilizando suporte polimérico.

A síntese desses compostos também pode ser feita utilizando óxidos de nitrila e alcenos para produção das isoxazolininas com posterior oxidação para a formação dos respectivos isoxazóis.<sup>9</sup> A oxidação das isoxazolininas leva à remoção de dois hidrogênios do heterociclo, aumentando a planaridade desses compostos e sua conjugação eletrônica (Esquema 3). O uso de olefinas monossubstituídas é uma alternativa para contornar o problema da mistura de regioisômeros, pois assim os produtos obtidos são exclusivamente ou predominantemente as isoxazolininas 3,5-dissubstituídas, seja qual for o substituinte no dipolarófilo.<sup>57</sup>



**Esquema 3** - Reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar, mostrando o estado de transição cíclico, seguida da reação de oxidação.

Os óxidos de nitrila que são usados como espécies 1,3-dipolares podem ser obtidos, em geral, a partir de dois métodos: desidrogenação oxidativa de oximas e da desidratação de nitrocompostos (Esquema 4). Os oxidantes mais utilizados para a formação dos haletos de hidroximoíla são *N*-bromo- ou *N*-clorosuccinimida e hipoclorito de sódio. Devido a sua instabilidade, os óxidos de nitrila são frequentemente gerados *in situ* no meio reacional.



**Esquema 4** - Precursores para a formação do óxido de nitrila.<sup>54</sup>

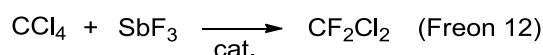
## 2.3 FLÚOR

### 2.3.1 Aspectos históricos

A existência do elemento flúor era bem conhecida há muitos anos, porém todas as tentativas para isolá-lo tinham falhado, custando a muitos pesquisadores suas saúdes ou até mesmo suas vidas, até que Henri Moissan, em 1886, isolou pela primeira vez o flúor através do método de eletrólise utilizando KF (fluoreto de potássio) e HF (ácido fluorídrico), ainda utilizado na indústria para a produção do gás. Moissan foi agraciado com o Prêmio Nobel em 1906 por essa conquista. Pode-se dizer, então, que a química do flúor nasceu há 128 anos, ou seja, a pesquisa nessa área de grande importância estava finalmente avançando na mesma época em que começou a pesquisa na área de cristais líquidos e síntese de isoxazóis.

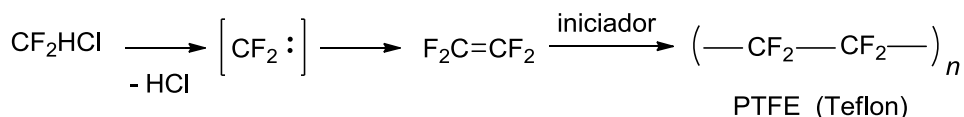


Frédéric Swarts, um químico belga, iniciou seus estudos na preparação de fluorcarbonetos e em 1892 descobriu a troca Cl/F utilizando trifluoreto de antimônio e durante muitos anos ele foi praticamente o único a publicar nessa área. Foi sobre a base do trabalho de Swarts que Midgley e Henne, em 1928, foram capazes de aplicar os clorofluorcarbonos (Freons<sup>®</sup>) como gases para refrigeração, e este desenvolvimento deu ao assunto certo impulso financeiro para o progresso, tornando fluoretos orgânicos alguma coisa além de apenas curiosidade científica. Além de ter sido de fato o ponto de partida para a química sintética dos organofluorados, essa foi a primeira aplicação comercial.



**Esquema 5** - Reação utilizada na síntese do clorofluorcarbono (Freon 12).

Descoberto acidentalmente por Roy Plunkett, em 1938 para a empresa Dupont, o politetrafluoretileno, conhecido como Teflon<sup>®</sup>, abriu o que é provavelmente a maior aplicação comercial da química dos organofluorados, a área dos fluoropolímeros.



**Esquema 6** - Síntese do politetrafluoretileno (Teflon).

Foi necessária a primeira produção em larga escala de flúor para o projeto Manhattan na Segunda Guerra Mundial, onde o hexafluoreto de urânio (UF<sub>6</sub>) foi usado para separar os isótopos <sup>235</sup>U e <sup>238</sup>U de urânio. O urânio radioativo enriquecido foi utilizado para a construção das primeiras bombas atômicas, que caíram sobre Hiroshima e Nagasaki em 1945. O refino de urânio para a energia nuclear ainda é um dos principais usos para o elemento flúor.<sup>58</sup>

Somente em 1953 surgiu o trabalho pioneiro na química medicinal com flúor. Publicado por Friedel, a fludrocortisona apresentou atividade glicocorticóide, utilizada em doenças autoimunes e como anti-inflamatório. Apresenta atividade cerca de 10 vezes maior do que os outros hormônios desse grupo. Alguns anos depois a 5-fluorouracila apresentou alta atividade anticâncer. Ainda em 1953, também ocorreu a revolução do flúor na área dos anestésicos, deixando de lado o éter e o clorofórmio, sendo o fluoroxeno (CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>OCH=CH<sub>2</sub>) o primeiro anestésico fluorado.

A hipótese do buraco da camada de ozônio foi exposta pela primeira vez em 1974 por Molina e Rowland, e rendeu Prêmio Nobel em 1995. Essa hipótese afirmou que a grande estabilidade dos Freons<sup>®</sup>, que levou à aceitação como produto ideal por mais de 40 anos, na verdade estava causando um grande dano ao meio ambiente. Então foi criado um protocolo para banir o uso dos clorofluorcarbonos, e a indústria química reagiu imediatamente procurando alternativas, surgindo então, a reação catalisada por cromo para substituir Cl por F produzindo os hidrofluorcarbonos.

Avançando até 2003, onde foi isolada, por O'Hagan, a primeira enzima fluorante, fato muito importante tendo em vista a escassez de produtos naturais fluorados.<sup>59</sup> E em 2007 já existia um número surpreendente de fármacos com flúor, dos 19 medicamentos aprovados pela FDA, 9 continham flúor.<sup>60</sup>

A relevância dos compostos fluorados na ciência, assim como na vida cotidiana, está aumentando ano a ano. Essa classe de compostos é de grande importância para muitas partes da nossa vida diária, sobre alimentação, cuidados de saúde ou tempo de lazer, bem como o setor de energia alternativa. Os seus efeitos benéficos são utilizados para o desenvolvimento de novos compostos com propriedades sem precedentes, por exemplo, cristais líquidos, plásticos, tintas, tensoativos, membranas, polímeros condutores, produtos farmacêuticos e agroquímicos.<sup>61</sup>

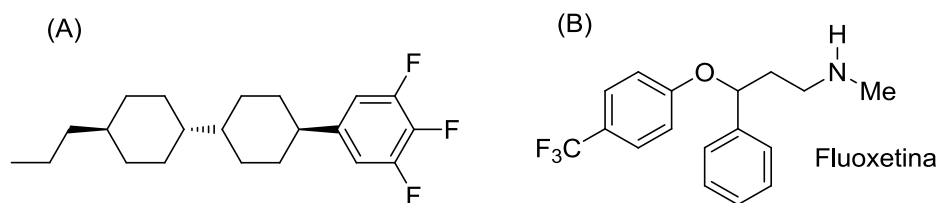
### **2.3.2 Fármacos e materiais líquido-cristalinos**

Depois do nitrogênio, o flúor é provavelmente o heteroátomo favorito para incorporação em pequenas moléculas.<sup>62</sup> A combinação de diversas características como pequeno tamanho, alta eletronegatividade, baixa polarizabilidade e interações intermoleculares fracas, ligação C-F muito forte conferindo grande estabilidade, baixa tensão superficial de líquidos e baixa energia superficial de sólidos tem estimulado o estudo do efeito singular do flúor nas propriedades dos compostos orgânicos.<sup>12</sup>

Duas grandes áreas de pesquisa que têm investido significativamente na síntese e investigação das propriedades de moléculas fluoradas são a farmacêutica e a de materiais líquido-cristalinos.

A introdução de átomos de flúor em algumas moléculas fornece uma ferramenta poderosa para a concepção de novos materiais líquido-cristalinos com propriedades incomuns. A fluoração do núcleo rígido da molécula fornece materiais com elevada

anisotropia dielétrica, devido à alta polaridade da ligação C-F. Ela também leva a materiais LC com baixa capacidade de íon-solvatação, devido à baixa polarizabilidade e, portanto, baixa basicidade de Lewis do flúor covalentemente ligado. Anisotropia dielétrica alta e baixa condutividade iônica são requisitos fundamentais de todas as misturas de CLs comerciais utilizados em *displays*. Pequenos substituintes fluorados ( $\text{CF}_3$  ou  $\text{OCF}_2$ ) também são incorporados nesses materiais para reduzir as constantes elásticas e para aumentar a anisotropia dielétrica. O tamanho relativamente pequeno do substituinte flúor significa que ele não altera indevidamente a estrutura estilizada necessária, o que ajuda a manter a existente natureza líquido-cristalina do composto.<sup>63</sup>



**Figura 13** - Compostos fluorados utilizados como (A) cristal líquido e (B) fármaco antidepressivo.

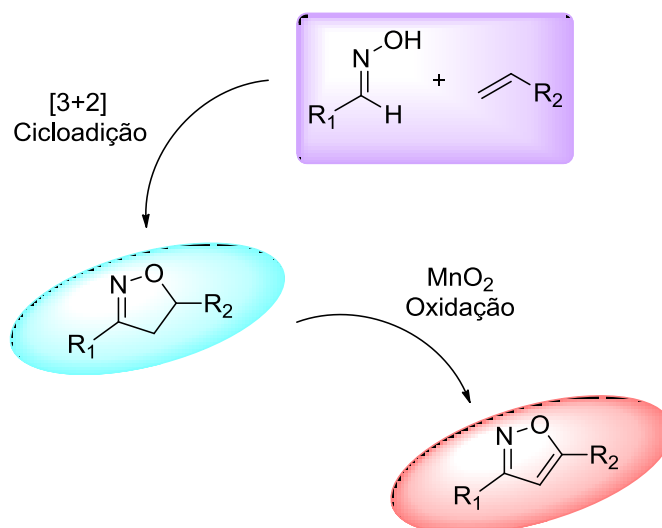
Uma vez que o átomo de flúor não é muito maior do que um átomo de hidrogênio, pode ser introduzido em diversos compostos em muitas posições. O átomo de flúor, sendo muito eletronegativo, altera drasticamente a distribuição de carga, assim, em compostos biologicamente ativos, pode influenciar nos parâmetros eletrônicos, estéricos e lipofílicos, pode aumentar extremamente a atividade intrínseca, a estabilidade química e metabólica, e a biodisponibilidade.

O flúor e sua química têm sido muitas vezes descritos pelos adjetivos emocionante, exótico, incomum, inesperado, altamente reativo e desafiador, e tem correspondido a todos esses adjetivos, permanecendo para todos os químicos um campo excitante de desafios sintéticos e estruturais. O futuro da química de flúor aparece brilhante, com um papel significativo nas áreas mais importantes da tecnologia no século 21. Novas perspectivas são necessárias em aplicações, em continuar o criativo trabalho sintético orgânico de centenas de químicos em todo o mundo.<sup>58</sup>

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar e caracterizar novos isoxazóis fluorados em busca de propriedades líquido-cristalinas. As principais reações utilizadas serão a cicloadição [3+2] 1,3-dipolar para preparar as isoxazolininas, e a oxidação das mesmas para obter os isoxazóis correspondentes, de acordo com o esquema geral abaixo.



**Esquema 7** - Esquema geral da preparação das isoxazolininas e dos isoxazóis.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

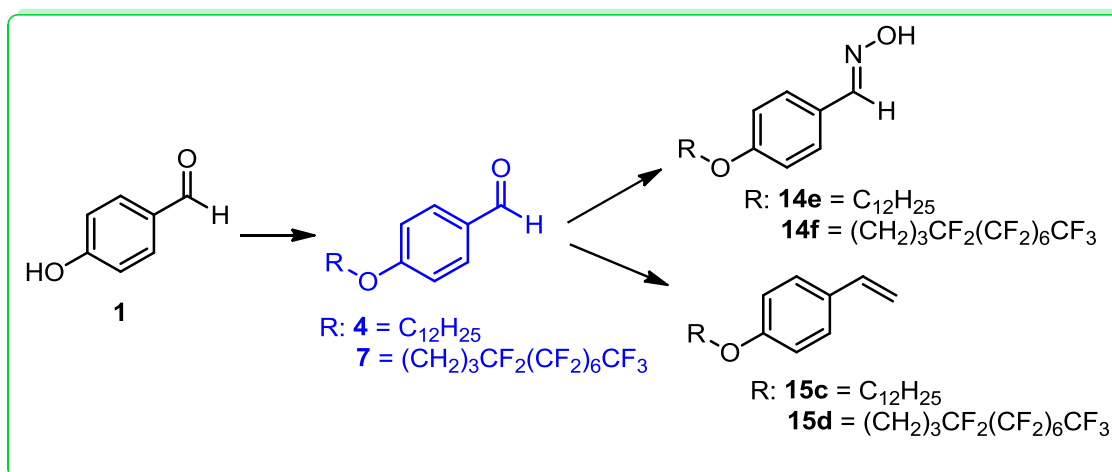
1. Sintetizar isoxazolininas 3,5-dissubstituídas a partir da reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar entre oximas e alcenos;
2. Oxidar as isoxazolininas para obtenção dos respectivos isoxazóis;
3. Investigar o comportamento térmico dos produtos utilizando o microscópio óptico de luz polarizada acoplado a uma placa de aquecimento (MOLP), por análises de calorimetria diferencial de varredura (DSC) e análise termogravimétrica (TGA);
4. Comparar as propriedades dos produtos fluorados com seus análogos não-fluorados;
5. Estudar as propriedades ópticas através de análises de espectroscopia de absorção no ultravioleta e visível (UV-vis).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

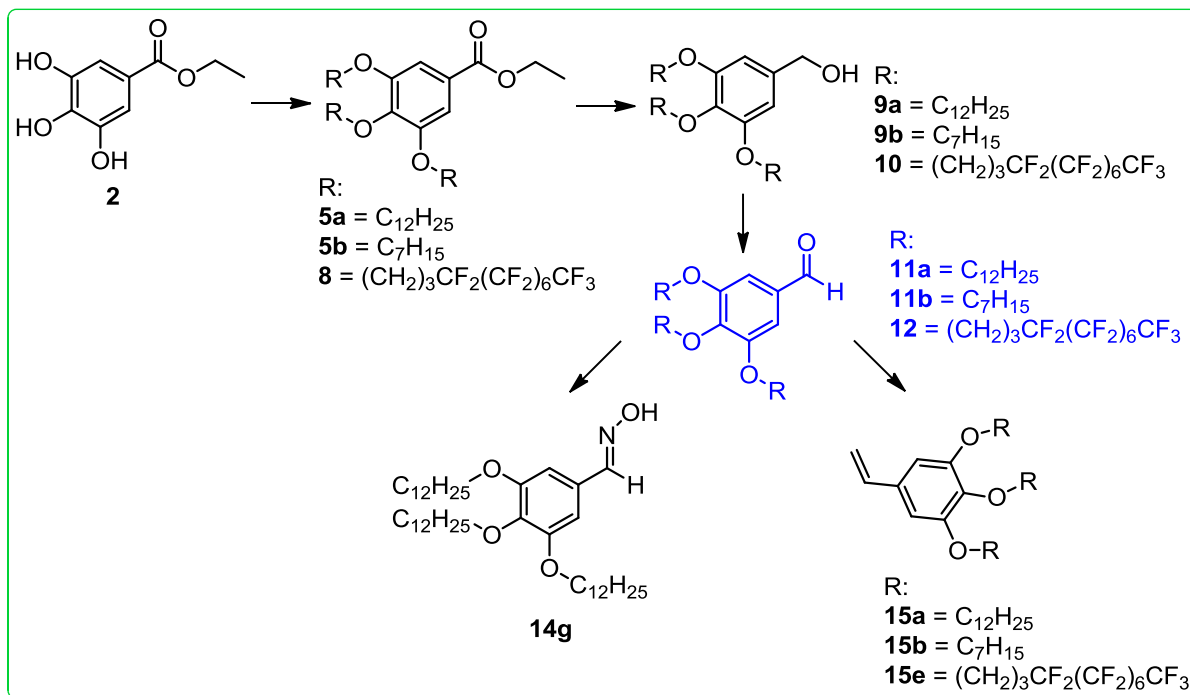
O planejamento das moléculas sintetizadas neste trabalho foi realizado na tentativa de contribuir para um melhor entendimento da relação estrutura-propriedade em moléculas como os isoxazóis 3,5-dissubstituídos contendo ou não átomos de flúor e facilitar a construção de novos compostos mais complexos. Inicialmente, foi necessário sintetizar os materiais de partida para a reação de cicloadição e posterior oxidação.

### 4.1 PREPARAÇÃO DOS ALDEÍDOS

Uma série de reações é indispensável para obter alguns dos aldeídos utilizados para sintetizar as oximas e os alcenos necessários para as reações de cicloadição. A partir do 4-hidroxibenzaldeído **1**, através da reação de alquilação, é possível obter os precursores **4** e **7**.<sup>64</sup> O Esquema 9 mostra que quando o material de partida utilizado é o 3,4,5-trihidroxibenzoato de etila **2**, após a reação de alquilação (**5a**, **5b** e **8**), é necessário fazer a redução para o álcool benzílico (**9a**, **9b** e **10**) que é oxidado para o aldeído (**11a**, **11b** e **12**).



**Esquema 8** - Planejamento da rota sintética para obter os alcenos e as oximas partindo do 4-hidroxibenzaldeído.

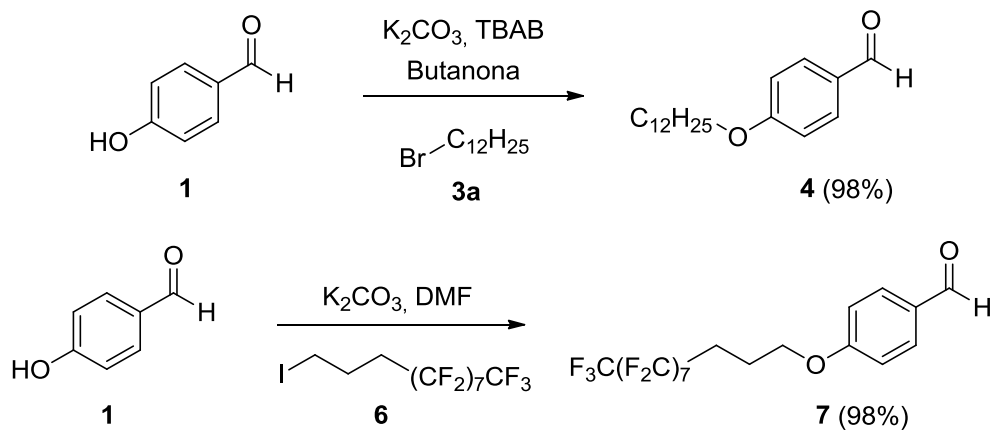


**Esquema 9** - Planejamento da rota sintética para obter os alcenos e a oxima partindo do 3,4,5-trihidroxibenzoato de etila.

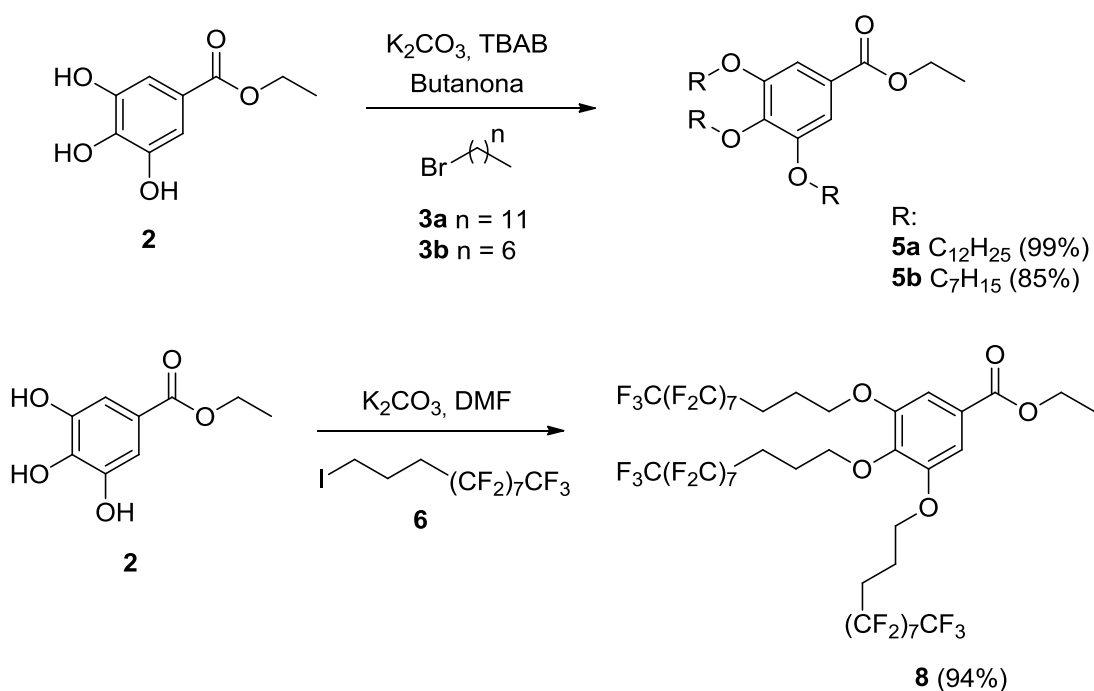
#### 4.1.1 Reação de alquilação

O uso de substituintes do tipo alcóxi de cadeia longa é importante para a preparação de moléculas que possuam anisotropia geométrica. Enquanto o anel aromático promove interações do tipo  $\pi$ -stacking, as cadeias alquílicas possuem interações de van der Waals, essa diferença de forças intermoleculares e a anisotropia geométrica favorecem o aparecimento de propriedades mesomórficas

Primeiramente, o 4-hidroxibenzaldeído **1** foi submetido a reações de alquilação (tipo S<sub>N</sub>2) utilizando o brometo de dodecila **3a** e o iodeto de 3-(perfluorocetil)propila **6**, utilizando dois procedimentos diferentes e produzindo os respectivos produtos mono-alquilados apresentados no Esquema 10. A primeira etapa para obter os aldeídos tri-alquilados está demonstrada no Esquema 11, partindo do éster 3,4,5-trihidroxibenzoato de etila **2**, utilizou-se as mesmas reações de alquilação utilizadas para obter os aldeídos mono-alquilados.

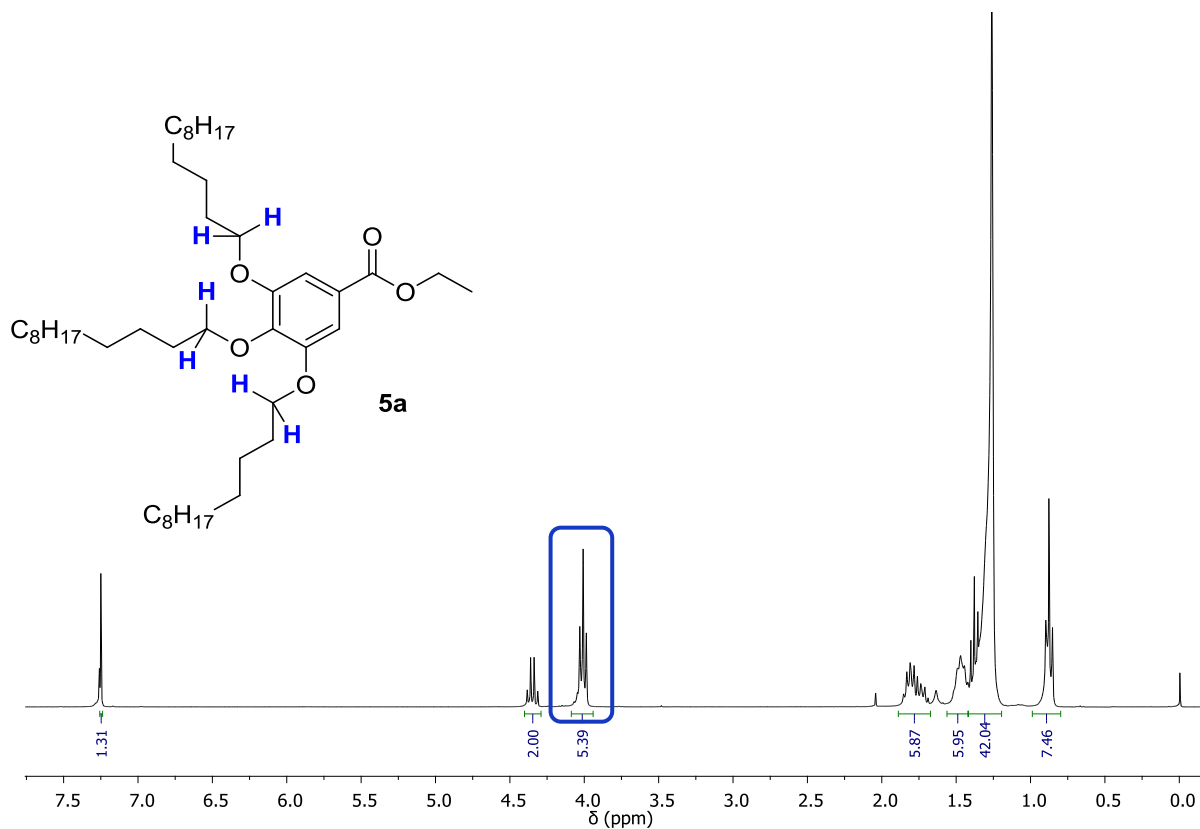


**Esquema 10** - Reações de alquilação do aldeído 1.



**Esquema 11** - Reações de alquilação do éster 2.

A evidência da formação dos produtos está exemplificada no RMN de  $^1\text{H}$  do composto tri-alkilado **5a** apresentado na Figura 14, onde é possível observar o tripleto em 4,01 ppm relativo aos 6 hidrogênios dos carbonos vizinhos aos oxigênios.

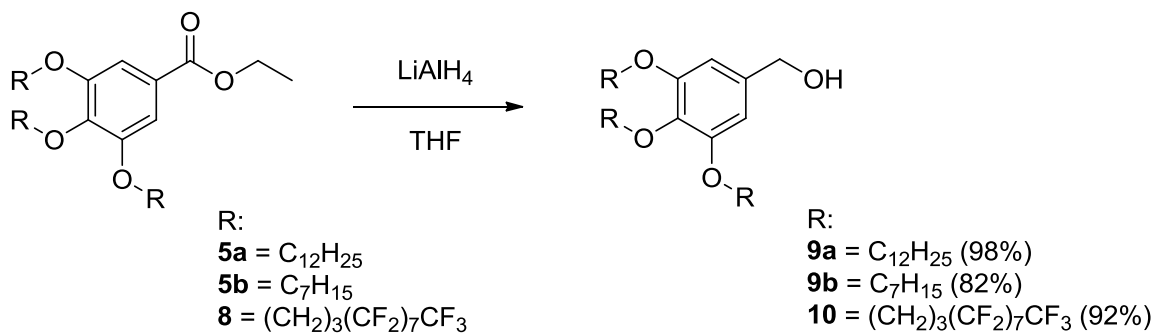


**Figura 14** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **5a**.

#### 4.1.2 Reação de redução

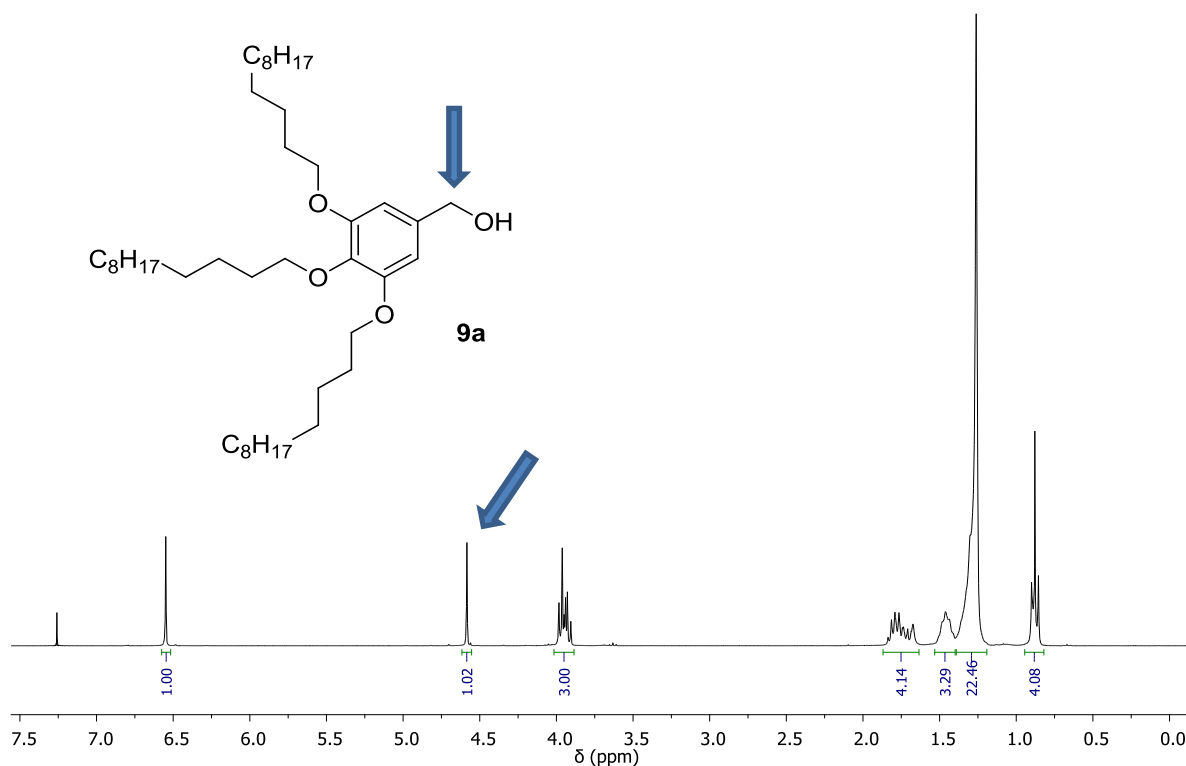
Devido ao uso do 3,4,5-trihidroxibenzoato de etila **2** como material de partida, foi necessário modificar o grupo funcional de éster para álcool, para então, na etapa seguinte obter o aldeído. Apesar de existir na literatura agentes redutores para obter em uma única etapa o aldeído, como por exemplo, o hidreto de diisobutilalumínio (DIBALH), o seu uso necessita de baixas temperaturas (-78 °C), e se não houver um bom controle da temperatura pode fornecer uma mistura de aldeído e álcool com rendimentos moderados,<sup>65, 66</sup> então, esta rota sintética foi escolhida levando em consideração a facilidade dos procedimentos.





**Esquema 12-** Reação de redução para o álcool benzílico.

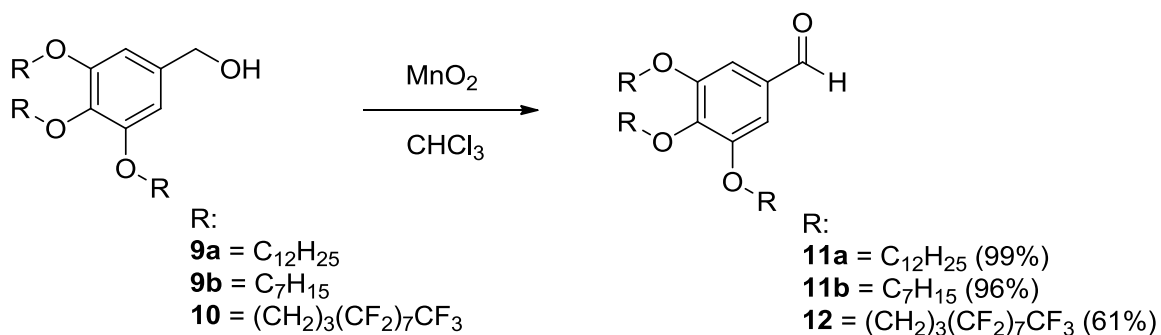
No Esquema 12 encontra-se a reação que resultou nos álcoois **9a**, **9b** e **10** com bons rendimentos. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **9a** evidencia a obtenção do produto desejado através do desaparecimento do quadrupeto em 4,35 ppm que existia para o éster **5a**, e o surgimento do singlete em 4,56 ppm indicado na Figura 15.



**Figura 15** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **9a**.

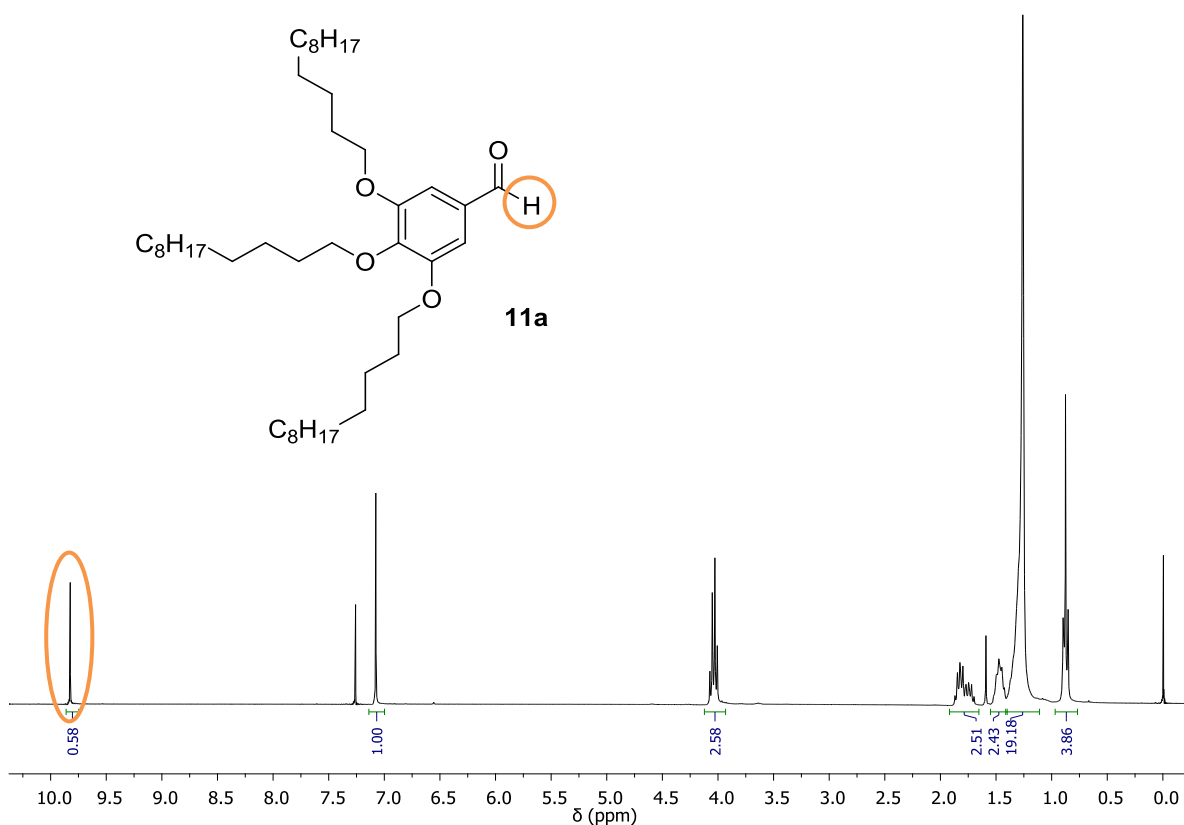
### 4.1.3 Reação de oxidação

Utilizou-se um procedimento de fácil execução para oxidar os álcoois benzílicos para aldeídos, onde com excesso de dióxido de manganês ( $\text{MnO}_2$ ), utilizando clorofórmio como solvente e agitação a temperatura ambiente (ver Esquema 13), obteve-se os produtos **11a** (99%), **11b** (96%) e **12** (61%).



**Esquema 13-** Reação de oxidação dos álcoois para formar os aldeídos **11a**, **11b** e **12**.

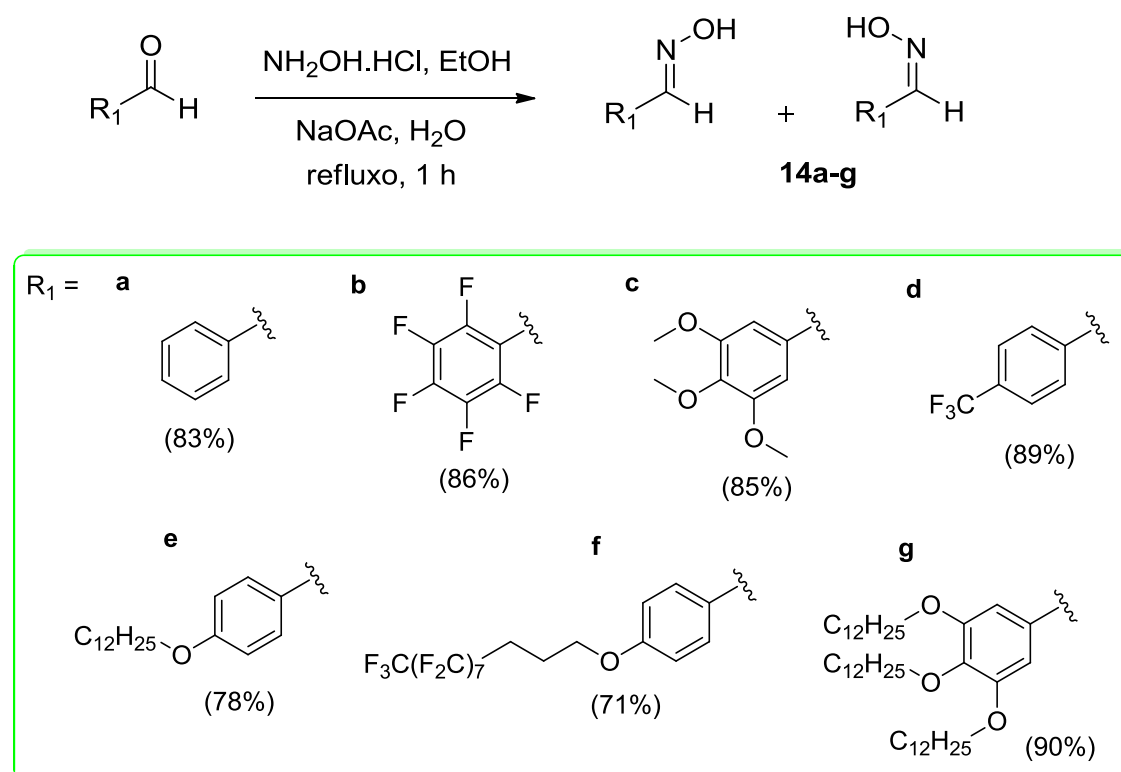
No espectro de  $^1\text{H}$  do composto **11a** apresentado abaixo se observa o sinal característico de aldeído em 9,82 ppm.



**Figura 16 -** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **11a**.

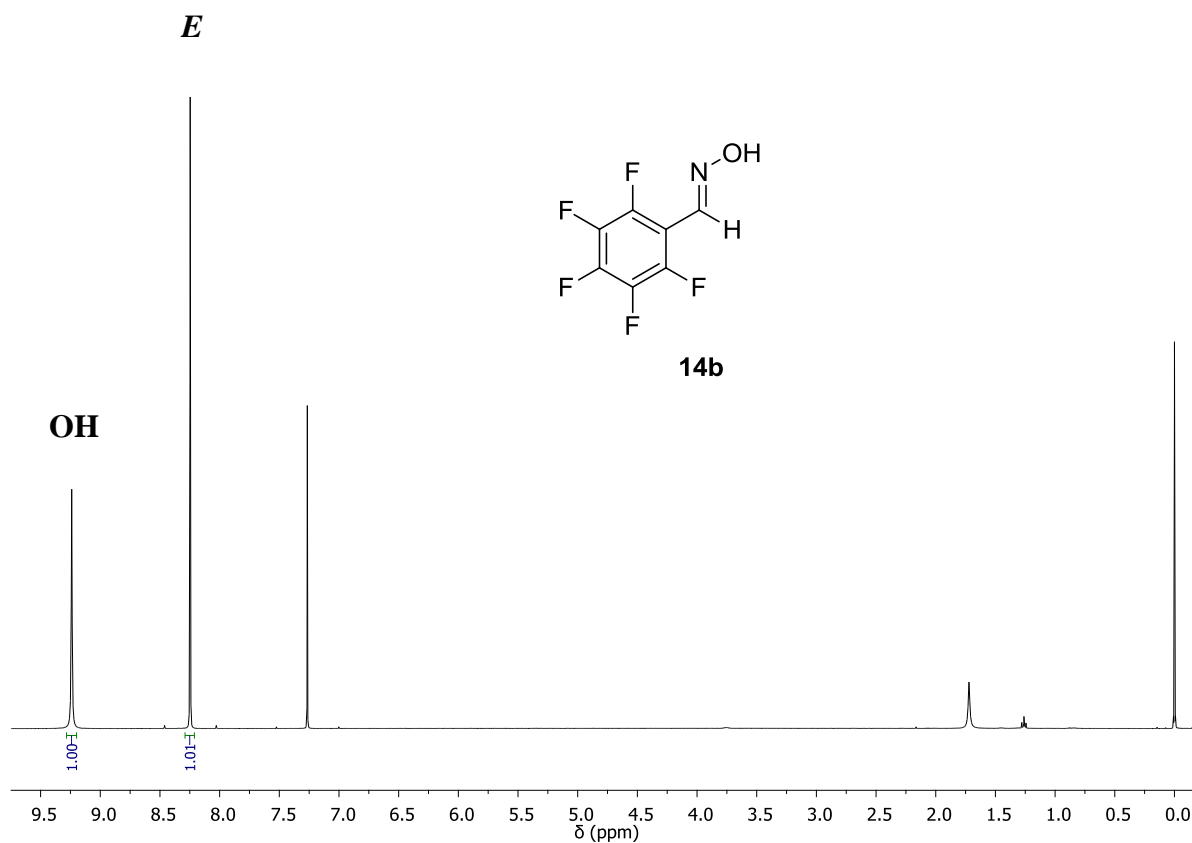
## 4.2 SÍNTESE DAS OXIMAS

A preparação das oximas **14a-g** a partir dos aldeídos, previamente preparados (**4**, **7** e **11a**) ou dos aldeídos comerciais (**13a-d**), está apresentada no esquema abaixo. Estes compostos serão os responsáveis pela formação *in situ* dos óxidos de nitrila na próxima etapa da rota sintética, etapa chave na construção dos anéis heterocíclicos 3,5-dissubstituídos.



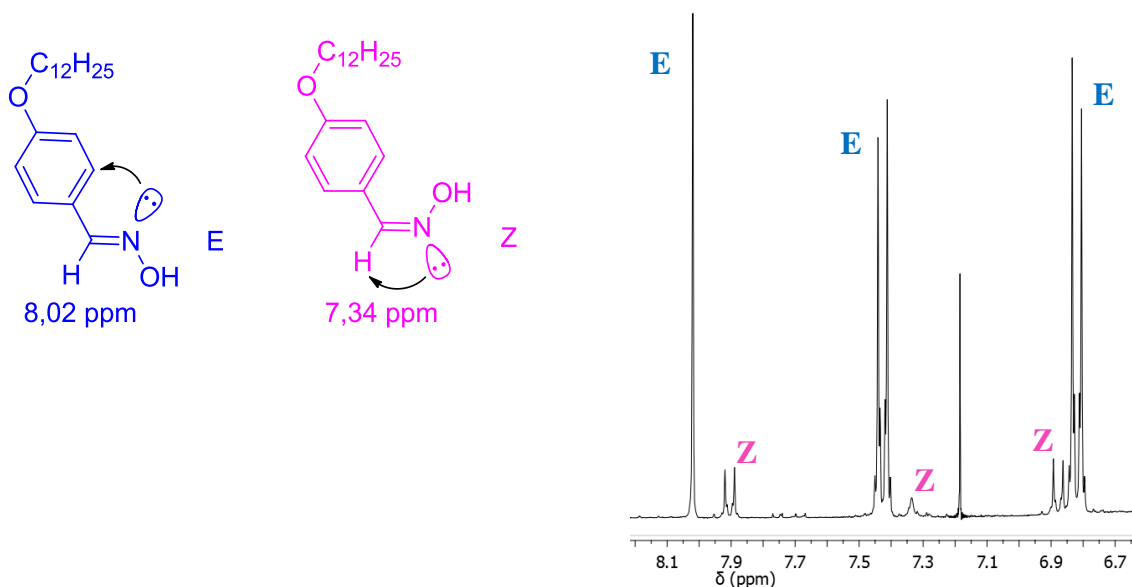
**Esquema 14-** Preparação das oximas.

As oximas foram obtidas através da reação de adição nucleofílica da hidroxilamina a aldeídos. A estereoquímica dos produtos e sua distribuição com relação aos dois isômeros podem ser determinadas através do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ), a partir dos deslocamentos químicos dos hidrogênios imínicos ( $\text{RCH}=\text{NOH}$ ) e das suas integrais relativas, respectivamente. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **14b** é apresentado na Figura 17.



**Figura 17** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **14b**.

As atribuições foram feitas de acordo com os estudos do efeito do par de elétrons isolados do nitrogênio discutidos na literatura.<sup>10</sup> O sinal na forma de singlete do hidrogênio imínico do isômero *Z* apresenta deslocamento químico menor do que o isômero *E*, devido à blindagem que os pares de elétrons do nitrogênio conferem ao hidrogênio em questão. Na Figura 18 está representado este efeito com relação aos dois isômeros.



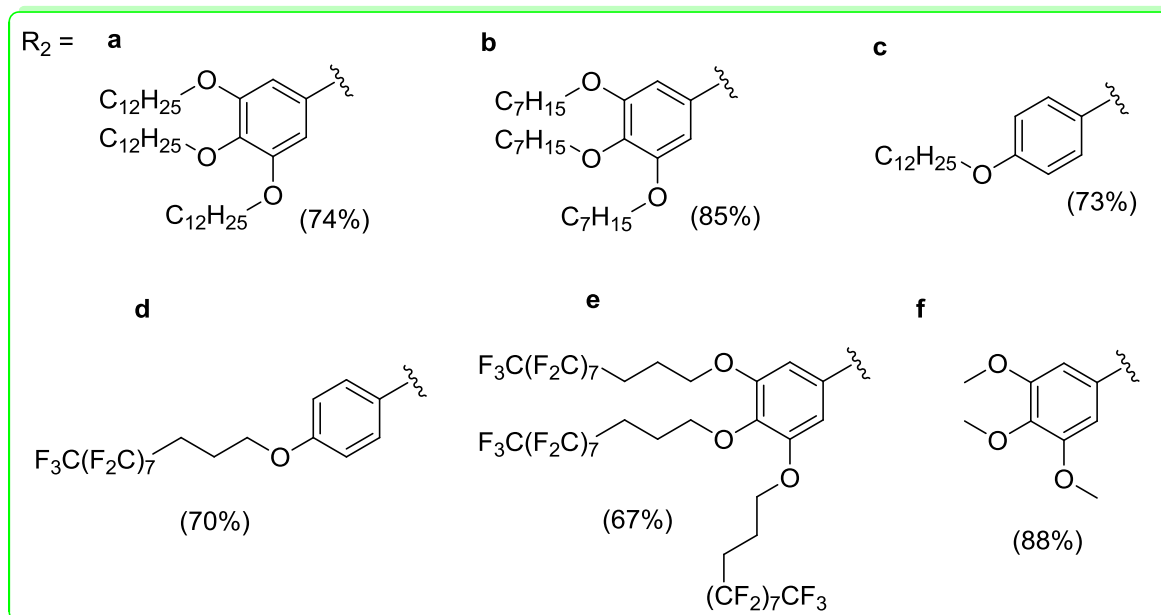
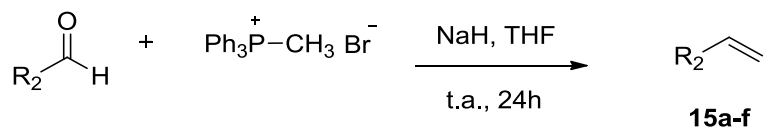
**Figura 18** - Efeito de blindagem do par de elétrons isolado do nitrogênio.

Nas oximas aromáticas a diferença de energia entre os dois isômeros é maior do que no caso das alifáticas, levando a uma preferência quase que exclusiva pelo composto com estereoquímica *E*, por ser o termodinamicamente mais estável.

### 4.3 SÍNTESE DOS ALCENOS

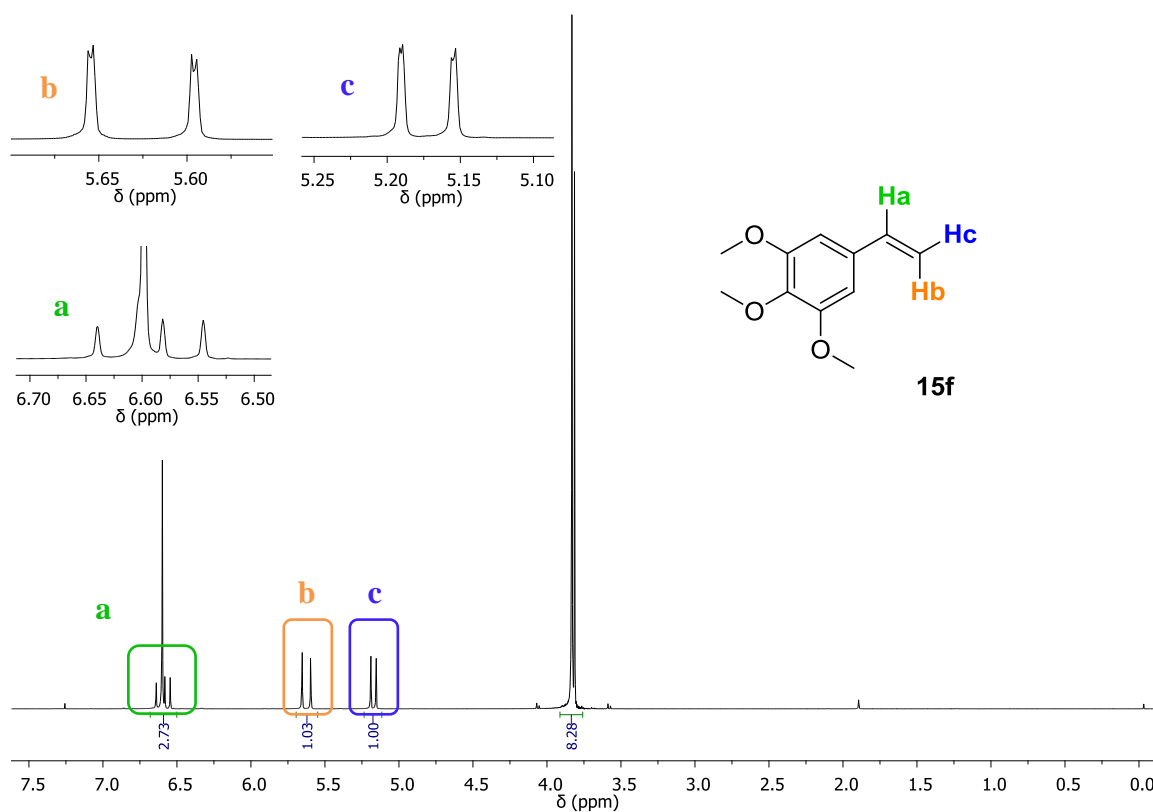
#### 4.3.1 Reação de Wittig

Para obter alguns dos alcenos utilizados nas reações de cicloadição, que serão abordadas a seguir, foi empregada a reação de Wittig. Essa reação consiste na formação do ílide de fósforo, que ataca o carbono da carbonila do aldeído formando um intermediário cíclico de quatro membros, o oxafosfetano, o qual perde então, o óxido de trifenilfosfina para formar o alceno.<sup>67</sup>



**Esquema 15** - Esquema reacional para a formação dos alcenos **15a-f**.

Para verificar a formação dos alcenos foram analisados os sinais característicos presentes no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de acordo com o apresentado na Figura 19 para o composto **15f**. Aparecem 3 duplos dubletos, em 6,59 ppm o referente ao  $\text{H}_a$  aparece sobreposto ao sinal dos hidrogênios aromáticos, em 5,62 ppm o  $\text{H}_b$ , com  $J_{trans} = 17,6$  Hz e  $J_{gem} = 0,7$  Hz, e por último, em 5,18 ppm o  $\text{H}_c$  com  $J_{cis} = 10,7$  Hz e  $J_{gem} = 0,6$  Hz.



**Figura 19** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **15f**.

#### 4.4 REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [3+2]-1,3-DIPOLAR

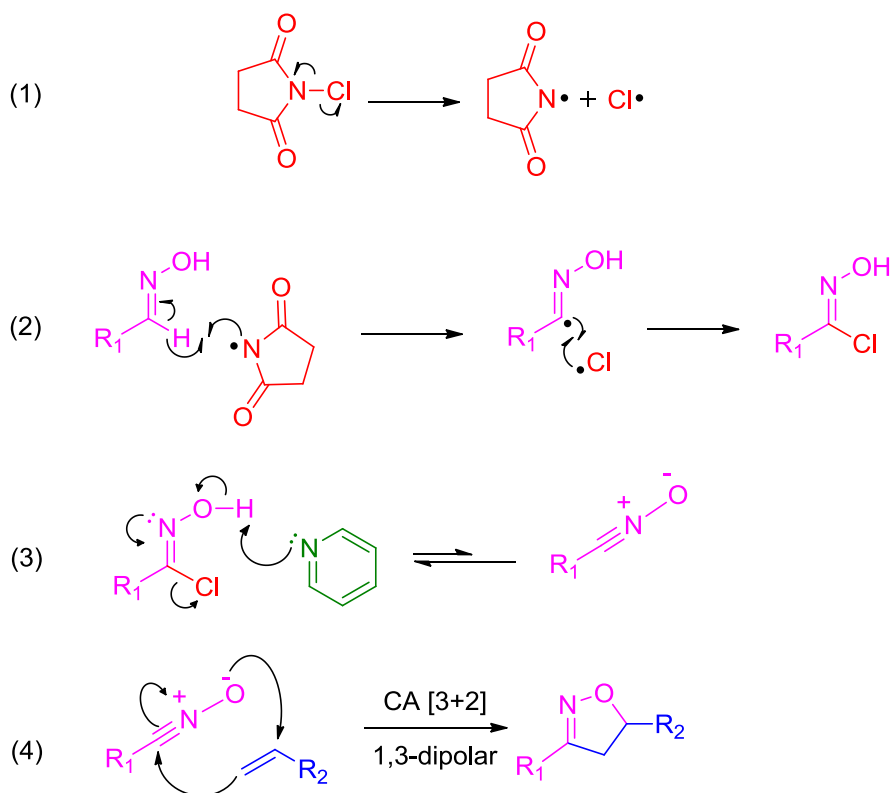
Depois de estabelecida a formação das oximas e dos alcenos, partiu-se para a preparação das isoxazolininas correspondentes. Esta é a etapa onde acontece a construção do anel heterocíclico, no qual a diferença de eletronegatividade entre os átomos é responsável pela polarizabilidade anisotrópica necessária para indução de mesofases.

Neste trabalho, dois procedimentos diferentes foram utilizados na reação de cicloadição, para ambos é necessária a presença da espécie reativa óxido de nitrila, que no primeiro procedimento é gerada *in situ* pela ação do oxidante *N*-clorossuccinimida (NCS) presente no meio reacional. Assim, a NCS converte as oximas **14a-d** nas correspondentes cloro-oximas, que sob a ação da base transformam-se nos respectivos óxidos de nitrila.<sup>68</sup>

Na literatura, existem diferentes propostas mecanísticas para a preparação do precursor cloreto de hidroximoíla (cloro-oxima), dependendo do oxidante utilizado. Para o caso da NCS, um provável mecanismo radicalar proposto é apresentado na

Figura 20. Na etapa de iniciação (1) ocorre a cisão homolítica da *N*-clorossuccinimida gerando os radicais cloro e succinimida. Na etapa de propagação (2), o hidrogênio imínico da aldoxima é removido homoliticamente pela succinimida, gerando um radical aldoxima que irá reagir com a *N*-clorossuccinimida em excesso formando a cloroxima e regenerando o radical succinimida, o qual retorna para o primeiro passo da propagação.

Após a formação da cloro-oxima, a base desprotona a hidroxila induzindo a eliminação do halogênio na forma de sal de amônio, levando a um equilíbrio entre a cloro-oxima e o óxido de nitrila. A Figura 20 mostra o equilíbrio entre as duas espécies (3) e a reação do óxido de nitrila com o alceno por cicloadição [3+2] 1,3-dipolar para gerar as isoxazolininas 3,5-dissubstituídas (4). É importante salientar que o óxido de nitrila e a cloro-oxima estão em equilíbrio, sendo esse deslocado a favor da cloro-oxima.

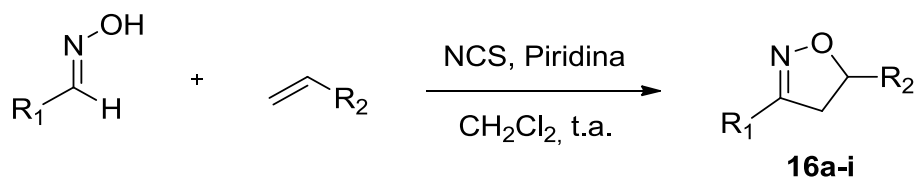


**Figura 20** - Proposta mecanística para a formação do N-óxido de nitrila e posterior reação de cicloadição.

Desta forma, utilizaram-se como compostos geradores do óxido de nitrila (espécie 1,3-dipolar) as oximas **14a-d** e os alcenos como dipolarófilos. No Esquema 16 é

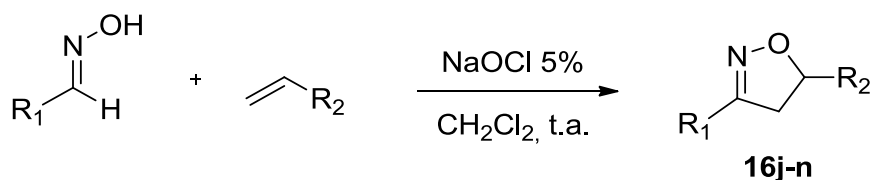


apresentada a síntese das isoxazolininas 3,5-dissubstituídas **16a-i** obtidas da reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar como descrito anteriormente.



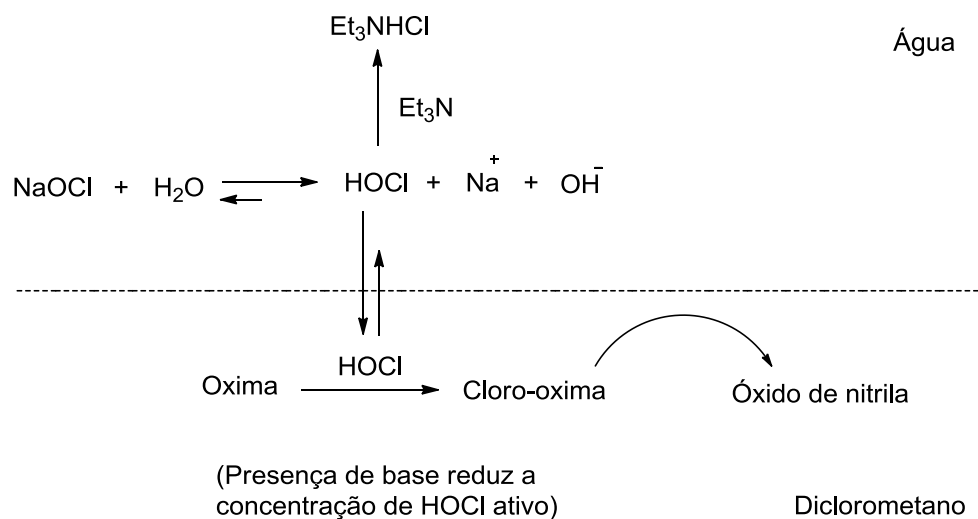
**Esquema 16** - Reação de cicloadição [3+2] - 1,3-dipolar para formação das isoxazolininas **16a-i**.

O segundo procedimento utilizado apresentou melhores rendimentos, inclusive tornou possível a síntese de isoxazolininas que não haviam sido obtidas com o método descrito acima. A partir dos alcenos, previamente preparados **15c-e**, do alceno comercial **15j** e das oximas **14c**, **14e-g** obteve-se as isoxazolininas **16j-n** como apresentado no esquema abaixo.



**Esquema 17** - Reação de cicloadição [3+2] - 1,3-dipolar para formação das isoxazolininas **16j-n**.

Essa metodologia foi descrita por B. Roy e R. Narayan De em 2010,<sup>69</sup> ela consiste em uma reação bifásica, utilizando uma solução aquosa de hipoclorito de sódio como oxidante, diclorometano, a oxima e o alceno, sem a necessidade do uso da base, os autores justificam a ausência de base através do Esquema 18, pois a mesma ocasionaria uma diminuição da concentração do ácido hipocloroso no meio reacional, dificultando a formação da cloro-oxima.



**Esquema 18** - Consequência do uso da base na reação de cicloadição bifásica.

As oximas **14a-g**, os alcenos **15a-f**, previamente preparados, juntamente com outros alcenos comerciais (estireno **15g**, 2,3,4,5,6-pentaflúorestireno **15h**, 1-hexeno **15i** e 1H, 1H, 2H-perflúor-1-hexeno **15j**) foram utilizados para formar as isoxazolininas listadas na Tabela 1.

**Tabela 1** - Estruturas das isoxazolininas sintetizadas com seus respectivos rendimentos.

Cód.	Isoxazolina	Rend. (%)	Cód.	Isoxazolina	Rend. (%)
<b>16a</b> <sup>70</sup>		74 <sup>a</sup>	<b>16h</b>		20 <sup>a</sup>
<b>16b</b> <sup>71</sup>		81 <sup>a</sup>	<b>16i</b>		31 <sup>a</sup>

Cód.	Isoxazolina	Rend. (%)	Cód.	Isoxazolina	Rend. (%)
16c		59 <sup>a</sup>	16j		60 <sup>b</sup>
16d		72 <sup>a</sup>	16k		68 <sup>b</sup>
16e		45 <sup>a</sup>	16l		67 <sup>b</sup>
16f		32 <sup>a</sup>	16m		42 <sup>b</sup>
16g		28 <sup>a</sup>	16n		76 <sup>b</sup>

a = procedimento que utiliza NCS como oxidante (Esquema 16); b = procedimento que utiliza NaOCl como oxidante (Esquema 17).

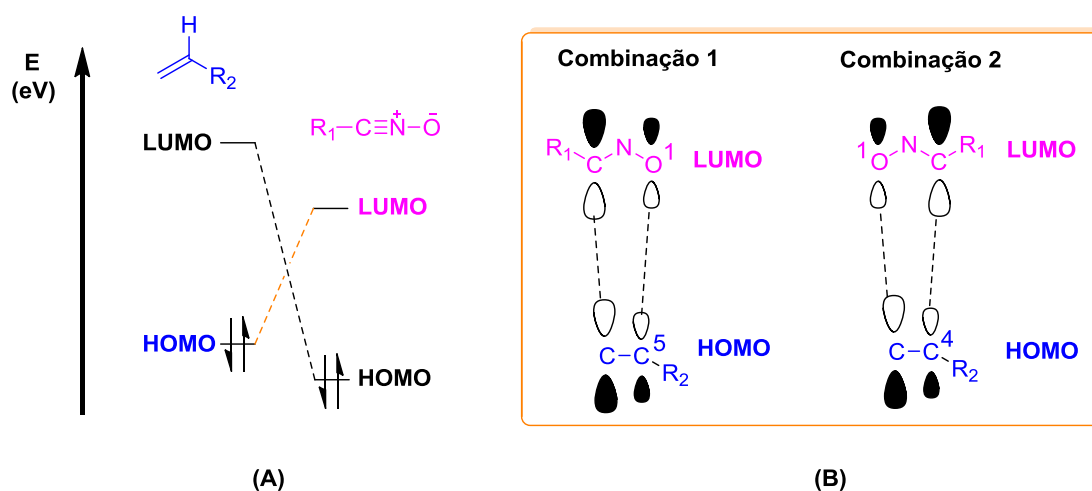
As interações possíveis entre dipolo e dipolarófilo dependem das energias relativas dos orbitais de fronteira e da magnitude dos coeficientes de Fukui de cada composto. A cicloadição 1,3-dipolar pode ser dividida em três tipos:

- I) Controlada pelos orbitais HOMO do dipolo e LUMO do dipolarófilo;
- II) Controlada pelos orbitais HOMO ou LUMO de ambos os pares de orbitais de fronteira;

### III) Controlada pelos orbitais LUMO do dipolo e HOMO do dipolarófilo.

Utilizando óxidos de nitrila como espécie 1,3-dipolar as reações podem ser classificadas como tipo II, mas são melhor classificadas como tipo III, uma vez que os óxidos de nitrila têm energias do HOMO relativamente baixas.<sup>72</sup>

A Figura 21 mostra um diagrama com a diferença de energia entre o HOMO e o LUMO das espécies e as suas possíveis combinações.



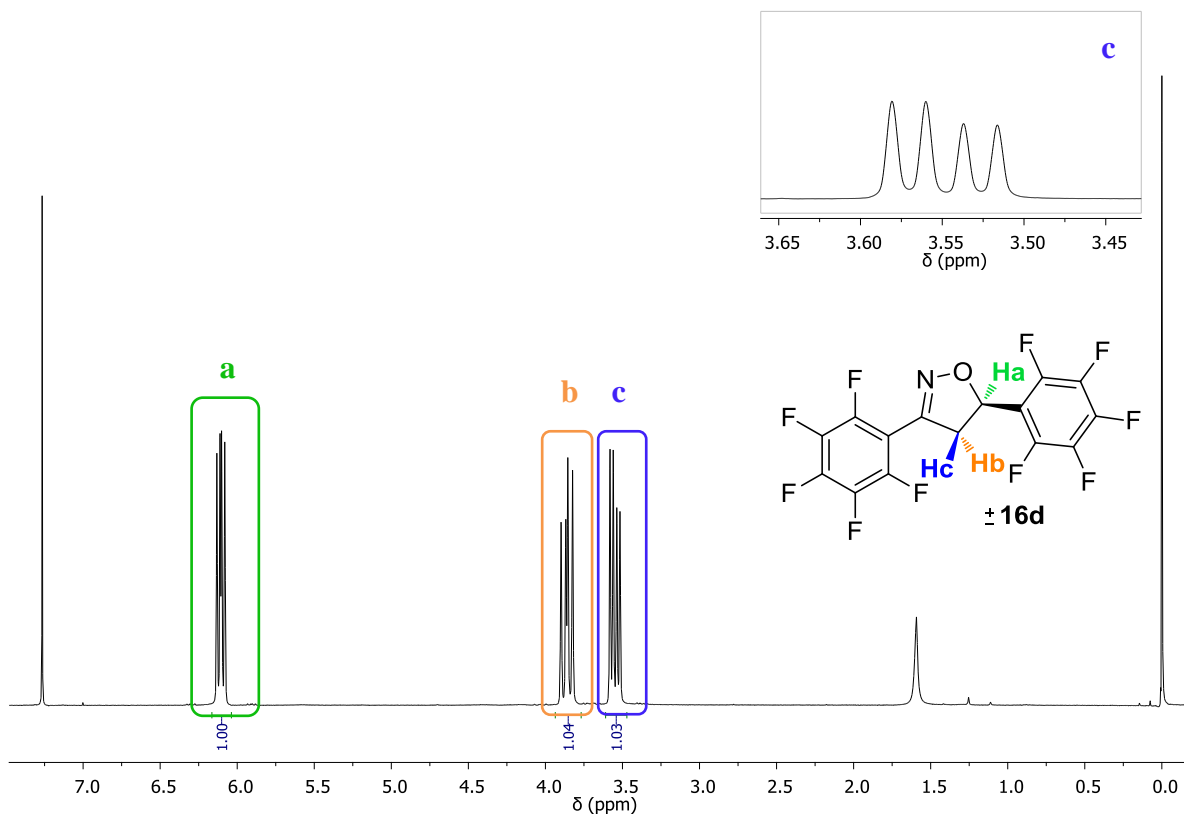
**Figura 21** - (A) Cicloadição 1,3-dipolar controlada pelo HOMO do dipolarófilo e LUMO do composto 1,3-dipolar. (B) Combinação para formação dos isômeros 3,5 e 3,4-dissubstituídos.<sup>73</sup>

Através desse diagrama observa-se que a combinação predominante é aquela que acontece entre o LUMO do dipolo e o HOMO do dipolarófilo, pois é a que apresenta menor diferença de energia entre os orbitais. Dentro deste contexto são possíveis mais duas combinações entre o dipolo e o dipolarófilo (Figura 21B). A melhor combinação é aquela em que os coeficientes de Fukui são proporcionais, apresentando melhor sobreposição dos orbitais, portanto a combinação 1 é predominante, além da aproximação favorecida do dipolarófilo no estado de transição pelo arranjo *anti* dos substituintes.<sup>74</sup>

A regioselectividade é determinada tanto por fatores eletrônicos quanto estéricos. Diversos autores já publicaram resultados de estudos computacionais relacionados a orbitais moleculares de fronteira e dados experimentais, mostrando que para a maioria dos casos a interação  $\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolo}}$  é favorecida, independente dos substituintes do alceno.<sup>75,76</sup>

Na Figura 22 é apresentado o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **16d**, com destaque para o padrão dos sinais apontados, os quais confirmam a formação do ciclo e

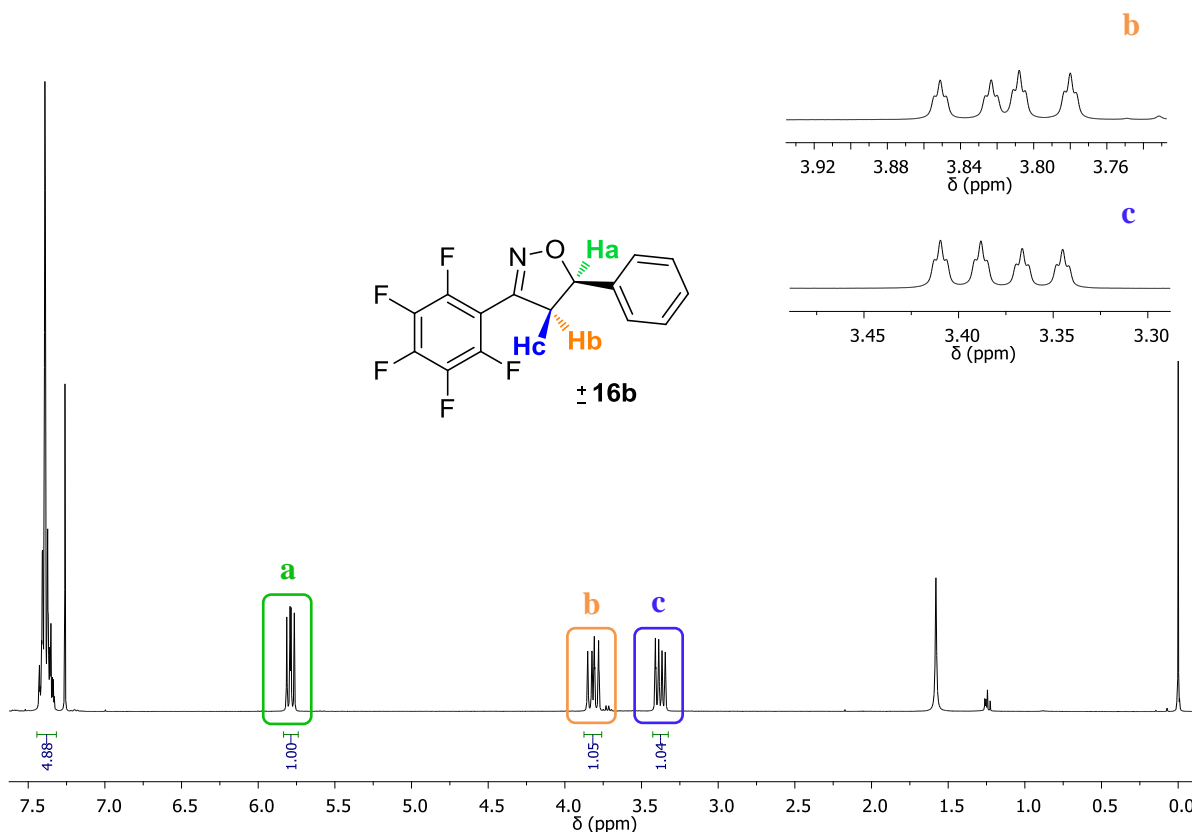
a exclusividade no regioisômero 3,5-dissubstituído. Na ampliação encontra-se o duplo dubleto relativo ao  $H_c$ .



**Figura 22** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto  $\pm 16\text{d}$ .

Analisando o espectro observam-se três conjuntos de duplos dubletos na região de 6,10 ppm (1H), 3,86 ppm (1H) e 3,55 ppm (1H). Através das constantes de acoplamento é possível atribuir corretamente os sinais. Nas isoxazolininas a ordem dos valores segue a tendência  $J_{gem} > J_{cis} > J_{trans}$ , assim, a partir dos dados pode-se calcular as constantes de acoplamento, cujos valores encontrados foram  $J_{gem} = 17,5$  Hz,  $J_{cis} = 12,3$  Hz e  $J_{trans} = 8,3$  Hz, de acordo com o previsto na literatura.<sup>77</sup>

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da Figura 23, observa-se um fato interessante, nos duplos dubletos indicativos dos hidrogênios do carbono 4 do heterociclo ( $H_b$  e  $H_c$ ) aparecem pequenos tripletos. Esses tripletos foram associados ao acoplamento com os dois átomos de F em posição orto em relação ao heterociclo no anel aromático.



**Figura 23** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto  $\pm 16\text{b}$ .

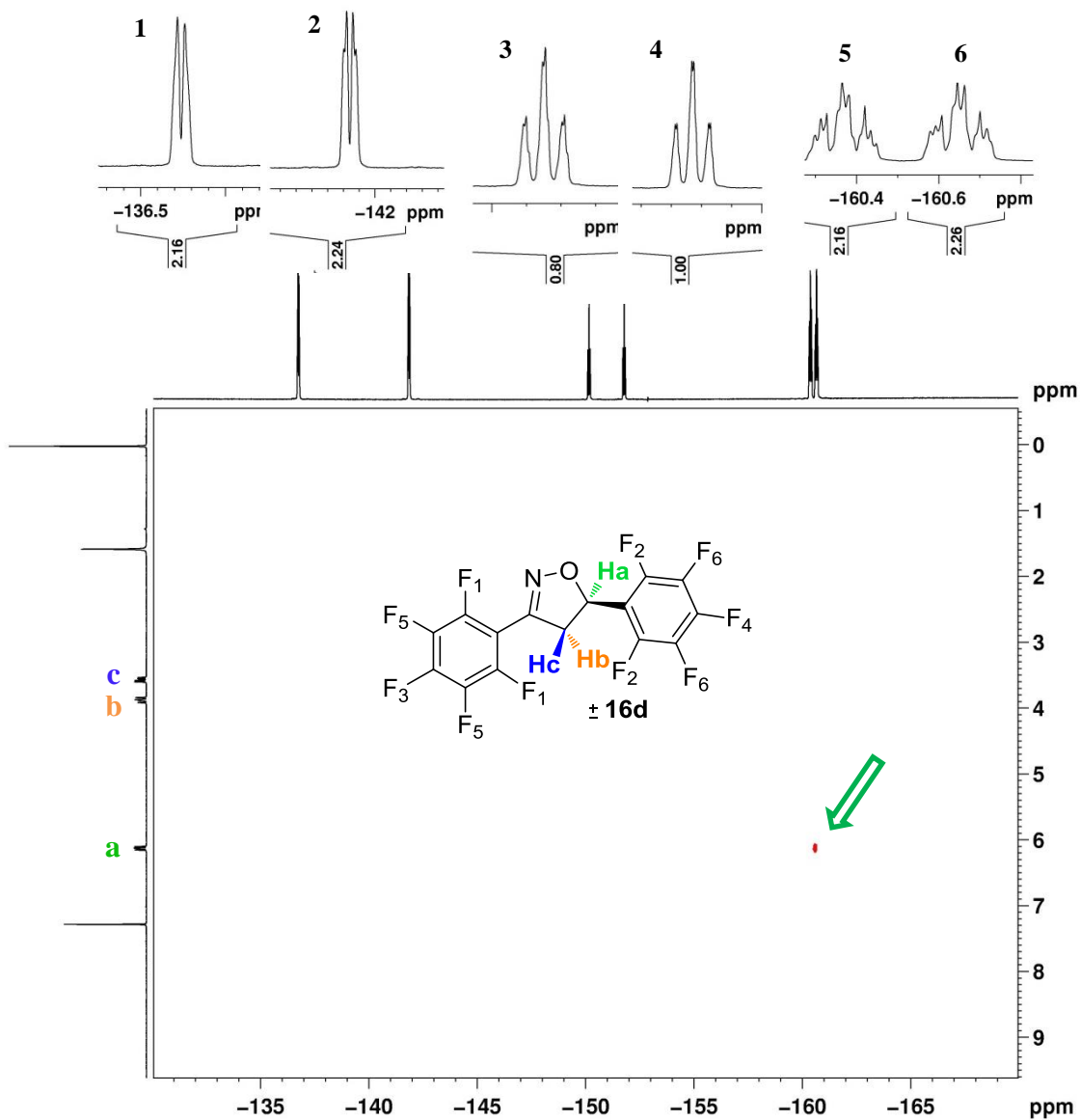
Quando o anel aromático perfluorado está do lado do alceno, como na isoxazolina **16c**, é perceptível que não acontece o acoplamento com os átomos de flúor tendo em vista que não há uma conjugação com o heterociclo, como ocorre para o caso do composto **16b**.

Porém o fato intrigante é que quando ambos os lados do anel isoxazolina contém aromáticos perfluorados (**16d**) não é observado o desdobramento dos duplos dubletos (referentes aos hidrogênios do carbono 4) em tripletos. Ou seja, não está ocorrendo o acoplamento entre os  $\text{H}_b$  e  $\text{H}_c$  com os átomos de flúor.

A primeira explicação que foi proposta baseava-se no fato desse acoplamento ocorrer através do espaço (*coupling through space*) utilizando os pares de elétrons não compartilhados dos átomos de flúor, pois esse tipo de acoplamento só ocorre se certos requisitos geométricos são cumpridos.<sup>78</sup>

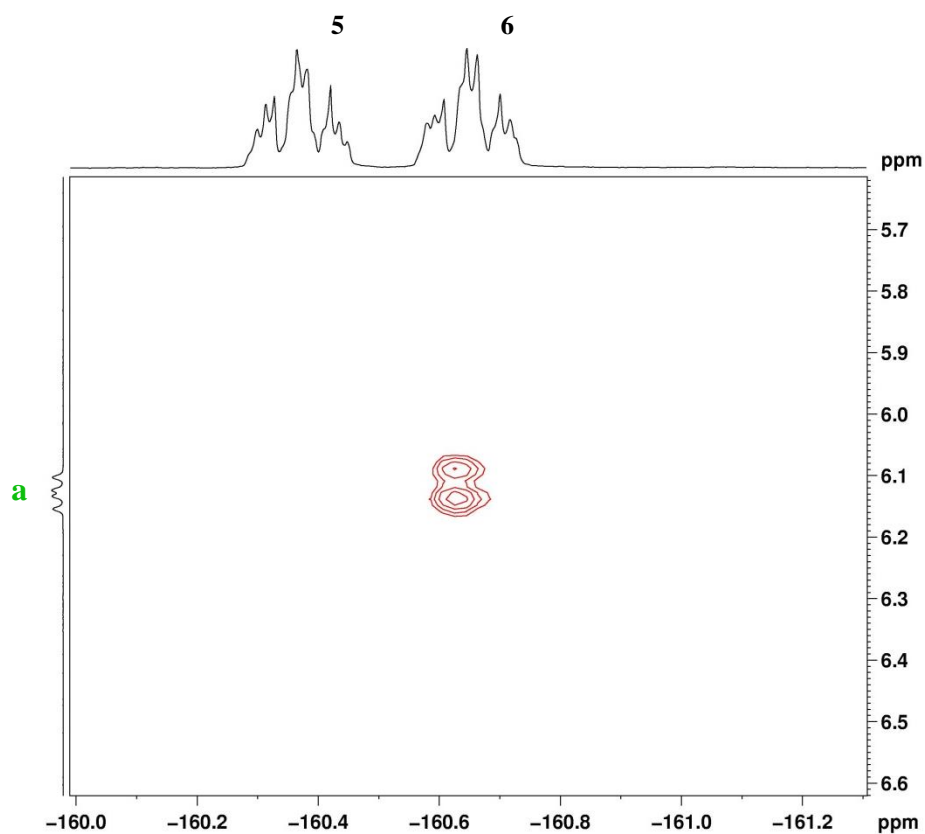
No entanto, essa proposta foi derrubada ao realizar as análises de RMN heteronuclear bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  (Figura 24), onde foi possível observar que para a

isoxazolina **16d**, realmente não existe acoplamento dos hidrogênios H<sub>b</sub> e H<sub>c</sub> com os átomos de flúor, porém foi possível observar uma correlação, indicada pela seta, resultante do acoplamento  $^5J$  entre o H<sub>a</sub> e os átomos de flúor nomeados como 6.



**Figura 24** - Mapa de contorno do espectro HMBC  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $^{19}\text{F}$ : 376 MHz e  $^1\text{H}$ : 400 MHz) do composto  $\pm$  **16d**.

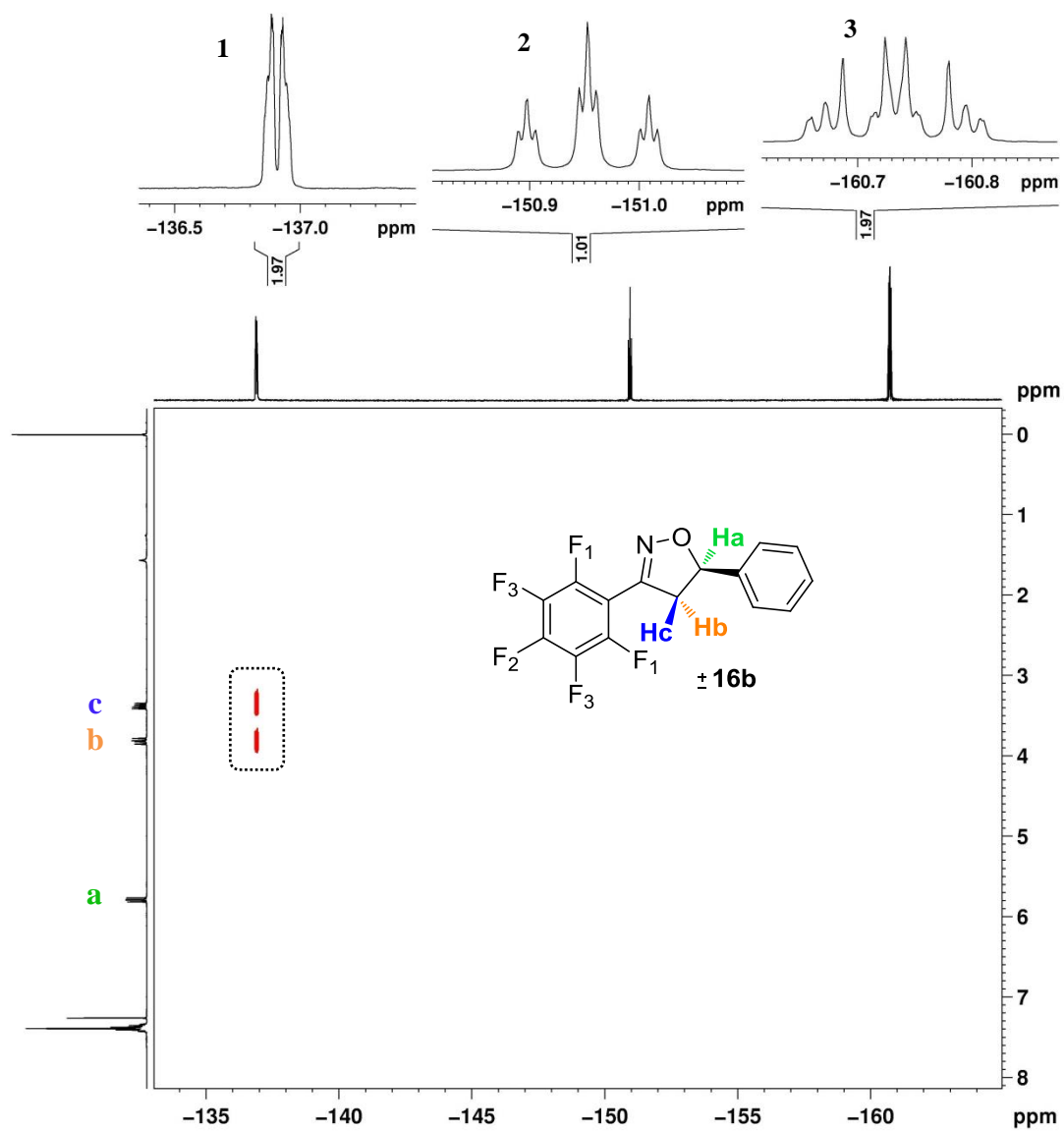
Na Figura 25 encontra-se ampliada a correlação referente ao acoplamento  $^5J$  do H<sub>a</sub> com os átomos de flúor identificados como 6, deixando claro que existe esse acoplamento através das ligações, não sendo observado acoplamentos (H-F)  $^5J$  com os átomos F<sub>1</sub> e  $^4J$  com os F<sub>2</sub>.



**Figura 25** - Expansão da região da correlação do  $H_a$  com o  $F_6$  do mapa de contorno do espectro HMBC  $^{19}F$ - $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $^{19}F$ : 376 MHz e  $^1H$ : 400 MHz) do composto  $\pm$  **16d**.

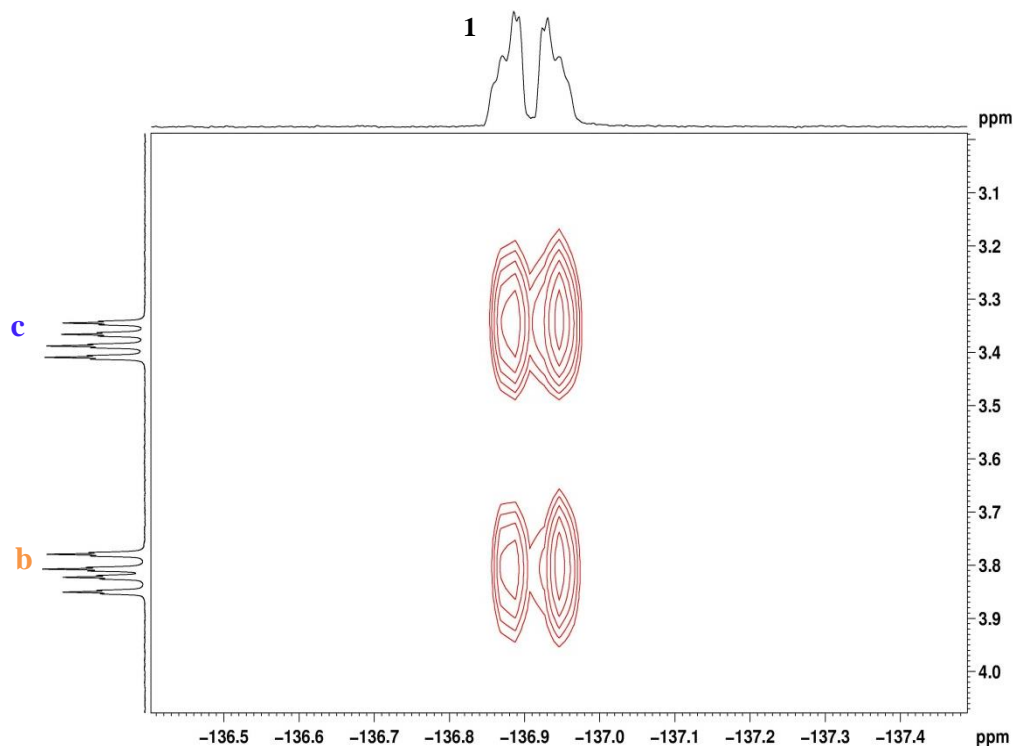
Para o composto **16b**, o resultado do RMN bidimensional  $^1H$ - $^{19}F$  encontra-se na Figura 26, o qual comprova o acoplamento  $^5J$  através das ligações dos hidrogênios na posição 4 do anel isoxazolinico com os átomos de flúor na posição orto do anel aromático.





**Figura 26** - Mapa de contorno do espectro HMBC  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $^{19}\text{F}$ : 376 MHz e  $^1\text{H}$ : 400 MHz) do composto  $\pm 16\text{b}$ .

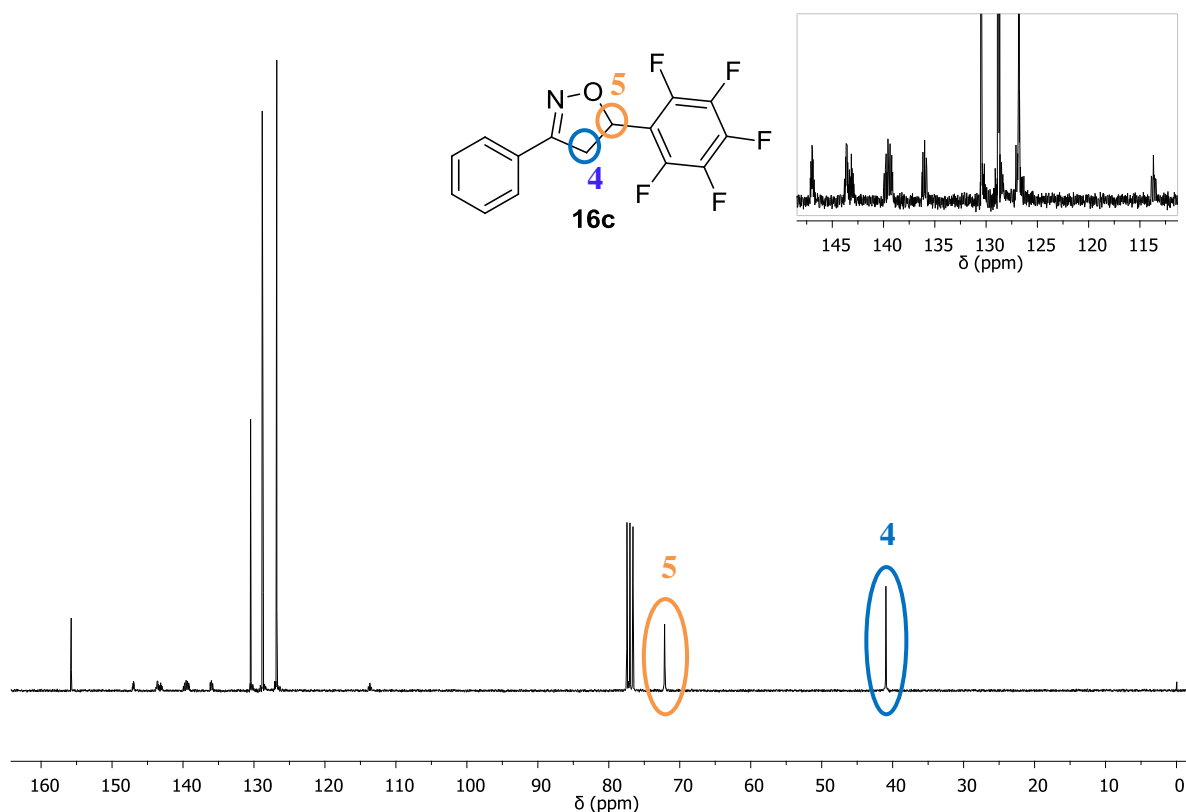
Na Figura 27 encontra-se ampliado o acoplamento  $^5J$  entre os hidrogênios  $\text{H}_\text{b}$  e  $\text{H}_\text{c}$  com os átomos de flúor identificados como 1.



**Figura 27** - Expansão da região da correlação dos hidrogênios  $H_b$  e  $H_c$  com o  $F_1$  do mapa de contorno do espectro HMBC  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $^{19}\text{F}$ : 376 MHz e  $^1\text{H}$ : 400 MHz) do composto  $\pm$  **16b**.

Então, esse estudo dos espectros de RMN, indicou que a presença do segundo anel perfluorado no composto **16d** modificou os ângulos de ligação com o heterociclo impedindo que houvesse qualquer acoplamento entre os átomos de flúor e os hidrogênios na posição 4 do anel isoxazolínico. Sendo assim, os monocristais dos produtos já foram encaminhados para realizar análises de difração de raios X para confirmar essa mudança na conformação.

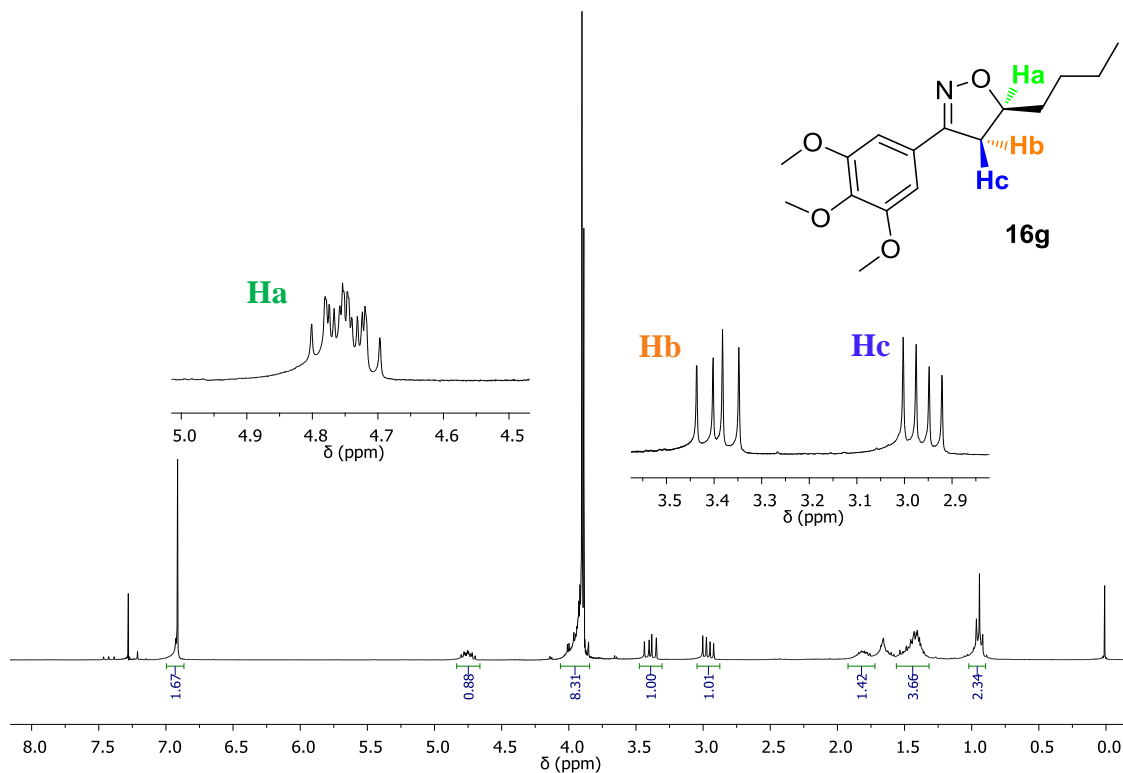
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , apresentado na Figura 28, também é possível identificar facilmente os sinais que indicam a formação do heterociclo, em 72,1 ppm e 40,9 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos  $sp^3$  5 e 4, respectivamente.



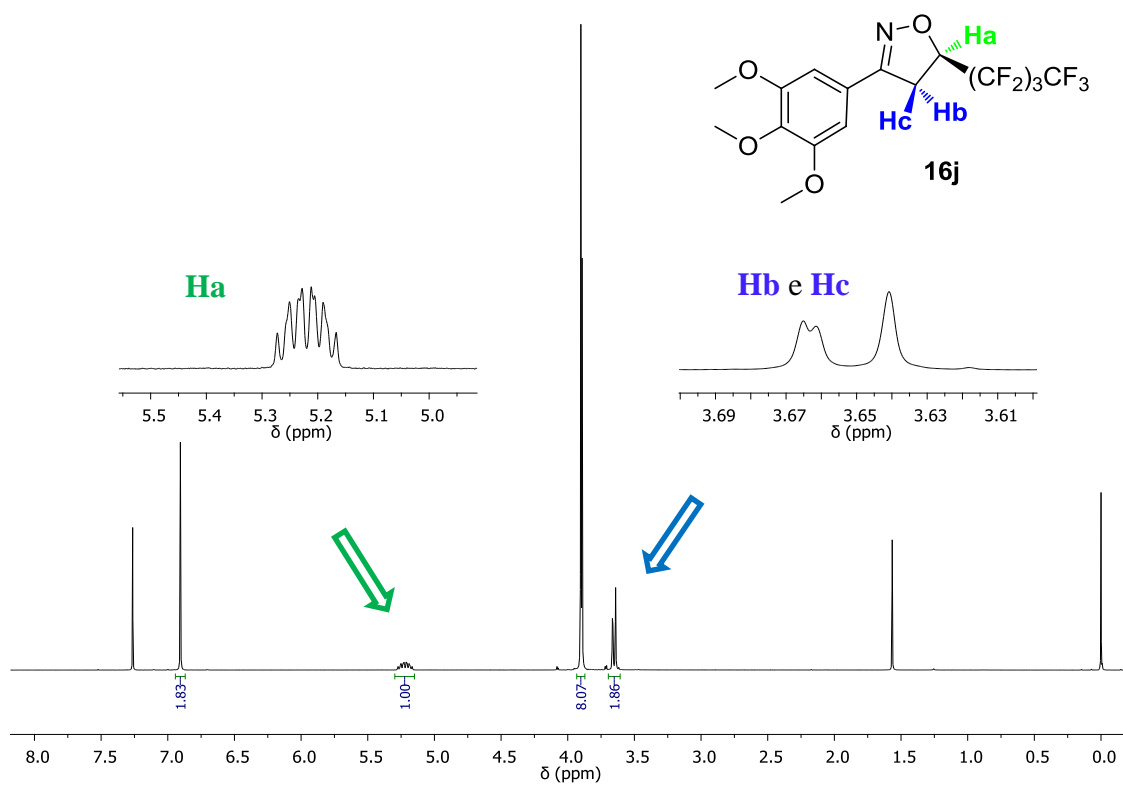
**Figura 28** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz) do composto **16c**.

A influência dos átomos de flúor nos compostos orgânicos fica clara quando se compara os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  da isoxazolina **16g** (Figura 29) e da isoxazolina **16j** (Figura 30). Os sinais característicos dos hidrogênios da posição 4 do anel isoxazolínico ( $\text{H}_b$  e  $\text{H}_c$ ) são os duplos dubletos que aparecem para o composto **16g**. O aparecimento desses duplos dubletos deve-se ao fato de que os hidrogênios geminais não são quimicamente equivalentes, acoplando entre si e diferentemente com o  $\text{H}_a$  ligado ao carbono vizinho.

Observando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **16j**, percebe-se que os hidrogênios ( $\text{H}_b$  e  $\text{H}_c$ ) não aparecem como duplos dubletos, e sim algo semelhante a dois dubletos na mesma região.

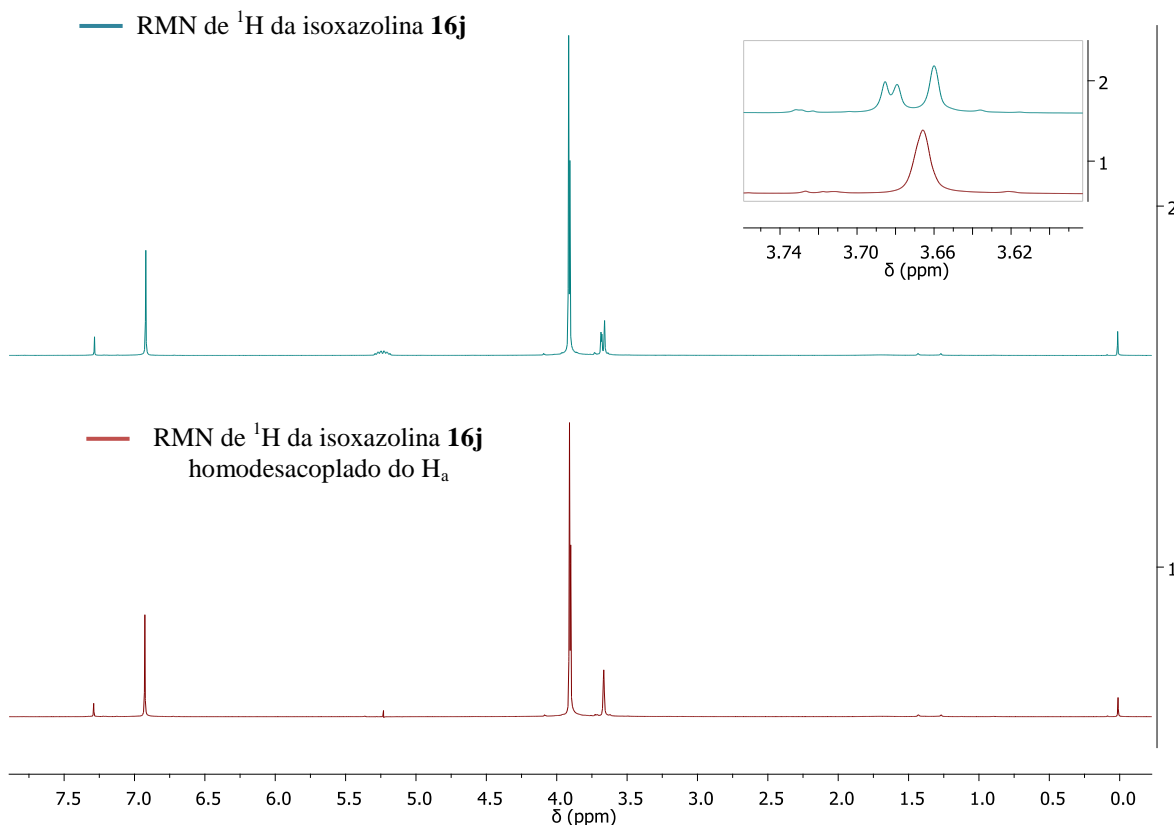


**Figura 29** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **16g**, com as ampliações das regiões dos hidrogênios do anel isoxazolinico.



**Figura 30** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto **16j**, com as ampliações das regiões dos hidrogênios do anel isoxazolinico.

Para buscar compreender o que estava acontecendo, foi feita uma análise de RMN de  $^1\text{H}$  da isoxazolina **16j** homodesacoplado do  $\text{H}_a$  (posição 5 do heterociclo), através da irradiação na frequência em que esse hidrogênio aparece no espectro. Na Figura 31 encontra-se o resultado desse experimento, onde indicado como 2 está o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  original (verde), e indicado como 1 está o espectro onde não é possível observar acoplamentos com o  $\text{H}_a$ .

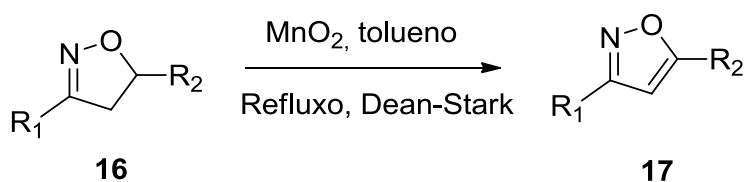


**Figura 31** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **16j**. O espectro indicado como 1 é homodesacoplado do  $\text{H}_a$ . Em destaque estão as ampliações da região dos hidrogênios  $\text{H}_b$  e  $\text{H}_c$ .

Através desse experimento é possível obter a informação de que os hidrogênios geminais na posição 4 do heterociclo apresentam o mesmo deslocamento químico, aparecendo na forma de um único singlete na região de 3,67 ppm, ou seja, eles não acoplam entre si por serem quimicamente equivalentes. Mas apresentam diferentes constantes de acoplamento com o  $\text{H}_a$ , como pode ser visto na Figura 30, assim, diz-se que os hidrogênios  $\text{H}_b$  e  $\text{H}_c$  são magneticamente não equivalentes.

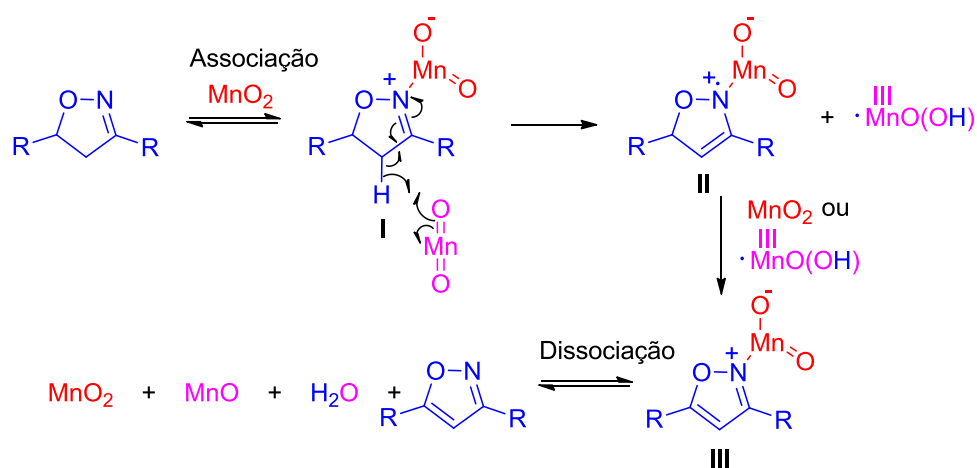
#### 4.5 REAÇÃO DE OXIDAÇÃO

A reação de oxidação das isoxazolininas consiste na retirada de dois hidrogênios do anel heterocíclico, introduzindo nele uma ligação dupla que promove a conversão dos carbonos  $sp^3$  em carbonos  $sp^2$ , o que contribui para o aumento da planaridade e da conjugação molecular. Neste trabalho optou-se pela metodologia que utiliza o dióxido de manganês ( $MnO_2$ ) como oxidante, em virtude da simplicidade experimental e dos altos rendimentos.<sup>79</sup> (Ver Esquema 19).



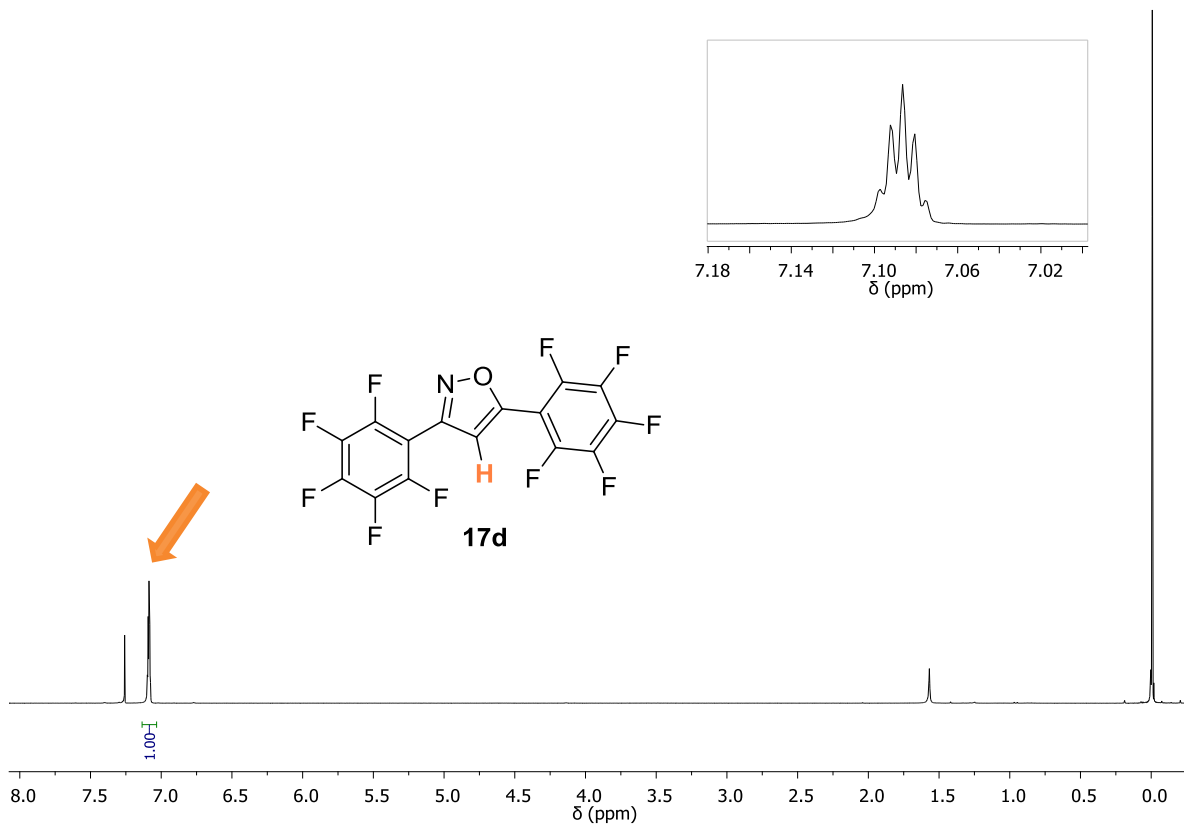
**Esquema 19** - Síntese dos isoxazóis **17a-n**.

O mecanismo da reação de oxidação da isoxazolinina mediada pelo  $MnO_2$  não é bem descrito na literatura, mas uma das propostas consiste na ocorrência de reação concertada com redução do dióxido de manganês IV para hidróxido de manganês II. A outra, que está exemplificada no Esquema 20, propõe um mecanismo radicalar. Primeiramente a isoxazolinina interage reversivelmente na superfície do dióxido de manganês pela coordenação entre o nitrogênio e o manganês formando o complexo **I**, ativando o hidrogênio  $\alpha$ -imínico. No passo seguinte, um equivalente de  $MnO_2$  é usado para remover o hidrogênio de **I** para formação do radical estável **II**. A abstração de um hidrogênio radical do carbono 5 leva à formação de **III**, o qual é dissociado levando à formação do isoxazol e das espécies inorgânicas ( $MnO_2$ ,  $MnO$  e  $H_2O$ ).



**Esquema 20** - Proposta para o mecanismo de formação dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos.<sup>9</sup>

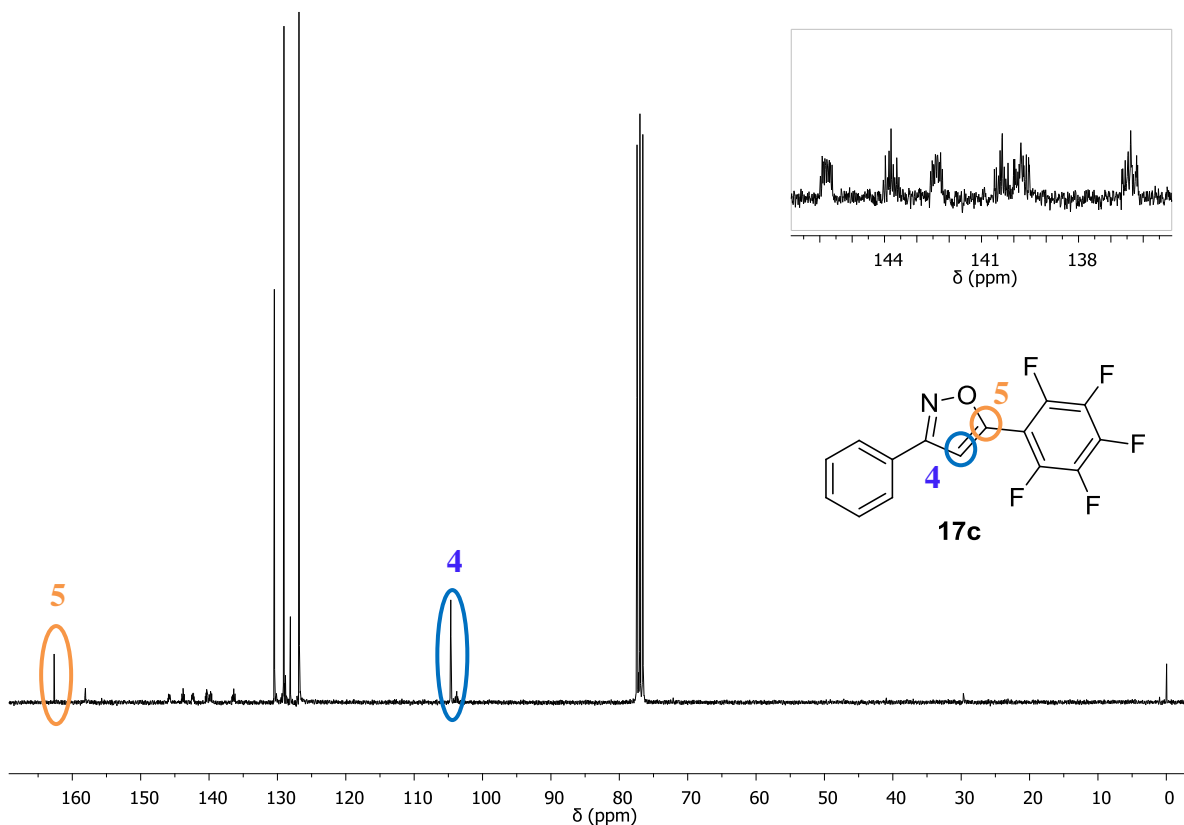
A constatação da formação dos produtos oxidados **17a-n** é dada pela análise dos espectros de  $^1\text{H}$  RMN, onde o principal indicativo que houve a oxidação é a inexistência dos três duplos dubletos referentes aos dois hidrogênios do carbono 4 e do hidrogênio do carbono 5, e a existência de um singlete na região de 6,5 a 7,1 ppm, referente ao hidrogênio no carbono 4. Na Figura 32 percebe-se o aparecimento de um multiplete onde deveria ser o singlete característico do H do isoxazol, isso se deve ao acoplamento com os 4 átomos de flúor que se encontram nos anéis aromáticos e estão a 5 ligações de distância.



**Figura 32** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **17d**.

O deslocamento dos sinais dos carbonos 4 e 5 do anel isoxazol para frequência mais alta no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  também é indicativo da existência dos carbonos  $sp^2$  no lugar dos carbonos  $sp^3$ , como pode ser visto na Figura 33. Os sinais dos carbonos 4 e 5 do composto **17c** aparecem em 104,6 ppm e 162,6 ppm, respectivamente. Em destaque estão os sinais referentes aos carbonos aromáticos do anel perfluorado, que acoplam tanto com o átomo de flúor diretamente ligado quanto com os ligados aos outros carbonos, gerando inúmeros sinais no espectro de  $^{13}\text{C}$ .





**Figura 33** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz) do composto **17c**.

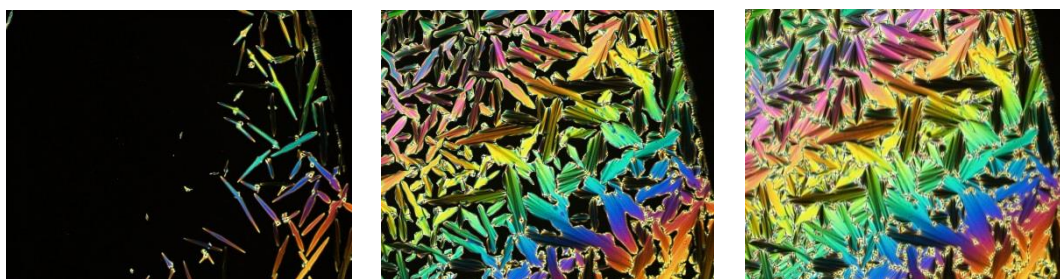
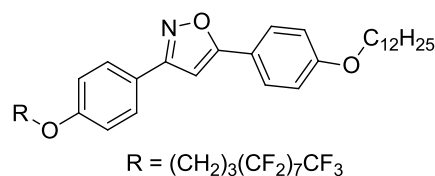
Os rendimentos dos isoxazóis sintetizados encontram-se na Tabela 3 juntamente com as suas respectivas propriedades transicionais.

#### 4.6 PROPRIEDADES TÉRMICAS, ESTRUTURAIS, ÓPTICAS E ESTUDOS TEÓRICOS

As propriedades térmicas dos produtos obtidos foram investigadas por microscopia óptica de luz polarizada com temperatura variável (MOLP), calorimetria diferencial de varredura (DSC) e análise termogravimétrica (TGA), os resultados obtidos estão apresentados a seguir.

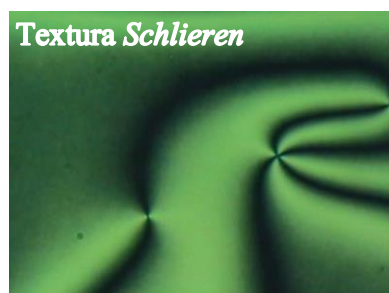
Primeiramente, utilizou-se MOLP para verificar se os compostos apresentavam comportamento líquido-cristalino, a partir dessa técnica é possível identificar o tipo de mesofase através das texturas observadas. As mesofases encontradas nesse trabalho foram: esmética A ( $\text{SmA}$ ), esmética C ( $\text{SmC}$ ) e colunar hexagonal ( $\text{Col}_{\text{hex}}$ ).

A fase esmética A usualmente exibe uma das duas texturas: homeotrópica ou focal-cônica. A textura homeotrópica foi explanada na revisão bibliográfica. A textura focal-cônica, incluída nas texturas planares, é a mais observada, a fase muitas vezes se separa na forma de bastonetes (quando resfriada a partir do líquido isotrópico ou da fase nemática) os quais coalescem e constrói a textura focal-cônica<sup>80</sup>, como está apresentado na Figura 34.



**Figura 34** - Construção da textura focal-cônica a partir do surgimento dos bastonetes durante o resfriamento do isoxazol **171**.

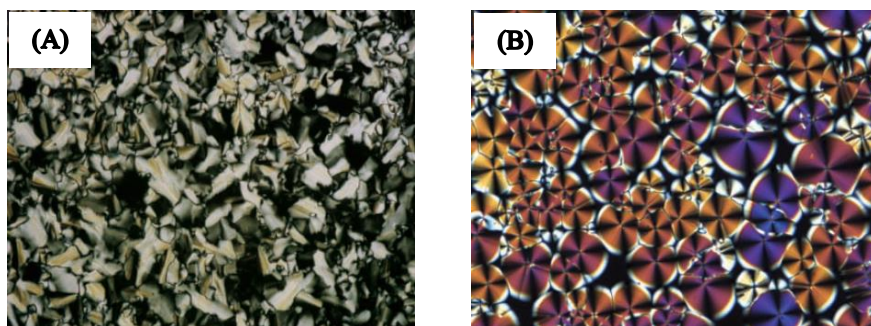
A fase esmética C também tem duas texturas possíveis: *Schlieren* ou focal-cônica. A segunda delas aparece como uma textura de leques quebrados. Na textura *Schlieren* aparecem singularidades similares as que aparecem na mesofase nemática, porém no caso da SmC elas apresentam somente quatro manchas escuras (*brushes*) associadas, enquanto a N pode também exibir centros de onde saem duas manchas, como apresentado na Figura 35.



**Figura 35** - Exemplo de textura *Schlieren* para mesofase nemática, com singularidades com 2 e 4 manchas escuras associadas.<sup>41</sup>

As mesofases dos cristais líquidos discóticos apresentam as mais variadas texturas. Para a mesofase colunar hexagonal ( $\text{Col}_{\text{hex}}$ ), texturas focal-cônica e pseudo focal-cônica

(forma de leques) são características. Também são possíveis texturas chamadas: mosaico, dendríticas, esferulíticas e impressão digital.<sup>31a</sup> Na Figura 36 encontram-se dois exemplos de texturas para mesofase  $Col_{hex}$ : pseudo focal-cônica (A) e esferulítica com cruces de malta (B).



**Figura 36** - Texturas de mesofases  $Col_{hex}$ . (A) Focal-cônica em forma de leques. (B) Esferulítica com cruces de malta.<sup>31a</sup>

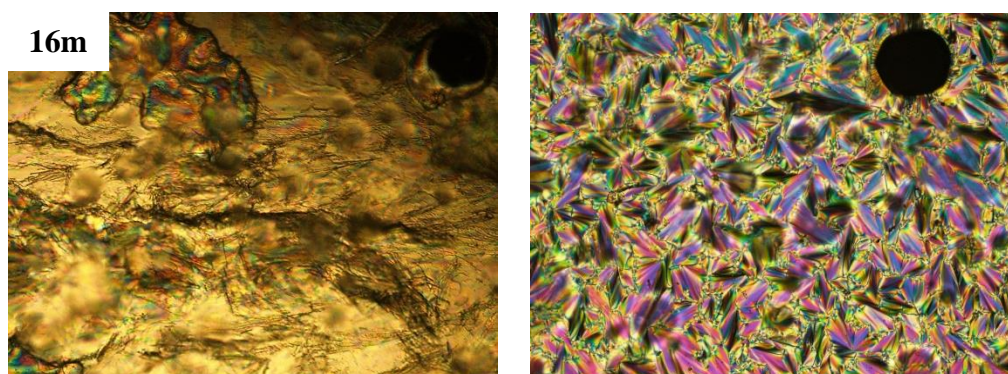
Primeiramente serão apresentados os resultados obtidos para as isoxazolinias sintetizadas. Apesar da existência de carbonos  $sp^3$  no anel heterocíclico, o que diminui a planaridade, a conjugação e a rigidez do núcleo da molécula, as isoxazolinias fluoradas **16l**, **16m** e **16n** apresentaram mesofases. Esses resultados mostram que também é possível obter compostos com comportamento líquido-cristalinos utilizando um heterociclo não-aromático como núcleo rígido, porém somente foram observadas mesofases para as moléculas com cadeias longas fluoradas. A isoxazolina **16k**, análoga não-fluorada dos compostos **16l** e **16m**, não é cristal líquido. Assim, pode-se atribuir o aparecimento das mesofases à presença dos átomos de flúor, que limitam a flexibilidade conformacional, conferindo maior rigidez às cadeias, maior densidade e viscosidade.<sup>12</sup>

Para a isoxazolina **16l** observou-se claramente a formação da textura focal-cônica característica da mesofase SmA, na Figura 37 estão as fotos das texturas do cristal (esquerda) e da mesofase (direita).

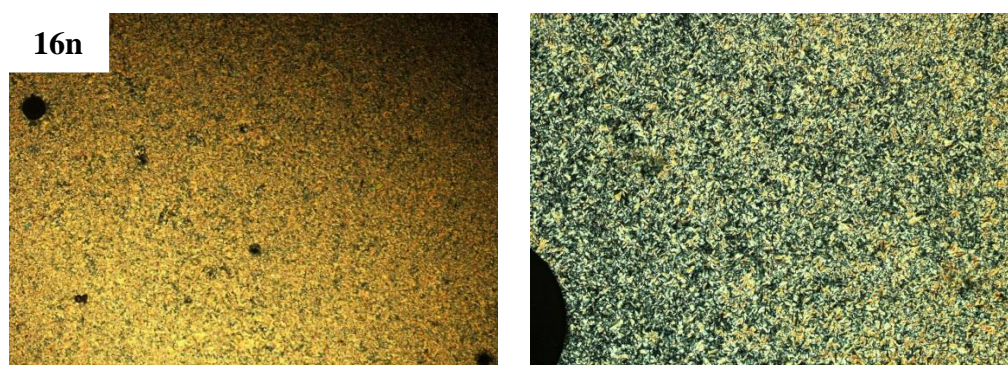


**16l****Cristal****Esmética A****Figura 37** - Texturas observadas durante o resfriamento da amostra **16l**.

A isoxazolina **16m** também apresentou mesofase SmA com textura focal-cônica, como pode-se observar na Figura 38 (direita).

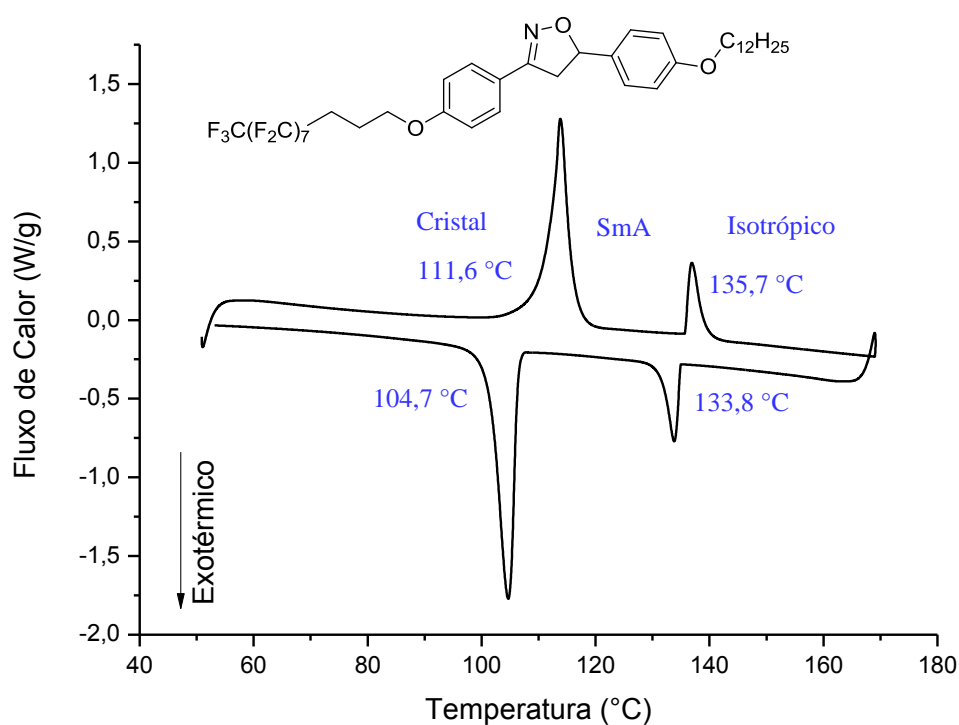
**16m****Cristal****Esmética A****Figura 38** - Texturas observadas durante o resfriamento da amostra **16m**.

A última isoxazolina investigada **16n**, por ter uma estrutura discótica, apresentou mesofase Col<sub>hex</sub>. As texturas do cristal (esquerda) e da mesofase (direita) estão apresentadas na Figura 39.

**16n****Cristal****Colunar Hexagonal****Figura 39** - Texturas observadas durante o resfriamento da amostra **16n**.

Para determinar as temperaturas de transição também foi utilizada a técnica de DSC (*Differential Scanning Calorimetry*), que se baseia na medida da variação da condutividade térmica em função da temperatura, gerando um gráfico com picos referentes a cada mudança de fase com a respectiva entalpia associada, de onde é possível obter o valor para a entropia de transição, que está relacionado com a organização estrutural das moléculas na mesofase.

Sendo cada pico no termograma de DSC referente a uma transição entre fases, no termograma apresentado na Figura 40 observa-se que ao aquecer a isoxazolina **16l** ela passa da fase cristalina para a mesofase esméctica A, chegando ao líquido isotrópico.



**Figura 40** - Termograma de DSC da isoxazolina **16l**.

Na tabela 2 encontram-se os pontos de fusão das isoxazolinas **16a-j**, obtidos via MOLP, as quais revelaram a não existência de comportamento líquido-cristalino.

**Tabela 2** - Ponto de fusão (°C) das isoxazolinas **16a-j** obtidas via MOLP.

Cód.	P.F. (°C)	Cód.	P.F. (°C)
<b>16a</b>	73-74	<b>16f</b>	144-152
<b>16b</b>	103-108	<b>16g</b>	líquido
<b>16c</b>	158-160	<b>16h</b>	50-53
<b>16d</b>	122-123	<b>16i</b>	55-58
<b>16e</b>	110-131	<b>16j</b>	92-94

As isoxazolinas **16k-n** foram analisadas por DSC, confirmando que os três compostos **16l,m,n** apresentam mesofases. As temperaturas de transição e as respectivas variações de entalpia ( $\Delta H$ ) encontram-se na tabela abaixo.

**Tabela 3** - Propriedades transicionais das isoxazolinas **16k-n** obtidas via DSC.

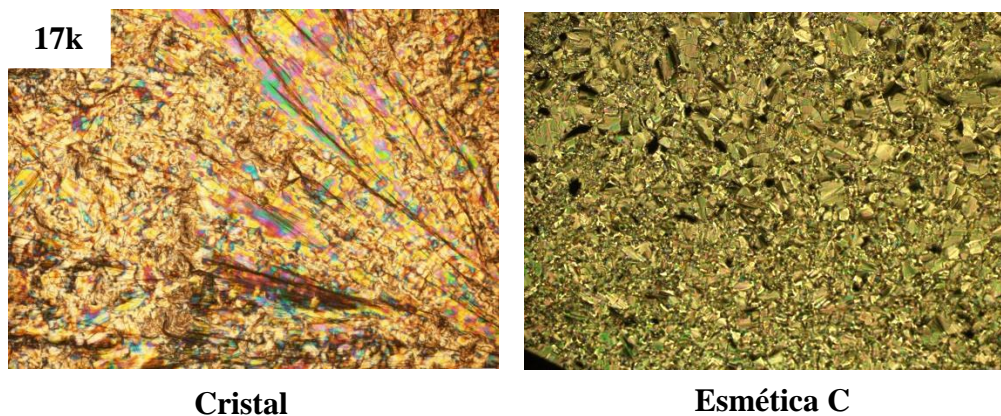
Cód.	P.F. (°C)	$\Delta H$ (kcal/mol)
<b>16k</b>	Cr <sub>1</sub> 102,3 Cr <sub>2</sub> 105,1 I	Cr <sub>1</sub> 11,9 Cr <sub>2</sub> 9,1 I
<b>16l</b>	Cr 111,6 SmA 135,7 I	Cr 6,7 SmA 1,3 I
<b>16m</b>	I (150,7) SmA 136,2 Cr	I (0,6) SmA 10,3 Cr
<b>16n</b>	Cr 59,6 Col <sub>hex</sub> 64,9 I	Cr 4,9 Col <sub>hex</sub> 0,9 I

Cr = sólido cristalino, Cr<sub>1</sub> e Cr<sub>2</sub> = diferentes formas cristalinas, SmA = mesofase esméctica A, Col<sub>hex</sub> = mesofase colunar hexagonal, I = líquido isotrópico.

A isoxazolina **16n** exibiu a mesofase com menor temperatura de transição, passando da fase cristalina para a mesofase Col<sub>hex</sub> em 59,6 °C, porém ela apresentou uma faixa bastante estreita, de apenas 5,3 °C, tornando-se líquida em 64,9 °C.

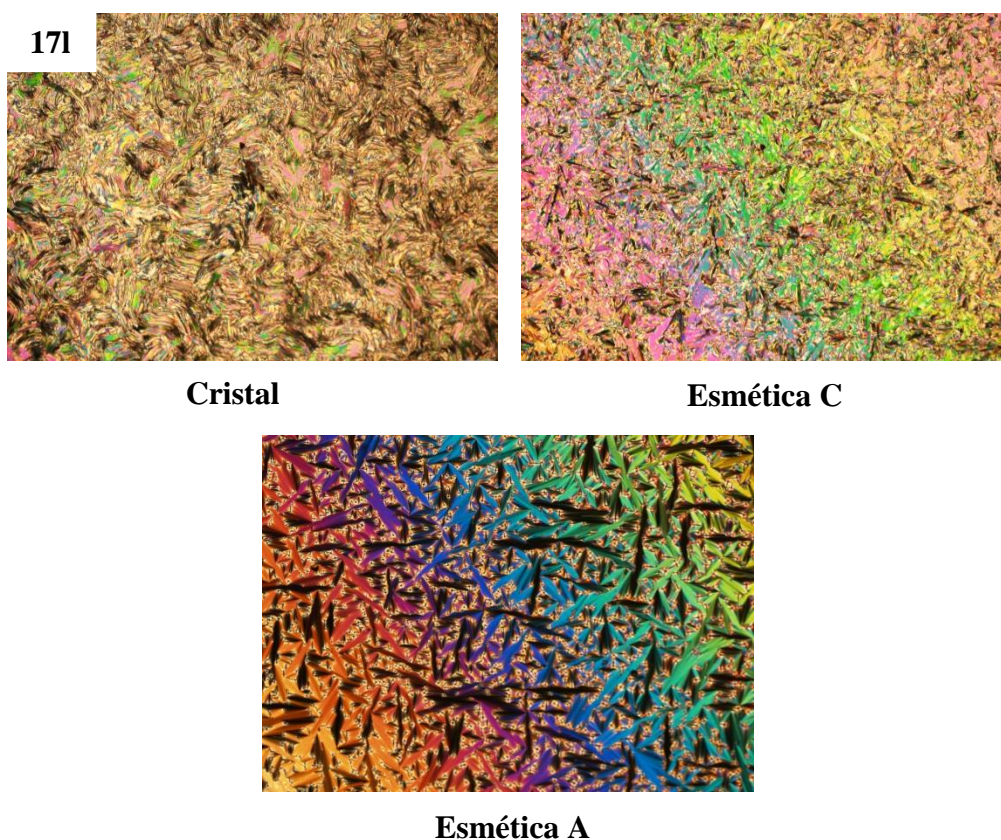
Como previsto, a retirada dos dois hidrogênios do heterociclo isoxazolínico aumenta a possibilidade de indução de mesofase, devido a maior planaridade do núcleo. Assim, a isoxazolina **16k** não apresentou comportamento líquido-cristalino e quando oxidada para o isoxazol **17k** apresentou mesofase SmC, como pode ser visto na Figura 41.



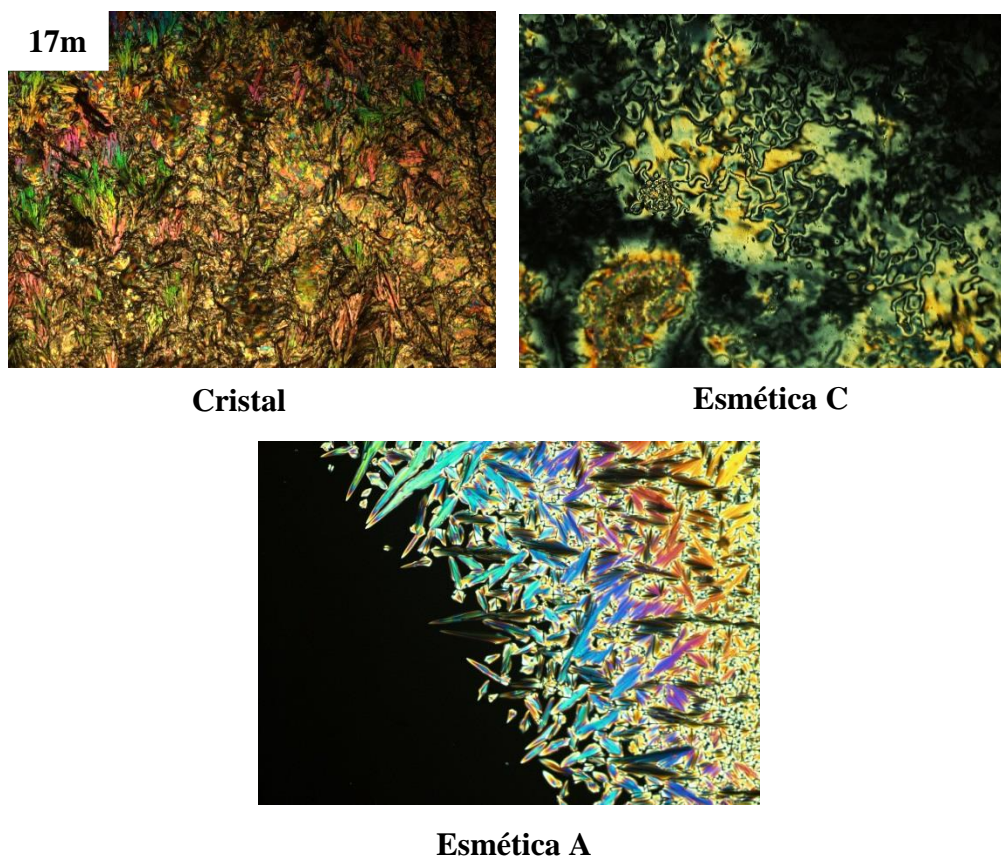


**Figura 41** - Texturas observadas durante o resfriamento da amostra **17k**.

As isoxazolininas **16l** e **16m** que apresentaram apenas mesofase SmA, após oxidadas para os respectivos isoxazóis passaram a apresentar também a mesofase SmC, como mostram as fotos das Figuras 42 e 43.

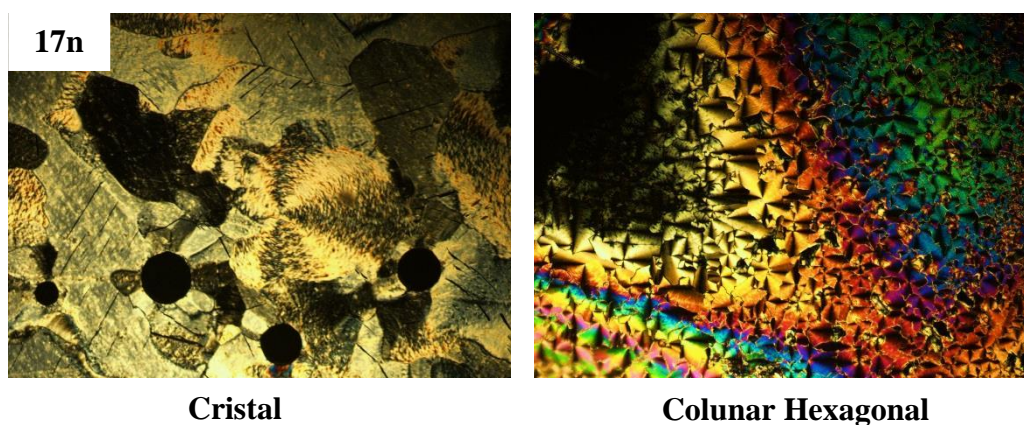


**Figura 42** - Texturas observadas durante o resfriamento da amostra **17l**.



**Figura 43** - Texturas observadas durante o resfriamento da amostra **17m**.

Por último, o isoxazol **17n** apresentou textura típica de  $Col_{hex}$  (Figura 44), bastante semelhante à textura esferulítica com cruces de malta apresentada na Figura 36B.



**Figura 44** - Texturas observadas durante o resfriamento da amostra **17n**.

Muitas vezes apenas a análise por MOLP é necessária para identificação das mesofases, pois já são conhecidas uma grande variedade de texturas características de certos cristais líquidos.<sup>41</sup> Mas, além dessas análises preliminares, é necessária a análise



por difração de raios X com variação de temperatura (XRD) para identificação estrutural correta do cristal líquido.

**Tabela 4** - Propriedades transicionais dos isoxazóis **17a-n** obtidas via DSC e seus respectivos rendimentos.

Cód.	Rend. (%)	P.F. (°C)	$\Delta H$ (kcal/mol)
<b>17a</b> <sup>70</sup>	99	137,4	6,3
<b>17b</b> <sup>71</sup>	84	130,0	4,6
<b>17c</b>	79	148,5	6,3
<b>17d</b>	64	135,5	6,5
<b>17e</b>	70	174,6	6,9
<b>17f</b>	70	134,2	6,6
<b>17g</b>	45	69,8	5,9
<b>17h</b>	69	29,7	1,1
<b>17i</b>	80	58,5	13,2
<b>17j</b>	86	81,9	7,4
<b>17k</b> <sup>81</sup>	55	Cr 104,0 SmC 148,9 I	Cr 15,7 SmC 2,1 I
<b>17l</b>	67	Cr 116,0 SmC 172,9 SmA 199,3 I	Cr 7,4 SmC 0,2 SmA 1,6 I
<b>17m</b>	43	Cr 186,8 SmC 203,2 SmA 213,1 I	Cr 10,2 SmC 0,8 SmA 0,4 I
<b>17n</b>	42	Cr 67,2 Col <sub>hex</sub> 105,5 I	Cr 8,9 Col <sub>hex</sub> 1,1 I

Cr = sólido cristalino, SmA = mesofase esméctica A, SmC = mesofase esméctica C, Col<sub>hex</sub> = mesofase colunar hexagonal, I = líquido isotrópico.

O composto **17n**, que tem uma estrutura assimétrica tipo Janus, apresentou mesofase colunar hexagonal, sendo o isoxazol com menores temperaturas de transição, e comparando com a respectiva isoxazolina, a introdução da dupla ligação no núcleo heterocíclico aumentou a estabilidade da mesofase em mais de 30 °C.

Uma pesquisa sobre trifênílenos simétricos e não simétricos que combinam três cadeias fluoradas e três não fluoradas já demonstrou que estes compostos podem possuir uma maior estabilidade das mesofases colunares, em comparação com aqueles com todas as cadeias semiperfluoradas, ao passo que a distribuição das cadeias fluoradas (simétrica vs. não-simétrica) não desempenha um papel significativo.<sup>63</sup>

Comparando os pontos de fusão dos compostos **17a** (não-fluorado) e **17d** (anéis aromáticos perfluorados), percebe-se que, apesar da adição de 10 átomos de flúor, os valores são muito próximos, indicando que há uma diminuição das interações intermoleculares com a substituição dos átomos de H por F. Enquanto que modificando a posição do anel perfluorado do C3 (**17b**) para o C5 (**17c**) do anel isoxazol há um aumento de aproximadamente 18 °C na temperatura de fusão.<sup>12, 63</sup>

Para verificar a estabilidade térmica dos compostos que apresentaram comportamento líquido-cristalino realizaram-se análises de TGA, foram selecionados somente alguns produtos, tendo em vista suas semelhanças estruturais, as isoxazolininas **16k** e **16l** e os isoxazóis **17k**, **17l** e **17n**. As temperaturas de decomposição ( $T_{\text{onset}}$ ) estão apresentadas na Tabela 5.

**Tabela 5** - Temperaturas de decomposição das isoxazolininas **16k,l** e dos isoxazóis **17k,l,n** obtidas via TGA.

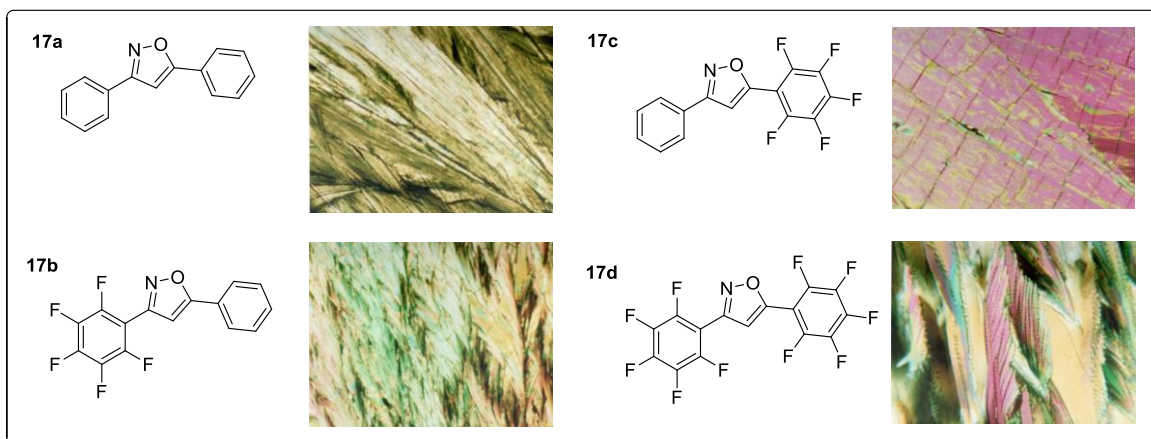
Composto	<b>16k</b>	<b>16l</b>	<b>17k</b>	<b>17l</b>	<b>17n</b>
$T_{\text{dec}}$ (°C)	283,9	316,6	311,6	324,5	368,5

As temperaturas listadas na Tabela 5 são as do início do processo de perda de massa, ou seja, até essas temperaturas os cristais líquidos são estáveis, observa-se que o isoxazol tipo Janus **17n**, com três cadeias fluoradas foi o que apresentou maior estabilidade térmica.

Outra propriedade importante para possibilitar a utilização dos compostos orgânicos em dispositivos eletrônicos é uma boa solubilidade, necessária para a formação de filmes. O isoxazol **17n**, assim como sua isoxazolinina **16n**, com suas mesofases colunares hexagonal, apresentaram uma maior solubilidade, em diferentes solventes, quando comparado com os isoxazóis sintetizados com estrutura calamítica. Essa propriedade deverá ser melhor investigada.

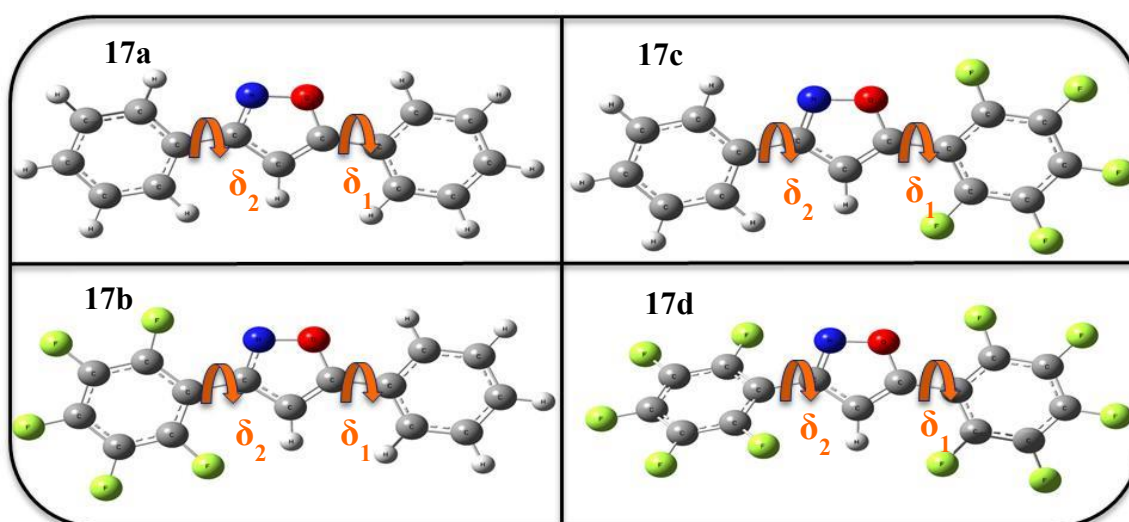
Ao analisar os isoxazóis **17a-d** no microscópio, apesar de não apresentarem mesofases, após o aquecimento das amostras quando as mesmas voltaram à temperatura ambiente observou-se que elas cristalizaram de formas bastante distintas, resultando nas imagens que se encontram na Figura 45. Comparando os produtos **17a** e **17d** nota-se que a presença dos átomos de flúor faz com que o isoxazol perfluorado (**17d**) cristalize em uma forma mais torcida, enquanto que o isoxazol sem flúor aparenta cristalizar de

forma mais planar. E analisando os isoxazóis **17b** e **17c** o que chama a atenção é que o lado em que está o anel aromático perfluorado (oxima ou alceno) influencia na forma de cristalização.



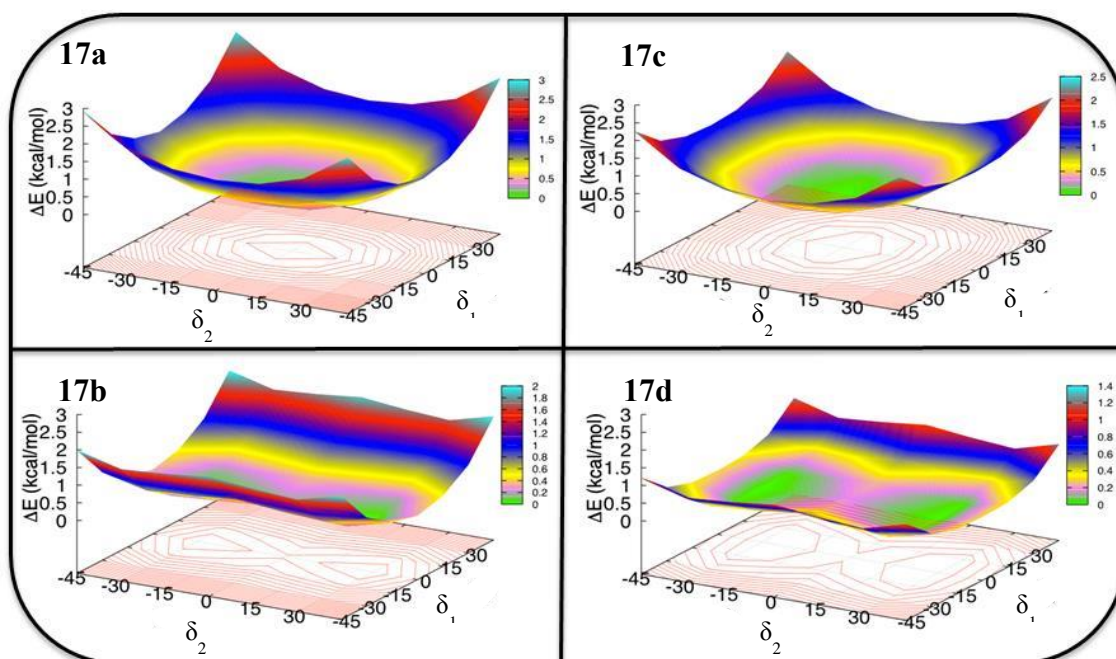
**Figura 45** - Estruturas dos isoxazóis **17a-d** juntamente com as suas imagens obtidas por MOLP.

Através de cálculos teóricos foi feita a análise dos perfis torcionais das moléculas isoladas utilizando o método DFT (Teoria do Funcional da Densidade) com funcional B3LYP<sup>82</sup> e função de base cc-pVDZ<sup>83</sup>. Na Figura 46 estão as estruturas dos isoxazóis utilizadas para a construção das curvas de energia potencial em função dos ângulos de torção  $\delta_1$  e  $\delta_2$ . O ângulo é igual a  $0^\circ$  quando o anel benzênico (perfluorado ou não) está no mesmo plano do anel isoxazol.



**Figura 46** - Estruturas dos isoxazóis utilizadas para a construção das curvas de energia potencial com identificação dos ângulos de torção  $\delta_1$  e  $\delta_2$ .

As curvas de energia potencial bidimensional (Figura 47) mostram que para os isoxazóis **17a** e **17c** o ângulo de menor energia tanto para  $\delta_1$  quanto para  $\delta_2$  é  $0^\circ$ , ou seja a conformação de menor energia seria totalmente planar. Enquanto para os isoxazóis **17b** e **17d** existem dois mínimos de energia, quando  $\delta_2$  é igual a  $-30^\circ$  e  $+30^\circ$ , sugerindo estruturas mais torcidas e com maior liberdade rotacional no eixo dessas ligações. No geral percebe-se que o isoxazol sem flúor (**17a**) é o que tem maior energia potencial para rotar as ligações entre os anéis enquanto que o isoxazol com dois anéis perfluorados (**17d**) é o mais flexível, pois apresenta energias potenciais mais baixas para todos os ângulos.

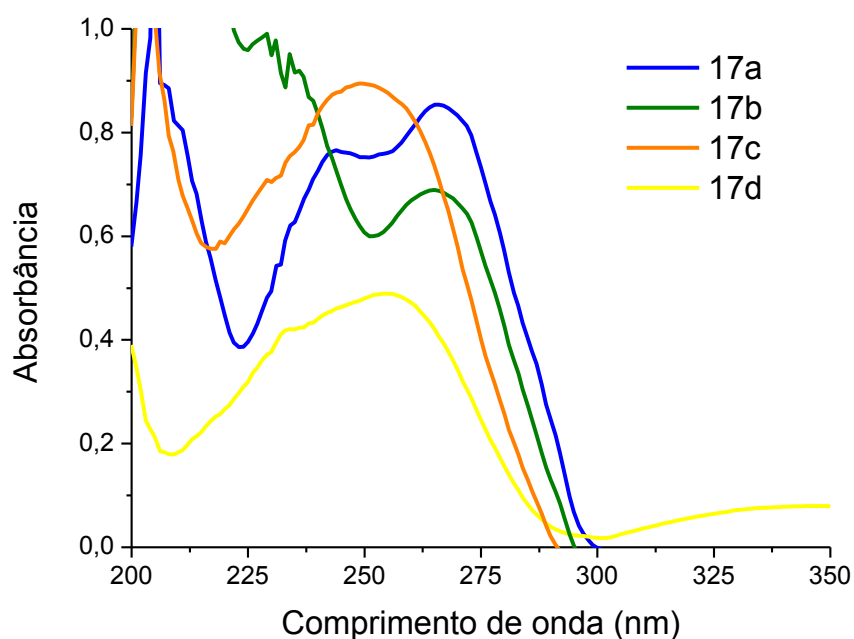


**Figura 47** - Curvas de energia potencial bidimensional em função dos ângulos de torção  $\delta_1$  e  $\delta_2$ .

Comparando com as imagens obtidas por MOLP (Figura 45) é possível confirmar que os isoxazóis **17a** e **17c** cristalizam de maneira mais planar enquanto os isoxazóis **17b** e **17d** se organizam de forma mais torcida.

Nesta parte do trabalho avaliaram-se as propriedades ópticas dos compostos finais **17a-d**, através de espectroscopia de absorção no ultravioleta e visível (UV-vis). Como é possível observar no espectro de absorção no UV-vis (Figura 48), na faixa de comprimentos de onda situado entre 200 e 350 nm, os compostos apresentam comprimentos de onda de absorção bastante próximos. Porém, é possível perceber que as curvas possuem diferentes perfis, sendo que a referente ao isoxazol **17a** (sem flúor) apresenta dois picos bem evidentes.

A absorptividade molar ( $\epsilon$ ) é característica da própria molécula e fornece a probabilidade de uma transição ocorrer. Para transições do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  esse valor varia de  $10^3$ - $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , enquanto transições do tipo  $n \rightarrow \pi^*$  são proibidas por simetria, possuindo baixos valores, em torno de  $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . Os valores de  $\epsilon_{\text{max}}$  para os compostos analisados é da ordem de  $10^4$ - $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  e foram atribuídas a transições do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$ , as bandas do tipo  $n \rightarrow \pi^*$  são mais sensíveis à mudança de polaridade do solvente, sofrendo deslocamento no comprimento de onda de absorção, sendo assim, analisando os resultados observa-se que mudando de acetonitrila para cicloexano não ocorreram mudanças significativas.<sup>84</sup>



**Figura 48** - Espectro de absorção no UV-vis dos compostos finais **17a-d** em solução de acetonitrila.

## 5 CONCLUSÕES

No presente trabalho foram sintetizadas 14 moléculas contendo o heterociclo isoxazolina (**16a-n**) utilizando a reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar, a qual se mostrou eficiente e regioseletiva. Através da reação de oxidação mediada por MnO<sub>2</sub>, as isoxazolininas foram convertidas nos respectivos isoxazóis (**17a-n**) com êxito. As estruturas dos intermediários e dos produtos finais foram devidamente caracterizadas, e as propriedades térmicas das isoxazolininas e dos isoxazóis foram investigadas utilizando MOLP, DSC e TGA.

Os isoxazóis **17k-n** revelaram a existência de propriedades líquido-cristalinas, exibindo mesofases enantiotrópicas, SmC (**17k**), a sequência SmC→SmA (**17l** e **17m**) e Col<sub>hex</sub> para o isoxazol tipo Janus (**17n**). Apesar da existência dos carbonos *sp*<sup>3</sup> nas isoxazolininas, comportamento mesomórfico foi encontrado em três delas, **16l** e **16m** apresentaram mesofase SmA e a **16n** apresentou mesofase Col<sub>hex</sub>. Comparando as isoxazolininas calamíticas **16k** (não fluorada), **16l** e **16m**, pode-se atribuir o aparecimento das mesofases à presença dos átomos de flúor que conferem maior rigidez às cadeias, maior densidade e viscosidade. As isoxazolininas **16k** e **16l** e os isoxazóis **17k**, **17l** e **17n** foram submetidos a análises de TGA e apresentaram boa estabilidade térmica, sendo o isoxazol tipo Janus, com 3 cadeias semiperfluoradas (**17n**), o que exibiu maior temperatura de início de decomposição (368,5 °C).

O isoxazol **17n**, assim como sua isoxazolinina **16n**, com suas mesofases colunares hexagonal, apresentaram uma maior solubilidade, em diferentes solventes, quando comparado com os isoxazóis sintetizados com estrutura calamítica, propriedade bastante importante para a preparação de filmes para serem utilizados em dispositivos eletrônicos. Esses foram os compostos que apresentaram características mais promissoras, atraindo o interesse de investigar mais profundamente a área dos CL discóticos com características topológicas de partículas de Janus.

Com os espectros de RMN bidimensional <sup>19</sup>F-<sup>1</sup>H, foi possível concluir que a presença do segundo anel perfluorado, ligado ao C5 do anel isoxazolínico, no composto **16d** alterou a geometria do mesmo em relação a isoxazolinina **16b**, que contém somente um anel aromático perfluorado. O resultado das imagens dos produtos **17a-d** cristalizados sugeriu a influência do flúor na geometria e organização molecular, o que

foi confirmado através dos estudos teóricos que relacionaram a variação da energia potencial com os ângulos torcionais entre o anel isoxazol e os anéis aromáticos.

A análise de espectroscopia de absorção UV-vis mostrou que a presença dos átomos de flúor nos isoxazóis não influenciou significativamente no comprimento de onda de absorção dos compostos.

## 6 EXPERIMENTAL

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$  foram obtidos em espectrômetros Varian Inova 300, Varian VNMRs 300 e Bruker Avance 400 (Instituto de Química – UFRGS). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) utilizado como padrão interno para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , e em relação ao  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, sl = sinal largo, d = dubleto, dd = duplo dubleto, dt = duplo tripleto, ddt = duplo dubleto de tripleto, t = tripleto, q = quadruplete, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

O comportamento térmico dos produtos obtidos foi observado em um microscópio óptico modelo Olympus BX 41 acoplado a uma placa de aquecimento Mettler Toledo FP-90 F 982 T, utilizando-se uma taxa de aquecimento de  $10\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ . As análises de DSC foram realizadas em um aparelho DSC Q20 fabricado pela *TA Instruments*, utilizando-se gás nitrogênio ultrapuro com vazão de  $50\text{ mL}/\text{min}$  e taxas de aquecimento de  $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$  e  $2\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$  (para a isoxazolina **16k**), sem isotermas, no Laboratório Multiusuário de Análise Térmica (LAMAT - UFRGS). Através da análise termogravimétrica foram determinadas as temperaturas de início de decomposição dos compostos. Utilizou-se analisador térmico TGA Q50 V6.7 (*TA Instruments*), com rampa de aquecimento de  $20\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  com a temperatura variando entre  $25$  e  $700\text{ }^\circ\text{C}$ . As análises foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio ( $60\text{ mL}/\text{min}$ ).

As análises de espectroscopia de absorção no ultravioleta e visível (UV-vis) foram realizadas no equipamento Varian Cary 50conc. Utilizou-se cicloexano e acetonitrila, previamente secos, como solventes.

### 6.1 PREPARAÇÃO DOS ALDEÍDOS

#### 6.1.1 Alquilação

**Procedimento 1** (Síntese dos compostos **4**, **5a** e **5b**):

Em um balão monotubulado equipado com condensador foram adicionados o 4-hidroxibenzaldeído **1** ( $1,0\text{ mmol}$ ), o carbonato de potássio anidro ( $\text{K}_2\text{CO}_3$  -  $2,0\text{ mmol}$ ),



brometo de tetrabutilamônio (TBAB - 0,016 mmol) e butanona (5 mL). Por fim foi adicionado o brometo de dodecila **3a** (1,06 mmol) e o sistema levado a refluxo por 18h. Ao final a suspensão foi filtrada a quente, o carbonato lavado com butanona e o solvente evaporado. Da mesma forma, para alquilar o 3,4,5-trihidroxibenzoato de etila **2** (1,0 mmol), utilizou-se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro (6,0 mmol), TBAB (0,05 mmol), butanona (5 mL) e brometo de alquila **3a-b** (3,2 mmol) O produto **5a** foi recristalizado com metanol sob agitação.

**4-(dodeciloxi)benzaldeído (4):** Óleo amarelado; Rendimento: 98%; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9,90 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 4,06 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 1,83 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,29 (sl, 16H), 0,90 (t, 3H, *J* = 6,7 Hz);

**3,4,5-tris(dodeciloxi)benzoato de etila (5a):** Sólido branco; Rendimento: 99%; P.F. 41-43 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,25 (s, 2H), 4,35 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 4,01 (t, 6H, *J* = 6,5 Hz), 1,88 - 1,67 (m, 6H), 1,46 (m, 6H), 1,38 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,26 (sl, 48H), 0,88 (t, 9H, *J* = 6,7 Hz); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 166,4; 152,6; 142,2; 125,0; 107,9; 73,4; 69,1; 60,9; 31,9; 30,3; 29,7; 29,7; 29,7; 29,7; 29,6; 29,6; 29,4; 29,4; 29,3; 26,1; 26,0; 22,7; 14,4; 14,1.

**3,4,5-tris(heptanoxi)benzoato de etila (5b):** Óleo incolor; Rendimento: 85%; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,26 (s, 2H), 4,35 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 4,02 (t, 6H, *J* = 6,6 Hz), 1,78 (m, 6H), 1,47 (m, 6H), 1,43 - 1,17 (m, 21H), 0,89 (t, 9H, *J* = 6,7 Hz); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 166,8; 152,8; 142,2; 124,6; 107,8; 73,4; 69,0; 52,0; 31,8; 29,3; 29,2; 29,0; 26,0; 26,0; 22,6; 22,6; 14,1; 14,0.

### Procedimento 2 (Síntese dos compostos **7** e **8**):

Em um frasco de schlenk flambado e sob atmosfera inerte foram adicionados o 4-hidroxibenzaldeído **1** (1,0 mmol), o iodeto de 3-(perfluorocetil)propila **6** (1,5 mmol), o carbonato de potássio anidro (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - 2,2 mmol) e DMF seco (7 mL). A reação ficou sob agitação a 60 °C por 18h. Então éter etílico (40 mL) é adicionado e a suspensão é filtrada. Sais foram lavados com éter etílico (3 x 30 mL) e o solvente evaporado. O produto **7** foi purificado através de recristalização em hexano para remover o iodeto remanescente. Da mesma forma, para alquilar o 3,4,5-trihidroxibenzoato de etila **2** (1,0 mmol), utilizou-se 4,5 mmol do iodeto **6**, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro (6,6 mmol), e DMF seco (7 mL). A purificação do produto **8** foi feita através de cromatografia em coluna de SiO<sub>2</sub>

utilizando éter de petróleo para remover o excesso de iodeto e éter etílico para obter o produto.

**4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluoroundeciloxi)benzaldeído (7):** Sólido branco; Rendimento: 98%; Temperaturas de transição: Cr 59 °C SmX 62 °C I;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9,92 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 4,16 (t, 2H,  $J$  = 5,9 Hz), 2,36 (m, 2H), 2,18 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 190,7; 163,5; 132,0; 130,2; 114,7; 66,6; 27,8 (t,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CF}_2$ ,  $J$  = 22,4 Hz); 20,4.

**3,4,5-tris(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluoroundeciloxi)benzoato de etila (8):** Sólido branco; Rendimento: 94%; P.F. 88-90 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,29 (s, 2H), 4,37 (q, 2H,  $J$  = 7,1 Hz), 4,12 (t, 4H,  $J$  = 5,8 Hz), 4,05 (t, 2H,  $J$  = 5,9 Hz), 2,33 (m, 6H), 2,14 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,39 (t, 3H,  $J$  = 7,1 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 165,9; 152,1; 141,4; 125,9; 108,2; 71,8; 67,6; 61,2; 27,8 (t,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CF}_2$ ,  $J$  = 22,4 Hz); 21,4; 20,5; 14,3.

### 6.1.2 Redução

Em um balão bitubulado equipado com funil de adição e previamente flambado sob fluxo de nitrogênio, foi adicionado o  $\text{LiAlH}_4$  (3,0 mmol) e 6 mL de THF seco. A suspensão foi resfriada com banho de gelo e através do funil de adição foi lentamente adicionado o éster **5a-b** e **8** (1,0 mmol) dissolvido em 4 mL de THF. Após o término da adição a reação foi agitada por 30 minutos sob banho de gelo, e após voltar a temperatura ambiente levada a refluxo por mais 4 horas. O excesso de  $\text{LiAlH}_4$  foi destruído através da lenta adição de NaOH 2M, utilizando banho de gelo. O produto foi filtrado sob vácuo utilizando celite, lavado com acetato de etila e por último o solvente foi evaporado.

**(3,4,5-tris(dodeciloxi)fenil)metanol (9a):** Sólido branco; Rendimento: 98%; P.F. 51-51,8 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6,55 (s, 2H), 4,59 (sl, 2H), 3,96 (t, 4H,  $J$  = 6,5 Hz), 3,93 (t, 2H,  $J$  = 6,6 Hz), 1,76 (m, 6H), 1,46 (m, 6H), 1,26 (sl, 48H), 0,88 (t, 9H,  $J$  = 6,7 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 153,1; 137,4; 135,9; 105,1; 73,3; 68,9; 65,5; 31,8; 31,8; 30,2; 29,6; 29,5; 29,5; 29,3; 29,3; 29,3; 26,0; 26,0; 22,6; 14,0.

**(3,4,5-tris(heptanoxi)fenil)metanol (9b):** Sólido amarelado; Rendimento: 82%; P.F. 43-45 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6,49 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,89 (t, 4H,  $J$  = 6,5 Hz), 3,88 (t, 2H,  $J$  = 6,6 Hz), 1,72 (m, 6H), 1,41 (m, 6H), 1,26 (sl, 18H), 0,85 (t,

9H,  $J = 6,8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 153,2; 137,5; 136,2; 105,3; 73,4; 69,1; 65,5; 31,9; 31,8; 30,3; 29,4; 29,2; 29,1; 26,0; 22,7; 22,6; 14,1; 14,0$ .

**(3,4,5-tris(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluoroundeciloxi)fenil)metanol (10):** Sólido branco; Rendimento: 92%; Temperaturas de transição: Cr 72 °C Col<sub>x</sub> 83 °C I;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6,59$  (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,07 (t, 4H,  $J = 5,8$  Hz), 3,98 (t, 2H,  $J = 5,9$  Hz), 2,31 (m, 6H), 2,12 (m, 4H), 2,03 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 152,6; 137,1; 137,0; 105,8; 71,8; 67,6; 65,1; 27,9$  (t,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CF}_2$ ,  $J = 22,5$  Hz); 27,9 (t,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CF}_2$ ,  $J = 22,5$  Hz); 21,4; 20,7.

### 6.1.3 Oxidação

Em um balão monotubulado foram adicionados 8,0 mL de clorofórmio, o álcool **9a-b** e **10** (1,0 mmol) e o dióxido de manganês ( $\text{MnO}_2$  - 16,0 mmol). Ficou sob agitação a temperatura ambiente e o andamento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD), então o produto foi filtrado sob vácuo utilizando celite (o composto **12** foi lavado com acetona) e o solvente evaporado. Não necessitou de purificação.

**3,4,5-tris(dodeciloxi)benzaldeído (11a):** Sólido branco; Rendimento: 99%; P.F. 49-50 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9,82$  (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 4,04 (q, 6H,  $J = 6,6$  Hz), 1,78 (m, 6H), 1,46 (m, 6H), 1,26 (sl, 48H), 0,87 (t, 9H,  $J = 6,7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 191,2; 153,4; 143,7; 131,3; 107,7; 73,5; 69,1; 31,9; 30,3; 29,7; 29,7; 29,6; 29,6; 29,6; 29,5; 29,3; 29,2; 26,00; 25,9; 22,6; 14,0$ .

**3,4,5-tris(heptanoxi)benzaldeído (11b):** Óleo amarelo; Rendimento: 96%;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9,85$  (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 4,07 (q, 6H,  $J = 6,6$  Hz), 1,81 (m, 6H), 1,49 (m, 6H), 1,34 (m, 18H), 0,91 (t, 9H,  $J = 6,7$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 191,3; 153,5; 143,8; 131,4; 107,8; 73,6; 69,2; 31,9; 31,8; 30,3; 29,3; 29,2; 29,0; 26,0; 26,0; 22,7; 22,6; 14,1; 14,1$ .

**3,4,5-tris(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluoroundeciloxi)benzaldeído (12):** Sólido amarelado; Rendimento: 61%; P.F. 92-96 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9,83$  (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 4,13 (t, 4H,  $J = 5,8$  Hz), 4,07 (t, 2H,  $J = 5,9$  Hz), 2,29 (m, 6H), 2,14 (m, 4H), 2,02 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN

(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 190,4; 152,9; 143,1; 132,1; 108,2; 71,9; 68,0; 27,8 (t,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CF}_2$ ,  $J$  = 22,5 Hz); 21,5; 20,6.

## 6.2 SÍNTESE DAS OXIMAS

Em um balão monotubulado foram colocados 1,0 mmol do aldeído, previamente preparado (**4**, **7** e **11a**) ou o aldeído comercial (**13a-d**), e o cloridrato de hidroxilamina NH<sub>2</sub>OH·HCl (1,0 mmol) dissolvidos em EtOH (4 mL). Após, foi adicionado o acetato de sódio (AcONa – 1,0 mmol) dissolvido em água destilada (2 mL). A reação foi deixada sob refluxo por aproximadamente 1 h. Após a concentração do solvente, colocou-se as oximas **14b-g** na geladeira e os cristais formados foram filtrados e lavados com água destilada gelada, enquanto a oxima **14a**, que é líquida, foi extraída com diclorometano, seca com sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente removido no evaporador rotatório.

**(E)-benzaldoxima (14a)**: Óleo incolor; Rendimento: 83%; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8,18 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,38 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 150,4; 131,8; 130,2; 128,9; 127,1.

**(E)-2,3,4,5,6-(pentafluor)benzaldoxima (14b)**: Sólido branco; Rendimento: 86%; P.F. 132-134 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9,24 (sl, 1H, -OH), 8,25 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 146,6-135,1 (m, CF<sub>Ar</sub>); 139,1; 107,3 (m, CF<sub>Ar</sub>).

**(E)-3,4,5-(trimetoxi)benzaldoxima (14c)**: Sólido branco; Rendimento: 85%; P.F. 109-111 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8,05 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,86 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 153,4; 150,2; 139,6; 127,4; 104,1; 60,9; 56,1.

**(E)-4-(trifluormetil)benzaldoxima (14d)**: Sólido branco; Rendimento: 89%; P.F. 92-99 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8,41 (sl, 1H, -OH), 8,22 (s, 1H), 7,70 (q, 4H,  $J$  = 8,5 Hz); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 149,3; 135,2; 131,8 (q,  $\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}\text{-CF}_3$ ,  $J$  = 32,6 Hz); 127,3; 125,8 (q,  $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-CF}_3$ ,  $J$  = 3,8 Hz); 123,8 (q, CF<sub>3</sub>, 272,2 Hz).

**(E)-4-(dodecilo)benzaldoxima (14e)**: Sólido branco; Rendimento: 78%; P.F. 66-67 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8,02 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,90 (t, 2H,  $J$  = 6,6 Hz), 1,71 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,21 (sl, 16H), 0,81 (t, 3H,  $J$  = 6,9 Hz); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 160,7; 149,9; 128,5; 124,3; 114,8; 68,1; 32,0; 29,7; 29,7; 29,7; 29,6; 29,4; 29,4; 29,2; 26,0; 22,7; 14,2.

**(E)-4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluoroundeciloxi)**

**benzaldoxima (14f):** Sólido branco; Rendimento: 71%; Temperaturas de transição: Cr 105 °C SmX 121 °C I; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,11 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 4,08 (t, 2H, *J* = 5,9 Hz), 2,33 (m, 2H), 2,14 (m, 2H);

**(E)-3,4,5-tris(dodeciloxi)benzaldoxima (14g):** Sólido branco; Rendimento: 90%; P.F. 49-52 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,01 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 3,98 (t, 4H, *J* = 6,4 Hz), 3,97 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 1,76 (m, 6H), 1,46 (m, 6H), 1,26 (sl, 48H), 0,88 (t, 9H, *J* = 6,6 Hz); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 153,3; 150,3; 139,9; 126,9; 105,4; 73,5; 69,1; 31,9; 30,3; 29,7; 29,7; 29,7; 29,7; 29,6; 29,6; 29,4; 29,4; 29,4; 29,3; 26,1; 22,7; 14,1.

### 6.3 SÍNTESE DOS ALCENOS

#### 6.3.1 Reação de Wittig

Em um balão bitubulado, previamente flambado sob fluxo de nitrogênio, foi colocado o hidreto de sódio (NaH - 2,0 mmol) e hexano para remover o óleo mineral, após agitar por alguns minutos deixou-se decantar o NaH e o hexano foi removido com uma pipeta. Adicionou-se 6 mL de THF, 1,0 mmol do aldeído, previamente preparado (**4**, **7**, **12** e **11a-b**) ou comercial **13e**, e o brometo de metiltrifenilfosfônio (1,0 mmol). Após agitação a temperatura ambiente e atmosfera inerte por 24h, adicionaram-se 12 mL de éter etílico e a mistura foi colocada em água gelada e extraída com éter. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado. O óxido de trifenilfosfina é removido através de cromatografia em coluna de SiO<sub>2</sub> utilizando 2% (v/v) de acetato de etila em hexano.

**3,4,5-tris(dodeciloxi)estireno (15a):** Sólido branco; Rendimento: 74%; P.F. 36-37 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6,60 (s, 2H), 6,60 (dd, 1H, *J*<sub>trans</sub> = 17,4 Hz e *J*<sub>cis</sub> = 10,9 Hz), 5,61 (dd, 1H, *J*<sub>trans</sub> = 17,5 Hz e *J*<sub>gem</sub> = 0,8 Hz), 5,16 (dd, 1H, *J*<sub>cis</sub> = 10,8 Hz e *J*<sub>gem</sub> = 0,7 Hz), 3,98 (t, 4H, *J* = 6,5 Hz), 3,94 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 1,76 (m, 6H), 1,43 (m, 6H), 1,24 (sl, 48H), 0,87 (t, 9H, *J* = 6,3 Hz); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 153,8; 139,0; 137,6; 133,4; 113,4; 105,5; 74,1; 69,8; 32,6; 32,6; 31,0; 30,4; 30,4; 30,4; 30,3; 30,3; 30,1; 30,1; 26,8; 26,8; 23,4; 14,8.

**3,4,5-tris(heptanoxi)estireno (15b):** Óleo incolor; Rendimento: 85%;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6,85 (s, 2H), 6,85 (dd, 1H,  $J_{trans}$  = 17,4 Hz e  $J_{cis}$  = 10,9 Hz), 5,86 (dd, 1H,  $J_{trans}$  = 17,5 Hz e  $J_{gem}$  = 0,7 Hz), 5,41 (dd, 1H,  $J_{cis}$  = 10,8 Hz e  $J_{gem}$  = 0,6 Hz), 4,23 (t, 4H,  $J$  = 6,5 Hz), 4,19 (t, 2H,  $J$  = 6,6 Hz), 2,01 (m, 6H), 1,70 (m, 6H), 1,56 (m, 18H), 1,13 (t, 9H,  $J$  = 6,4 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 153,2; 138,3; 136,9; 132,8; 112,7; 104,9; 73,5; 69,1; 32,0; 31,9; 30,3; 29,4; 29,3; 29,1; 26,1; 22,7; 22,7; 14,1; 14,1.

**4-(dodeciloxi)estireno (15c):** Sólido branco; Rendimento: 73%; P.F. 40-41 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,35 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H,  $J_{trans}$  = 17,6 Hz e  $J_{cis}$  = 10,9 Hz), 5,62 (dt, 1H,  $J_{trans}$  = 17,6 Hz e  $J_{gem}$  = 0,8 Hz), 5,13 (dt, 1H,  $J_{cis}$  = 10,9 Hz e  $J_{gem}$  = 0,8 Hz), 3,97 (t, 2H,  $J$  = 6,6 Hz), 1,79 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,31 (sl, 16H), 0,90 (t, 9H,  $J$  = 6,6 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 159,0; 136,3; 130,2; 127,4; 114,5; 111,4; 68,0; 32,0; 29,7; 29,7; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 26,1; 22,8; 14,2.

**4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluoroundeciloxi)estireno (15d):** Sólido branco; Rendimento: 70%; P.F. 55-57 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,37 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H,  $J_{trans}$  = 17,6 Hz e  $J_{cis}$  = 10,9 Hz), 5,64 (dd, 1H,  $J_{trans}$  = 17,6 Hz e  $J_{gem}$  = 0,9 Hz), 5,16 (dd, 1H,  $J_{cis}$  = 10,9 Hz e  $J_{gem}$  = 0,9 Hz), 4,07 (t, 2H,  $J$  = 5,9 Hz), 2,34 (m, 2H), 2,13 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 158,3; 136,1; 130,8; 127,4; 114,4; 111,8; 66,3; 27,9 (t,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CF}_2$ ,  $J$  = 22,4 Hz); 20,5.

**3,4,5-tris(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluoroundeciloxi)estireno (15e):** Sólido branco; Rendimento: 67%; P.F. 74-76 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6,62 (s, 2H), 6,60 (dd, 1H,  $J_{trans}$  = 17,5 Hz e  $J_{cis}$  = 10,8 Hz), 5,64 (d, 1H,  $J_{trans}$  = 17,4 Hz), 5,23 (d, 1H,  $J_{cis}$  = 11,0 Hz), 4,08 (t, 4H,  $J$  = 5,8 Hz), 3,99 (t, 2H,  $J$  = 5,9 Hz), 2,33 (m, 6H), 2,12 (m, 4H), 2,01 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 152,5; 137,4; 136,3; 133,7; 113,6; 105,0; 71,8; 67,5; 27,8 (t,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CF}_2$ ,  $J$  = 22,4 Hz); 21,3; 20,6.

**3,4,5-tris(metoxi)estireno (15f):** Óleo incolor; Rendimento: 88%;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6,60 (s, 2H), 6,59 (dd, 1H,  $J_{trans}$  = 17,6 Hz e  $J_{cis}$  = 10,7 Hz), 5,63 (dd, 1H,  $J_{trans}$  = 17,6 Hz e  $J_{gem}$  = 0,7 Hz), 5,17 (dd, 1H,  $J_{cis}$  = 10,7 Hz e  $J_{gem}$  = 0,6 Hz), 3,83 (s, 6H), 3,81 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 153,3; 137,9; 136,7; 133,3; 113,2; 103,2; 60,9; 56,0.

## 6.4 SÍNTESE DAS ISOXAZOLINAS

### Procedimento 1 (Síntese dos compostos **16a-i**):

Em um balão monotubulado, sob agitação constante, foram adicionados 1,1 mmol do alceno, previamente preparado **15a**, **15b** e **15f** ou do alceno comercial **15g-i**, o diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - 3 mL), a *N*-clorossuccinimida (NCS - 1,1 mmol) e a piridina (1,5 mmol). A oxima **14a-d** (1 mmol) foi dissolvida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,6 mL) e adicionada gota-a-gota. Após a adição completa da oxima, a reação permaneceu à temperatura ambiente por 24 horas. A mistura foi tratada com ácido clorídrico (HCl) 1 M (2 x 10 mL), seguido de cloreto de sódio saturado ( $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ ) (2 x 10 mL). Após adicionar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro para remover a água da fase orgânica, foi filtrado e o solvente evaporado. Quando possível as isoxazolininas foram recristalizadas em etanol, caso contrário utilizou-se cromatografia em coluna de  $\text{SiO}_2$  utilizando a mistura acetato de etila/hexano como eluente.

**3,5-difenilisoxazolina (16a)**: Sólido branco; Rendimento: 74%; P.F. 73-74 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,69 (m, 2H), 7,36 (m, 8H), 5,75 (dd, 1H,  $J_{\text{cis}}$  = 11,0 Hz e  $J_{\text{trans}}$  = 8,3 Hz), 3,79 (dd, 1H,  $J_{\text{cis}}$  = 11,0 Hz e  $J_{\text{gem}}$  = 16,7 Hz), 3,35 (dd, 1H,  $J_{\text{trans}}$  = 8,2 Hz e  $J_{\text{gem}}$  = 16,7 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 157,2; 141,3; 130,2; 129,5; 128,8; 128,8; 128,2; 126,8; 125,9; 82,6; 43,3.

**3-(perfluorfenil)-5-(fenil)isoxazolina (16b)**: Sólido branco; Rendimento: 81%; P.F. 103-108 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,38 (m, 5H), 5,79 (dd, 1H,  $J_{\text{cis}}$  = 11,1 Hz e  $J_{\text{trans}}$  = 8,6 Hz), 3,82 (ddt, 1H,  $J_{\text{cis}}$  = 11,1 Hz,  $J_{\text{gem}}$  = 17,3 Hz e  $J_{\text{f}}=1,2$  Hz), 3,38 (ddt, 1H,  $J_{\text{trans}}$  = 8,6 Hz,  $J_{\text{gem}}$  = 17,3 Hz e  $J_{\text{f}}=1,2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 146,6; 146,4-136,3 (m,  $\text{CF}_{\text{Ar}}$ ); 139,7; 128,9; 128,6; 125,9; 105,8 (m,  $\text{CF}_{\text{Ar}}$ ); 82,9; 44,9.

**3-(fenil)-5-(perfluorfenil)isoxazolina (16c)**: Sólido branco; Rendimento: 59%; P.F. 158-160 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,69 (m, 2H) 7,44 (m, 3H), 6,04 (dd, 1H,  $J_{\text{cis}}$  = 11,9 Hz e  $J_{\text{trans}}$  = 8,6 Hz), 3,80 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}$  = 16,8 Hz e  $J_{\text{cis}}$  = 11,9 Hz), 3,54 (dd, 1H,  $J_{\text{trans}}$  = 8,6 Hz e  $J_{\text{gem}}$  = 16,8 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155,7; 148,2-134,4 (m,  $\text{CF}_{\text{Ar}}$ ); 130,5; 128,8; 128,7; 126,8; 113,7 (m,  $\text{CF}_{\text{Ar}}$ ); 72,1; 40,9.

**3,5-bis(perfluorfenil)isoxazolina (16d)**: Sólido branco; Rendimento: 72%; P.F. 122-123 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6,11 (dd, 1H,  $J_{\text{cis}}$  = 12,3 Hz e  $J_{\text{trans}}$  = 8,3 Hz), 3,86 (dd, 1H,  $J_{\text{cis}}$  = 12,3 Hz e  $J_{\text{gem}}$  = 17,6 Hz), 3,55 (dd, 1H,  $J_{\text{trans}}$  = 8,2 Hz e  $J_{\text{gem}}$  =

17,5 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 147,5-134,8 (m,  $\text{CF}_{\text{Ar}}$ ); 146,1; 112,9 (m,  $\text{CF}_{\text{Ar}}$ ); 105,0 (m,  $\text{CF}_{\text{Ar}}$ ); 72,3; 42,5.

**3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-(perfluorfenil)isoxazolina (16e):** Sólido branco; Rendimento: 45%; P.F. 110-131 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6,92 (s, 2H), 6,04 (dd, 1H,  $J_{\text{cis}}$  = 11,9 Hz e  $J_{\text{trans}}$  = 8,6 Hz), 3,89 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (dd, 1H,  $J_{\text{cis}}$  = 11,9 Hz e  $J_{\text{gem}}$  = 16,7 Hz), 3,53 (dd, 1H,  $J_{\text{trans}}$  = 8,6 Hz e  $J_{\text{gem}}$  = 16,7 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155,6; 153,4; 146,7; 143,7; 143,1; 140,2; 139,5; 135,9; 124,1; 113,6; 104,2; 72,3; 60,9; 56,3; 41,1.

**3-(perfluorfenil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)isoxazolina (16f):** Sólido branco; Rendimento: 32%; P.F. 144-152 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6,58 (s, 2H), 5,73 (dd, 1H,  $J_{\text{cis}}$  = 11,1 Hz e  $J_{\text{trans}}$  = 8,3 Hz), 3,87 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (ddt, 1H,  $J_{\text{cis}}$  = 11,1 Hz,  $J_{\text{gem}}$  = 17,4 Hz e  $J_f$  = 1,2 Hz), 3,35 (ddt, 1H,  $J_{\text{trans}}$  = 8,4 Hz,  $J_{\text{gem}}$  = 17,4 Hz e  $J_f$  = 1,2 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 153,6; 146,7; 138,0; 135,4; 102,5; 82,9; 60,8; 56,2; 45,0.

**3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-(butil)isoxazolina (16g):** Óleo amarelado; Rendimento: 28%;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6,91 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 3,39 (dd, 1H,  $J_{\text{cis}}$  = 10,3 Hz e  $J_{\text{gem}}$  = 16,3 Hz), 2,96 (dd, 1H,  $J_{\text{trans}}$  = 8,1 Hz e  $J_{\text{gem}}$  = 16,3 Hz), 1,75 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 0,94 (t, 3H,  $J$  = 7,0 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 156,2; 153,3; 139,6; 125,4; 104,0; 81,6; 61,0; 56,3; 40,0; 35,0; 27,7; 22,6; 14,1.

**3-(perfluorfenil)-5-(3,4,5-tris(heptiloxi)fenil)isoxazolina (16h):** Sólido amarelado; Rendimento: 20%; P.F. 50-53 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6,57 (s, 2H), 5,71 (dd, 1H,  $J_{\text{cis}}$  = 11,0 Hz e  $J_{\text{trans}}$  = 8,5 Hz), 3,98 (t, 4H,  $J$  = 6,3 Hz), 3,96 (t, 2H,  $J$  = 6,6 Hz), 3,79 (dd, 1H,  $J_{\text{cis}}$  = 11,0 Hz e  $J_{\text{gem}}$  = 17,3 Hz), 3,37 (dd, 1H,  $J_{\text{trans}}$  = 8,5 Hz e  $J_{\text{gem}}$  = 17,3 Hz), 1,79 (m, 6H), 1,49 (m, 6H), 1,35 (m, 18H), 0,91 (t, 9H,  $J$  = 6,8 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 153,5; 146,7; 146,3; 143,7; 143,1; 140,6; 139,3; 138,3; 136,8; 134,7; 105,9; 104,1; 83,1; 73,5; 69,2; 44,9; 31,9; 31,8; 30,3; 29,4; 29,3; 29,1; 26,1; 26,0; 22,7; 22,6; 14,1.

**3-(4-(trifluormetil)fenil)-5-(3,4,5-tris(dodeciloxi)fenil)isoxazolina (16i):** Sólido amarelado; Rendimento: 31%; P.F. 55-58 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,78 (d, 2H,  $J$ =8,1 Hz), 7,64 (d, 2H,  $J$ =8,2 Hz), 6,53 (s, 2H), 5,66 (dd, 1H,  $J_{\text{cis}}$ =11,0 Hz,  $J_{\text{trans}}$ =8,8 Hz), 3,92 (dt, 6H,  $J$ =8,9 Hz,  $J$ =6,6 Hz), 3,71 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}$ =16,7 Hz,  $J_{\text{cis}}$ =11,0 Hz),



3,31 (dd, 1H,  $J_{gem}=16,7$  Hz,  $J_{trans}=8,8$  Hz), 1,72 (m, 6H), 1,42 (m, 6H), 1,23 (sl, 48H), 0,85 (t, 9H,  $J=6,7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 155,3; 153,5; 138,2; 135,3; 132,9; 131,8$  (q,  $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CF}_3$ ,  $J = 32,8$  Hz); 126,9; 125,7 (q,  $\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CF}_3$ ,  $J = 3,7$  Hz); 123,8 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 272,2$  Hz); 104,2; 83,4; 73,5; 69,2; 42,8; 32,0; 31,9; 29,8; 29,8; 29,7; 29,7; 29,7; 29,4; 29,4; 29,4; 26,1; 22,7; 14,1.

### Procedimento 2 (Síntese dos compostos **16j-n**):

Em um balão monotubulado, sob agitação constante, foram adicionados diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - 4 mL), 1,0 mmol do alceno, previamente preparado **15c-e** ou do alceno comercial **15j**, e 1,0 mmol da oxima **14c**, **14e-g**. Adicionou-se gota-a-gota a solução de hipoclorito de sódio 5% (3 mL, 2,0 mmol). Após a adição completa da solução, a reação permaneceu à temperatura ambiente por 30 minutos. Ao término da reação o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi evaporado e água foi adicionada para filtrar e lavar o produto obtido. As isoxazolininas **16j-m** foram recristalizadas em etanol, e a isoxazolinina **16n** foi purificada através de cromatografia em coluna de  $\text{SiO}_2$  utilizando a mistura acetato de etila/hexano como eluente.

**3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-(perfluorbutil)isoxazolinina (16j)**: Sólido branco; Rendimento: 60%; P.F. 92-94°C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6,91$  (s, 2H), 5,22 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 155,9; 153,9; 140,7; 123,1; 104,4; 61,0; 56,4; 36,1$ ;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -80,8; -121,6; -122,8; -125,6; -126,8; -128,4$ .

**3,5-bis(4-(dodeciloxi)fenil)isoxazolinina (16k)**: Sólido branco; Rendimento: 68%; P.F.  $\text{Cr}_1$  102,3 °C  $\text{Cr}_2$  105,1 °C I;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,64$  (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,92 (m, 4H), 5,67 (dd, 1H,  $J_{cis} = 10,7$  Hz,  $J_{trans} = 8,6$  Hz), 3,98 (m, 4H), 3,72 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,5$  Hz,  $J_{cis} = 10,8$  Hz), 3,32 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,5$  Hz,  $J_{trans} = 8,6$  Hz), 1,80 (m, 4H), 1,46 (m, 4H), 1,30 (m, 32H), 0,90 (t, 6H,  $J = 6,7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 160,7; 159,1; 155,9; 132,7; 128,2; 127,4; 121,9; 114,7; 82,2; 68,1; 68,1; 43,2; 31,9; 29,7; 29,7; 29,6; 29,6; 29,4; 29,4; 29,4; 29,3; 29,2; 26,0; 26,0; 22,7; 14,1$ .

**5-(4-(dodeciloxi)fenil)-3-(4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluoroundeciloxi)fenil)isoxazolinina (16l)**: Sólido branco; Rendimento: 67%; Temperaturas de transição: Cr 111,6 °C SmA 135,7 °C I;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

= 7,63 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,90 (m, 4H), 5,65 (dd, 1H,  $J_{cis} = 10,7$  Hz e  $J_{trans} = 8,6$  Hz), 4,07 (t, 2H,  $J = 5,8$  Hz), 3,94 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz), 3,69 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,6$  Hz e  $J_{cis} = 10,8$  Hz), 3,29 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,6$  Hz e  $J_{trans} = 8,6$  Hz), 2,33 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,28 (sl, 16H), 0,88 (t, 3H,  $J = 6,7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 160,0; 159,2; 155,7; 132,6; 128,3; 127,4; 122,6; 114,7; 114,6; 82,3; 68,1; 66,4; 43,1; 31,9; 29,7; 29,6; 29,6; 29,6; 29,4; 29,4; 29,2; 27,9$  (t,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CF}_2$ ,  $J = 22,4$  Hz); 26,0; 22,7; 20,5; 14,1.

**3,5-bis(4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-**

**heptadecafluoroundeciloxi)fenil)isoxazolina (16m):** Sólido branco; Rendimento: 42%; Temperaturas de transição: I (150,7 °C) SmA 136,2 °C Cr;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,66$  (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 5,69 (dd, 1H,  $J_{cis} = 10,7$  Hz e  $J_{trans} = 8,5$  Hz), 4,11 (t, 2H,  $J = 5,9$  Hz), 4,07 (t, 2H,  $J = 5,9$  Hz), 3,73 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,5$  Hz e  $J_{cis} = 10,8$  Hz), 3,31 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,5$  Hz e  $J_{trans} = 8,5$  Hz), 2,34 (m, 4H), 2,14 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 160,0; 158,6; 155,6; 133,4; 128,2; 127,3; 122,6; 114,7; 114,7; 82,1; 66,5; 43,1; 29,6; 28,0$  (t,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CF}_2$ ,  $J = 22,3$  Hz); 20,6.

**5-(3,4,5-tris(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-**

**heptadecafluoroundeciloxi)fenil)-3-(3,4,5-tris(dodeciloxi)fenil)isoxazolina (16n):** Sólido amarelado; Rendimento: 76%; Temperaturas de transição: Cr 59,6 °C Col<sub>hex</sub> 64,9 °C I;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6,90$  (s, 2H), 6,63 (s, 2H), 5,66 (m, 1H), 4,09 (t, 4H,  $J = 5,6$  Hz), 4,00 (t, 8H,  $J = 6,3$  Hz), 3,76 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,5$  Hz e  $J_{cis} = 11,0$  Hz), 3,29 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,6$  Hz e  $J_{trans} = 8,5$  Hz), 2,32 (m, 6H), 2,13 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 1,79 (m, 6H), 1,49 (m, 6H), 1,28 (sl, 48H), 0,90 (t, 9H,  $J = 6,6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 156,2; 153,3; 152,8; 140,3; 137,2; 137,1; 124,0; 105,5; 104,4; 82,4; 73,6; 71,8; 69,3; 67,6; 43,6; 31,9; 31,9; 30,3; 29,7; 29,7; 29,7; 29,6; 29,6; 29,6; 29,4; 29,3; 27,8$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CF}_2$ ,  $J = 22,5$  Hz); 26,1; 22,7; 21,3; 20,6; 14,1.

## 6.5 SÍNTESE DOS ISOXAZÓIS

Em um balão monotubulado, adaptado com Dean-Stark e condensador, foram adicionados a isoxazolina **16a-n**, (1 mmol), o dióxido de manganês ( $\text{MnO}_2$  - 18,0 mmol) e o tolueno (35 mL). A mistura foi deixada sob refluxo e o andamento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término, a mistura foi filtrada sobre celite, lavada com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e o solvente evaporado.

**3,5-difenilisoaxazol (17a):** Sólido branco; Rendimento: 99%; P.F. 137,4 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,86$  (m, 4H), 7,48 (m, 6H), 6,84 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170,5$ ; 163,1; 130,2; 130,0; 129,2; 129,0; 128,9; 127,4; 126,8; 125,9; 97,5.

**3-(perfluorfenil)-5-(fenil)isoaxazol (17b):** Sólido branco; Rendimento: 84%; P.F. 130,0 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,87$  (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 6,87 (t, 1H,  $J = 1,7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170,9$ ; 152,1; 147,9-134,7 (m,  $\text{CF}_{\text{Ar}}$ ); 130,7; 129,1; 126,7; 125,9; 105,2 (m,  $\text{CF}_{\text{Ar}}$ ); 100,3 (t, C4 do isoaxazol,  $J = 3,6$  Hz).

**3-(fenil)-5-(perfluorfenil)isoaxazol (17c):** Sólido branco; Rendimento: 79%; P.F. 148,5 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,87$  (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,05 (t, 1H,  $J = 1,7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 162,6$ ; 158,1; 147,1-133,7 (m,  $\text{CF}_{\text{Ar}}$ ); 130,4; 129,0; 128,1; 126,8; 104,6 (m, C4 do isoaxazol); 103,8 (m,  $\text{CF}_{\text{Ar}}$ ).

**3,5-bis(perfluorfenil)isoaxazol (17d):** Sólido branco; Rendimento: 64%; P.F. 135,5 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,09$  (m, 1H,  $J = 1,6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 158,8$ ; 152,0; 146,7-136,1 (m,  $\text{CF}_{\text{Ar}}$ ); 107,3 (m, C4 do isoaxazol); 104,7-102,4 (m,  $\text{CF}_{\text{Ar}}$ ).

**3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-(perfluorfenil)isoaxazol (17e):** Sólido branco; Rendimento: 70%; P.F. 174,6 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,08$  (s, 2H), 7,01 (t, 1H,  $J = 1,7$  Hz), 3,95 (s, 6H), 3,91 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 162,5$ ; 158,2; 153,7; 145,8; 143,8; 142,4; 140,0; 139,8; 136,5; 123,4; 104,6; 104,1; 60,9; 56,3.

**3-(perfluorfenil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)isoaxazol (17f):** Sólido branco; Rendimento: 70%; P.F. 134,2 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,07$  (s, 2H), 6,80 (t, 1H,  $J = 1,5$  Hz), 3,97 (s, 6H), 3,94 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170,6$ ; 153,7; 152,1; 146,6; 143,6; 143,2; 140,2; 139,7; 136,3; 121,9; 105,1; 103,2; 100,0; 60,9; 56,3.

**3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-(butil)isoaxazol (17g):** Sólido branco; Rendimento: 45%; P.F. 69,8 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,02$  (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 2,80 (t, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 1,74 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,97 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 174,3$ ; 162,2; 153,5; 139,4; 124,8; 104,0; 98,7; 60,9; 56,2; 29,6; 26,5; 22,2; 13,7.

**3-(perfluorfenil)-5-(3,4,5-tris(heptiloxi)fenil)isoaxazol (17h):** Sólido branco; Rendimento: 69%; P.F. 35-38 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,04$  (s, 2H), 6,75 (t,

1H,  $J = 1,7$  Hz), 4,06 (q, 6H,  $J = 6,8$  Hz), 1,83 (m, 6H), 1,52 (m, 6H), 1,37 (m, 18H), 0,92 (t, 9H,  $J = 6,7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 171,0; 153,6; 152,0; 140,5; 121,5; 104,5; 99,7; 73,6; 69,3; 31,9; 31,8; 30,3; 29,3; 29,2; 29,0; 26,0; 22,7; 22,6; 14,1; 14,1$ .

**3-(4-(trifluormetil)fenil)-5-(3,4,5-tris(dodeciloxi)fenil)isoxazol (17i):** Sólido branco; Rendimento: 80%; P.F. 57-61 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,91$  (d, 2H,  $J=8,1$  Hz), 7,67 (d, 2H,  $J=8,2$  Hz), 6,95 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,98 (t, 4H,  $J = 6,5$  Hz), 3,96 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz), 1,73 (m, 6H), 1,42 (m, 6H), 1,22 (sl, 48H), 0,81 (t, 9H,  $J=6,7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 171,1; 161,8; 153,6; 140,3; 132,6; 131,8$  (q,  $\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}\text{-CF}_3$ ,  $J = 32,7$  Hz); 127,1; 125,8 (q,  $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-CF}_3$ ,  $J = 3,8$  Hz); 123,9 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 272,2$  Hz); 122,0; 104,5; 96,8; 73,6; 69,3; 31,9; 30,3; 29,8; 29,7; 29,7; 29,6; 29,6; 29,4; 29,4; 29,3; 26,1; 22,7; 14,1.

**3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-(perfluorbutil)isoxazol (17j):** Sólido branco; Rendimento: 86%; P.F. 81,9 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,04$  (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 3,91(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 164,9; 162,6; 153,8; 140,4; 129,1; 128,7; 128,5; 128,2; 126,8; 126,5; 126,5; 125,7; 125,3; 122,4; 105,5; 104,2; 61,0; 56,3$ .

**3,5-bis(4-(dodeciloxi)fenil)isoxazol (17k):** Sólido branco; Rendimento: 55%; Temperaturas de transição: Cr 104,0 °C SmC 148,9 °C I;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,76$  (m, 4H), 6,97 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 4,01 (t, 4H,  $J = 6,5$  Hz), 1,81 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 1,27 (m, 32H), 0,88 (t, 6H,  $J = 6,7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170,2; 162,5; 160,7; 160,6; 128,1; 127,3; 121,7; 120,3; 114,9; 114,8; 95,8; 68,2; 68,2; 31,9; 29,6; 29,6; 29,5; 29,5; 29,3; 29,3; 29,3; 29,2; 29,2; 26,0; 26,0; 22,6; 14,0$ .

**5-(4-(dodeciloxi)fenil)-3-(4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluoroundeciloxi)fenil)isoxazol (17l):** Sólido branco; Rendimento: 67%; Temperaturas de transição: Cr 116,0 °C SmC 172,9 °C SmA 199,3 °C I;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,82$  (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 7,77 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 7,01 (d, 4H,  $J = 8,0$  Hz), 6,67 (s, 1H), 4,12 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 4,03 (t, 2H,  $J = 6,4$  Hz), 2,34 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,29 (sl, 16H), 0,90 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170,3; 162,4; 160,7; 159,9; 128,2; 127,3; 122,4; 120,2; 114,9; 114,8; 95,7; 68,2; 66,4; 31,9; 29,6; 29,5; 29,3; 29,3; 29,3; 29,1; 28,0$  (t,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CF}_2$ ,  $J = 22,5$  Hz); 25,9; 22,6; 20,6; 13,9.

**3,5-bis(4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluoroundeciloxi)fenil)isoxazol (17m):** Sólido branco; Rendimento: 43%;

Temperaturas de transição: Cr 186,8 °C SmC 203,2 °C SmA 213,1 °C I;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ , 120 °C)  $\delta$  = 7,80 (t, 4H,  $J$  = 8,2 Hz), 7,04 (d, 4H,  $J$  = 8,3 Hz), 6,64 (s, 1H), 4,17 (t, 4H,  $J$  = 5,5 Hz), 2,39 (m, 4H), 2,18 (m, 4H).

**5-(3,4,5-tris(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluoroundeciloxi)fenil)-3-(3,4,5-tris(dodeciloxi)fenil)isoxazol (17n):**  
 Sólido amarelado; Rendimento: 42%; Temperaturas de transição: Cr 67,2 °C  $\text{Col}_{\text{hex}}$  105,5 °C I;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,04 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,17 (t, 4H,  $J$  = 5,8 Hz), 4,04 (m, 8H), 2,36 (m, 6H), 2,17 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,49 (m, 6H), 1,29 (sl, 48H), 0,88 (t, 3H,  $J$  = 6,3 Hz), 0,88 (t, 6H,  $J$  = 6,8 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 169,6; 163,1; 153,5; 152,9; 140,0; 139,3; 123,7; 123,3; 105,5; 104,7; 97,4; 73,5; 71,9; 69,3; 67,7; 31,9; 31,9; 30,3; 29,7; 29,7; 29,7; 29,6; 29,6; 29,4; 29,4; 29,3; 27,8 (t,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CF}_2$ ,  $J$  = 22,5 Hz); 26,1; 22,7; 21,4; 20,6; 14,1; 14,0.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- 1 Lattuada, M.; Alan Hatton, T. *Nano Today* **2011**, 6, 286.
- 2 Goodby, J. W.; Bruce, D. W.; Hird, M.; Imrie, C.; Neal, M. *J. Mater. Chem.* **2001**, 11, 2631.
- 3 Demus, D., Goodby, J., Gray, G.W., Spiess, H.W., Vill, V. *Handbook of Liquid Crystals, V.1-Fundamentals*, Wiley-VCH: Weinheim, **1998**.
- 4 Weder, C.; Sarwa, C.; Montali, A.; Bastiaansen, A.; Smith, P. *Science* **1998**, 279, 835.
- 5 Engels, T.; Rybinski, W. *J. Mater. Chem.* **1998**, 8, 1313.
- 6 (a) Giménez, R.; Piñol, M.; Serrano, J. L. *Chem. Mater.* **2004**, 16, 1377. (b) Lyndon, D. P.; Porrès, L.; Beeby, A.; Marder, T. B.; Low, P. J. *New J. Chem.* **2005**, 29, 972.
- 7 (a) Vorländer, D. *Z. Phys. Chem.* **1923**, 105, 211. (b) Bruce, D.; Heyns, K.; Vill, V. *Liq. Cryst.* **1997**, 23, 813.
- 8 Han, J.; Chang, Xiao-Y.; Zhu, Li-R.; Wang, Yan-M.; Meng, Ji-B.; Lai, Siu-W.; Chui, Sin-Y. *Liq. Cryst.* **2008**, 35, 1379.
- 9 Vilela, G. D.; da Rosa, R. R.; Schneider, P. H.; Bechtold, I. H.; Eccher, J.; Merlo, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6569.
- 10 Tavares, A.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 889.
- 11 Chambers, R. D. *Fluorine in Organic Chemistry*; Blackwell Publishing Ltd.: Oxford, **2004**.
- 12 Hird, M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 2070.
- 13 (a) Lin, A.; Huehls, C. B.; Yang, J. *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 434. (b) Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 2832.
- 14 Elliott, A. J. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II: A Critical Review*; Hudlick, M.; Pavlath, A. E., Eds.; ACS Monograph 187; American Chemical society: Washington, DC, **1995**, 1119.
- 15 Percec, V. *Macromol. Symp.* **1997**, 117, 267.
- 16 Reinitzer, F. *Monatsh. Chem.* **1888**, 9, 421.

- 
- 17 (a) Dunmur, D.; Sluckin, T. *Soap, Science, and Flat-screen TVs: a history of liquid crystals*, Oxford University Press; **2011**, 17. (b) Lehmann, O. *Z. Phys. Chem.* **1889**, 4, 462.
- 18 Gatermann, L.; Ritschke, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1738.
- 19 Geelhaar, T.; Griesar, K.; Reckmann, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8798.
- 20 Tammann, G. *Ann. Phys.* **1901**, 309, 524.
- 21 (a) Vorländer, D. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 803. (b) Vorländer, D. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 1970.
- 22 Friedel, G. *Ann. Phys.-Paris*, **1922**, 18, 273.
- 23 Cristaldi, D. J. R.; Pennisi, S.; Pulvirenti, F. *Liquid Crystal Display Drivers: Techniques and Circuits*, Springer Science+Business Media B.V. **2009**.
- 24 Gray, G. W.; Harrison, K. J.; Nash, J. A. *Electron. Lett.* **1973**, 9, 130.
- 25 Collings, P.J., Patel, J.S. *Handbook of Liquid Crystal Research*, Ed. Oxford University press, New York, **1997**.
- 26 Blunk, D.; Bierganns, P.; Bongartz, N.; Tessendorfb, R.; Stubenrauchb, C. *New J. Chem.* **2006**, 30, 1705.
- 27 Singh, S.; Dunmur, D. A.; *Liquid Crystals: fundamentals*, World Scientific: Singapore; **2002**, 504.
- 28 Merlo, A. A.; Gallardo, H.; Taylor, T. R. *Quím. Nova* **2001**, 24, 354.
- 29 Chandrasekhar, S.; Sadashiva, B. K.; Suresh, K. A. *Pramana* **1977**, 9, 471.
- 30 Kumar, S. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 83.
- 31 (a) Laschat, S.; Baro, A.; Steinke, N.; Giesselmann, F.; Hägele, C.; Scalia, G.; Judele, R.; Kapatsina, E.; Sauer, S.; Schreivogel, A.; Tosoni, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4832. (b) Cristiano, R.; Gallardo, H.; Bortoluzzi, A. J.; Bechtold, I. H.; Campos, C. E. M.; Longo, R. L. *Chem. Commun.* **2008**, 41, 5134. (c) Schmidt-Mende, L.; Fechtenkotter, A.; Mullen, K.; Moons, E.; Friend, R. H.; Mackenzie, J. D. *Science* **2001**, 293, 1119.
- 32 Adam, D.; Schuhmacher, P.; Simmerer, J.; Haussling, L.; Siemensmeyer, K.; Etzbacher, K. H.; Ringsdorf, H.; Haarer, D. *Nature* **1994**, 371, 141.
- 33 Nostrum, C. F. V. *Adv. Mater.* **1996**, 8, 1027.

- 
- 34 Sergeev, S.; Pisula, W.; Geerts, Y. H. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1902.
- 35 Ghedini, M.; Pucci, D.; Crispini, A.; Bellusci, A.; Deda, M. L.; Aiello, I.; Pugliese, T. *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, *10*, 243.
- 36 Pisula, W.; Menon, A.; Stepputat, M.; Lieberwirth, I.; Kolb, U.; Tracz, A.; Siringhaus, H.; Pakula, T.; Müllen, K. *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 684.
- 37 (a) Tschierske, C. *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, 1485. (b) Tschierske, C. *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 2647.
- 38 Yelamagad, C. V.; Shashikala, I.; Rao, D. S. S.; Prasad, S. K. *Liq. Cryst.* **2004**, *31*, 1027.
- 39 (a) Saez, I. M.; Goodby, J. W. *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 26. (b) Gorecka, E.; D.; Mieczkowski, J.; Matraszek, J.; Guillon, D.; Donnio, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15946.
- 40 Francescangeli, O.; Samulski, E. T. *Soft Matter* **2010**, *6*, 2413.
- 41 Dierkin, I. *Textures of Liquid Crystals*; Weinheim, Wiley-VCH, **2003**.
- 42 Newkome, G. R.; Paudler, W. W.; *Contemporary Heterocyclic Chemistry – Syntheses, Reactions, and Applications*, John Wiley & Sons, **1982**.
- 43 Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R. P.; Jain, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3245.
- 44 Kollár, L.; Keglevich, G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4257.
- 45 (a) Kumar, N. S.; Clement, J. A.; Mohanakrishnan, A. K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 822. (b) Cai, S.; Hu, X.; Han, J.; Zhang, Z.; Li, X.; Wang, C.; Su, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1970.
- 46 Voss, M.E.; Beer, C.M.; Mitchell, S.A.; Blomgren, P.A.; Zhichkin, P.E. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 645.
- 47 McKie, A.H.; Friedland, S.; Hof, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4653.
- 48 Karthikeyan, M.S.; Prasad, D.J.; Mahalinga, M.; Holla, B.S.; Kumari, N.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 25.
- 49 Kumar, A.; Rout, S.; Panda, C.S.; Raju, M.B.V.; Ravikumar, B.V.V. *J. Adv. Pharm. Res.* **2011**, *2*, 94.
- 50 Gaonkar, S. L.; Rai, K. M. L.; Prabhuswamy, B. *Med. Chem. Res.* **2007**, *15*, 407.



- 
- 51 Quilico, A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds, V.17*, Edited by Richard H. Wiley, John Wiley & Sons, Inc, **1962**.
- 52 Bezborodov, V.; Kauhanka, N.; Lapanik, V. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2004**, *411*, 1145.
- 53 (a) Haino, T.; Tanaka, M.; Ideta, K.; Kubo, K.; Morib, A.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2277. (b) Kovganko, V. N.; Kovganko, N. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 243.
- 54 Kiss, L.; Nonn, M.; Fülöp, F. *Synthesis* **2012**, *44*, 1951.
- 55 (a) Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301. (b) Merlo, A. A. *Reações pericíclicas: uma sinfonia de moléculas e elétrons*; Editora UFRGS: Porto Alegre; **2012**, 167.
- 56 Tanaka, M.; Haino, T.; Ideta, K.; Kubo, K.; Mori, A.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 652.
- 57 Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, V. 8, Pergamon Press, **1990**.
- 58 Dinoiu, V. *Rev. Roum. Chim.* **2006**, *51*, 1141.
- 59 Dolbier Jr., W. R. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 157.
- 60 Filler, R.; Saha, R. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 777.
- 61 Berger, R.; Resnati, G.; Metrangolo, P.; Weber, E.; Hulliger, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3496.
- 62 Leroux, F.R.; Manteau, B.; Vors, J.P.; Pazenok, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, nº 13.
- 63 Tschierske, C. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *318*, 1.
- 64 Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis – Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic press, **2005**.
- 65 Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 619.
- 66 Webb, D.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2011**, *14*, 568.
- 67 Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Química Orgânica – V.2*, 9ª edição, LTC, **2009**, 26-27.

- 
- 68 Ritter, O. M. S.; Giacomelli, F. C.; Passo, J. A.; Silveira, N. P.; Merlo, A. A. *Polymer Bull.* **2006**, *56*, 549.
- 69 Roy, B.; Narayan De, R. *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 763.
- 70 Yoshimura, A.; Middleton, K. R.; Todora, A. D.; Kastern, B. J.; Koski, S. R.; MaskaeV, A. V.; Zhdankin, V. V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4010.
- 71 Wakefield, B. J.; Wright, D. J. *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 1165.
- 72 Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
- 73 Kissane, M.; Maguire, A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 845.
- 74 Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, R. E.; Strozier, R. W.; George, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287.
- 75 Gonçalves, R. S. B.; Dos Santos, M.; Bernadat, G.; Bonnet-Delpon, D.; Crousse, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2387.
- 76 Jeddelloh, M. R.; Holden, J. B.; Nouri, D. H.; Kurth, M. J. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 1041.
- 77 Tavares, A.; Ritter, O. M. S.; Vasconcelos, U. B.; Arruda, B. C.; Schrader, A.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A. *Liq. Cryst.* **2010**, *37*, 159.
- 78 Bovey, F. A.; *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Academic Press; New York and London, **1969**, p. 146 e 227.
- 79 (a) Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, P. *Synthesis* **1977**, *12*, 837. (b) Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, *3*, 133.
- 80 Gray, G. W.; Goodby, J. W. *Smectic Liquid Crystals – Textures and Structures*, Leonard Hill, USA/Can: Heyden & Son Inc, Philadelphia, **1984**.
- 81 Kuo, H.; Tsai, S.; Lee, G.; Sheu, H.; Lai, C. K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 618.
- 82 (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (b) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.
- 83 Dunning Jr., T. H. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007.
- 84 Silverstein, R. M.; *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **1979**, 203-222.

## ANEXOS

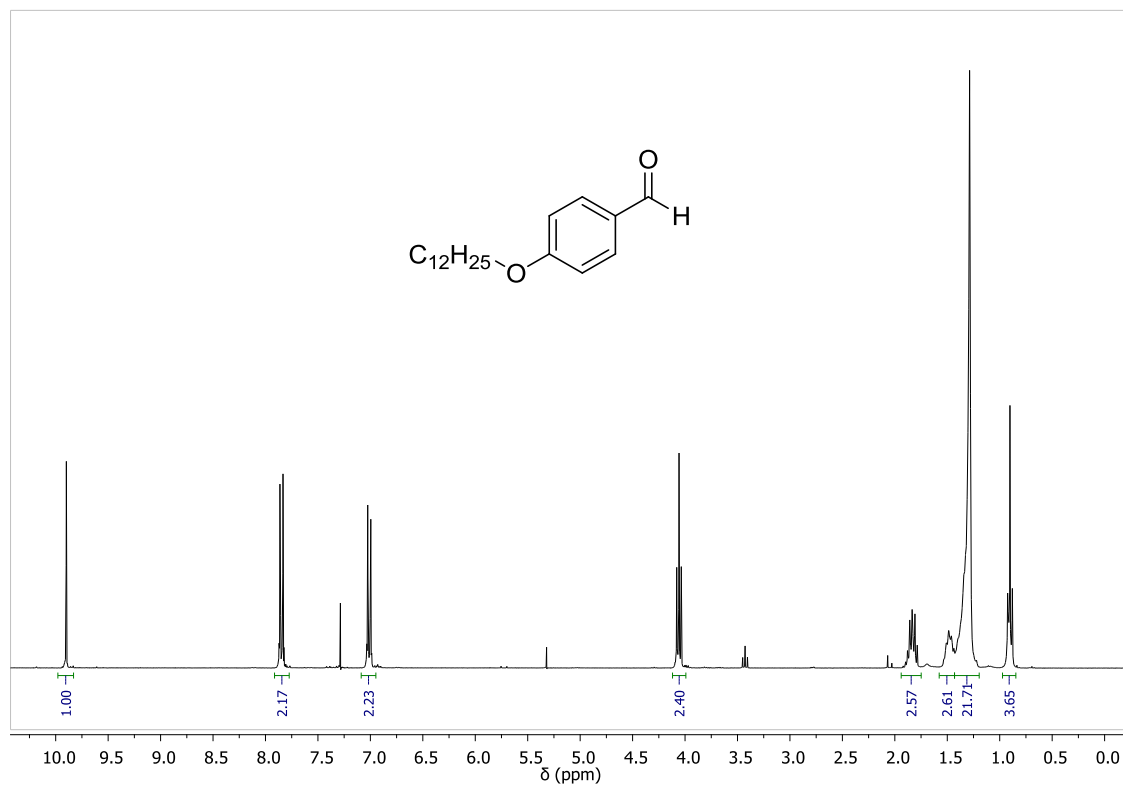
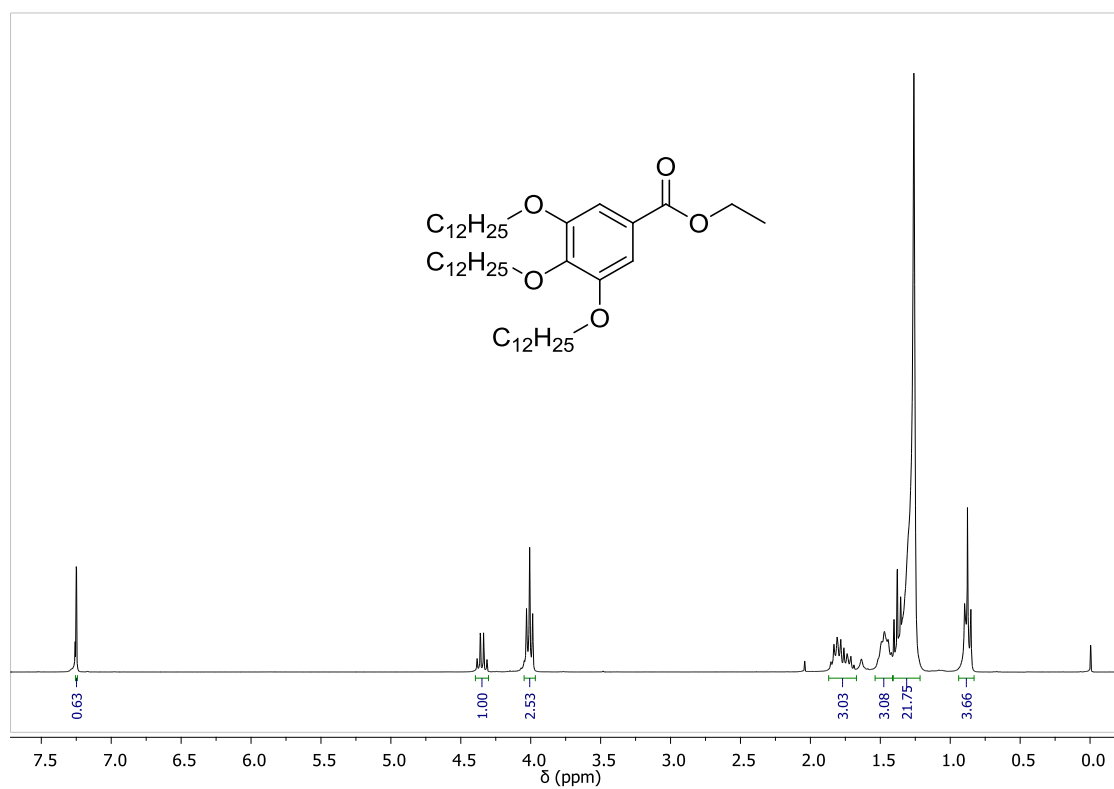
<b>Anexo 1</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>4</b> .....	107
<b>Anexo 2</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>5a</b> .....	107
<b>Anexo 3</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>5a</b> .....	108
<b>Anexo 4</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>7</b> .....	108
<b>Anexo 5</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>7</b> .....	109
<b>Anexo 6</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>8</b> .....	109
<b>Anexo 7</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>8</b> .....	110
<b>Anexo 8</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>9a</b> .....	110
<b>Anexo 9</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>9a</b> .....	111
<b>Anexo 10</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>10</b> .....	111
<b>Anexo 11</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>10</b> .....	112
<b>Anexo 12</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>11a</b> .....	112
<b>Anexo 13</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>11a</b> .....	113
<b>Anexo 14</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>12</b> .....	113
<b>Anexo 15</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>12</b> .....	114
<b>Anexo 16</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>14a</b> .....	114
<b>Anexo 17</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>14a</b> .....	115
<b>Anexo 18</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>14b</b> .....	115
<b>Anexo 19</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>14b</b> .....	116
<b>Anexo 20</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>14c</b> .....	116
<b>Anexo 21</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>14c</b> .....	117
<b>Anexo 22</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>14d</b> .....	117
<b>Anexo 23</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>14d</b> .....	118
<b>Anexo 24</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>14e</b> .....	118
<b>Anexo 25</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>14e</b> .....	119
<b>Anexo 26</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>14f</b> .....	119
<b>Anexo 27</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>14g</b> .....	120
<b>Anexo 28</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>14g</b> .....	120
<b>Anexo 29</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>15a</b> .....	121
<b>Anexo 30</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>15a</b> .....	121
<b>Anexo 31</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>15c</b> .....	122
<b>Anexo 32</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>15c</b> .....	122

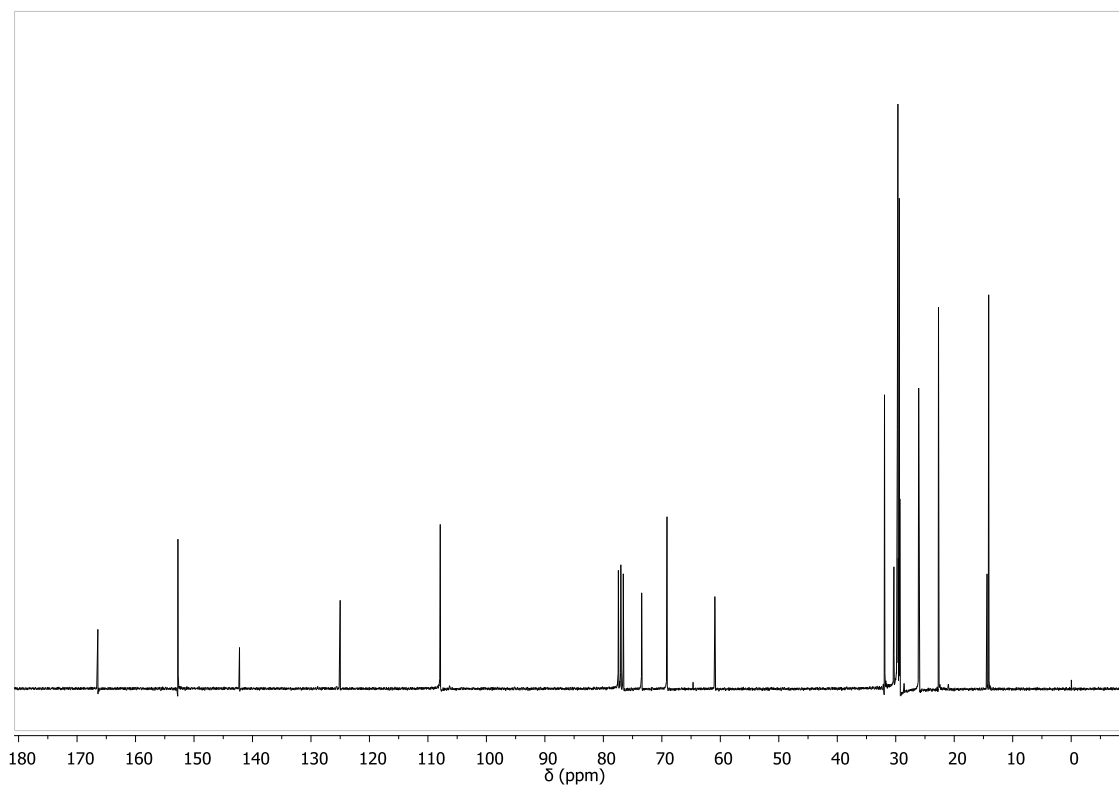
<b>Anexo 33</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>15d</b> .....	123
<b>Anexo 34</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>15d</b> .....	123
<b>Anexo 35</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>15e</b> .....	124
<b>Anexo 36</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>15e</b> .....	124
<b>Anexo 37</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>15f</b> .....	125
<b>Anexo 38</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>15f</b> .....	125
<b>Anexo 39</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>16a</b> .....	126
<b>Anexo 40</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>16a</b> .....	126
<b>Anexo 41</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>16b</b> .....	127
<b>Anexo 42</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>16b</b> .....	127
<b>Anexo 43</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>16c</b> .....	128
<b>Anexo 44</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>16c</b> .....	128
<b>Anexo 45</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>16d</b> .....	129
<b>Anexo 46</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>16d</b> .....	129
<b>Anexo 47</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>16e</b> .....	130
<b>Anexo 48</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>16e</b> .....	130
<b>Anexo 49</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>16f</b> .....	131
<b>Anexo 50</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>16f</b> .....	131
<b>Anexo 51</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>16g</b> .....	132
<b>Anexo 52</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>16g</b> .....	132
<b>Anexo 53</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>16h</b> .....	133
<b>Anexo 54</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>16h</b> .....	133
<b>Anexo 55</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>16i</b> .....	134
<b>Anexo 56</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>16i</b> .....	134
<b>Anexo 57</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>16j</b> .....	135
<b>Anexo 58</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>16j</b> .....	135
<b>Anexo 59</b> - Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz) do composto <b>16j</b> .....	136
<b>Anexo 60</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>16k</b> .....	136
<b>Anexo 61</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>16k</b> .....	137
<b>Anexo 62</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>16l</b> .....	137
<b>Anexo 63</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>16l</b> .....	138
<b>Anexo 64</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>16m</b> .....	138
<b>Anexo 65</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>16m</b> .....	139

<b>Anexo 66</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>16n</b> .....	139
<b>Anexo 67</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>16n</b> .....	140
<b>Anexo 68</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>17a</b> .....	140
<b>Anexo 69</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>17a</b> .....	141
<b>Anexo 70</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>17b</b> .....	141
<b>Anexo 71</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto <b>17b</b> .....	142
<b>Anexo 72</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>17c</b> .....	142
<b>Anexo 73</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>17c</b> .....	143
<b>Anexo 74</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>17d</b> .....	143
<b>Anexo 75</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>17d</b> .....	144
<b>Anexo 76</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>17e</b> .....	144
<b>Anexo 77</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>17e</b> .....	145
<b>Anexo 78</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>17f</b> .....	145
<b>Anexo 79</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>17f</b> .....	146
<b>Anexo 80</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>17g</b> .....	146
<b>Anexo 81</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>17g</b> .....	147
<b>Anexo 82</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>17h</b> .....	147
<b>Anexo 83</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>17h</b> .....	148
<b>Anexo 84</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>17i</b> .....	148
<b>Anexo 85</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>17i</b> .....	149
<b>Anexo 86</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>17j</b> .....	149
<b>Anexo 87</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>17j</b> .....	150
<b>Anexo 88</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>17k</b> .....	150
<b>Anexo 89</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>17k</b> .....	151
<b>Anexo 90</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>17l</b> .....	151
<b>Anexo 91</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>17l</b> .....	152
<b>Anexo 92</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ , 120 °C) do composto <b>17m</b> .....	152
<b>Anexo 93</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>17n</b> .....	153
<b>Anexo 94</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>17n</b> .....	153
<b>Anexo 95</b> - Termograma de DSC do composto <b>16k</b> .....	154
<b>Anexo 96</b> - Termograma de DSC do composto <b>16l</b> .....	154
<b>Anexo 97</b> - Termograma de DSC do composto <b>16m</b> .....	155
<b>Anexo 98</b> - Termograma de DSC do composto <b>16n</b> .....	155

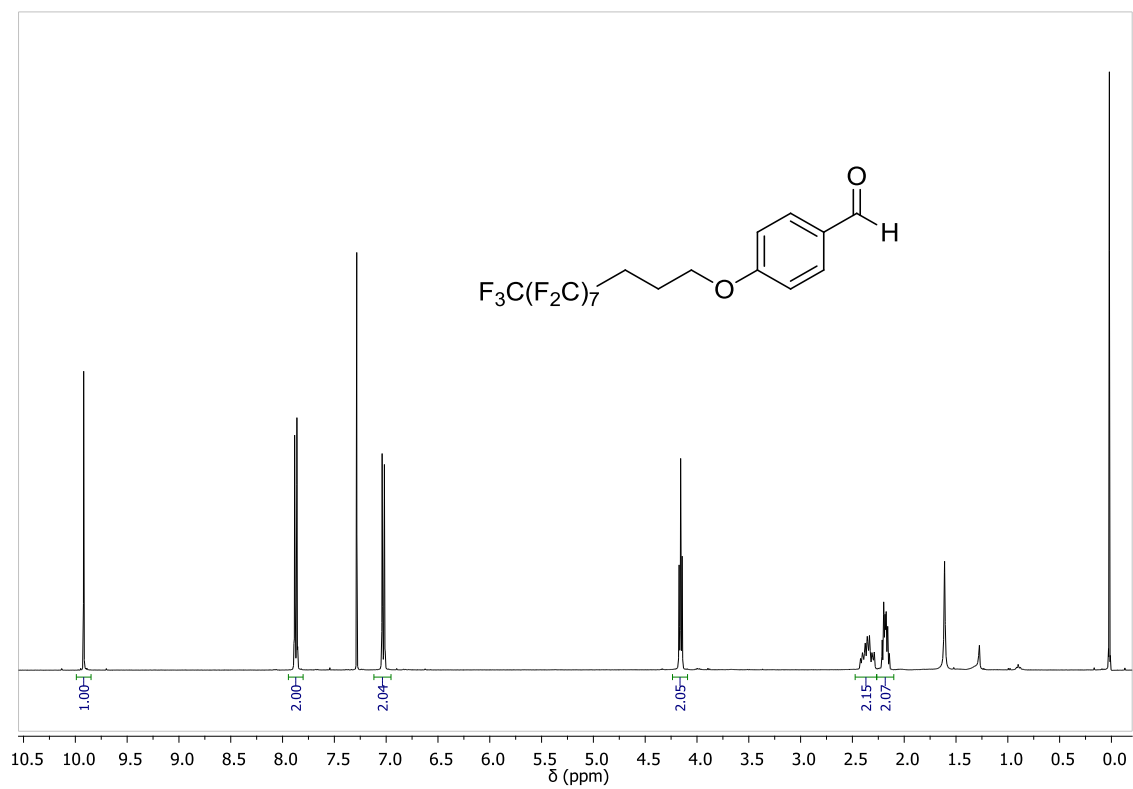
<b>Anexo 99</b> - Termograma de DSC do composto <b>17a</b> .....	156
<b>Anexo 100</b> - Termograma de DSC do composto <b>17b</b> .....	156
<b>Anexo 101</b> - Termograma de DSC do composto <b>17c</b> .....	157
<b>Anexo 102</b> - Termograma de DSC do composto <b>17d</b> .....	157
<b>Anexo 103</b> - Termograma de DSC do composto <b>17e</b> .....	158
<b>Anexo 104</b> - Termograma de DSC do composto <b>17f</b> .....	158
<b>Anexo 105</b> - Termograma de DSC do composto <b>17g</b> .....	159
<b>Anexo 106</b> - Termograma de DSC do composto <b>17h</b> .....	159
<b>Anexo 107</b> - Termograma de DSC do composto <b>17i</b> .....	160
<b>Anexo 108</b> - Termograma de DSC do composto <b>17j</b> .....	160
<b>Anexo 109</b> - Termograma de DSC do composto <b>17k</b> .....	161
<b>Anexo 110</b> - Termograma de DSC do composto <b>17l</b> .....	161
<b>Anexo 111</b> - Termograma de DSC do composto <b>17m</b> .....	162
<b>Anexo 112</b> - Termograma de DSC do composto <b>17n</b> .....	162
<b>Anexo 113</b> - Curvas termogravimétricas da isoxazolina <b>16k</b> . TGA (preto) e DTG (azul)....	163
<b>Anexo 114</b> - Curvas termogravimétricas da isoxazolina <b>16l</b> . TGA (preto) e DTG (azul). ....	163
<b>Anexo 115</b> - Curvas termogravimétricas do isoxazol <b>17k</b> . TGA (preto) e DTG (azul).....	164
<b>Anexo 116</b> - Curvas termogravimétricas do isoxazol <b>17l</b> . TGA (preto) e DTG (azul).....	164
<b>Anexo 117</b> - Curvas termogravimétricas do isoxazol <b>17n</b> . TGA (preto) e DTG (azul).....	165

## 6.6 ESPECTROS DE RMN

Anexo 1 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **4**.Anexo 2 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **5a**.

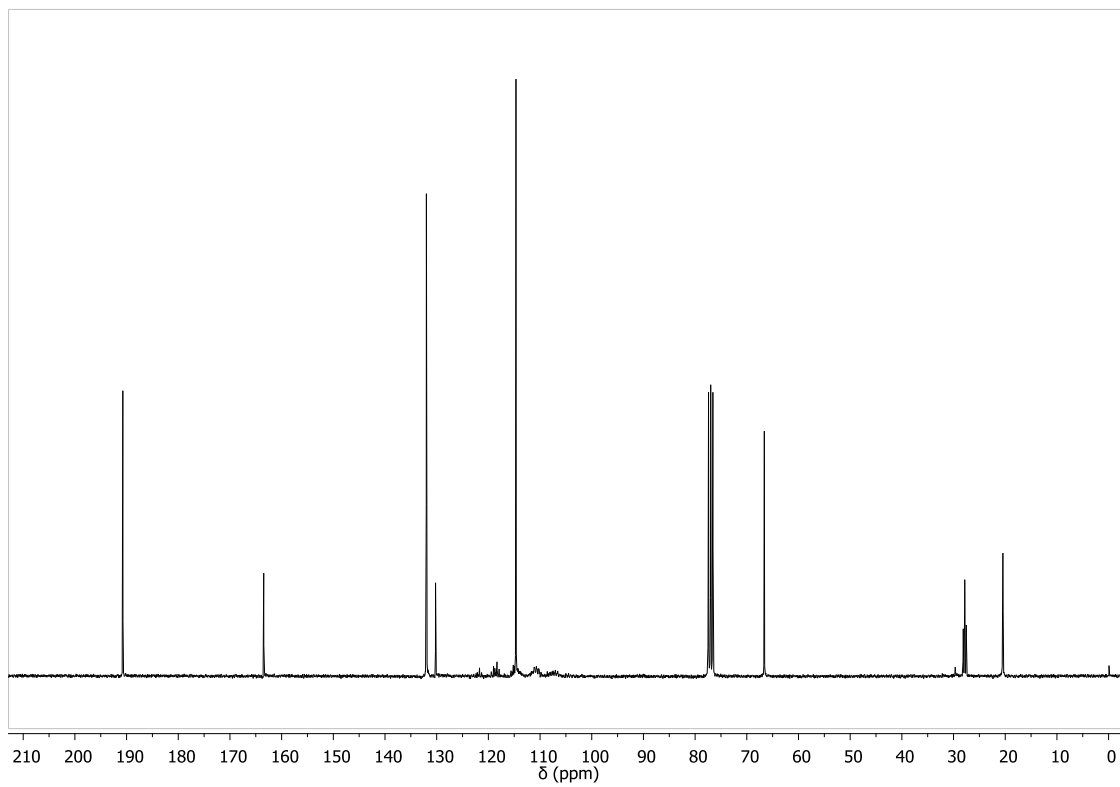


Anexo 3 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **5a**.

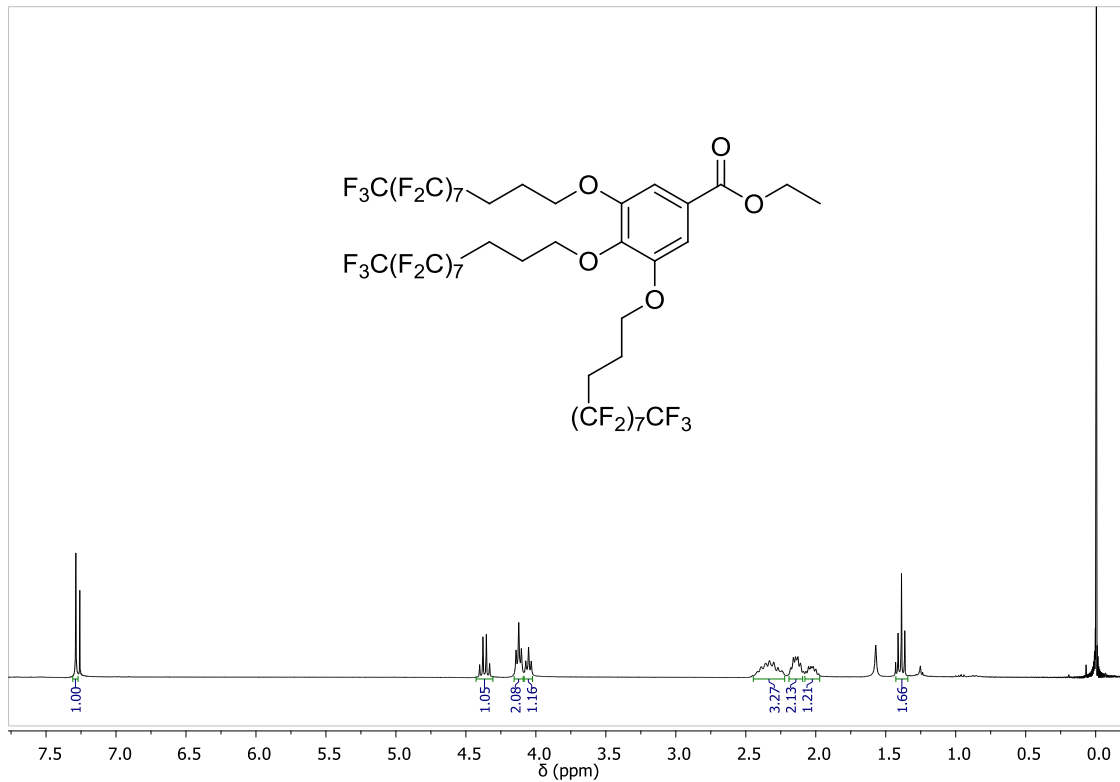


Anexo 4 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **7**.

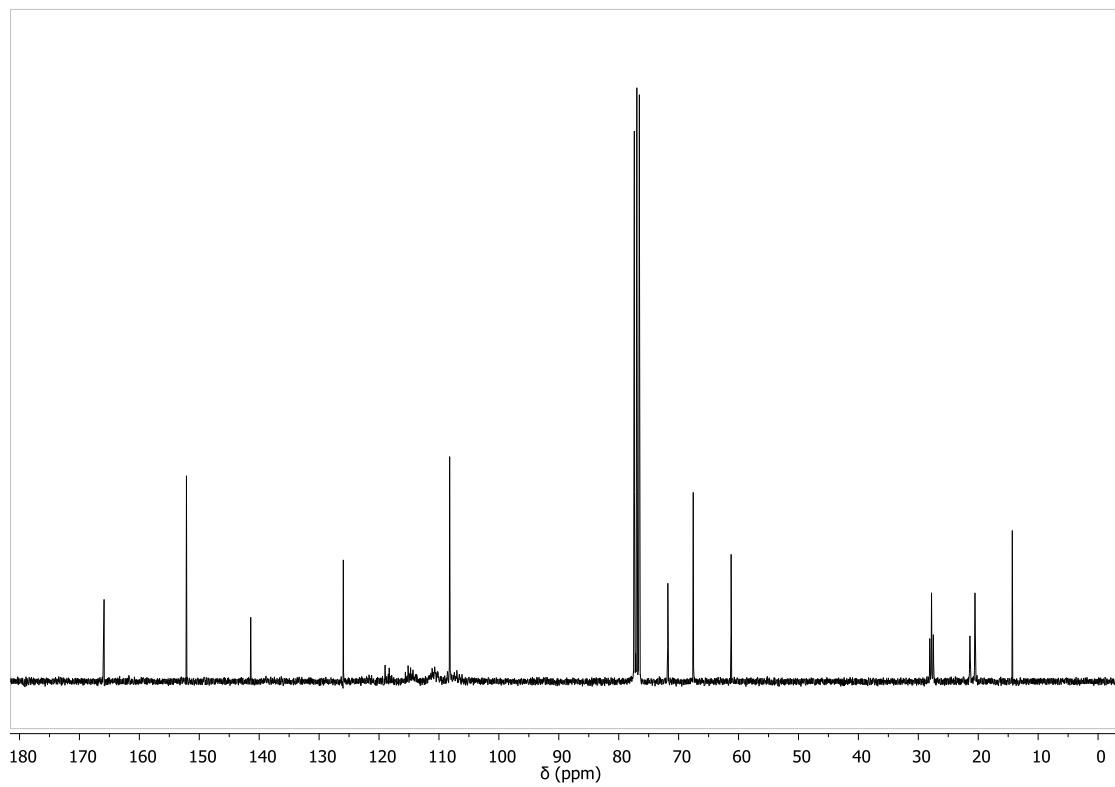




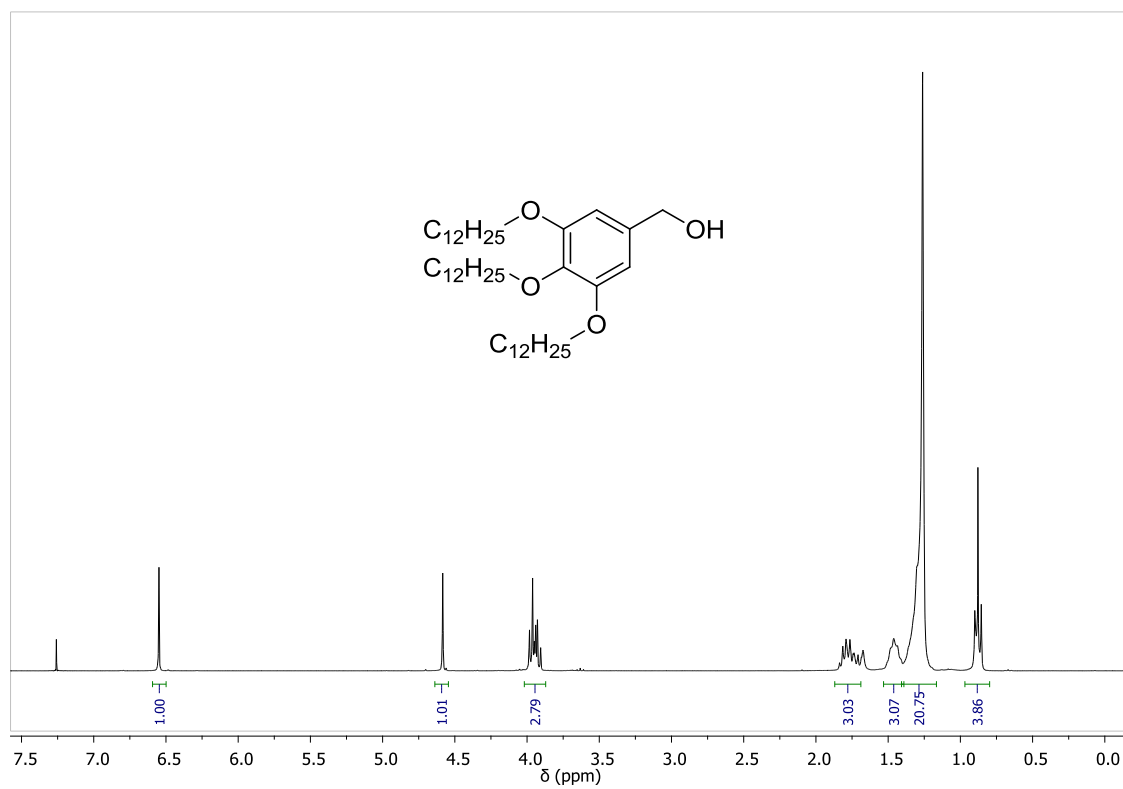
Anexo 5 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 7.



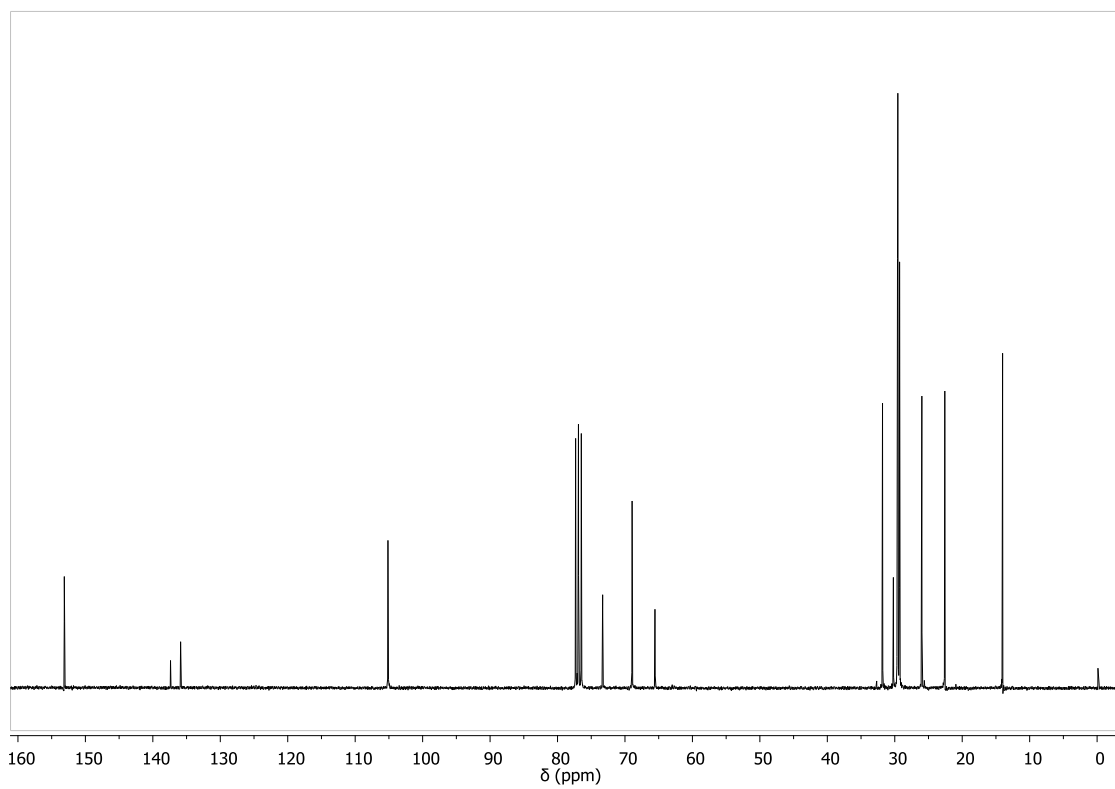
Anexo 6 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 8.



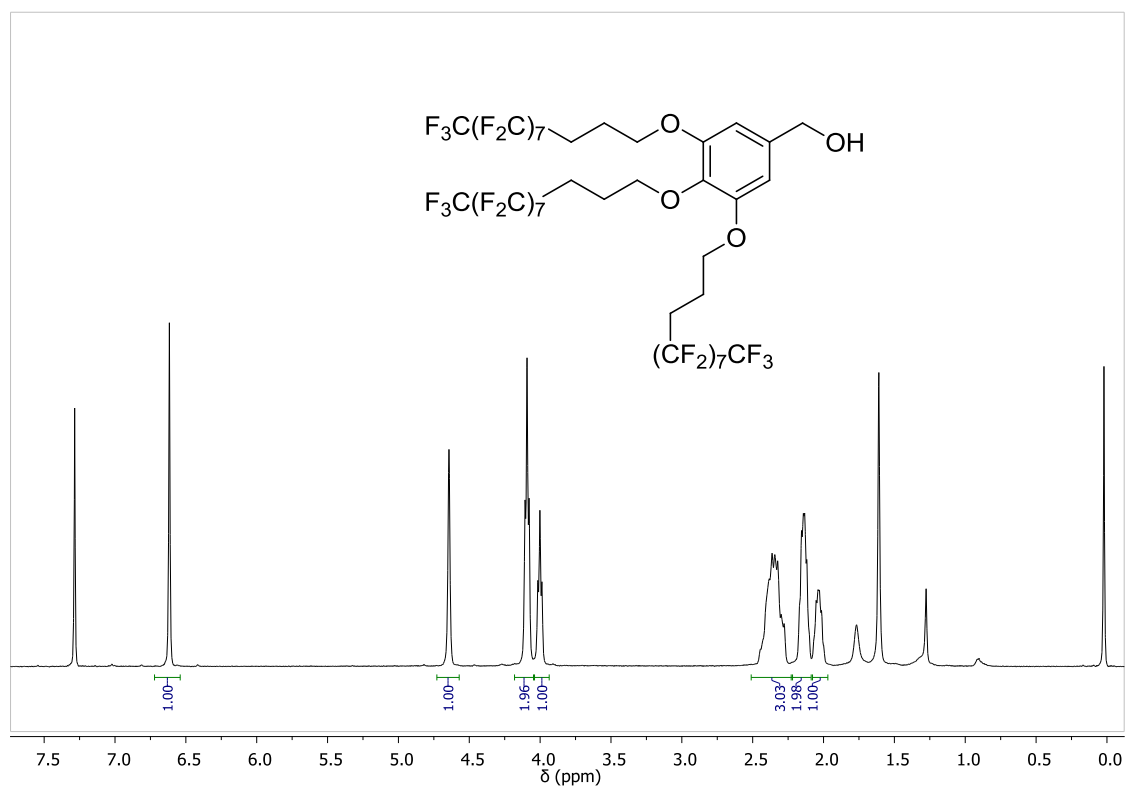
Anexo 7 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **8**.



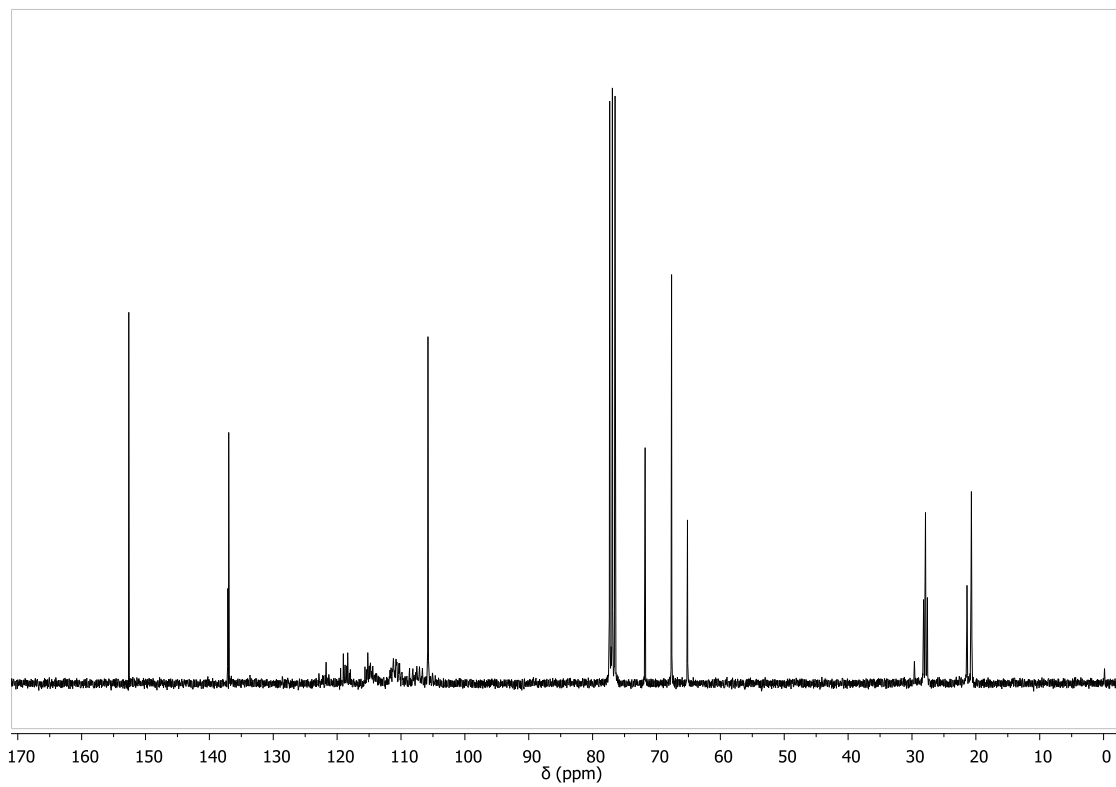
Anexo 8 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **9a**.



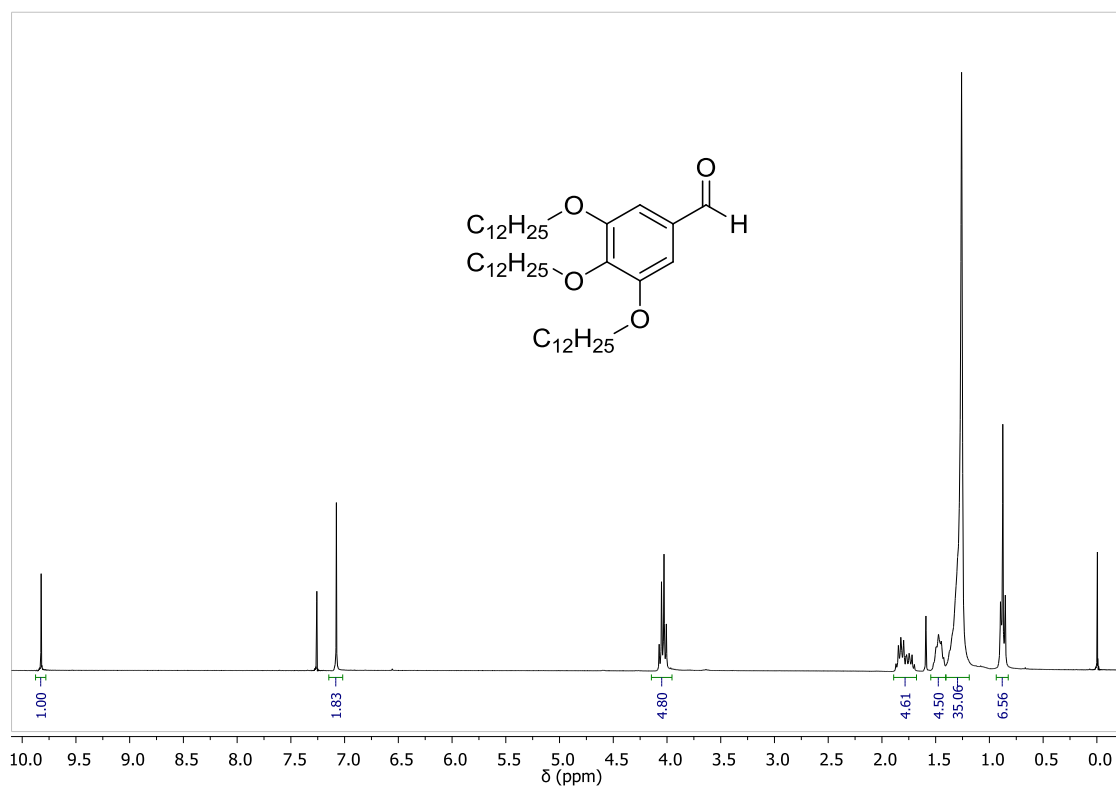
Anexo 9 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **9a**.



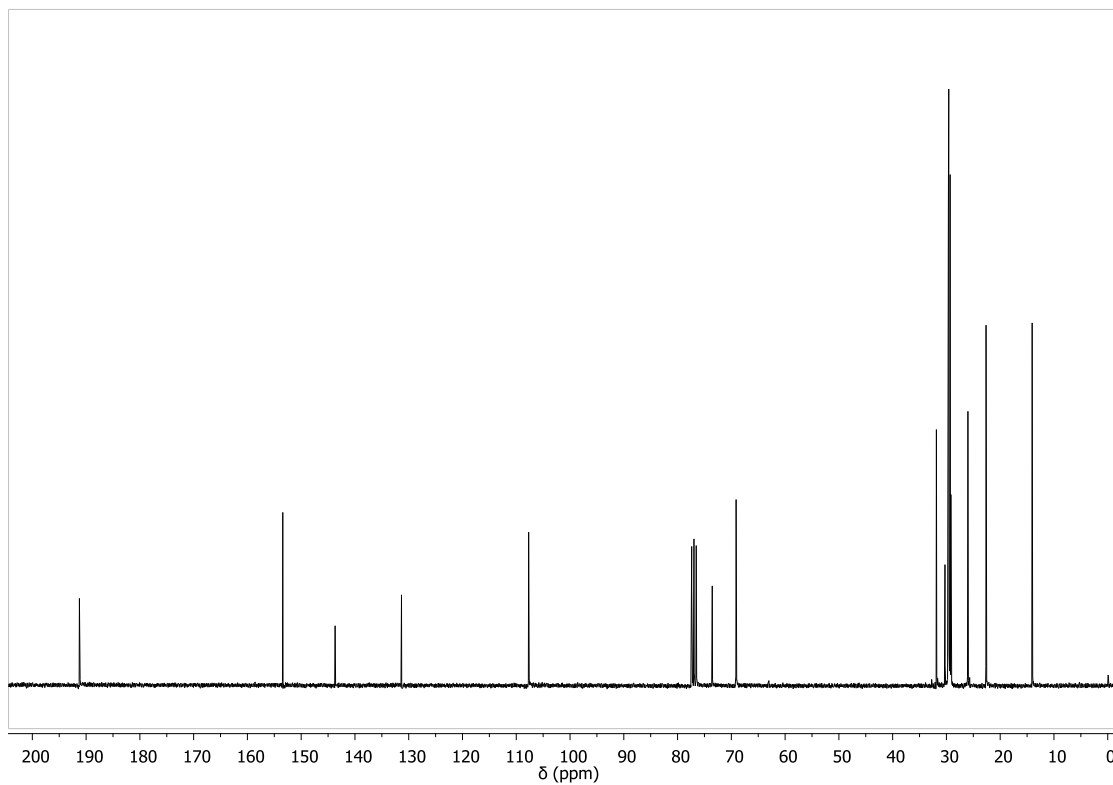
Anexo 10 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **10**.



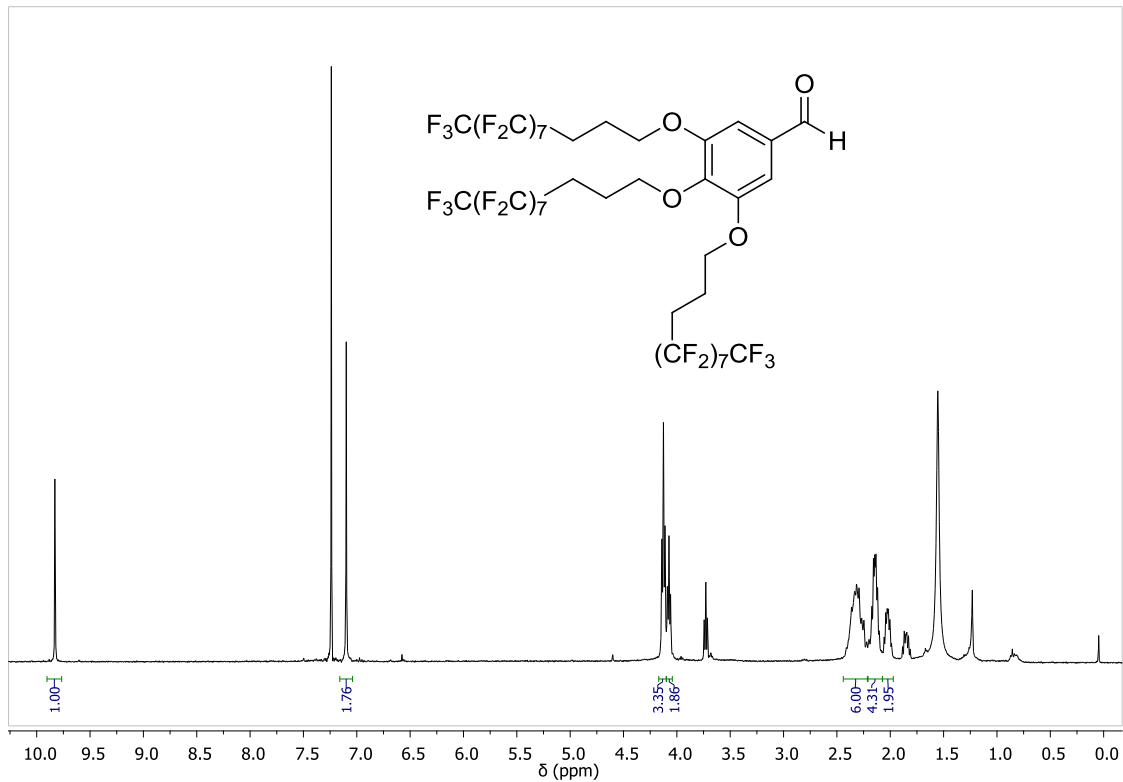
Anexo 11 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **10**.



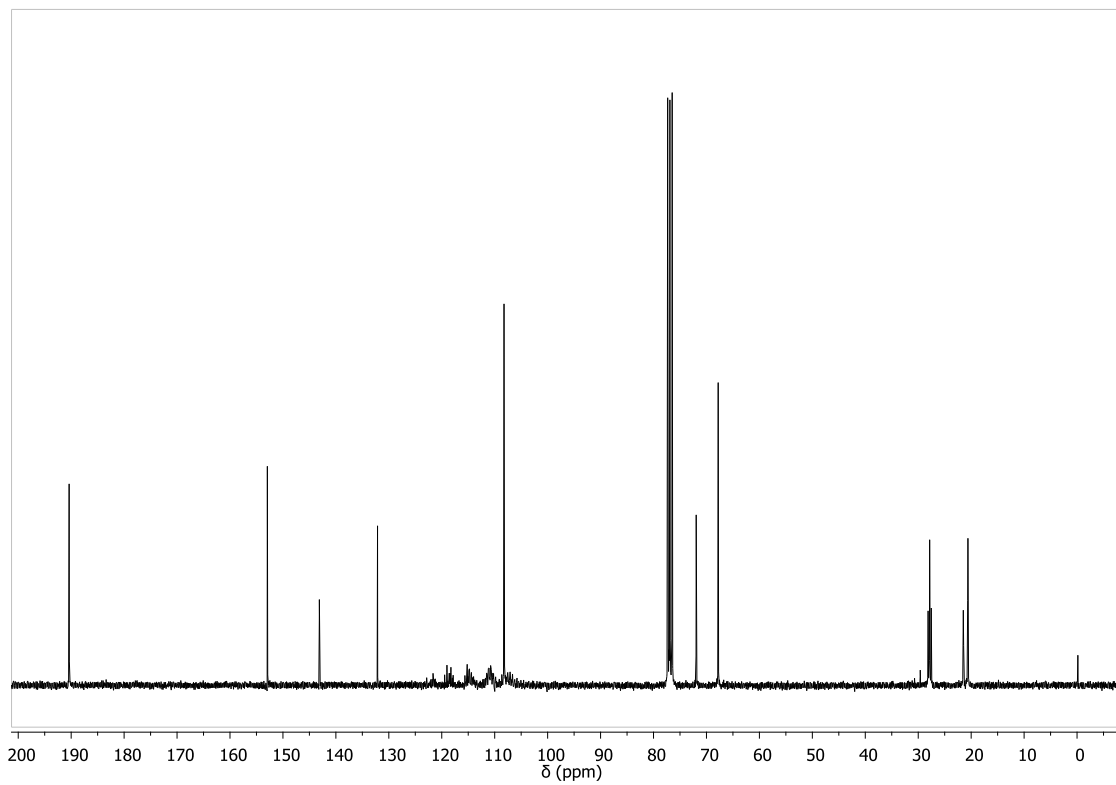
Anexo 12 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **11a**.



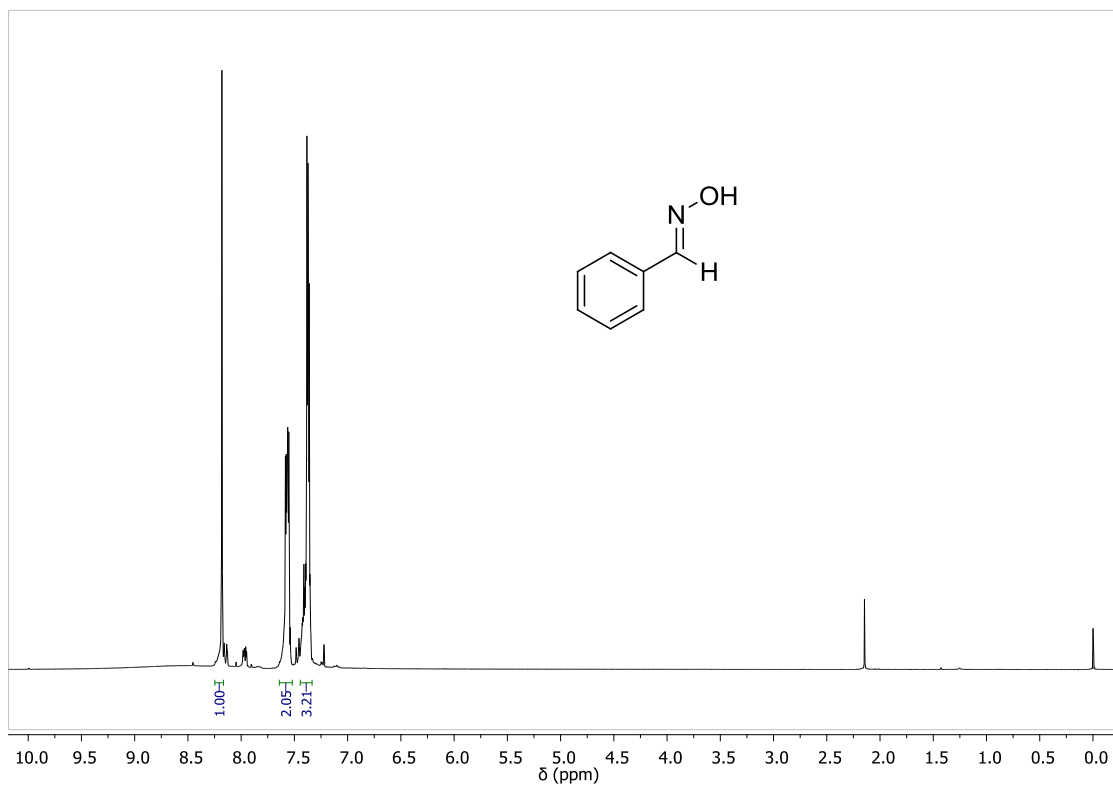
Anexo 13 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **11a**.



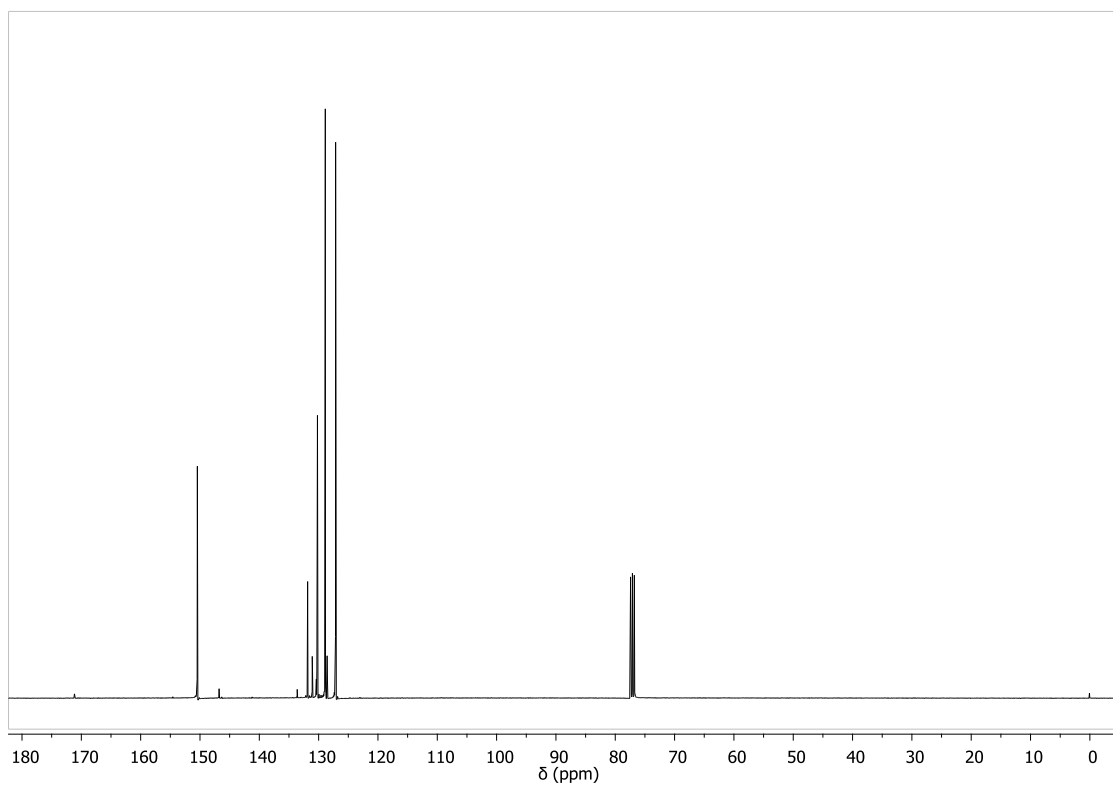
Anexo 14 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **12**.



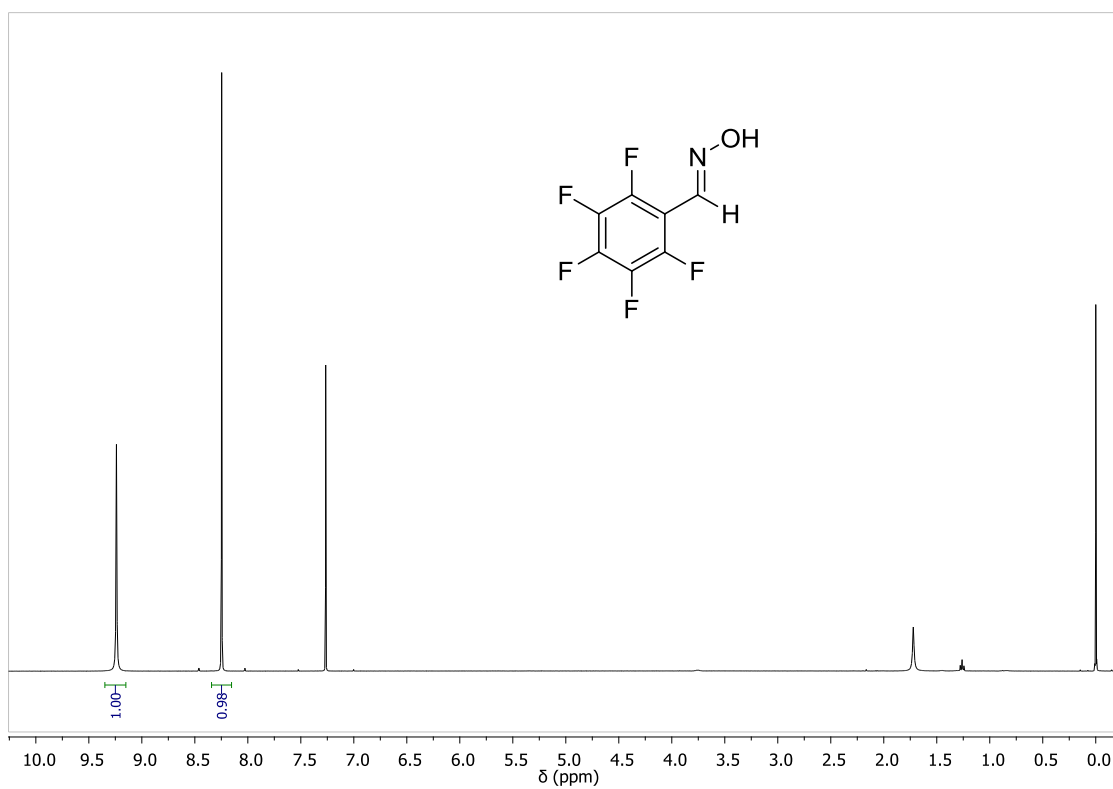
Anexo 15 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 12.



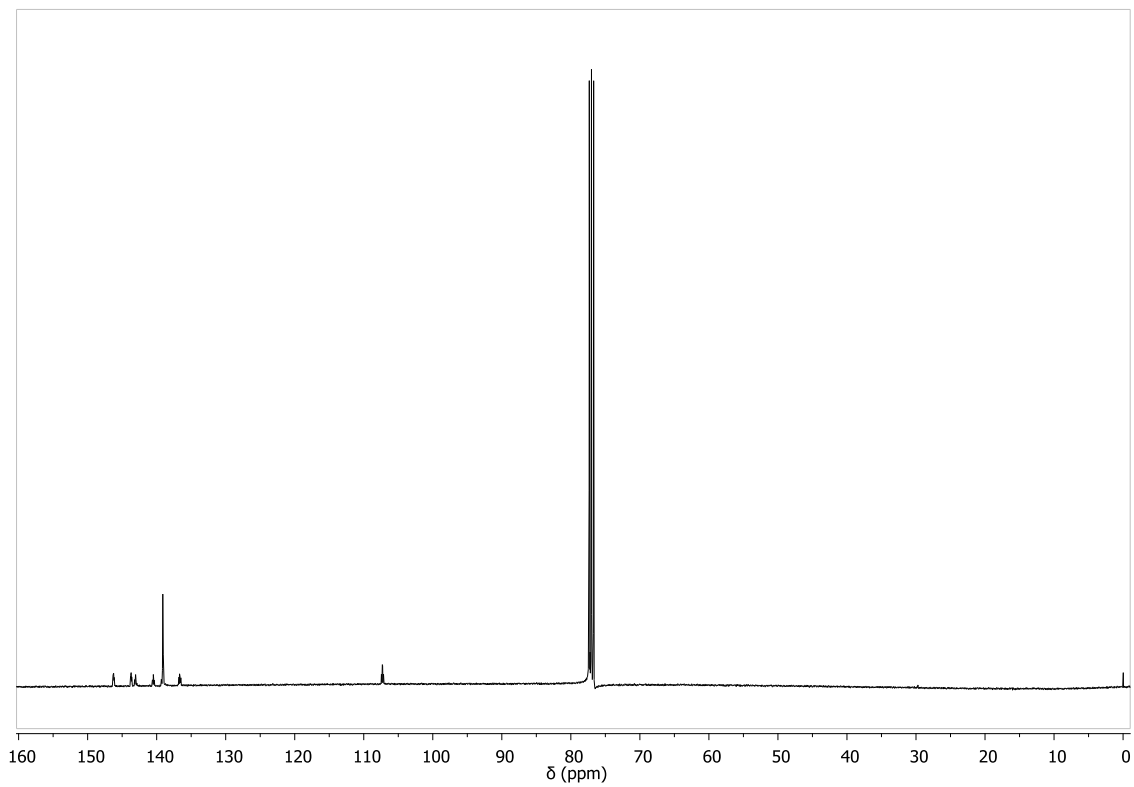
Anexo 16 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 14a.



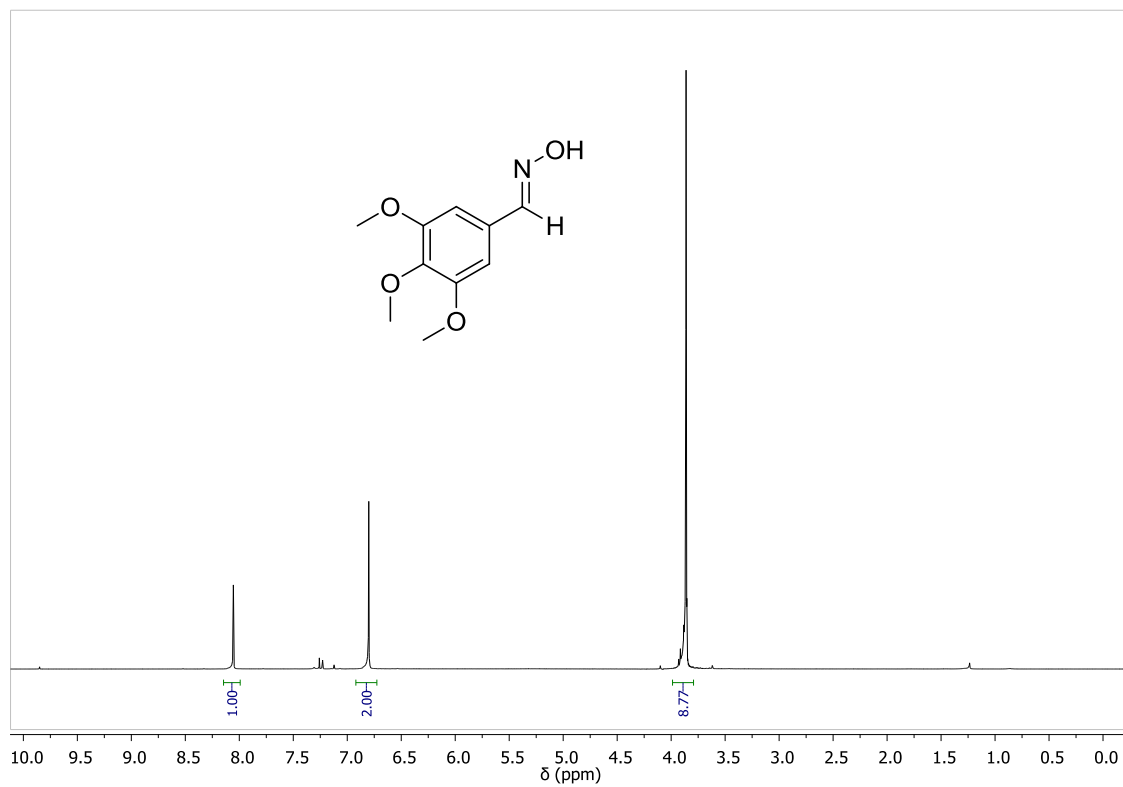
Anexo 17 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto **14a**.



Anexo 18 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **14b**.

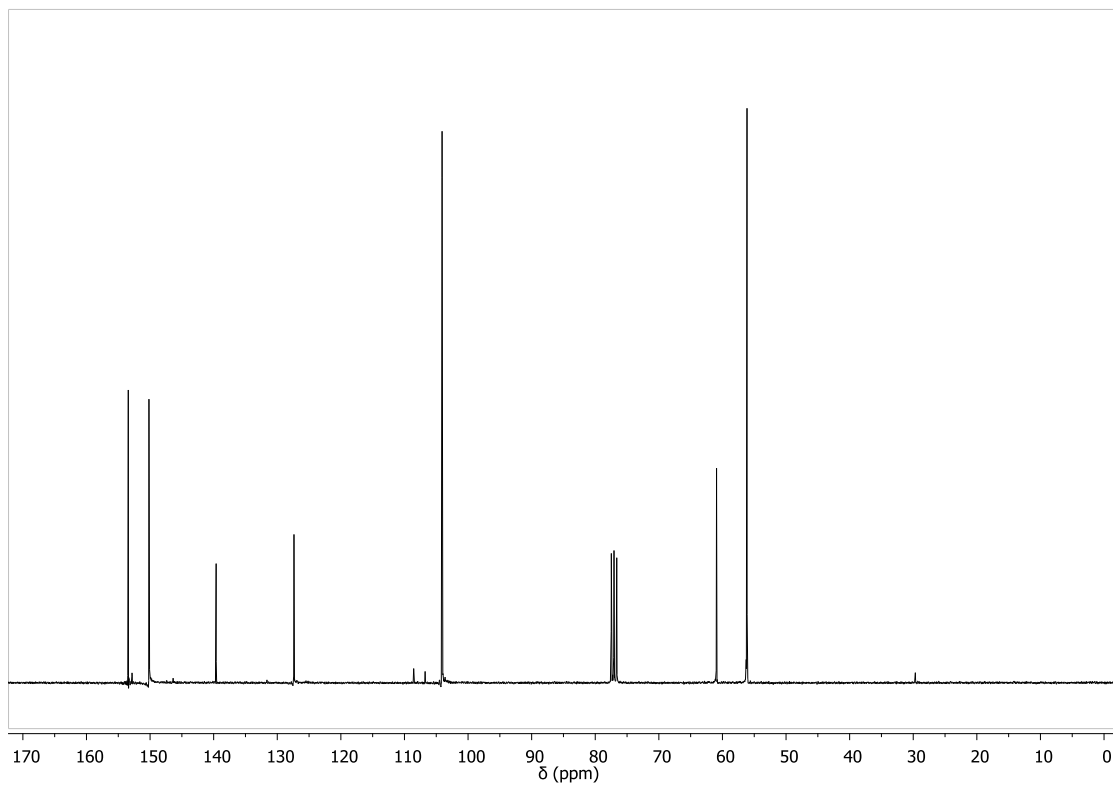


Anexo 19 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto **14b**.

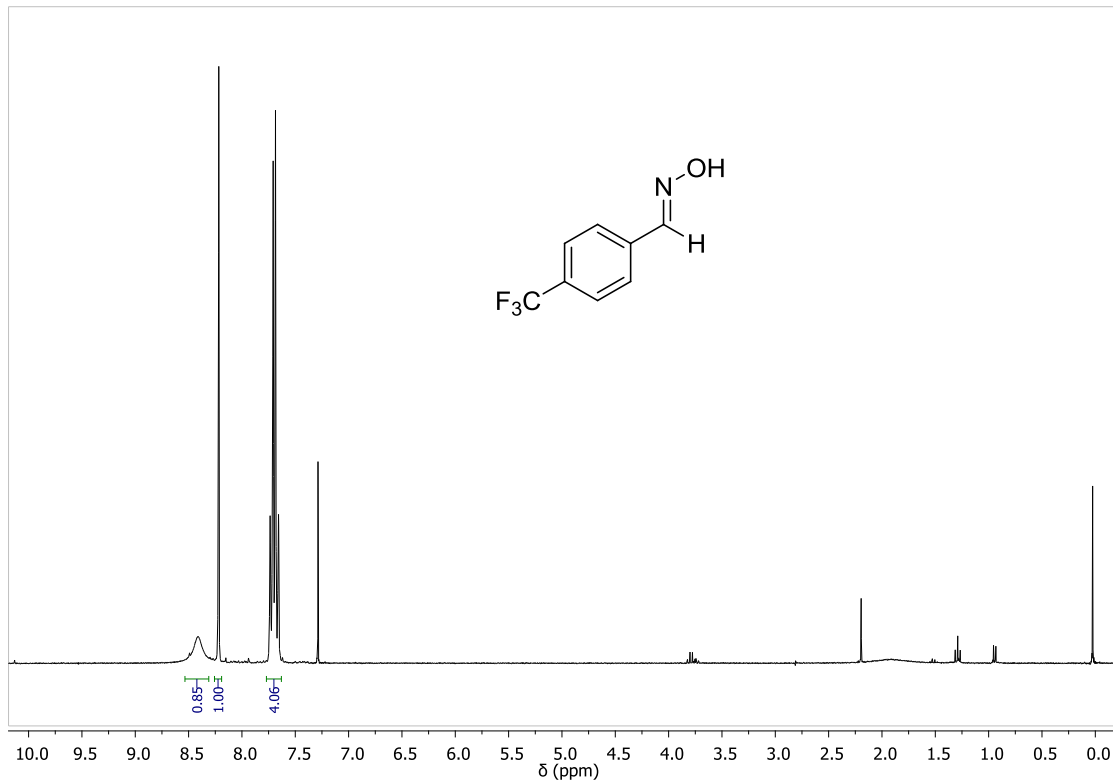


Anexo 20 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **14c**.

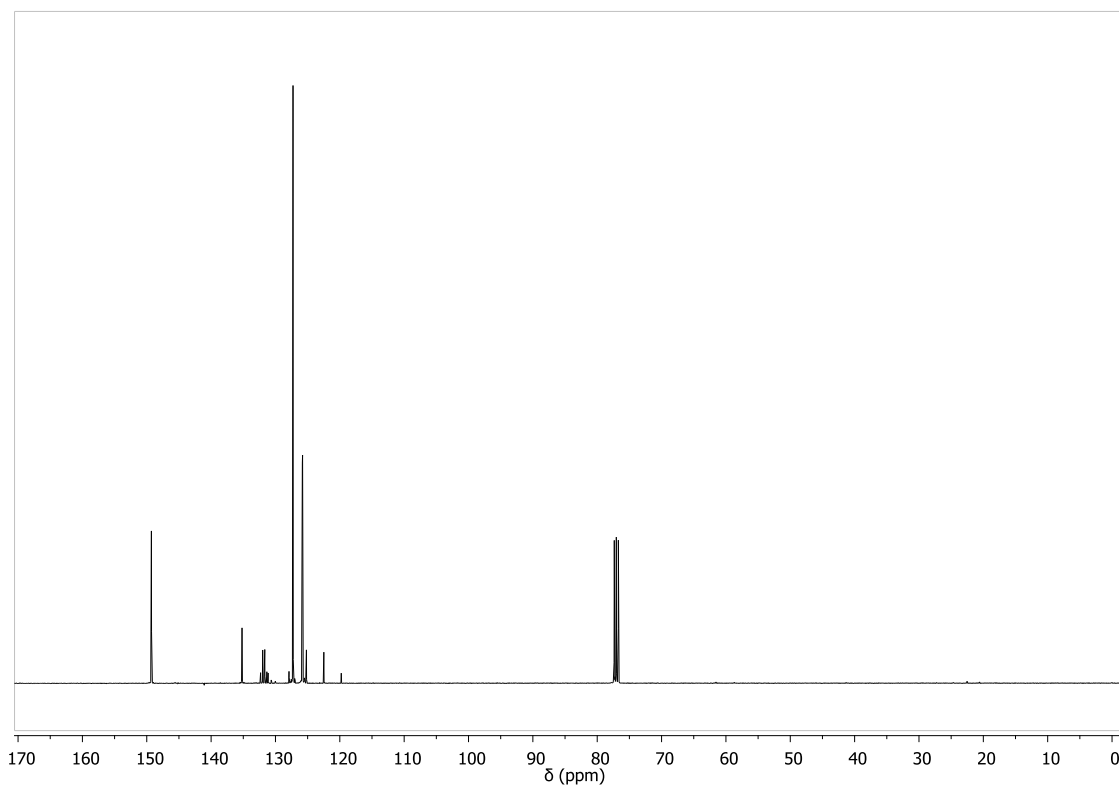




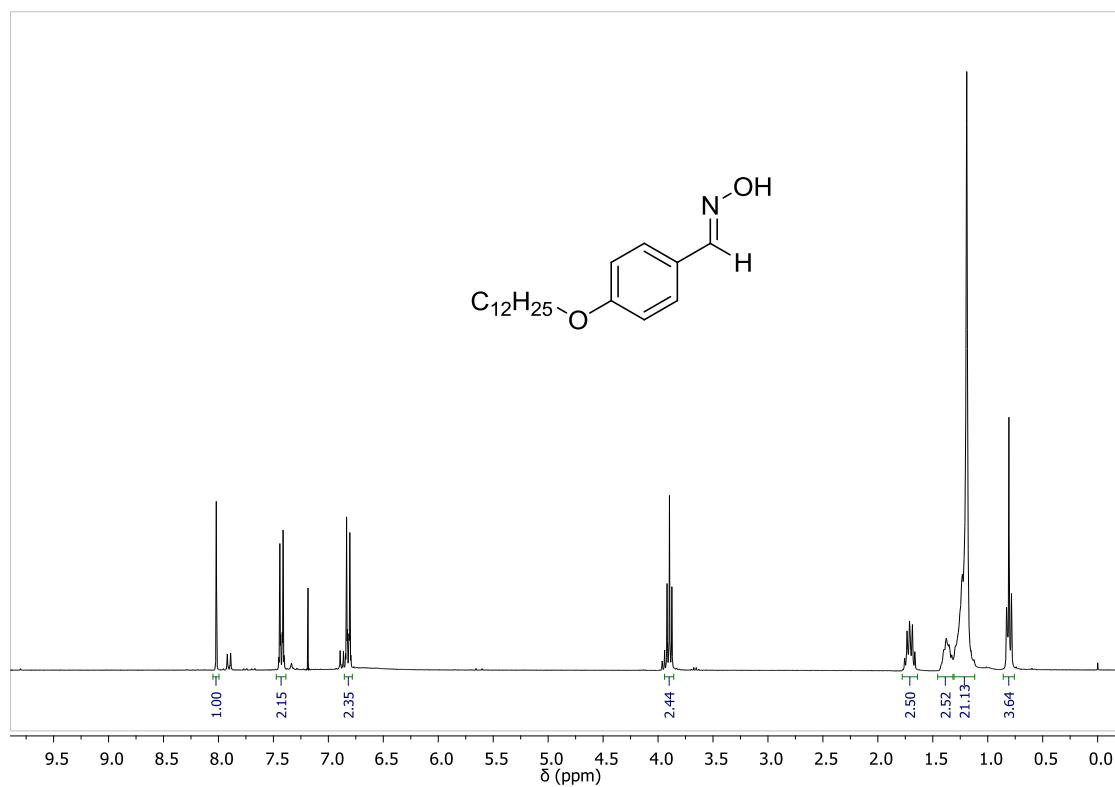
Anexo 21 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **14c**.



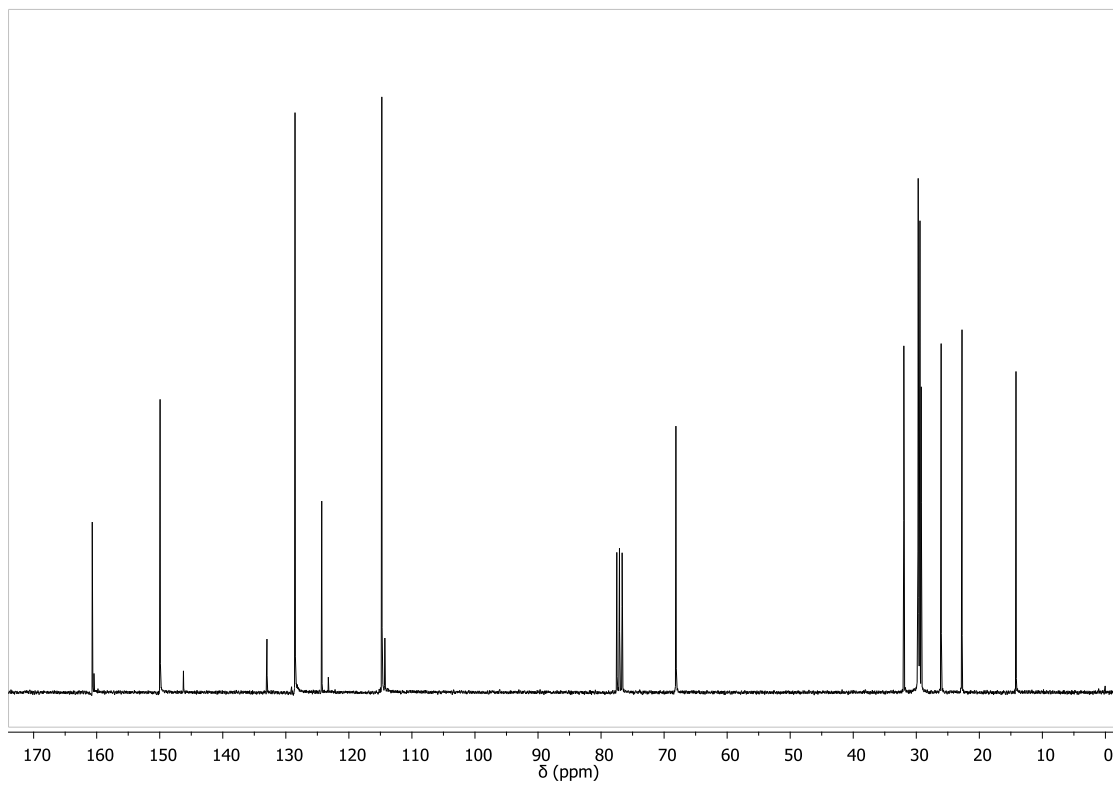
Anexo 22 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **14d**.



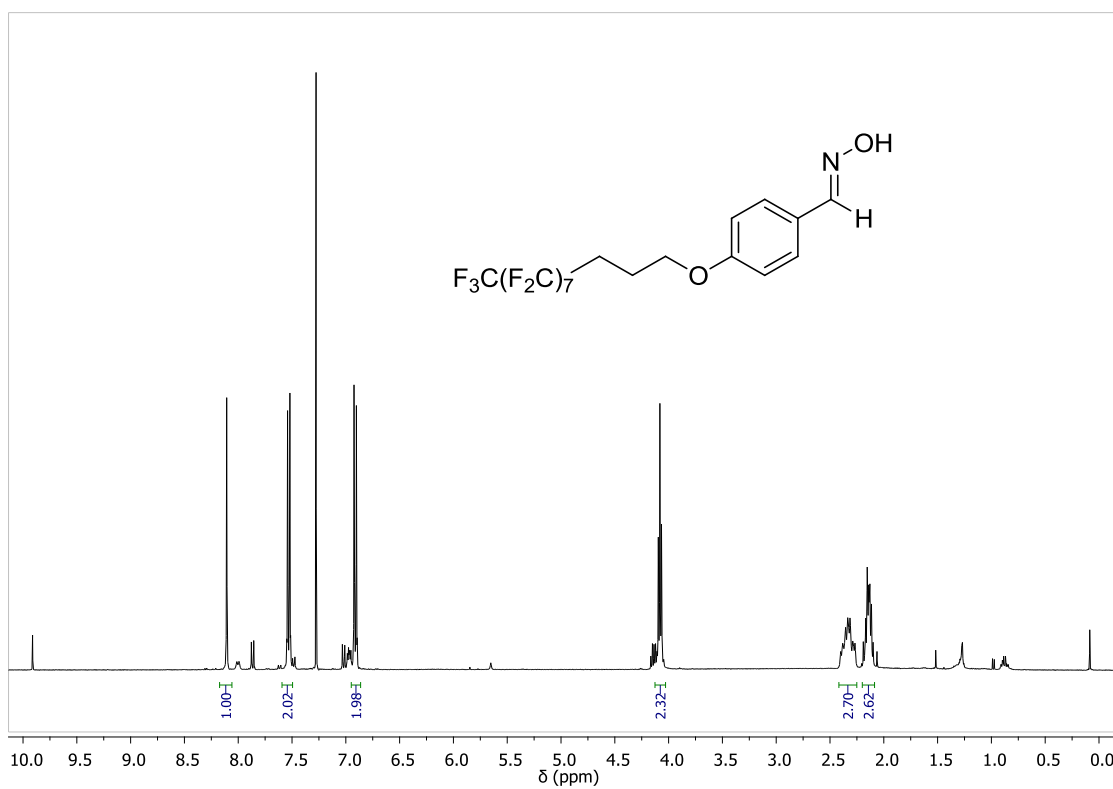
Anexo 23 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto **14d**.



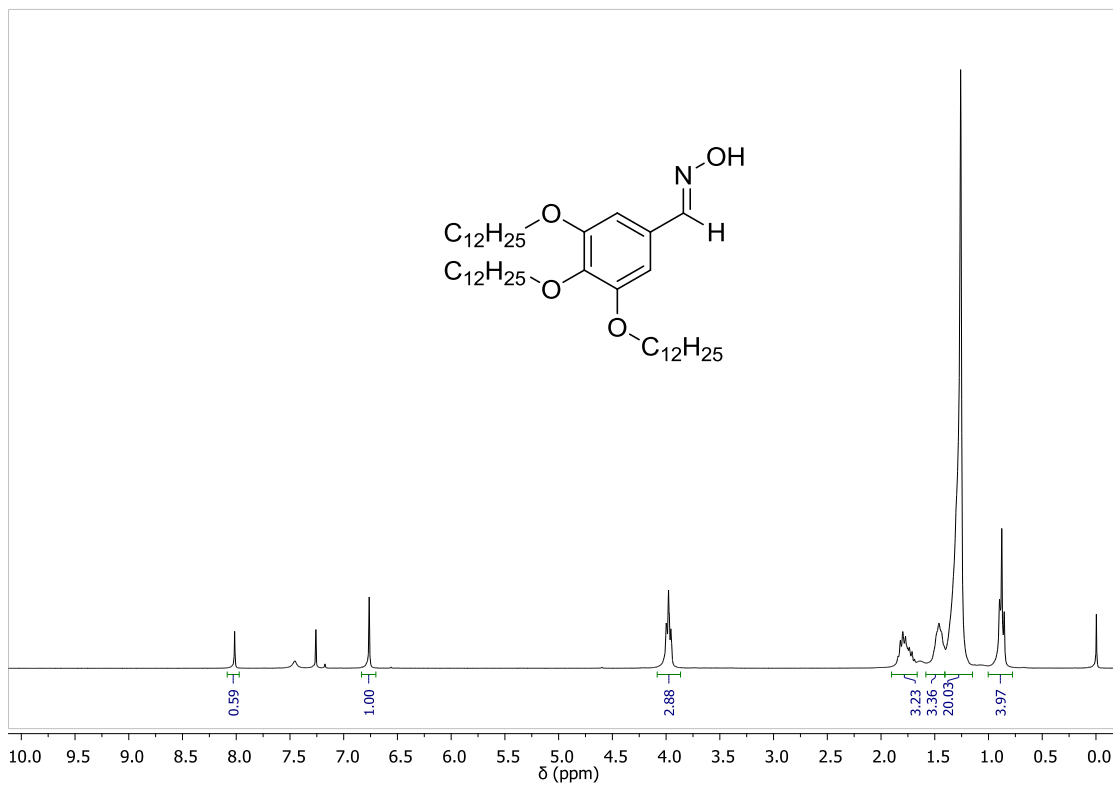
Anexo 24 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **14e**.



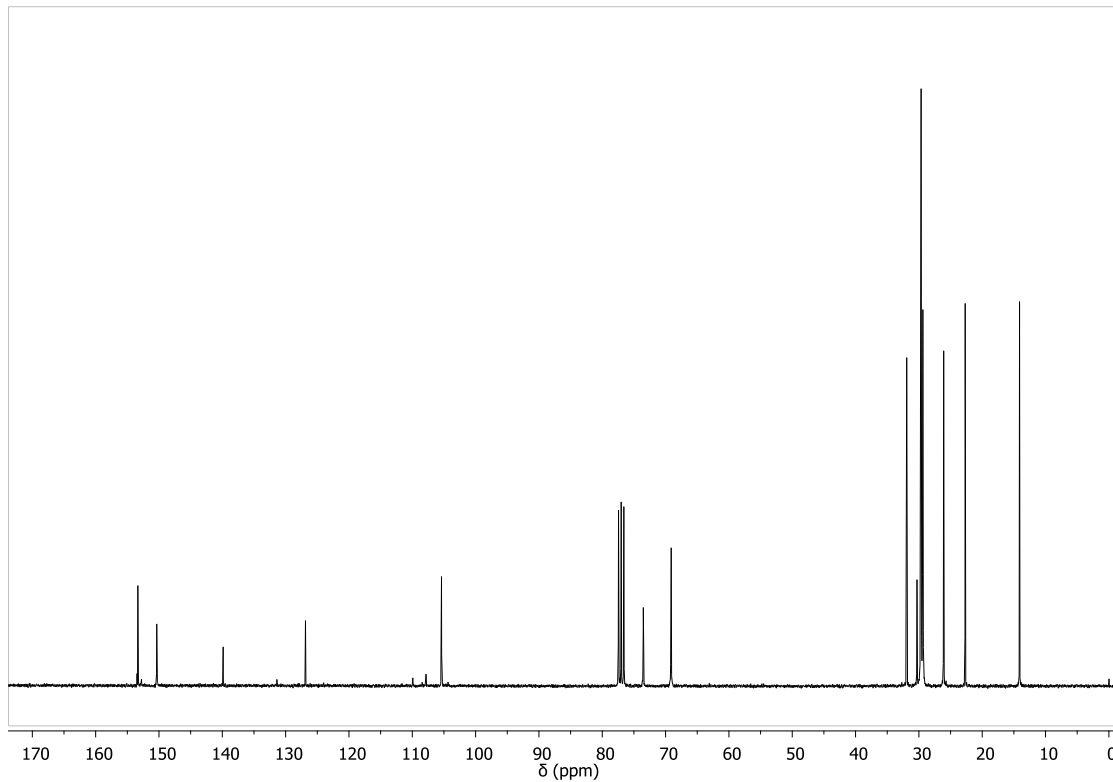
Anexo 25 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 14e.



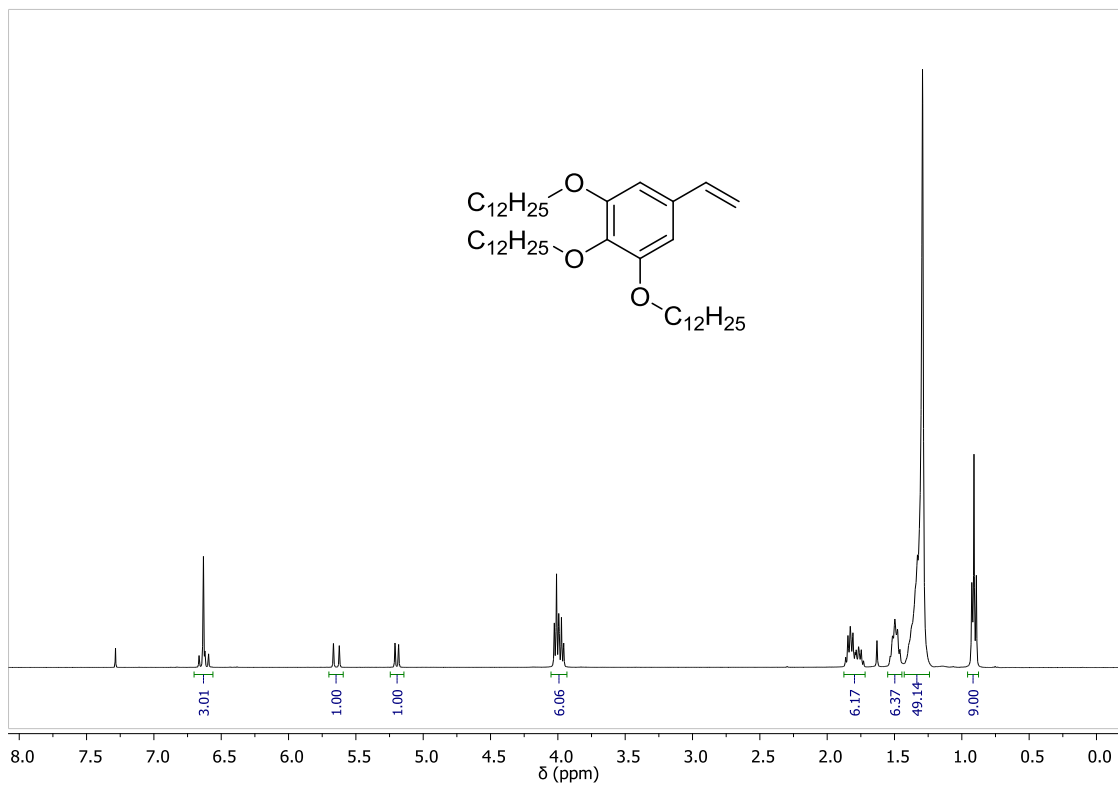
Anexo 26 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 14f.



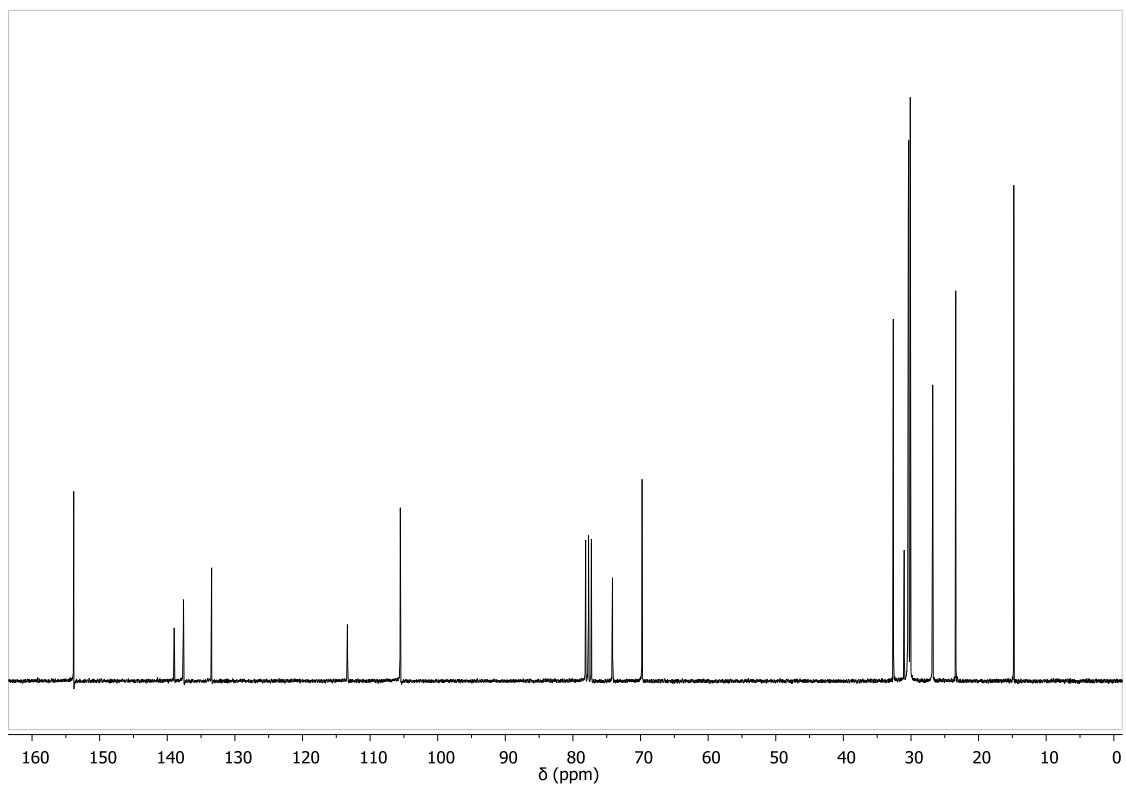
**Anexo 27** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **14g**.



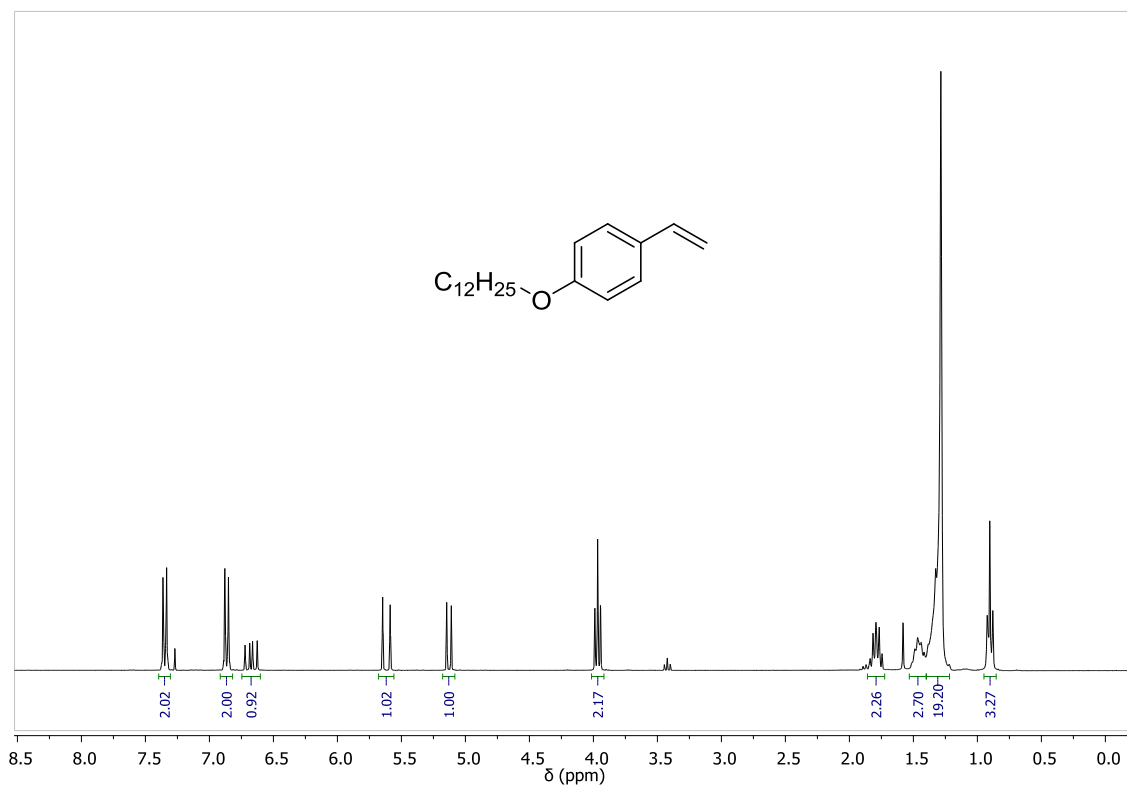
**Anexo 28** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **14g**.



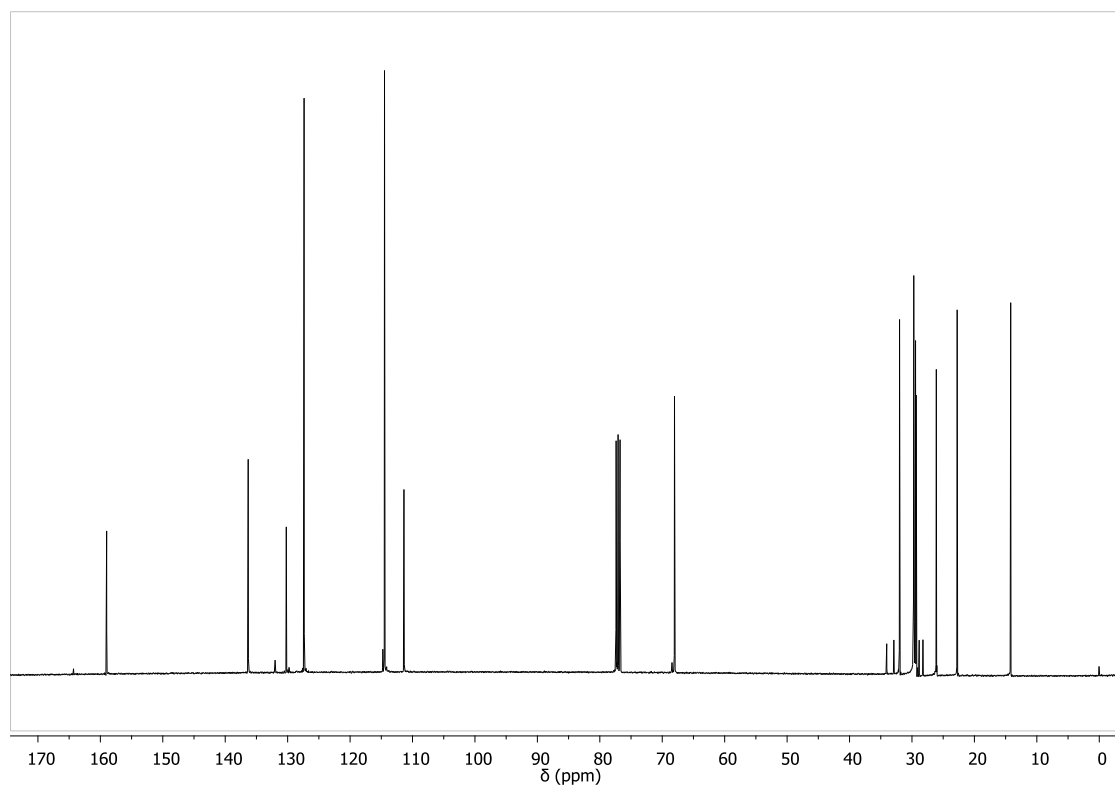
Anexo 29 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **15a**.



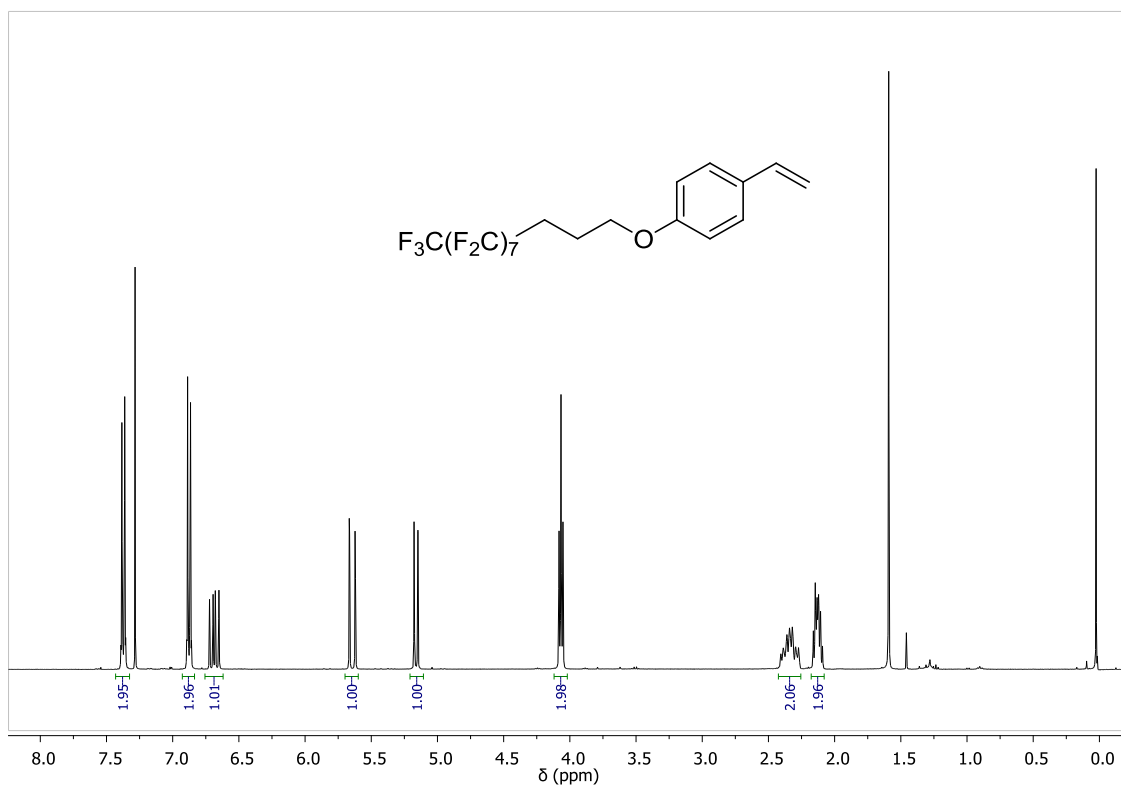
Anexo 30 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **15a**.



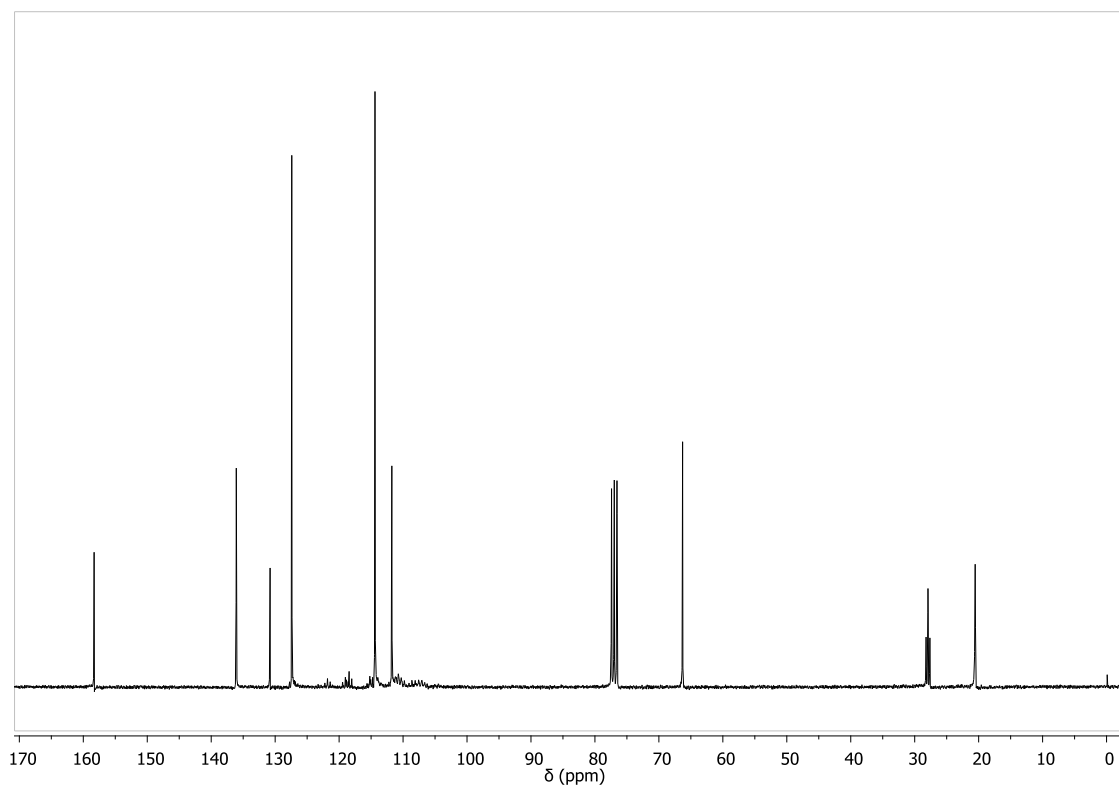
Anexo 31 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **15c**.



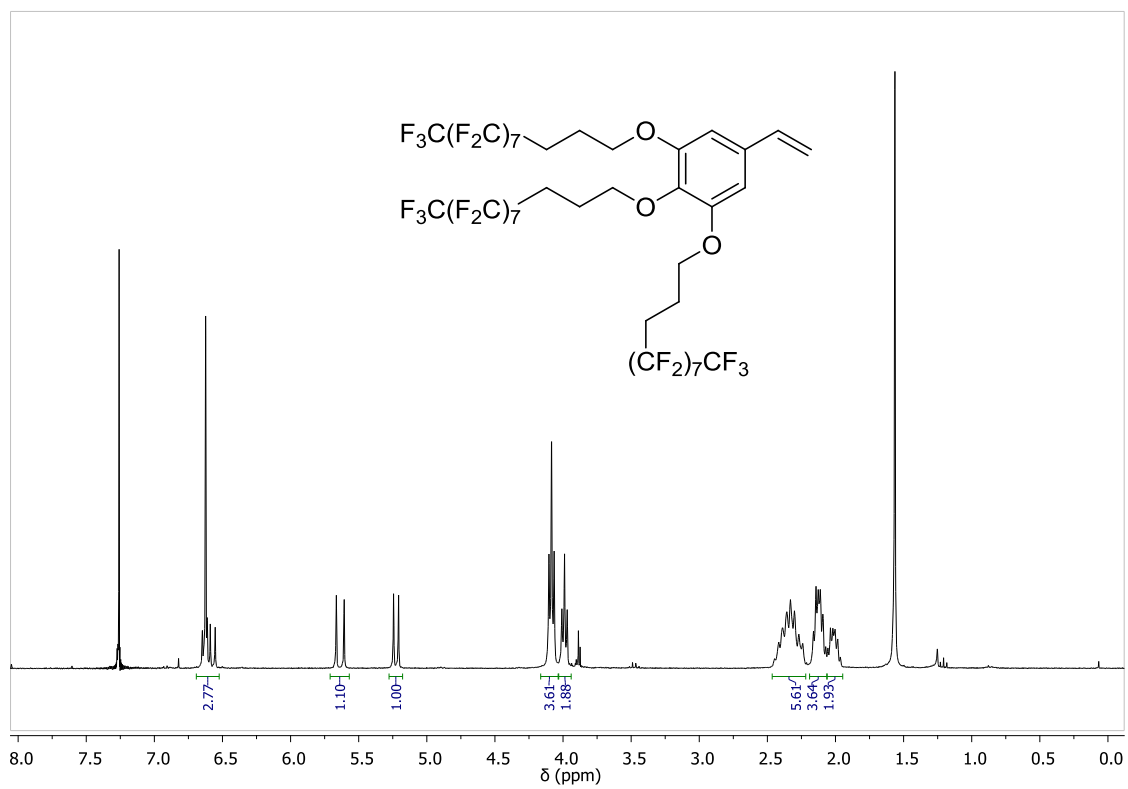
Anexo 32 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto **15c**.



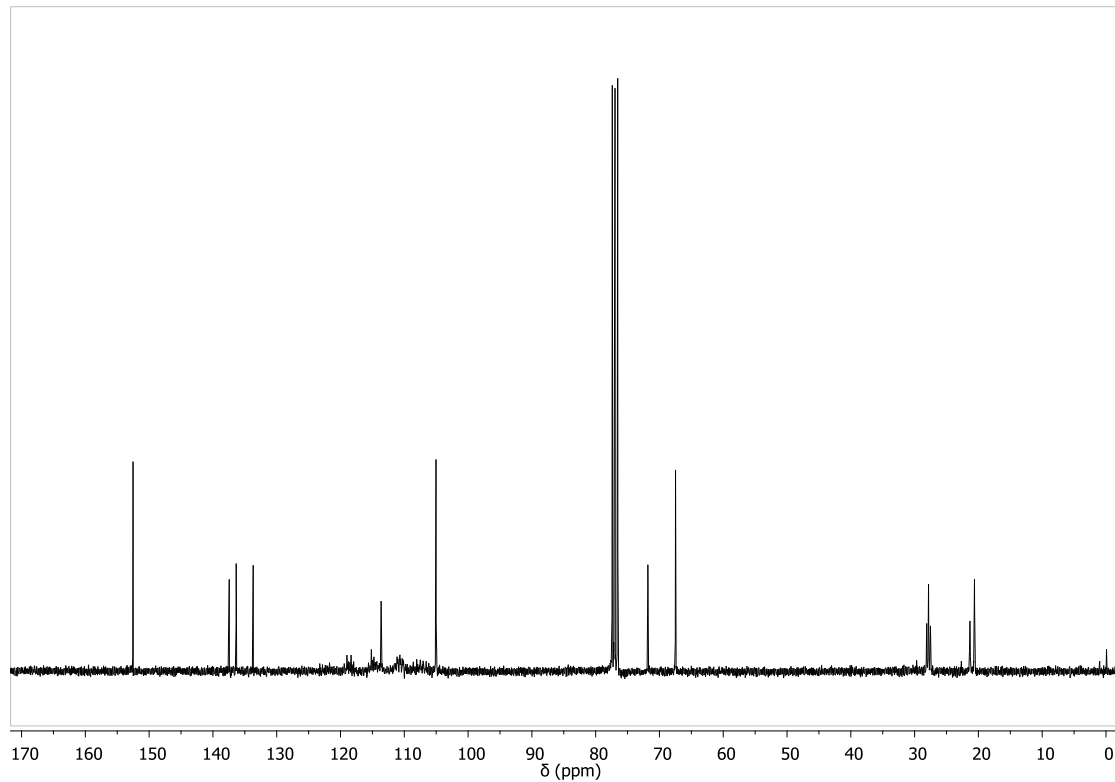
Anexo 33 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto **15d**.



Anexo 34 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **15d**.

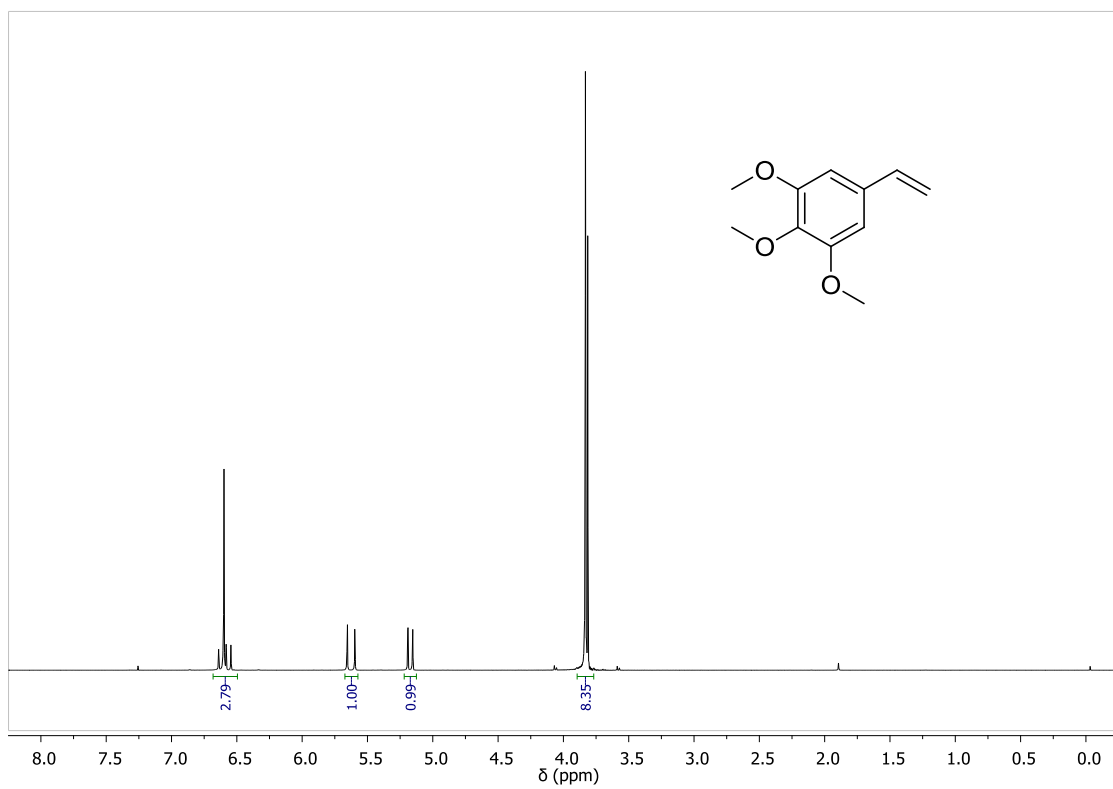


Anexo 35 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **15e**.

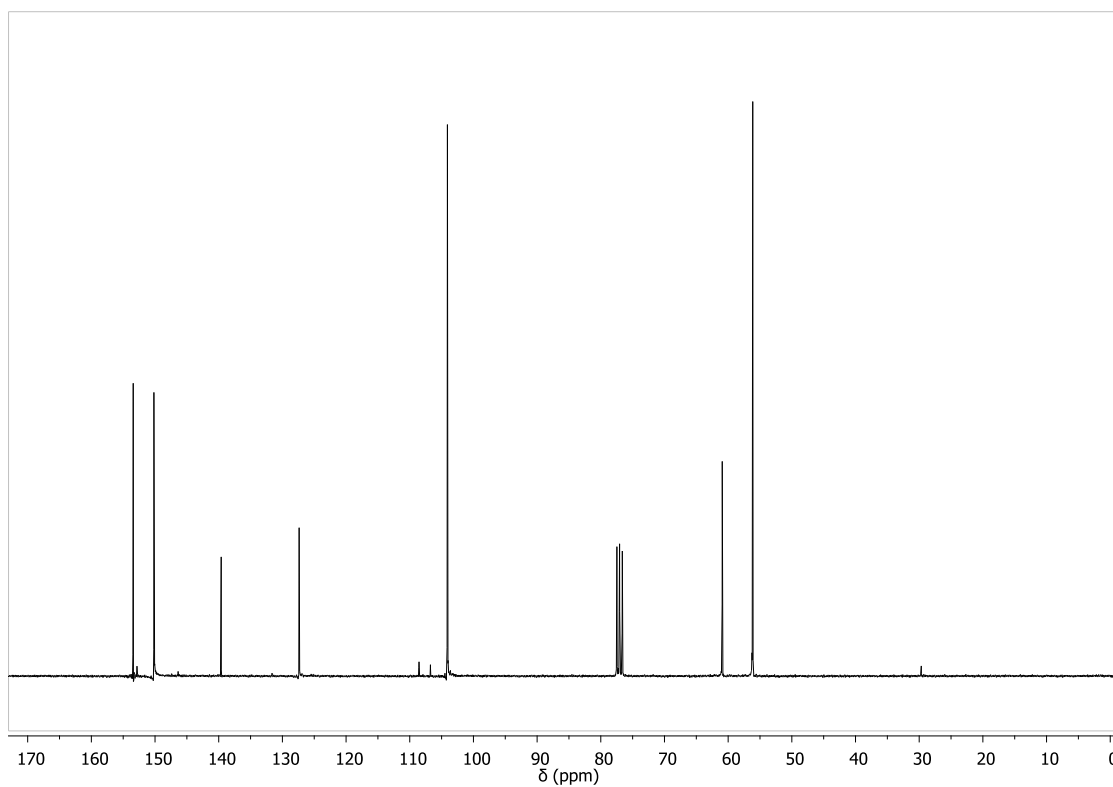


Anexo 36 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **15e**.

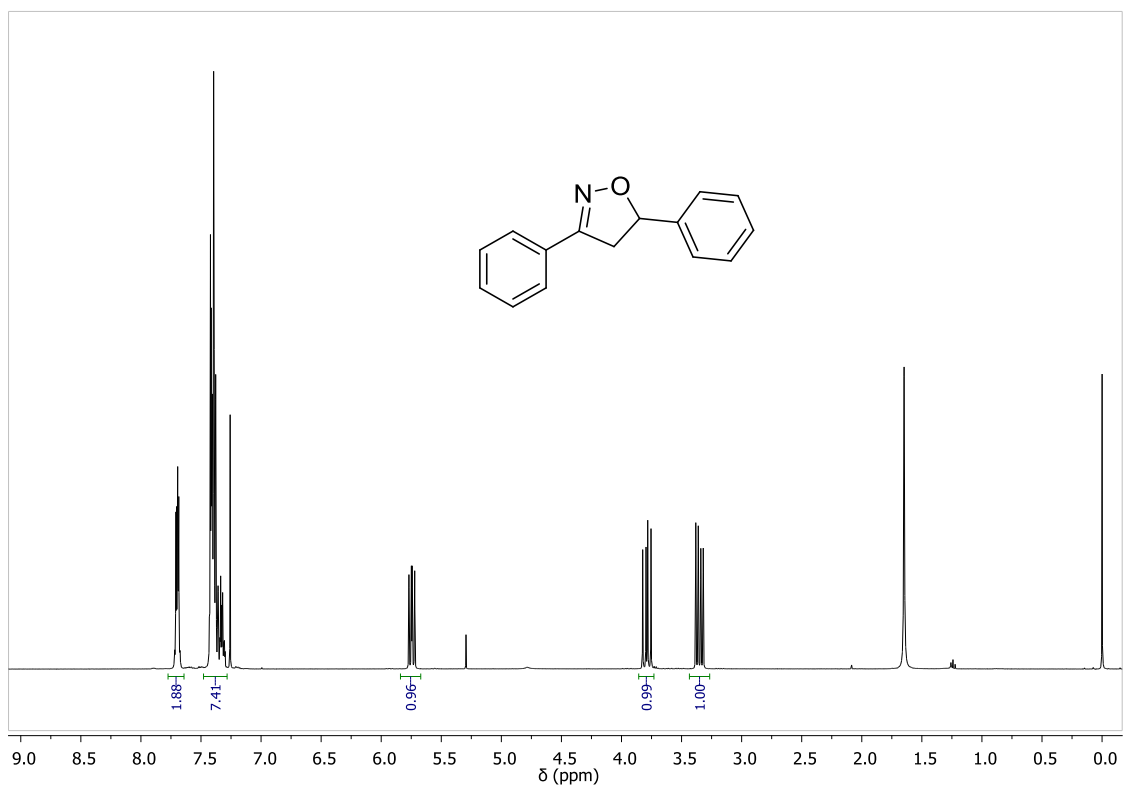




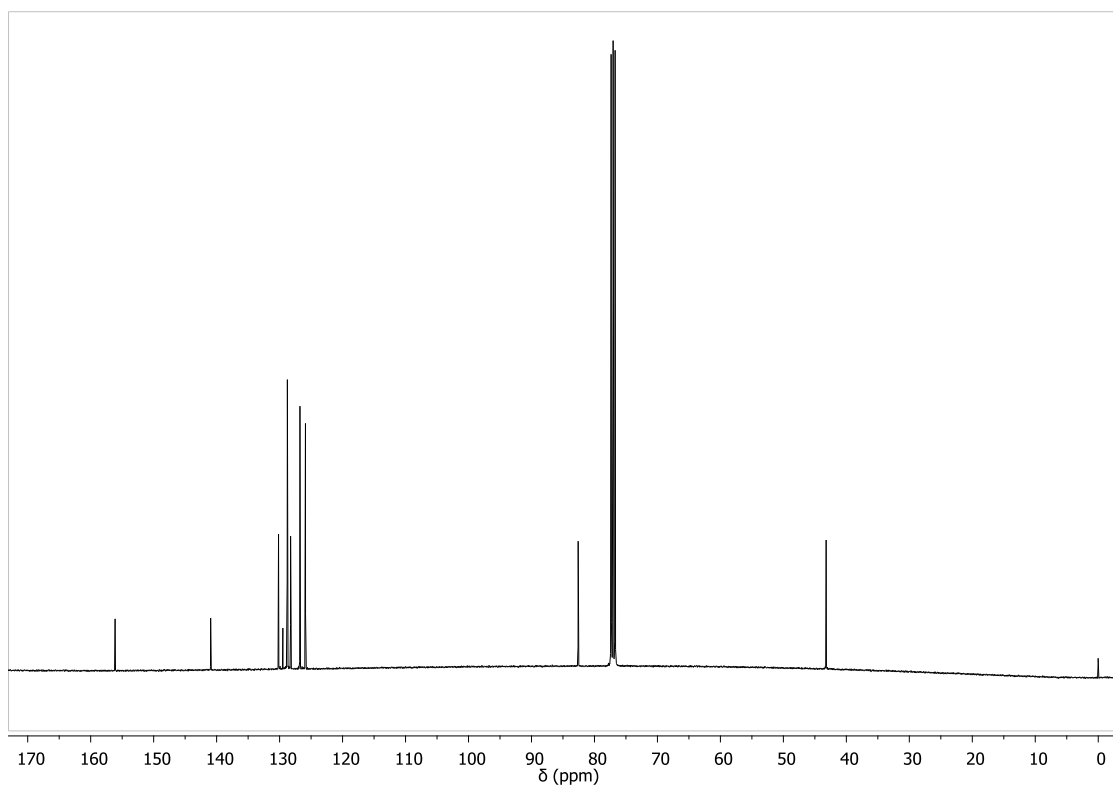
**Anexo 37** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **15f**.



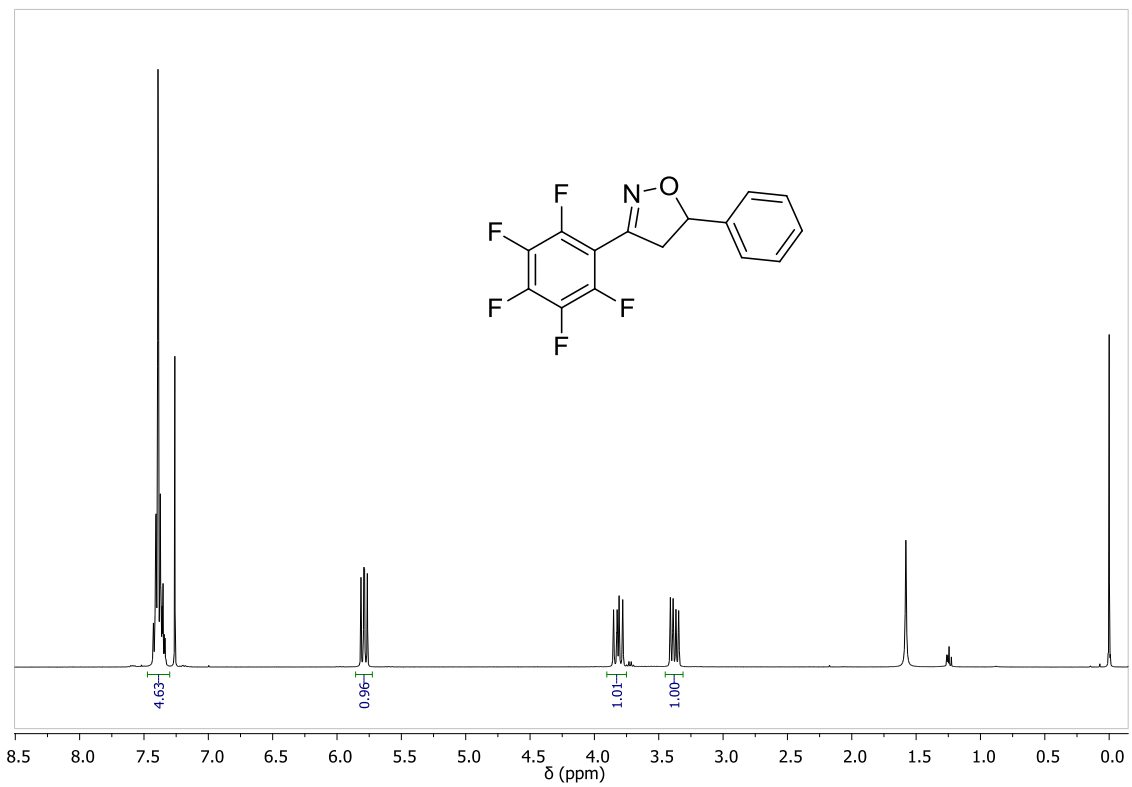
**Anexo 38** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **15f**.



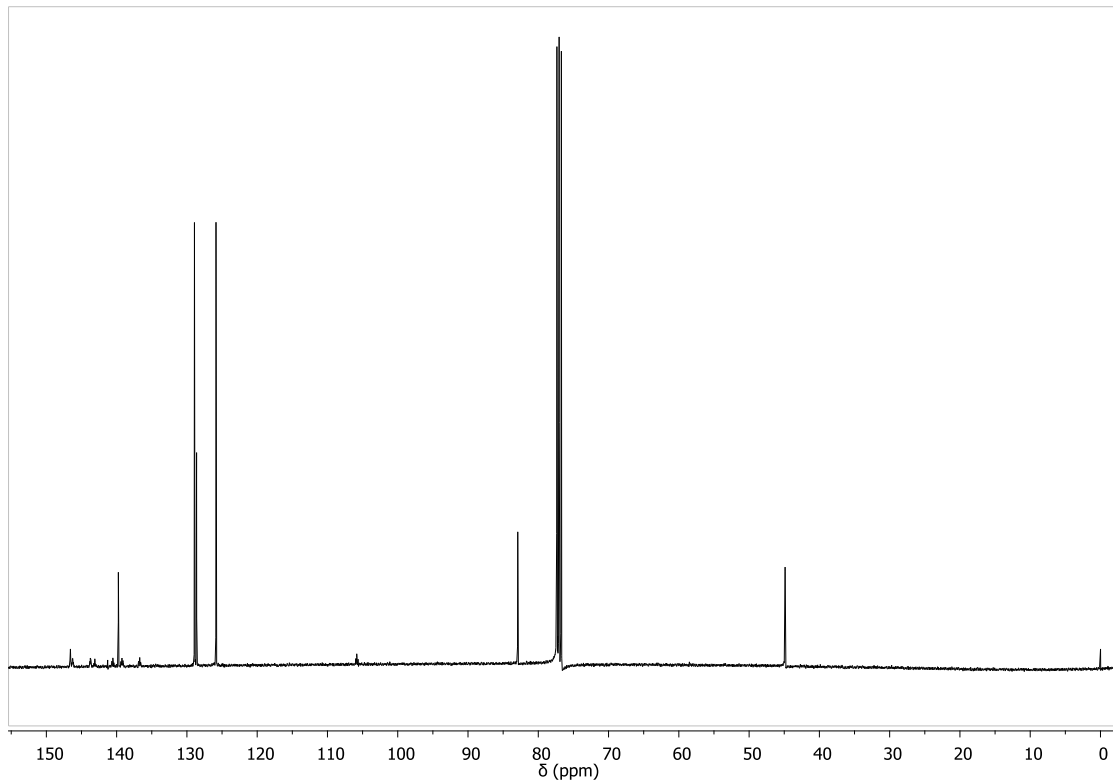
Anexo 39 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **16a**.



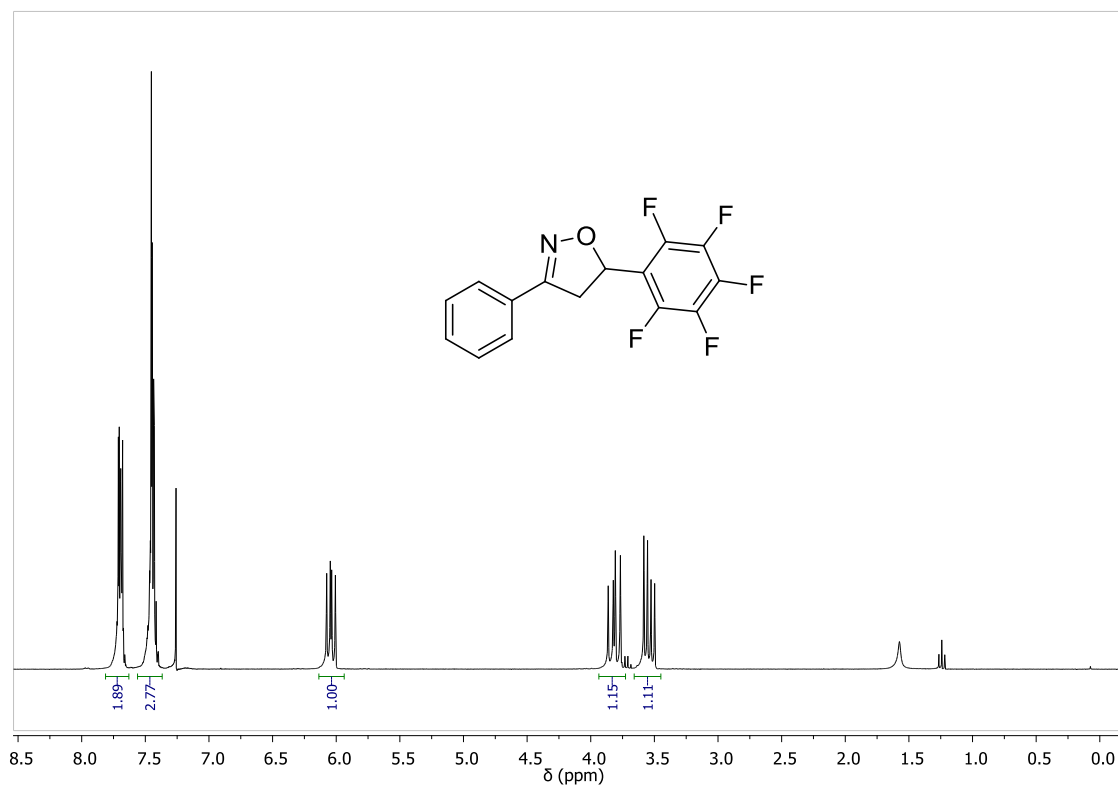
Anexo 40 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto **16a**.



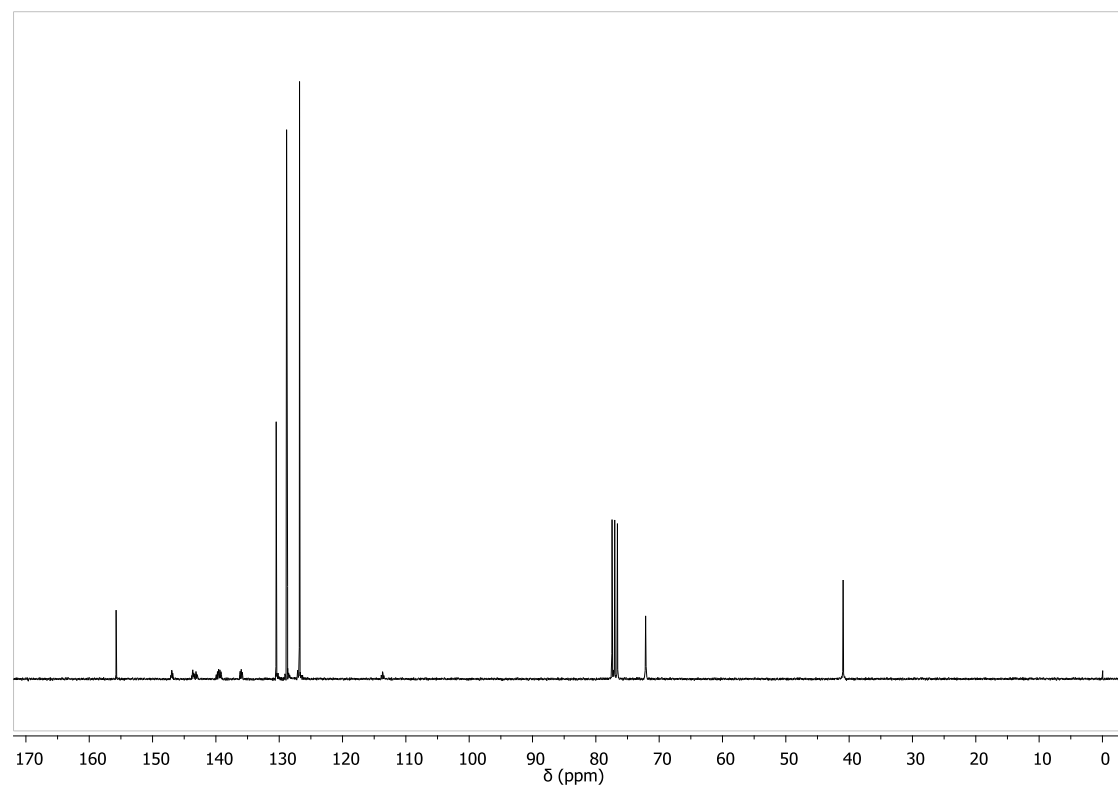
Anexo 41 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **16b**.



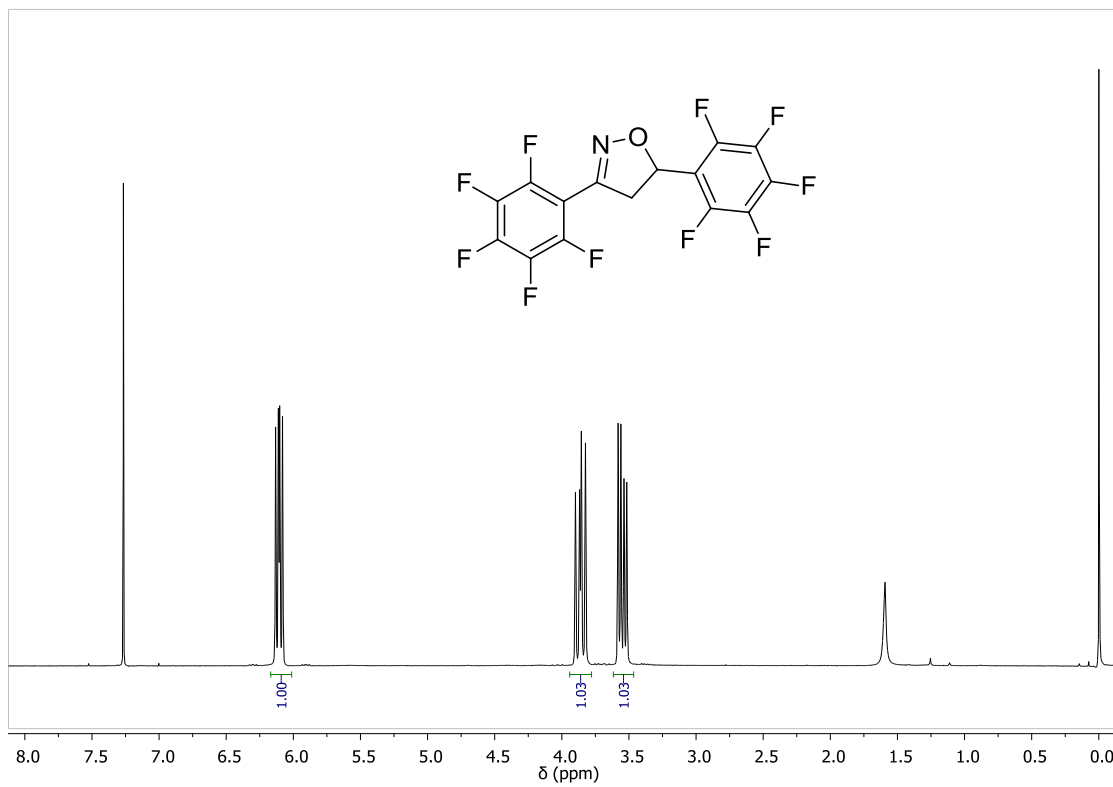
Anexo 42 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto **16b**.



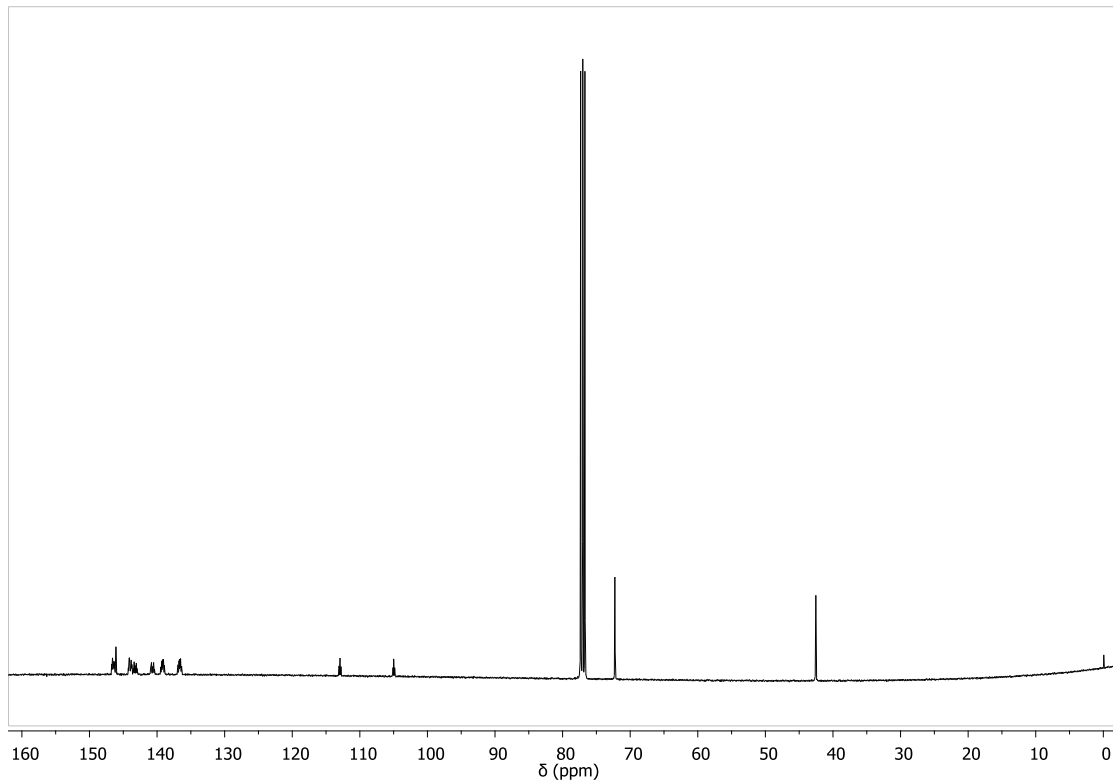
Anexo 43 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **16c**.



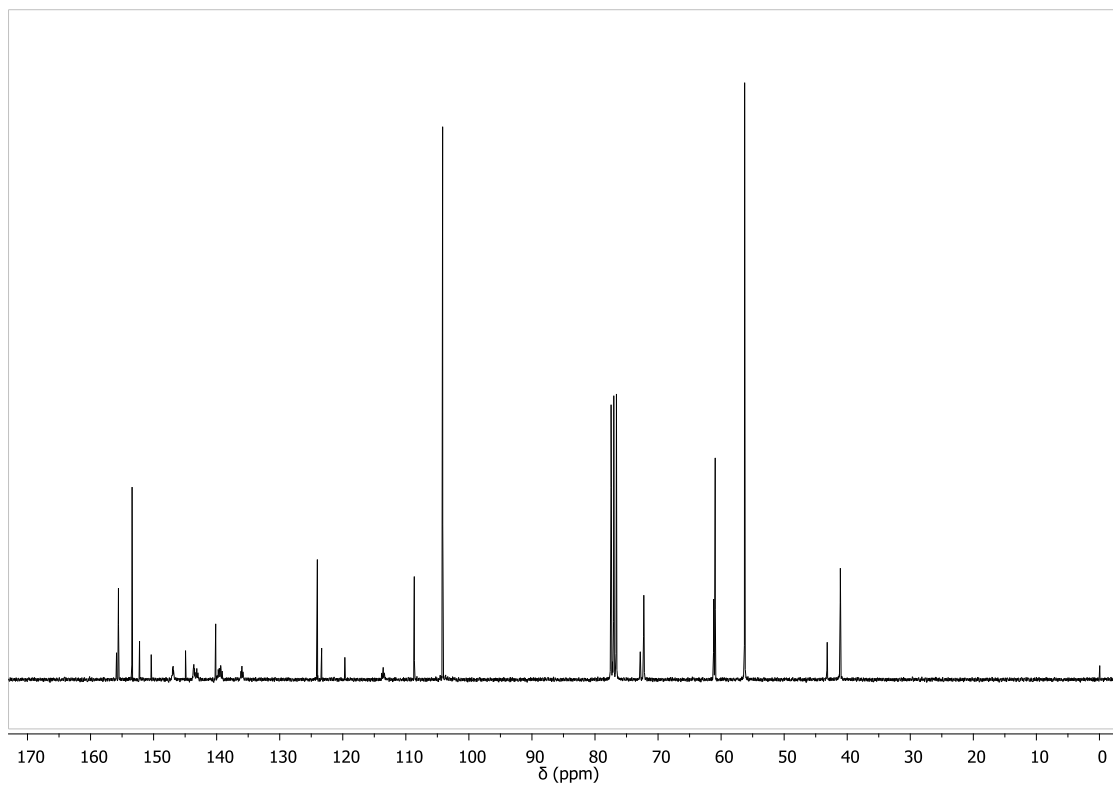
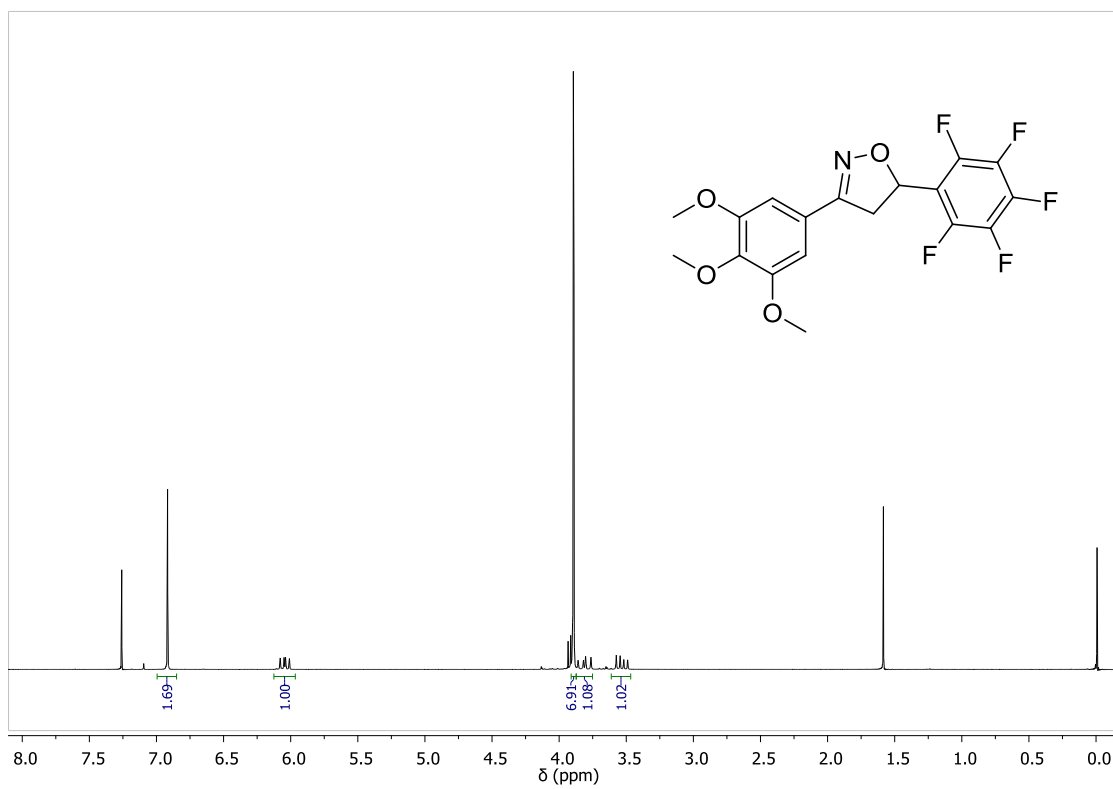
Anexo 44 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **16c**.

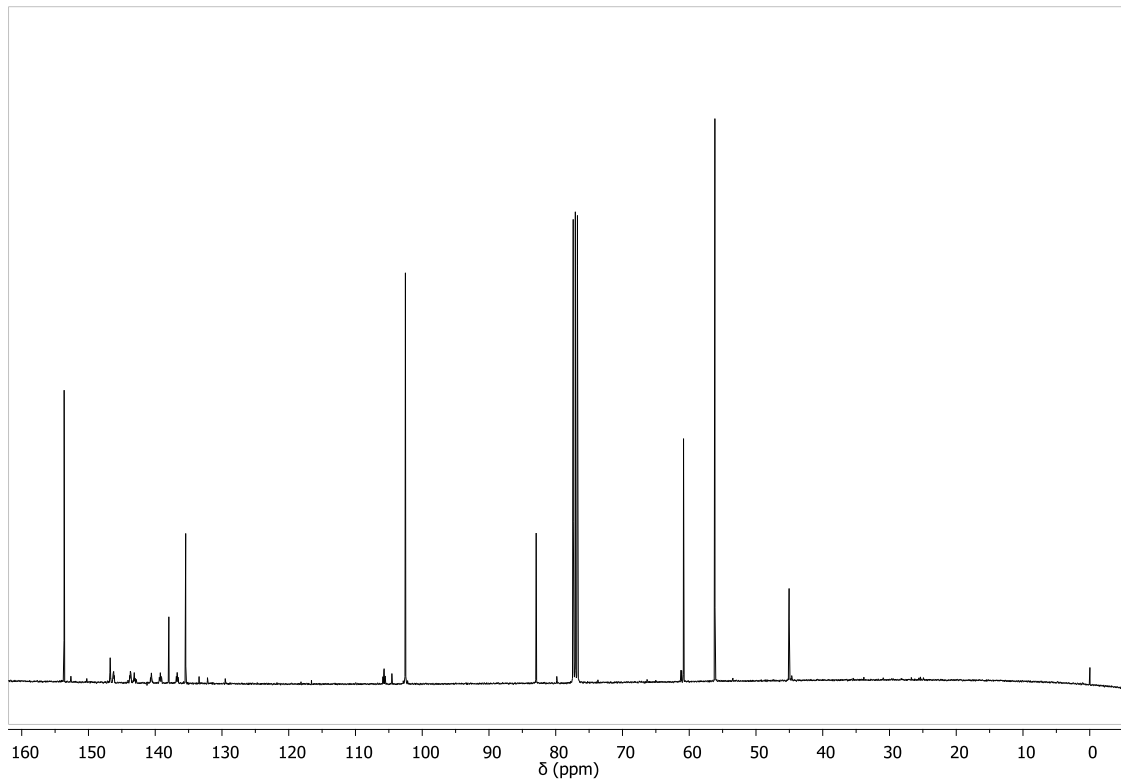
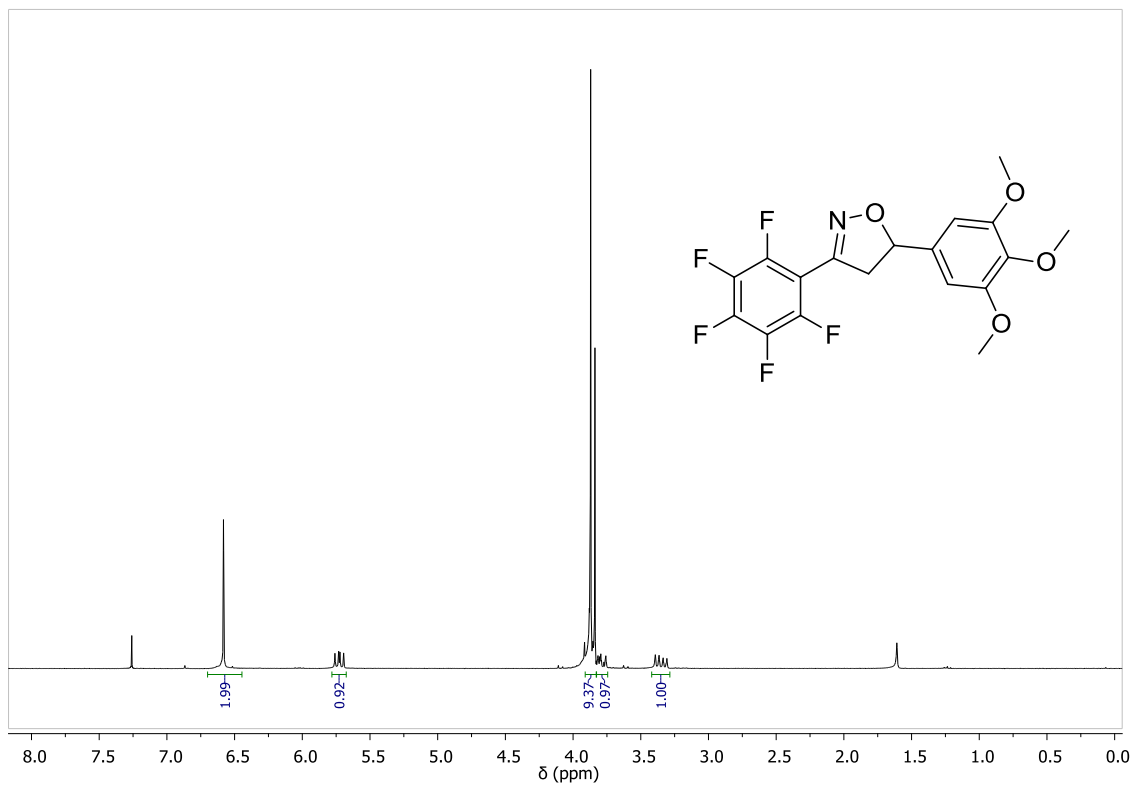


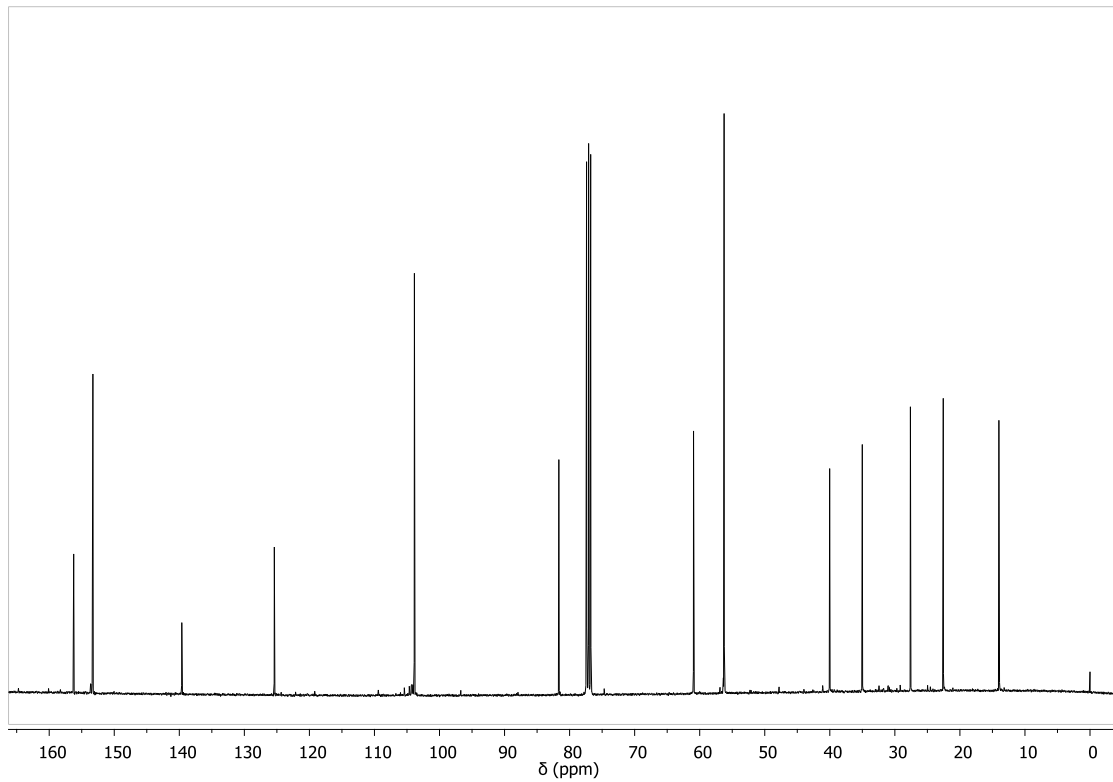
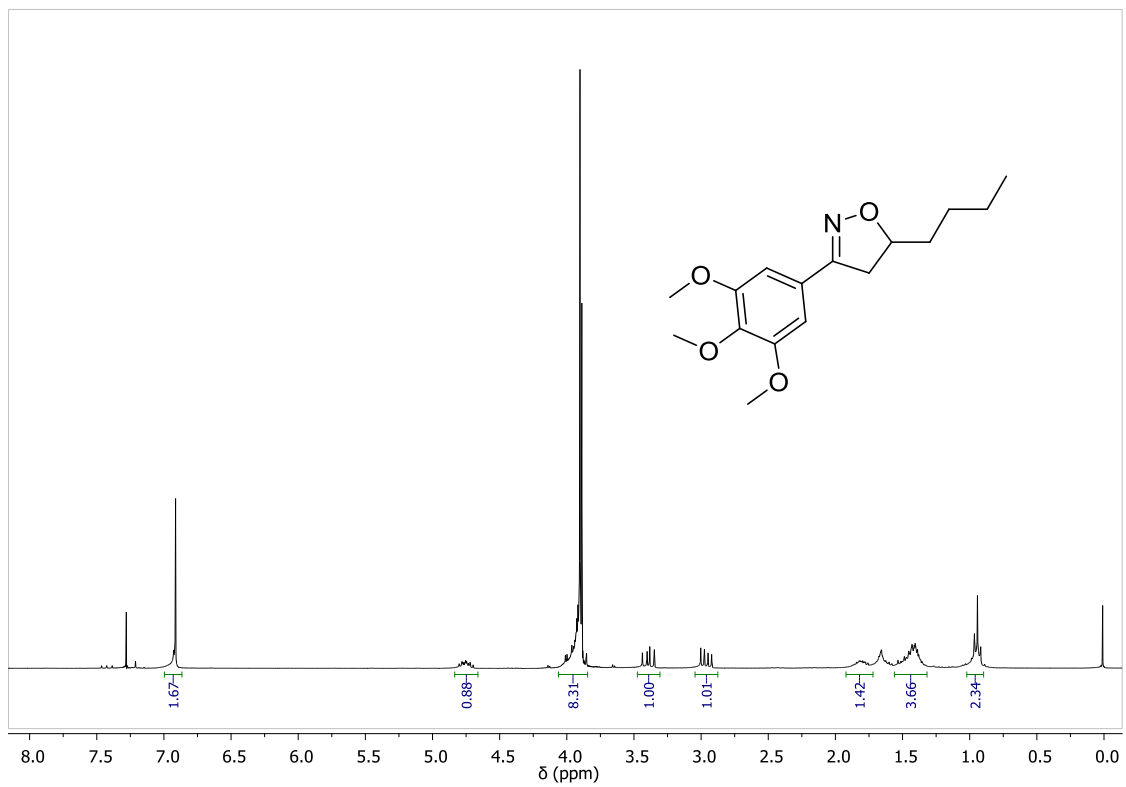
Anexo 45 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto **16d**.



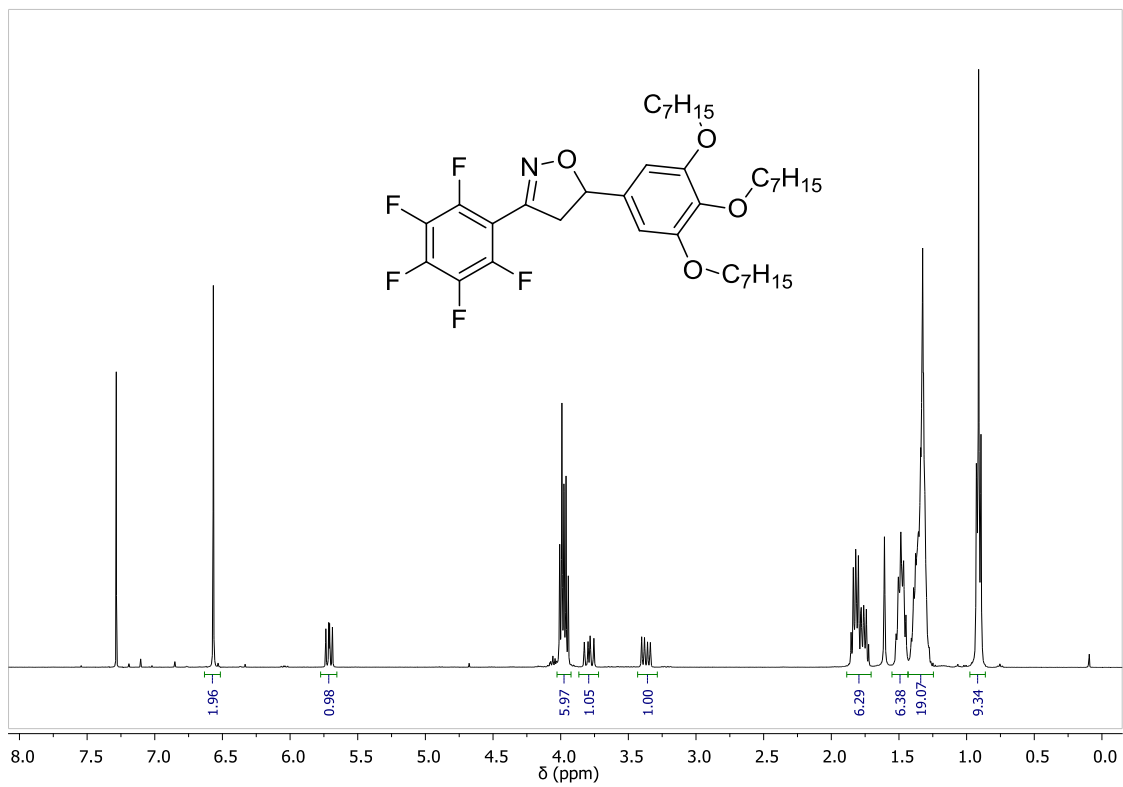
Anexo 46 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) do composto **16d**.



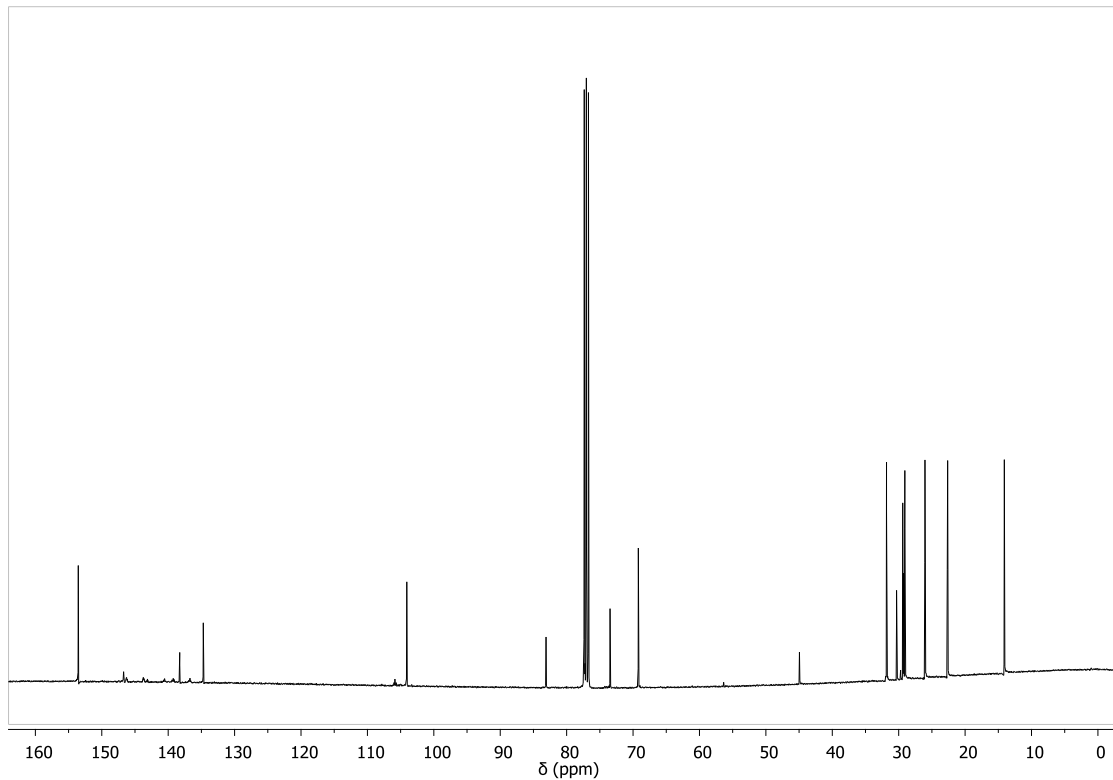




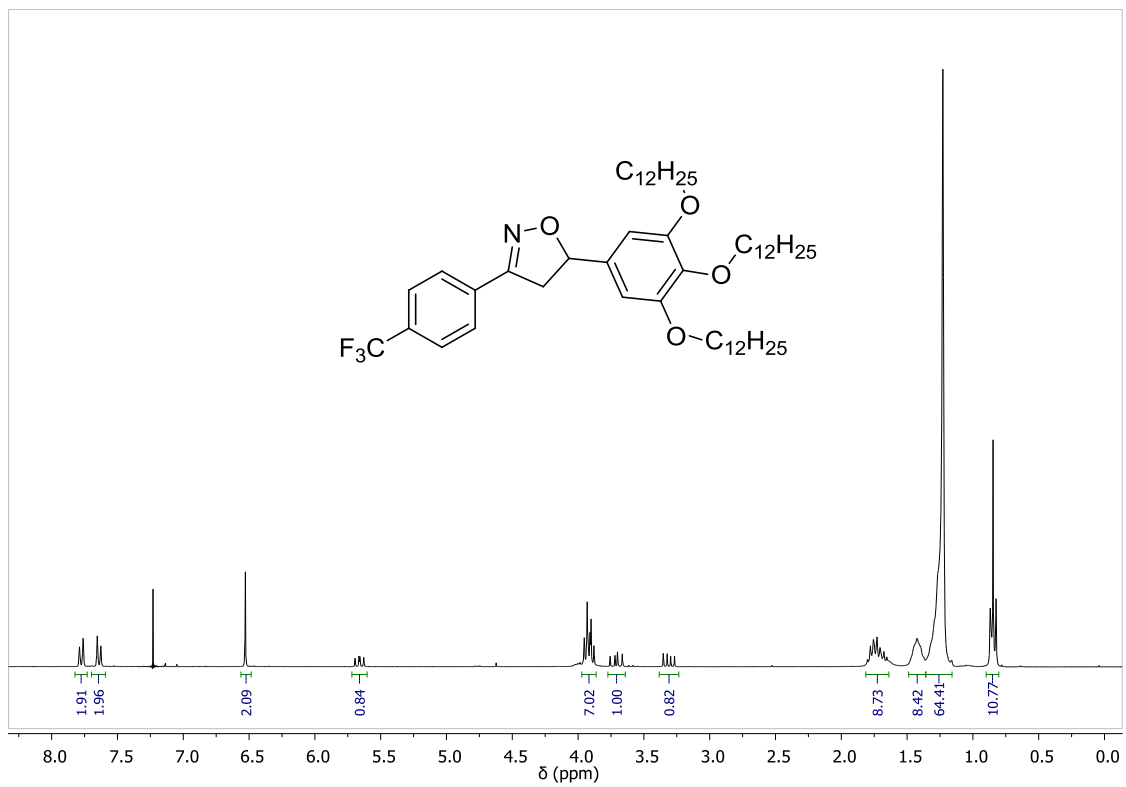




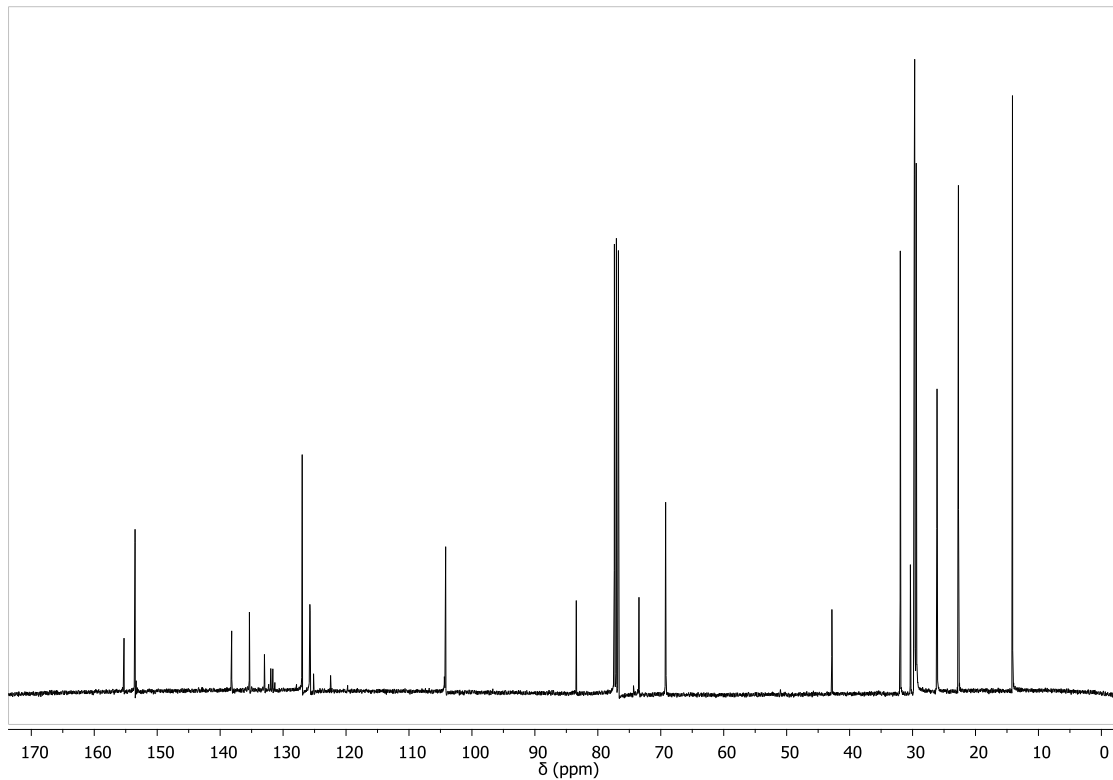
Anexo 53 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 16h.



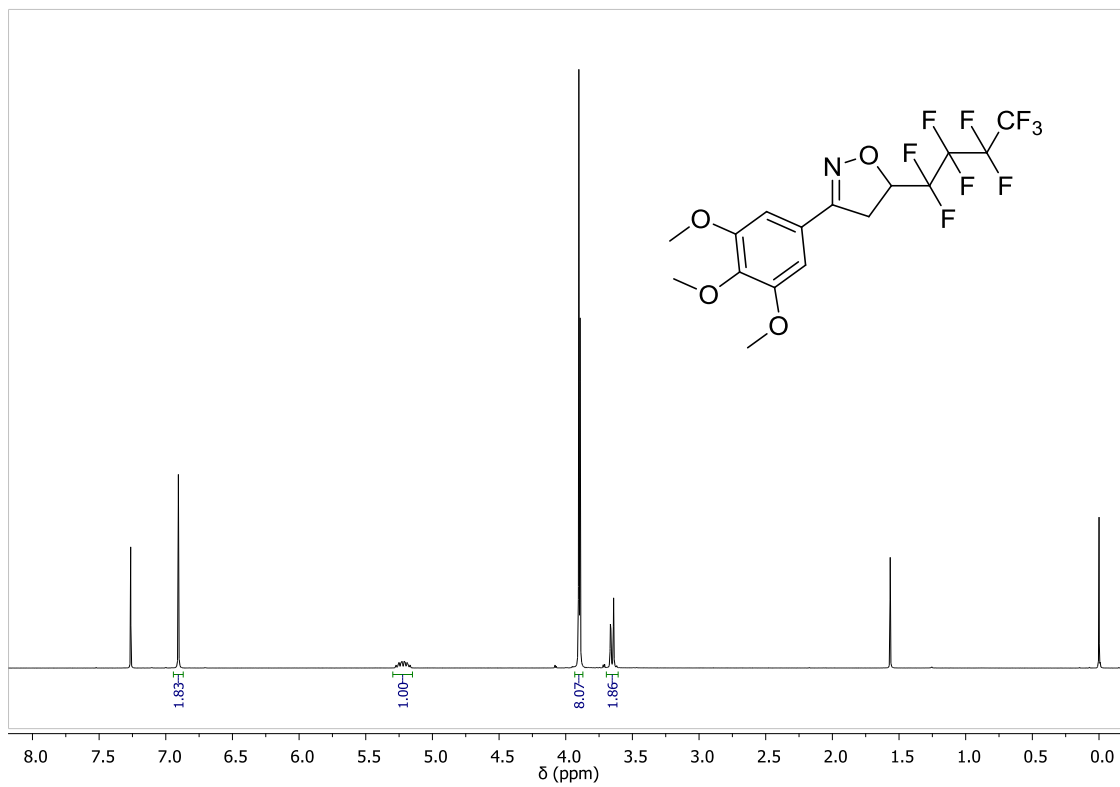
Anexo 54 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) do composto 16h.



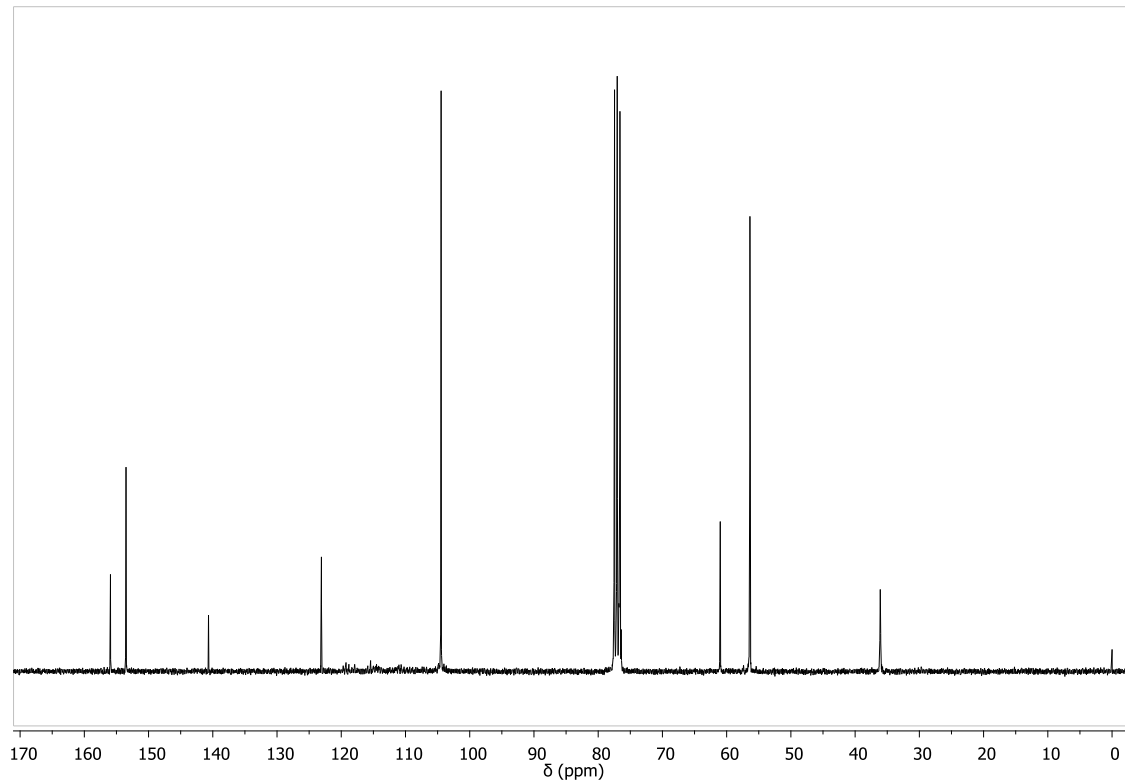
Anexo 55 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **16i**.



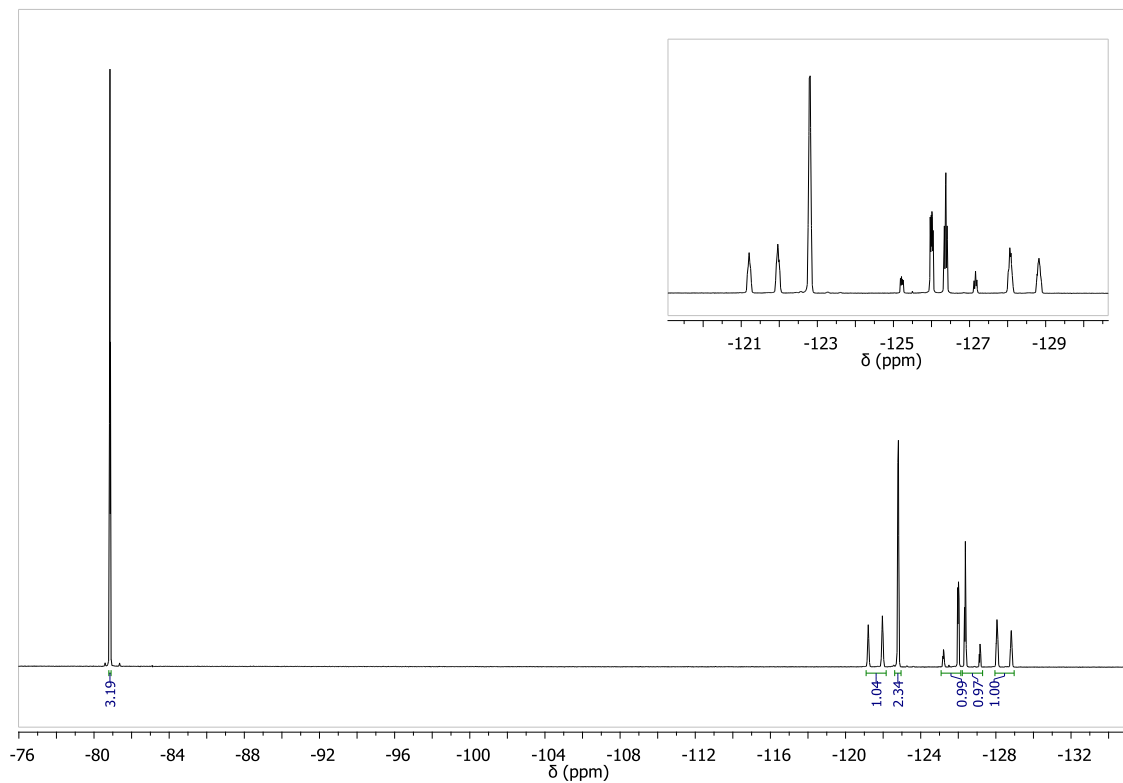
Anexo 56 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) do composto **16i**.



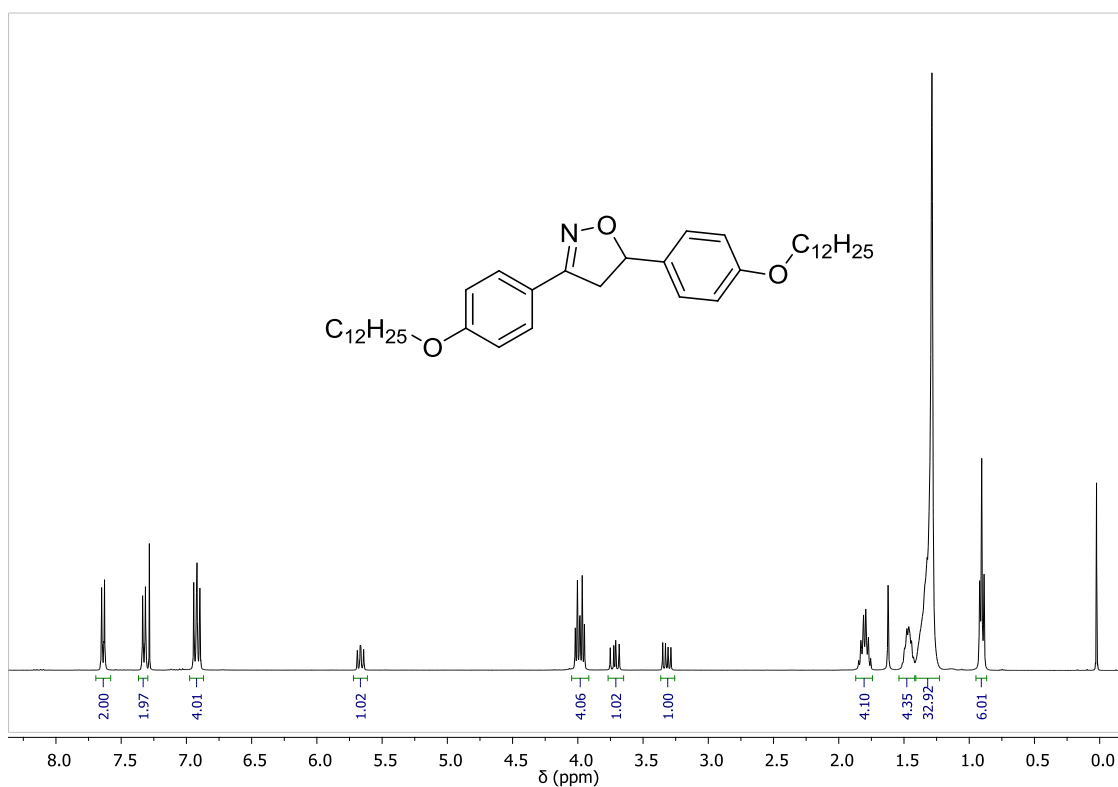
Anexo 57 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **16j**.



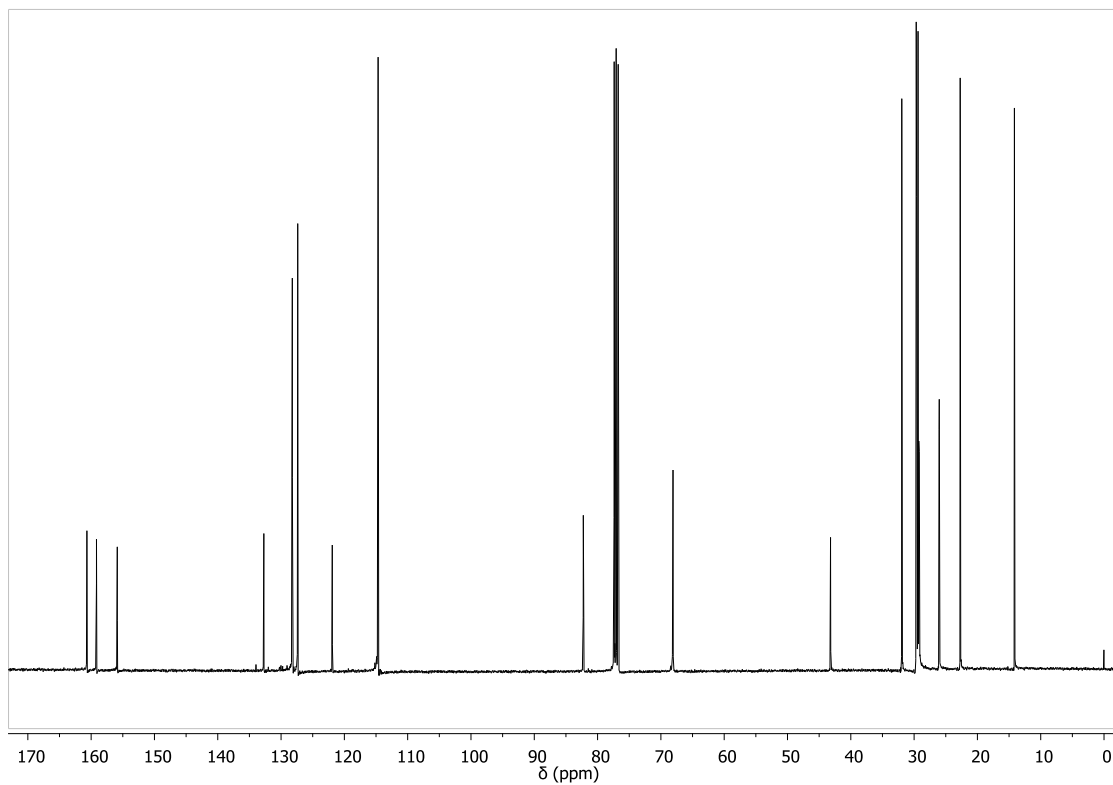
Anexo 58 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **16j**.



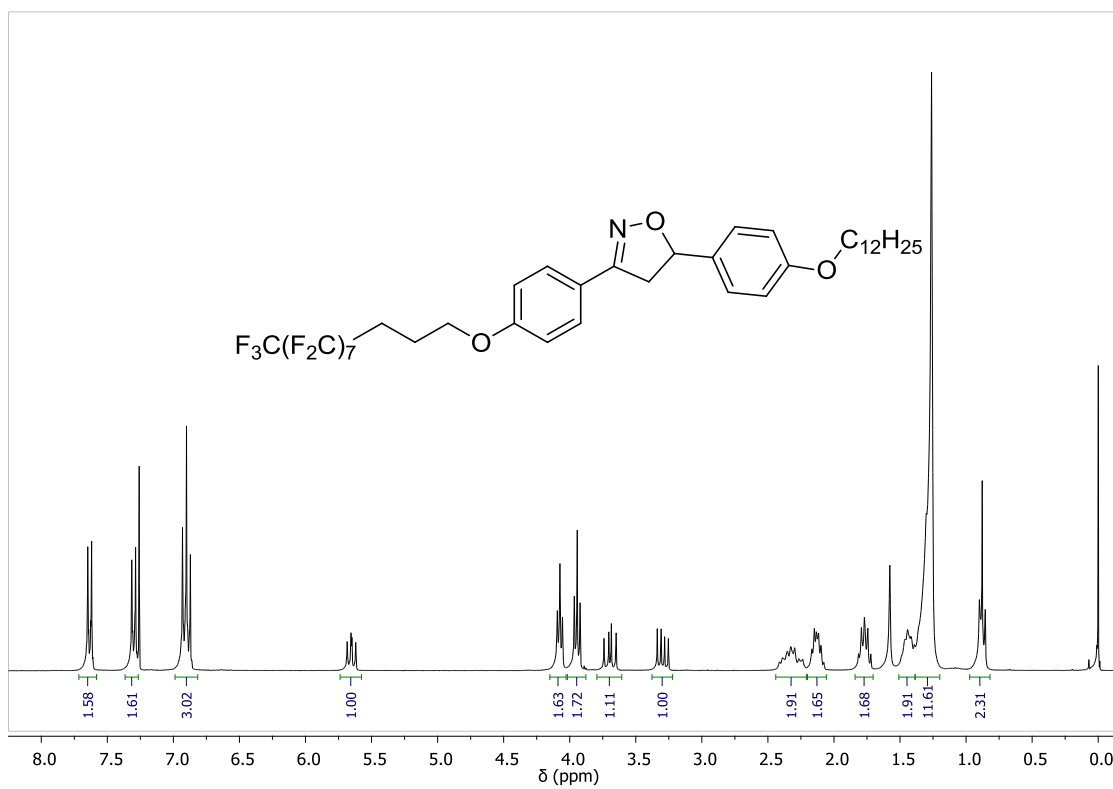
Anexo 59 - Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz) do composto **16j**.



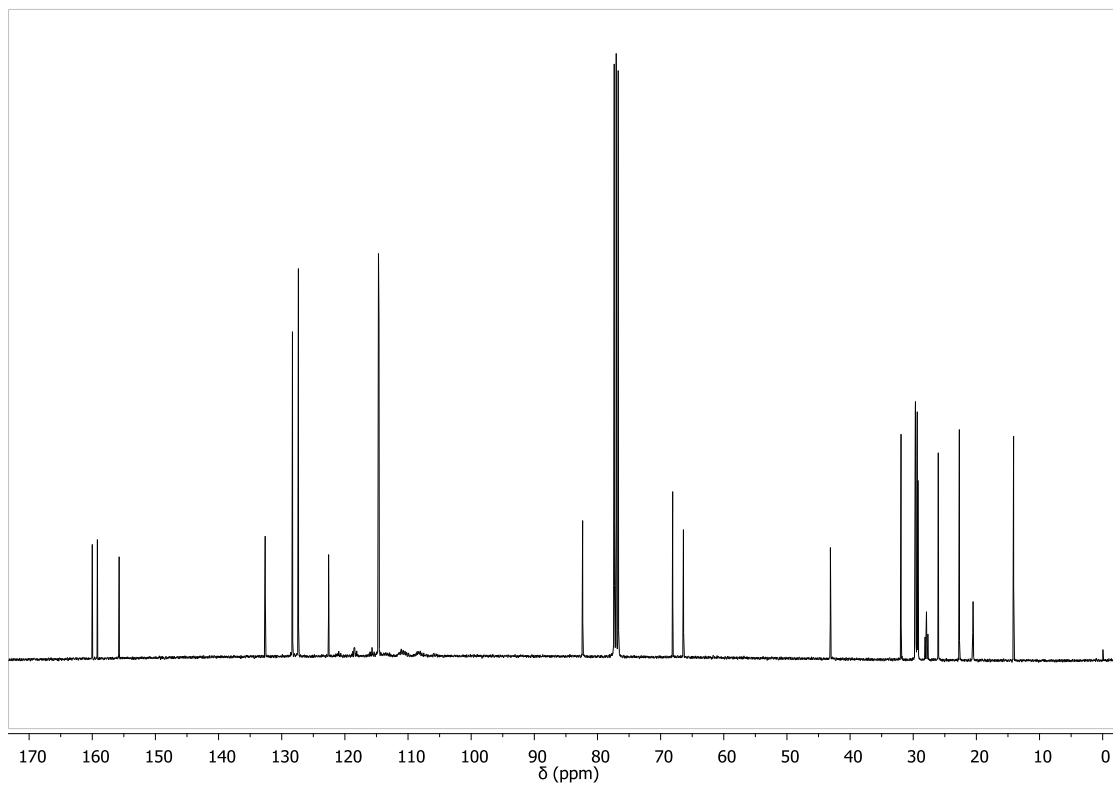
Anexo 60 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **16k**.



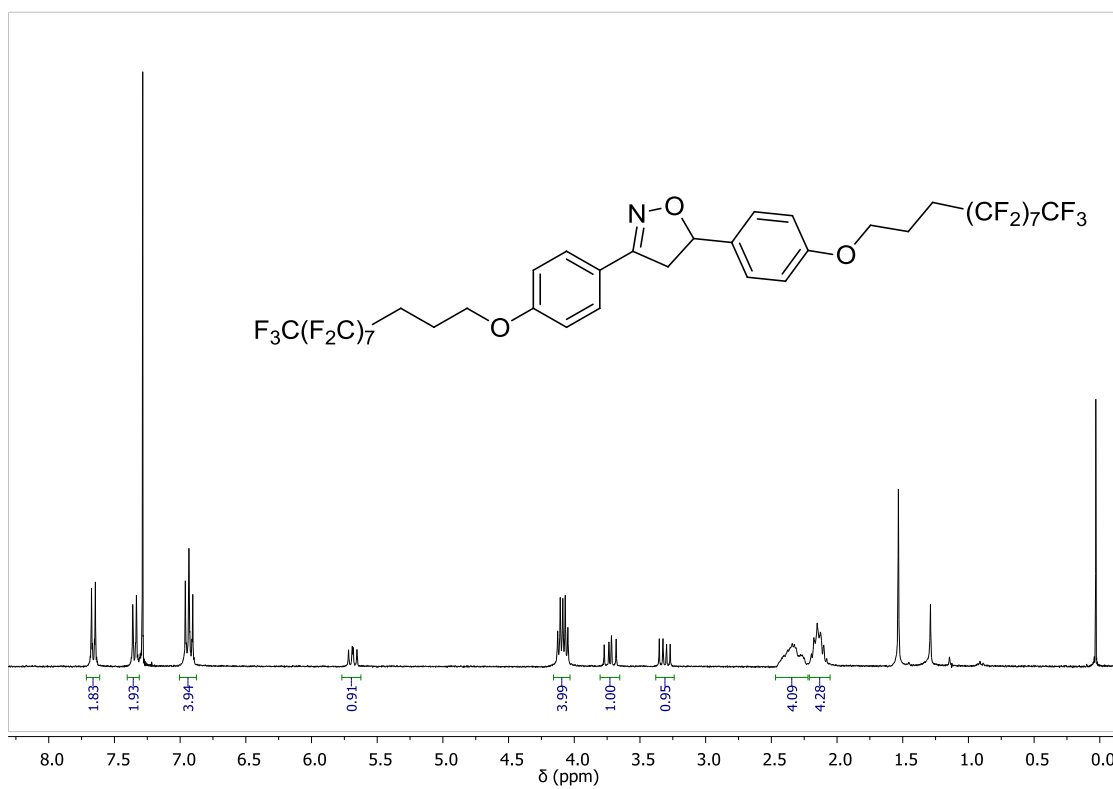
Anexo 61 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto **16k**.



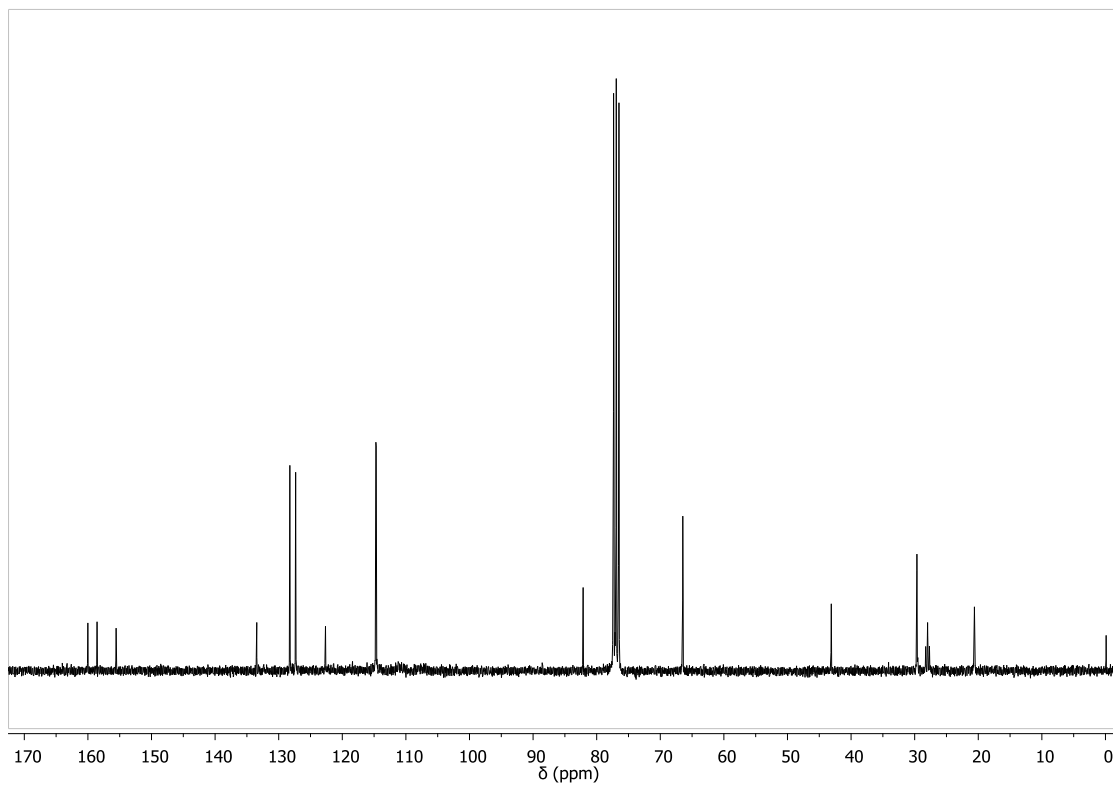
Anexo 62 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **16l**.



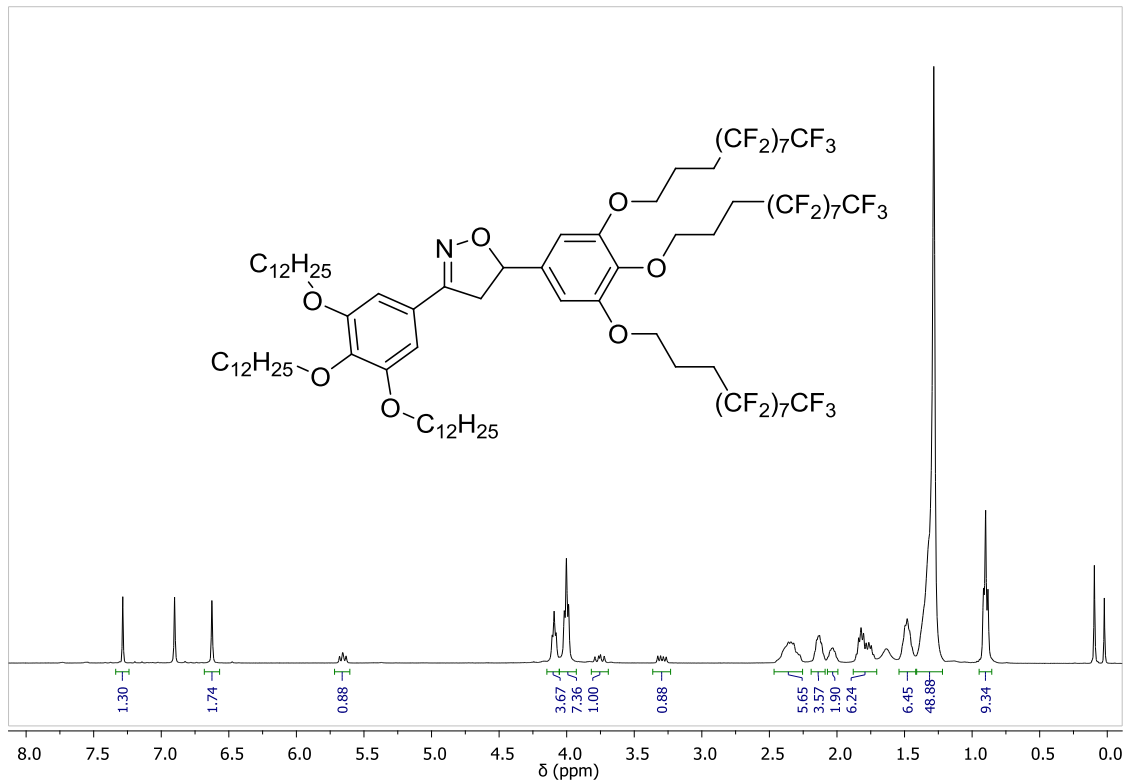
Anexo 63 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto **16l**.



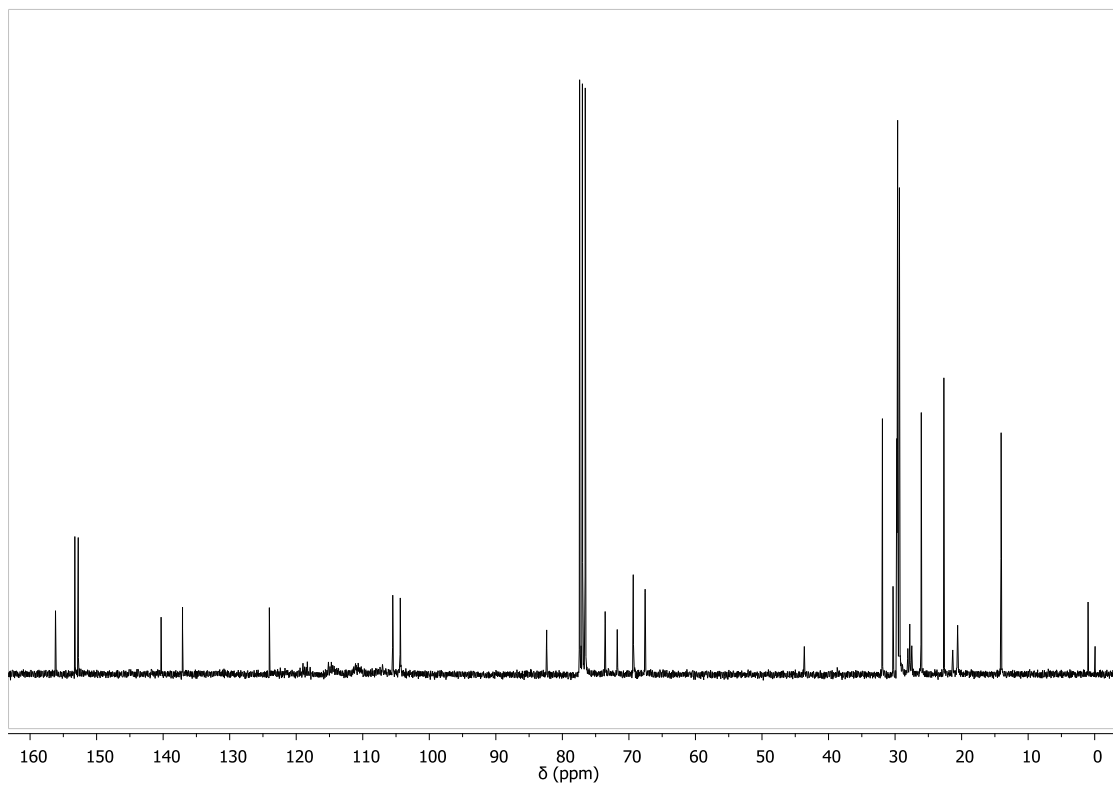
Anexo 64 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **16m**.



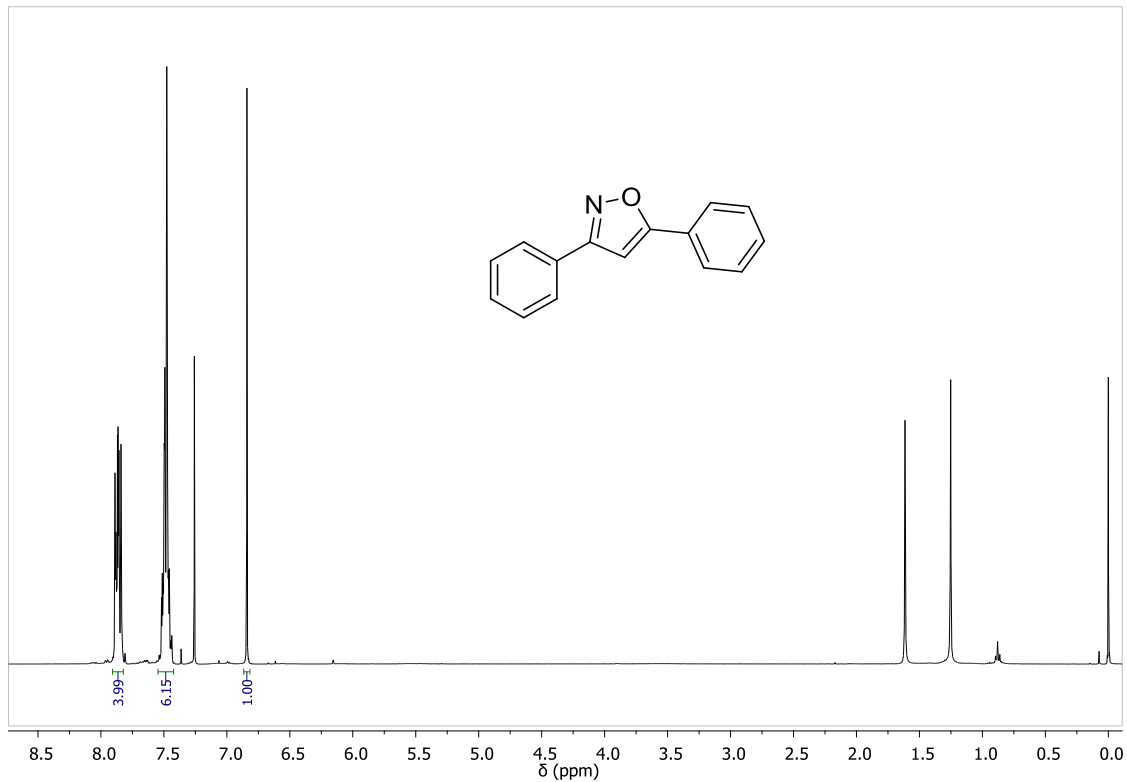
Anexo 65 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **16m**.



Anexo 66 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **16n**.

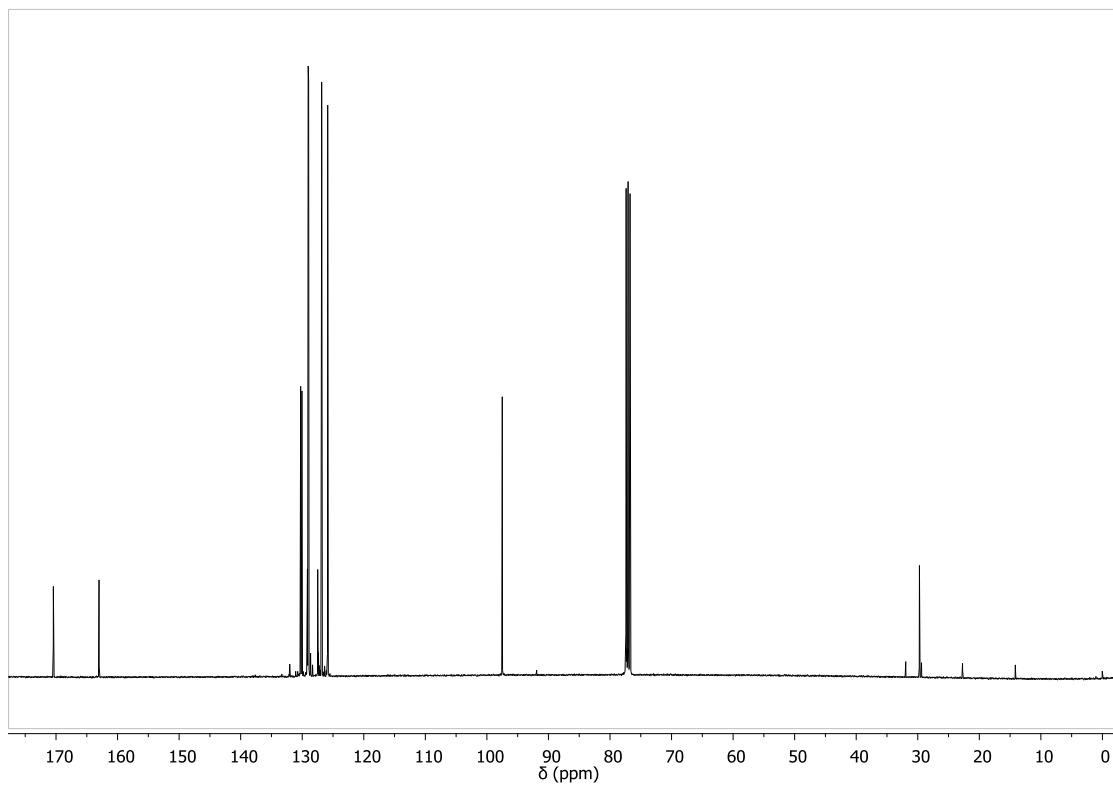


Anexo 67 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **16n**.

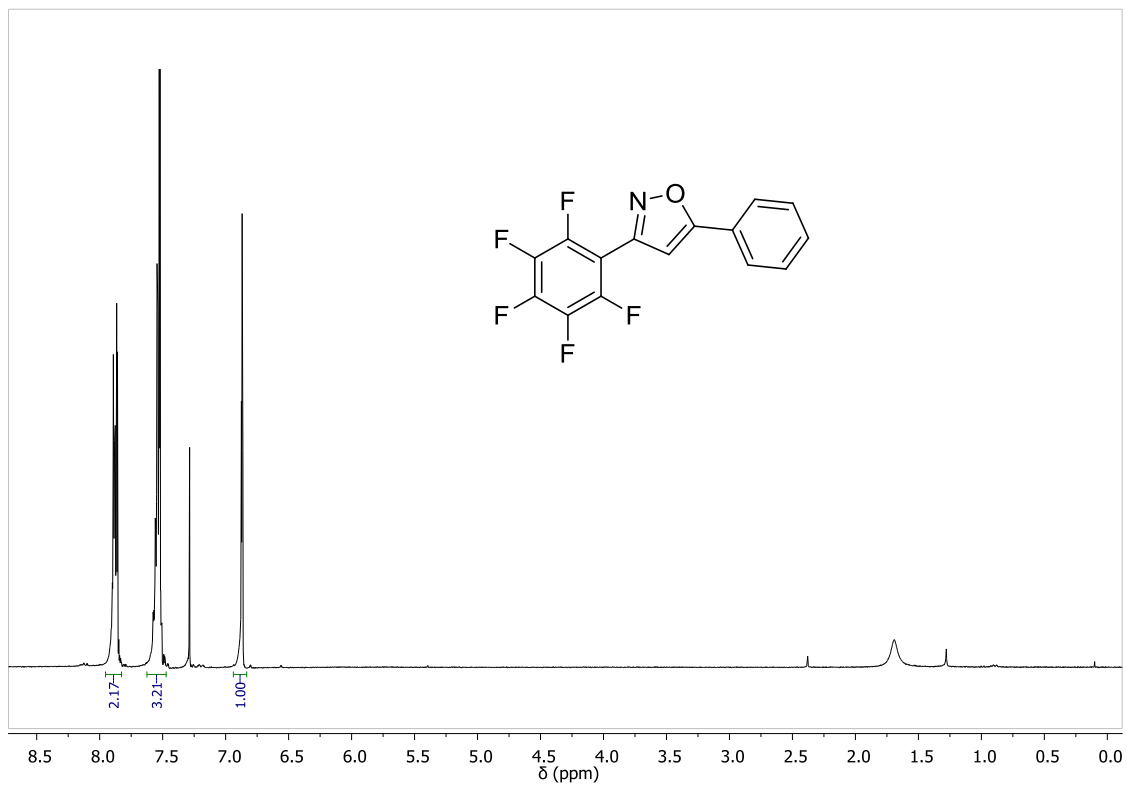


Anexo 68 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **17a**.

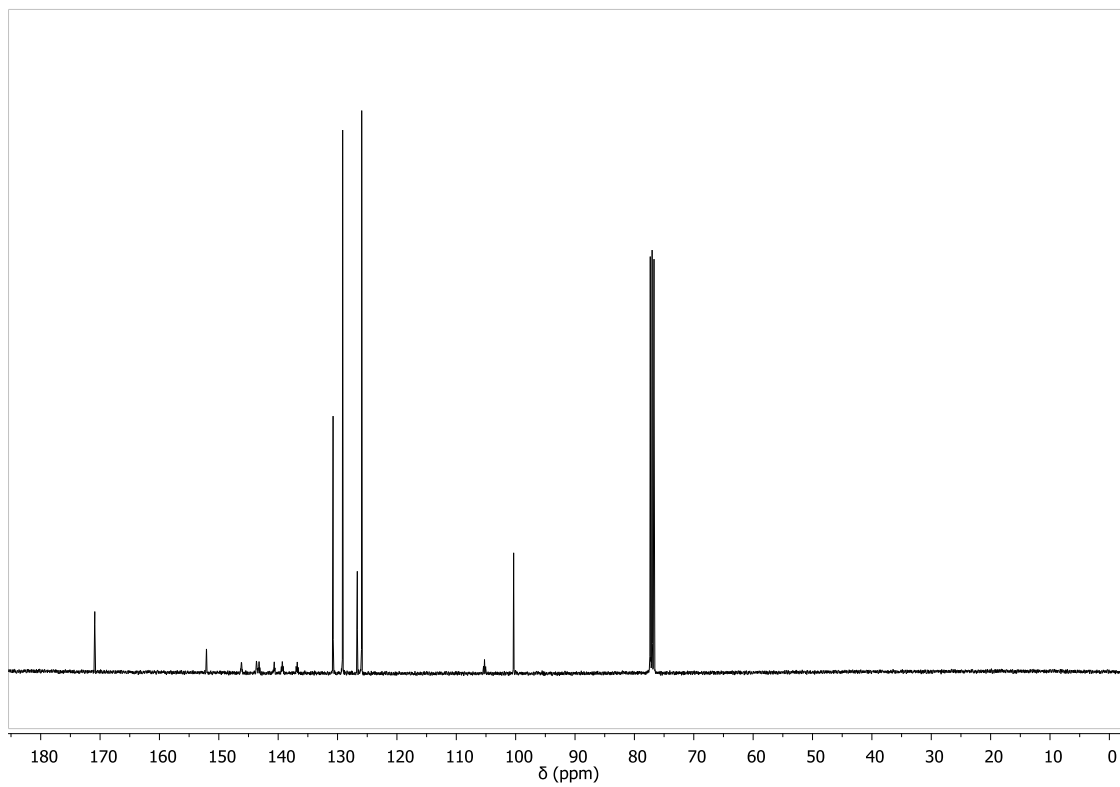




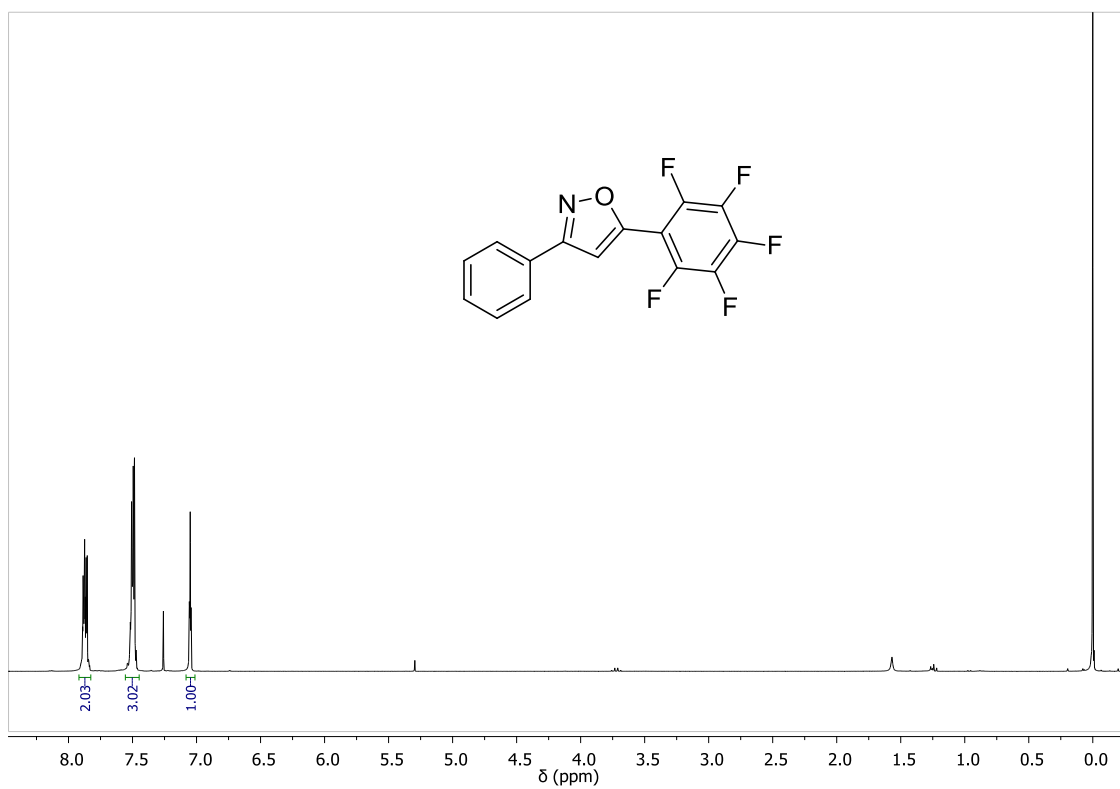
Anexo 69 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto 17a.



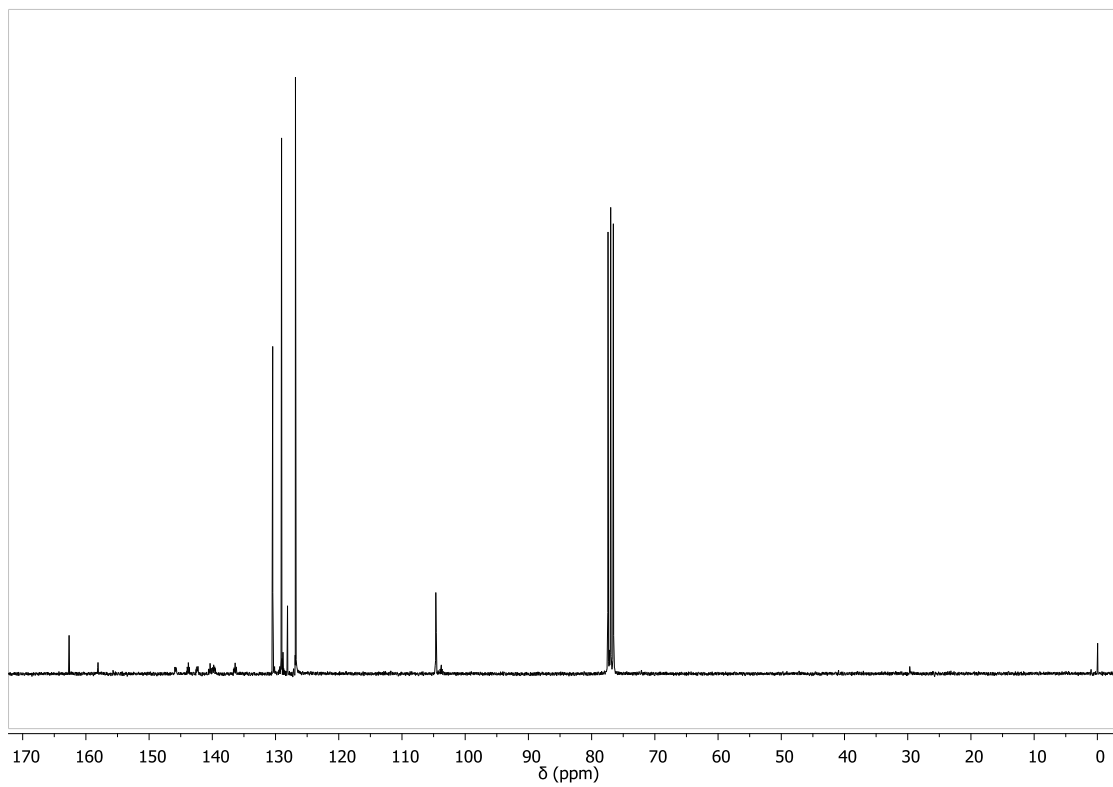
Anexo 70 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 17b.



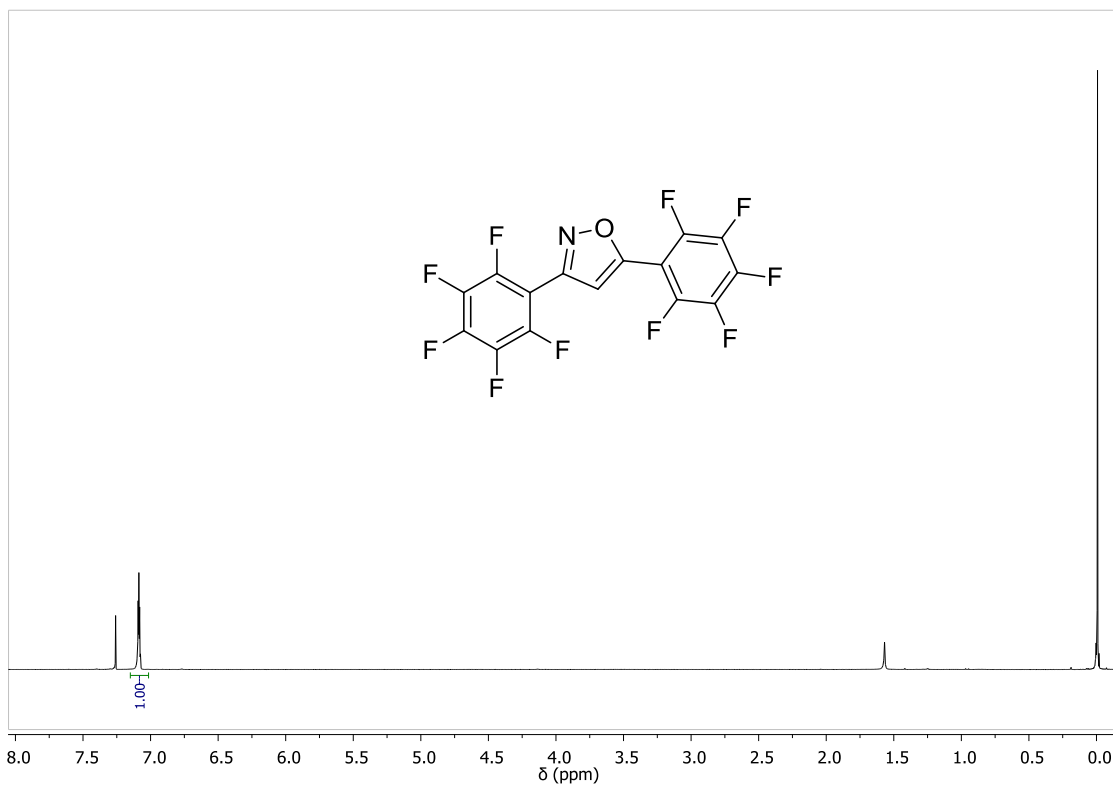
Anexo 71 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz) do composto **17b**.



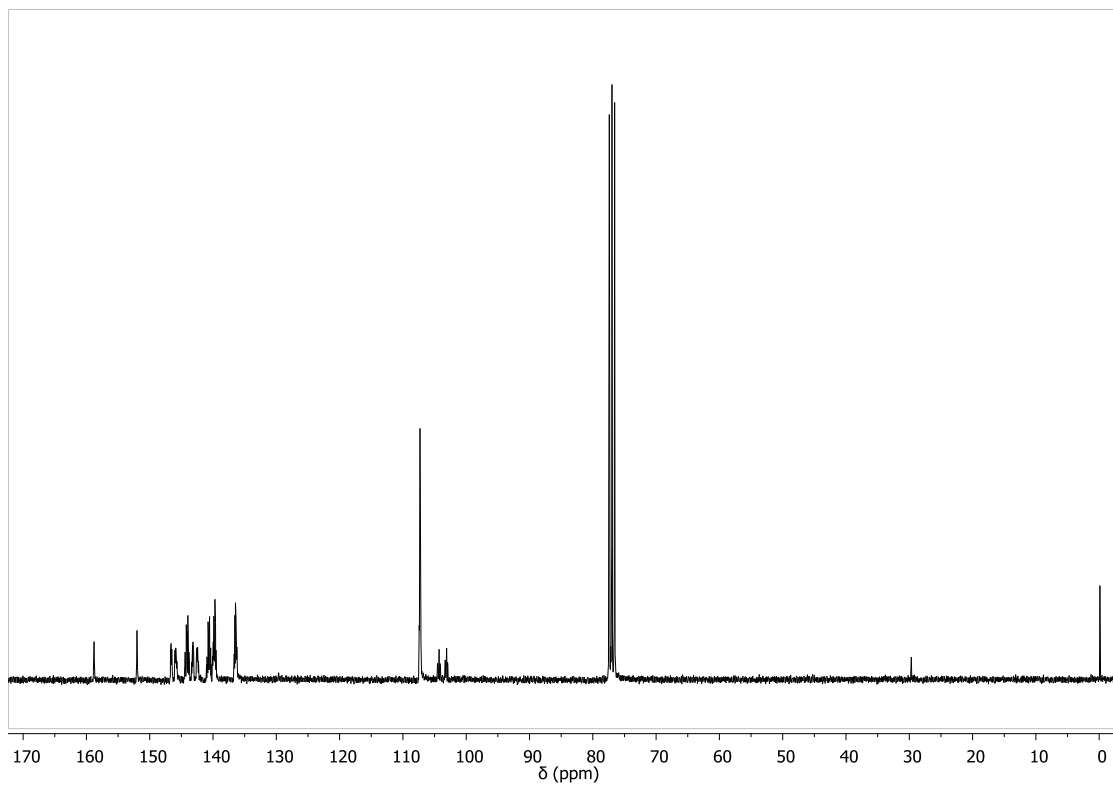
Anexo 72 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **17c**.



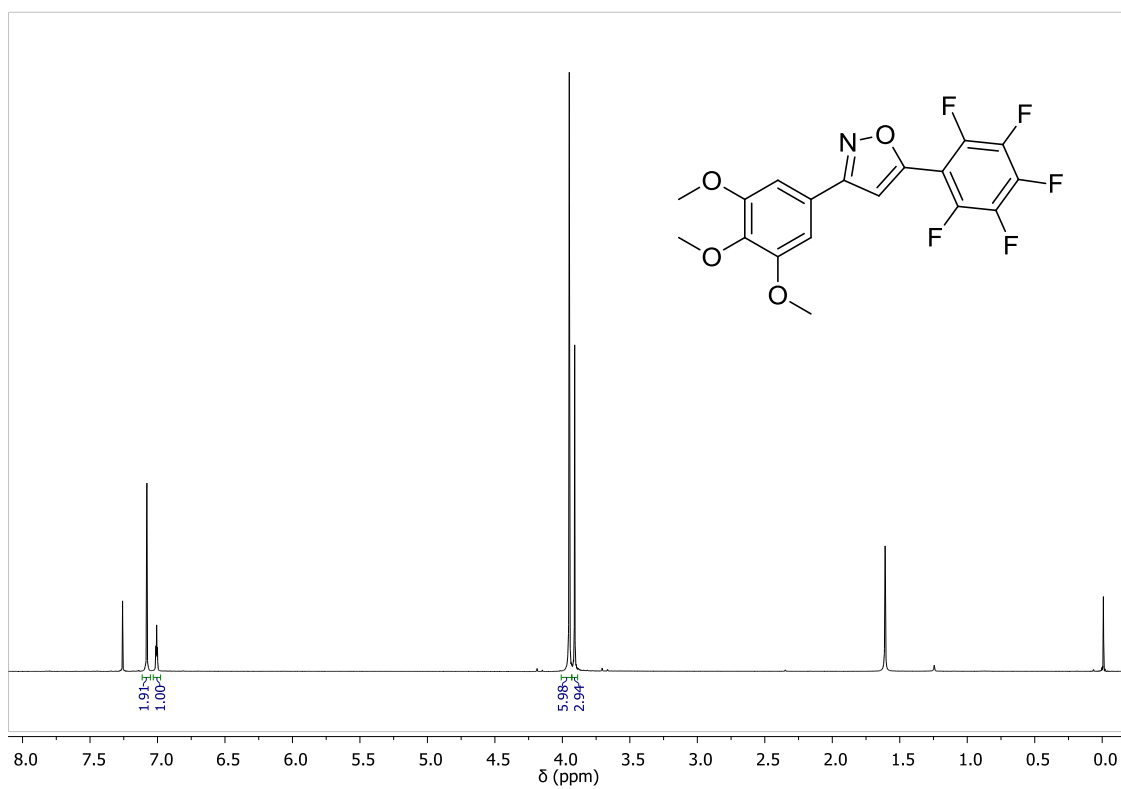
Anexo 73 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 17c.



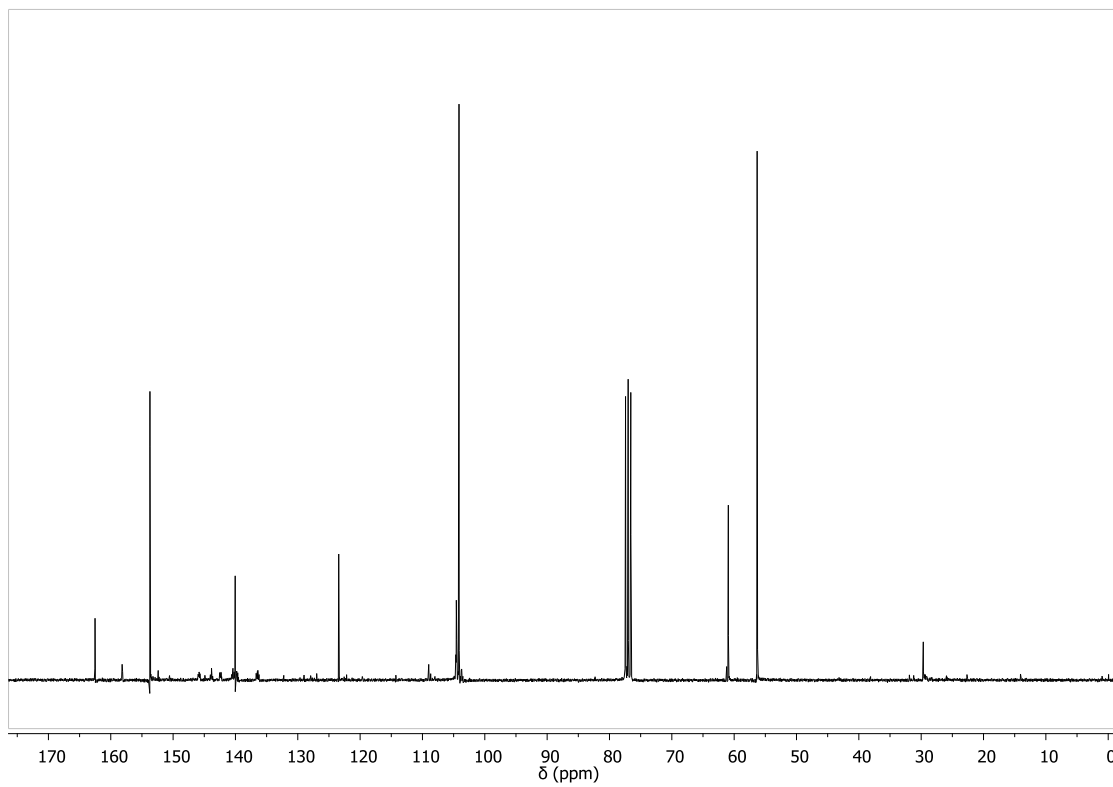
Anexo 74 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 17d.



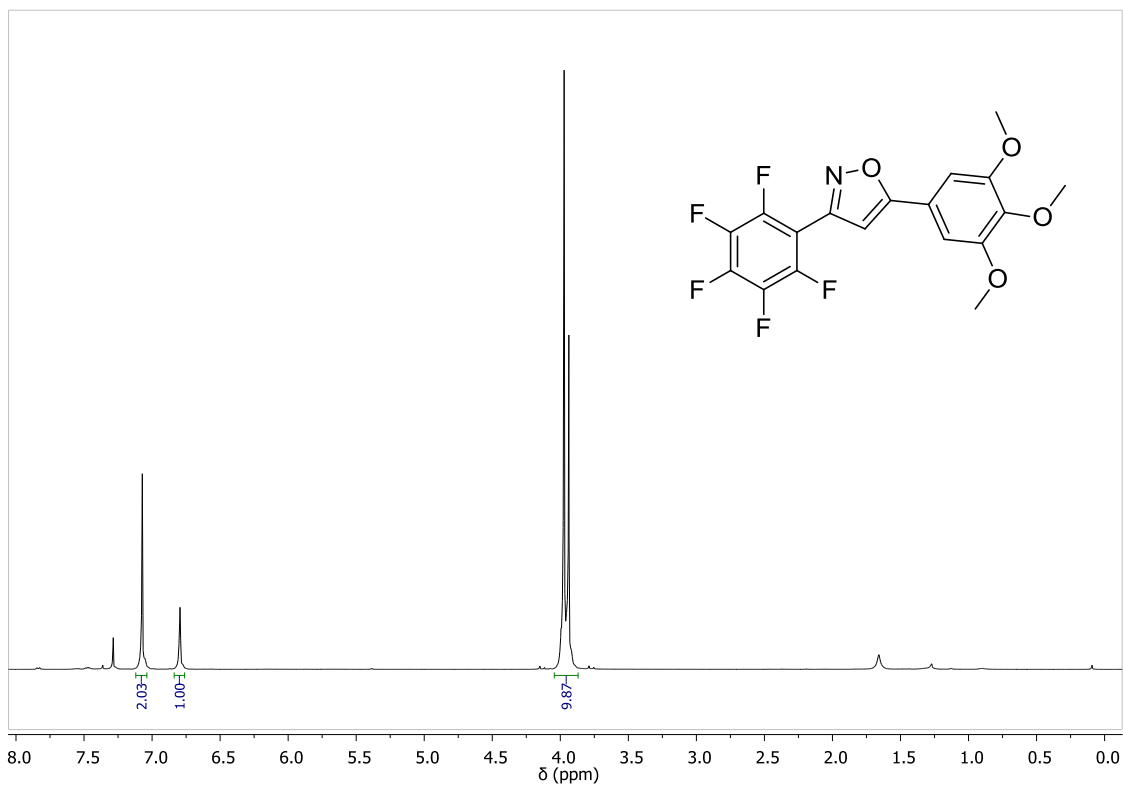
Anexo 75 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 17d.



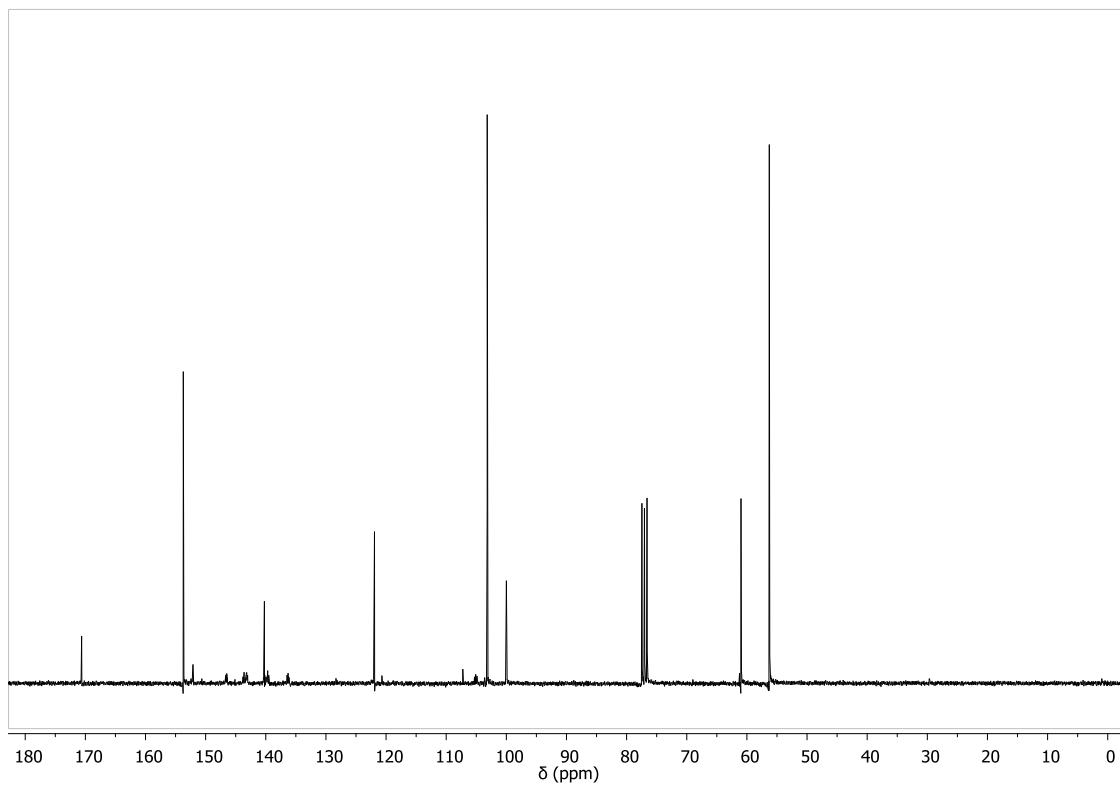
Anexo 76 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 17e.



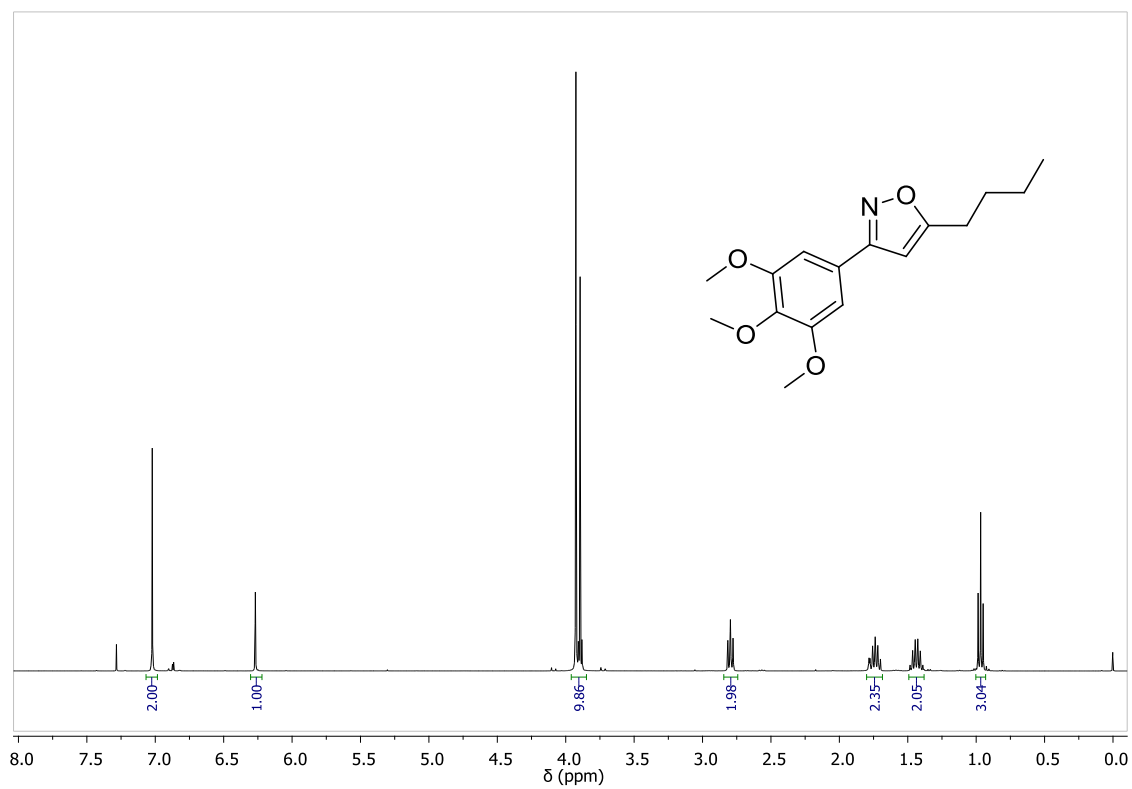
Anexo 77 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto 17e.



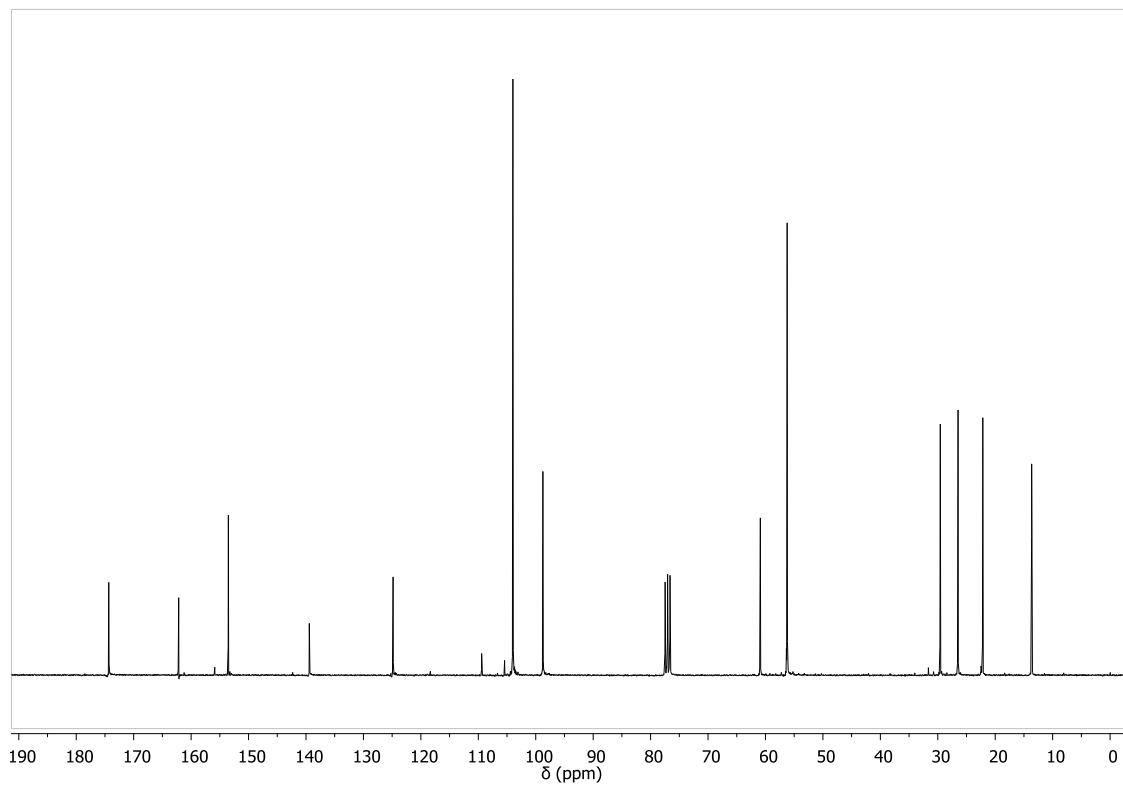
Anexo 78 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 17f.



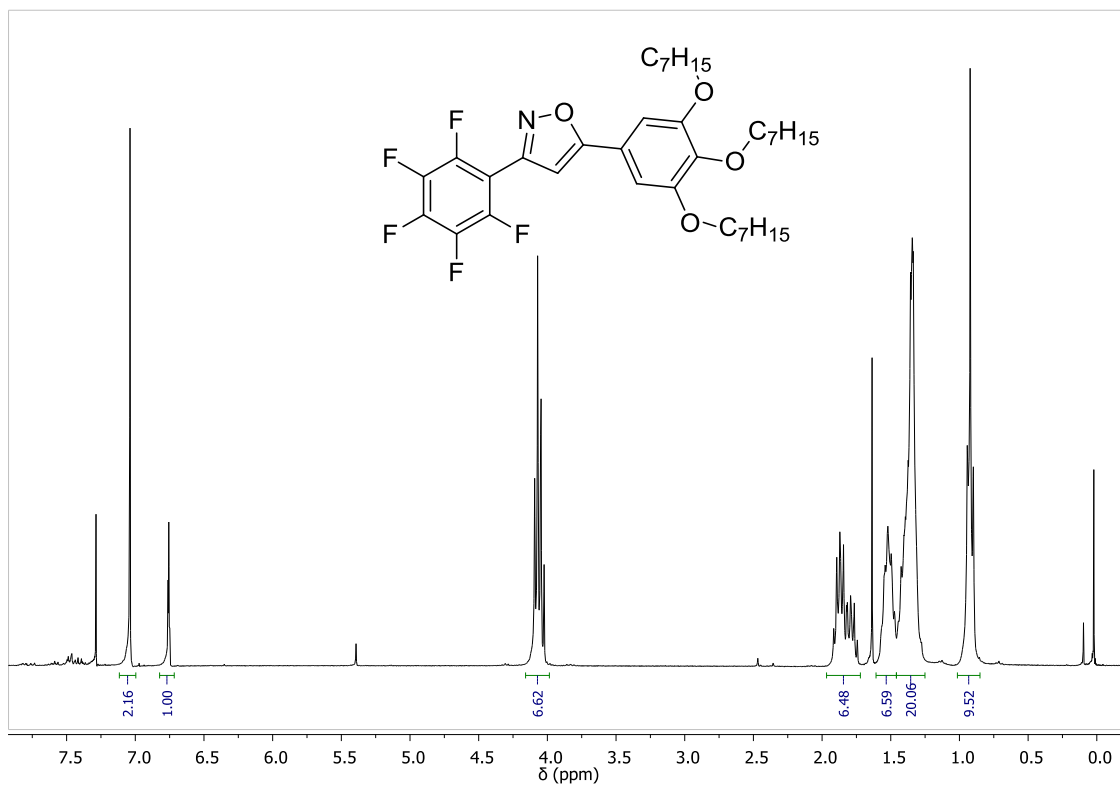
Anexo 79 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **17f**.



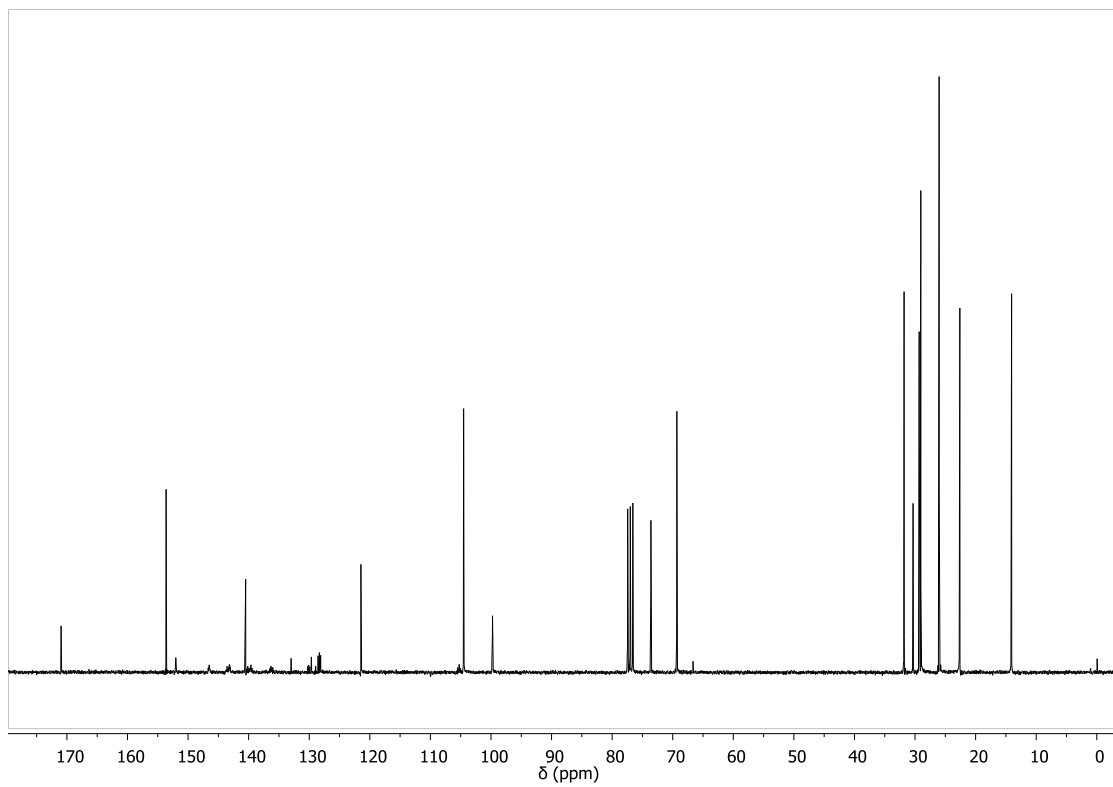
Anexo 80 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **17g**.



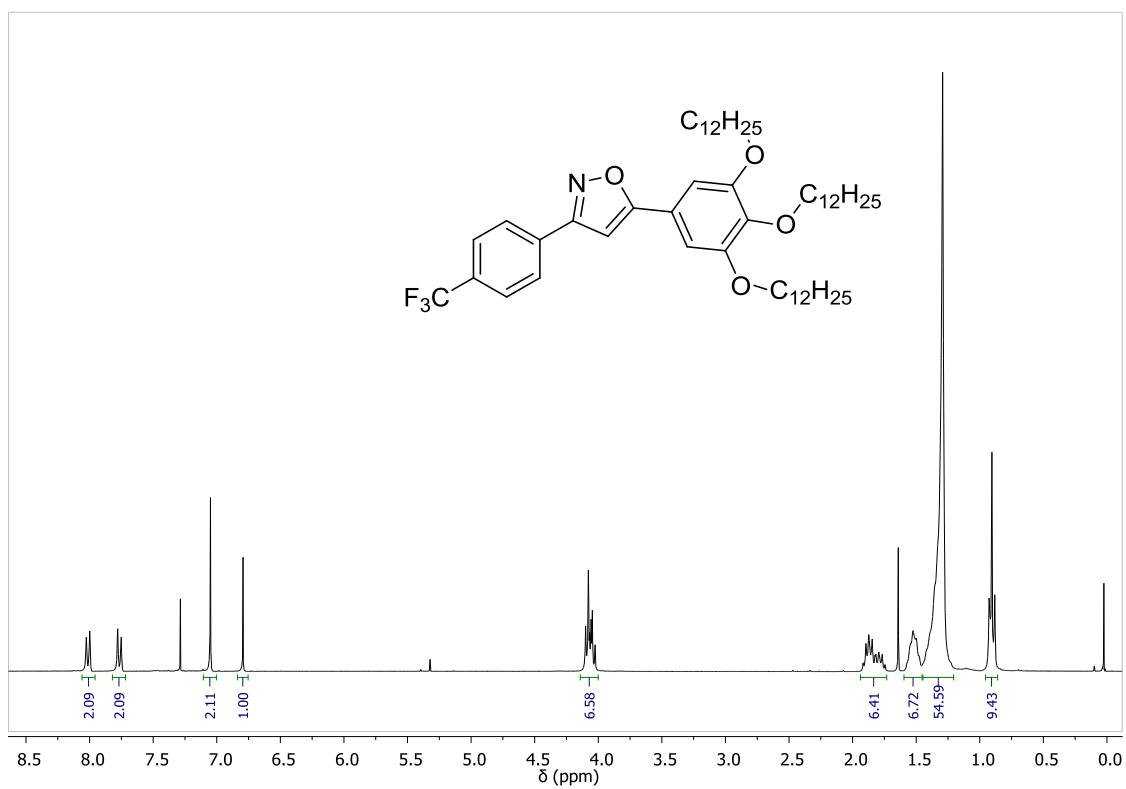
Anexo 81 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 17g.



Anexo 82 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 17h.

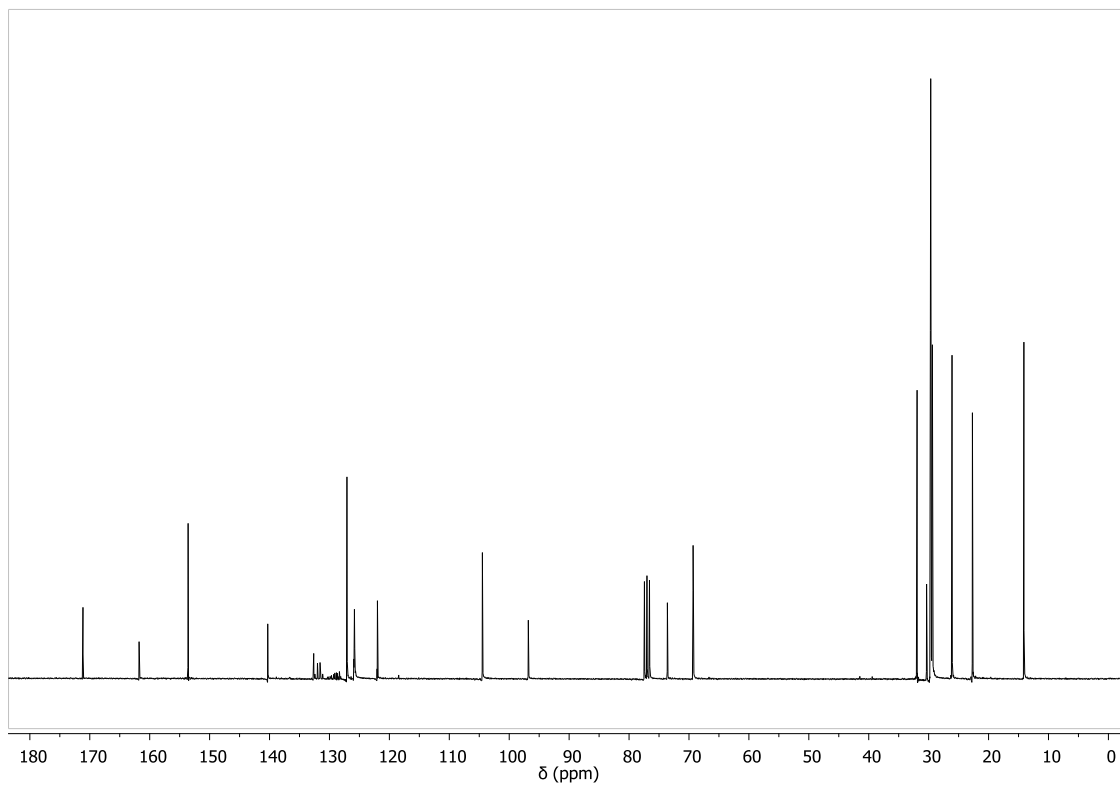


Anexo 83 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 17h.

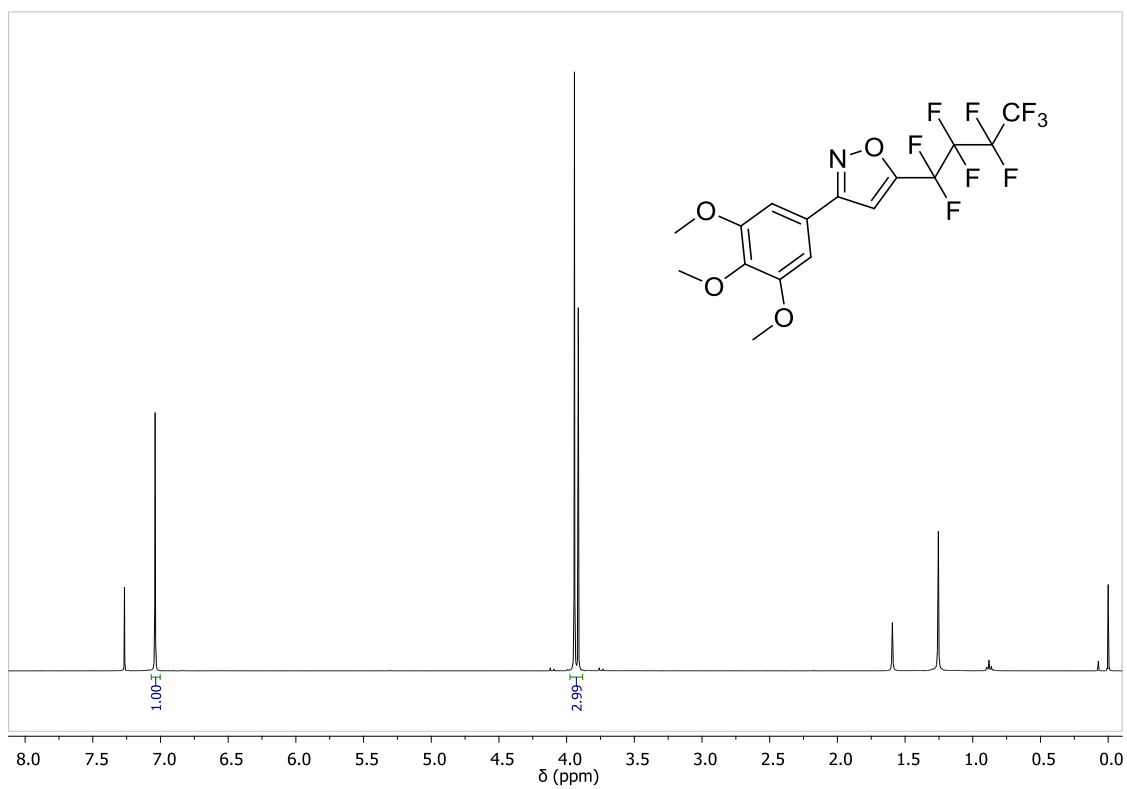


Anexo 84 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 17i.

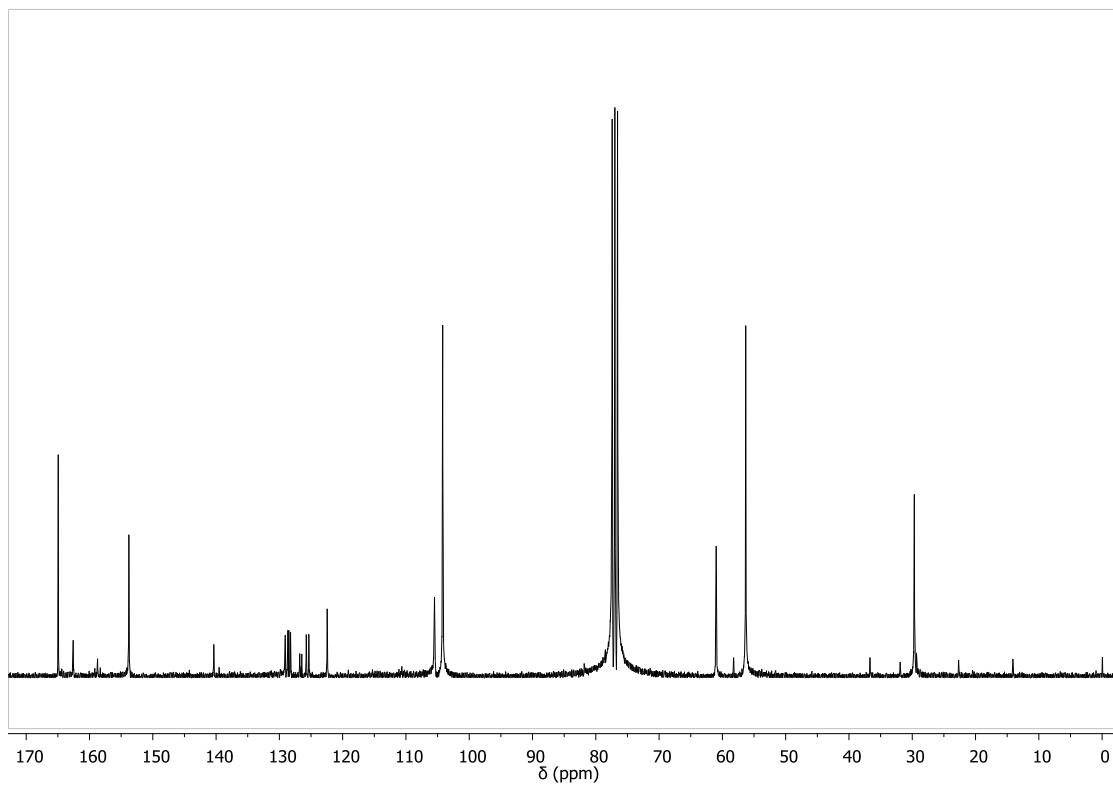




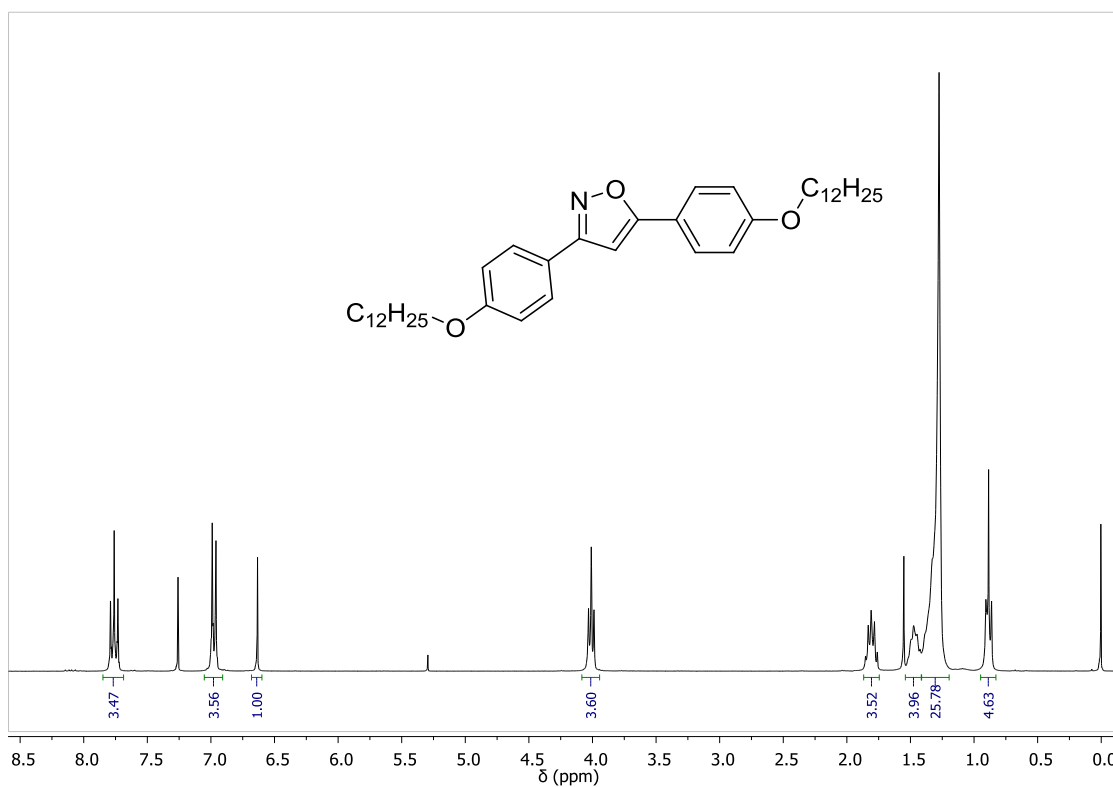
Anexo 85 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 17i.



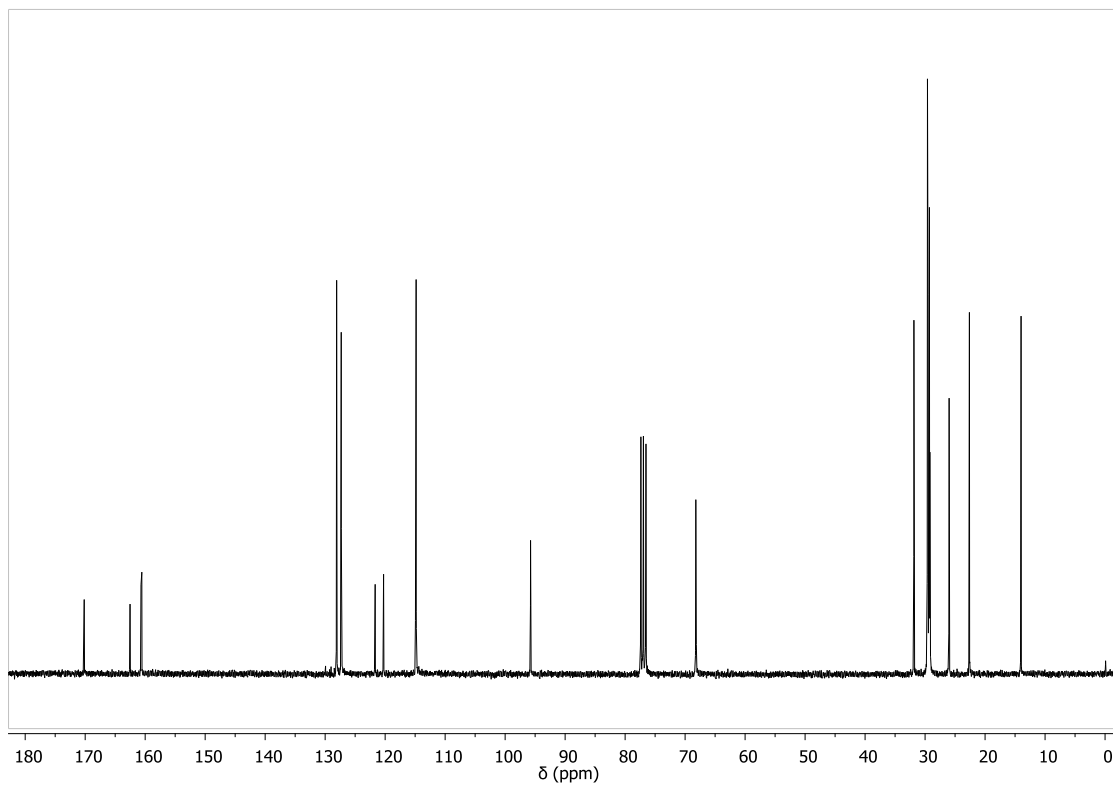
Anexo 86 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 17j.



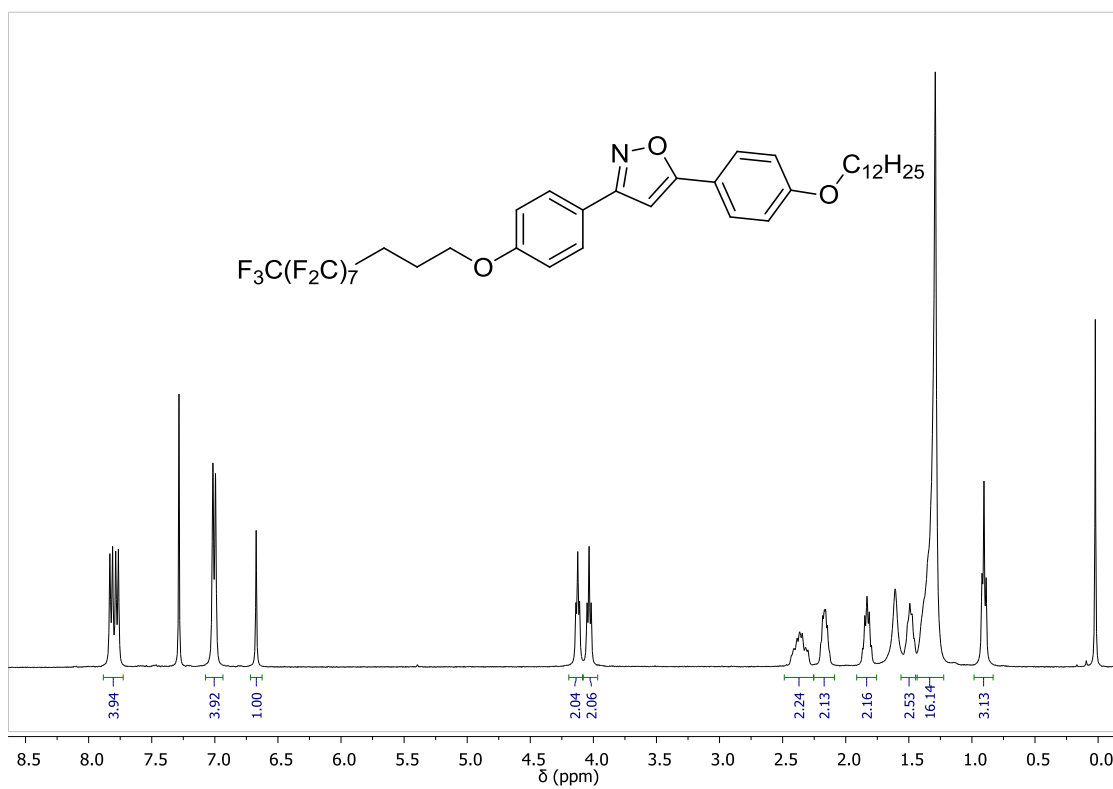
Anexo 87 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 17j.



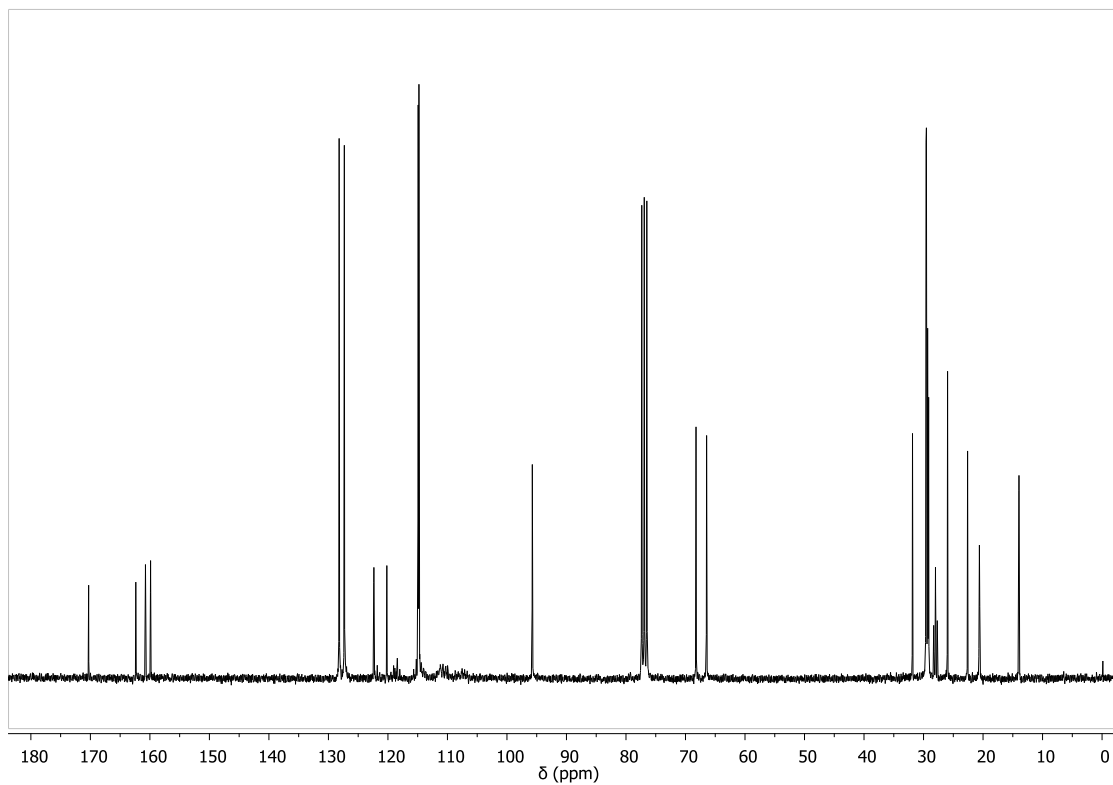
Anexo 88 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 17k.



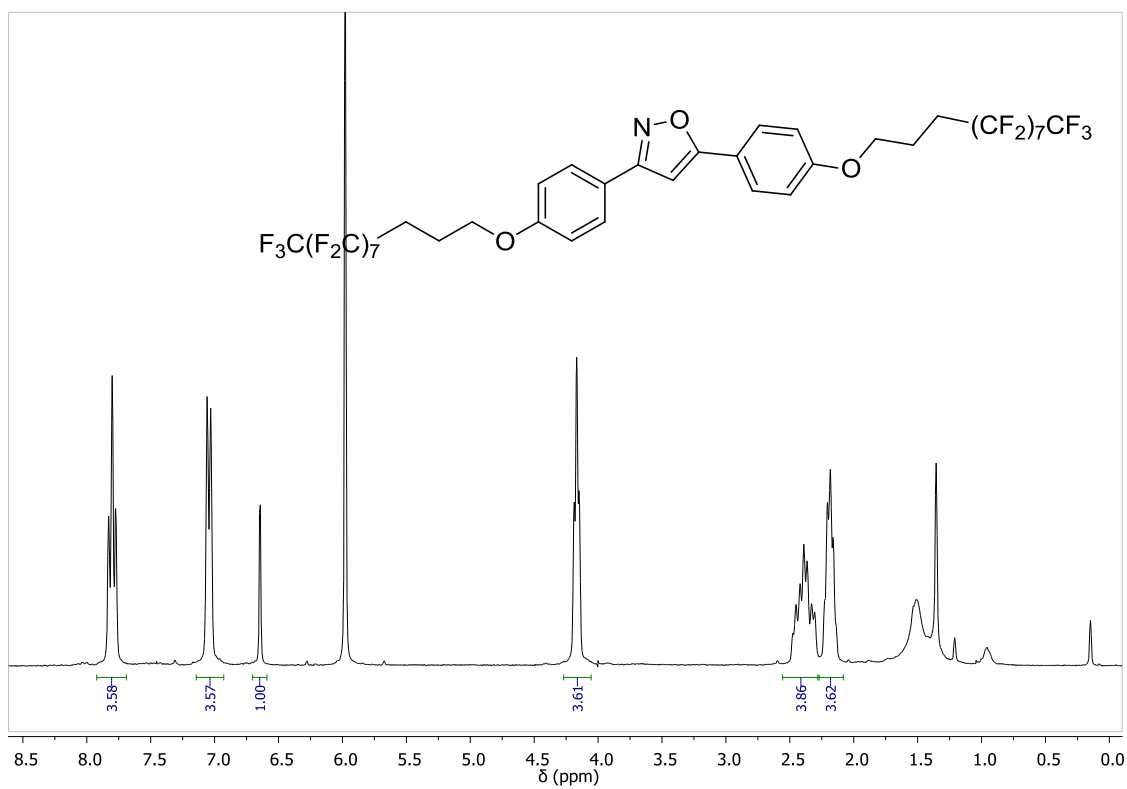
Anexo 89 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 17k.



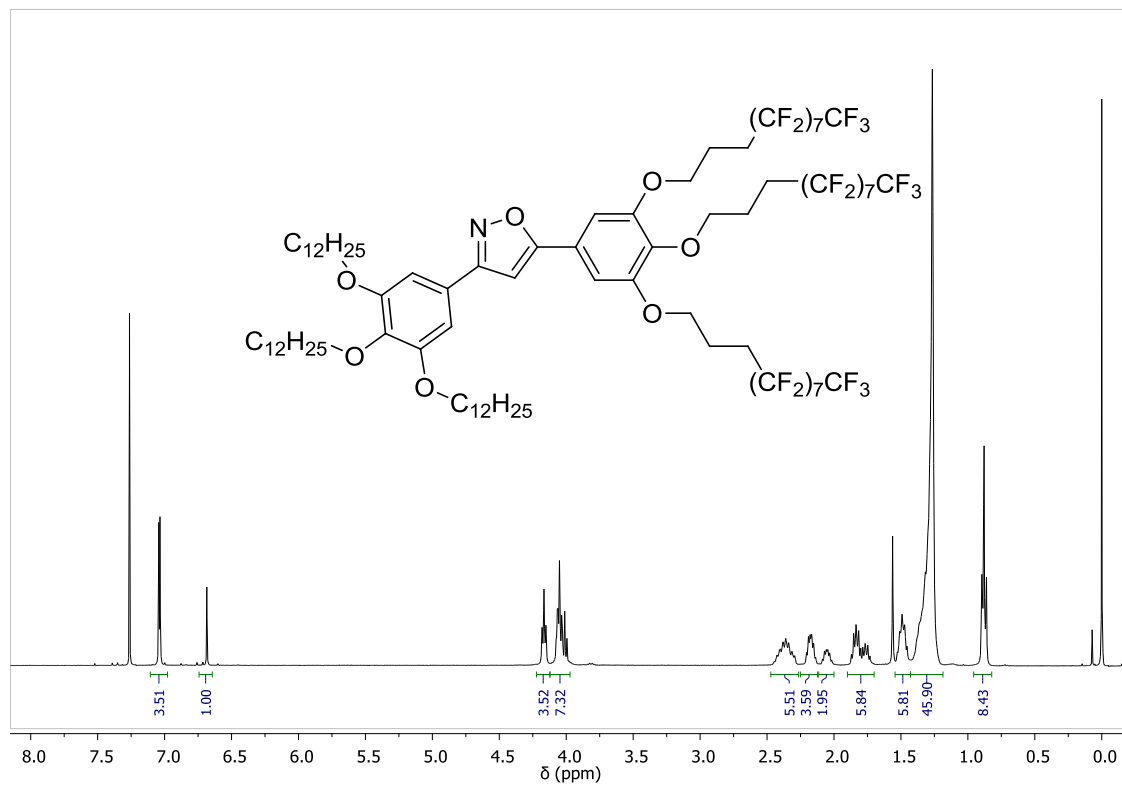
Anexo 90 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 17l.



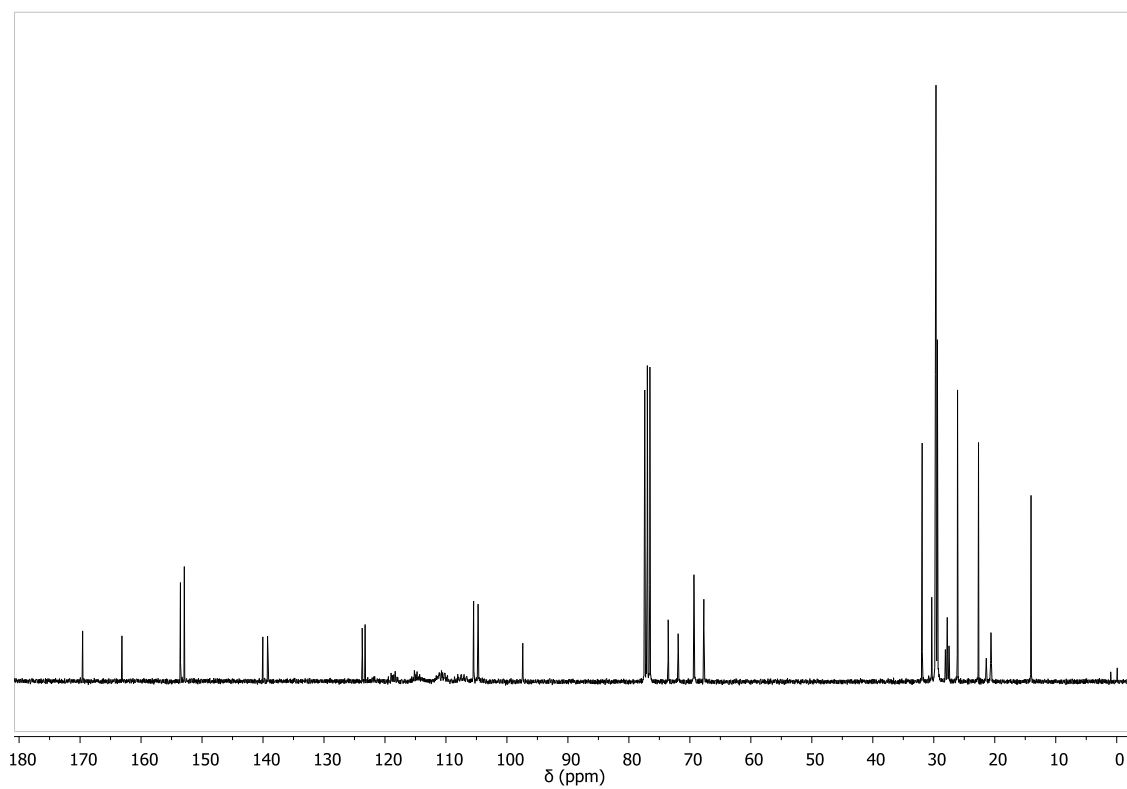
Anexo 91 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **17l**.



Anexo 92 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ , 120 °C) do composto **17m**.

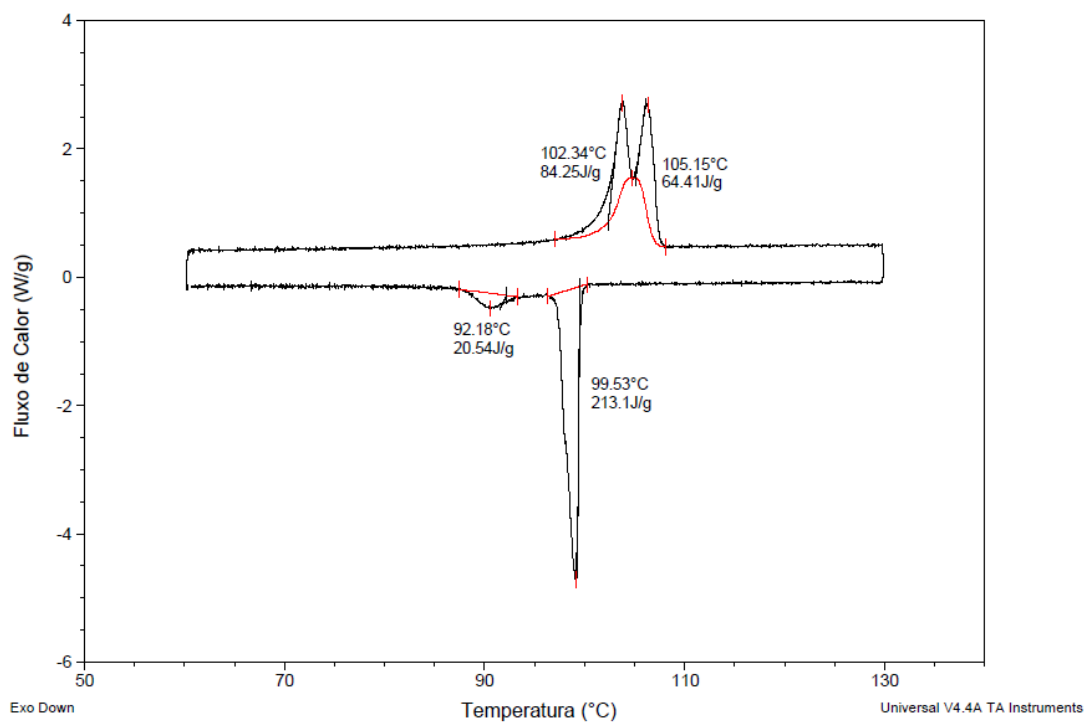


Anexo 93 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 17n.

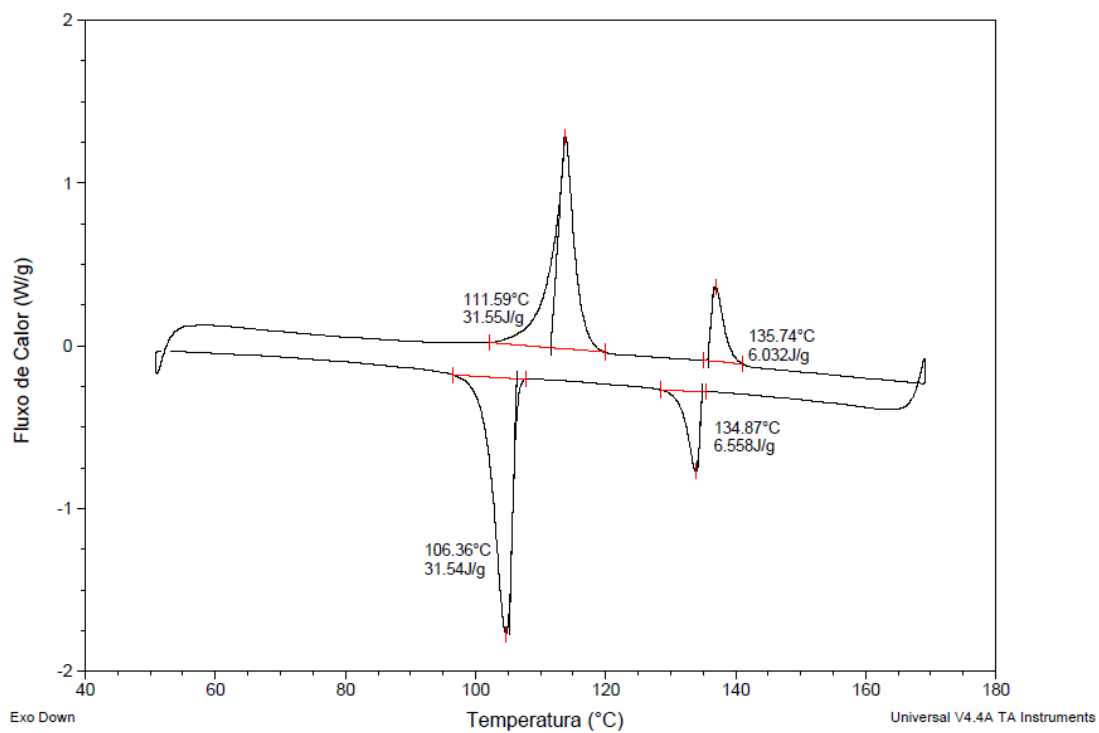


Anexo 94 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto 17n.

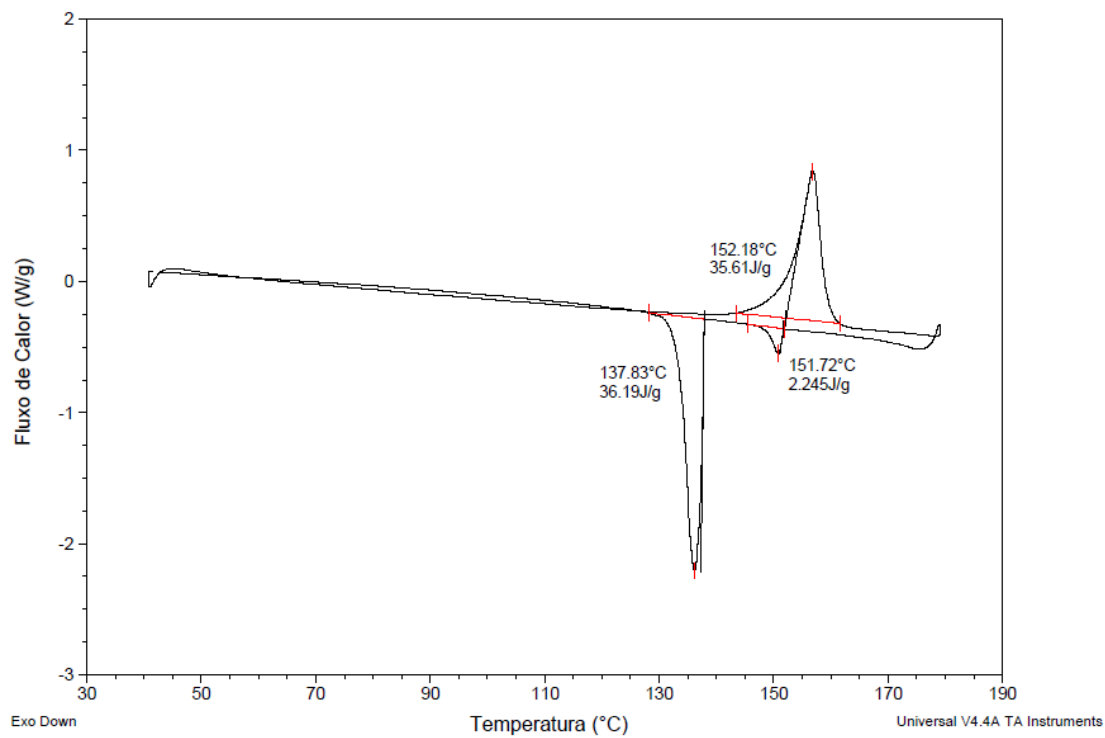
## 6.7 TERMOGRAMAS DE DSC



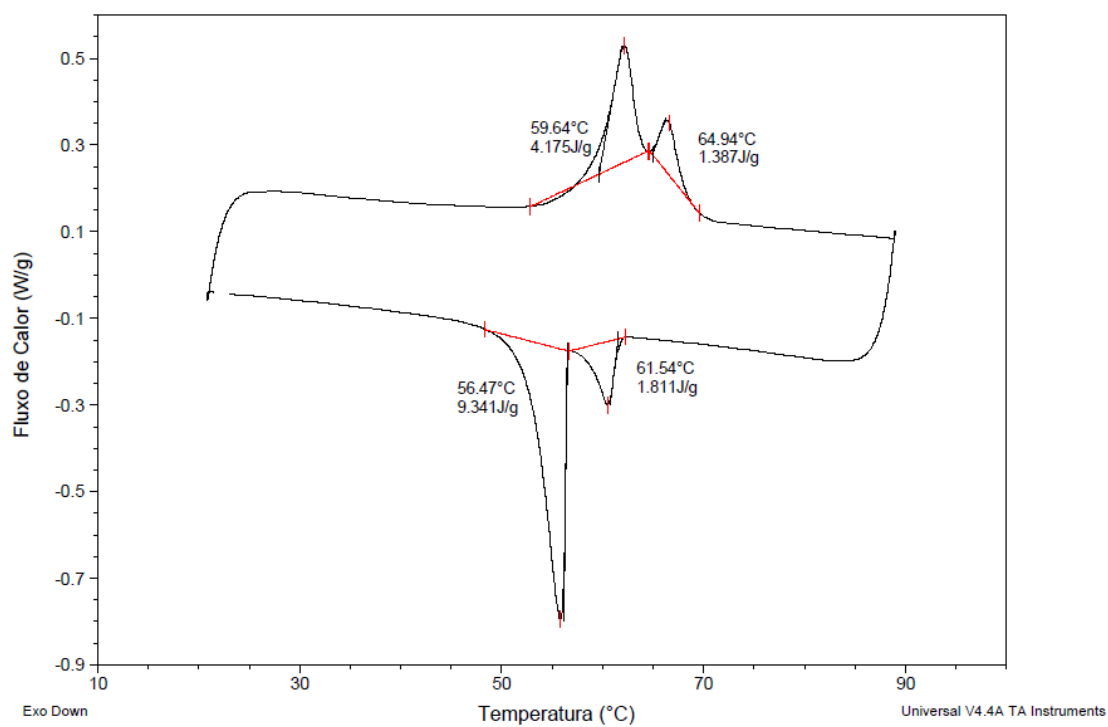
Anexo 95 - Termograma de DSC do composto 16k.



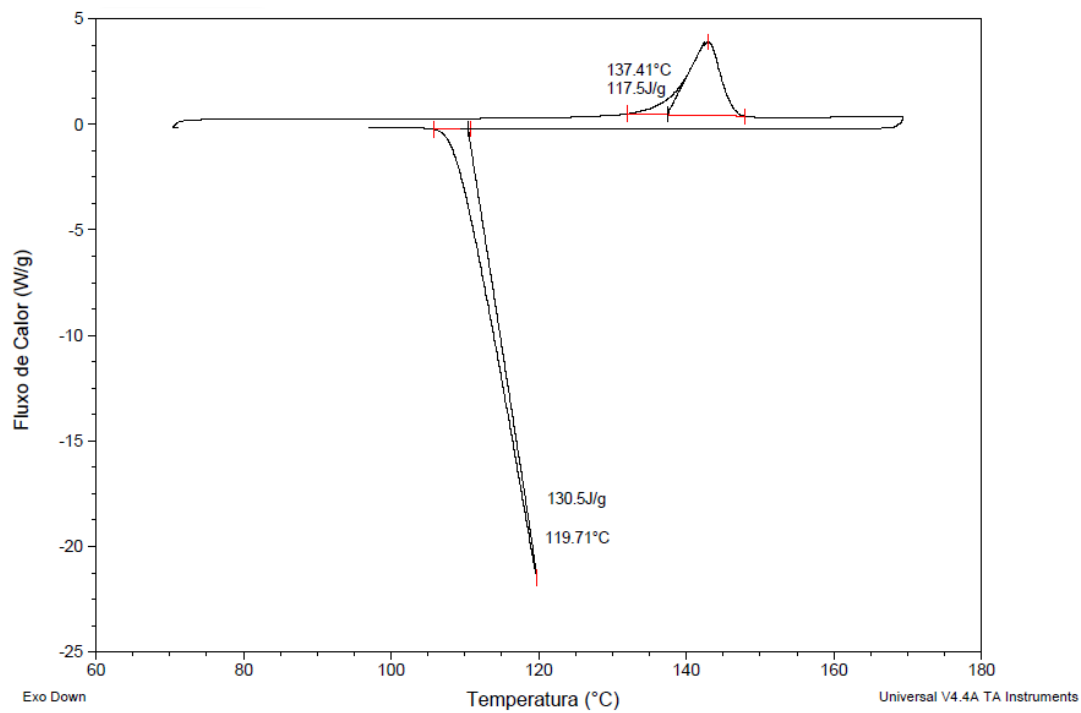
Anexo 96 - Termograma de DSC do composto 16l.



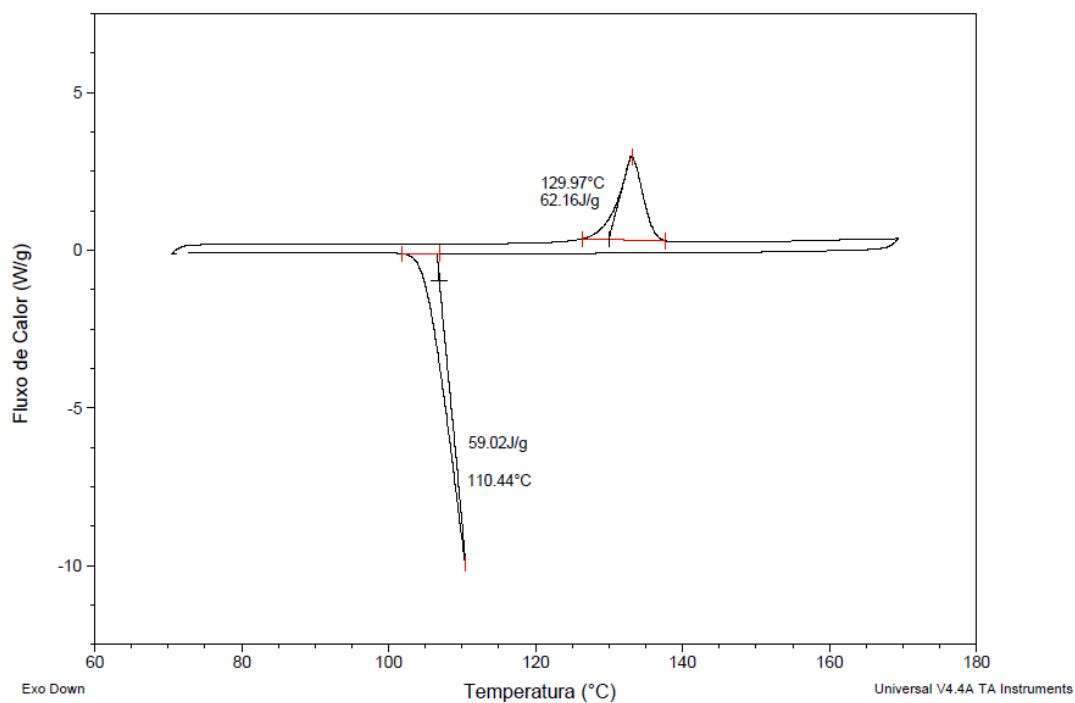
**Anexo 97 - Termograma de DSC do composto 16m.**



**Anexo 98 - Termograma de DSC do composto 16n.**

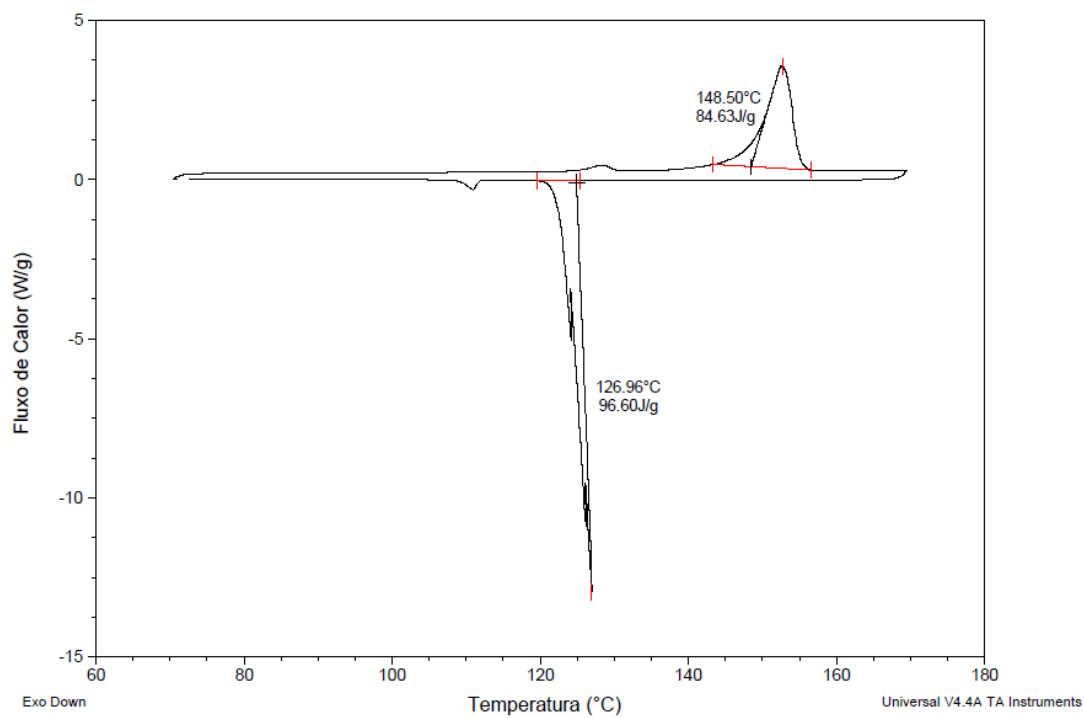


**Anexo 99** - Termograma de DSC do composto **17a**.

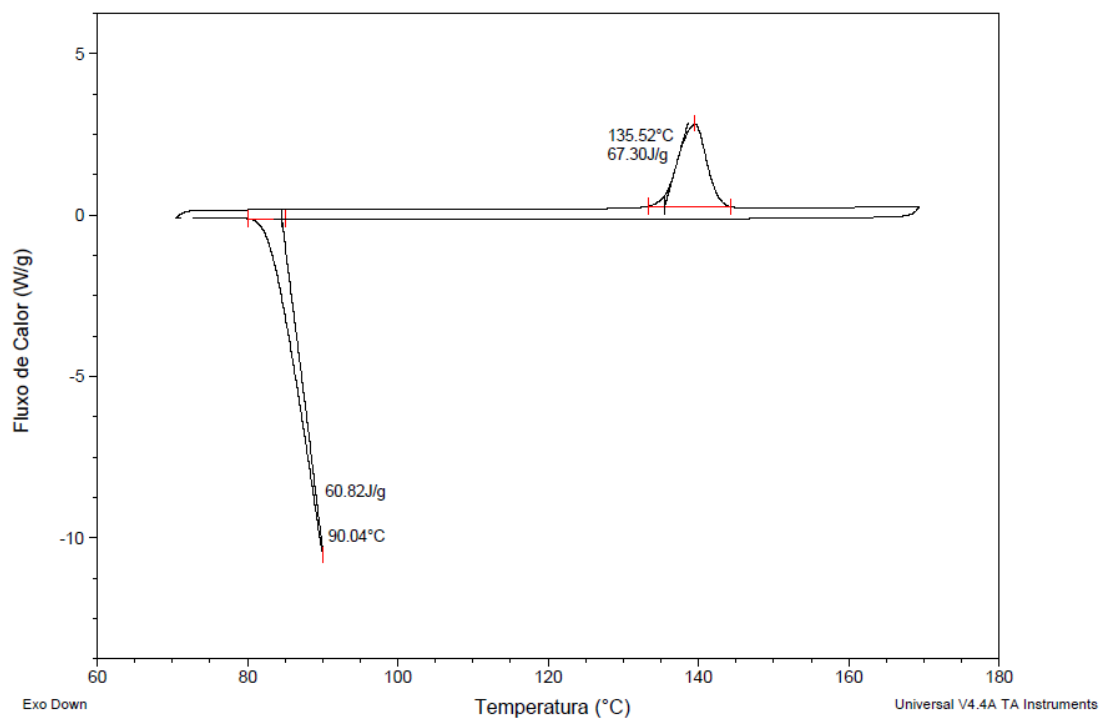


**Anexo 100** - Termograma de DSC do composto **17b**.

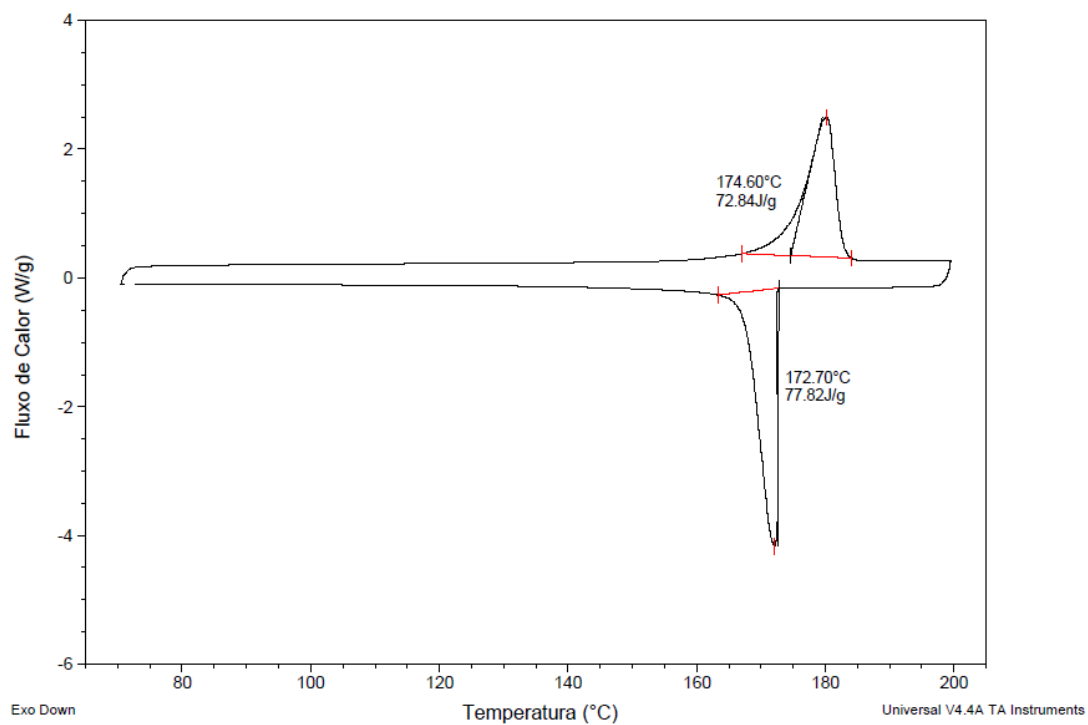




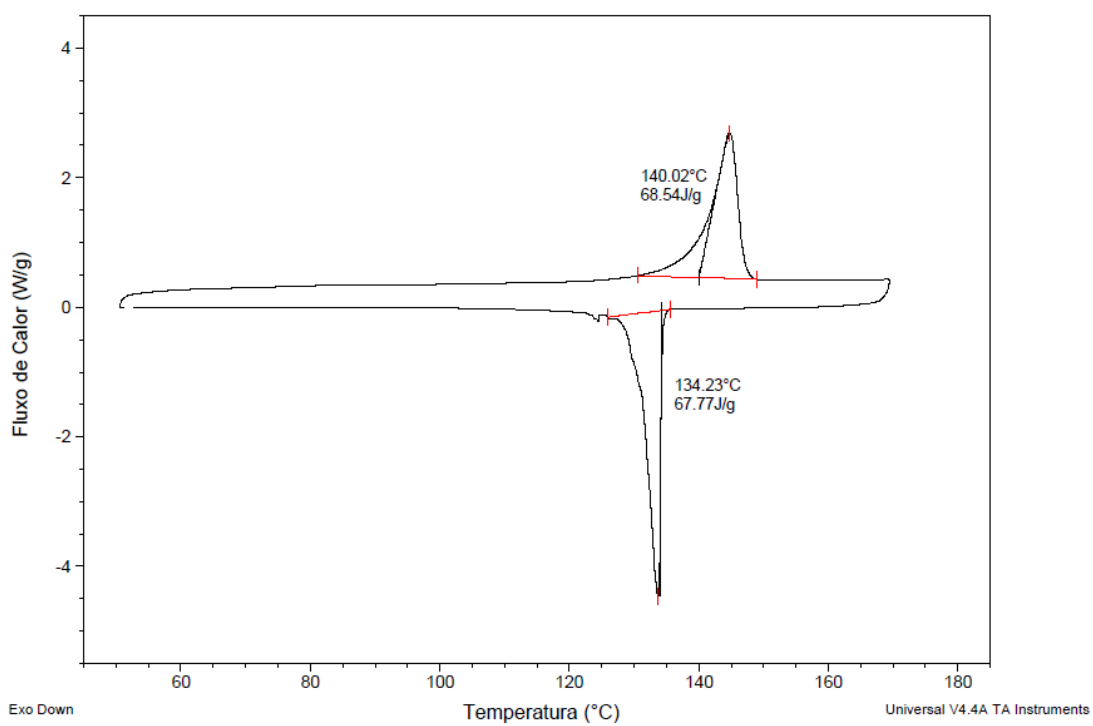
**Anexo 101 - Termograma de DSC do composto 17c.**



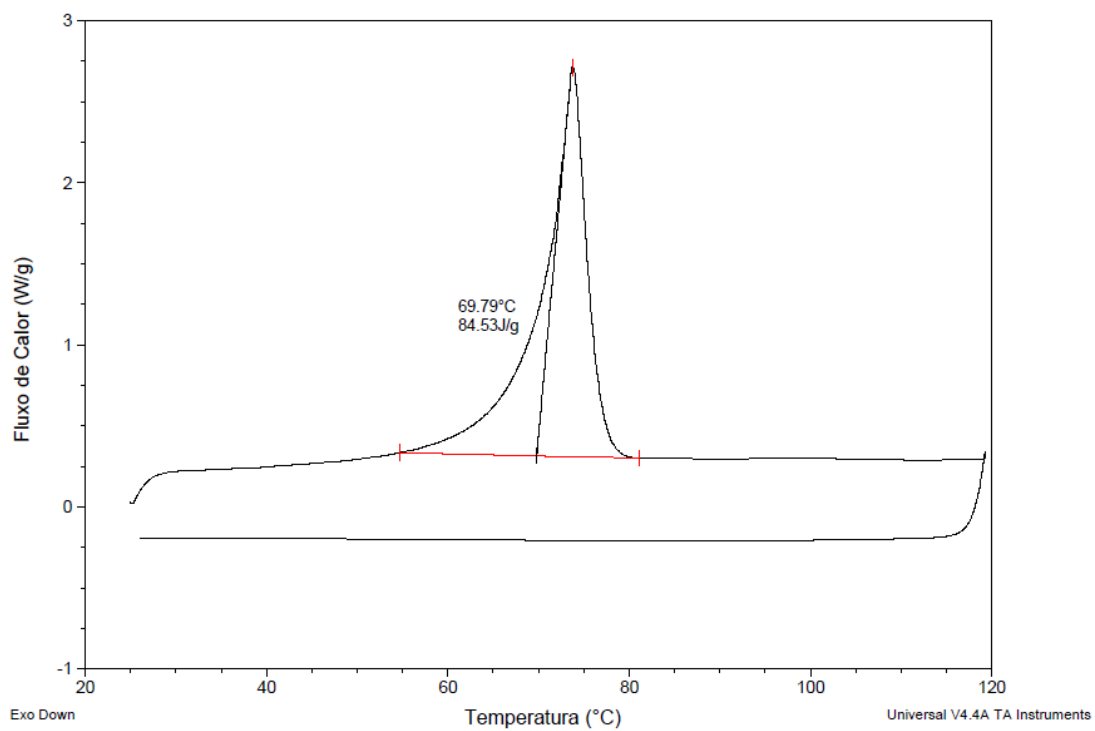
**Anexo 102 - Termograma de DSC do composto 17d.**



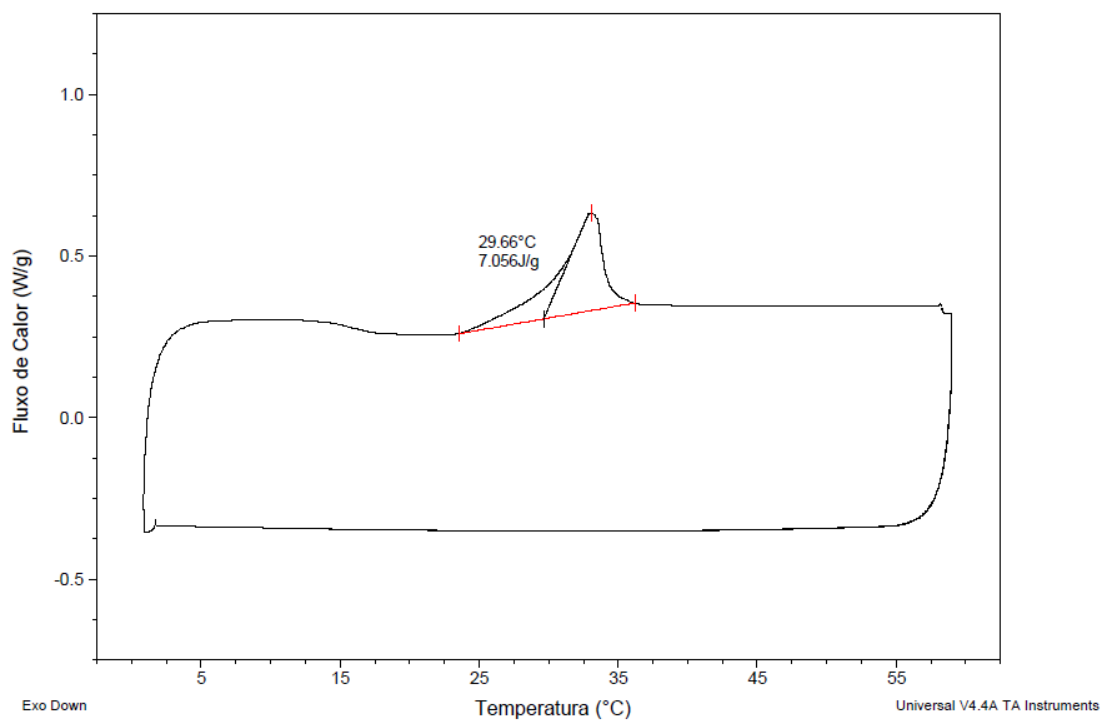
**Anexo 103 - Termograma de DSC do composto 17e.**



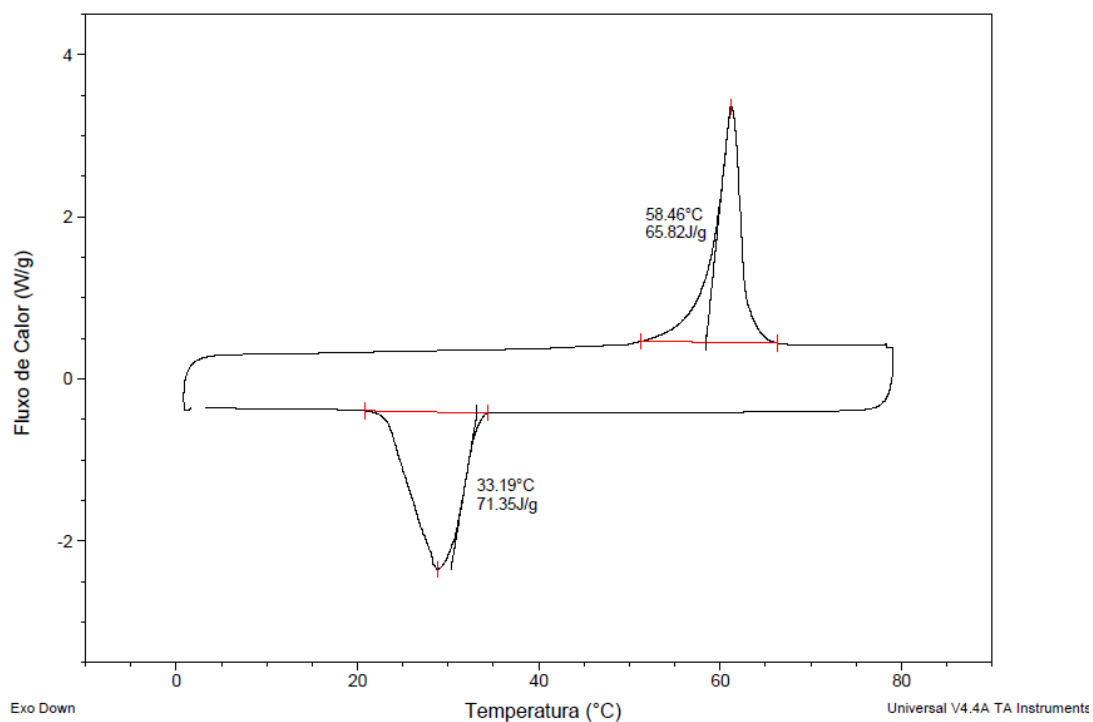
**Anexo 104 - Termograma de DSC do composto 17f.**



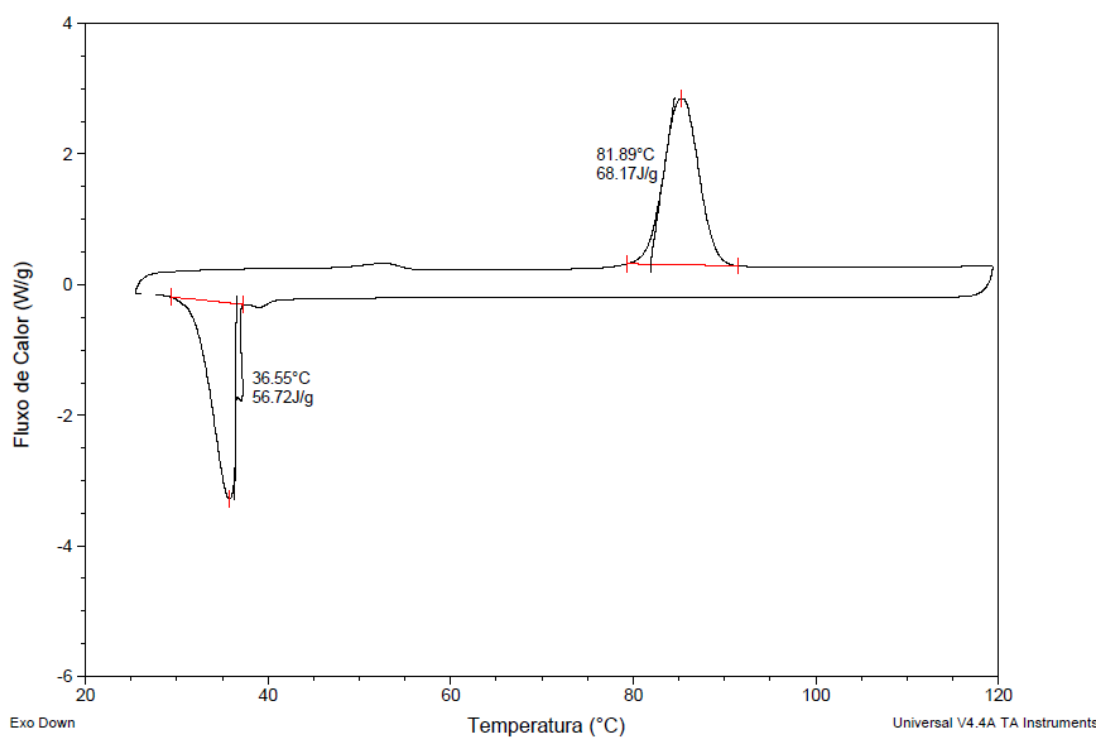
**Anexo 105 - Termograma de DSC do composto 17g.**



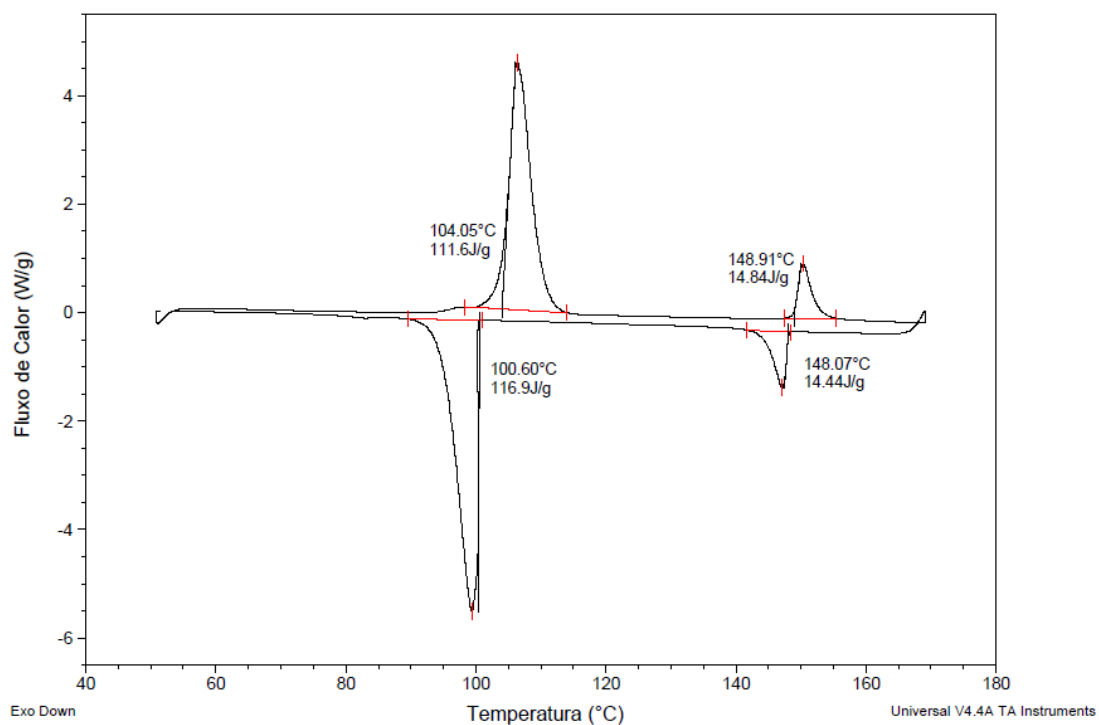
**Anexo 106 - Termograma de DSC do composto 17h.**



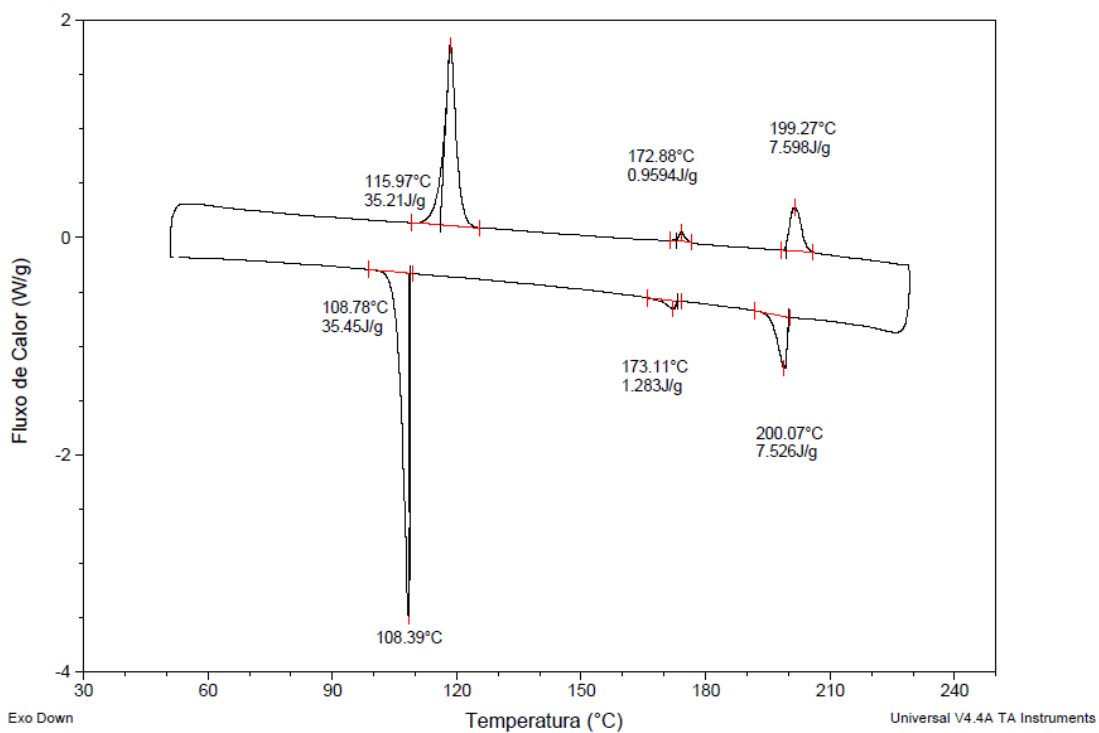
**Anexo 107 - Termograma de DSC do composto 17i.**



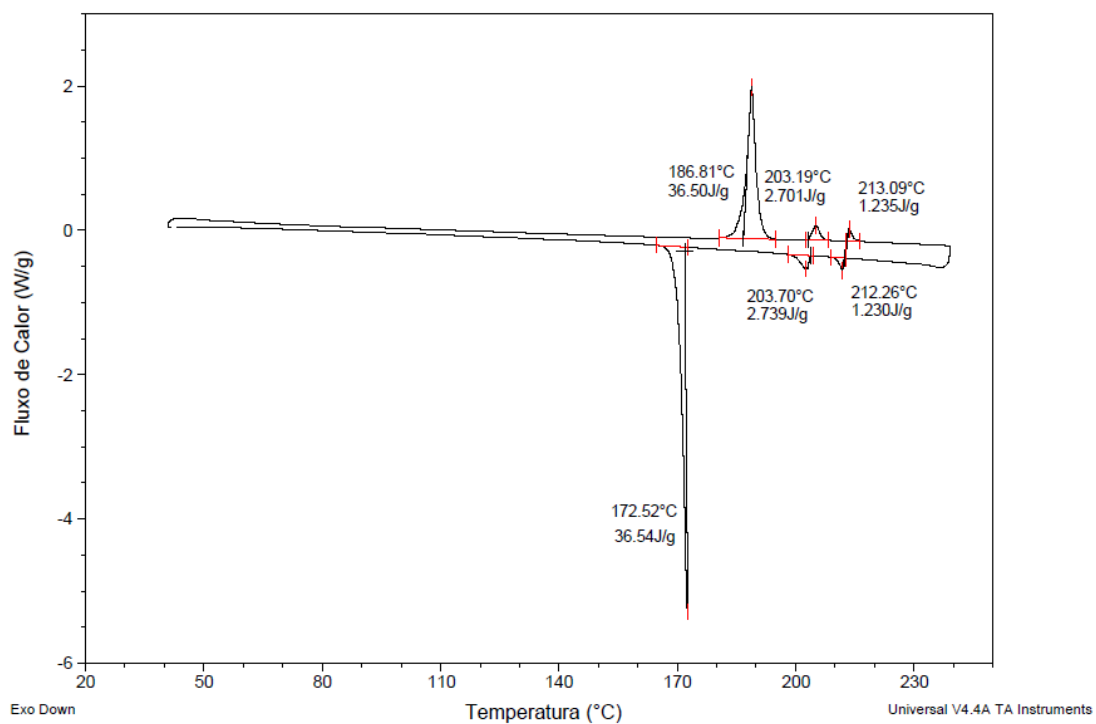
**Anexo 108 - Termograma de DSC do composto 17j.**



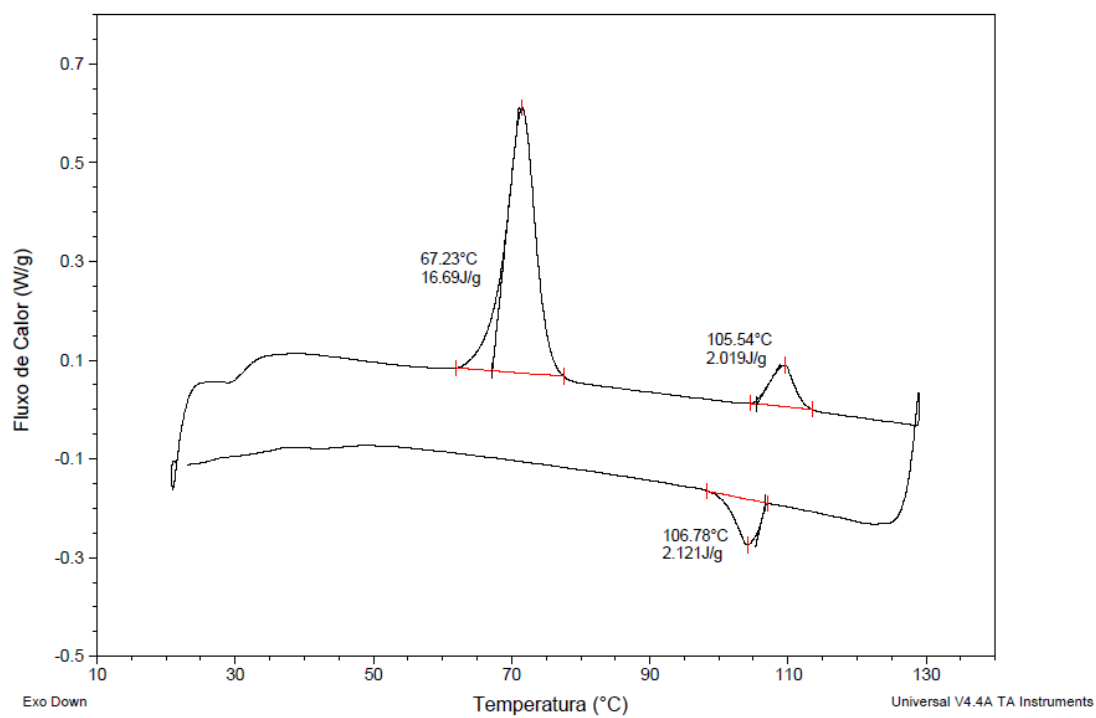
Anexo 109 - Termograma de DSC do composto 17k.



Anexo 110 - Termograma de DSC do composto 17l.

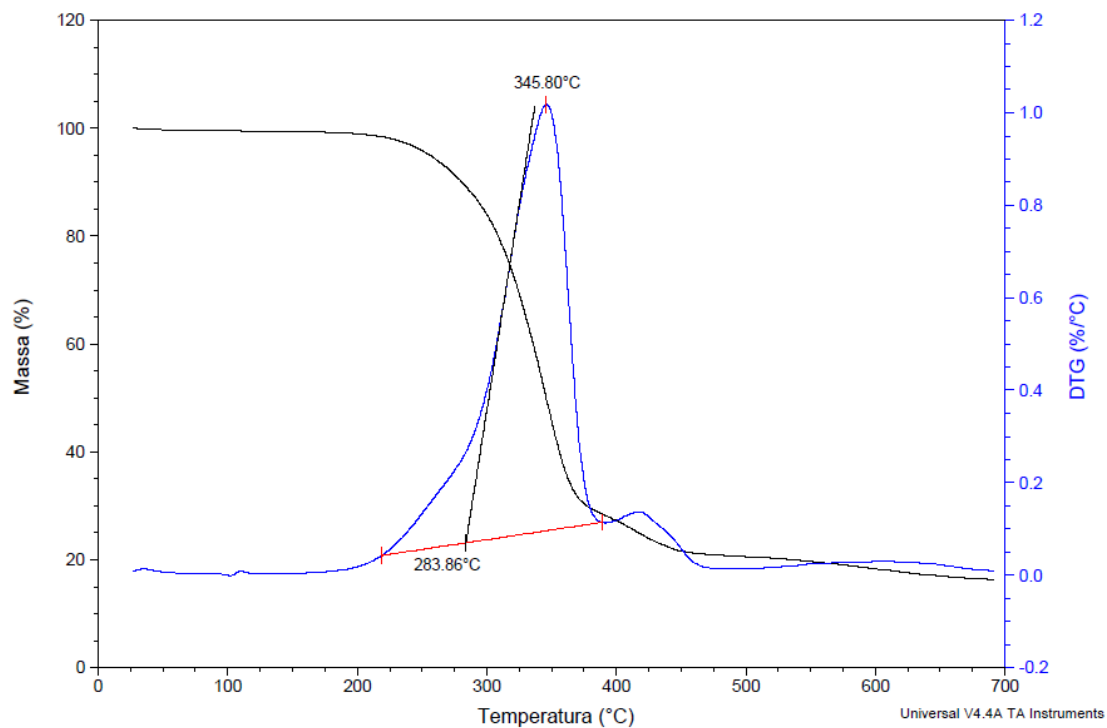


**Anexo 111 - Termograma de DSC do composto 17m.**

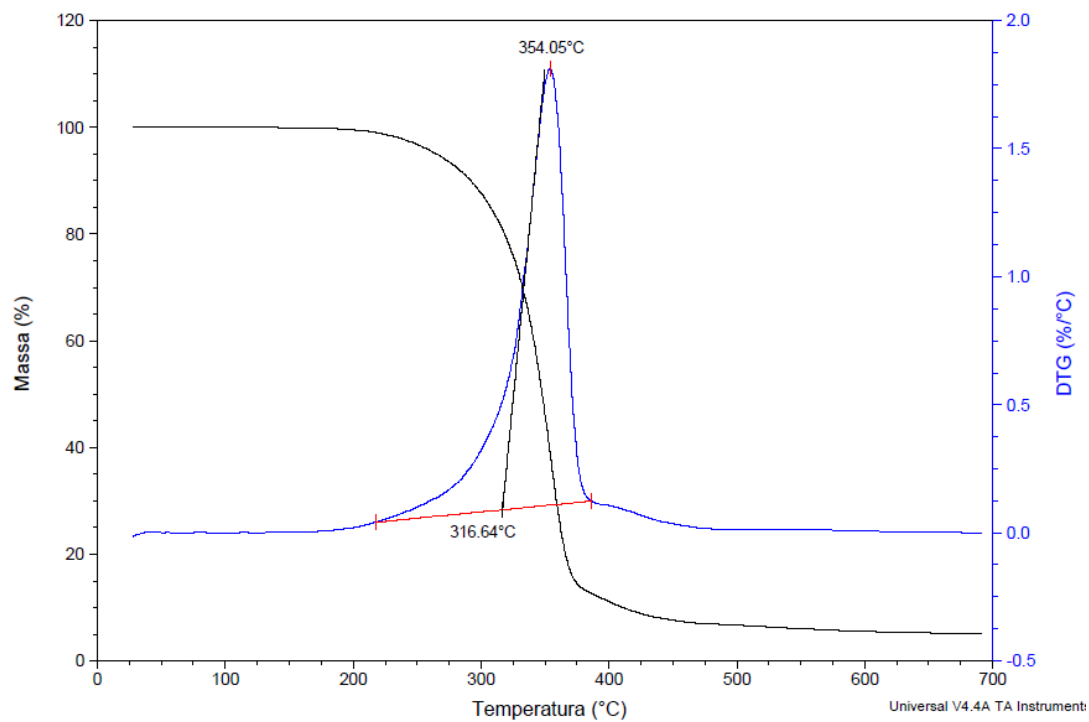


**Anexo 112 - Termograma de DSC do composto 17n.**

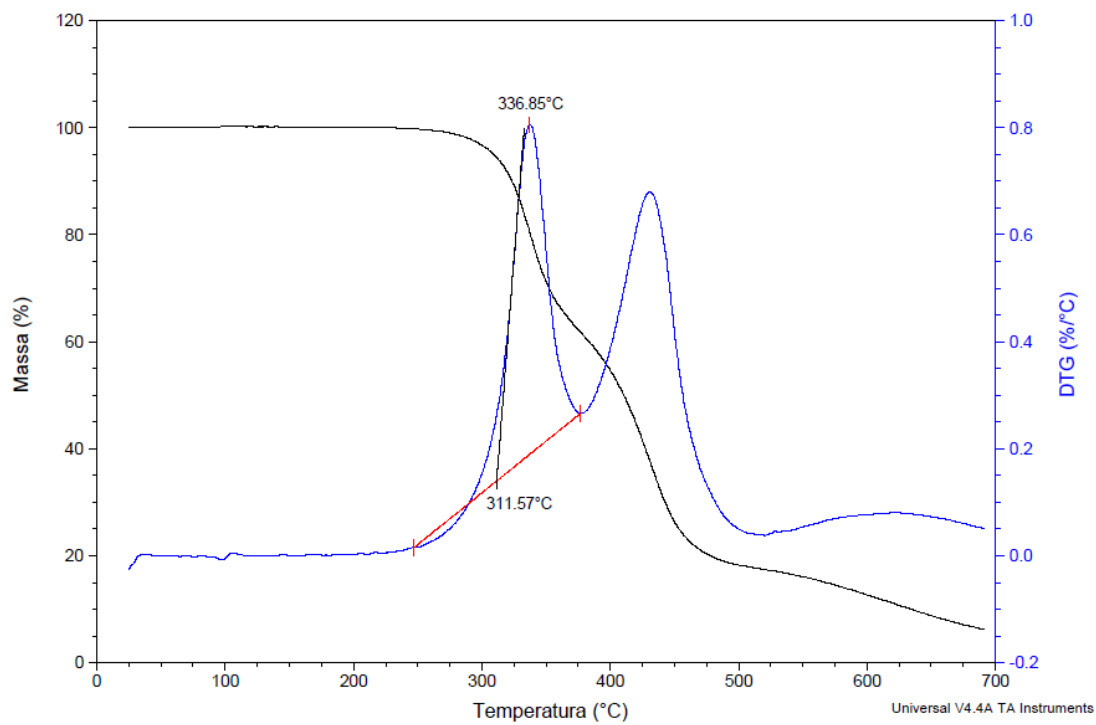
## 6.8 CURVAS TERMOGRAVIMÉTRICAS



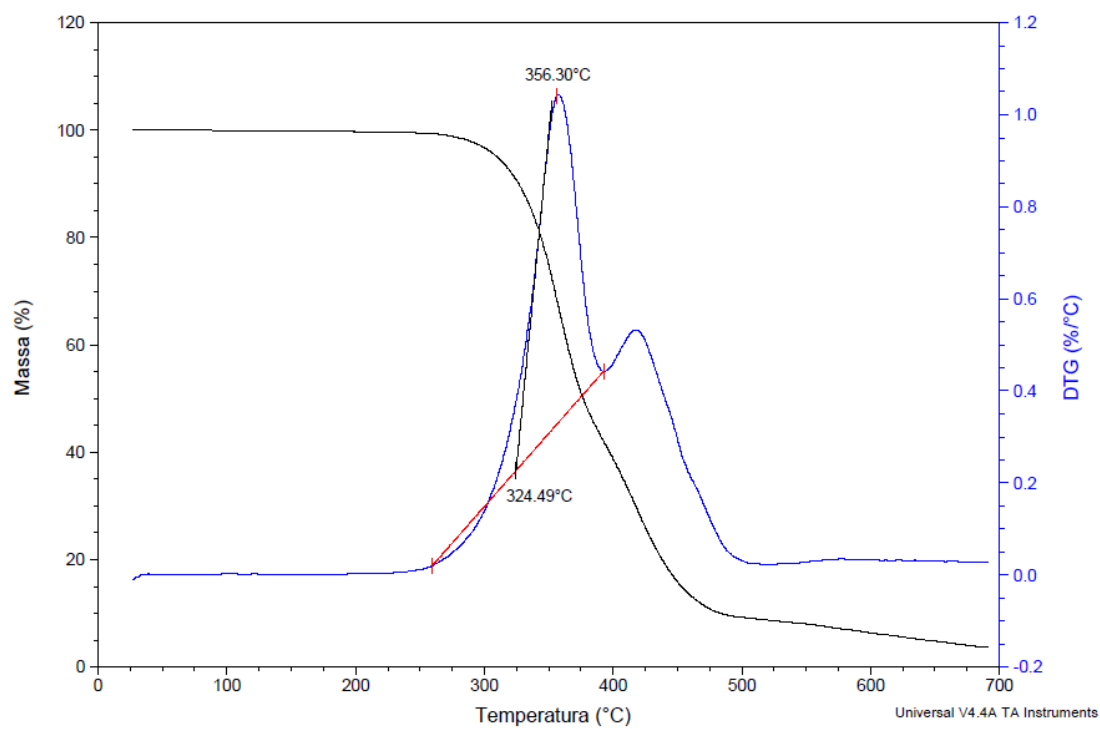
Anexo 113 - Curvas termogravimétricas da isoxazolina **16k**. TGA (preto) e DTG (azul).



Anexo 114 - Curvas termogravimétricas da isoxazolina **16l**. TGA (preto) e DTG (azul).

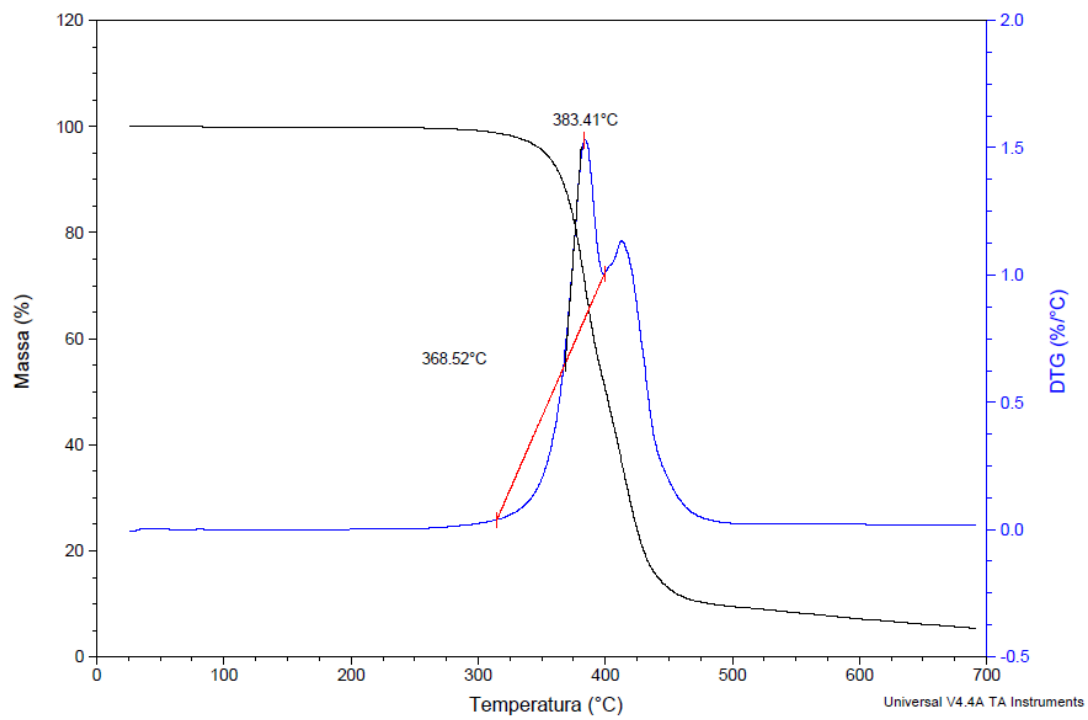


Anexo 115 - Curvas termogravimétricas do isoxazol 17k. TGA (preto) e DTG (azul).



Anexo 116 - Curvas termogravimétricas do isoxazol 17l. TGA (preto) e DTG (azul).





**Anexo 117** - Curvas termogravimétricas do isoxazol **17n**. TGA (preto) e DTG (azul).