



# Reações Pericíclicas na Síntese de Novos Cristais Líquidos

*Luma Fritsch*

Tese de doutorado em Química, ramo de especialização de Síntese Orgânica,  
orientada pelo Professor Doutor Aloir Antonio Merlo e apresentada ao PPGQ do  
Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, maio de 2020.

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

LUMA FRITSCH

REAÇÕES PERICÍCLICAS NA SÍNTESE DE NOVOS CRISTAIS LÍQUIDOS

Tese apresentada como requisito  
parcial para obtenção do grau de  
Doutora em Química.

Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo

Orientador

Porto Alegre, maio de 2020.

A presente Tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre agosto de 2015 e maio de 2020, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob orientação do Professor Doutor Aloir Antonio Merlo. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutora em Química pela seguinte banca examinadora:

#### Comissão examinadora

---

Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Juliana Maria Forain Miolo Schneider

---

Prof. Dr Ricardo F. Affeldt

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Angélica Venturini Moro

---

Prof. Dr. Cesar Liberato Petzhold

“The most important skill is the ability to write. There is little difference between writing and thinking (at least verbal thinking) -- so, to write is to think. To think is to avoid obstacles and capitalize on opportunity. To think is to set things straight.

To think is to convince and explain. What you write, you remember. (...)

To write well, you need first to know what you are talking about. Thus, you have to

do your research. To do that, you have to know how to read, what to read, and

where to find it. Then you have to be able to generate information, so that your

writing is creative, and edit it, so that you separate the wheat from the chaff. Then

you have to be able to organize your argument, at the level of the word, the

sentence, the paragraph and the essay itself. If you can do that, you can organize

your thoughts and, in consequence, your brain. Then you can help organize other

brains, and other structures.

If you can write, you have power.”

Jordan Peterson



## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de deixar aqui o meu agradecimento a todos que me auxiliaram de alguma forma durante o meu doutorado:

Muito obrigada à minha família. Muito obrigada ao meu noivo Rubens Bisatto.

Muito obrigada ao meu professor orientador Aloir Antonio Merlo. Muito obrigada aos meus colegas Luana, Eric, Rafaela, Luis André, Franciela, Doug, Carol, Guilherme, Juliana, Nayla, Leonardo, Fernanda, Gabriel e Itamar. Muito obrigada ao professor Vladimir Lavayen.

Muito obrigada a todos os professores do PPGQ da UFRGS. Muito obrigada a toda equipe do laboratório de Ressonância Magnética Nuclear, em especial à Joyce C. Espíndola e ao Professor Francisco P. dos Santos. Muito obrigada à equipe do Lamat, em especial ao Júlio Vagheti. Muito obrigada a todos os técnicos do Instituto de Química da UFRGS.

Muito obrigada à Universidade de York, ao professor John W. Goodby, ao Steven Cowlings, e em especial ao Richard J. Mandle. Muito obrigada ao grupo de pesquisa do professor Duncan Bruce, à Rachel, ao James, ao Jordan e à Iman. Muito obrigada à Geraldine.

Muito obrigada à CAPES, ao CNPQ, à UFRGS e todos os órgãos de fomento que me auxiliaram direta ou indiretamente.

## LISTA DE TRABALHOS GERADOS

- 1) L. Fritsch, V. Lavayen, A. A. Merlo, Photochemical behaviour of Schiff base liquid crystals based on isoxazole and isoxazoline ring. A kinetic approach., *Liquid Crystals*, 2018, **45**, 1802-1812.
- 2) L. Fritsch, L. A. Baptista, I. H. Bechtold, G. Araújo, R. J. Mandle, A. A. Merlo, Isoxazoline- and Isoxazole-liquid crystalline Schiff bases: A puzzling game dictated by entropy and enthalpy effects. *Journal of Molecular Liquids*, 2020, **298**, 111750.

## PARTICIPAÇÕES EM CONGRESSOS

- 1) 39<sup>a</sup> RA SBQ. Synthesis and photophysical properties of perylene bisimides from isoxazolines and isoxazoles. 2016. (Congresso/Pôster).
- 2) 23<sup>a</sup> SBQ Sul. Síntese de novas Bases de Schiff derivadas da Isoxazolina. 2016. (Encontro/Pôster).
- 3) 1<sup>o</sup> MultiMat. Síntese de Derivados do Perileno Bisimida com o Núcleo Isoxazolínico. 2016. (Congresso/Pôster).
- 4) 14<sup>o</sup> European Conference on Liquid Crystals. Kinetic studies of hydrolysis of liquid crystalline Schiff bases and its healing through Aza Diels- Alder reaction. 2017. (Congresso/Pôster).
- 5) 42<sup>a</sup> RA SBQ. New chiral mesogens presenting high helical twisting power. 2019. (Congresso/Pôster).
- 6) 42<sup>a</sup> RA SBQ. [3,3]-Sigmatropic rearrangement of allyl aryl ether followed by [3+2]-1,3-dipolar cycloaddition applied to the synthesis of liquid crystals. 2019. (Congresso/Apresentação Oral e Pôster).

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química do benzoato de colesterila.....	7
Figura 2. Estruturas químicas do MBBA, EBBA e BBBA. ....	8
Figura 3. Processo de mudança de mesofases em um cristal líquido. ....	9
Figura 4. Estruturas calamíticas e discóticas, respectivamente. ....	10
Figura 5. Principais mesofases em sistemas calamíticos. <sup>28</sup> .....	11
Figura 6. Tipos de arranjos colunares dos mesógenos discóticos. ....	13
Figura 7. Principais texturas de mesofases colunares. <sup>32</sup> .....	14
Figura 8. Principais núcleos heterocíclicos utilizados em cristais líquidos e seus ângulos.....	14
Figura 9. Polimorfismo do composto derivado de isoxazol. <sup>45</sup> .....	16
Figura 10. Cristal líquido nemático a 155 °C contendo anel isoxazolina. <sup>46</sup> .....	17
Figura 11. Composto isoxazolínico e suas mesofases SmA e SmC. <sup>47</sup> .....	17
Figura 12. Compostos quinolínicos que apresentam mesofase nemática. ....	18
Figura 13. Textura Schlieren nemática do composto MBBA. ....	20
Figura 14. Representação do movimento disrotatório e conrotatório durante ciclização do butadieno. ....	24
Figura 15. Figuras originais do artigo de Woodward e Hoffmann. Estrutura genérica de um sistema linear contendo elétrons $\pi$ . Mecanismo disrotatório em III para IV e mecanismo conrotatório em V para VI. <sup>2</sup> .....	25
Figura 16. Representação do movimento de rotação necessário para que a sobreposição orbitalar ocorra nos lóbulos de mesmo sinal. <sup>2</sup> .....	25
Figura 17. Regra original de Woodward-Hoffmann. ....	26
Figura 18. Mecanismos suprafacial e antarafacial em cicloadições e rearranjos. ....	27
Figura 19. Simetria frente a um giro em $C_2$ e uma reflexão em $\sigma_v$ . ....	29
Figura 20. Diagramas de correlação.....	29

Figura 21. Aproximação dos orbitais durante reação conforme teoria dos orbitais de fronteira.....	30
Figura 22. Aproximação dos orbitais de fronteira na cicloadição [2+2]. .....	31
Figura 23. Rearranjos [1,3] e [1,5] através dos orbitais de fronteira.....	32
Figura 24. Efeito do substituinte nos orbitais HOMO e LUMO. ....	33
Figura 25. Regiosseletividade da reação Diels-Alder.....	34
Figura 26. Análise qualitativa da interação de HOMO e LUMO.....	34
Figura 27. Diagrama energético do rearranjo de Cope. <sup>57</sup> .....	36
Figura 28. Diagrama de correlação das cicloadições [2+2] e [4+2]. .....	39
Figura 29. Estudos de Huisgen para cicloadição 1,3-dipolar. <sup>60</sup> .....	41
Figura 30. Estudos de Firestone sobre mecanismo da cicloadição 1,3-dipolar. ....	41
Figura 31. Trabalho de Sustmann baseado na teoria de Fukui.....	42
Figura 32. Exemplos de compostos 1,3-dipolares.....	43
Figura 33. Exemplos de moléculas sintetizadas contendo núcleo isoxazolina 3,5-dissubstituído.....	46
Figura 34. Medicamentos Fluralaner e Afoxolaner contendo anel isoxazolina. ....	46
Figura 35. Efeito secundário orbitalar e exemplos com (a) acroleína e (b) metilacroleína. ....	49
Figura 36. Classificação das reações Diels-Alder. ....	51
Figura 37. Aproximação do carbeno ao alceno.....	53
Figura 38. Estado de transição da ciclopropanação. <sup>96</sup> .....	54
Figura 39. Compostos contendo anel ciclopropano.....	55
Figura 40. Orbitais moleculares de fronteira durante estado de transição do rearranjo.....	57
Figura 41. Estado de transição concertado para rearranjo de Claisen de alilviniléter, alilfeniléter e benzilviniléter. <sup>109</sup> .....	59
Figura 42. Bases de Schiff utilizadas no estudo cinético de hidrólise.....	63

Figura 43. Espectro de absorção de UV-vis do composto <b>3.2a</b> a 21 °C com clorofórmio purificado.....	65
Figura 44. Espectro de absorbância de UV-vis em função do tempo para <b>3.1a</b> (A) e <b>3.2a</b> (B) a 21°C.....	66
Figura 45. Espectros de absorção de UV-vis dos materiais de partida. ....	67
Figura 46. Variação da intensidade de absorção vs tempo para composto <b>3.1a</b> (336 nm) e <b>3.2a</b> (329 nm).....	67
Figura 47. Perfil cinético inicial observado e calculado para composto <b>3.1a</b> .....	68
Figura 48. Proposta de mecanismo para hidrólise de BS mediada por luz UV-vis..	69
Figura 49. Comparação das faixas de existência de mesofase da base de Schiff MBBA e da respectiva quinolina. ....	71
Figura 50. Reação planejada para aprimorar as propriedades das moléculas.....	72
Figura 51. Possíveis aproximações dos reagentes para a formação da tetrahydroquinolina <b>3.6a</b> .....	78
Figura 52. Estruturas dos diastereoisômeros com possibilidade de obtenção.....	79
Figura 53. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>3.6a</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz). ....	81
Figura 54. Espectro de RMN de COSY para o composto <b>3.6a</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	82
Figura 55. Espectro de RMN de COSY para o composto <b>3.6a</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	83
Figura 56. Espectro de RMN de HSQC para o composto <b>3.6a</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	84
Figura 57. Comparação dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H dos compostos <b>3.6b</b> (acima) e <b>3.6c</b> (abaixo) em CDCl <sub>3</sub> .....	88
Figura 58. Ampliação do espectro de RMN bidimensional COSY do composto <b>3.6b</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	89
Figura 59. Ampliação do espectro de RMN bidimensional HSQC do composto <b>3.6b</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	90
Figura 60. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>3.7a</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	92
Figura 61. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H dos compostos <b>3.7b</b> (acima) e <b>3.7c</b> (abaixo) em CDCl <sub>3</sub> .....	93

Figura 62. Textura observada via MOLP para o composto <b>3.7c</b> (A), e com polarizador descruzado para <b>3.7a</b> (B) e <b>3.7b</b> (C).....	94
Figura 63. Termogramas de DSC para os compostos <b>3.7a-c</b> .....	96
Figura 64. Coeficientes dos orbitais de fronteira e energias dos orbitais de fronteira para base de Schiff <b>3.1a</b> e dihidropirano <b>D</b> .....	98
Figura 65. Espectro de UV-vis dos compostos <b>3.7a-c</b> .....	100
Figura 66. Metodologia para obtenção dos alcinos terminais.....	102
Figura 67. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3.10a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	104
Figura 68. Microscopia óptica das texturas dos compostos <b>3.10a-e</b> .....	105
Figura 69. Termogramas de DSC dos compostos <b>3.10a-e</b> .....	106
Figura 70. (a) Espectro de UV-vis dos compostos <b>3.10a-e</b> à esquerda. (b) Espectro de UV-vis do composto <b>3.10c-e</b> do padrão naftaleno à direita.....	109
Figura 71. Estrutura colestérica e a textura <i>fingerprint</i> .....	116
Figura 72. Ilustração da indução de torção que um dopante quiral realiza em um meio hospedeiro.....	116
Figura 73. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>4.2</b> .....	118
Figura 74. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>4.4d</b> .....	120
Figura 75. Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz) do composto <b>4.4d</b> .....	121
Figura 76. Microscopia da textura do composto <b>4.4d</b> na mesofase SmA (esquerda) e SmE (direita).....	122
Figura 77. À esquerda, ilustração representativa da cela de Cano-wedge. À direita, fotografia da mesofase obtida através da mistura de 4,7% de <b>4.4c</b> em 5CB, em uma cela do tipo Cano-wedge. A figura foi manipulada para sobrepor a imagem da régua graticuler.....	123
Figura 78. Relação entre $1/P$ ( $\mu\text{m}^{-1}$ ) e concentração (% m/m) de misturas binárias do dopante quiral <b>4.4d</b> em 5CB. O HTP é obtido através da inclinação da reta. ....	124
Figura 79. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>5.3</b> (acima em azul) e <b>5.4</b> (abaixo em vermelho). ....	131

Figura 80. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5.7</b> em acetona- $\text{d}_6$ .....	135
Figura 81. Padrão de deslocamento químico e constante de acoplamento para isoxazolina 3,5-dissubstituída.....	136
Figura 82. Espectro bidimensional COSY do composto <b>5.7</b> em acetona- $\text{d}_6$ .....	137
Figura 83. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5.10a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	139
Figura 84. Comparação dos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>5.10a</b> (em vermelho, acima) e <b>5.10b</b> (em azul, abaixo) em $\text{CDCl}_3$ .....	140
Figura 85. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5.12a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	141
Figura 86. Comparação dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5.12b</b> em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (acima) e após adição de 1 gota de $\text{D}_2\text{O}$ (abaixo).....	142
Figura 87. Comparação dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos intermediários monoalílicos <b>5.10a</b> e <b>5.12a</b> com o bialílico <b>5.13a</b> .....	144
Figura 88. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>5.14b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	145
Figura 89. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>5.11b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	147
Figura 90. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5.16a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	150
Figura 91. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5.17b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	153
Figura 92. Ampliação do espectro bidimensional COSY do composto <b>5.17b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	154
Figura 93. Região espectral selecionada para a comparação dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos monoadutos <b>5.11c</b> e <b>5.16b</b> com o biaduto <b>5.17b</b> .....	155
Figura 94. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>5.17b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	156
Figura 95. Isoxazolinias <b>5.17c-f</b> contendo diferentes substituintes.....	158
Figura 96. Comparação dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos biadutos <b>5.17c-f</b> .....	159
Figura 97. Ilustração dos estereoisômeros formados para o composto <b>5.19b</b> .....	160
Figura 98. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5.19b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	161
Figura 99. Espectro bidimensional HSQC com ampliação do $^{13}\text{C}$ de sinais destacados para o bisaduto <b>5.19b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	162

Figura 100. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5.20b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	166
Figura 101. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5.21b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	167
Figura 102. Comparação dos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>5.21b</b> por simulação e em $\text{CDCl}_3$ . ....	168
Figura 103. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5.22a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	170
Figura 104. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>5.22a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	171
Figura 105. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ do composto <b>5.23</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	173
Figura 106. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do bruto de reação na síntese do composto <b>5.20b</b> . ....	175
Figura 107. Textura observada por MOLF do composto <b>5.17b</b> . ....	177
Figura 108. Termograma de DSC do composto <b>5.17b</b> . ....	178
Figura 109. Raio-X da intensidade ( $I/I_{\text{max}}$ ) em função de $Q$ ( $\text{\AA}^{-1}$ ) para <b>5.17b</b> na temperatura de $80\text{ }^\circ\text{C}$ . ....	179
Figura 110. Textura focal cônica observada por MOLF para os compostos <b>5.20a</b> e <b>5.22a</b> na mesofase $\text{SmA}$ . ....	181
Figura 111. Termogramas de DSC para os compostos <b>5.20a</b> e <b>5.22a</b> .....	181
Figura 112. A. Padrão 2D de SAXS da amostra <b>5.20a</b> parcialmente alinhada a $101\text{ }^\circ\text{C}$ ; B. Gráfico da intensidade ( $I / I_{\text{max}}$ ) versus $Q$ ( $\text{\AA}^{-1}$ ) na mesma temperatura. ....	183
Figura 113. Gráfico do espaçamento obtido para <b>5.22a</b> em função da temperatura. ....	184
Figura 114. Ilustração do arranjo molecular na formação de camadas. ....	185
Figura 115. Formação de camadas para o composto <b>5.20a</b> .....	186
Figura 116. Proposta de formação de camadas para o composto <b>5.22a</b> . ....	187
Figura 117. Proposta de interação entre moléculas <b>5.17b</b> para formar a mesofase colunar retangular. ....	188
Figura 118. Textura observada por microscopia óptica de luz polarizada do composto <b>6.2g</b> a temperatura ambiente.....	193



Figura 119. Representação gráfica das temperaturas de transição em função do comprimento da cadeia metilênica (n).....	194
Figura 120. Representação gráfica de compostos similares aos compostos <b>6.2a-i</b> , com cadeia terminal com siloxano.....	194
Figura 121. DSC do composto <b>6.2h</b> no segundo ciclo de aquecimento e resfriamento.....	195
Figura 122. Plotagem do espaçamento da camada (Å) em função da temperatura reduzida (T/T).....	196
Figura 123. Medidas de transmitância para o composto <b>6.2d</b> no estado alinhado transparente (azul) e no estado de espalhamento (vermelho).....	197
Figura 124. Imagem do dispositivo contendo a amostra <b>6.2d</b> desligado/ligado...	198

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Formação do produto <i>endo</i> e <i>exo</i> . .....	31
Esquema 2. Nomenclatura utilizada para referenciar as cicloadições. ....	37
Esquema 3. Formação do óxido de nitrila e reações paralelas.....	43
Esquema 4. Formação do cicloaduto 1,2,4-oxadiazol.....	44
Esquema 5. Estereoquímica mantida durante a cicloadição (3+2).....	45
Esquema 6. Regiosseletividade na formação de isoxazolininas.....	45
Esquema 7. Reação Diels-Alder entre quinona e ciclopentadieno. ....	47
Esquema 8. Resumo da regiosseletividade Diels-Alder preferencial em dienos 1-substituídos e 2-substituídos. ....	48
Esquema 9. Reação hetero-Diels-Alder com formação de regioisômero preferencial e dois diastereoisômeros. ....	50
Esquema 10. Reação de Povarov no modo tricomponente.....	51
Esquema 11. Hetero-Diels-Alder na síntese do núcleo tetrahidropirano.....	52
Esquema 12. Preservação da geometria dos materiais de partida durante cicloadição (2+1). ....	53
Esquema 13. Estereosseletividade de álcoois alílicos quirais. ....	54
Esquema 14. Rearranjos [1,3] e [3,3]. ....	56
Esquema 15. Processo suprafacial e antarafacial durante rearranjo.....	56
Esquema 16. Rearranjo de Cope [3,3]. ....	57
Esquema 17. Reação do rearranjo de Claisen.....	58
Esquema 18. Mecanismo radicalar proposto por Leardini <i>et al.</i> .....	76
Esquema 19. Reação de oxidação com DDQ.....	91
Esquema 20. Oxidação para formação das quinolinas <b>3.7b-c</b> .....	92
Esquema 21. Reação tricomponente para a formação do núcleo quinolina.....	103

Esquema 22. Cicloadição (2+1) para a formação do composto <b>4.2</b> .....	117
Esquema 23. Acoplamento Mitsunobu para a formação dos compostos <b>4.4a-d</b> ..	119
Esquema 24.Rota sintética convergente para obtenção dos produtos de interesse. .....	129
Esquema 25. Reação de alquilação seguido do Rearranjo de Claisen.....	129
Esquema 26. Preparação das oximas <b>5.6a-b</b> intermediárias. ....	133
Esquema 27. Alilação do 4-bromofenol <b>5.9a</b> .....	138
Esquema 28. Reação de alilação do composto <b>5.9b</b> .....	139
Esquema 29. Rearranjo Sigmatrópico [3,3] dos compostos <b>5.10a-b</b> . ....	141
Esquema 30. Reação de alilação seguido do Rearranjo Sigmatrópico [3,3] para síntese dos intermediários. ....	143
Esquema 31. Rearranjo sigmatrópico [3,3] para os compostos <b>5.10b</b> e <b>5.13b</b> com seus produtos e possíveis subprodutos. ....	144
Esquema 32. Reações de Cicloadição (3+2) para a síntese das isoxazolinas <b>5.11b-c</b> . .....	146
Esquema 33. Tentativa de cicloadição (3+2) entre composto <b>5.12a</b> e <b>5.6a</b> .....	148
Esquema 34. Reação de proteção da hidroxila seguida da cicloadição (3+2).....	149
Esquema 35. Dupla cicloadição (3+2) na formação dos biadutos <b>5.17a-b</b> .....	152
Esquema 36. Dupla cicloadição (3+2) na formação do bisaduto <b>5.19b</b> . ....	159
Esquema 37. Reação de oxidação das isoxazolinas <b>5.11b-c</b> aos isoxazóis <b>5.20a-b</b> . .....	165
Esquema 38. Reação de oxidação das isoxazolinas <b>5.16a-b</b> aos isoxazóis <b>5.21a-b</b> . .....	166
Esquema 39. Reação de oxidação das isoxazolinas <b>5.17a-b</b> aos isoxazóis <b>5.22a-b</b> . .....	169
Esquema 40. Reação de oxidação da isoxazolina <b>5.19b</b> ao isoxazol <b>5.23</b> .....	172
Esquema 41. Proposta de formação de intermediários radicalares. ....	174

Esquema 42. Rota sintética para obtenção dos compostos <b>6.2a-i</b> .....	192
Esquema 43. Rota sintética para a formação de compostos discóticos. ....	200

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Exemplificação da organização de sistemas mesomórficos e resultados típicos de análise. ....	12
Tabela 2. Classificação de Woodward-Hoffmann das reações pericíclicas. ....	28
Tabela 3. Dados cinéticos para reação de foto isomerização e terminação para <b>3.1a</b> e <b>3.2a</b> . ....	70
Tabela 4. Metodologias utilizadas na cicloadição [4+2]. ....	74
Tabela 5. Metodologias utilizadas na reação de cicloadição [4+2]. ....	77
Tabela 6. Valores de acoplamento para ângulos diedros. ....	80
Tabela 7. Metodologias utilizadas na reação de cicloadição [4+2]. ....	85
Tabela 8. Dados de análise térmica dos compostos. <b>3.7a-c</b> . ....	95
Tabela 9. Coeficiente dos orbitais de fronteira (cHOMO e cLUMO ) e índices de Fukui (f+ e f-) para dieno <b>3.1a</b> e dienófilo <b>D</b> . ....	99
Tabela 10. Dados fotofísicos para os compostos <b>3.7a-c</b> . ....	101
Tabela 11. Dados de análise térmica dos compostos <b>3.10a-e</b> . ....	108
Tabela 12. Dados fotofísicos para os compostos <b>3.10a-e</b> . ....	110
Tabela 13. Temperaturas de transição, entalpias e entropias para os compostos <b>4.4a-d</b> . ....	122
Tabela 14. Dados para cálculo do HTP. ....	125
Tabela 15. Valores de acoplamento para (aliloxi)benzeno e para os compostos <b>5.3e</b> e <b>5.4</b> . ....	132
Tabela 16. Tentativas de reação de cicloadição (3+2) sob diferentes condições para obtenção do bisaduto. ....	134
Tabela 17. Condições reacionais testadas para a cicloadição (3+2). ....	146
Tabela 18. Energias dos materiais de partida <b>5.10a-b</b> e do óxido de benzonitrila. ....	148

Tabela 19. Energias dos materiais de partida <b>5.12b</b> e <b>5.15b</b> e do óxido de benzonitrila.....	151
Tabela 20. Temperaturas de transição dos monoadutos <b>5.11a-c</b> e <b>5.16a-b</b> .....	152
Tabela 21. Energias dos materiais de partida <b>5.13a-b</b> e do óxido de benzonitrila. .....	157
Tabela 22. Energias dos materiais de partida <b>5.18a-b</b> e do óxido de benzonitrila. .....	163
Tabela 23. Temperaturas de transição das isoxazolininas obtidas.....	164
Tabela 24. Temperaturas de transição dos isoxazóis obtidos.....	176
Tabela 25. Resultados de Raio-X para o composto <b>5.17b</b> .....	180
Tabela 26. Temperaturas, entalpias e entropias de transição no aquecimento e resfriamento para os compostos <b>5.20a</b> e <b>5.22a</b> .....	182
Tabela 27. Dados de espaçamento da camada e comprimento molecular dos cristais líquidos obtidos.....	184
Tabela 28. Temperaturas de transição °C, entalpias (J g <sup>-1</sup> ) e entropias (kJ mol <sup>-1</sup> ) correspondentes para os compostos <b>6.2a-i</b> .....	192

## SUMÁRIO

<b>ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS .....</b>	<b>XXIII</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>XXV</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>XXVI</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>2</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>4</b>
OBJETIVO GERAL.....	4
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
<b>1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE CRISTAIS LÍQUIDOS.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 – HISTÓRICO .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2 – CLASSIFICAÇÃO DOS CRISTAIS LÍQUIDOS.....</b>	<b>8</b>
1.2.1 – CALAMÍTICOS.....	10
1.2.2 – DISCÓTICOS.....	13
<b>1.3 – CRISTAIS LÍQUIDOS CONTENDO HETEROCICLOS.....</b>	<b>14</b>
1.3.1 – CRISTAIS LÍQUIDOS CONTENDO ISOXAZOLINAS OU ISOXAZÓIS .....	15
1.3.2 – CRISTAIS LÍQUIDOS CONTENDO QUINOLINAS.....	18
<b>1.4 – CARACTERIZAÇÃO DOS MESÓGENOS .....</b>	<b>19</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE REAÇÕES PERICÍCLICAS.....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 REAÇÕES PERICÍCLICAS .....</b>	<b>23</b>
2.1.1 REGRAS DE WOODWARD – HOFFMANN .....	24
2.1.2 TEORIA DOS ORBITAIS DE FRONTEIRA.....	30
2.1.3 REGIOSSELETIVIDADE.....	32

2.1.4 MECANISMO DE REAÇÕES PERICÍCLICAS .....	35
<b>2.2 REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO .....</b>	<b>36</b>
2.2.1 CICLOADIÇÃO (3+2) 1,3-DIPOLAR .....	40
2.2.2 CICLOADIÇÃO [4+2] DIELS-ALDER .....	47
2.2.3 CICLOADIÇÃO (2+1) SIMMON-SMITH .....	52
<b>2.3 REARRANJOS SIGMATRÓPICOS .....</b>	<b>55</b>
2.3.1 REARRANJO SIGMATRÓPICO [3,3] .....	56

### *Resultados e Discussão*

<b>3 REAÇÃO DE AZA DIELS-ALDER APLICADA À SÍNTESE DE TETRAHIDROQUINOLINAS E QUINOLINAS .....</b>	<b>62</b>
<b>3.1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>63</b>
<b>3.2 ESTUDO CINÉTICO DA HIDRÓLISE DAS BASES DE SCHIFF 3.1A-C E 3.2A-C .....</b>	<b>64</b>
<b>3.3 REAÇÃO DE AZA DIELS-ALDER NA FORMAÇÃO DE TETRAHIDROQUINOLINAS E SUA OXIDAÇÃO A QUINOLINAS .....</b>	<b>71</b>
3.3.1 FORMAÇÃO DAS TETRAHIDROQUINOLINAS <b>3.6A-C</b> .....	73
3.3.2 FORMAÇÃO DAS QUINOLINAS <b>3.7A-C</b> .....	90
3.3.3 REAÇÃO AZA DIELS-ALDER PELA PERSPECTIVA DOS ORBITAIS MOLECULARES .....	98
3.3.4 CARACTERIZAÇÃO FOTOQUÍMICA DAS QUINOLINAS <b>3.7A-C</b> .....	99
<b>3.4 FORMAL AZA DIELS-ALDER NA FORMAÇÃO DAS QUINOLINAS 3.10A-E .....</b>	<b>101</b>
3.4.1 CARACTERIZAÇÃO FOTOQUÍMICA DAS QUINOLINAS <b>3.10A-E</b> .....	109
<b>3.5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>111</b>
<b>4 CICLOADIÇÃO (2+1) NA SÍNTESE DE CICLOPROPANOS COMO TERMINAÇÕES ALQUÍLICAS EM CRISTAIS LÍQUIDOS QUIRAIS .....</b>	<b>114</b>
<b>4.1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>115</b>
<b>4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 4.4A-D .....</b>	<b>117</b>



4.3 CARACTERIZAÇÃO DOS MESÓGENOS 4.4A-D .....	121
4.3 AVALIAÇÃO DO PODER DE TORÇÃO HELICOIDAL .....	123
4.4 CONCLUSÃO .....	125
5 REARRANJO SIGMATRÓPICO [3,3] NA SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS LÍQUIDO CRISTALINOS .....	127
5.1 INTRODUÇÃO .....	128
5.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO BISADUTO 5.7.....	129
5.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS ALÍLICOS .....	137
5.4 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS MONOADUTOS 5.11A-C E 5.16A-B .....	145
5.5 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS BIADUTOS 5.17A-B E BISADUTO 5.19B .....	152
5.6 REAÇÃO DE OXIDAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 5.21-5.23 .....	164
5.7 CARACTERIZAÇÃO DOS MESÓGENOS 5.17B, 5.20A E 5.22A .....	176
5.8 CONCLUSÃO .....	188
<i>Trabalhos em Paralelo</i>	
SÍNTESE E INVESTIGAÇÃO ELETRO-ÓPTICA DE 4'-ALQUILOXI-4-CIANOBIFENIL CONTENDO SUBSTITUINTES COM SILÍCIO .....	191
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE CRISTAIS LÍQUIDOS DISCÓTICOS .....	199
BIBLIOGRAFIA.....	202
PARTE EXPERIMENTAL .....	218
APARELHAGEM UTILIZADA.....	219
REAGENTES E SÍNTESES REFERENTES AO CAPÍTULO 3 .....	221

<b>REAGENTES E SÍNTESIS REFERENTES AO CAPÍTULO 4 .....</b>	<b>228</b>
<b>REAGENTES E SÍNTESIS REFERENTES AO CAPÍTULO 5 .....</b>	<b>232</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>250</b>

## ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

5CB	4-ciano-4'-pentilbifenil
B1...B8	Mesofase Banana 1 até Mesofase Banana 8
BBBA	N-(4-butoxibenzilideno)-4-butilanilina
BP	do inglês <i>Blue Phase</i>
Ch	Mesofase nemática quiral, N*
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEPT	do inglês <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DCM	Diclorometano
DFT	Teoria da densidade funcional
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropila
DSC	Calorimetria diferencial por varredura
EBBA	N-(4-etoxibenzilideno)-4-butilanilina
HOMO	do inglês <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HTP	Poder de torção helicoidal
IUPAC	do inglês <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
LCAO	do inglês <i>Linear Combination of Atomic Orbitals</i>
LUMO	do inglês <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MBBA	N-(4-metoxibenzilideno)-4-butilanilina
MOLP	Microscopia óptica de luz polarizada
N	Mesofase nemática
N*	Mesofase nemática quiral, Ch
NCS	N-Clorosuccinimida
NOE	do inglês <i>Nuclear Overhauser effect</i>
OLED	do inglês <i>Organic light-emitting diode</i>

SAXS	do inglês <i>Small Angle X-ray Scatering</i>
SmA	Mesofase esmético A
SmC	Mesofase esmético C
SmE	Mesofase esmético E
SOMO	do inglês <i>Singly Occupied Molecular Orbital</i>
TEMPOL	4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil
Tg	Transição Vítreá
TGB	do inglês <i>Twist Grain Boudary</i>
THF	Tetrahidrofurano
WAXS	do inglês <i>Wide Angle X-ray Scatering</i>

## RESUMO

O presente trabalho foi centrado na utilização de diferentes reações pericíclicas como etapas-chave na síntese de novas famílias de moléculas orgânicas com foco em propriedades líquido cristalinas.

O capítulo 3 objetivou a síntese de novas moléculas através da cicloadição [4+2]. Foram utilizadas bases de Schiff intermediárias pré-mesogênicas, contendo isoxazolina ou isoxazol. As bases de Schiff foram estudadas quanto a cinética de hidrólise. A reação de cicloadição [4+2] utilizada foi a Aza Diels-Alder, entre aril iminas e alcenos, para a formação do núcleo tetrahydroquinolina, posteriormente oxidado a quinolina. Os compostos **3.7a-c** e **3.10a-e** obtidos foram caracterizados e os resultados das análises térmicas mostraram apenas a presença de mesofase nemática.

No capítulo 4, utilizou-se a cicloadição (2+1) entre (+)-citronelol e iodometano para a formação de ciclopropano. Não foi determinada a estereosseletividade da reação. O composto sintetizado foi acoplado, através da reação de Mitsunobu, a diferentes núcleos pró-mesogênicos. Os compostos **4.4a-d** foram caracterizados e seu poder de torção helicoidal, devido à sua quiralidade, foi medido com celas do tipo Grandjean-Cano em diferentes concentrações entre os compostos **4.4a-d** e 5CB (4-ciano-4'-pentilbifenil).

O rearranjo sigmatrópico [3,3] foi a principal etapa, no capítulo 5, para a síntese de uma nova família de compostos orgânicos, partindo-se do alilfenil éter para a obtenção do *o*-alilfenol. O grupamento alila foi utilizado como dienófilo na reação de cicloadição (3+2) com a *p*-deciloxibenzaldoxima. Dos 16 compostos sintetizados, 3 apresentaram características líquido cristalinas com mesofase esmétrico A ou colunar retangular. Além disso, na oxidação do anel isoxazolina à isoxazol, observou-se um comportamento quimiosseletivo entre os carbonos metilênicos, no qual apenas o carbono metilênico ligado ao heterociclo isoxazol e a uma fenila, também foi oxidado a carbonila.

## ABSTRACT

The present work centered on the use of different pericyclic reactions as key steps in the synthesis of new families of organic molecules with a focus on liquid crystalline properties.

Chapter 3 aimed at the synthesis of new molecules through cycloaddition [4+2]. Pre-mesogenic intermediate Schiff base molecules containing isoxazoline or isoxazole were used. These Schiff bases were studied for their hydrolysis kinetics. The cycloaddition reaction [4+2] used was Aza Diels-Alder, between aryl imines and alkenes, for the formation of the tetrahydroquinoline nucleus, later oxidized to quinoline. Compounds **3.7a-c** and **3.10a-e** obtained were characterized and the results discussed. Final compounds showed nematic mesophase.

In chapter 4, cycloaddition (2+1) between (+)-citronelol and iodomethane was used to form cyclopropane. The stereoselectivity of the reaction was not identified. This synthesized molecule was coupled, through the Mitsunobu reaction, to different pro-mesogenic nuclei. Compounds **4.4a-d** were characterized and their helical twisting power, due to their chirality, was measured with Grandjean-Cano cells in different concentrations between compounds **4.4a-d** and 5CB (4-cyano-4'-pentylbiphenyl).

The sigmatropic rearrangement [3,3] was the main step, in chapter 5, for the synthesis of a new family of organic compounds, starting from allylphenyl ether to obtain *o*-allylphenol. The allyl group was used as a dienophile in the cycloaddition reaction (3+2) with *p*-decyloxybenzaloxima. From the 16 synthesized compounds, 3 had liquid crystalline properties, showing smectic A or rectangular columnar mesophase.. Furthermore, in the oxidation of the isoxazoline ring to isoxazole, methylene carbon atoms were selectively oxidized. The methylene carbon atom bounded to the isoxazole heterocycle and to a phenyl was oxidized to carbonyl.

---

Introdução e

Objetivos

---

## Introdução

As reações pericíclicas são definidas como reações que envolvem o rearranjo concertado de ligações, nas quais ligações químicas são quebradas e formadas de forma simultânea.<sup>1</sup> Sua viabilização se dá através de calor ou luz, cujas diretrizes já são bem consolidadas e resumidas através das regras de Woodward-Hoffmann.<sup>2</sup> Do ponto de vista da síntese orgânica, as reações pericíclicas trazem como características positivas a economia atômica e a sua estereosseletividade, que pode ser controlada de modo eficaz.

As subdivisões das reações pericíclicas são as cicloadições, as eletrociclizações, os processos queletrópicos, as transferências de grupo e os rearranjos sigmatrópicos.<sup>1,3,4</sup> Um dos destaques são as reações de cicloadição,<sup>5-9</sup> onde ocorre a formação de um novo anel a partir de dois reagentes. A reorganização dos elétrons faz com que seu estado de transição ocorra através de um complexo ativado, no balanço de energia, com baixa separação de cargas. Assim, o custo energético da reação se baseia na energia térmica ou fotoquímica presente no meio. A sequência da reação, para que ocorra ou não de maneira concertada, é determinada através da simetria de seus orbitais de fronteira, pela classificação das reações como permitidas ou proibidas.

Dentro da síntese de materiais, maior destaque pode ser dado a essas metodologias em virtude do refinamento e a perícia que essas reações oferecem.<sup>10</sup> O manuseio de ligações  $\pi$  e a formação de anéis aromáticos são importantes na construção de moléculas-alvo. Como exemplo, o ordenamento característico de cristais líquidos é baseado na interação  $\pi$ -stacking entre núcleos de moléculas e no empacotamento obtido através da planaridade dos anéis cíclicos. Já sua fluidez é obtida através da flexibilidade de cadeias lineares nas extremidades das moléculas. Os estados líquido cristalinos existentes entre o estado sólido e o estado líquido são chamados de mesofases e são designados conforme o grau de liberdade encontrado. Encontram-se, principalmente, as mesofases esmélicas<sup>11-13</sup> que se assemelham mais aos sólidos pelas moléculas estarem organizadas dentro de



camadas, e a mesofase nemática que se assemelha mais ao líquido pela liberdade de movimento entre as moléculas.<sup>14-17</sup>

Os cristais líquidos contemplam uma classe de materiais chamados de *soft matter*, ou matéria mole, que vêm fascinando a comunidade científica. Podem-se citar alguns exemplos como polímeros funcionalizados, dispositivos eletrônicos orgânicos, colóides e compostos com atividade biológica para a farmacologia.<sup>18-23</sup>

## Objetivos

### *Objetivo Geral*

O principal objetivo do presente trabalho é a utilização de diferentes reações pericíclicas, reações de cicloadição [4+2], (3+2) e (2+1) e rearranjos sigmatrópico [3,3], como etapas-chave na síntese de novas famílias de moléculas orgânicas com foco em características líquido cristalinas.

### *Objetivos Específicos*

- Realizar estudos fotoquímicos em bases de Schiff para investigar sua estabilidade. Utilizar a cicloadição [4+2] para a obtenção de novas tetrahydroquinolinas e, posteriormente, oxidá-las a quinolinas. Realizar a caracterização térmica e estrutural dos novos compostos.

- Obtenção de novos compostos quirais através da cicloadição (2+1) do (+)-citronelol. Caracterizar térmica e estruturalmente os novos compostos aqui sintetizados. Realizar um estudo da influência dos novos compostos quirais como dopantes em um sistema de hóspede-hospedeiro, através de células de Cano-wedge e medindo seu poder de torção helicoidal.

- Sintetizar novos compostos utilizando o rearranjo sigmatrópico [3,3] e a cicloadição (3+2) 1,3-dipolar. Caracterizar todos os novos compostos obtidos de maneira térmica e estrutural.

# Capítulo 1

---

## Revisão Bibliográfica

sobre

## Cristais Líquidos

## **1 Revisão Bibliográfica sobre Cristais Líquidos**

---

### **1.1 - Histórico**

### **1.2 - Classificação dos cristais líquidos**

*1.2.1 - Calamíticos*

*1.2.2 - Discóticos*

### **1.3 - Cristais líquidos contendo heterociclos**

*1.3.1 - Cristais líquidos contendo isoxazolinas ou isoxazóis*

*1.3.2 - Cristais líquidos contendo quinolinas*

### **1.4 - Caracterização dos mesógenos**

## 1.1 - Histórico

Em 1888 Friedrich Reinitzer, da Universidade Alemã em Praga, reportou o artigo intitulado “As contribuições para o conhecimento do colesterol”. Neste artigo ele descreveu o comportamento do benzoato de colesterila, com sua estrutura química na Figura 1, durante seu aquecimento. O material sólido, ao ser submetido ao aquecimento, em 145,5 °C fundia para um líquido leitoso e viscoso. Continuando o aquecimento, em 178,5 °C, a turbidez desaparecia e tornava-se um líquido incolor e transparente. Esse fenômeno levou-o a compartilhar seus resultados com o físico Otto Lehmann, que levou os estudos adiante. O estudo das transições durante o aquecimento do benzoato de colesterila com luz polarizada revelou que entre 145,5 e 178,5 °C o líquido turvo/leitoso apresentava dupla refração, característica de cristais. A partir de então esses materiais começaram a ser chamados de cristais líquidos.

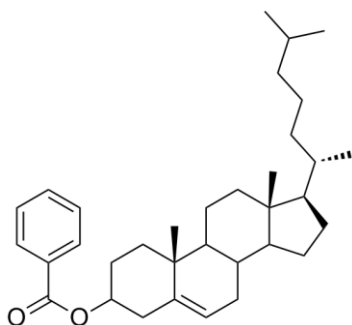


Figura 1. Estrutura química do benzoato de colesterila.

Após sua descoberta, durante 80 anos, os cristais líquidos despertaram curiosidade entre poucos cientistas e eram completamente desconhecidos pela população. Não se tinha nenhuma perspectiva de aplicação para esses materiais ainda. Além disso, não se tinha ideia de quais características as moléculas precisavam ter para apresentar mesofase líquido cristalina. Em 1962 Richard Williams da Instituição RCA percebeu que aplicando um campo elétrico, as moléculas derivadas de *p*-azoxianisol se ordenavam. Dentro de seu grupo de pesquisa, Heilmeyer utilizou um corante para dopar o cristal líquido ácido butoxibenzóico. Essa mistura é do tipo hóspede-hospedeiro, onde o corante dopante é o hóspede e o cristal líquido é o hospedeiro. Em testes se observou que,

com a aplicação de um campo elétrico, ocorria a mudança de uma coloração vermelha para a ausência de coloração. Ou seja, as moléculas de corante eram reorientadas através da mudança de orientação dos cristais líquidos.<sup>20</sup> A partir daí iniciaram-se os estudos para utilização de cristais líquidos em *displays*.

Em 1964, cientistas da RCA perceberam que as bases de Schiff eram uma classe de materiais com uma performance muito boa.<sup>24</sup> A partir de uma mistura dessas moléculas também se obteve uma mesofase líquido cristalina a temperatura ambiente. Em 1973, a corporação Sharp no Japão lançou as calculadoras de bolso com *display* de cristal líquido. Em suas pesquisas, também chegaram a uma mistura de cristais líquidos provenientes de Bases de Schiff, o MBBA, EBBA e BBBA, mostradas na Figura 2. Para os *displays* de cristal líquido utilizados atualmente, uma nova classe de moléculas líquido cristalinas sintetizada foi necessária, com características diferenciadas. Entre algumas das características exigidas estavam a estabilidade química e uma larga faixa de existência de mesofase, indo até valores negativos de temperatura. Essas adequações foram atingidas com a síntese das ciano-bifenilas, como a pentil-cianobifenila (5CB) e pentiloxi-cianobifenila (5OCB).

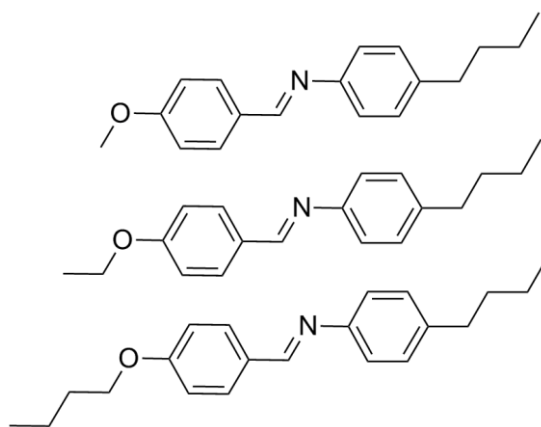


Figura 2. Estruturas químicas do MBBA, EBBA e BBBA.

## 1.2 – Classificação dos cristais líquidos

Compostos orgânicos que possuem estado da matéria intermediário aos líquidos e sólidos são classificados como mesomórficos ou cristais líquidos.<sup>25</sup> Essa

propriedade é caracterizada por certa fluidez entre as moléculas ao mesmo tempo em que existe um grau de ordem. Dois grandes grupos são descritos na literatura, os termotrópicos e os liotrópicos. Os termotrópicos descrevem as moléculas que por si só apresentam, sob determinadas temperaturas, a formação de fases líquido cristalinas. A temperatura é o fator determinante que controla o surgimento das fases. Já os liotrópicos necessitam de um solvente para o surgimento da mesofase, sendo comumente a água. Como os cristais líquidos são estados físicos intermediários ao estado sólido e ao estado líquido, é dito que apresentam uma ou mais *mesofases* entre esses dois estados. A temperatura de fusão é aquela que passa do estado sólido para uma mesofase, já a temperatura de clareamento é aquela que vai da mesofase para o estado líquido.<sup>22</sup>

Muitas mesofases existentes já foram identificadas, sendo as mais comuns a nemática e as esméticas. A Figura 3 mostra uma molécula hipotética que teria um variado polimorfismo, mostrando as diferenças de cada mesofase. A mesofase nemática possui a maior fluidez entre as moléculas e uma ordem orientacional seguindo um vetor diretor. As mesofases esméticas possuem, além da ordem orientacional, uma ordem posicional que formam camadas. Essas camadas podem ser ortogonais ao plano, como a esmética A, ou inclinadas em relação ao plano, como a esmética C.

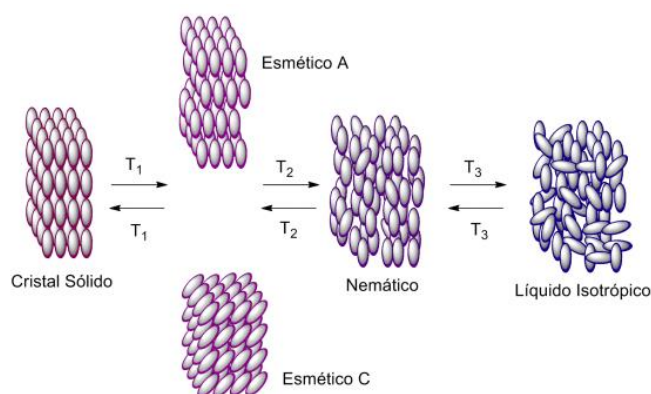


Figura 3. Processo de mudança de mesofases em um cristal líquido.

A composição estrutural e a forma geométrica são essenciais na síntese de novos compostos com propriedades mesomórficas.<sup>26</sup> A composição das moléculas normalmente consiste em núcleos de anéis aromáticos unidos através de conectores ou espaçadores. Substituintes laterais também são muito importantes, tanto como heteroátomos que trazem propriedades diferenciadas aos materiais

quanto cadeias alquílicas que fornecem flexibilidade e mobilidade ao material. Uma característica comum às moléculas líquido cristalinas é o fato de pelo menos um dos eixos ser muito maior do que os outros, onde  $x \gg y, z$  ou  $x, y \gg z$ , como representado na Figura 4, para moléculas genéricas. As estruturas calamítica e discótica serão discutidas mais adiante.

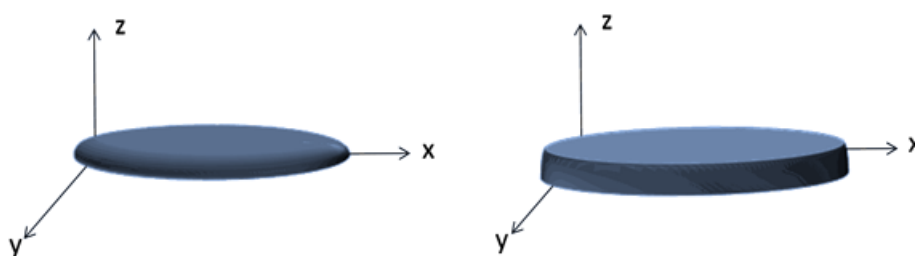


Figura 4. Estruturas calamíticas e discóticas, respectivamente.

Um importante pesquisador da área de cristais líquidos foi Daniel Vorländer, que sintetizou a maioria dos cristais líquidos<sup>27</sup> conhecidos no início da década de 1900. Desde então se buscava o entendimento sobre quais características seriam essenciais para a obtenção de cristais líquidos, e observou-se que as ligações intermoleculares para a formação de uma macroestrutura eram muito importantes.

### 1.2.1 – Calamíticos

Uma das formas moleculares mais conhecidas é a calamítica onde, de forma simplificada, a molécula possui o formato de um bastão. A palavra calamítico pode ser comparada com o cálamos, que é o canudo de palha, ou de cana. Sua forma é de bastonete, sendo muito comum entre os cristais líquidos termotrópicos. As principais mesofases encontradas são a nemática (N), esmética A (SmA) e esmética C (SmC). A mesofase colestérica é a versão quiral da nemática (Ch ou N\*), seu nome foi dado em homenagem ao primeiro cristal líquido descoberto, o benzoato de colesterila. Algumas mesofases mais complexas também são encontradas, como *blue phases* (BP), *twist grain boundaries* (TGB) e *bent core/ bananas* (B1,...B8), porém não serão abordadas aqui. Outras mesofases esméticas também podem ser



encontradas em mesógenos calamíticos. Dependendo do grau e do alcance de organização e também da inclinação encontrada. Algumas passam a ser chamadas de cristais, como ilustra a Figura 5.

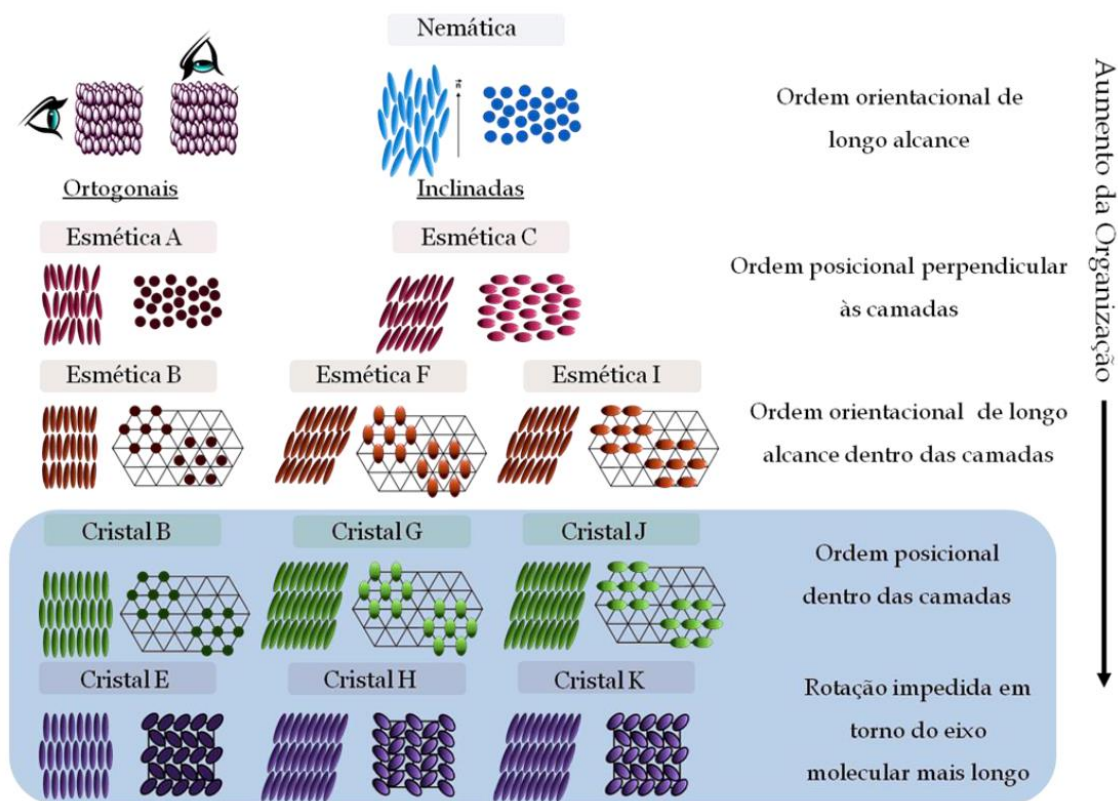

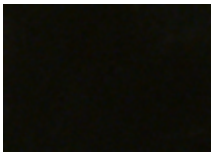
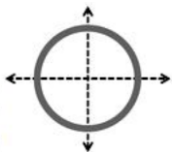

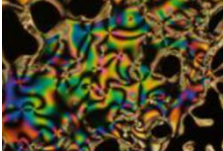
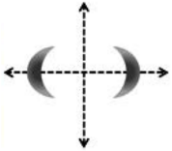
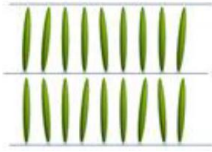
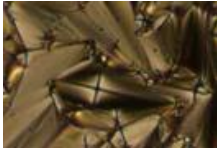
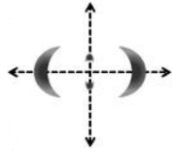
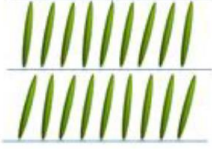
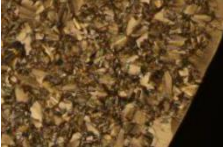
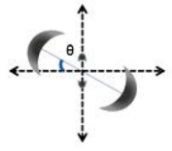


Figura 5. Principais mesofases em sistemas calamíticos.<sup>28</sup>

A Tabela 1 resume as principais mesofases e ilustra a organização entre as moléculas, as principais texturas encontradas em microscopia óptica de luz polarizada (MOLP) e os padrões típicos de difração de raios X.<sup>29</sup> Um composto, no seu estado físico líquido terá uma organização aleatória, sem nenhuma ordem. Durante uma análise em microscópio óptico de luz polarizada (MOLP), a luz não será desviada, devido aos líquidos possuírem apenas um valor de índice de refração, e visualmente tem-se apenas uma imagem negra. Em uma análise de raios X de um composto líquido isotrópico, haverá um espalhamento randômico, observando-se apenas um círculo muito difuso. Um mesógeno que apresente mesofase nemática, possui organização orientacional de longo alcance. Como nesta mesofase as moléculas possuem maior liberdade, sendo mais parecidas com o líquido, a textura observada por MOLP é bastante colorida devido à fluidez e a movimentação do eixo orientacional. Por análise de difração de raios X de uma

mesofase nemática alinhada em campo magnético, observa-se tipicamente dois arcos difusos. Para compostos esméticos, com ordem posicional de curto alcance, é observada em média a formação de camadas. A principal textura observada para a esmética A é a focal cônica,<sup>30</sup> onde é possível observar as interseções das hipérbolas. Devido à ordem posicional de curto alcance, o difratograma de raios X deste mesógeno alinhado apresenta também um conjunto de picos padrão de difração em ângulos pequenos. Para a última mesofase apresentada, a esmética C, possui um arranjo com inclinação das moléculas em relação à camada. Uma das texturas possivelmente encontradas para estes mesógenos é a de leque-quebrado.<sup>30</sup> Por causa do ângulo existente, o plano da camada e o eixo diretor não são mais lineares, refletindo também no padrão de difração do raio-X de amostra alinhada. A inclinação pode ser vista entre picos no ângulo pequeno e arcos em ângulos largos, não sendo mais ortogonais entre si.

Tabela 1. Exemplificação da organização de sistemas mesomórficos e resultados típicos de análise.

Mesofase	Organização	MOLP	Raio-X
Líquido Isotrópico			
Nemático			
Esmético A			
Esmético C			

### 1.2.2 – Discóticos

Os compostos discóticos apresentam-se com uma estrutura em 2D, seu formato lembra a forma de discos e são comuns produzirem mesofases líquido cristalinas termotrópicas colunares e nemáticas.<sup>31</sup> Tipicamente moléculas discóticas possuem um núcleo aromático policíclico e cadeias alifáticas conectadas em seu perímetro. Por causa da atração  $\pi$ -stacking dos núcleos, a tendência deste tipo de mesógeno é de se auto empilhar, formando colunas. As mesofases colunares apresentam diferentes arranjos, podendo ser sub classificados como hexagonais ( $Col_h$ ) onde  $a = b$ , retangulares ( $Col_r$ ) onde  $a \neq b$ , entre outros, como mostra a Figura 6.<sup>28</sup>

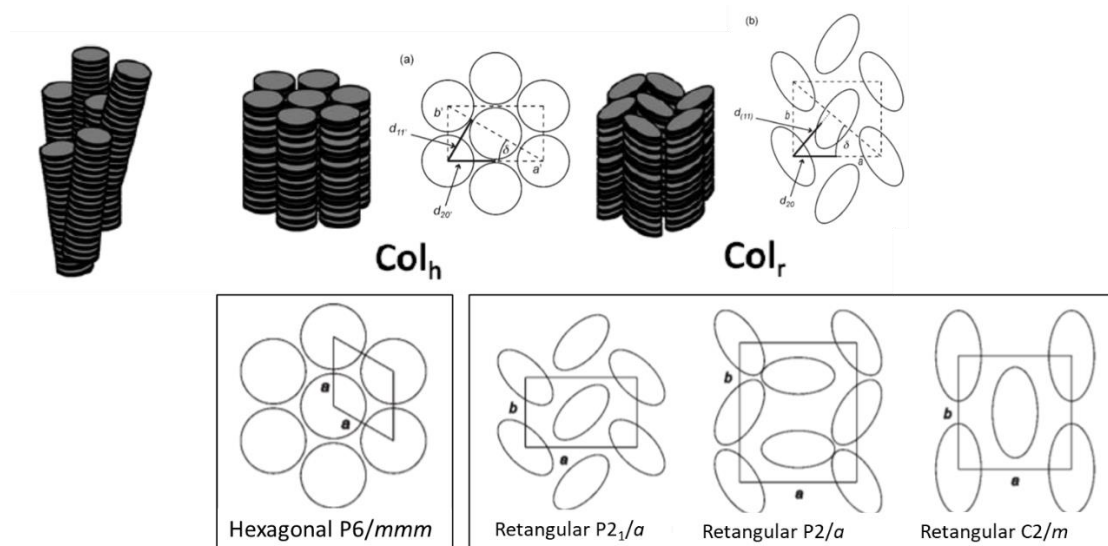


Figura 6. Tipos de arranjos colunares dos mesógenos discóticos.

As texturas mais encontradas para as mesofases colunares estão ilustradas na Figura 7. Em (a) e (b) podemos ver texturas do tipo leque e cônicas. Já em (c), a textura esferulítica pode ser vista, também muito encontrada em mesofases colunares. A textura em (d) pode ser classificada como focal cônica quebrada com defeitos de linhas. Como as estruturas das mesofases colunares hexagonal e retangular possuem semelhança, ambas as mesofases podem apresentar os mesmos tipos de texturas.<sup>32</sup>

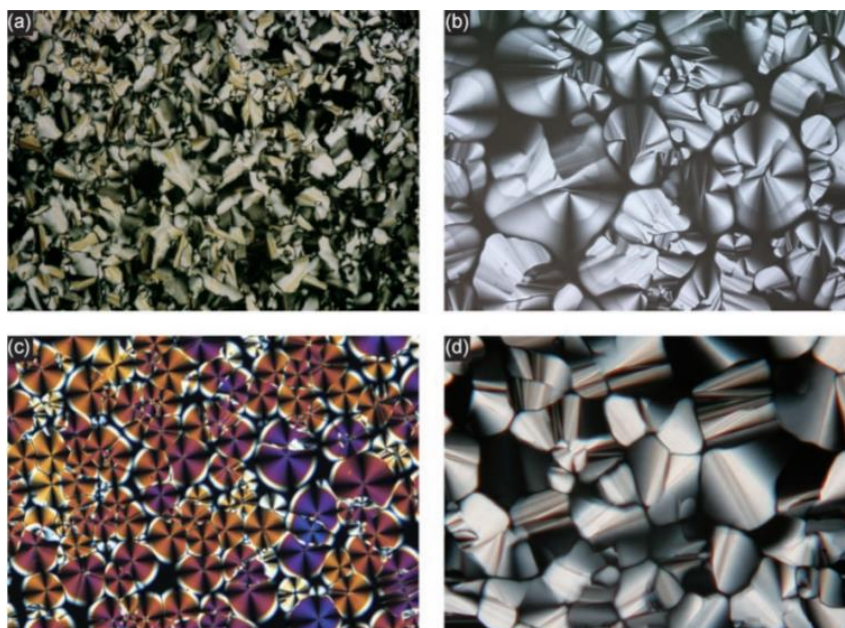


Figura 7. Principais texturas de mesofases colunares.<sup>32</sup>

### 1.3 – Cristais líquidos contendo heterociclos

Os heterociclos são núcleos muito importantes no *design* de materiais. Essas unidades possuem a habilidade de gerar propriedades físicas únicas, como a sua polarizabilidade que disponibiliza alta anisotropia. Os heterociclos impõem dipolos longitudinais nas moléculas, além também de dipolos fortes laterais, que ajudam na estabilização das mesofases.<sup>33</sup> Alguns dos principais heterociclos de 5 membros encontrados na literatura estão demonstrados na Figura 8.

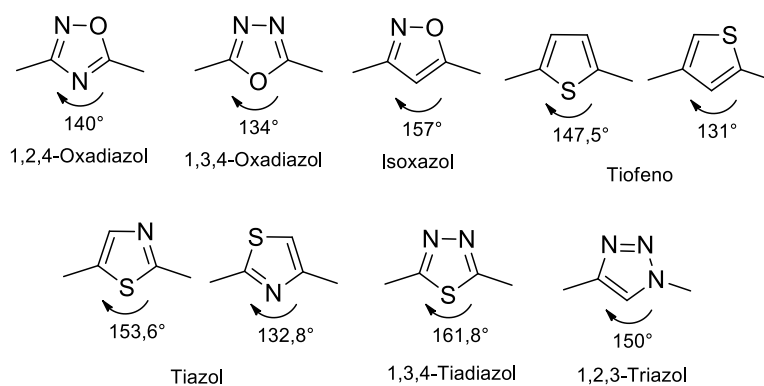


Figura 8. Principais núcleos heterocíclicos utilizados em cristais líquidos e seus ângulos.

O núcleo oxadiazol é muito explorado, o isômero 1,2,4-oxadiazol pode ser sintetizado através de cicloadição (3+2) entre óxido de nitrila e nitrila ou através da reação de amidoxima e um derivado de ácido carboxílico.<sup>34</sup> Já o isômero 1,3,4-oxadiazol possui outras abordagens de síntese, como a ciclodesidratação de diacil hidrazidas, oxidação de acil hidrazonas, reação entre acil hidrazida e ortoésteres, entre outras.<sup>35</sup> O isômero 1,3,4-oxadiazol é utilizado na síntese de novos materiais devido à propriedades luminescentes.<sup>36</sup> Seu núcleo possui ângulo de 134°, sendo considerado um núcleo curvo, podendo formar a mesofase banana.<sup>37,38</sup> Outro núcleo bastante utilizado é o tiofeno, um bom indutor de mesofase que pode ser utilizado também na forma oligomérica.<sup>39</sup> Comparações entre compostos completamente aromáticos, contendo apenas fenilas ou também núcleos heterocíclicos como tiofeno e 1,3,4-oxadiazol, foram realizados mostrando as implicações dos ângulos de cada núcleo e a aromaticidade deles frente a formação de mesofases.<sup>40</sup>

Cristais líquidos contendo isoxazol e 3,5-pirazol também já foram estudados, mostrando que o núcleo 3,5-pirazol estabiliza a mesofase em temperaturas mais elevadas.<sup>41</sup> Outras estratégias para a obtenção de diferentes cristais líquidos conecta heterociclos na mesma estrutura, como o tiofeno e o 1,2,4-oxadiazol.<sup>42</sup> Anéis contendo nitrogênio, como piridinas, quinolinas e tetrahydroquinolinas também são estudados, apresentando mesoformismo.<sup>43</sup>

### *1.3.1 – Cristais líquidos contendo isoxazolininas ou isoxazóis*

Os núcleos isoxazol e isoxazolina são heterociclos não simétricos, que fornecem curvatura pelo ângulo das ligações, que são interessantes na síntese de novos cristais líquidos. Diversas propriedades desses núcleos resultam de sua assimetria e da presença de dois heteroátomos com características diferentes. O nitrogênio possui um par de elétrons não ligante que não participa da ressonância do anel, pois está localizado no orbital  $sp^2$ . O heterociclo isoxazol é aromático, já o anel isoxazolina possui um carbono  $sp^3$ , não sendo aromático e admitindo a conformação envelope.



Para a identificação destes anéis segue-se a seguinte numeração: atribui-se ao oxigênio, átomo de maior massa molar, como átomo número 1, seguindo para o nitrogênio como átomo número 2 e continuando neste sentido para enumerar os carbonos 3, 4 e 5. O anel possui alto valor de momento de dipolo, que é atribuído a sua forma canônica, onde o nitrogênio apresenta carga negativa e o carbono 3 carga positiva. O vetor que indica o momento de dipolo elétrico do isoxazol, a partir do centro do anel, atravessa a ligação nitrogênio-oxigênio com um ângulo de 120°.44

No artigo de da Rosa *et al.*,<sup>45</sup> foram preparados 5 isoxazóis contendo diferentes substituintes e obtiveram substâncias líquido cristalinas. A mesofase esmético A foi encontrada para todas as moléculas. Algumas ainda mostraram um polimorfismo, como exemplo na Figura 9. A mesofase SmA é encontrada entre 190 e 100 °C mas resfriando mais ocorre a transição para SmE, também chamado de cristal E. Abaixo de 96 °C o material cristaliza, conservando ainda características morfológicas da mesofase anterior.

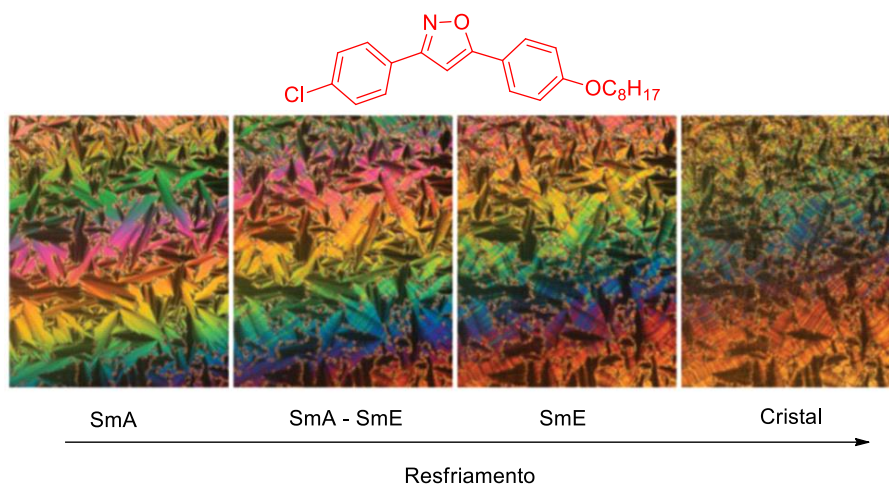


Figura 9. Polimorfismo do composto derivado de isoxazol.<sup>45</sup>

Outro artigo, este de minha autoria,<sup>46</sup> mostra conjuntos de compostos contendo isoxazolina ou isoxazol e ambos formando mesofases. O heterociclo isoxazolina, apesar de não planar devido à sua conformação envelope, também induz mesoformismo. Na Figura 10, observa-se a textura observada via MOLP da mesofase nemática obtida por um composto isoxazolínico. O momento dipolo do anel isoxazolina também auxilia na indução de mesofase. Ainda assim, comparando-se através do artigo, as faixas de existência de mesofase de

isoxazolininas e isoxazóis são muito distintas. Os compostos isoxazolínicos apresentaram faixas menores de 30 °C, enquanto que compostos com núcleo isoxazol obtiveram faixas maiores que 100 °C.

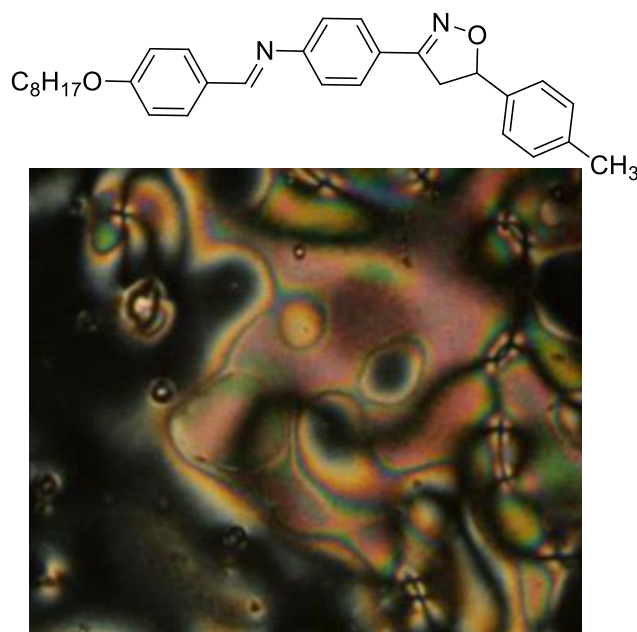


Figura 10. Cristal líquido nemático a 155 °C contendo anel isoxazolinina.<sup>46</sup>

Outro exemplo de mesógeno contendo núcleo isoxazolinina<sup>47</sup> é apresentado na Figura 11. Além do anel isoxazolinina, este composto tem como conector uma amida. A mesofase esméctica A é observada com textura de leque (ou focal cônica), quando observada por MOLP. Já a mesofase esméctica C surge apenas durante o resfriamento do material, com uma curta faixa de existência, entre 207 e 198 °C. Dois tipos de textura são encontrados para o SmC, a textura de leque quebrado e a textura Schlieren.

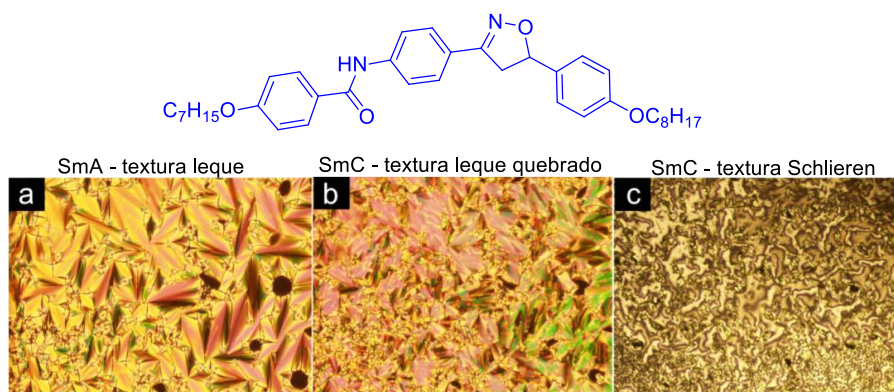


Figura 11. Composto isoxazolínico e suas mesofases SmA e SmC.<sup>47</sup>

### 1.3.2 – Cristais líquidos contendo quinolinas

O núcleo quinolina pode ser descrito como a fusão de uma piridina com uma fenila. É um grupo encontrado na natureza, mas pode ser sintetizado de diversas maneiras a partir da anilina. Derivados de quinolina possuem as mais diversas aplicações, inclusive na área de fármacos como medicamentos antimalárica, incluindo quinina e cloroquina.<sup>48</sup>

Em uma série de compostos sintetizados com núcleo quinolina, alongou-se o núcleo rígido e comparou-se as moléculas com diferentes tamanhos de cadeia alquílica.<sup>49</sup> O conjunto com menor tamanho de núcleo aromático é o que menos apresenta mesogenicidade, e os poucos compostos que são cristais líquidos tem suas faixa de existência muito reduzidas. Os outros dois conjuntos de quinolinas com duas fenilas de extensão do núcleo possuem mesofase nemática com faixas de temperatura longas.

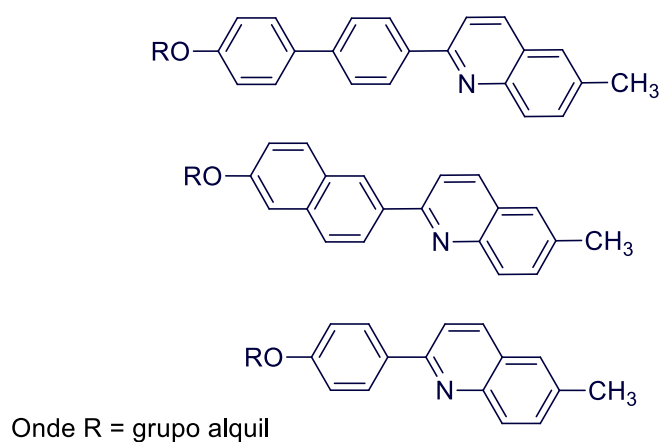


Figura 12. Compostos quinolínicos que apresentam mesofase nemática.

Apesar do núcleo quinolina ser atraente do ponto de vista de ser um mesógeno, existe uma linha muito tênue entre as forças anisotrópicas e o empacotamento dinâmico. Por isso, a formação de mesofases pode ser considerada crítica. Devido ao bom empacotamento de quinolinas, é necessária energia muito alta para quebrar a sua cristalinidade. Porém o fornecimento de tamanha energia



impede que as forças intermoleculares mantenham as moléculas próximas para a formação de mesofases.<sup>50</sup>

#### **1.4 – Caracterização dos mesógenos**

A caracterização de cristais líquidos é parte importante e fundamental no trabalho de pesquisa. Mesmo com um profundo entendimento prévio ao *design* de uma nova estrutura para que seja líquido cristalina, apenas a caracterização poderá confirmar a mesogenia. As principais técnicas utilizadas para tal fim são a microscopia óptica de luz polarizada (MOLP), a calorimetria diferencial de varredura (DSC) e a difração de raios X.

A técnica de MOLP é a mais simples, rápida e, na maioria das vezes, fornece resultados claros a cerca da definição do tipo de mesofase existente. Nessa técnica uma amostra é colocada entre uma lâmina e uma lamínula, que ficará em um microscópio acoplado a um aquecedor. O microscópio deve ter duas lentes polarizadas cruzadas, dessa forma, a luz da fonte é polarizada antes de atravessar a amostra, cujo fenômeno da birrefringência existente em cristais líquidos a divide em dois componentes. Estes, ao passar pela segunda lente polarizada, apresentarão um retardo um em relação ao outro, detectada visualmente na intensidade de luz. Na prática, outro aspecto importante além da luz observada, são os defeitos presentes na imagem. As deformações elásticas por torção, curvatura, etc, geram padrões característicos de cada mesofase. Diversas texturas são descritas, como a focal cônica para o SmA, a leque quebrado para SmC e a Schlieren para o N, esta última conforme Figura 13 abaixo.<sup>51</sup>

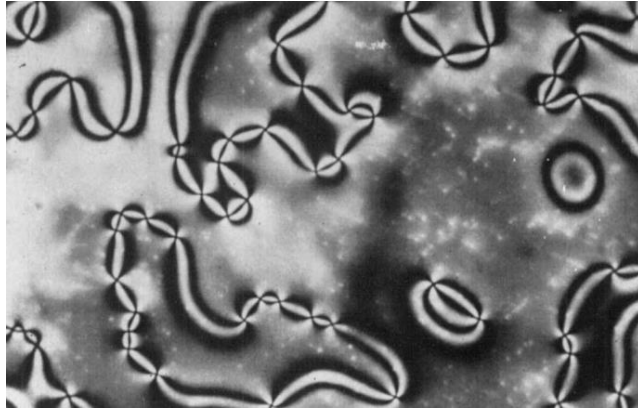


Figura 13. Textura Schlieren nemática do composto MBBA.

Outra técnica fundamental é o DSC, utilizado para determinar entalpia, entropia e temperatura exata das transições de mesofases. A análise térmica se baseia na variação da capacidade calorífica do material analisado, a pressão constantes, em função da temperatura. Estes eventos térmicos que geram mudança da linha de base são classificados como de primeira ou segunda ordem. Os de primeira ordem – mais comuns para cristais líquidos – geram picos na curva, que podem ser endotérmicos ou exotérmicos. Já os de segunda ordem ocorrem quando há variação do  $C_p$  do material, apenas deslocando a linha de base – visto como em transições vítreas ( $T_g$ ).

Outra técnica conhecida é a difração de raios X, uma técnica muito importante que fornece os resultados da cristalinidade do material. Nesta técnica, os picos encontrados são referentes aos planos de simetria e quanto maior a intensidade do sinal, maior é a periodicidade deste plano. A lei que rege essa técnica é a Lei de Bragg, determinada pelo somatório dos planos, repetidos de forma periódica, que refletem uma onda eletromagnética incidente ( $\lambda$ ) sob certo ângulo ( $\theta$ ). A distância entre os planos reais ( $d$ ) e as distâncias recíprocas (obtidas nos difratogramas e representadas como  $Q$ ) são inversamente proporcionais, ou seja, as distâncias recíprocas de baixos valores representam as reflexões de maiores distâncias.<sup>30</sup> As equações utilizadas são mostradas pelas 3 equações:

$$2d \sin \theta = n\lambda \quad (eq. 1) \quad |Q| = \frac{4\pi \sin \theta}{\lambda} \quad (eq. 2) \quad d = \frac{2\pi}{Q} \quad (eq. 3).$$

## Capítulo 2

---

# Revisão Bibliográfica

sobre

# Reações Pericíclicas

---

## **2 Revisão Bibliográfica sobre Reações Pericíclicas**

---

### **2.1 – Reações pericíclicas**

*2.1.1 – Regras de Woodward – Hoffmann*

*2.1.2 – Teoria dos orbitais de fronteira*

*2.1.3 – Regiosseletividade*

*2.1.4 – Mecanismo de reações pericíclicas*

### **2.2 – Reações de Cicloadição**

*2.2.1 – Cicloadição (3+2) 1,3-dipolar*

*2.2.2 – Cicloadição [4+2] Diels-Alder*

*2.2.3 – Cicloadição (2+1) Simmon-Smith*

### **2.3 – Rearranjos Sigmatrópicos**

*2.3.1 – Rearranjo de Claisen [3,3]*

## 2.1 Reações pericíclicas

A definição de reações pericíclicas, segundo o *Golden Book* da IUPAC,<sup>52</sup> nos diz que se tratam de reações químicas onde ocorre uma reorganização das ligações químicas de modo concertado e através de um arranjo cíclico de átomos conectados continuamente. A reorganização se dá através da quebra e da formação de ligações  $\pi$  e  $\sigma$  de maneira contínua, ou seja, concertada e não em diferentes etapas. As reações podem ser executadas de maneira térmica ou fotoquímica. Devido à sua alta estereosseletividade, as reações pericíclicas são muito utilizadas na síntese orgânica visando compostos alvo com estereoquímica prevista.<sup>53</sup>

O controle estereosseletivo pode ser definido através de propriedades de simetria dos materiais de partida e dos produtos. Nas décadas de 1960 e 1970 surgiram as teorias de Woodward e Hoffmann e de Fukui, respectivamente, que são válidas e seguidas até hoje. Apesar das reações pericíclicas serem uma disciplina dentro da química orgânica de difícil compreensão, sua consolidação teórica demonstra um profundo entendimento do assunto. As reações pericíclicas podem ser divididas em cinco grandes categorias: eletrociclicização, cicloadição, queletrópicas, rearranjo sigmatrópico e transferência de grupo.

A reação de eletrociclicização constitui o fechamento de anel, ou o inverso para a abertura de anel, sendo unimolecular devido a necessidade de apenas um reagente com sistema polieno conjugado. A reação é controlada através da termodinâmica, onde normalmente o processo de fechamento de anel é favorecido devido à criação de uma ligação  $\sigma$  as custas da quebra de uma ligação  $\pi$ .

Nas reações de cicloadição dois ou mais reagentes se unem para a formação de um sistema cíclico. Aqui, a formação de duas ou mais ligações  $\sigma$  também ocorrem as custas de ligações  $\pi$ . As duas partes reagentes podem provir de uma mesma molécula, sendo então chamada de cicloadição intramolecular. A reação inversa também pode ocorrer, dita retro cicloadição. Quando a cicloadição forma as novas ligações  $\sigma$  em um mesmo átomo, é chamada de queletrópica, assim o mesmo átomo doa e aceita um par de elétrons.

Para os rearranjos sigmatrópicos, uma reação de isomerização unimolecular faz com que uma ligação  $\sigma$  se “mova” através de um sistema insaturado. Neste caso o valor total de ligações  $\sigma$  e  $\pi$  são mantidas.

As reações de transferência de grupo ocorrem quando um átomo ou um grupo de átomos são transferidos de um composto para outro, de maneira concertada.<sup>53</sup>

### 2.1.1 Regras de Woodward – Hoffmann

As regras de Woodward-Hoffmann representam um momento crucial na história das reações pericíclicas, elas estabeleceram a possibilidade de explicar e racionalizar o caminho da reação. A diferença de preferência estereoespecífica depende do mecanismo percorrido quando a reação ocorre via térmica ou fotoquímica. Um exemplo é a ciclização do butadieno. Quando a ciclização ocorre via térmica, a preferência do mecanismo é por modo conrotatório (Figura 14). Já a reação fotoquímica de ciclização do butadieno ocorre por mecanismo disrotatório. A reação térmica ocorre de maneira conrotatória neste caso pois atende aos critérios necessários para tal, sendo chamada de simetricamente permitida, do contrário seria proibida. De mesmo modo a reação fotoquímica é permitida neste caso por seguir critérios definidos, se não seria proibida.

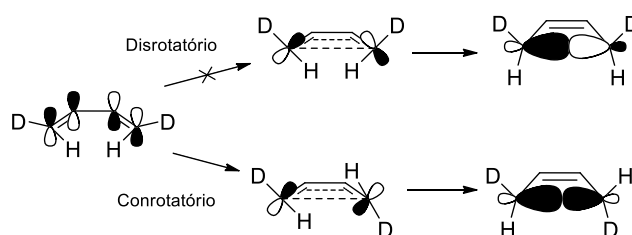


Figura 14. Representação do movimento disrotatório e conrotatório durante ciclização do butadieno.

Woodward e Hoffmann<sup>2</sup> reportaram em 1965 que uma eletrociclização poderia ter uma relação disrotatória ou conrotatória a partir de isômeros com geometria fixa. A Figura 15 mostra o fechamento de anel de uma estrutura genérica. De III para IV ocorre o mecanismo disrotatório, seguindo a linha

24

imaginária pontilhada, um lado gira no sentido horário e o outro no sentido anti-horário. Já para as estruturas de V para VI ocorre o mecanismo conrotatório, onde ambos os substituintes giram para o mesmo lado.

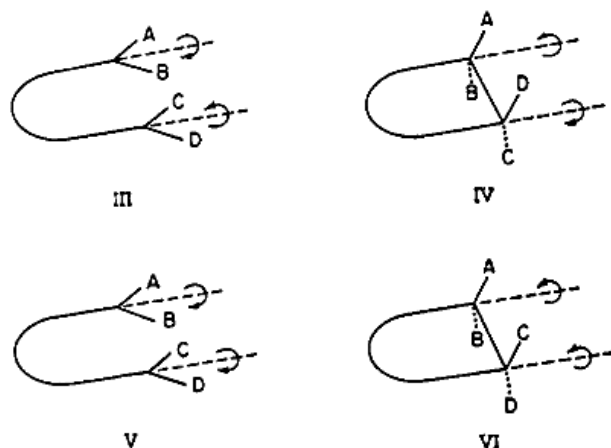


Figura 15. Figuras originais do artigo de Woodward e Hoffmann. Estrutura genérica de um sistema linear contendo elétrons  $\pi$ . Mecanismo disrotatório em III para IV e mecanismo conrotatório em V para VI.<sup>2</sup>

Eles sugeriram no mesmo artigo que essa transformação poderia ser determinada através da simetria do orbital molecular de mais alta energia (HOMO). Mostraram que em um sistema contendo  $4n$  elétrons  $\pi$ , a simetria do HOMO era tal que a interação orbitalar das terminações deveria envolver uma sobreposição entre as faces opostas, sendo alcançada apenas pelo movimento conrotatório. Além disso, em sistemas abertos contendo  $4n+2$  elétrons  $\pi$ , a sobreposição orbitalar das terminações requer um movimento disrotatório a fim de que a mesma face do sistema tenha cobertura.

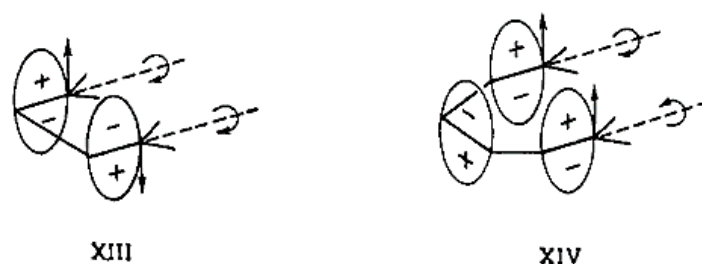


Figura 16. Representação do movimento de rotação necessário para que a sobreposição orbitalar ocorra nos lóbulos de mesmo sinal.<sup>2</sup>

A Figura 16 ilustra esses exemplos onde, dependendo do sistema, teremos terminações com funções de onda iguais ou opostas e essa diferença determinará se a reação deve ocorrer através de movimento conrotatório ou disrotatório. Dessa

forma, basta analisar a simetria do HOMO para definir o movimento dos orbitais durante uma reação de eletrociclização. Isso está em concordância para reações que ocorrem via térmica. Já em reações fotoquímicas, há a promoção de um elétron para um orbital de maior energia, sendo chamado de orbital molecular ocupado individualmente (SOMO). Com a mudança de simetria, o movimento necessário para que lóbulos com funções de onda iguais nas terminações se encontrem é exatamente o oposto da reação térmica.<sup>2</sup> Logo, se um sistema reage termicamente com movimento conrotatório, o curso fotoquímico será disrotatório, e vice-versa (Figura 17).

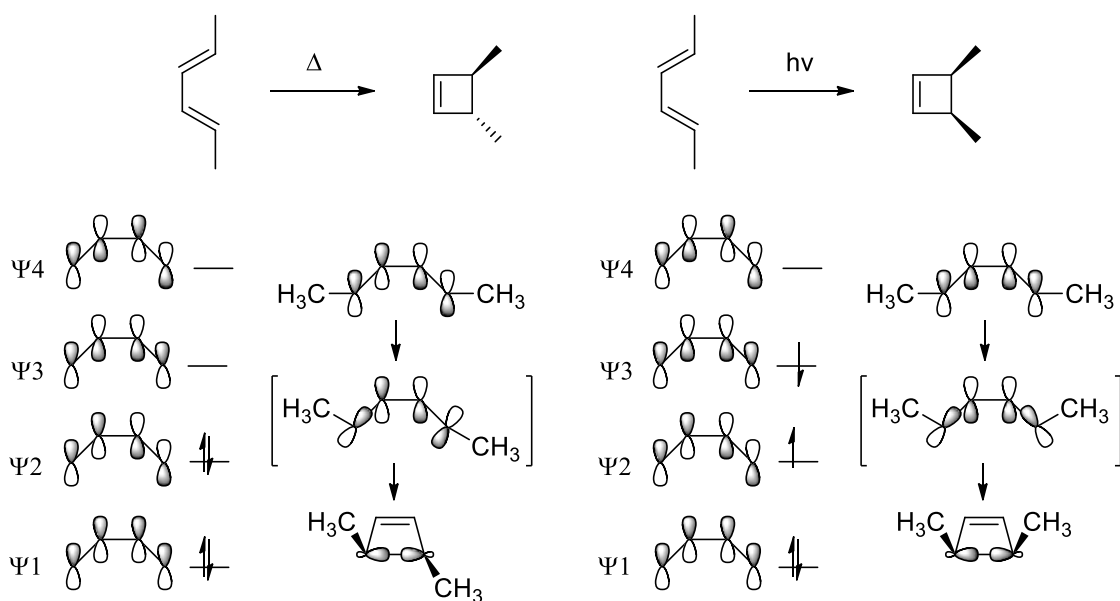


Figura 17. Regra original de Woodward-Hoffmann.

No caso das cicloadições, dependendo de onde ocorre o ataque dos reagentes, podendo ser pelo mesmo lado ou lado oposto do sistema  $\pi$ , as reações são classificadas como suprafacial ou antarafacial, respectivamente. Os mesmos mecanismos podem ocorrer nos rearranjos sigmatrópicos, como ilustra a Figura 18. Quando a migração de um átomo ou grupo ocorre através do mesmo plano do sistema  $\pi$ , é suprafacial. Quando a migração ocorre de um plano para outro, tem-se o mecanismo antarafacial.<sup>54</sup>



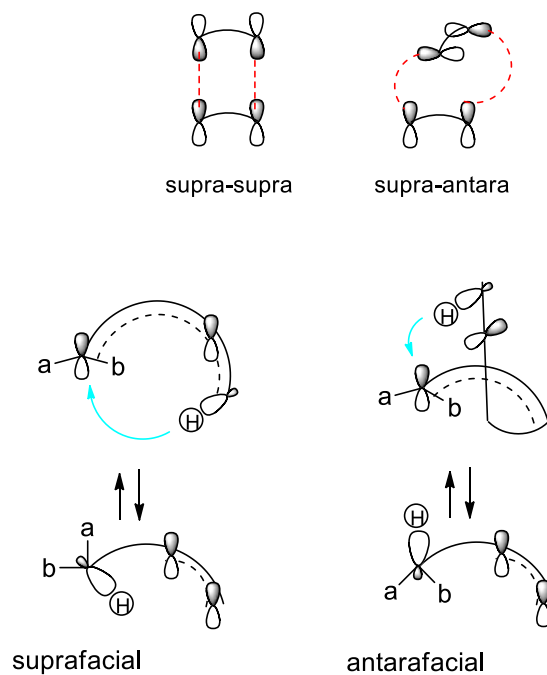


Figura 18. Mecanismos suprafacial e antarafacial em cicloadições e rearranjos.

O mecanismo preferencial de uma determinada reação, sob determinadas condições, é definido pela simetria permitida pelas regras de Woodward-Hoffmann. Já o processo alternativo é dito de simetria proibida. A Tabela 2 abaixo, mostra de maneira resumida como é a classificação dada pela regra de Woodward-Hoffmann,<sup>54</sup> através do número de elétrons participantes do processo.

Tabela 2. Classificação de Woodward-Hoffmann das reações pericíclicas.

Reação	Mecanismo	Sistema 4n	Sistema 4n+2
Eletrociclicização	Conrotatório	Permitido	Proibido
via térmica	Disrotatório	Proibido	Permitido
Cicloadição via	Supra-Antara	Permitido	Proibido
térmica	Supra-Supra	Proibido	Permitido
Rearranjo via	Supra-Antara	Permitido	Proibido
térmica	Supra-Supra	Proibido	Permitido
Eletrociclicização	Conrotatório	Proibido	Permitido
fotoquímica	Disrotatório	Permitido	Proibido
Cicloadição	Supra-Antara	Proibido	Permitido
fotoquímica	Supra-Supra	Permitido	Proibido
Rearranjo	Supra-Antara	Proibido	Permitido
fotoquímica	Supra-Supra	Permitido	Proibido

A regra estabelecida tem fácil visualização através dos orbitais moleculares de fronteira e, dessa forma, podia ser pensada de maneira muito intuitiva. Contudo, a aplicabilidade dessa regra está restrita a eletrociclicações e reações sigmatrópicas, sendo muito difícil a aplicação para as cicloadições. Logo saíram novos estudos que tivessem uma regra mais aprofundada, conhecido como diagrama de correlação.<sup>54</sup>

O diagrama de correlação de estado fornece de maneira simplificada informações sobre a variação geométrica da superfície de energia potencial para uma discussão qualitativa de reatividade com aproximação de Born-Oppenheimer.<sup>54</sup> Na construção do diagrama, as ligações que não participam diretamente da reação são negligenciadas para sua simplificação. Com as ligações restantes, obtemos o número de elétrons que participam do processo. A partir dos orbitais que participam da reação, tanto dos reagentes quanto dos produtos, é feita

a análise em relação a sua simetria frente a um plano  $\sigma_v$  e frente a um eixo  $C_2$ , como exemplo na Figura 19, para o HOMO  $\Psi_2$  do butadieno.<sup>55</sup>

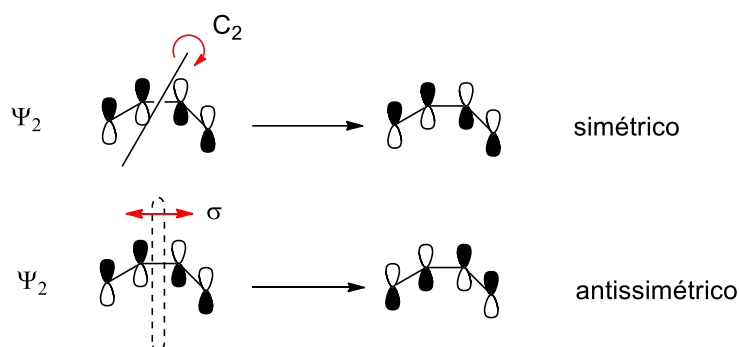


Figura 19. Simetria frente a um giro em  $C_2$  e uma reflexão em  $\sigma_v$ .

O mecanismo conrotatório ocorre através do elemento de simetria de eixo  $C_2$ . Para analisar se a reação ocorrerá por este caminho, é montado um diagrama entre reagente e produto e avaliado a simetria dos orbitais, mostrado na Figura 20. A simetria total do sistema deve ser mantida, assim é feita a conexão dos simétricos e assimétricos. O modo disrotatório tem como elemento de simetria o plano  $\sigma_v$ . O mesmo diagrama é construído, e as conexões simétricas e antissimétricas são realizadas. A situação onde a configuração do estado fundamental do reagente correlaciona com o estado fundamental do produto é a condição ideal esperada para um processo permitido.<sup>55</sup>

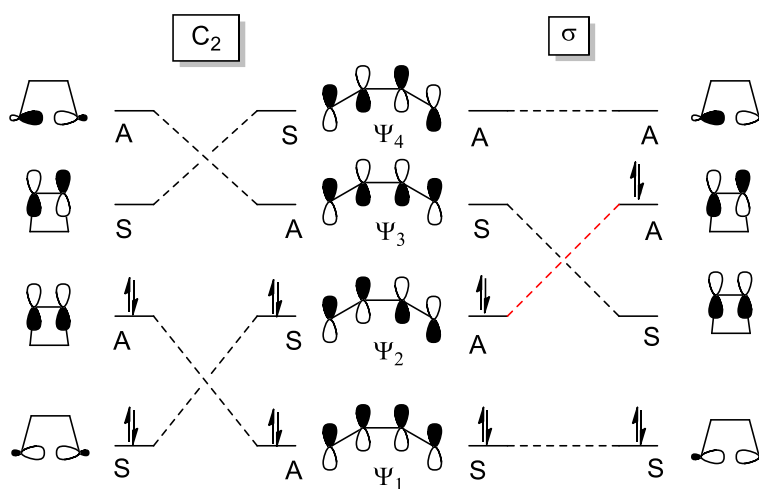


Figura 20. Diagramas de correlação.

Mesmo os diagramas de correlação, não explicam todas as reações pericíclicas, principalmente algumas que ocorrem via fotoquímica. Outras questões levantadas ao longo do tempo foram referentes a tolerância das regras de Woodward-Hoffmann frente a desvios de uma simetria perfeita, sendo muito estudadas. Uma conclusão amplamente aceita é de que as reações não são permitidas ou proibidas exatamente devido à simetria dos orbitais, mas a topologia, número e posição de planos nodais.<sup>54</sup>

### 2.1.2 Teoria dos orbitais de fronteira

De maneira geral, nesta teoria a reação ocorre através da sobreposição orbitalar entre o HOMO de uma espécie com o LUMO de outra espécie. Um exemplo muito simples é através de uma cicloadição, onde os orbitais de fronteira HOMO e LUMO de cada reagente irá reagir para a formação do cicloaduto. Acompanhando a Figura abaixo, tem-se uma reação Diels-Alder entre butadieno e eteno. Pelas regras de Woodward-Hoffmann mostradas anteriormente, sabe-se que uma cicloadição via térmica, com um sistema  $4n+2$  elétrons  $\pi$ , para ser permitida deve passar por mecanismo suprafacial-suprafacial. Para a teoria de orbital de fronteira, deve-se verificar a aproximação dos reagentes com seus orbitais HOMO e LUMO, mostradas com duas possibilidades na Figura 21. Uma das possibilidades é o HOMO do dieno ( $\Psi_2$  do butadieno) com o LUMO do dienófilo ( $\pi^*$  do eteno). A segunda possibilidade é o LUMO do dieno ( $\Psi_3^*$  do butadieno) com o HOMO do dienófilo ( $\pi$  do eteno).<sup>1</sup>

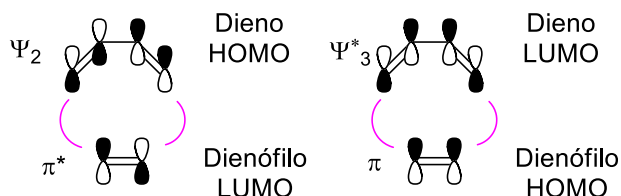


Figura 21. Aproximação dos orbitais durante reação conforme teoria dos orbitais de fronteira.

Outro exemplo de cicloadição é a  $[2+2]$ , sendo um sistema  $4n$ . Como já visto nas regras de Woodward-Hoffmann, neste caso a reação será permitida se ocorrer de maneira suprafacial-antarafacial. Através dos orbitais de fronteira isso é facilmente observado. Isso porque há uma interação antiligante na aproximação

suprafacial-suprafacial, o que pode ser corrigido pela aproximação suprafacial-antarafacial. Mesmo que essa reação seja permitida no modo suprafacial-antarafacial, dificilmente ocorre devido à alta força necessária para distorcer o eteno durante a reação. Por isso, a cicloadição [2+2] normalmente é conduzida via fotoquímica, no modo suprafacial-suprafacial, pois com a promoção de um elétron para uma camada de maior energia o HOMO no estado excitado (SOMO) consegue realizar a sobreposição orbitalar, que é mostrado na Figura 22.<sup>54</sup>

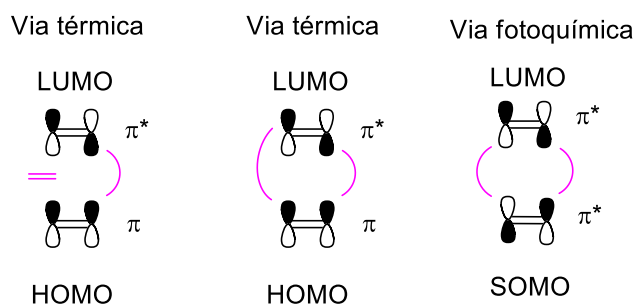
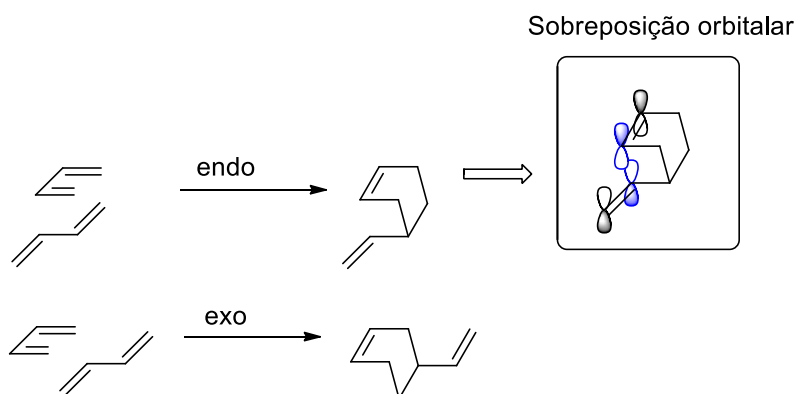


Figura 22. Aproximação dos orbitais de fronteira na cicloadição [2+2].

As reações de cicloadição vistas através da teoria de Fukui possibilitam a racionalização da formação preferencial do produto *endo* para a reação Diels-Alder. A possibilidade de formação de produto *endo* ou *exo* existe quando um dos reagentes possui um substituinte, como ilustra o Esquema 1.<sup>54</sup> A estrutura de transição que formará o produto *endo* possui preferência cinética, já o produto termodinamicamente favorável é o *exo*. Apesar da estrutura de transição *endo* possuir um ambiente impedido, interações secundárias explicam a estabilização e preferência da reação.<sup>55</sup>



Esquema 1. Formação do produto *endo* e *exo*.

Ao observar a reação através dos orbitais de fronteira é possível entender porque o produto *endo* tem melhores condições de sobreposição orbitalar. Além da interação já vista antes na região de formação das novas ligações químicas, que existe tanto na adição em *endo* e em *exo*, também outra interação orbitalar ocorre chamada de interação orbitalar secundária.<sup>1</sup>

As reações pericíclicas restantes seguem o mesmo raciocínio, porém com um grau de complexidade a mais devido ao fato de que a eletrociclicação e o rearranjo sigmatrópico ocorrem de maneira monomolecular. Dessa forma não se consegue aplicar a teoria de orbitais de fronteira diretamente, mas primeiro dividir a molécula em partes ou fragmentos para identificar o HOMO e o LUMO nela. Nos exemplos da Figura 23 tem-se os rearranjos [1,3] e [1,5], onde o primeiro será termicamente permitido no modo antarafacial e o segundo no modo suprafacial. Neste caso, o rearranjo [1,3] antarafacial necessita de elevada energia para superar o impedimento estérico, o que deixa a reação desfavorável. Já em um sistema maior e mais flexível, como o rearranjo [1,7] a reação antarafacial ocorre.<sup>54</sup>

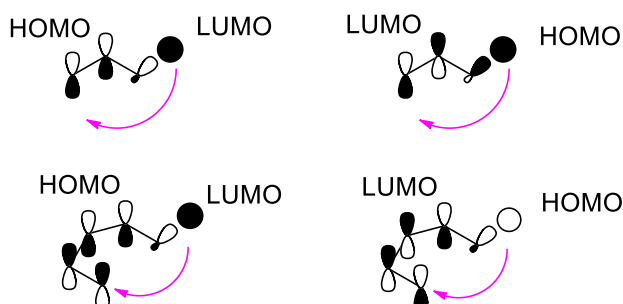


Figura 23. Rearranjos [1,3] e [1,5] através dos orbitais de fronteira.

### 2.1.3 – Regiosseletividade

Um importante aspecto das reações pericíclicas é a regiosseletividade, i.e., a formação preferencial de um produto específico entre uma possibilidade de diversos isômeros posicionais, cuja diferença está na posição de seu substituinte. A regiosseletividade pode ser racionalizada também a partir do teoria dos orbitais de fronteira de Fukui. Normalmente é permitido a formação de mais do que um regioisômero, porém alguns efeitos dos substituintes podem levar a uma

reorganização da densidade eletrônica, modificando a polarização da região ou de toda a molécula, o que favorece a regiosseletividade.<sup>55</sup>

Um exemplo simples dos efeitos dos substituintes pode ser feito a partir do eteno. Devido à simetria da molécula, normalmente é atribuída uma simetria a distribuição da densidade eletrônica também. Mas ela é um reflexo da equivalência do coeficiente de expansão da combinação linear dos coeficientes atômicos (LCAO – do inglês *Linear Combination of Atomic Orbitals*). A equivalência do LCAO é desenhada através dos lóbulos dos orbitais p com mesmo tamanho. Se um substituinte é introduzido na molécula, haverá redistribuição da densidade eletrônica, dependendo da natureza do substituinte, modificando-se individualmente o coeficiente de expansão do LCAO. De modo qualitativo, a polarização que ocorre depende da natureza do substituinte doador ou retirador de elétrons e também do tipo de orbital HOMO ou LUMO, ilustrado de maneira genérica pela Figura 24.<sup>54</sup>

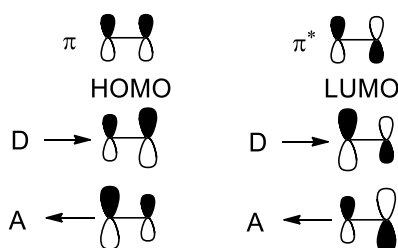


Figura 24. Efeito do substituinte nos orbitais HOMO e LUMO.

Pode-se analisar esse efeito de polarização na regiosseletividade de uma reação Diels-Alder, onde o dieno carrega um substituinte doador de elétrons e o dienófilo carregar um substituinte retirador de elétrons. A reação formará preferencialmente o isômero orto, como observado na Figura 25, devido à melhor sobreposição orbitalar dos orbitais HOMO-LUMO. A sobreposição orbitalar de pares com maior densidade eletrônica ou de pares com menor densidade eletrônica é mais efetiva do que a combinação de um átomo de alta densidade eletrônica com outro átomo de pequena densidade eletrônica.<sup>55</sup>

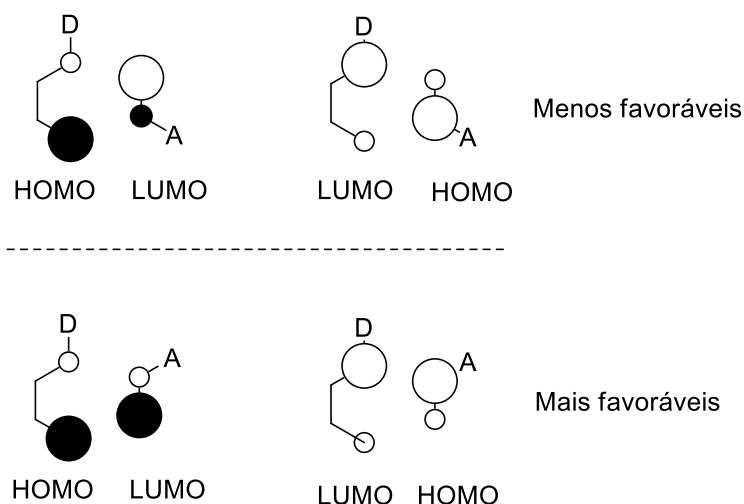


Figura 25. Regiosseletividade da reação Diels-Alder.

Outra complicação das reações pericíclicas vem da definição de direção da reação, quando o HOMO de um reagente reagirá com o LUMO do segundo reagente ou vice-versa. Para isso, a análise de qual interação é a mais favorável, observando-se o quanto de estabilização ocorre com cada interação, é determinante. A magnitude da energia de estabilização é inversamente proporcional a diferença de energia dos orbitais correspondentes, conforme equação de Klopman-Salem.<sup>56</sup> Dessa forma, a interação com menor diferença de energia terá maior estabilização. Conforme Figura 26, no caso I percebe-se que a menor diferença de energia ocorre entre LUMO de A com HOMO de B. Já no caso III, a menor diferença de energia ocorre entre HOMO de A com o LUMO de B.<sup>54</sup>

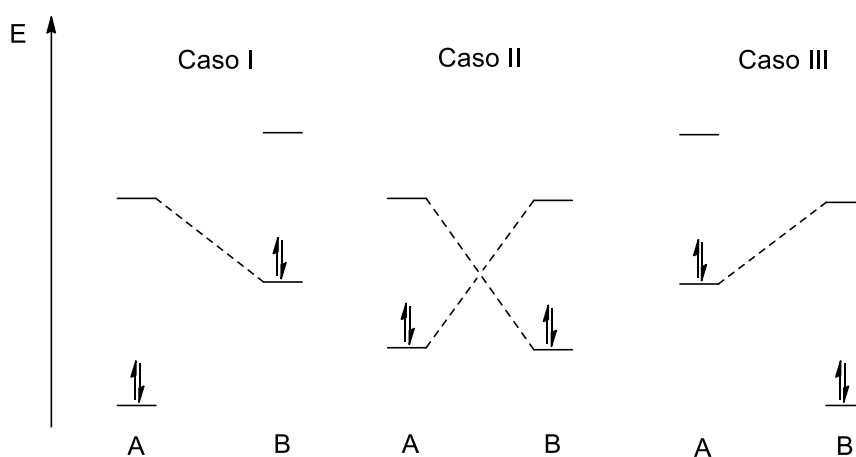


Figura 26. Análise qualitativa da interação de HOMO e LUMO.



#### 2.1.4 – Mecanismo de reações pericíclicas

As reações pericíclicas são conhecidas pelo fato do mecanismo de reação ser concertado. Este termo é entendido como sendo a quebra e da formação das ligações ocorrerem de maneira sincronizada (mas não necessariamente simétrica) sem a presença de intermediários.<sup>53</sup> Uma reação não concertada estaria ocorrendo por um processo não sincronizado, o que levaria a formação de um intermediário durante o processo. Essas definições são amplamente utilizadas, porém o processo de quebra e formação de ligação é de difícil estudo, devido à dificuldade de observação experimental. Além disso, o termo ‘concertado’ é utilizado para representar dois aspectos das reações. Se utiliza o termo no aspecto estrutural, quando se pensa no processo de sincronia de quebra e formação de ligação. E também se utiliza o mesmo termo no aspecto energético, devido ao perfil reacional sem intermediários.<sup>54</sup>

Dois pesquisadores, Baldwin e Fleming, ainda em 1970, perceberam que algumas reações poderiam ter o caráter de ligação da interação molecular orbitalar preservado durante a reação – o que é uma característica de reações concertadas, mas não serem concertadas energeticamente. Além disso, Berson e outros encontraram exemplos de produtos de reações concertadas com simetria proibida.<sup>57</sup>

Para diferenciar se uma reação é concertada ou não, normalmente é feita a análise energética, visando um processo dipolar ou diradical e comparando as diferentes energias de ativação para cada modelo. Para este tipo de investigação, segue-se o caminho energético da reação, mesmo que existam outras definições e regras de reação “concertada”. Um exemplo é o rearranjo de Cope para o 1,5-dieno, conforme Figura 27. O diagrama energético do caminho concertado possui um passo, enquanto que o caminho não concertado possui dois passos. O processo não concertado possui um valor mínimo de energia de ativação que pode ser calculado, através da energia de dissociação de ligação, que é em torno de 60 kcal mol<sup>-1</sup>. Entretanto, a energia medida para este processo é menor, 32,5 kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>58</sup> Esses dados comprovam que não há a formação de dirradicais, mas ainda deixam em aberto como é o exato comportamento do estado de transição.<sup>57</sup>

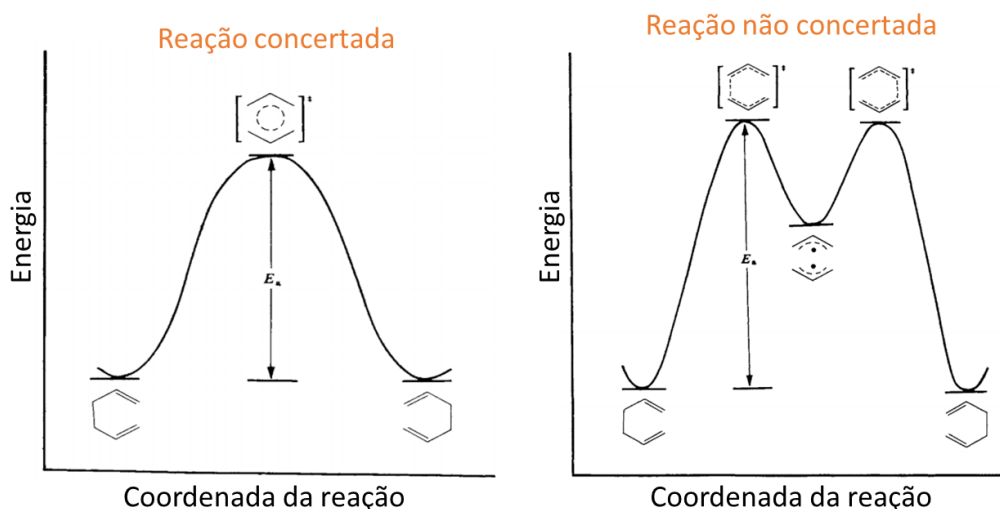


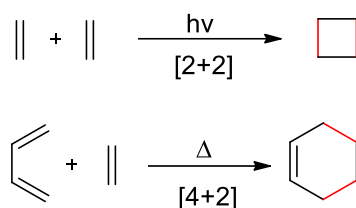
Figura 27. Diagrama energético do rearranjo de Cope.<sup>57</sup>

Cada caso deve ser analisado em separado, assim, a cicloadição térmica [2+2] foi analisada por Atkinson e Stedman em 1962, obtendo-se uma energia de ativação de 65,3 kcal mol<sup>-1</sup>. Infelizmente, nem sempre a determinação do parâmetro de ativação de Arrhenius gera uma conclusão clara do processo, visto que algumas reações formalmente conhecidas por terem uma simetria permitida para o processo concertado, possuem valores de ativação em acordo com processos dirradicais. Outros exemplos são as retro-Diels-Alder a partir do 4-vinilcicloexeno e a partir do cicloexeno.<sup>57</sup>

## 2.2 Reações de Cicloadição

As reações de cicloadição ocorrem através da junção de dois ou mais sistemas insaturados para a formação de um cicloaduto. Essas reações são amplamente utilizadas na formação de novos compostos cíclicos com alta estereosseletividade. Diversos sistemas insaturados podem ser utilizados, formando diferentes produtos. Para caracterizar cada um, observa-se o número de elétrons  $\pi$  que cada sistema utiliza para participar da cicloadição, e evidencia-se como [i+j+...]. Por exemplo, no Esquema 2, na cicloadição entre dois etenos cada sistema participa com 2 elétrons  $\pi$ , logo denomina-se [2+2]. Já na cicloadição entre buta-1,3-dieno e

eteno, o primeiro sistema participa com 4 elétrons  $\pi$  e o segundo com 2 elétrons  $\pi$ , denominando-se cicloadição [4+2]. Outra denominação utiliza, ao invés de colchetes, parênteses indicando não o número de elétrons  $\pi$ , mas o número átomos conectados linearmente que formarão o novo ciclo ( $i+j+\dots$ ). A cicloadição 1,3-dipolar é considerada [4+2] em função dos elétrons envolvidos e (3+2) em função dos átomos presentes.<sup>52</sup>

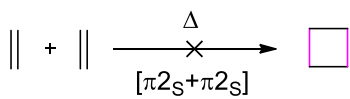


Esquema 2. Nomenclatura utilizada para referenciar as cicloadições.

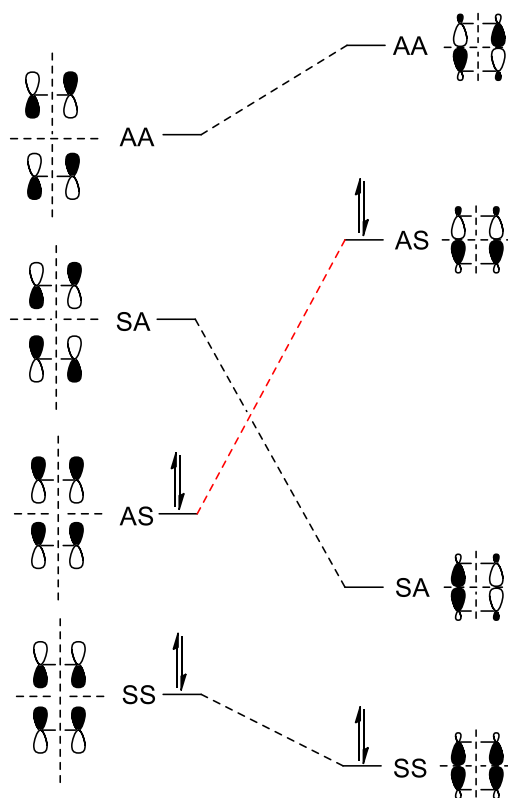
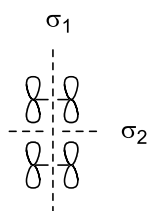
As cicloadições podem ser classificadas quanto a suprafacial ou antarafacial. Entretanto, dificilmente uma cicloadição irá ocorrer de maneira antarafacial devido à dificuldade estérica encontrada, apenas superada em sistemas insaturados suficientemente longos e flexíveis.

Para a avaliação da viabilidade de reação através do método do diagrama de correlação, é feita a classificação de simetria de reagentes e produtos, mostrado na Figura 28. Para a cicloadição, todos os reagentes são classificados juntos, a esquerda do diagrama, ordenando conforme energia das ligações. Conforme o conceito de Woodward-Hoffmann de conservação de simetria, são feitas as conexões entre os orbitais que mantêm simetria de reagentes e produtos. Para a cicloadição [2+2] térmica de dois reagentes eteno na formação do ciclobutano, os orbitais do estado fundamental dos reagentes ( $\pi_1^2\pi_2^2$ ) levariam a formação dos orbitais do segundo estado excitado do produto ( $\sigma_1^2\sigma_3^*2$ ). Como a energia necessária para ocorrer a reação é alta, a reação térmica não é possível, sua simetria é proibida. Porém, na avaliação fotoquímica, o primeiro estado excitado de reagente e produto se correlacionam, logo são simetricamente permitidos. Analisando a outra reação, a cicloadição [4+2], os orbitais dos reagentes no estado fundamental ( $\psi_1^2\pi^2\psi_2^2$ ) correlacionam com os orbitais do produto no estado

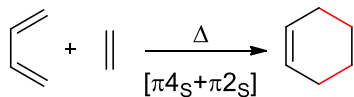
fundamental ( $\sigma_1^2\sigma_2^2\pi^2$ ). Como a simetria é permitida, essa reação ocorre termicamente. De maneira fotoquímica, os orbitais dos reagentes no primeiro estado excitado correlacionam com os orbitais do produto de um nível maior de excitação, desta forma a energia necessária para que ocorra a reação é muito elevada.<sup>53</sup>



Elementos de simetria =  $\sigma_1 \sigma_2$



Onde S = simétrico  
A = antissimétrico



Elementos de simetria =  $\sigma$

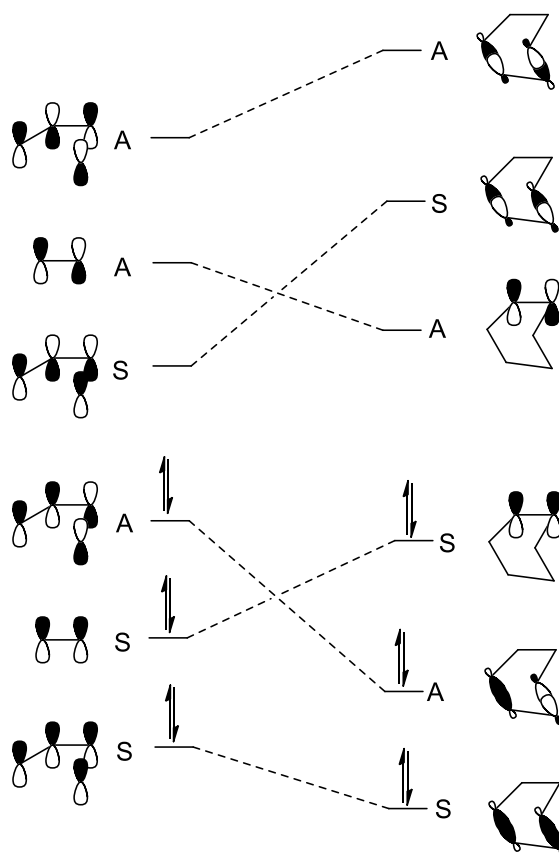
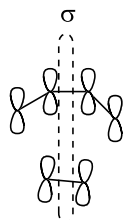


Figura 28. Diagrama de correlação das cicloadições [2+2] e [4+2].

### 2.2.1 Cicloadição (3+2) 1,3-dipolar

As cicloadições 1,3-dipolares são reações concertadas que formam anéis de cinco membros. Os reagentes utilizados são uma molécula 1,3-dipolar, ou seja, um composto orgânico com deslocalização eletrônica e separação de cargas sobre três átomos, e uma molécula com uma ligação dupla ou tripla chamada de dipolarófilo, em analogia aos dienófilos da reação Diels-Alder. O primeiro trabalho publicado em 1963 sobre este tema é de autoria de Rolf Huisgen.<sup>59</sup> Mesmo que diversas reações dentro deste grupo já eram conhecidas, ele propôs o princípio sintético que uniu o grupo como cicloadição 1,3-dipolar, lançando como método para obtenção de heterociclos.

Ainda em 1963 ele publicou um segundo trabalho sobre a cinética e o mecanismo concertado dessas reações.<sup>60</sup> A principal questão era se durante a cicloadição as novas ligações  $\sigma$  eram formadas simultaneamente ou passo a passo. Como olefinas são compostos nucleofílicos, os reagentes 1,3-dipolares deveriam se comportar como reagentes eletrofílicos durante a primeira etapa de adição, caso a reação tivesse mecanismo de duas etapas. Experimentos adicionando grupos carbonila retiradores de elétrons como substituintes em diazoalcanos foram realizados para estabilizar a carga no átomo de carbono (Figura 29). Isso deveria facilitar a reação pelo mecanismo de duas etapas, estabilizando o intermediário, porém deixaram a reação inativa. Olhando o mecanismo de maneira concertada, pode-se atribuir a diminuição da reatividade dos compostos contendo substituintes retiradores de elétrons, pela estabilização dos materiais de partida. Outra questão sempre levantada por Huisgen era sobre a estrutura ressonante dos compostos 1,3-dipolares, com possíveis estruturas de sexteto e octeto.

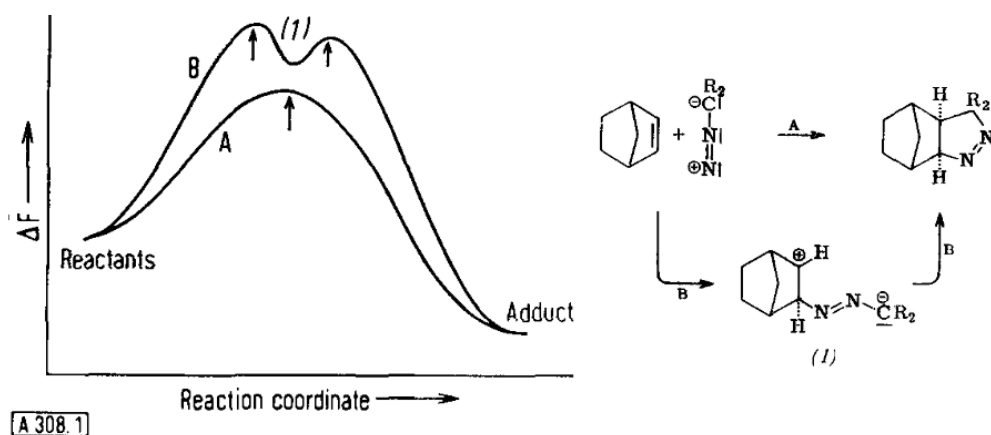


Figura 29. Estudos de Huisgen para cicloadição 1,3-dipolar.<sup>60</sup>

Outro pesquisador, Fireston, trouxe em 1968 a possibilidade de um mecanismo diradicalar para as cicloadições.<sup>61</sup> Um dos exemplos trazidos no artigo por Firestone é a cicloadição de *N*-óxido de benzonitrila com etilenos ou acetilenos monossustituídos, mostrada na Figura 30. Ele acreditava que a orientação preferencial obtida para os produtos, anel isoxazolina ou isoxazol 3,5-dissustituído, deveria estar errada. Na visão da época, essa orientação era devido ao impedimento estérico dos substituintes, mas mesmo o *N*-óxido de nitrila sem impedimento estérico reagia para formar o anel 3,5-dissustituído. Firestone afirmava em seu trabalho que os substituintes deveriam estar estabilizando o intermediário diradicalar.

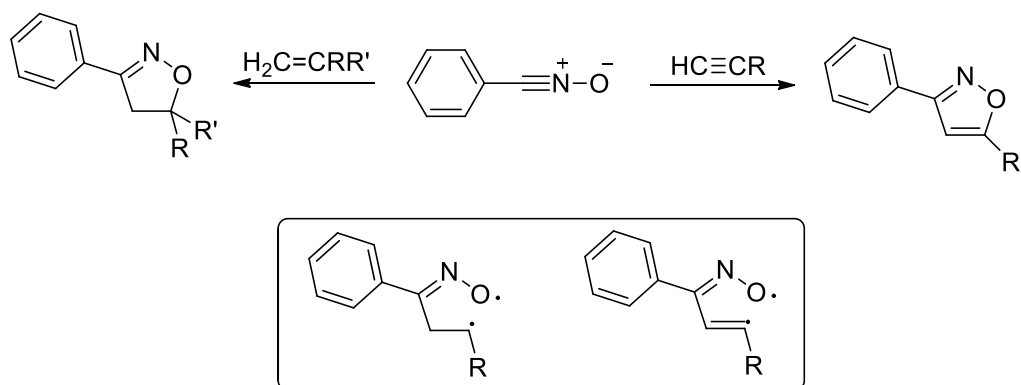


Figura 30. Estudos de Firestone sobre mecanismo da cicloadição 1,3-dipolar.

As discussões trouxeram um bom debate acerca do mecanismo envolvido, sendo aceito até hoje o modo pericíclico.<sup>62</sup> A modernização do mecanismo de reação concertada através dos conceitos de perturbação dos orbitais moleculares ajudaram na sua afirmação. A partir da teoria de melhor sobreposição dos orbitais

HOMO e LUMO de Fukui<sup>63</sup> e dos cálculos de Houk,<sup>64</sup> Huisgen pôde aprofundar suas ideias de mecanismo concertado. Estudos cinéticos de efeito isotópico também mostraram efeitos isotópicos semelhantes em estirenos marcados com <sup>14</sup>C em  $\alpha$ - e  $\beta$ - posições, mostrando simetria durante o estado de transição, característico de mecanismo concertado.<sup>65,66</sup>

Sustmann resumiu em seu trabalho,<sup>67</sup> com base na teoria de orbitais de fronteira de Fukui, um modelo de reatividade para as reações de cicloadição concertadas levando em consideração a natureza dos substituintes, como mostra a Figura 31. Nas cicloadições (3+2) os compostos 1,3-dipolares possuem estrutura típica de ânion alílico. No primeiro caso, Tipo I, corresponde a reação de demanda normal com principal interação ocorrendo entre HOMO do 1,3-dipolar e LUMO do dipolarófilo. Para o caso do Tipo III, ocorre o oposto, sendo chamada de demanda inversa de elétrons. Desta forma, substituintes aceptores de elétrons no 1,3-dipolar ou doadores de elétrons no dipolarófilo irão aumentar a taxa deste tipo de reação. Para o caso do Tipo II, os valores de HOMO e LUMO são similares.

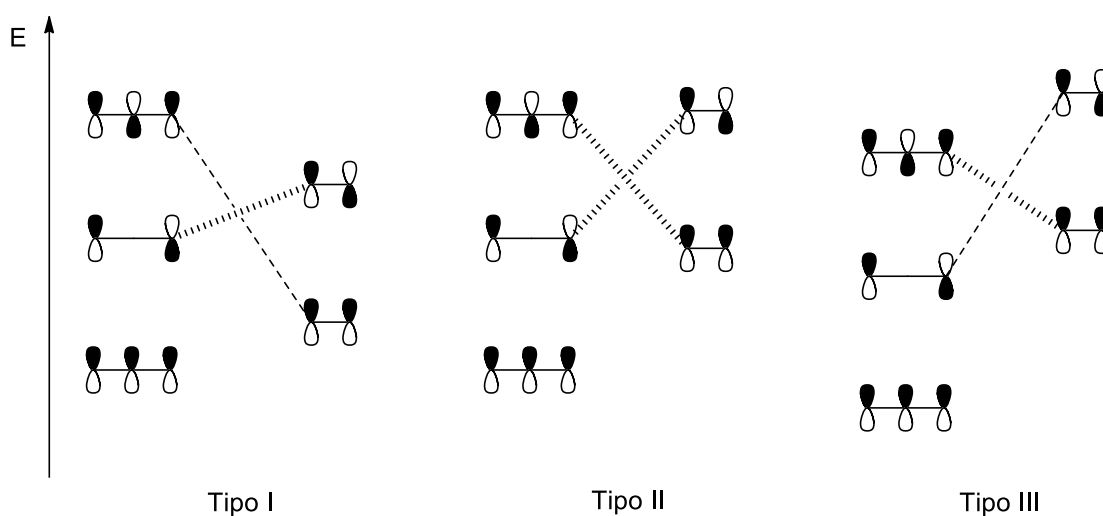


Figura 31. Trabalho de Sustmann baseado na teoria de Fukui.

Os reagentes 1,3-dipolares são classificados como tipo alil ou tipo propargil, com estruturas zwitteriônicas.<sup>68</sup> A estrutura alílica possui geometria curva, enquanto que a propargílica possui estrutura linear. As cargas negativa e positiva podem ser movimentadas por toda a estrutura através das estruturas de



ressonância, como mostram alguns exemplos na Figura 32. Já os dipolarófilos usualmente utilizados são alcenos e alcinos, porém heteroátomos também podem estar presentes, como em carbonilas e iminas.<sup>55</sup>

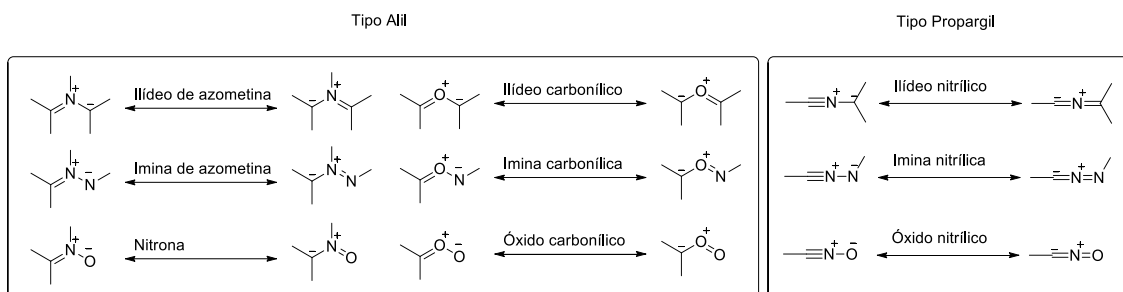
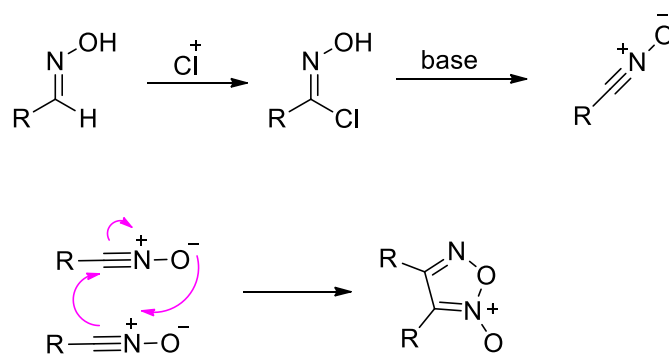


Figura 32. Exemplos de compostos 1,3-dipolares.

Especificamente óxidos de nitrila são compostos instáveis e, portanto, formados *in situ* no meio reacional para sua utilização. São obtidos normalmente a partir de cloretos de hidroximoila através de tratamento com base, conforme Esquema 3. Cloretos de hidroximoila podem ser obtidos pela cloração de oximas utilizando reagentes como *N*-clorosuccinimida ou cloro.<sup>69</sup> Outro método de geração de óxido de nitrila é a partir de um nitroalcano, em presença de amina, submetido a um isocianato com liberação de dióxido de carbono.<sup>70</sup> O óxido de nitrila tem a tendência de formar um dímero furoxano, já óxidos de benzonitrila com substituintes nas duas posições *orto* são estáveis.<sup>71</sup>

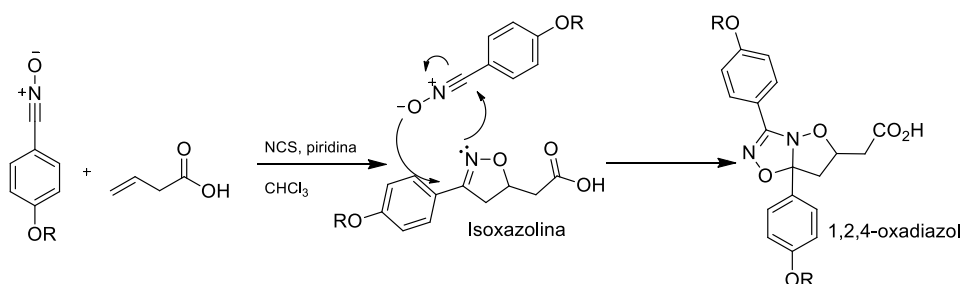


Esquema 3. Formação do óxido de nitrila e reações paralelas.

Recentemente um artigo de revisão sobre a síntese de heterociclos via cicloadição 1,3-dipolar através de protocolos verdes<sup>72</sup> foi publicado. Os principais objetivos foram mostrar a utilização de solventes ambientalmente amigáveis, como líquidos iônicos, solventes fluorinados e meio aquoso. Também se mostrou condições de reação livre de catalisadores, com uso de irradiação micro-ondas e

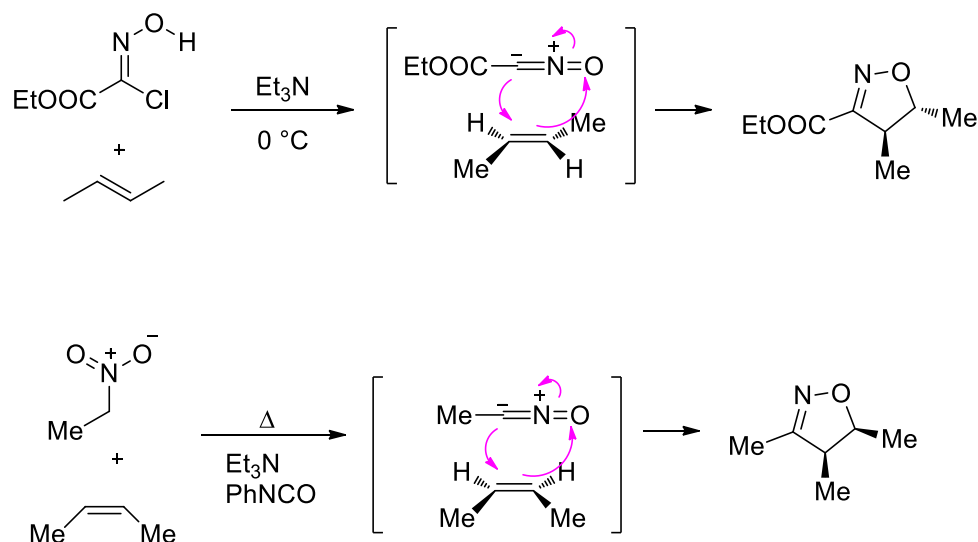
ativação através da luz. O uso de água como solvente em reações pericíclicas pode trazer diversos benefícios.<sup>73</sup> A água auxilia na estabilização do estado de transição, devido ao aumento de solvatação.<sup>74</sup>

Estudos relacionados à metodologia da reação mostram que, apesar de diversos artigos utilizarem metais como catalisadores e meio básico, ao partir da reação com cloro-oxima e alcenos ou alcinos em meio aquoso ácido com pH em torno de 4,0, o rendimento é favorecido.<sup>75</sup> O estudo mostrou que a reação com tampão em pH 10 gerava um baixo rendimento de apenas 21 %, um tampão em pH 7 aumentava o rendimento para 41 %, e o melhor rendimento de 56 % era obtido com o tampão em pH 4. O derivado 1,2,4-oxadiazol também foi encontrado nas reações que utilizaram cloro-oximas reativas e cicloalcenos. Esse cicloaduto já foi encontrado em reações do nosso grupo, em um estudo da cicloadição (3+2) com ácido vinilacético.<sup>76</sup> O mecanismo, no Esquema 4, mostra que após a cicloadição entre óxido de nitrila e o ácido vinilacético, a ligação dupla da isoxazolina possui orbitais de fronteira com menor energia em relação ao óxido de nitrila do que o alceno, favorecendo a formação do cicloaduto.



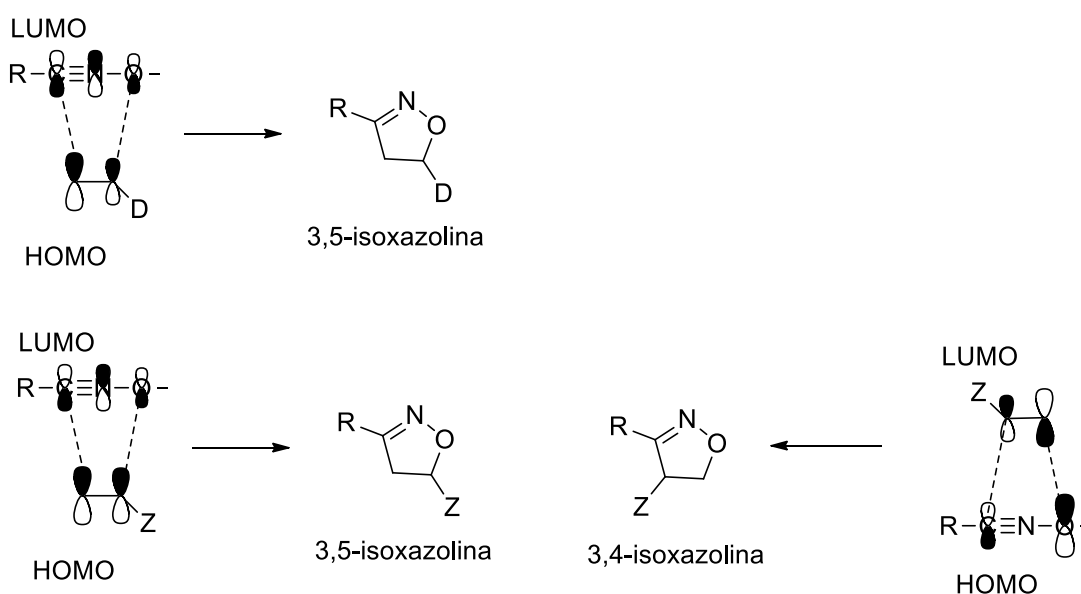
Esquema 4. Formação do cicloaduto 1,2,4-oxadiazol.

A cicloadição (3+2) do óxido de nitrila com alcenos e alcinos produz isoxazolininas e isoxazóis, respectivamente. Como já mencionado, este tipo de reação é estereoespecífica, ou seja, a estereoquímica do alceno permanece presente nos produtos. Desta forma um alceno *trans* produz um produto *trans*, e um alceno *cis* produz um produto final também *cis*, conforme Esquema 5.<sup>77</sup>



Esquema 5. Estereoquímica mantida durante a cicloadição (3+2).

Quanto a regioseletividade entre um óxido de nitrila e um alceno monossustituído, existe a possibilidade de formação dos regioisômeros 3,4- e 3,5-dissustituídos, como mostra o Esquema 6. Para a formação exclusiva do regioisômero 3,5-dissustituído o alceno deve ser rico em elétrons, assim o LUMO do reagente dipolar controla a reação. No caso de alcenos com substituintes retiradores de elétrons, uma mistura de regioisômeros pode ser encontrada. Por fim, a obtenção exclusiva de regioisômeros 3,4-dissustituídos só ocorre quando substituintes fortemente retiradores de elétrons estão ligados ao dipolarófilo.<sup>77</sup>



Esquema 6. Regioseletividade na formação de isoxazolininas.

Diversas moléculas contendo núcleo isoxazolina foram sintetizadas pelo nosso grupo de pesquisa, sempre resultando na formação exclusiva do regioisômero 3,5-dissubstituído. Diferentes grupos substituintes foram utilizados, cadeias alifáticas hidrogenadas e fluoradas,<sup>78</sup> anéis aromáticos com substituintes doadores<sup>79</sup> e retiradores,<sup>46</sup> conforme Figura 33. As isoxazolininas também são importantes intermediários na síntese de  $\beta$ -hidroxicarbonilas, através da abertura do anel por hidrogenação.<sup>80</sup>

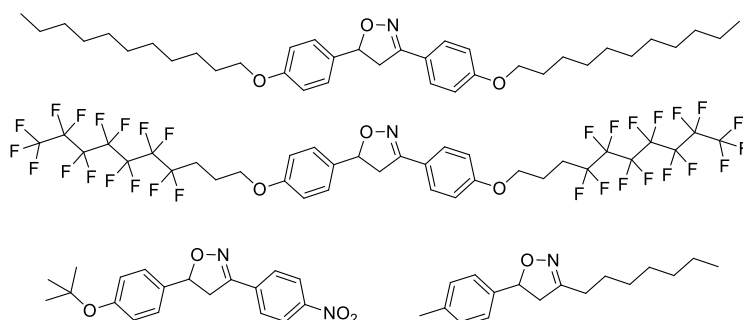


Figura 33. Exemplos de moléculas sintetizadas contendo núcleo isoxazolina 3,5-dissubstituído.

A classe de isoxazolininas são de grande importância na medicina, diversos usos em remédios como anticâncer,<sup>81</sup> antimicrobiana,<sup>82</sup> e antiparasitas<sup>83</sup> atuando nos receptores GABA/glutamato.<sup>84</sup> Alguns dos medicamentos incluem fluralaner (Bracevo, Merck animal health), afoxolaner (NexGard, Merial), sarolaner (Simparica, Zoetis), e lotinaner (Credelio, Elanco), são uma nova classe de inseticidas introduzidas em 2015 e liberadas apenas para uso veterinário.<sup>85</sup>

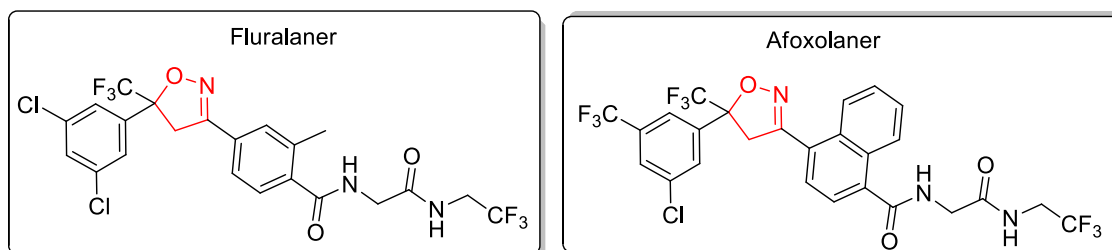
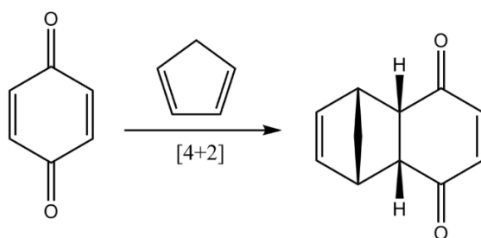


Figura 34. Medicamentos Fluralaner e Afoxolaner contendo anel isoxazolina.

### 2.2.2 Cicloadição [4+2] Diels-Alder

Em 1928 Otto Diels e Kurt Alder publicaram o primeiro artigo de uma série de 28, intitulados “Síntese em uma série de hidroaromáticos”, mostrando as novas reações com dienos descobertas.<sup>86</sup> O ponto de partida deles foi o estudo do ciclopentadieno e do isopreno em conjunto com a quinona, conhecida por sofrer facilmente reação de adição. O composto formado, um anel de 6 membros visto no Esquema 7, dependendo dos substituintes e do uso de heteroátomos, pode gerar inúmeros subsequentes e novos compostos, o que foi muito explorado ao longo dos anos.



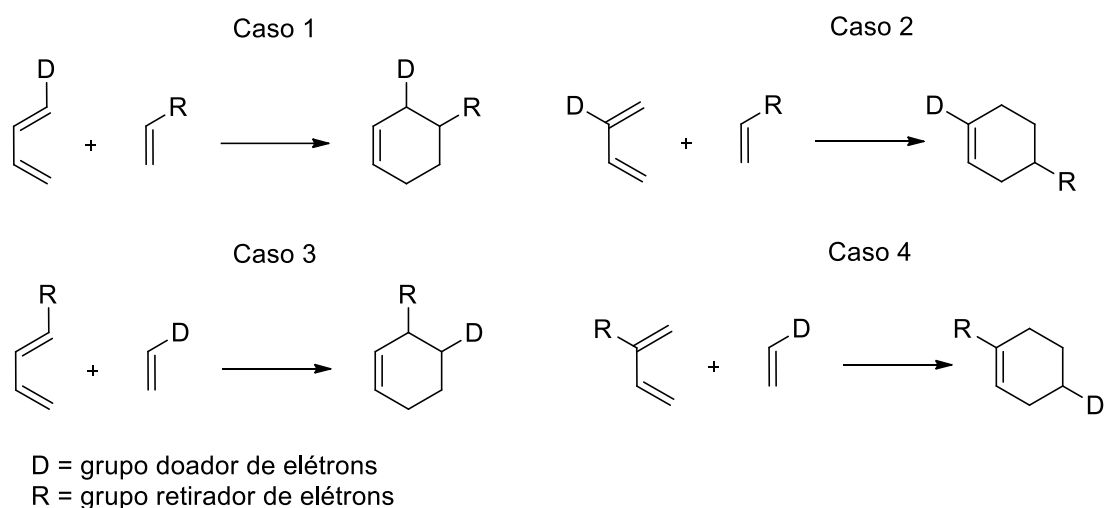
Esquema 7. Reação Diels-Alder entre quinona e ciclopentadieno.

A reação descoberta por Diels e Alder logo se espalhou por todos os laboratórios de química, passando a ser vista como uma reação de rotina importante para a síntese de novas moléculas e intermediários. Por este motivo, os dois pesquisadores foram agraciados com o prêmio de maior honraria da química, o Prêmio Nobel de Química em 1950.<sup>87</sup>

O mecanismo da reação de Diels-Alder pode ser visualizado através do diagrama de correlação de simetria dos orbitais moleculares. O exemplo de menor complexidade entre buta-1,3-dieno e eteno já foi apresentado na Figura 28, onde através do plano de simetria  $\sigma_v$ , observa-se que a cicloadição térmica com  $[4q+2]\pi$  elétrons é permitida.<sup>1</sup> A análise observando-se a interpretação de Fukui pelos orbitais moleculares de fronteira também já foi mostrada como exemplo na Figura 21, onde os orbitais HOMO e LUMO dos reagentes são considerados responsáveis pela reatividade química, assim a diferença de energia entre esses orbitais é que ditará a reatividade e a regioquímica da reação. Na maioria dos casos de reação Diels-Alder os orbitais envolvidos são o HOMO do dieno e o LUMO do dienófilo,

portanto a migração dos elétrons ocorre do HOMO do buta-1,3-dieno para o orbital antiligante LUMO do eteno. Apesar desta combinação ser a mais comum, o outro par de orbitais de fronteira também pode se combinar para reagir, caso tenha a menor diferença de energia. Quando o HOMO do dienófilo e o LUMO do dieno se combinam é dita que a reação Diels-Alder é com demanda inversa de elétrons.

A regioseletividade da reação Diels-Alder mostra como ocorrerá a orientação dos reagentes durante a cicloadição. Casos com diversos substituintes nos reagentes requerem uma maior atenção para se construir uma previsão. Reagentes mais simples possuem previsões mais assertivas. Dienos 1-substituídos formam *orto*-adutos preferencialmente (caso 1 e 3 do Esquema 8), e dienos 2-substituídos normalmente formam *para*-adutos (caso 2 e 4 do Esquema 8).



Esquema 8. Resumo da regioseletividade Diels-Alder preferencial em dienos 1-substituídos e 2-substituídos.

Uma descoberta envolvendo a estereoquímica das reações de Diels-Alder foi a regra do produto *endo*. A estrutura de transição com os substituintes em um ambiente mais impedido, forma preferencialmente o aduto cinético que é termodinamicamente desfavorável. Normalmente o efeito termodinâmico é preferencial ao cinético, propiciando diversos estudos sobre essa reação. As interações orbitales secundárias são utilizadas para explicar tanto a regioquímica quanto a estereoquímica. Essa interação pode contribuir para a diminuição de energia da estrutura de transição, como mostra a Figura 35. Alguns experimentos se opõem a essa explicação, como quando temos, na Figura 35 (a), a

formação esperada para a acroleína do aduto preferencial *endo*, porém ao utilizar como reagente a metilacroleína, na Figura 35 (b), forma-se preferencialmente o aduto *exo*.

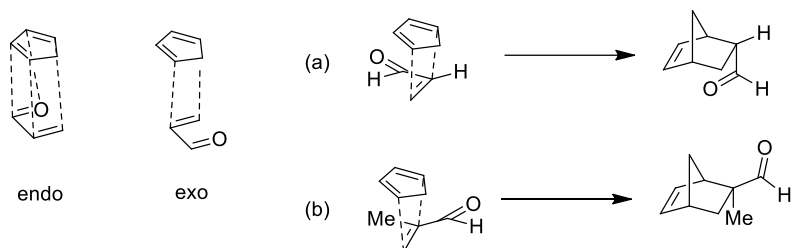
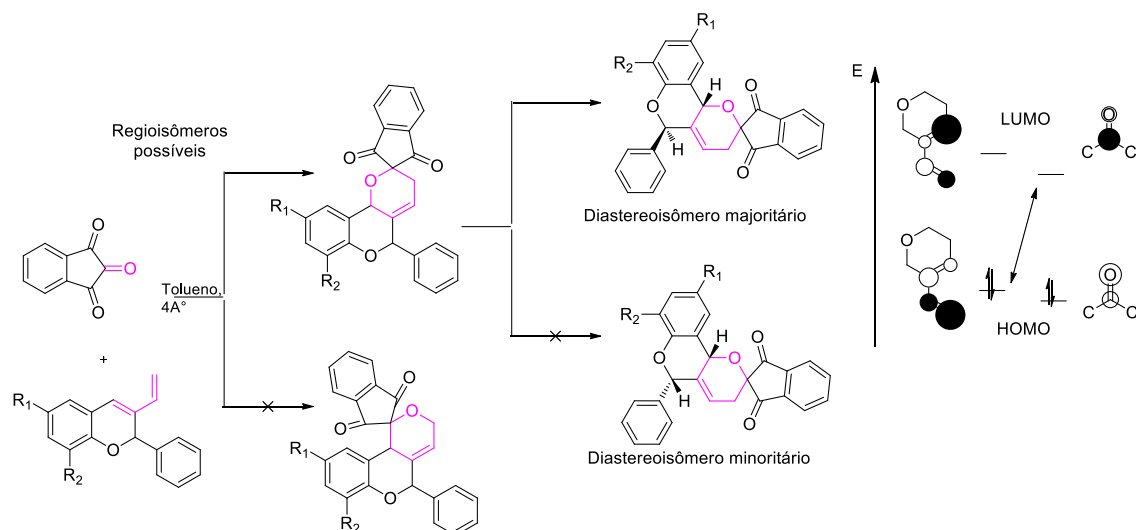


Figura 35. Efeito secundário orbitalar e exemplos com (a) acroleína e (b) metilacroleína.

A regioselectividade da reação Diels-Alder é explicada através dos coeficientes dos orbitais atômicos dos pares que irão reagir. O sinal dos lóbulos que irão se sobrepor é o fator de maior relevância para que a reação seja permitida. Já o tamanho dos lóbulos é um efeito secundário, porém nos diz o regioisômero preferencial. Um exemplo é a reação de hetero-Diels-Alder na síntese de moléculas spirocíclicas,<sup>88</sup> utilizadas como potenciais anticancerígenos, mostrada no Esquema 9. O dieno localizado no 2-vinilcromeno reage com seu HOMO, e a carbonila central da indano-1,3-diona, possivelmente a carbonila mais reativa por não participar da ressonância da molécula, reage com o LUMO, formando apenas um regioisômero. Além disso, pode-se verificar que apenas um dos dois diastereoisômeros possíveis é formado. A obtenção do diastereoisômero preferencial *endo* foi comprovada pela técnica de NOE.



Esquema 9. Reação hetero-Diels-Alder com formação de regioisômero preferencial e dois diastereoisômeros.

As reações de Diels-Alder possuem uma vasta gama de possibilidades quanto aos diferentes materiais de partida utilizados, mostradas na Figura 36. Por esse motivo, pode-se classificá-los como carbo Diels-Alder ou hetero Diels-Alder, dependendo se algum heteroátomo está presente na região reativa da reação. Ainda dentro da hetero Diels-Alder, podemos separar as reações oxa-Diels-Alder (de compostos carbonílicos) das reações aza-Diels-Alder (de iminas). Dentro desta última classe, se encontram as cicloadições [4+2] com demanda inversa de elétrons entre *N*-ariliminas e dienófilos ricos em elétrons, desenvolvida pelo russo L. S. Povarov na década de 1960.<sup>89</sup> Essa reação é usualmente conhecida como reação de Povarov.<sup>90</sup>



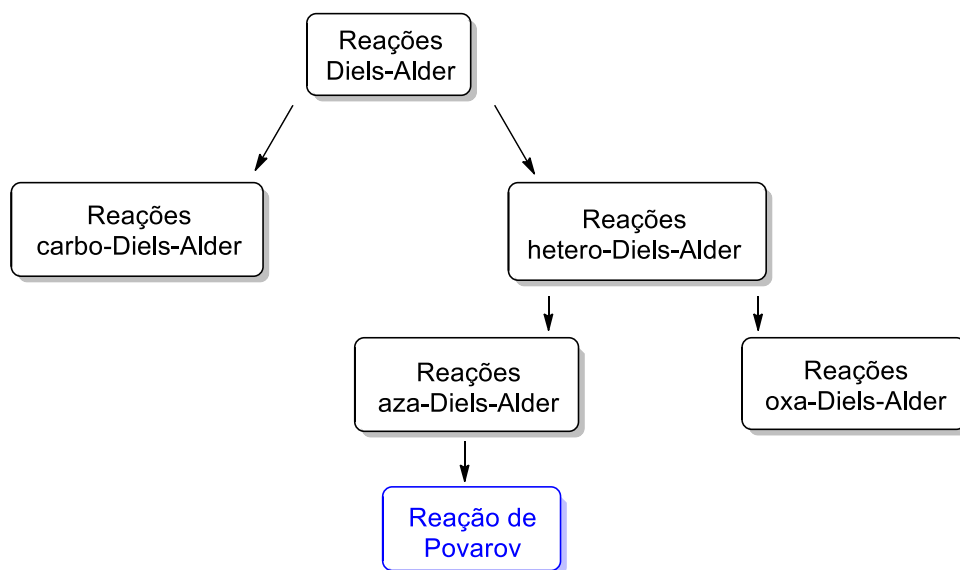
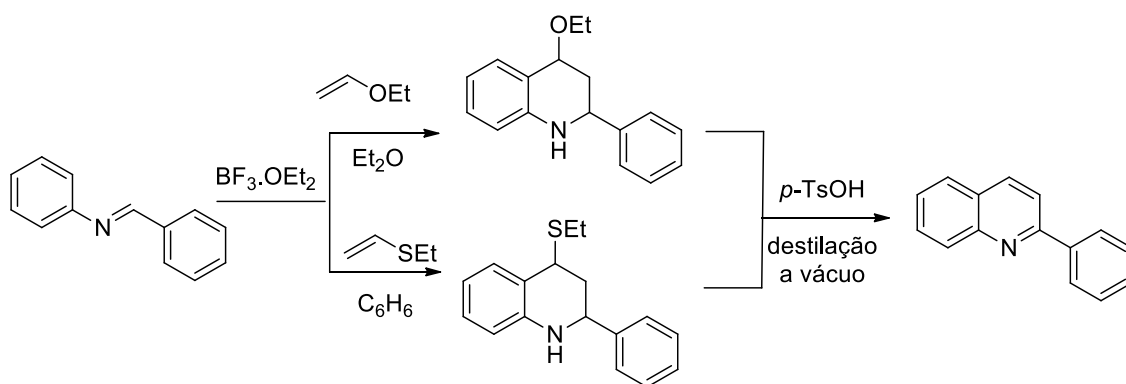


Figura 36. Classificação das reações Diels-Alder.

A reação também pode ser conduzida de modo tricomponente, através da geração *in situ* da *N*-arilimina com adição do dienófilo. Povarov realizou o trabalho pioneiro da obtenção de tetrahydroquinolinas a partir desta reação catalisada por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , oxidada posteriormente a quinolina, como mostra o Esquema 10.

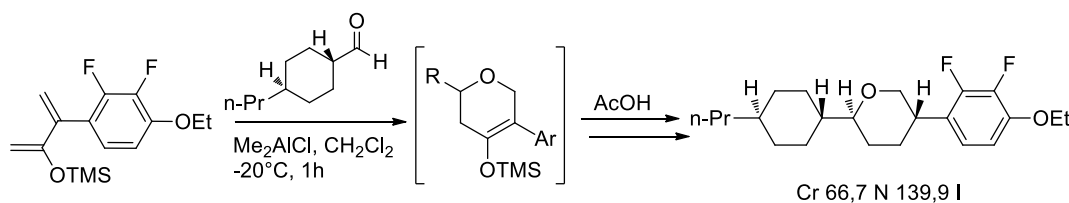


Esquema 10. Reação de Povarov no modo tricomponente.

Apesar de reações pericíclicas serem caracterizadas por não necessitarem de catalisadores, estudos teóricos mostraram que o grupo imina possui baixo caráter eletrofílico, impossibilitando a reação. Ácidos de Lewis são utilizados por coordenarem no nitrogênio imínico favorecendo a reação de Povarov devido ao aumento da eletrofilicidade do complexo formado, levando a reação através de um processo polar.<sup>55</sup>

O mecanismo envolvido na reação de Povarov ainda é debatido. Isso porque, no mecanismo clássico da reação Diels-Alder tem-se apenas uma etapa concertada, mas devido à distribuição eletrônica do dienófilo rico em elétrons e de outras variáveis como o solvente utilizado, o mecanismo se torna assíncrono. Neste sentido, a sincronicidade pode estabilizar mais ou menos um estado de transição zwitteriônico levando a um processo concertado, ainda que assíncrono, ou processo em etapas.<sup>91</sup>

A reação de hetero-Diels-Alder foi utilizada de maneira estratégica por Araki *et al.*,<sup>92</sup> na formação de cristais líquidos contendo núcleo *trans*-disubstituído tetrahidropirano. A reação entre um aldeído e um siloxidieno, seguida de bromação, resultaria em um cicloaduto formado a partir da face  $\beta$  cineticamente favorável, obtendo-se o estereoisômero desejado. Após melhorias na metodologia, sintetizaram o precursor arilsiloxidieno e realizaram a hetero-Diels-Alder com um aldeído substituído, seguido de protonação com AcOH, mostrada no Esquema 11. O composto obtido tetrahidropirano teve mesofase nemática entre as temperaturas de 66,7 °C e 139,9 °C.

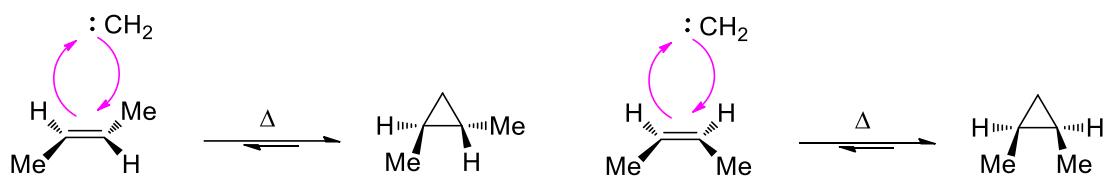


Esquema 11. Hetero-Diels-Alder na síntese do núcleo tetrahidropirano.

### 2.2.3 Cicloadição (2+1) Simmon-Smith

Também descrita como reação queletrópica, a cicloadição (2+1) envolve a formação de duas novas ligações  $\sigma$  e a quebra de uma ligação  $\pi$ . Observando-se a partir do número de elétrons que participam da reação, pode-se classificar esta cicloadição como [2+2]. O principal exemplo deste tipo de reação é a inserção de um carbeno em uma olefina, produzindo um ciclopropano. Assim como outras reações pericíclicas concertadas, as reações queletrópicas são estereoespecíficas, logo a geometria do alceno utilizado permanece preservada durante a reação.

Conforme Esquema 12 abaixo, um but-2-eno *cis* ou *trans* terá a geometria preservada após cicloadição com um carbeno.



Esquema 12. Preservação da geometria dos materiais de partida durante cicloadição (2+1).

O reagente carbeno possui hibridização  $\text{sp}^2$ , desta forma o par de elétrons não compartilhado que participa da reação está localizado em um dos orbitais  $\text{sp}^2$  sendo o HOMO do reagente. Já o LUMO do carbeno é o orbital p vazio. Ao se aplicar o método de orbitais moleculares de fronteira para análise da reação, deve-se cuidar o modo de aproximação do carbeno em relação ao alceno, mostrado na Figura 37. Uma aproximação linear paralela do orbital  $\text{sp}^2$  em relação aos orbitais  $\text{p}_z$  do alceno, produz interações antiligantes indesejáveis. Todavia, uma aproximação onde o orbital  $\text{sp}^2$  do carbeno está ortogonal aos orbitais  $\text{p}_z$  do alceno, produz a interação ligante necessária para a reação.<sup>77</sup>

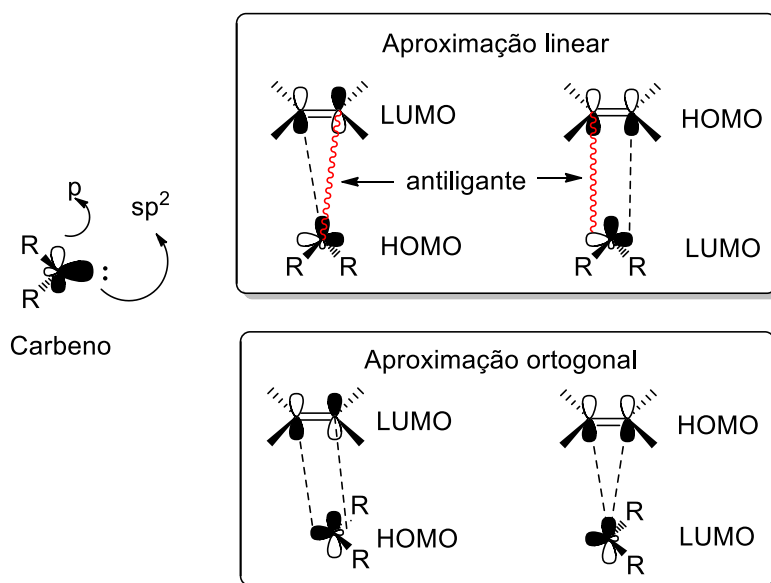


Figura 37. Aproximação do carbeno ao alceno.

A reação de Simmon-Smith é o método mais utilizado para ciclopropanações, devido à estereosseletividade da reação, boa compatibilidade com diversos grupos funcionais, baixo número de reações laterais e boa quimiosseletividade.<sup>93</sup> Este

método foi desenvolvido em 1958, utilizando diiodometano e como catalisador cobre-zinco.<sup>94</sup> O diiodometano forma um complexo com o zinco, possibilitando a ciclopropanação. O papel do cobre é ativar a superfície do zinco durante a reação.<sup>95</sup>

Alcenos ricos em elétrons reagem preferencialmente, enquanto que alcenos com substituintes retiradores de elétrons possuem reatividade reduzida, devido à natureza eletrofílica do reagente carbenóide. Estudos computacionais de DFT (Teoria da densidade funcional) relacionados ao estado de transição que ocorre durante a ciclopropanação, mostraram uma estrutura complexa contendo um anel de 5 membros entre o carbenóide e o catalisador ácido de Lewis  $ZnCl_2$ , como ilustra a Figura 38.<sup>96</sup>

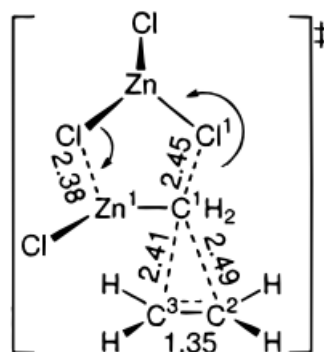
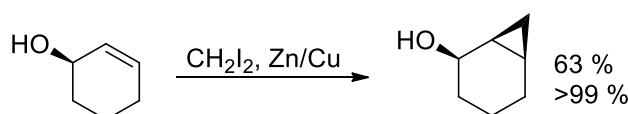


Figura 38. Estado de transição da ciclopropanação.<sup>96</sup>

A variação da reação de Simmons-Smith de maior relevância é conhecida como a modificação Furukawa,<sup>97</sup> que é uma adaptação da primeira. Ao invés de utilizar catalisador de cobre-zinco, emprega-se dietil zinco. Diversas vantagens são listadas para o sistema de Furukawa, entre eles a rápida formação dos produtos sob condições homogêneas e brandas, a possibilidade de ciclopropanação de vinil éteres que polimerizariam em outras condições<sup>98</sup> e um maior leque de tipos de ciclopropanos, visto que a transferência de alquil carbenóides é possível.<sup>99</sup>

A reação de Simmons-Smith é altamente estereosseletiva para álcoois alílicos quirais. A nova porção metilênica é adicionada na mesma face do grupo hidroxila, exemplificado no Esquema 13.



Esquema 13. Estereosseletividade de álcoois alílicos quirais.

Muitos exemplos de compostos contendo ciclopropanos são encontrados, como os piretróides conhecidos por seu uso inseticida.<sup>100</sup> O primeiro piretróide sintetizado foi o *Allethrins*, a partir de compostos naturais. O *Permethrin* além de suas propriedades inseticidas, pode ser utilizado como repelente. Ele possui quatro estereoisômeros, sendo que dois deles são reconhecidos pelas propriedades inseticidas.<sup>101</sup> O antibiótico *Ciprofloxacina* utilizado em infecções bacterianas possui em sua estrutura um ciclopropano ligado ao nitrogênio do anel quinolona.<sup>102</sup> As estruturas são mostradas na Figura 39.

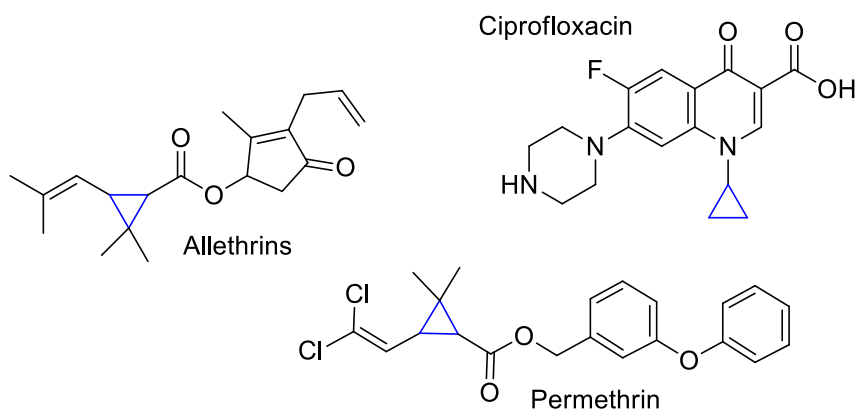
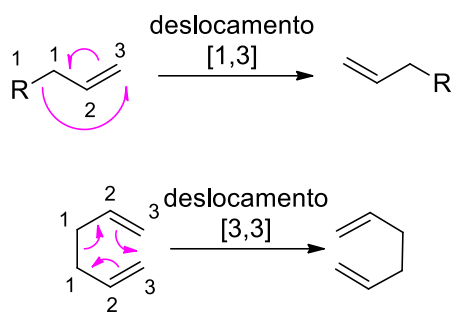


Figura 39. Compostos contendo anel ciclopropano.

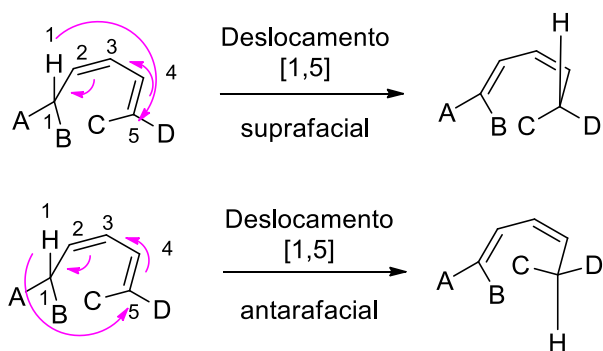
### 2.3 Rearranjos Sigmatrópicos

Os rearranjos sigmatrópicos são processos intramoleculares onde uma ligação  $\sigma$  é deslocada de posição através de um sistema  $\pi$ . Como a mudança na molécula ocorre justamente na ligação sigma, é chamado de rearranjo sigmatrópico de ordem  $[i,j]$ . As letras  $i$  e  $j$  entre colchetes estão representando os números que irão classificar cada tipo de rearranjo. Pode-se ter, por exemplo, rearranjos  $[1,3]$  e  $[3,3]$ , que podem ser vistos no Esquema 14. Cada número corresponde a nova posição dos terminos da ligação  $\sigma$ . Para identificar esses números, marca-se a ligação  $\sigma$  do reagente que será deslocada e a partir dela é feita a numeração dos átomos seguintes em ordem crescente, começando em 1 para ambos os lados da ligação  $\sigma$ . Verifica-se ao final onde foi formada a nova ligação  $\sigma$  do produto, e os números dos átomos nos quais a nova ligação  $\sigma$  está, correspondem a  $i$  e  $j$ .



Esquema 14. Rearranjos [1,3] e [3,3].

O processo de rearranjo pode ocorrer de duas maneiras com diferentes estereoquímicas. Quando a migração da ligação  $\sigma$  ocorre pela mesma face do sistema conjugado, é chamado de processo suprafacial. Já quando a migração ocorre pela face contrária do sistema conjugado, é dita antarafacial. O esquema abaixo demonstra essas duas situações, onde produtos com diferentes estereoquímicas são formados. A visualização do material de partida e produto final ajuda a esclarecer por qual face ocorreu a reação, como mostra o Esquema 15. Caso o grupo conectado a ligação  $\sigma$  migratória possua uma configuração específica, pode ocorrer retenção ou inversão de configuração durante o rearranjo sigmatrópico.

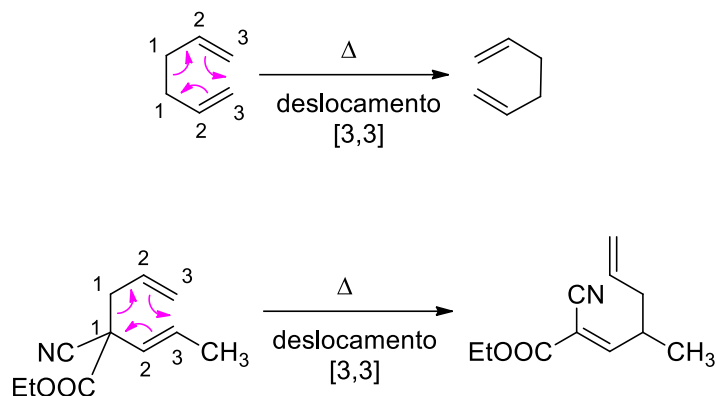


Esquema 15. Processo suprafacial e antarafacial durante rearranjo.

### 2.3.1 Rearranjo Sigmatrópico [3,3]

Os rearranjos sigmatrópicos [3,3] térmicos ocorrem através de um estado de transição cíclico, sendo que o exemplo mais simples é o rearranjo de Cope a partir de um 1,5-dieno. Este rearranjo é reversível, onde o equilíbrio é deslocado para o isômero mais estável termodinamicamente. Assim, os grupos substituintes

existentes podem ter importante papel na estabilização do produto final. No segundo exemplo do Esquema 16 abaixo os grupos ciano e carbonila auxiliam na estabilização da nova ligação  $\pi$ .



Esquema 16. Rearranjo de Cope [3,3].

A análise dos orbitais moleculares de fronteira, conforme teoria de Fukui, tem duas versões encontradas na literatura, os estados de transição de cada uma delas é mostrada na Figura 40. Uma versão analisa a partir do estado de transição, considerando dois grupos alila. Nesta versão se visualiza a interação do LUMO de um cátion alílico com o HOMO de um ânion alílico. Outra versão encontrada separa duas porções dentro da mesma molécula (1,5-dieno) para a visualização de HOMO e LUMO. Um dos grupos etileno é utilizado, sendo o orbital  $\pi$  considerado o HOMO, e já a porção but-1-eno utiliza os orbitais  $\sigma^*$  e  $\pi^*$  como o LUMO. Em ambos os casos é feita a representação da estrutura contendo os 6 átomos envolvidos através da conformação tipo cadeira. Segundo Doering, a estrutura do tipo cadeira é cerca de 5,7 kcal mol<sup>-1</sup> mais estável do que a forma em barco.<sup>103</sup>

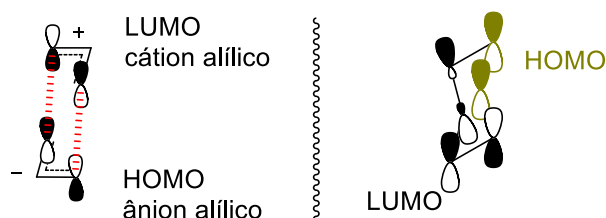
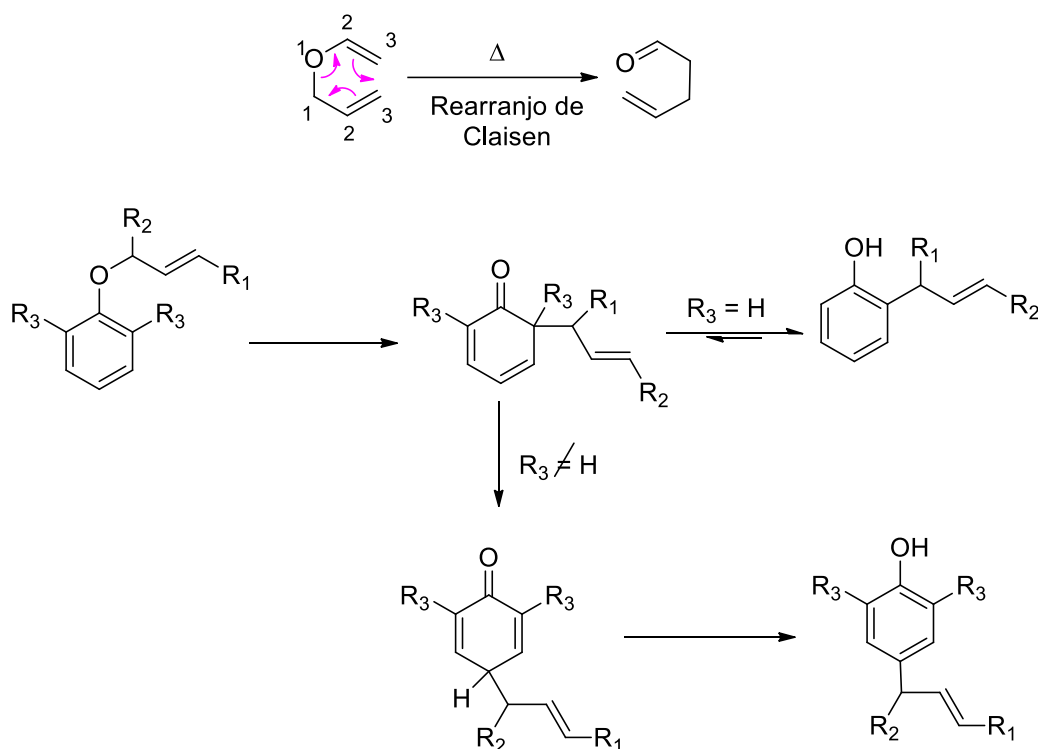


Figura 40. Orbitais moleculares de fronteira durante estado de transição do rearranjo.

O rearranjo de Claisen também é um rearranjo sigmatrópico [3,3] que ocorre a partir de um alil vinil éter, onde este é convertido termicamente em uma

carbonila  $\delta,\gamma$ -insaturada. Na versão aromática, um alil fenil éter é rearranjado a um produto carbonilado, que rapidamente tautomeriza a *orto*-alil fenol. Caso a posição *orto* já esteja ocupada, um rearranjo de Cope pode ocorrer levando o substituinte a ficar na posição *para*. Estas reações estão mostradas no Esquema 17.



Esquema 17. Reação do rearranjo de Claisen.

Diversas variações do rearranjo de Claisen foram sendo reportadas ao longo dos anos com pequenas modificações estruturais. O rearranjo de Ireland-Claisen<sup>104-106</sup> a partir de um carboxilato alílico produz ácido carboxílico  $\gamma,\delta$ -insaturado. Já o rearranjo de Johnson-Claisen<sup>107,108</sup>, a partir da reação entre álcool alílico e um *orto*-éster, produz éster  $\gamma,\delta$ -insaturado.

McGeary *et al.*<sup>109</sup> realizaram investigações teóricas entre diferentes materiais de partida submetidos ao rearranjo de Claisen, entre alilviniléter, alilfeniléter e benzilviniléter. Os compostos contendo substituintes aromáticos possuem barreira energética maior, pois a aromaticidade é quebrada durante o mecanismo de reação, e restabelecida após o tautomerismo de próton. A energia livre de Gibbs ( $\Delta G$ ) do rearranjo do alilviniléter é de  $-18,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , comprovando sua facilidade de reagir, enquanto as energias do alilfeniléter e do benzilviniléter são  $8,8$  e  $13,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , respectivamente. Compararam-se também as energias de



dissociação via mecanismo pericíclico e via radicalar, comprovando maior barreira energética para a cisão homolítica entre C-O. As estruturas de transição foram calculadas e estão mostradas na Figura 41, onde todos os rearranjos são mais estáveis na geometria do tipo cadeira.

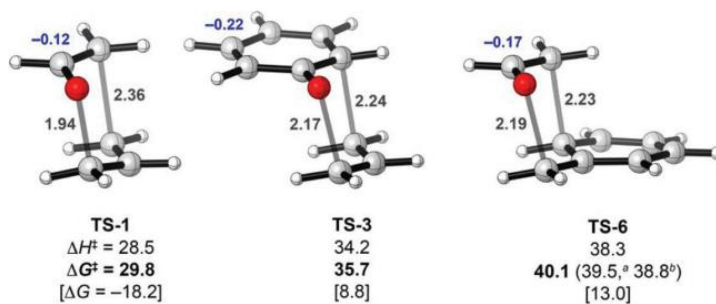


Figura 41. Estado de transição concertado para rearranjo de Claisen de alilviniléter, alilfeniléter e benzilviniléter.<sup>109</sup>

## *Resultados e Discussão*

## Capítulo 3

---

Reação de Aza Diels-Alder

aplicada a síntese de

Tetrahydroquinolinas e

Quinolinas

---

## **3 Reação de Aza Diels-Alder aplicada à síntese de tetrahydroquinolinas e quinolinas**

---

### **3.1 - Introdução**

### **3.2 - Estudo cinético da hidrólise das bases de Schiff 3.1a-c e 3.2a-c**

### **3.3 - Reação Aza Diels-Alder na formação de tetrahydroquinolinas e sua oxidação a quinolinas**

*3.3.1 - Formação das tetrahydroquinolinas 3.6a-c*

*3.3.2 - Formação das quinolinas 3.7a-c*

*3.3.3 - Aza Diels-Alder pela perspectiva dos orbitais moleculares*

*3.3.4 - Caracterização fotoquímica das quinolinas 3.7a-c*

### **3.4 - Reação Aza Diels-Alder na formação das quinolinas 3.10a-e**

*3.4.1 - Caracterização fotoquímica das quinolinas 3.10a-e*

### **3.5 - Conclusão**

### 3.1 Introdução

Este primeiro capítulo foi realizado como uma consequência dos resultados do comportamento térmico observado para o conjunto de moléculas produzidas durante meu trabalho de mestrado, moléculas líquido cristalinas contendo como conector o grupo imina e anéis isoxazolina ou isoxazol. Apesar de excelente indutor de mesofase, o grupo imina<sup>46</sup> pode ser bastante instável dependendo do meio no qual está presente. Devido à essa instabilidade, decidiu-se aprofundar o estudo acerca da sua cinética de hidrólise. Estudos cinéticos de hidrólise são muito bem fundamentados na literatura. No entanto, a decomposição fotoquímica de bases de Schiff (BS) é bem menos estudada. Assim, nesta parte inicial do capítulo 3 descrevemos a análise cinética das BSs sob ação de UV-vis. Esse estudo foi realizado com 6 bases de Schiff, sendo que a síntese delas já foi descrita em minha dissertação de mestrado. As estruturas delas estão mostradas abaixo na Figura 42.

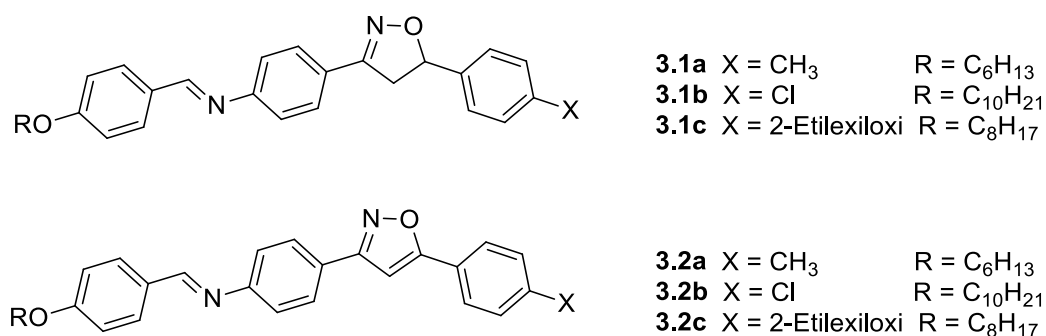


Figura 42. Bases de Schiff utilizadas no estudo cinético de hidrólise.

Após este estudo, foi realizado um trabalho de síntese sobre o grupo imina. A reação escolhida foi a aza Diels-Alder, onde o grupo arilimina seria transformado em tetrahydroquinolina, e após oxidado a quinolina. O objetivo foi transformar o grupo imina em outra função química mais estável, e que mantivessem as propriedades líquido cristalinas iniciais.

Devido às dificuldades encontradas durante o processo de cicloadição [4+2], também foram sintetizados compostos através de uma formal cicloadição, onde a ciclização de alcinos com as ariliminas levam a formação direta de quinolinas.

### 3.2 Estudo cinético da hidrólise das bases de Schiff 3.1a-c e 3.2a-c

A reação de formação típica de uma imina ocorre através de uma adição nucleofílica entre uma amina e um aldeído ou cetona catalisada por ácido, seguida da eliminação de água. Esse mecanismo acontece em equilíbrio, caso a água permaneça presente no meio. Portanto, a reação inversa, a hidrólise do grupo imina faz com que seja necessário maior cuidado com armazenamento e com os solventes que são utilizados para sua dissolução. A solução com clorofórmio deuterado, utilizada na caracterização das iminas através da técnica de RMN de  $^1\text{H}$ , pode iniciar a hidrólise do material quando não estiver completamente livre da presença de água e ácidos. Essa ocorrência foi registrada inúmeras vezes durante a caracterização das iminas utilizadas no presente trabalho.<sup>110</sup>

Estudos cinéticos acerca da hidrólise do grupo imina já são descritos na literatura.<sup>111-113</sup> Muitos estudos de hidrólise são feitos ajustando-se diferentes valores de pH com uma solução tampão, concluindo-se que em meios ácidos a cinética de hidrólise é maior.<sup>114</sup> No artigo de Fisher e Frei<sup>115</sup> é mostrado que, em solução, bases de Schiff (BS) podem isomerizar entre as formas *E* e *Z*, sendo que os dois isômeros podem ser diferenciados pelo comprimento de onda no qual absorvem. Os comprimentos de onda encontrados são de 368/331/319 nm e 365/317/305 nm para as formas *E* e *Z*, respectivamente. Porém, essa isomerização ocorre rapidamente, sendo necessário para o estudo utilizar uma temperatura de -140 °C.

O presente estudo realizou a investigação da hidrólise de Bases de Schiff induzida por luz UV. Soluções com concentração de  $10^{-5}$  M em clorofórmio dos compostos **3.1a-c** e **3.2a-c** foram expostas rapidamente a luz UV-vis para a coleta dos dados. As análises foram realizadas a 21, 30, 35 e 40 °C com o auxílio de um banho-maria, em triplicata, um total de 72 análises. A quantidade de água presente no solvente foi analisada através de titulação de Karl Fisher e o valor estimado foi de 0,52 %. O pHmetro utilizado foi o Metrohm 848 titrinoplus, com eletrodo de LiCl, e o pH apresentado pelo clorofórmio utilizado foi de 5,60. Um clorofórmio anidro purificado testado obteve pH de 7,40, enquanto que o teor de água foi de 0,00 %. Um experimento de tentativa de hidrólise inicial foi feito utilizando o

clorofórmio purificado, conforme Figura 43, utilizando-se o composto **3.2a** a 21 °C. O comportamento fotoquímico permanece inalterado com o passar do tempo. A acidez observada no solvente utilizado nos estudos posteriores é devida à degradação que o clorofórmio possui com o passar do tempo, quando em contato com umidade e luz.<sup>116</sup>

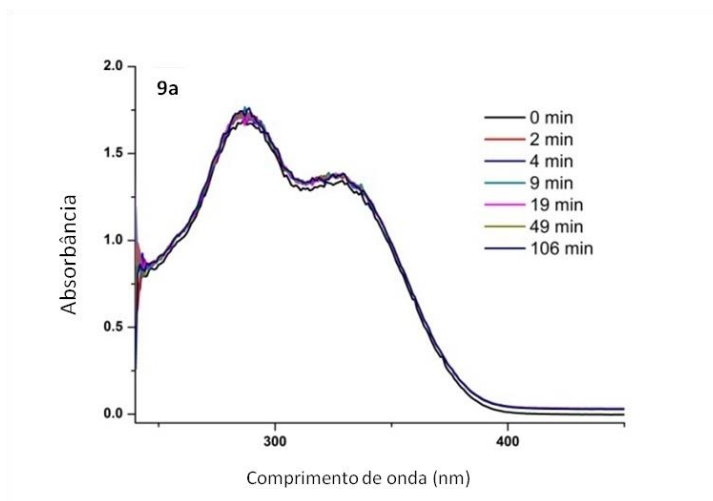


Figura 43. Espectro de absorção de UV-vis do composto **3.2a** a 21 °C com clorofórmio purificado.

A Figura 44(A) demonstra um espectro de absorção de UV-vis para o composto **3.1a**, a 21 °C, em função do tempo. O primeiro espectro foi registrado logo no início do experimento e o tempo dito como minuto zero. No início observam-se duas bandas de absorção, em 303 nm e em 336 nm, que vão diminuindo suas intensidades com o passar do tempo. Os coeficientes molares de extinção correspondem a transições do tipo  $\pi-\pi^*$ , onde se têm 23.633 (303 nm) e 27.200 (336 nm). Com o passar do tempo vemos uma banda intensa em 285 nm e outra de menor intensidade próximo a 400 nm, podendo esta última se referir a uma transição  $n-\pi^*$ .

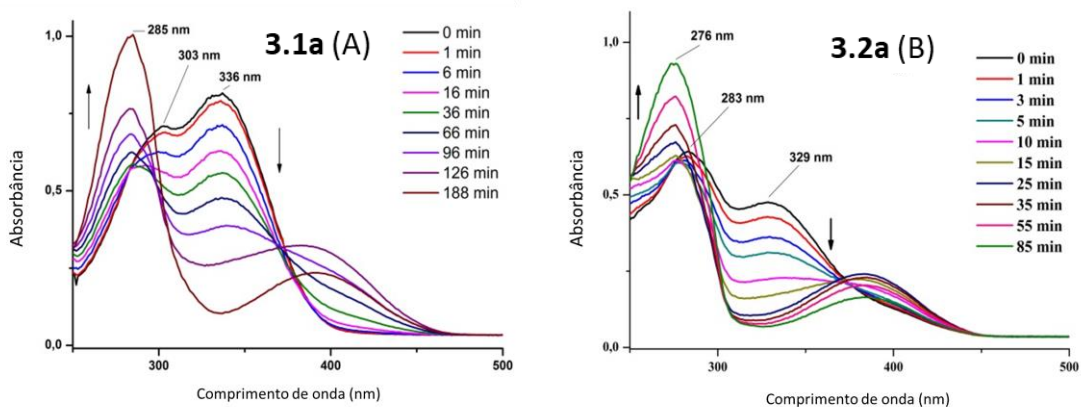


Figura 44. Espectro de absorvância de UV-vis em função do tempo para **3.1a** (A) e **3.2a** (B) a 21°C.

Uma análise semelhante pode ser feita ao seu análogo **3.2a**. A Figura 44 (B) demonstra o espectro de UV-vis para o composto **3.2a** a 21 °C em função do tempo. Inicialmente também observamos duas bandas em 283 nm e em 329 nm que vão diminuindo sua intensidade em função do tempo. Essas bandas possuem coeficientes molares de extinção de 26.689 (283 nm) e 20.896 (329 nm), também valores compatíveis com transições  $\pi$ - $\pi^*$ . O segundo espectro também mostra o surgimento de duas bandas, uma em 276 nm e outra de menor intensidade próxima a 400 nm. A modificação do espectro do composto **3.2a** ocorre muito mais rapidamente, em 85 minutos, quando comparado ao seu análogo **3.1a** que demorou 188 minutos. Apesar da diferença de velocidade, o perfil dos espectros foi muito semelhante.

As bandas intensas que se formam com o passar do tempo podem ser atribuídas aos produtos de hidrólise que vão se formando. Conforme Figura 45, o 4-hexiloxi-benzaldeído (azul) possui absorção em 284 nm, a anilina contendo anel isoxazolina (preto) possui banda de absorção em 289 nm e a anilina contendo anel isoxazol (vermelho) possui banda de absorção em 276 nm. A banda próximo a 400 nm pode ser atribuída a formação de subprodutos como hidratos, pois possuem absorção nesta região.<sup>117</sup>



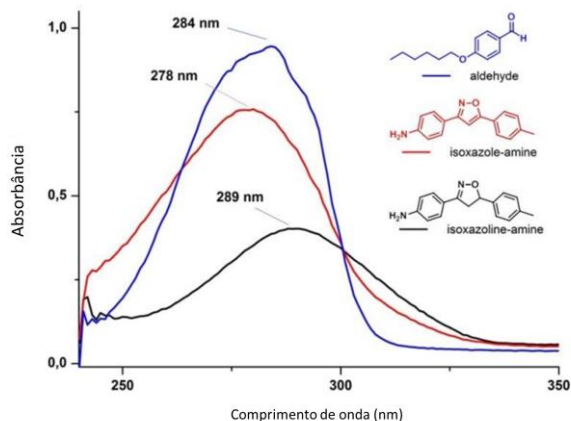


Figura 45. Espectros de absorção de UV-vis dos materiais de partida.

Em geral, foi observado um processo de hidrólise muito rápido no estágio inicial, até 12 minutos no máximo, seguido de um comportamento linear até o final da reação. A Figura 46 mostra a intensidade de absorção para cada tempo coletado. Em ambos os casos vemos um decréscimo rápido nos primeiros minutos, seguido de uma curva mais linear. Também é possível perceber mais uma vez a diferença de velocidade com que o composto contendo núcleo isoxazol cai em intensidade.

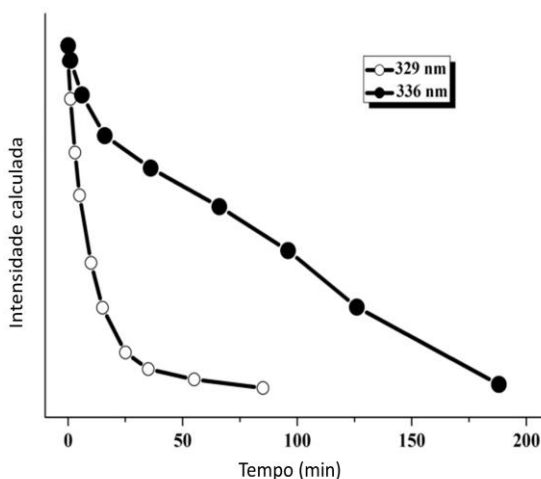


Figura 46. Variação da intensidade de absorção vs tempo para composto **3.1a** (336 nm) e **3.2a** (329 nm).

Ao simular o gráfico observado, Figura 47, buscando funções matemáticas que se encaixassem na previsão, pode-se gerar o gráfico calculado, com valores concordantes. Dessa forma foi possível verificar que no primeiro minuto da reação uma grande aceleração do processo ocorre, seguida de uma curva rápida, mas de menor intensidade. Assim foi possível separar o gráfico cinético em três partes,

duas com comportamento não linear seguida de uma parte, após 12 minutos, com comportamento linear.

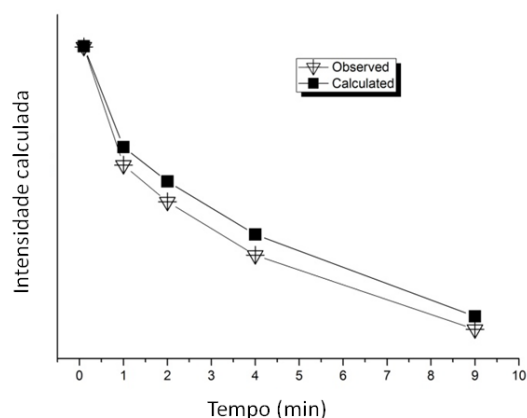


Figura 47. Perfil cinético inicial observado e calculado para composto **3.1a**.

A lei da reta foi determinada por aproximação da curva  $A = f(t)$ , da Figura 46, usando inicialmente uma lei de segunda ordem, para então calcular a equação de cinética. A precisão dos cálculos pode ser afetada devido ao comportamento dos dados experimentais não apresentarem perfeita relação linear, a erros experimentais, etc. O método dos mínimos quadrados foi empregado e requer alguns cálculos e álgebra linear para determinar o melhor ajuste dos dados. Utilizando a função complementar do Excel Solver, é possível adicionar os dados às células com os dados previstos e ajustá-los para obter resultados concordantes. Como exemplo, a Figura 47 demonstra uma boa aproximação entre a reta observada e a calculada.

Baseando-se na equação da lei de ordem, propõe-se um mecanismo, onde a primeira etapa consiste na excitação da forma  $E$  da BS para a forma  $E^*$  seguida de um equilíbrio reversível entre os isômeros excitados  $E^*-Z^*$ . Após o equilíbrio, a próxima etapa seria a reação entre a forma  $Z^*$  com traços de água presentes no clorofórmio para produzir o intermediário tetraédrico para, por fim, o intermediário colapsar e formar os produtos de hidrólise, conforme Figura 48. A reta teria a contribuição de todas as etapas presentes.

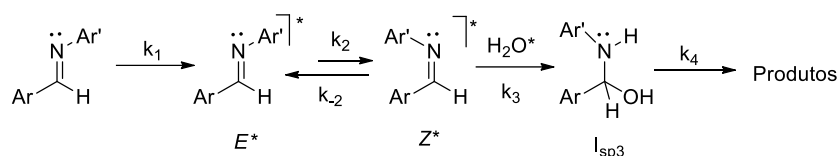


Figura 48. Proposta de mecanismo para hidrólise de BS mediada por luz UV-vis.

O mecanismo total de hidrólise das bases de Schiff teria como leis de equações de retas correspondentes as fórmulas abaixo:

Reação Fotoquímica		Equação da Reta
$E + h\nu \xrightarrow{k_1} E^*$	Excitação	$-\frac{d[E]}{dt} = [I_a]$
$E^* \xrightarrow{k_2} Z^*$	Isomerização	$-\frac{d[E^*]}{dt} = k_2[E^*]$
$Z^* \xrightarrow{k_{-2}} E^*$		$-\frac{d[Z^*]}{dt} = k_{-2}[Z^*]$
$Z^* + H_2O^* \xrightarrow{k_3} I$	Intermediário Tetraédrico	$-\frac{d[I]}{dt} = k_3[Z^*][H_2O^*]$
$I \xrightarrow{k_4} \text{Produtos}$	Terminação	$-\frac{d[I]}{dt} = k_4[I]$

E as taxas de  $[Z^*]$ ,  $[E^*]$  e  $[I]$  seriam:

$$-\frac{d[Z^*]}{dt} = k_2[E^*] - k_{-2}[Z^*] - k_3[Z^*][H_2O^*] \quad \text{eq. (1)}$$

$$-\frac{d[E^*]}{dt} = [I_a] - k_2[E^*] + k_{-2}[Z^*] \quad \text{eq. (2)}$$

$$-\frac{d[I]}{dt} = k_3[Z^*][H_2O^*] - k_4[I] \quad \text{eq. (3)}$$

Onde as constantes elementares de excitação ( $k_1$ ), isomerização ( $k_2, k_{-2}$ ), formação do intermediário tetraédrico ( $k_3$ ), e terminação ( $k_4$ ) são etapas associadas à Figura 48.  $I_a$  é a intensidade de luz absorvida e  $H_2O^*$  contribui de duas maneiras, para a adição de água e para a concentração de próton no solvente. A equação teórica 4 foi estabelecida utilizando a suposição de estado estacionário para  $[E^*]$ ,  $[Z^*]$  e  $[I]$ , resultando em:

$$k_2[E^*] - k_{-2}[Z^*] - k_3[Z^*][H_2O^*] = 0$$

$$I_a - k_2[E^*] + k_{-2}[Z^*] = 0 \text{ reescrevendo,}$$

$$I_a - k_2[E^*] = -k_{-2}[Z^*] \text{ substituindo este termo na eq. 1,}$$

$$k_2[E^*] + \underbrace{[I_a] - k_2[E^*]} - k_3[Z^*][H_2O^*] = 0$$

$$k_3[Z^*][H_2O^*] - k_4[I] = 0 \text{ reescrevendo,}$$

$$k_3[Z^*][H_2O^*] = k_4[I] \text{ substituindo este termo na eq. 1,}$$

$$k_2[E^*] + [I_a] - k_2[E^*] - k_4[I] = 0 \text{ reescrevendo,}$$

$$\boxed{[I] = \frac{[I_a]}{k_4}} \quad \text{eq. (4)}$$

A tabela abaixo mostra os dados experimentais de absorvância dos compostos **3.1a** e **3.2a** obtidos através dos comprimentos de onda de 336 nm e 329 nm, respectivamente. Para ambos os casos inicialmente a cinética se apresenta de segunda ordem, com valores calculados de 1,9. Após, a reação se apresenta como de primeira ordem.

Tabela 3. Dados cinéticos para reação de foto isomerização e terminação para **3.1a** e **3.2a**.

Base de Schiff <sup>a</sup>	Intervalo de tempo <sup>b</sup>	$\lambda_{obs}$ (nm)	Taxa calculada	$k_{obs}^{c,d}$ (mol L <sup>-1</sup> )	$k_{calc}$ (mol L <sup>-1</sup> )	$E_a^e$ (kJmol <sup>-1</sup> )
<b>3.1a</b>	0,1 - 9 min	336	1,9	$8,96 \times 10^{-2}$	$1,04 \times 10^{-2}$	-
<b>3.2a</b>	0,1 - 9 min	329	1,9	$3,00 \times 10^{-1}$	$2,77 \times 10^{-1}$	-
<b>3.1a</b>	36 - 188 min	336	1,0	$8,08 \times 10^{-3}$	$3,06 \times 10^{-3}$	37,7 <sup>f</sup>
<b>3.2a</b>	35 - 85 min	329	1,0	$7,00 \times 10^{-4}$	$4,6 \times 10^{-4}$	28,0 <sup>g</sup>

a. [M] (mol L<sup>-1</sup>) = 10<sup>-5</sup>. b.O tempo considerado foi 0,1 min no início da aquisição dos dados. c.  $\Delta H^\ddagger$  (kJ/mol) for **3.1a** (35,2), **3.1b** (20,4), **3.1c** (11,1), **3.2a** (25,5), **3.2b** (70,9) e **3.2c** (61,9). d.  $\Delta S^\ddagger$  (J/mol) for **3.1a** (-194), **3.1b** (-242), **3.1c** (-270), **3.2a** (-225), **3.2b** (-80,9) e **3.2c** (-105). e. Valor calculado em kJ.mol<sup>-1</sup> for **3.1b** (22,9; r<sup>2</sup>>0,99), **3.1c** (13,6; r<sup>2</sup>=0,996), **3.2b** (74,0; r<sup>2</sup>>0,99) e **3.2c** (64,4; r<sup>2</sup>=0,975). <sup>f</sup> r<sup>2</sup>=0,988. <sup>g</sup> r<sup>2</sup>=0,993.

### 3.3 Reação de Aza Diels-Alder na formação de tetrahydroquinolinas e sua oxidação a quinolinas

Durante o desenvolvimento do meu mestrado foram sintetizadas 44 novas moléculas com propriedades líquido cristalinas, derivadas de bases de Schiff e com núcleo isoxazol ou isoxazolina. Os compostos com núcleo isoxazol apresentaram largas faixas de existência de mesofases. Porém, como as temperaturas de fusão muitas vezes se aproximavam de 300 °C, as moléculas se degradavam. Em solução, todas as moléculas mostraram ser hidrolisáveis. Para solucionar essa instabilidade, planejou-se utilizar a reação de aza Diels-Alder sobre o grupo arilimina seguido de oxidação, a fim de estabilizá-lo.

Leardini *et. al.*<sup>118</sup> mostrou em 1987 a síntese de quinolinas análogas a algumas bases de Schiff já conhecidas, como o MBBA (N-(4-metoxibenzilidene)-4-butilanilina), um dos primeiros compostos utilizados em *displays* de calculadoras, conforme comparação na Figura 49. Em geral, as quinolinas mostraram ponto de clareamento e ponto de fusão com temperaturas superiores às das bases de Schiff. A estabilidade térmica das quinolinas já era esperada, visto que a rigidez do núcleo aumenta.

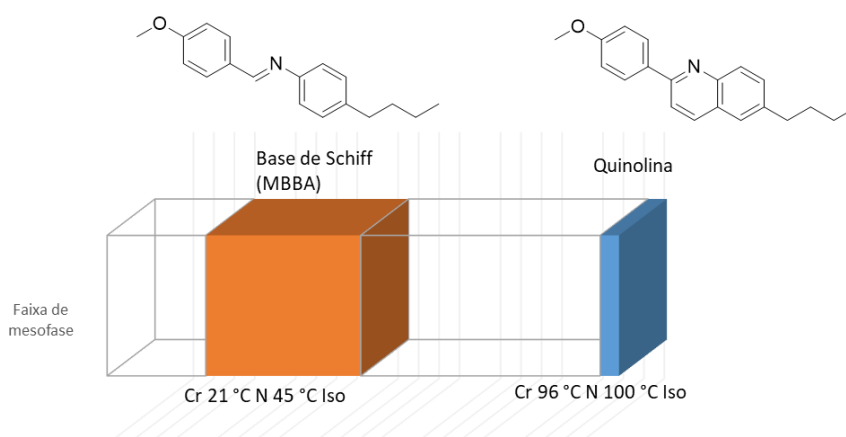


Figura 49. Comparação das faixas de existência de mesofase da base de Schiff MBBA e da respectiva quinolina.

A reação pode ser executada de dois modos, bi-componente ou tri-componente, como ilustra a Figura 50. Para o modo bi-componente, é necessário uma base de Schiff, com o grupo arilimina, o dienófilo, com a dupla ligação e grupo

doador de elétrons (GDE), e o catalisador, que reagem para a formação da tetrahydroquinolina. No modo tri-componente, ao invés da base de Schiff, são adicionados seus materiais de partida aldeído e anilina, que irão formar a arilimina *in situ* e reagir com o dienófilo na presença do catalisador, para a formação da tetrahydroquinolina. Ao final, uma oxidação sobre a tetrahydroquinolina leva a formação do núcleo quinolina. É indicado em destaque no final da Figura 50 as formas tridimensionais da tetrahydroquinolina e da quinolina. A visualização em 3D ajuda a compreender a necessidade da aromatização do núcleo tetrahydroquinolina com conformação meia-cadeira formado, para se obter um produto final com núcleo rígido e plano, a fim de se preservar as propriedades líquido cristalinas.

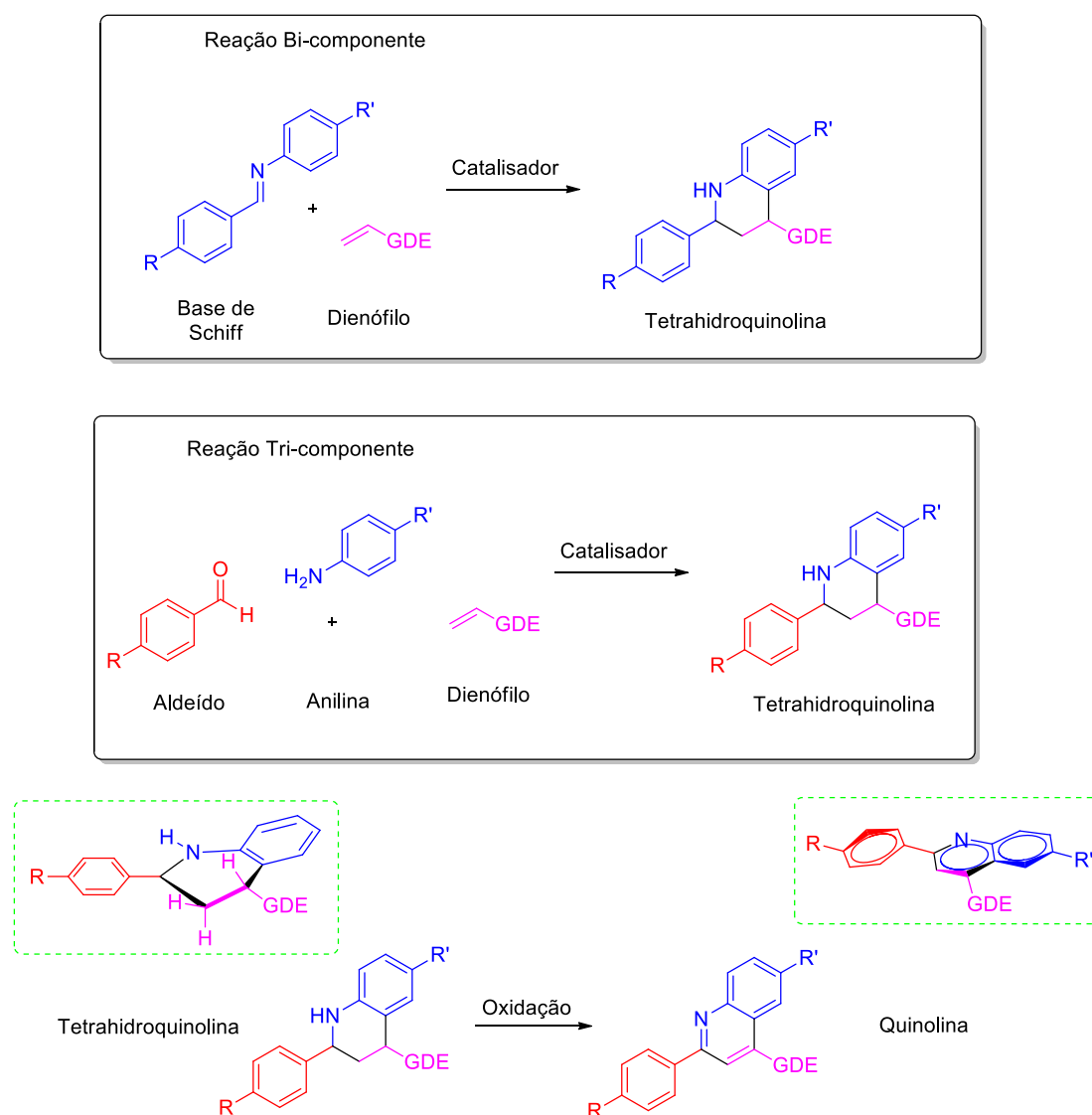


Figura 50. Reação planejada para aprimorar as propriedades das moléculas.

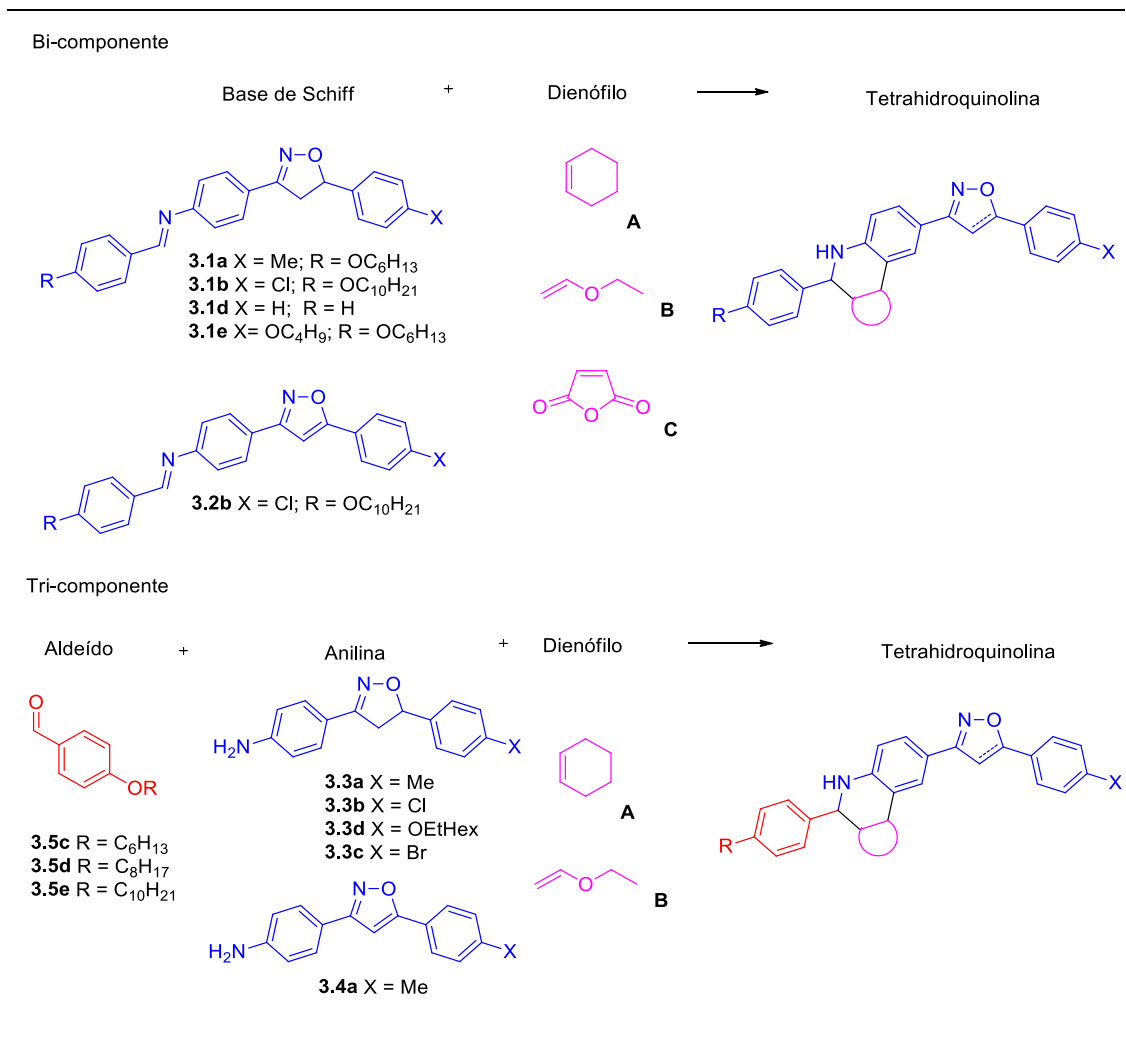
### 3.3.1 Formação das tetrahydroquinolinas **3.6a-c**

A reação aza Diels-Alder necessita do uso de catalisador, e foram utilizados ácidos de Brønsted e de Lewis.<sup>119</sup> Diversas tentativas foram feitas empregando-se diferentes catalisadores, conforme Tabela 4, porém poucos resultados positivos foram obtidos. A reação de cicloadição [4+2] foi realizada de duas maneiras: (i) Bi-componente = a partir de iminas (**G**- N-benzilideno-4-metoxianilina - comercial), iminas contendo como substituinte o anel isoxazolina (**3.1a-e**) ou iminas contendo como substituinte o anel isoxazol (**3.2b**) com os dienófilos comerciais (**A-G**); (ii) Tri-componente = a partir de anilinas (**H** - *p*-Anisidina - comercial), anilinas contendo como substituinte o anel isoxazolina (**3.3a-e**), anilinas contendo como substituinte o anel isoxazol (**3.4a-f**), benzaldeídos *p*-substituídos (**3.5c-f**) com dienófilos comerciais (**A-G**). Uma lista com códigos e estruturas está nos anexos.

A escolha do dienófilo depende do orbital, LUMO ou HOMO, que governará a reação. Dienos como a base de Schiff reagem normalmente com o LUMO, sendo utilizados dienófilos com substituintes doadores de elétrons para facilitar a reação. Dessa forma a reação se dá por demanda inversa de elétrons. As cinco primeiras entradas foram realizadas com dienófilos com substituintes doadores de elétrons, cicloexeno e etilviniletér, e diferentes catalisadores, porém sem nenhum resultado obtido na formação do produto esperado. Tentou-se, na entrada 6, utilizar um dienófilo retirador de elétrons para se ter certeza de que não se tratava de uma reação com demanda direta. Como o cicloexeno é um doador fraco, optou-se a partir da entrada 8 utilizar o etilviniléter como dienófilo padrão e também o BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> como catalisador padrão por ser mais usual. Da entrada 8 até a entrada 12, foram avaliadas diferentes temperaturas, porém apenas traços do produto foram identificados. A partir da reação 13, foi feita uma mudança no catalisador utilizado, agora com o ácido trifluoracético e também no solvente, agora utilizando acetonitrila. Foi obtido o produto desejado com 30% de rendimento. Esse resultado, apesar de muito bom, não foi reprodutível. Nas entradas 14 à 17 e 19 à

21 apenas traços do produto foram detectados. Outros catalisadores de ferro e bismuto também foram testados, sem apresentar resultados positivos.

Tabela 4. Metodologias utilizadas na cicloadição [4+2].



Entrada	Dienófilo	X/R	Cat.	Mol	Solvente	Temp.	Tempo	Rend.
1	A	3.2b	SiO <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub> H	20%	CH <sub>3</sub> CN	Refluxo	24 h	-
2 <sup>120</sup>	A	3.1b	SnCl <sub>2</sub>	0,1%	CH <sub>3</sub> CN	Refluxo	3 h	-
3	B	3.1b	SnCl <sub>2</sub>	0,1%	CH <sub>3</sub> CN	Refluxo	3 h	-
4 <sup>121</sup>	A	3.1d	I <sub>2</sub>	1:1	DMF	80 °C	24 h	-
5 <sup>a 122</sup>	A	3.1d	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	20%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> seco	t.a.	24 h	-
6 <sup>a</sup>	C	3.1d	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	20%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> seco	t.a.	24 h	-
7	A	3.1e	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	20%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C	24 h	-

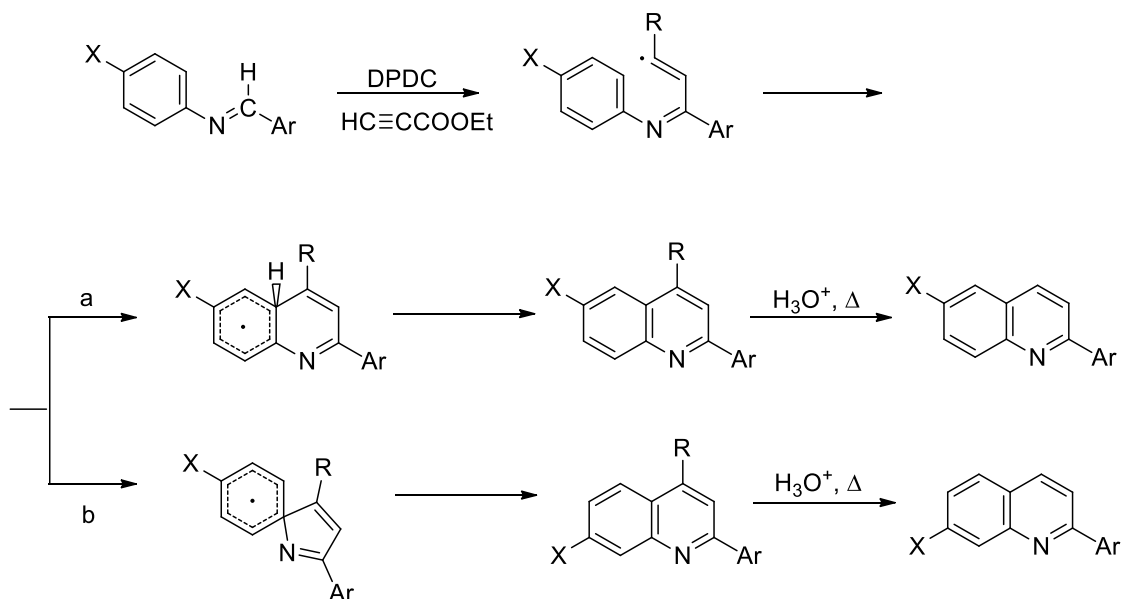


<b>8</b>	B	<b>3.1d</b>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	10%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> seco	-10 °C <sup>b</sup>	24 h	traços
<b>9</b>	B	<b>3.1d</b>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	10%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> seco	Refluxo	24 h	traços
<b>10</b>	B	<b>3.1d</b>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	10%	CH <sub>3</sub> Ph seco	Refluxo	24 h	-
<b>11</b>	B	<b>3.1d</b>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	10%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> seco	-78 °C <sup>b</sup>	24 h	-
<b>12</b>	B	<b>3.1d</b>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	10%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> seco	-10 °C <sup>b</sup>	24 h	traços
<b>13</b>	B	<b>3.3a</b> <b>/3.5c</b>	CF <sub>3</sub> COOH	11%	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	72 h	30%
<b>14</b>	B	<b>3.4a</b> <b>/3.5c</b>	CF <sub>3</sub> COOH	11%	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	18 h	-
<b>15</b>	B	<b>3.4a</b> <b>/3.5c</b>	CF <sub>3</sub> COOH	11%	CH <sub>3</sub> CN	0 °C	24 h	-
<b>16</b>	B	<b>3.3b</b> <b>/3.5e</b>	CF <sub>3</sub> COOH	11%	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	24 h	traços
<b>17</b>	B	<b>3.3a</b> <b>/3.5c</b>	CF <sub>3</sub> COOH	11%	B	t.a.	48 h	-
<b>18<sup>a 123</sup></b>	B	<b>3.3a</b> <b>/3.5c</b>	FeCl <sub>3</sub>	20%	CH <sub>3</sub> CN	Refluxo	6 h	-
<b>19</b>	B	<b>3.3f/</b> <b>3.5d</b>	CF <sub>3</sub> COOH	10%	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	4 dias	traços
<b>20</b>	B	<b>3.1a</b>	CF <sub>3</sub> COOH	10%	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	5 dias	traços
<b>21<sup>a</sup></b>	B	<b>3.1b</b>	CF <sub>3</sub> COOH	10%	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	60 h	-
<b>22<sup>124</sup></b>	B	<b>3.3c/</b> <b>3.5e</b>	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	20%	CH <sub>3</sub> CN seco	Refluxo	6 h	traços
<b>23</b>	B	<b>3.3c/</b> <b>3.5e</b>	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	40%	CH <sub>3</sub> Ph	Refluxo	6 h	-

<sup>a</sup> Sob atmosfera inerte. <sup>b</sup> Temperatura inicial, após t.a..

O catalisador triflato de itérbio foi testado, em virtude dos bons resultados obtidos para os compostos do capítulo 3.4 na reação formal Diels-Alder, porém para a reação de cicloadição [4+2] essa metodologia não foi eficiente. Na entrada 3,

Tabela 5, adicionou-se o aditivo TEMPOL<sup>125</sup> (4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-óxido), um reagente conhecido por capturar radicais livres. Conforme ainda artigo de Leardini *et al.*<sup>118</sup>, seu grupo de pesquisa ao tentar formar quinolinas através de bases de Schiff utilizando peróxidos, formou dois produtos isômeros. O mecanismo proposto por eles passava por intermediários radiculares, como pode ser observado no Esquema 18. Os caminhos *a* e *b* mostram a formação de diferentes isômeros, devido a um intermediário radicalar vinílico formado.



Esquema 18. Mecanismo radicalar proposto por Leardini *et al.*

Essa informação vem de encontro com o estudo fotoquímico descrito no capítulo anterior, onde foi proposto que a base de Schiff no estado excitado isomerizava da forma  $E^*$  para  $Z^*$ ,<sup>126</sup> e esse mecanismo também pode ser radicalar.<sup>127</sup> Dessa forma, pensou-se que reações radiculares paralelas poderiam estar acontecendo durante a tentativa de cicloadição [4+2]. O TEMPOL, um radical persistente, conhecido na síntese de polímeros por trapear radicais, pode estar deixando as reações radiculares paralelas mais lentas, o que favorece a cicloadição [4+2]. Apenas 0,05 equivalentes de TEMPOL foram utilizados e o produto tetrahydroquinolina **3.6a** foi obtido, onde precipitou no meio reacional.

Tabela 5. Metodologias utilizadas na reação de cicloadição [4+2].

Tri-componente

Aldeído + Anilina + Dienófilo → Tetrahydroquinolina

**3.5c** R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>  
**3.5d** R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>

**3.4c** X = Br  
**3.4d** X = OEtHex

**D**  
**E**

4-hidroxi-TEMPO  
 (TEMPOL)

Entrada	Dienófilo	X/R	Catalisador	Mol	Solvente	Temp.	Tempo	Rend.
1 <sup>128</sup>	E	<b>3.4c/</b> <b>3.5d</b>	Yb(OTf) <sub>3</sub>	10%	Tolueno	Refluxo	24 h	-
2	D	<b>3.4c/</b> <b>3.5d</b>	Yb(OTf) <sub>3</sub>	10%	Tolueno	Refluxo	24 h	-
3	D	<b>3.4d</b> <b>/3.5c</b>	TFA / TEMPOL	10%/ 0,05	CH <sub>3</sub> CN seca	t.a.	3 dias	19 % <b>(3.6a)</b>

Na reação de Diels-Alder é possível a formação de 4 estereoisômeros, modificando a aproximação pela face superior ou inferior, e modificando o modo *endo* ou *exo*, conforme Figura 51. Essas possibilidades podem ser observadas na Figura 52, com os enantiômeros (R,R,R) e (S,S,S) e o outro par de enantiômeros (R,S,S) e (S,R,R). A estereoquímica relativa a junção do anel pode ser *cis* ou *trans* dependendo da geometria da dupla. Na reação em análise, o alceno dihidropirano usado é *cis*, logo a junção do anel deve ser sempre *cis*. A necessidade de definição de *cis/trans* é para os átomos de carbono ligados aos átomos de hidrogênio Ha e Hb. A determinação da estrutura da tetrahydroquinolina obtida foi efetuada por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e pelos bidimensionais COSY (do inglês *CORrelated Spectroscopy*) e HSQC (do inglês *Heteronuclear Single Quantum Correlation*).

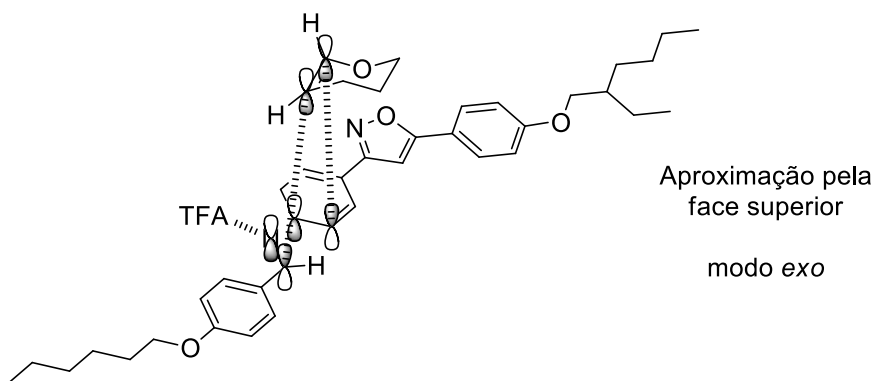
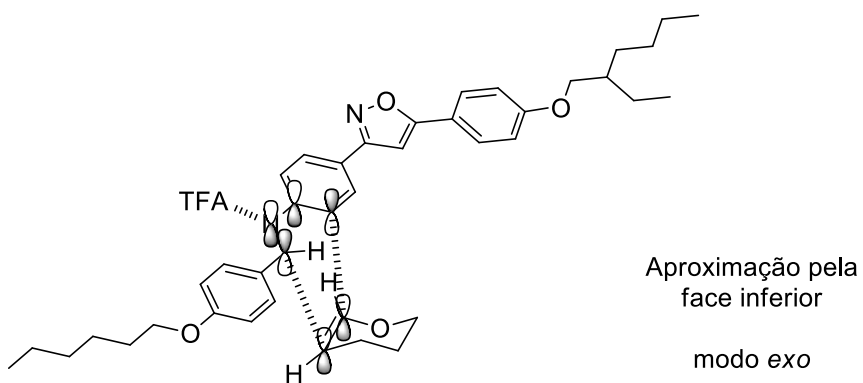
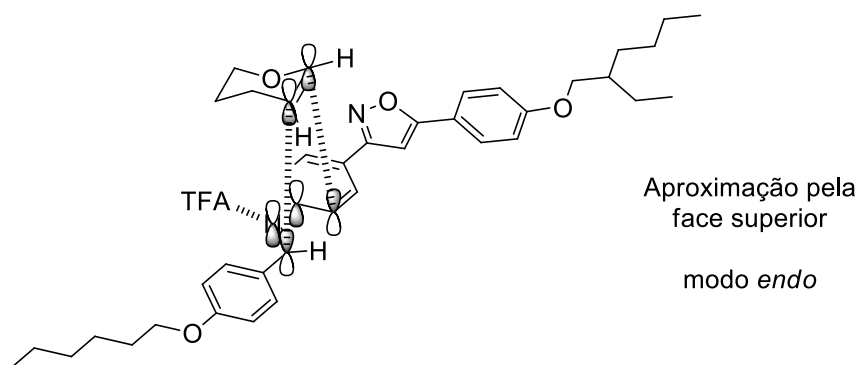
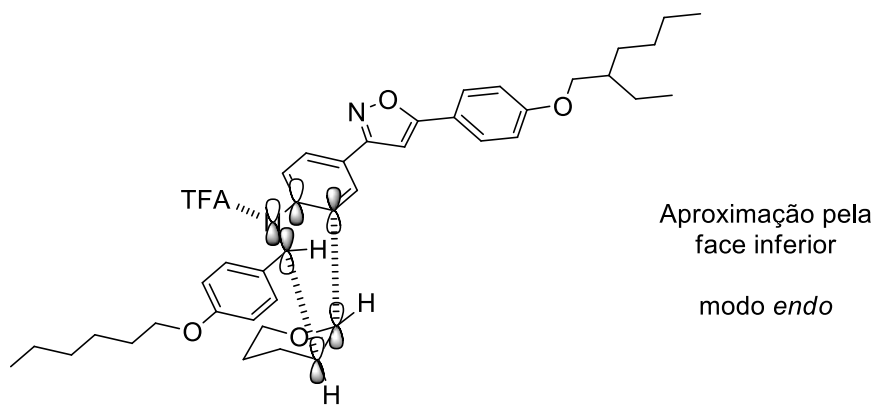


Figura 51. Possíveis aproximações dos reagentes para a formação da tetrahydroquinolina **3.6a**.

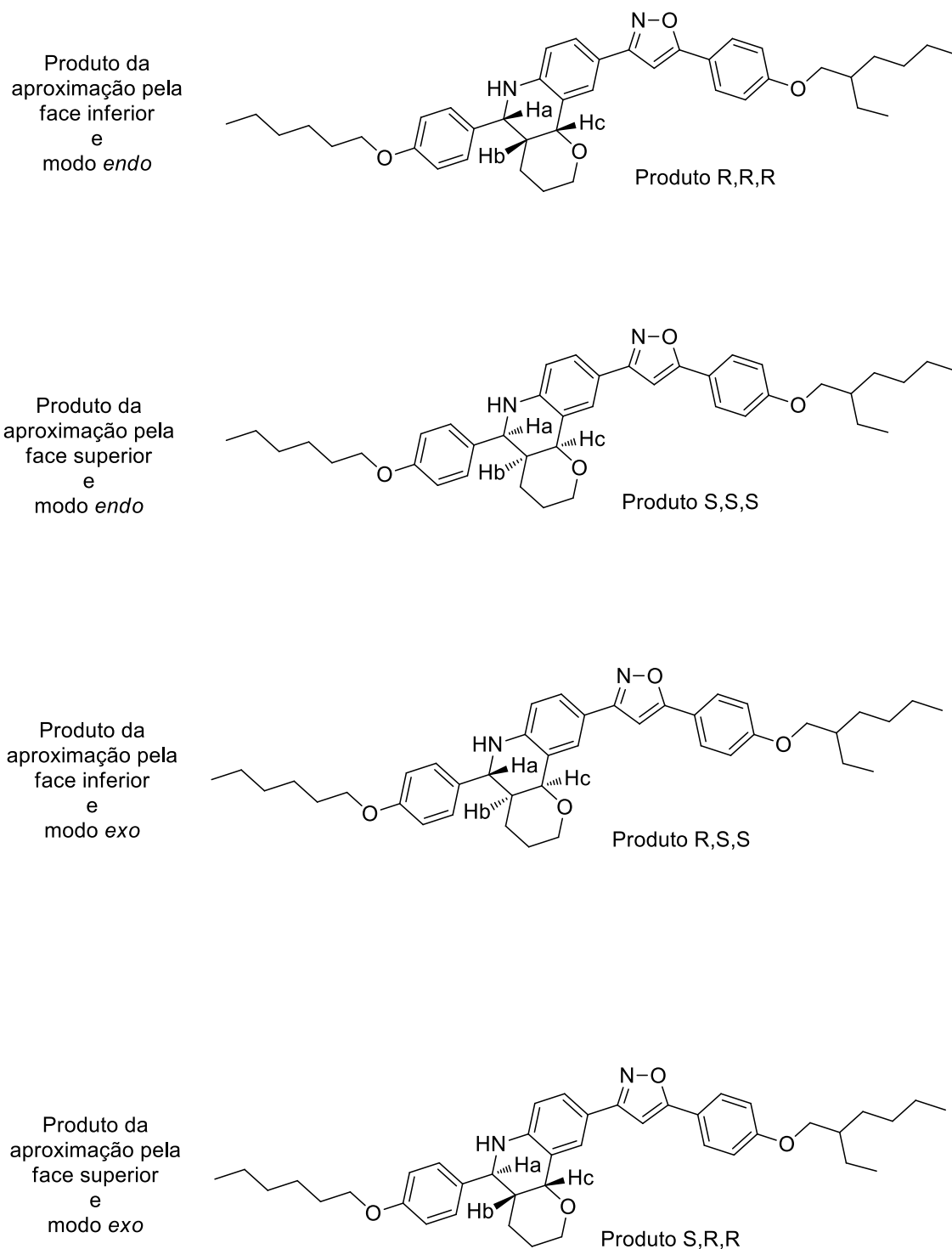


Figura 52. Estruturas dos diastereoisômeros com possibilidade de obtenção.

Um artigo reportado em 2008 por da Silva *et. al*<sup>129</sup> mostrou a formação do núcleo piranohidroquinolina através da reação hetero-Diels-Alder. Eles relataram a formação dos dois compostos, *cis* (*endo*) e *trans* (*exo*). O aduto *endo*, tem

acoplamento entre os átomos Ha e Hb entre 5,5-5,7 Hz e o acoplamento entre Hb e Hc entre 2,0-2,5 Hz. Já o aduto *exo* apresenta o acoplamento HaHb entre 8,1-11,1 Hz e o acoplamento HbHc entre 2,3-2,8 Hz, como mostra a Tabela 6. Comparando com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido para o composto **3.6a** na Figura 53, observou-se um diastereoisômero, o aduto *exo*, devido aos valores de acoplamentos encontrados para HaHb de 10,86 Hz e para HbHc de 2,58 Hz.

Tabela 6. Valores de acoplamento para ângulos diedros.

Modo	Acoplamento	$J_{\text{HH}}$ artigo	$J_{\text{HH}}$ para <b>3.6a</b>
<i>Cis</i>	HaHb	5,5 – 5,7 Hz	-
	HbHc	2,0 – 2,5 Hz	-
<i>Trans</i>	HaHb	8,1 – 11,1 Hz	10,86 Hz
	HbHc	2,3 – 2,8 Hz	2,58 Hz

Ainda na Figura 53, verificando os sinais do composto **3.6a**, observam-se todos os sinais referentes aos átomos de hidrogênio ligados a sistemas aromáticos entre os deslocamentos de 6,5 ppm a 8,0 ppm, somando-se 12 hidrogênios. No destaque, entre 3,5 e 5,0 ppm, observam-se os sinais referentes aos hidrogênios ligados a carbonos vizinhos de heteroátomos. Marcados, o átomo Ha como um duplete em 4,74 ppm e o átomo Hc também como um duplete em 4,48 ppm. Um sinal de simpleto largo em 4,3 ppm é referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio do núcleo tetrahydroquinolina. O multiplete em 4,15 ppm e o triplo duplete em 3,8 ppm são referentes aos átomos de hidrogênio geminais ligados ao

carbono vizinho ao oxigênio do grupo tetrahidropirano. O tripleto em 4,0 ppm com integração para 2 hidrogênios indica os hidrogênios metilênicos vizinhos ao oxigênio da cadeia alquílica hexila. Já o duplete em 3,9 ppm com integração para 2 hidrogênios indica os hidrogênios metilênicos vizinhos ao oxigênio da cadeia alquílica 2-etilhexila. O multiplete em 2,1 ppm é referente ao H<sub>b</sub> do núcleo tetraidroquinolina, sua atribuição será mais discutida com o auxílio do espectro de RMN de COSY. O restante dos sinais entre 0,5 e 2,0 ppm são atribuídos aos demais átomos de hidrogênio dos grupos alquílicos.

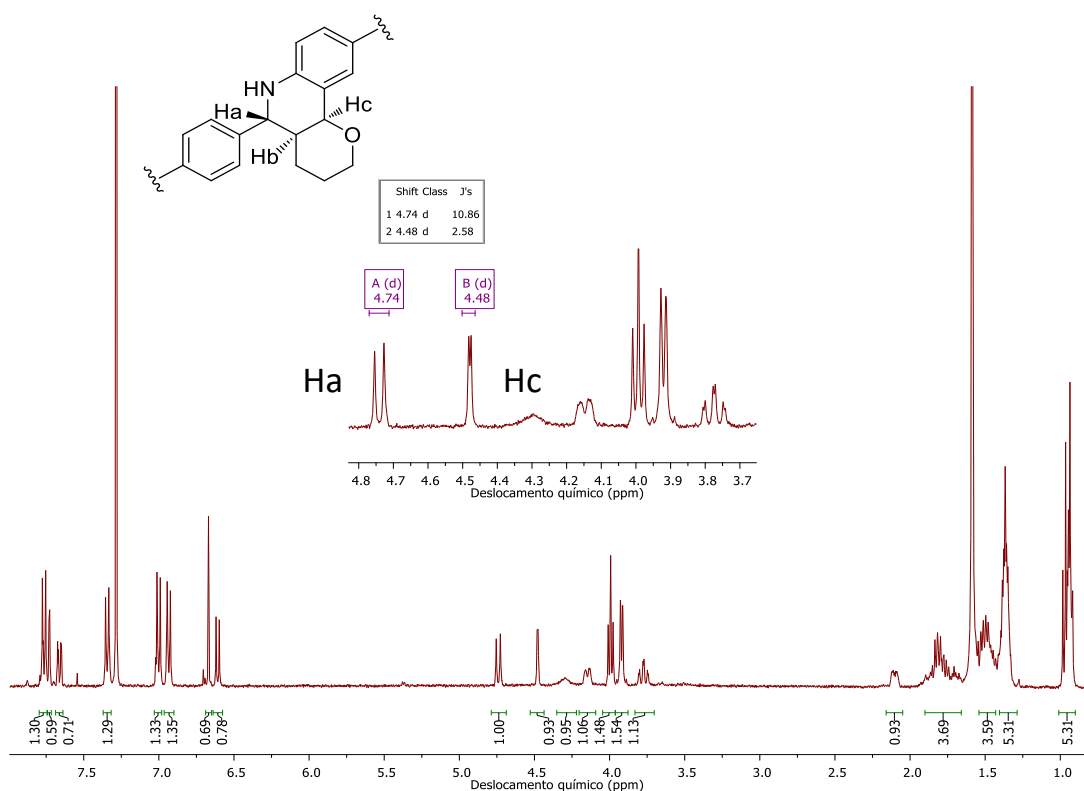


Figura 53. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3.6a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

A fim de investigar melhor e identificar os sinais correspondentes de cada átomo de hidrogênio, espectros bidimensionais como COSY e HSQC foram realizados. O COSY na Figura 54 mostra uma ampliação da região entre 1,5 ppm e 5,5 ppm. É possível identificar uma correlação dos dupletos em 4,7 ppm e 4,5 ppm com o multiplete em 2,1 ppm. Como os dupletos em 4,7 ppm e em 4,5 ppm foram inicialmente atribuídos aos hidrogênios Ha e Hc, respectivamente, o multiplete em 2,1 ppm pode ser atribuído ao hidrogênio H<sub>b</sub>. Já o multiplete em 4,1 ppm

correlaciona-se com o triplo duplete em 3,8 ppm, e ambos se relacionam com um multiplete em 1,8 – 1,9 ppm. Esses hidrogênios devem ser vizinhos ao oxigênio do grupo pirano. Como o grupo tetrahidropirano assume uma conformação do tipo barco torcido, observado através da minimização de energia da estrutura na Tabela 6, os hidrogênios diastereotópicos conseguem se diferenciar quimicamente e magneticamente.

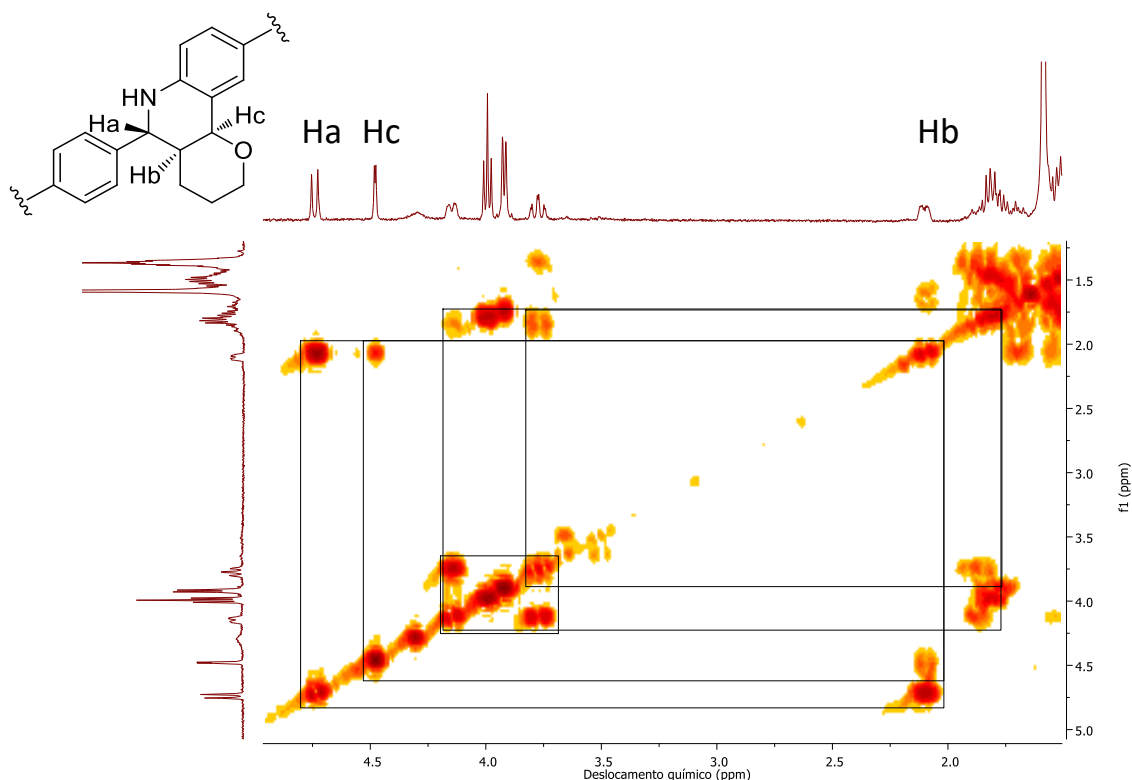


Figura 54. Espectro de RMN de COSY para o composto **3.6a** em CDCl<sub>3</sub>.

Outra ampliação é mostrada na Figura 55, mostrando os átomos de hidrogênios ligados à parte aromática do composto **3.6a**. Pode-se ver os dois grupos de dupletos dos anéis aromáticos *para*-substituídos da molécula em 7,76ppm, 7,34 ppm, 7,0 ppm e 6,93 ppm. O simpleto em 6,67 ppm referente ao hidrogênio do anel isoxazol não acopla com nenhum outro sinal. Os sinais com integração para 1 H em 6,61 ppm (duplete) e em 7,66 ppm (duplo duplete) se correlacionam e, logo, correspondem aos hidrogênios ligados aos carbonos vizinhos do anel aromático da tetrahydroquinolina. Pode-se identificar que o duplo duplete em 7,66 ppm está acoplado com outro hidrogênio do anel aromático da



tetrahydroquinolina, a quatro ligações de distância. Este último aparece como um duplete em 7,73 ppm.

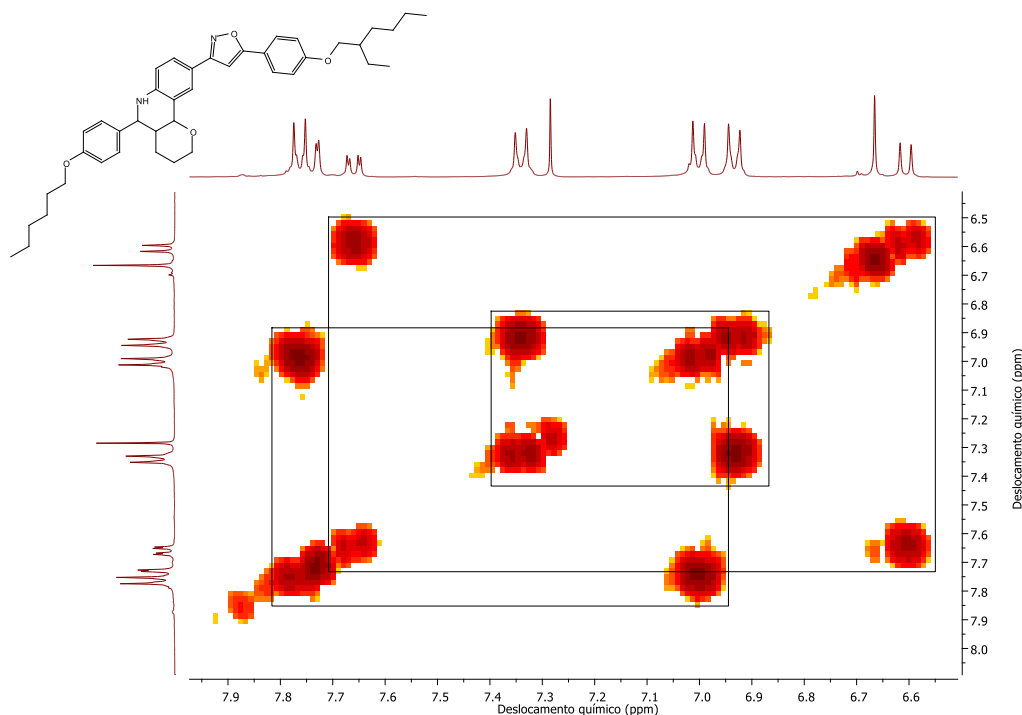


Figura 55. Espectro de RMN de COSY para o composto **3.6a** em  $\text{CDCl}_3$ .

Os resultados da ampliação do RMN de HSQC na Figura 56 corroboram com as atribuições anteriores. Os acoplamentos com cores diferentes, em vermelho e azul, são iguais aos resultados de DEPT (do inglês *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) e se referem ao número de hidrogênios ligados a cada carbono. O tripleto em 4,0 ppm e o duplete em 3,9 ppm se referem aos  $\text{CH}_2$  ligados aos oxigênios das cadeias laterais. Assim confirmamos que os sinais em vermelho correspondem a ligações do tipo  $\text{CH}_2$ , e os sinais em azul se referem a ligações  $\text{CH}$  e  $\text{CH}_3$ . O multiplete em 4,1 ppm e o triplo duplete em 3,8 ppm estão ligados ao mesmo carbono em 68,7 ppm, confirmando seu sinal em vermelho. Já os sinais em 4,7 ppm, 4,5 ppm e 2,1 ppm estão em azul, pertencendo a ligações  $\text{CH}$ . O duplete em 4,5 ppm, que corresponde ao Hc, está ligado ao carbono com deslocamento de 75 ppm. Já o hidrogênio Ha em 4,8 ppm está ligado ao carbono com deslocamento de 55 ppm.

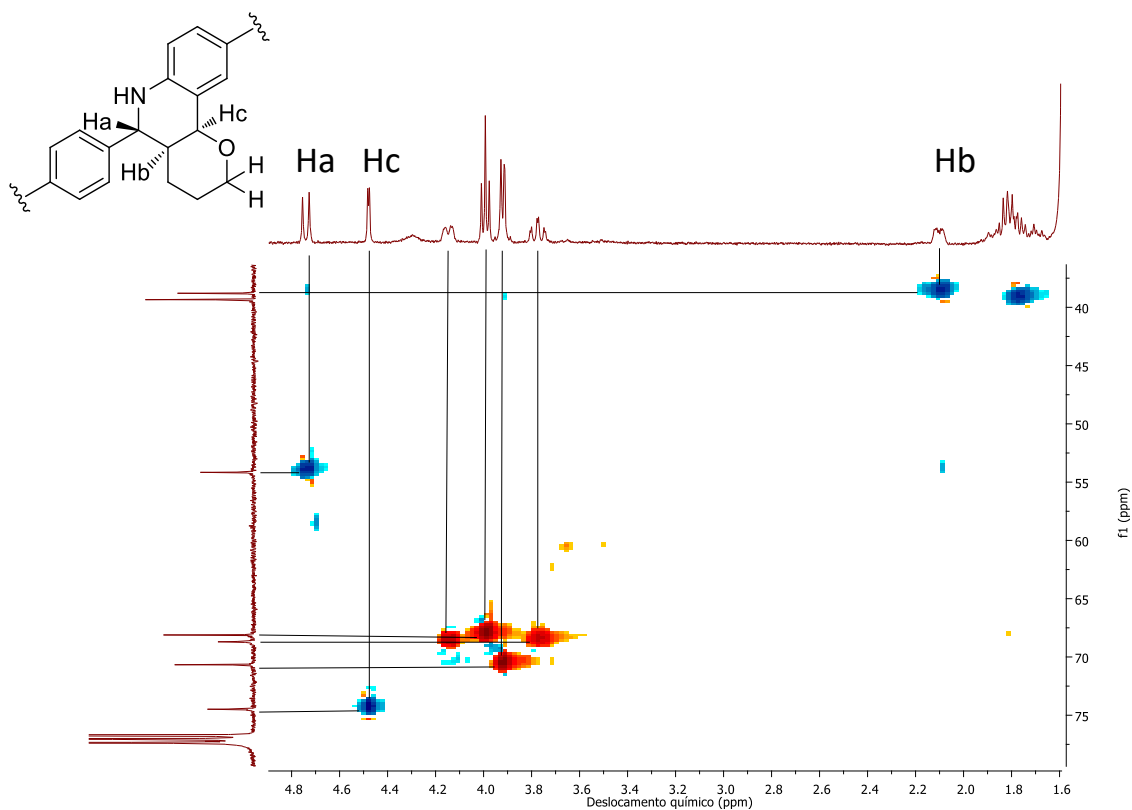
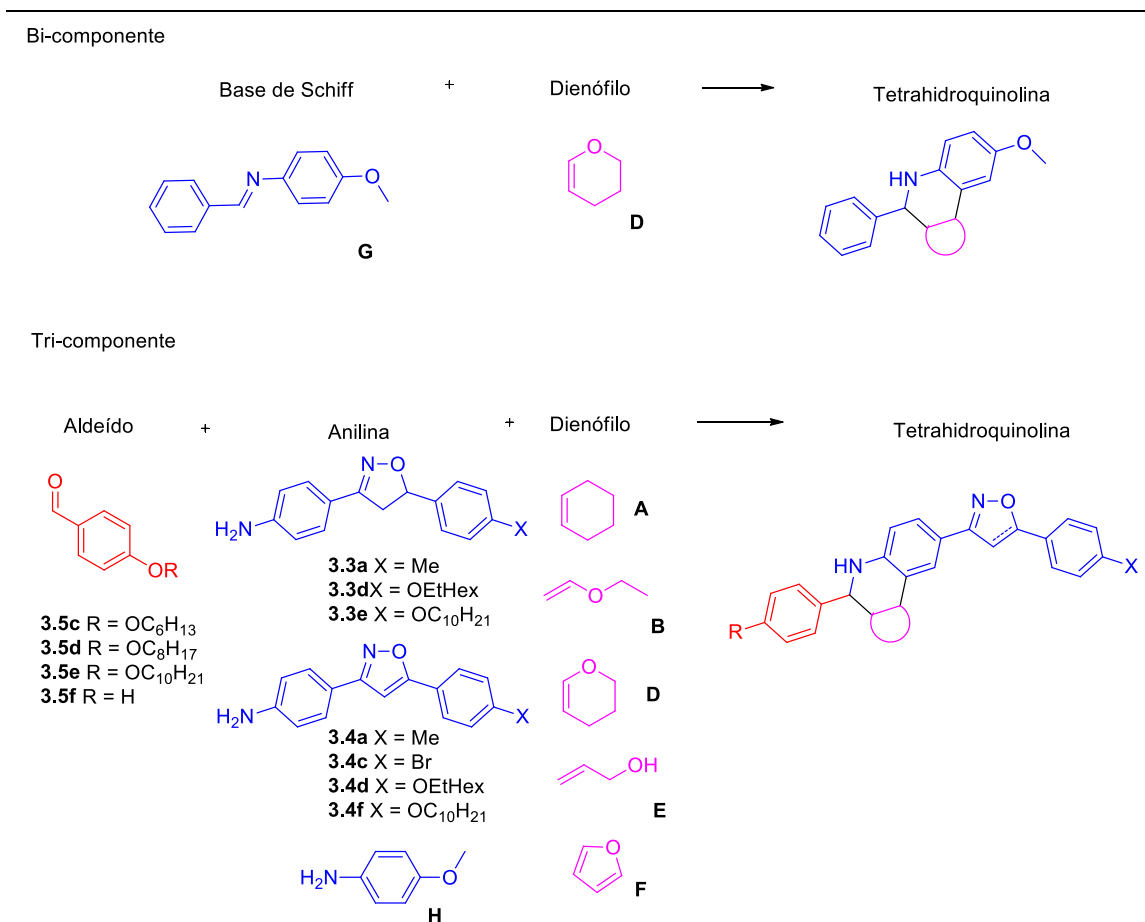


Figura 56. Espectro de RMN de HSQC para o composto **3.6a** em  $\text{CDCl}_3$ .

O ponto de fusão do composto **3.6a** foi de  $155\text{ }^\circ\text{C}$ , não apresentando mesofase. Esse comportamento já era esperado, devido à não planaridade da tetrahydroquinolina.

A reação de cicloadição ainda foi realizada em outras condições e com outros materiais de partida, de acordo com Tabela 7. Na entrada 1 na Tabela 7 mostra uma repetição da reação anterior sem o uso do TEMPOL, confirmando a sua necessidade para que a reação ocorra. Da entrada 2 até a 5 foi testada a reação com vários dienófilos diferentes, porém a anilina **3.4c** utilizada, com substituinte bromo, não reagiu como o esperado. Nas entradas 6 à 11, utilizou-se uma anilina mais simples, a *p*-anisidina, ou a base de Schiff formada com o benzaldeído, porém também não houve a obtenção da tetrahydroquinolina desejada, em alguns casos apenas se detectou o produto por CG-EM. Acredita-se que na entrada 3 (Tabela 5), a precipitação do produto no meio reacional tenha impedido que ele tenha sofrido reações secundárias que pudessem degradá-lo.

Tabela 7. Metodologias utilizadas na reação de cicloadição [4+2].



Entrada	Dienófilo	X/R	Cat	Mol	Solvente	Temp.	Tempo	Rend.
1	D	3.4d/ 3.5c	CF <sub>3</sub> COOH	10%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	3 dias	-
2*	B	3.4c/ 3.5c	CF <sub>3</sub> COOH	10%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	3 dias	-
3*	F	3.4c/ 3.5d	CF <sub>3</sub> COOH	10%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	3 dias	-
4*	A	3.4c/ 3.5c	CF <sub>3</sub> COOH	10%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	3 dias	-
5*	D	3.4c/ 3.5c	CF <sub>3</sub> COOH	10%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	3 dias	-
6	D	H/3.5 f	CF <sub>3</sub> COOH	10%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	3 dias	CG
7*	D	H/3.5 f	CF <sub>3</sub> COOH	10%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	3 dias	CG
8	D	H/3.5	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	10%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	2 dias	CG

<b>f</b>								
<b>9</b>	D	<b>G</b>	CF <sub>3</sub> COOH	10%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	2 dias	CG
<b>10</b>	D	<b>G</b>	TFA / N <sub>2</sub>	10%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	2 dias	-
<b>11</b>	D	<b>G</b>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	1 eq	CH <sub>3</sub> Ph <sub>seco</sub>	- 78 °C	1 h	-
<b>12*</b>	D	<b>3.3a/ 3.5c</b>	CF <sub>3</sub> COOH	10%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	16 h	10 % <b>(3.6b)</b>
<b>13*</b>	D	<b>3.4d/ 3.5c</b>	CF <sub>3</sub> COOH	80%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	16 h	41 % <b>(3.6a)</b>
<b>14*</b>	D	<b>3.4d/ 3.5e</b>	CF <sub>3</sub> COOH	80%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	16 h	BS
<b>15*</b>	E	<b>3.4d/ 3.5c</b>	CF <sub>3</sub> COOH	10%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	16 h	BS
<b>16*</b>	D	<b>3.4a/ 3.5c</b>	CF <sub>3</sub> COOH	80%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	16 h	BS >>Q
<b>17*</b>	D	<b>3.4a/ 3.5e</b>	CF <sub>3</sub> COOH	80%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	16 h	BS >>Q
<b>18*</b>	D	<b>3.4f/ 3.5c</b>	CF <sub>3</sub> COOH	80%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	16 h	-
<b>19*</b>	D	<b>3.4f/ 3.5e</b>	CF <sub>3</sub> COOH	80%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	16 h	-
<b>20*</b>	B	<b>3.4d/ 3.5c</b>	CF <sub>3</sub> COOH	10%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	1 h	Degrad.
<b>21*</b>	D	<b>3.4d/ 3.5e</b>	CF <sub>3</sub> COOH	80%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	16 h	-
<b>22*</b>	D	<b>3.3e/ 3.5c</b>	CF <sub>3</sub> COOH	80%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	16 h	BS >>Q
<b>23*</b>	D	<b>3.3a/ 3.5e</b>	CF <sub>3</sub> COOH	80%	CH <sub>3</sub> CN <sub>seco</sub>	t.a.	16 h	5 % <b>(3.6c)</b>

\*Utilizou-se 0,05eq de TEMPOL. CG = detectou-se apenas por cromatografia gasosa. BS = Base de Schiff. BS>>Q = Obteve-se quantidade muito superior de base de Schiff do que tetrahydroquinolina.

Outras tentativas foram feitas, sempre tentando verificar se o produto precipitaria no meio reacional. Aumentou-se a quantidade de catalisador na entrada 13, conseguindo aumentar o rendimento do composto **3.6a**, e tentou-se variar o tamanho da cadeia do aldeído. Em algumas entradas (14 e 15) apenas ocorreu a formação de base de Schiff, já em outras (16 e 17) uma mistura de

tetrahydroquinolina e base de Schiff foi observada. Na entrada 20, tentou-se novamente utilizar o etil vinil éter como dienófilo, mas a reação após 1 hora de agitação ficou avermelhada, com indícios de degradação observado pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

Os compostos **3.6b** e **3.6c**, entradas 12 e 23, foram isolados e caracterizados. Apesar dos baixos rendimentos, de 10 e 5 % respectivamente, foi possível sua obtenção e completa caracterização. A partir da análise dos espectros de RMN de hidrogênio desses dois novos compostos, também foram confirmadas as formações das estruturas de modo *exo*. Nenhum dos dois compostos apresentou características líquido cristalinas, fundindo em 190 °C e 156 °C, respectivamente.

Os sinais dos compostos **3.6b-c** na Figura 57 mostram o mesmo padrão para ambas moléculas. Acima de 6,5 ppm, tem-se os sinais referentes a átomos de hidrogênio ligados a sistemas aromáticos. Os sinais entre 3,0 e 6,0 ppm são dos átomos de hidrogênio ligados ou próximos a heteroátomos. Em comparação com o espectro do composto **3.6a**, na Figura 53, tem-se agora a presença de 3 duplos dupletos em 5,6 ppm, 3,7 ppm e em 3,3 ppm, pois estes sinais são referentes aos hidrogênios do anel isoxazolínico. Aqui também são vistos os sinais do grupo tetrahidropirano, Ha como um duplete em 4,7 ppm, Hc como um duplete em 4,4 ppm e Hb como um multiplete em 2,1 ppm. Os outros dois átomos de hidrogênio do grupo pirano vizinhos ao oxigênio aparecem como um multiplete em 4,1 ppm e um multiplete sobreposto a outro sinal em 3,8 ppm. O simpleto em 2,3 ppm é referente ao grupo metila conectado a fenila. Abaixo de 2,0 ppm se encontram os sinais dos hidrogênios restantes ligados a carbonos  $\text{sp}^3$ .

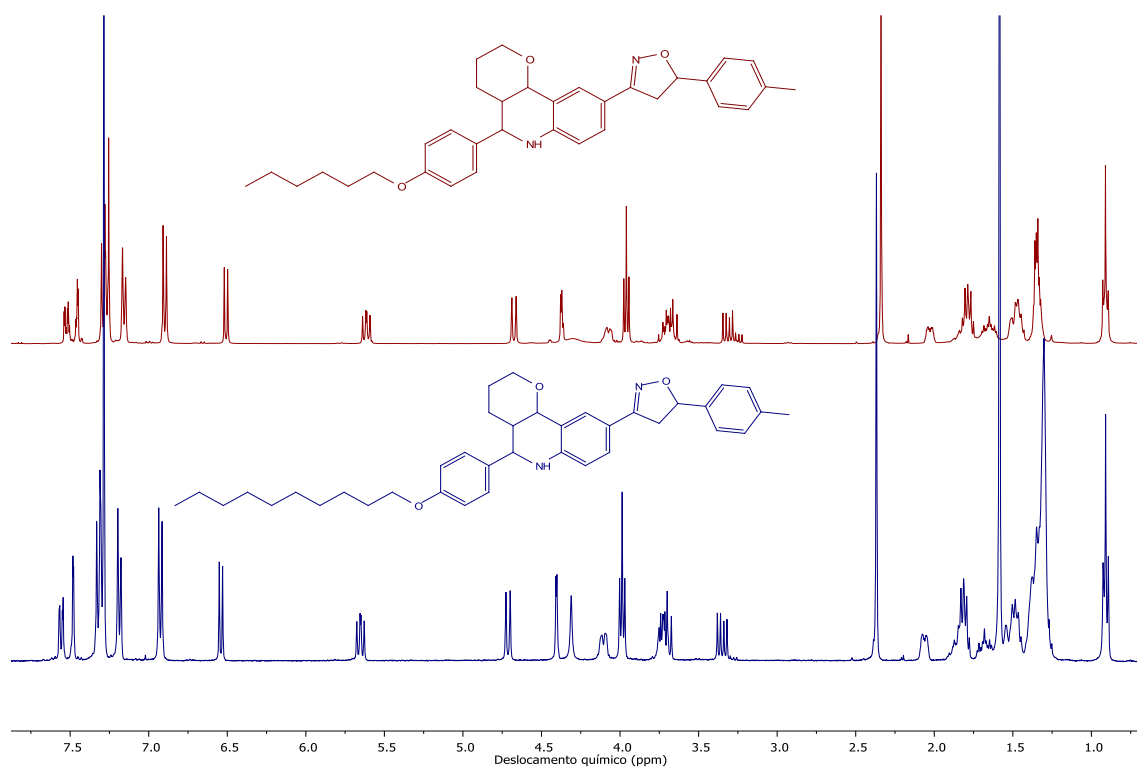


Figura 57. Comparação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **3.6b** (acima) e **3.6c** (abaixo) em  $\text{CDCl}_3$ .

A fim de melhor compreender o espectro e verificar o acoplamento entre os sinais, foi realizado o experimento de RMN bidimensional COSY. Pode-se verificar na ampliação da Figura 58 o acoplamento entre os hidrogênios isoxazolínicos em 5,6 ppm, 3,7 ppm e em 3,3 ppm. É visto ainda que Ha e Hc acoplam com Hb, porém não acoplam entre si, devido à maior distância entre eles. Os dois multipletos em 4,1 ppm e em 3,8 ppm também acoplam entre si, tendo sido atribuídos aos átomos de hidrogênio vizinhos a oxigênio do grupo pirano.

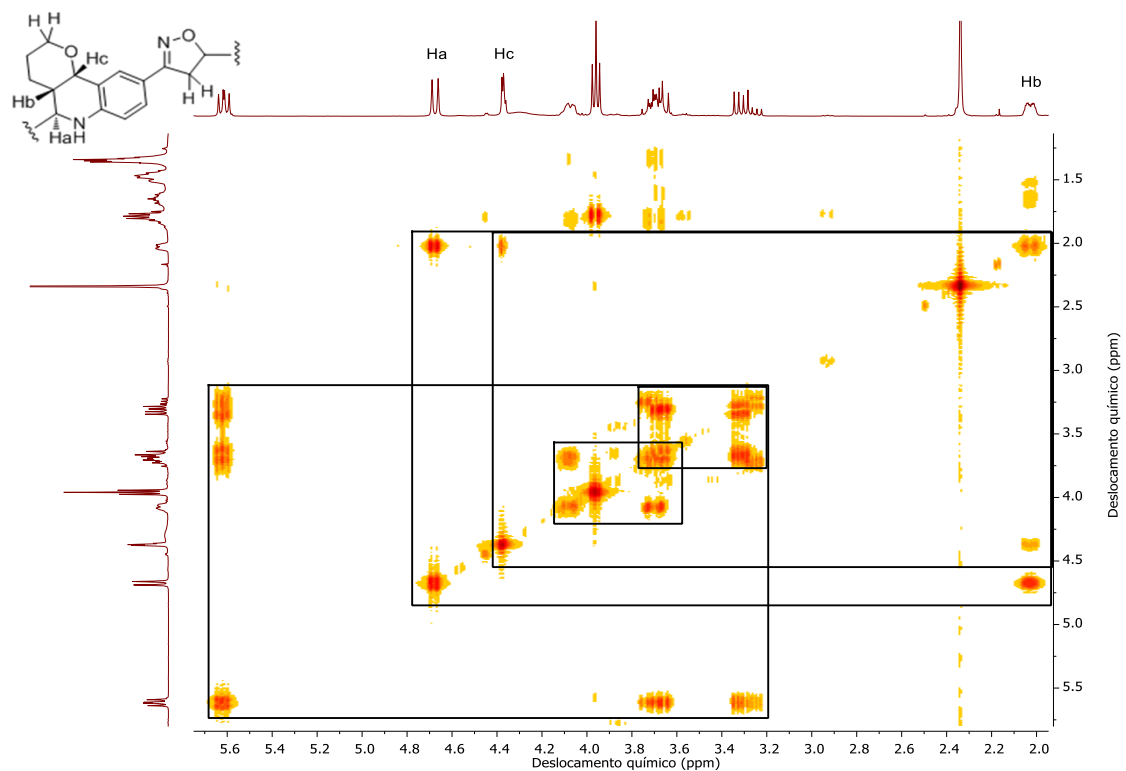


Figura 58. Ampliação do espectro de RMN bidimensional COSY do composto **3.6b** em  $\text{CDCl}_3$ .

O espectro de RMN bidimensional HSQC foi obtido e a região de interesse foi ampliada na Figura 59. Através dele podemos confirmar que temos dois sinais sobrepostos em 3,7 – 3,8 ppm. Um deles está conectado ao átomo de carbono em 43 ppm, mesmo carbono no qual o hidrogênio em 3,3 ppm está conectado, sendo assim atribuídos ao grupo metilênico  $\text{CH}_2$  do anel isoxazolina. O outro sinal de hidrogênio sobreposto em 3,7 ppm está conectado ao átomo de carbono em 68,6 ppm, o mesmo carbono no qual está conectado o multiplete em 4,1 ppm, sendo que esses dois hidrogênios estão sendo atribuídos ao  $\text{CH}_2$  vizinho ao oxigênio do grupo pirano.

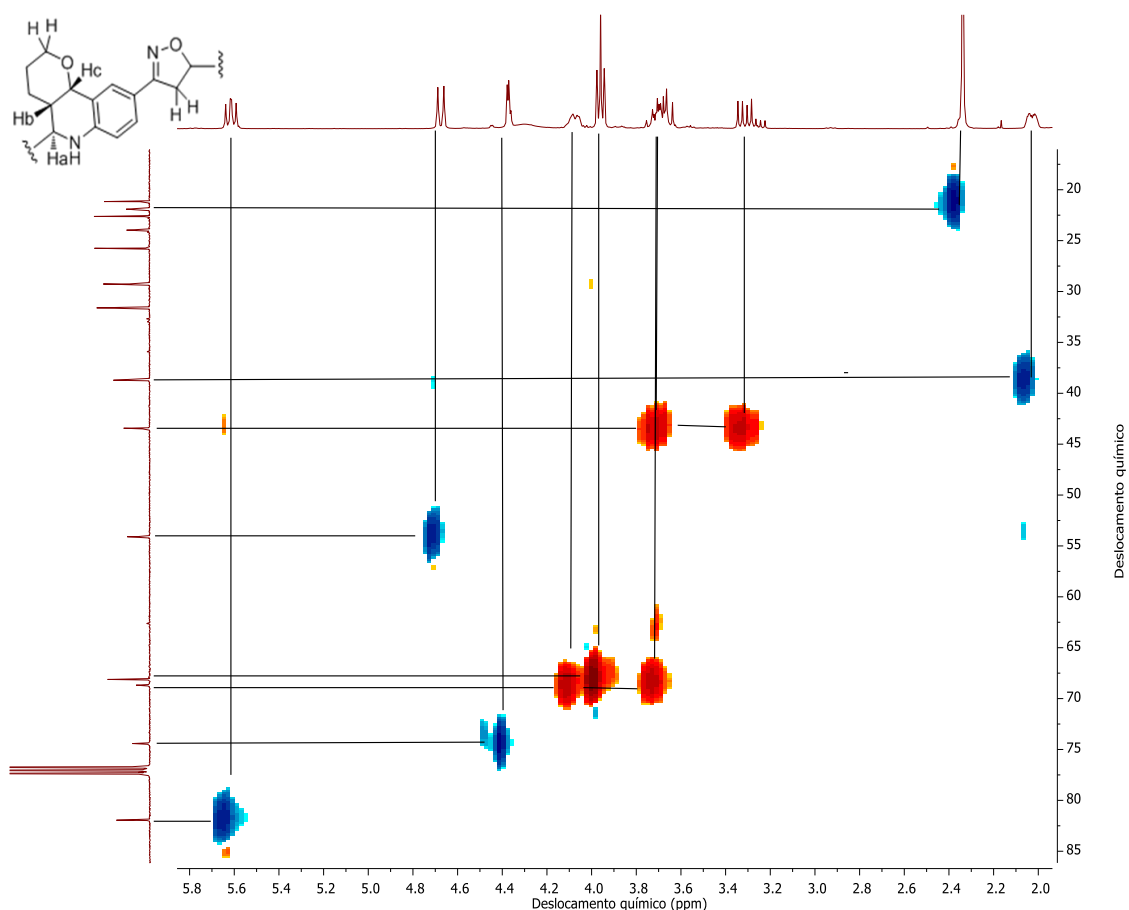
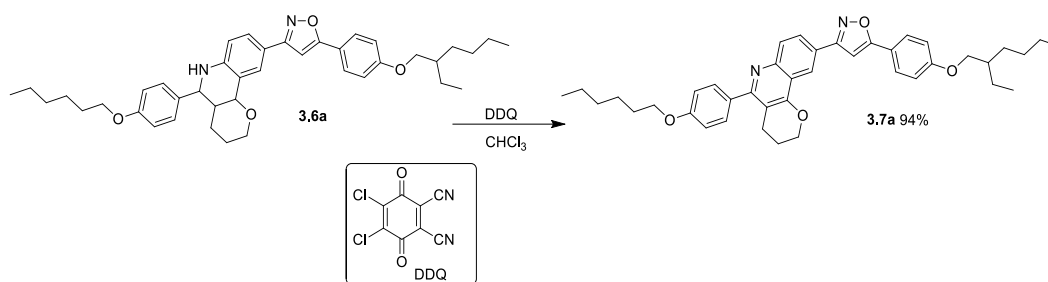


Figura 59. Ampliação do espectro de RMN bidimensional HSQC do composto **3.6b** em  $\text{CDCl}_3$ .

### 3.3.2 Formação das quinolinas **3.7a-c**

A reação de formação das respectivas quinolinas **3.7a-c** a partir das tetrahydroquinolinas foi realizado com o uso de DDQ<sup>121</sup> (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona). A tetrahydroquinolina **3.6a** foi submetida a uma oxidação com DDQ, Esquema 19, com solvente clorofórmio a t.a. durante 18 horas. O *quenching* foi feito com solução saturada de bicarbonato de sódio e a quinolina **3.7a** foi extraída com clorofórmio. Após secagem com sulfato de magnésio e evaporação do solvente por rota-evaporador, o composto foi obtido com rendimento de 94 %.





Esquema 19. Reação de oxidação com DDQ.

O composto **3.7a** se mostrou um sólido avermelhado, não cristalino, podendo ser descrito com a aparência de um plástico quebradiço. O ponto de fusão deste composto não pôde ser identificado via MOLP. Foi realizado experimento de TGA (análise termogravimétrica) o qual mostrou que o composto **3.7a** começa a degradar a partir de 187 °C, porém com maior perda mássica em 323 °C. O espectro de RMN de hidrogênio para o composto **3.7a**, mostrado na Figura 60, comprova a formação do núcleo quinolina. Os hidrogênios da tetrahydroquinolina Ha, Hb e Hc já não aparecem no espectro, e sim um multipletto em 4,52 ppm, um triplete em 2,84 ppm ( $J = 6,2$  Hz) e um multipletto em 2,08 ppm referentes ao grupo dihidropirano, os 3 sinais com integração para 2 hidrogênios.

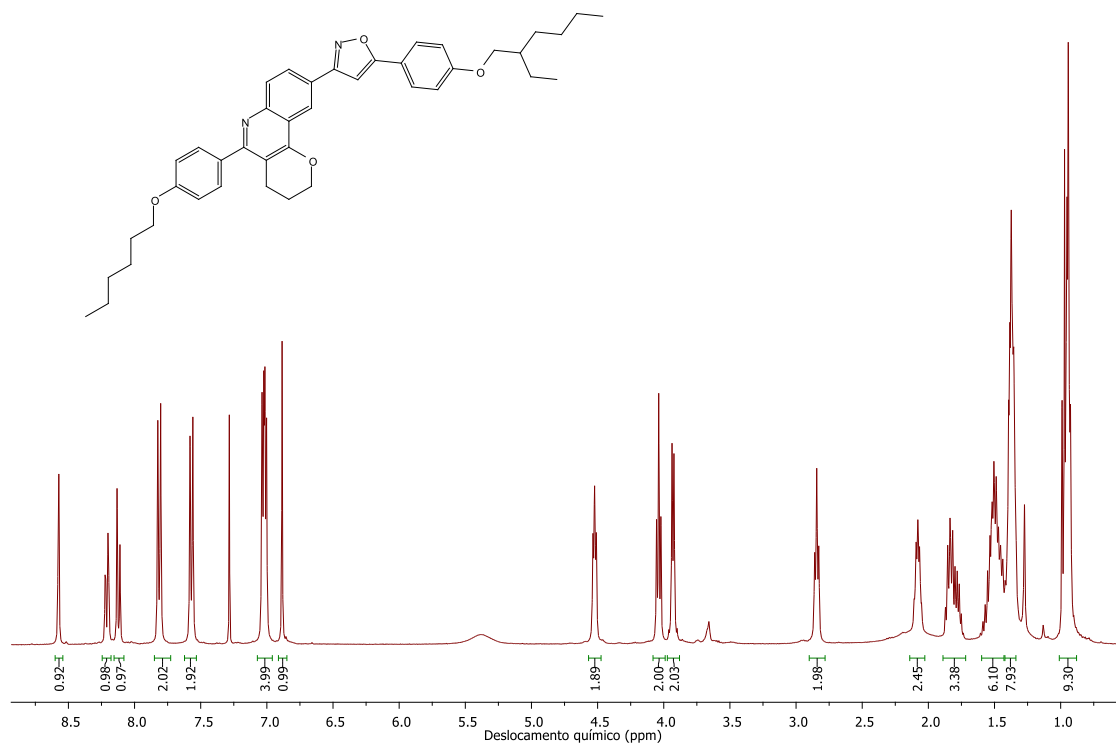
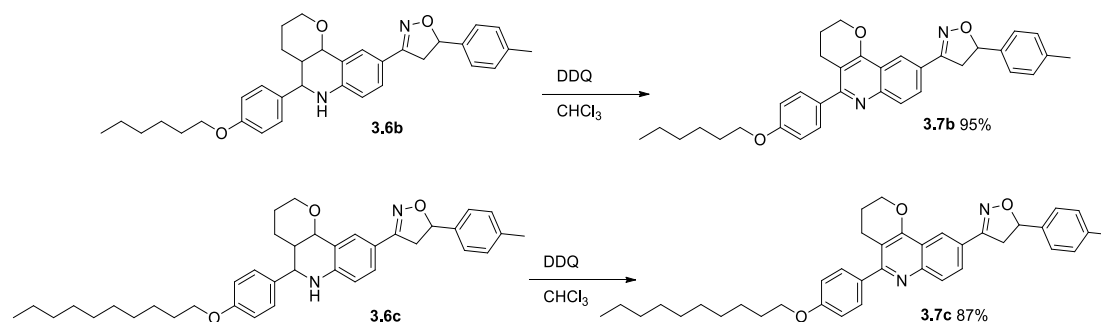


Figura 60. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3.7a** em  $\text{CDCl}_3$ .

A oxidação das tetrahydroquinolinas **3.6b-c** também foi realizada através da adição de DDQ em clorofórmio a temperatura ambiente durante 16 horas. As estruturas e rendimentos das oxidações levando a formação das quinolinas **3.7b-c** estão mostradas no Esquema 20.



Esquema 20. Oxidação para formação das quinolinas **3.7b-c**.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das quinolinas **3.7b-c** são muito semelhantes, devido à diferença entre os compostos ser apenas no tamanho da cadeia alquílica. Em 8,18 ppm um multipletto com integração para 2 hidrogênios e em 8,04 ppm um multipletto para 1 hidrogênio correspondem aos hidrogênios ligados ao núcleo quinolina. Os sinais de multipletos, com integração para 2 hidrogênios cada, em 7,53, 7,31, 7,19 e 6,98 ppm pertencem aos grupos fenila *para*-substituídos. Os três duplos dupletos dos três hidrogênios do heterociclo isoxazolina estão em 5,76, 3,88 e 3,47 ppm. O simpleto intenso em 2,35 ppm é referente ao grupo metila ligado diretamente ao grupo fenila. Os multipletos em 4,47, 2,81 e 2,04 ppm, cada um com integração para 2 hidrogênios, são referentes ao grupo dihidropirano. O triplete em 4,01 ppm corresponde ao  $\text{CH}_2$  vizinho ao oxigênio da cadeia alquílica linear, bem como o restante dos sinais abaixo de 2,0 ppm pertencem aos demais átomos de hidrogênio de grupos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ .

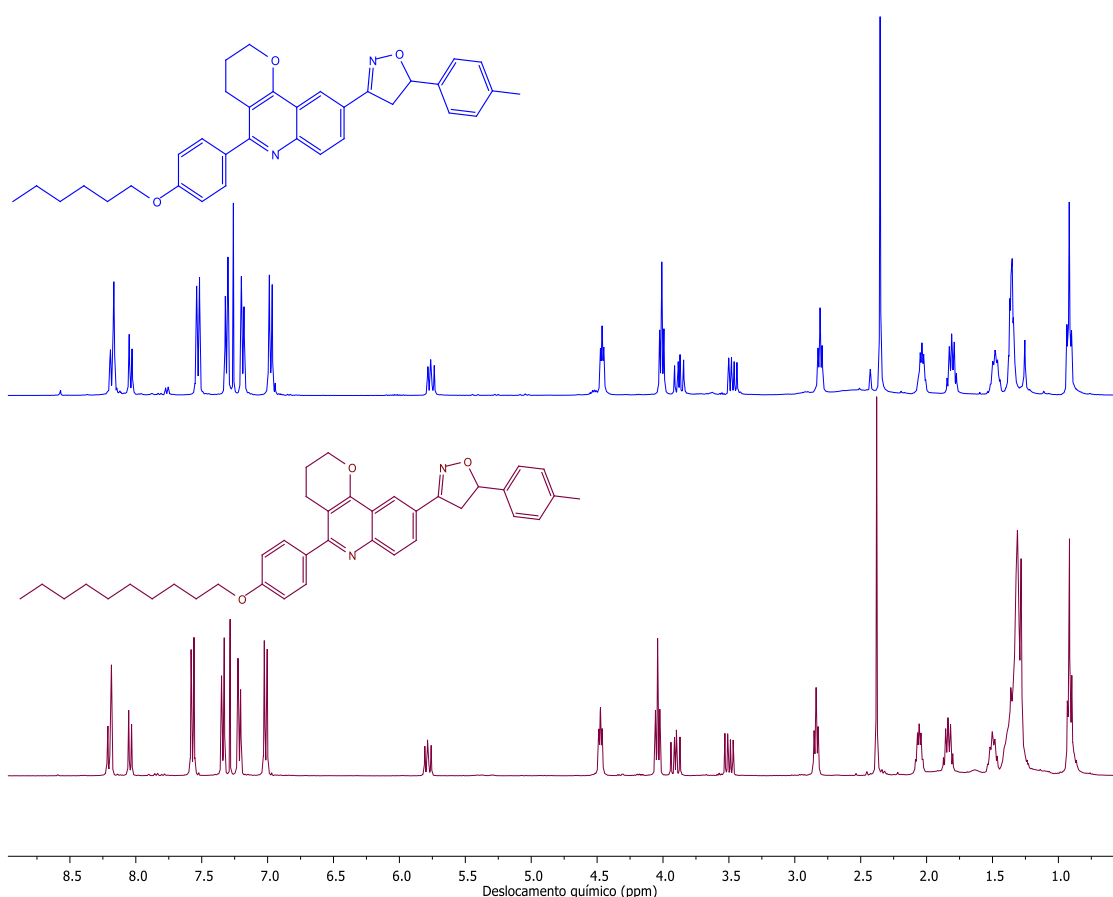


Figura 61. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **3.7b** (acima) e **3.7c** (abaixo) em  $\text{CDCl}_3$ .

Os pontos de fusão para essas duas novas quinolinas foram difíceis de serem detectados por microscopia óptica de luz polarizada (MOLP), principalmente para **3.7b** devido às características amorfas da amostra. Após o primeiro ciclo de aquecimento, o composto **3.7b** não voltou a cristalizar. O composto **3.7c** apresentou, após fusão e resfriamento, uma textura a temperatura abaixo de 40 °C que foi vista através do MOLP. A Figura 62 (A) mostra essa textura que apresenta uma forma granular. Já a Figura 62 (B) e (C) mostra os compostos **3.7a** e **3.7b**, respectivamente, com os polarizadores descruzados.

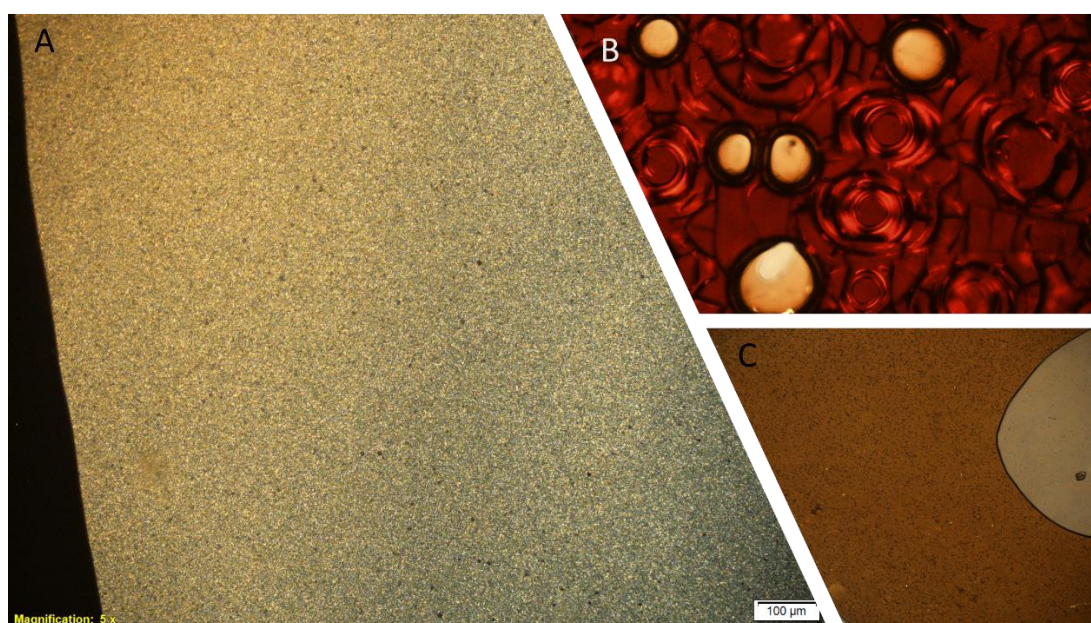


Figura 62. Textura observada via MOLP para o composto **3.7c** (A), e com polarizador descruzado para **3.7a** (B) e **3.7b** (C).

Os termogramas de DSC (Calorimetria diferencial por varredura) das 3 quinolinas **3.7a-c** foram realizados, como mostra a Figura 63 abaixo. Eles correspondem ao segundo ciclo de aquecimento e resfriamento das amostras. No primeiro caso, para o composto **3.7a**, observa-se um pico de baixa intensidade em 103 °C e outro em 122 °C durante o aquecimento. Já no resfriamento é possível observar um pico em 118 °C. Para o composto **3.7b** não observou-se picos de fusão, apenas Tg em 34 °C. A quinolina **3.7c** possui transições nas temperaturas

onde foi observada textura por MOLP, com transição em 38 °C durante o aquecimento e em 39 °C durante o resfriamento, mostradas na Figura 62.

Tabela 8. Dados de análise térmica dos compostos. **3.7a-c.**

	Aquecimento °C ( $\Delta H$ kcal/mol)	Resfriamento °C ( $\Delta H$ kcal/mol)
<b>3.7a</b>	Tg 103 Cr 122 (0,08) Iso	Iso 118 (0,10) Cr
<b>3.7b</b>	Tg 34	Tg 44
<b>3.7c</b>	M 38 (0,05) Iso	Iso 39 (0,06) M

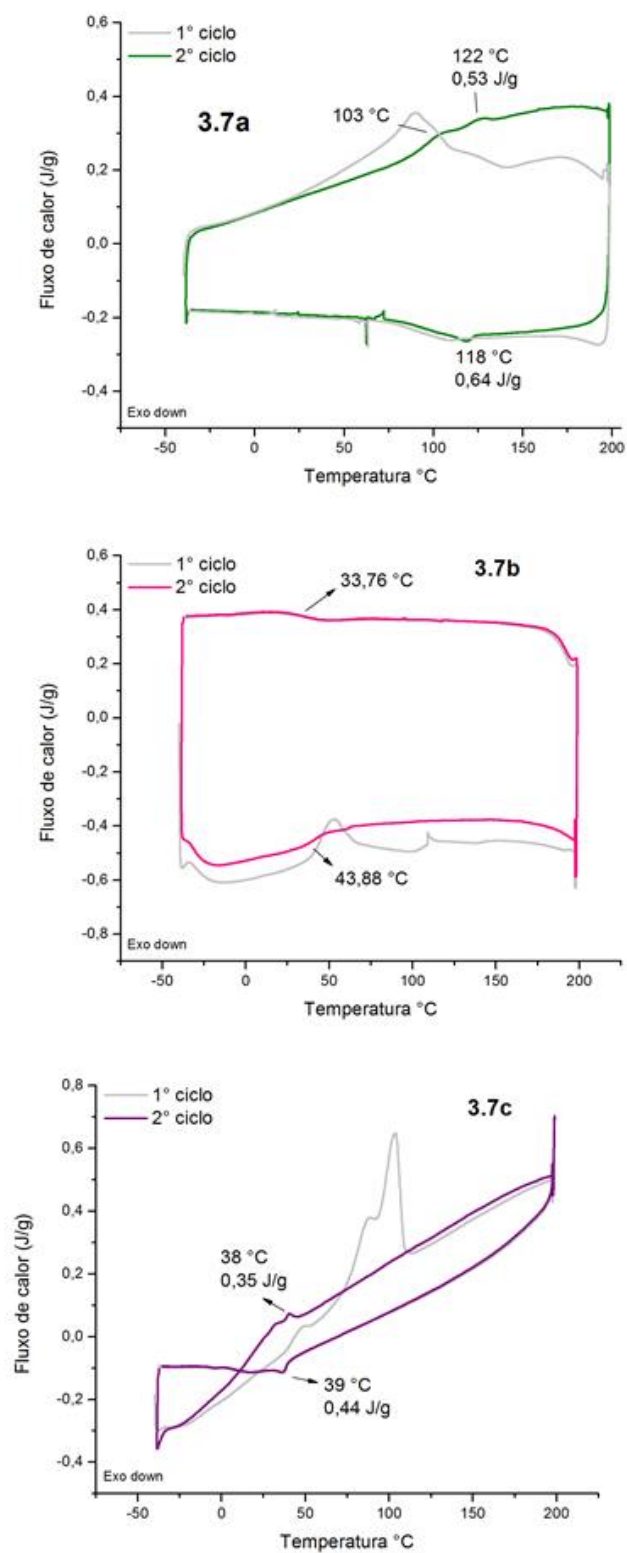


Figura 63. Termogramas de DSC para os compostos 3.7a-c.

Dos três compostos apenas a quinolina **3.7c** mostrou birrefringência, sugerindo comportamento mesomórfico. A textura observada sugere uma mesofase de menor ordem, como a nemática.

Nos termogramas de DSC, apenas o composto **3.7c** apresentou na primeira corrida, à 10 °C/min, um pico em 103,2 °C com entalpia de 45,63 J/mol que relaciona-se com a fusão do sólido cristalino obtido do processo de síntese e cristalização. Os compostos **3.7a** e **3.7b** são sólidos amorfos e não apresentaram transição de fusão do sólido cristalino para o estado líquido na primeira corrida do DSC. No entanto, após o primeiro ciclo de aquecimento, todos os materiais sintetizados comportaram-se como sólidos amorfos apresentando uma Tg característica de materiais vítreos amorfos. Para o composto **3.7a** foi observado além da Tg (103 °C), a temperatura de fusão do composto (122 °C).

No primeiro aquecimento da amostra **3.7a**, um pico largo em 100 °C foi observado que pode ser associado a alguma ordem no estado sólido. No entanto, durante o segundo aquecimento, esse pico desaparece restando dois picos de baixa intensidade que relacionou-se com a Tg e a temperatura de fusão.

A ausência de cristalinidade a partir do segundo ciclo de aquecimento pode ser analisada através da estrutura dos compostos finais. O anel central contendo a quinolina é alongado e alargado pela presença do anel heterocíclico pirano. Essa porção da molécula é responsável pela rigidez da estrutura das quinolinas. Nas posições 2 e 6 do anel quinolina estão conectados os substituintes aromáticos, que por sua vez apresentam as cadeias flexíveis. O grau de cristalinidade é afetada pela desordem conformacional das cadeias alquílicas e pela desordem rotacional dos grupos arilas nas posições 2 e 6. Um incremento na ramificação do grupo alquila em **3.7c** favoreceu a ordem orientacional das moléculas, e por consequência, o favorecimento do surgimento da mesofase nemática. Para os compostos **3.7a** e **3.7b**, a ramificação e menor comprimento do grupo alquílico desfavoreceu a ordem orientacional.

### 3.3.3 Reação Aza Diels-Alder pela perspectiva dos orbitais moleculares

Cálculos teóricos foram realizados para verificar a reatividade dos materiais de partida, através dos coeficientes atômicos e também das energias moleculares de HOMO e de LUMO, conforme Figura 64. A menor diferença de energia dos orbitais de fronteira é de 387 kJ mol<sup>-1</sup> e mostra que o LUMO do dieno (base de Schiff) irá reagir com o HOMO do dienófilo (dihidropirano). Os coeficientes atômicos mostram a melhor combinação entre as duas espécies, onde os coeficientes com tamanhos semelhantes irão se combinar.

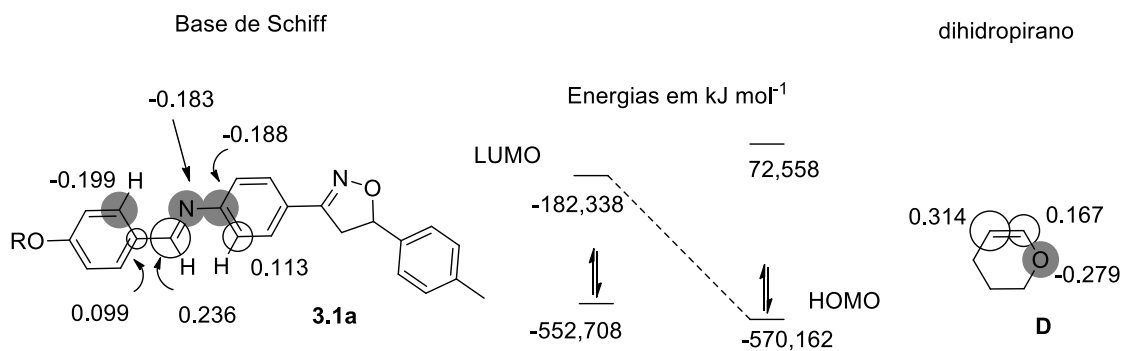
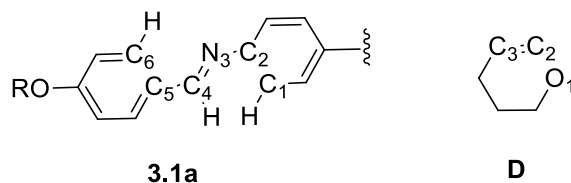


Figura 64. Coeficientes dos orbitais de fronteira e energias dos orbitais de fronteira para base de Schiff **3.1a** e dihidropirano **D**.

A Tabela 9 mostra em detalhes os valores calculados com todos os coeficientes dos orbitais de fronteira, os índices de Fukui e as energias de HOMO e LUMO das moléculas **3.1a** e dihidropirano (**D**).



Tabela 9. Coeficiente dos orbitais de fronteira (cHOMO e cLUMO ) e índices de Fukui (f+ e f-) para dieno **3.1a** e dienófilo **D**.



	Átomo	cHOMO	cLUMO	f <sup>+</sup>	f <sup>-</sup>	HOMO /kJ mol <sup>-1</sup>	LUMO /kJ mol <sup>-1</sup>
<b>3.1a</b>	C1	-0,125	0,113	-0,120	-0,176	-552,708	-182,338
	C2	-0,120	-0,188	0,153	0,129		
	N3	0,148	-0,183	-0,628	-0,689		
	C4	0,090	0,236	0,310	0,199		
	C5	-0,116	0,099	-0,327	-0,300		
	C6	-0,087	-0,199	-0,004	-0,076		
<b>D</b>	O1	-0,279	0,124	-0,313	-0,485	-570,162	72,558
	C2	0,167	-0,518	0,317	0,187		
	C3	0,314	0,472	-0,488	-0,683		

### 3.3.4 Caracterização fotoquímica das quinolinas **3.7a-c**

O núcleo quinolina é muito importante e visado para uso em dispositivos eletrônicos como OLEDs (do inglês *organic light-emitting diode*) devido as suas características de mobilidade de elétrons, estabilidade térmica e eficiência fotoluminescente.<sup>130</sup> Por estes motivos, medidas de absorção na região do UV e emissão de fluorescência foram realizadas para as quinolinas **3.7a-c** em clorofórmio anidro. O perfil do espectro de absorção de UV-vis do composto **3.7a**, com anel isoxazol, é diferente dos outros **3.7b-c** que possuem anel isoxazolina. O composto contendo isoxazol apresenta 3 bandas de absorção, em 258 nm de maior intensidade e em 287nm e 346 nm. Já as quinolinas com núcleo isoxazolina

possuem apenas duas bandas de absorção, em 274 nm de maior intensidade e em 316 nm. Para efetuar os cálculos de rendimento quântico desses compostos, o naftaleno foi utilizado como padrão pela proximidade do valor de absorbância máxima. O valor de comprimento de onda em 266 nm para a excitação foi escolhido por cruzar com todos os compostos e padrão no espectro de absorção.

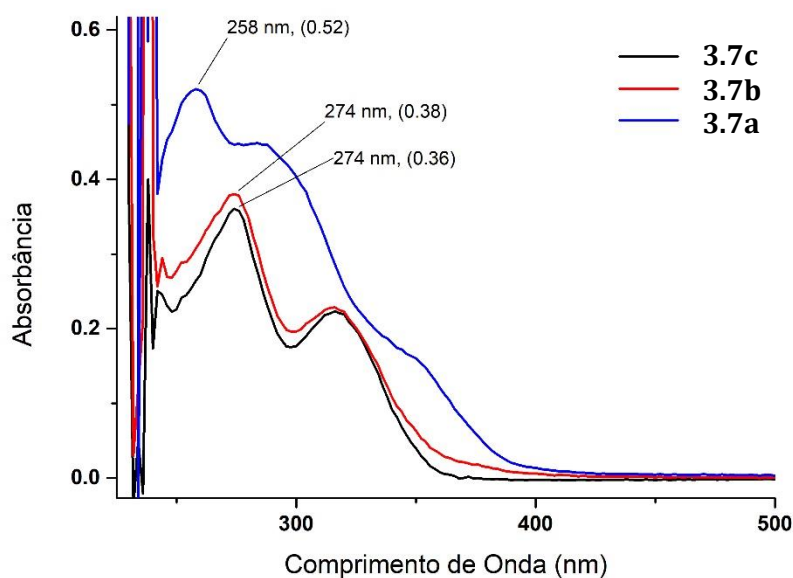


Figura 65. Espectro de UV-vis dos compostos **3.7a-c**.

Os dados fotofísicos estão mostrados na Tabela 10. Os valores de absorvidade molar elevados indicam transições do tipo  $\pi-\pi^*$ . Os deslocamentos de Stokes obtiveram valores grandes, com resultados entre 120 e 152 nm. Os compostos **3.7a** e **3.7b**, mostraram emissões próximas em 410 nm e 408 nm, mesmo com absorções diferentes. Já a quinolina **3.7c** com cadeia alquílica maior, possui emissão em 394 nm. Os 3 compostos mostraram rendimentos quânticos muito baixos, menores do que 1 %, mostrando que o grupo dihidropirano provavelmente extingui a emissão.

Tabela 10. Dados fotofísicos para os compostos **3.7a-c**.

	Abs (nm)	$\epsilon$ ( $\times 10^3$ )	Em (nm)	$\lambda_{ST}$	$\Phi$ /%	$\Delta E$ /eV
<b>3.7a</b>	258	43	410	152	0,43	4,80
<b>3.7b</b>	274	32	408	134	0,97	4,52
<b>3.7c</b>	274	32	394	120	0,78	4,52

### 3.4 Formal Aza Diels-Alder na formação das quinolinas **3.10a-e**

A reação formal aza Diels-Alder se refere a uma reação cujos produtos obtidos serão semelhantes ao da reação de Diels-Alder, porém o mecanismo não é o concertado, ocorrendo aqui através de uma ciclização. A escolha dos materiais de partida para este capítulo se baseou nos resultados das bases de Schiff,<sup>131</sup> ou seja, em heterociclos e substituintes nos quais a estabilização da mesofase deveria ser melhor. Isso nos levou a utilização apenas do heterociclo isoxazol e dos substituintes metila, cloro, bromo e octiloxila. A síntese para formação do núcleo quinolina foi realizada de maneira tricomponente, reagindo-se anilina, aldeído e alcino. Assim, as anilinas utilizadas foram as **3.4a-c** e **3.4e**, com suas rotas sintéticas já descritas na literatura,<sup>131</sup> e o aldeído utilizado foi o **3.5d**. Os compostos **3.8a-b** também já são descritos na literatura. Os alcinos utilizados na reação tricomponente foram preparados previamente através da desproteção do grupo alcino. A Figura 66 mostra a desproteção através da adição de hidróxido de sódio em solvente tolueno, com aquecimento. Nessa reação ocorre a eliminação de propanona para a obtenção dos alcinos terminais.

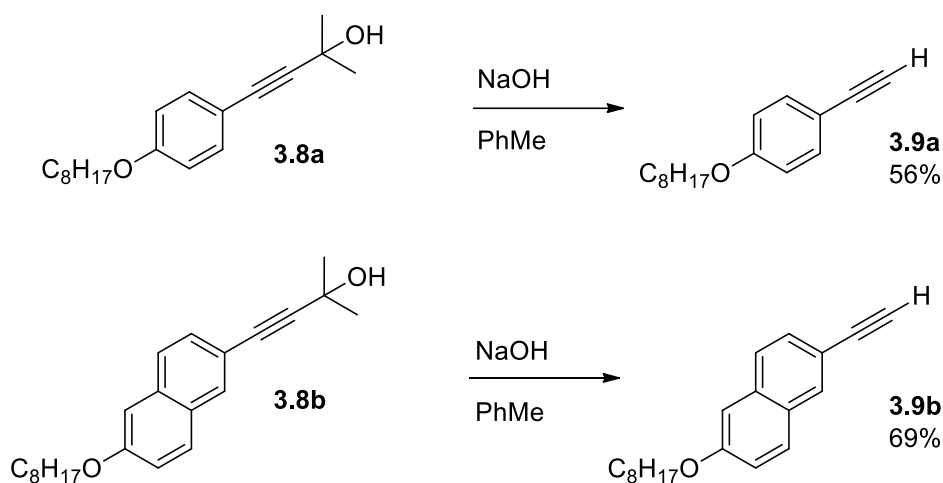
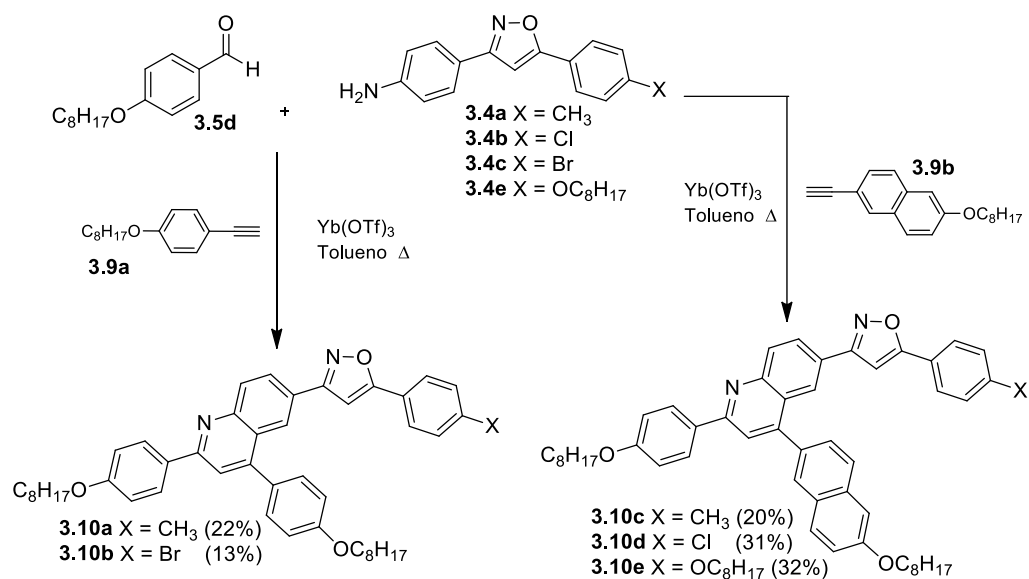


Figura 66. Metodologia para obtenção dos alcinos terminais.

Para a formal cicloadição [4+2] o catalisador escolhido foi o  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  com tolueno em refluxo,<sup>132</sup> o esquema de reação pode ser visualizado no Esquema 21. O melhor tratamento de purificação após a reação consistiu em filtração com celite e carvão ativado para remover possíveis produtos de degradação, hidrólise do intermediário imina restante com  $\text{CHCl}_3$  e meio ácido, e, por fim, recristalização em etanol e filtração a quente. Apesar de longo o método de purificação, este se fez necessário. A tentativa de purificar através de coluna cromatográfica em sílica gel não separou a quinolina do intermediário imina, por isso a hidrólise da imina seguido de recristalização para remover os materiais de partida restantes foi mais simples.



Esquema 21. Reação tricomponente para a formação do núcleo quinolina.

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3.10a** pode ser visto na Figura 67, comprovando a sua obtenção e purificação. Podemos verificar na ampliação da região dos aromáticos seis dupletos com integração para dois hidrogênios referentes aos três anéis aromáticos *para*-substituídos. Os hidrogênios pertencentes ao anel quinolina se apresentam como: (i) um duplete em 8,3 ppm com integração para 1 H; (ii) um duplo duplete em 8,25 ppm com integração para 1 H pois possui acoplamento a 3 ligações de distância e a outro a 4 ligações de distância; (iii) um duplete em 8,4 ppm com integração para 1 H e; (iv) um simpleto em 7,85 ppm com integração para 1 H. O simpleto em 6,8 ppm é referente ao hidrogênio do anel isoxazol.

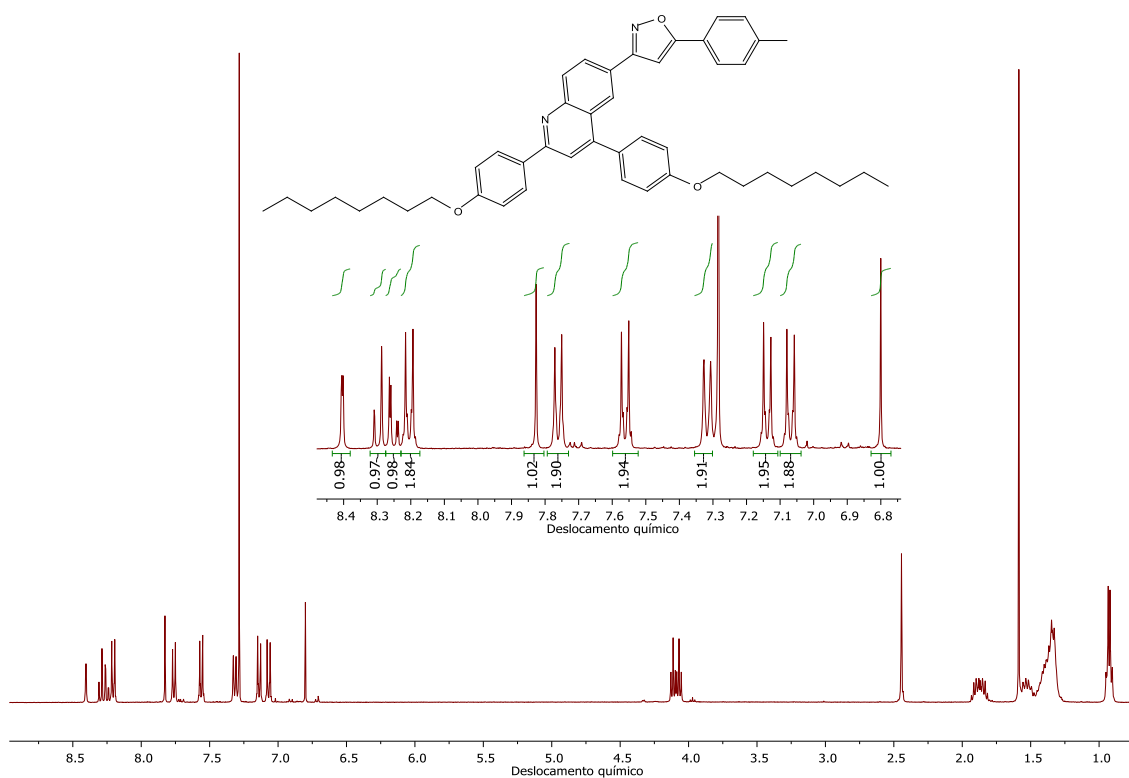


Figura 67. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3.10a** em  $\text{CDCl}_3$ .

Investigações quanto a propriedades líquido cristalinas foram realizadas através de microscopia óptica de luz polarizada (MOLP) e calorimetria diferencial de varredura (DSC). As imagens de microscopia são mostradas na Figura 68, e todas são referentes à temperatura ambiente, após a fusão e resfriamento do material. Os compostos **3.10a** e **3.10c-e** mostram predominantemente uma textura do tipo granular-areia, que não é muito comum, porém elas são parecidas com texturas de mesofases encontradas na literatura em esméticos A e colunares.<sup>133</sup> Já a quinolina **3.10b**, mostra uma textura cristalina muito birrefringente, com defeitos que lembram a textura nemática Schlieren. Os compostos com substituintes fenila, **3.10a-b**, possuem também texturas parcialmente cristalizadas contendo trincas.

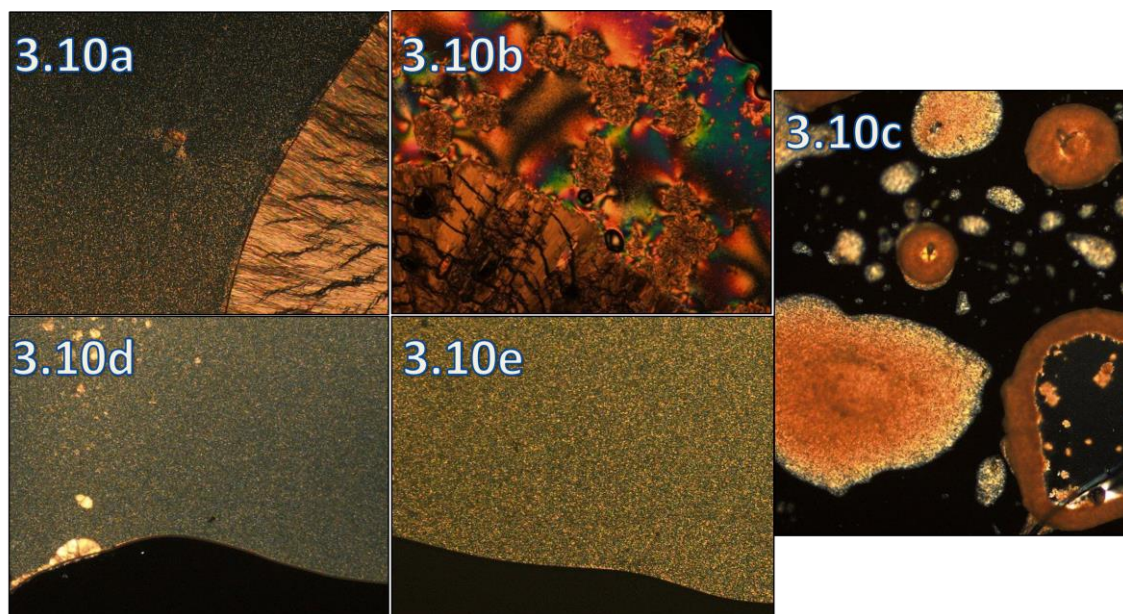


Figura 68. Microscopia óptica das texturas dos compostos **3.10a-e**.

Os termogramas de DSC estão apresentados na Figura 69 e está sendo indicado o primeiro ciclo em cinza e o segundo ciclo em cor especificada. Todos os termogramas mostram uma mudança na linha de base durante o aquecimento, indicando uma transição vítrea. Como a transição vítrea corresponde a uma mudança na mobilidade molecular, com alteração do volume livre, isso indica que as quinolinas sintetizadas não estavam em um estado sólido completamente cristalino e empacotado durante o segundo ciclo de aquecimento. Principalmente as quinolinas **3.10c-e** contendo grupo naftila, possuem pico de fusão com baixo valor de entalpia. No artigo de Sales *et al.*<sup>132</sup> a resolução de uma estrutura cristalinidade quinolina contendo o substituintes naftila revela que esses dois núcleos aromáticos ficam ortogonais entre si, diminuindo a possibilidade de empacotamento e, por consequência, aumentando o caráter amorfo do material. No estado sólido, as quinolinas aqui sintetizadas, provavelmente são sólidos amorfos.

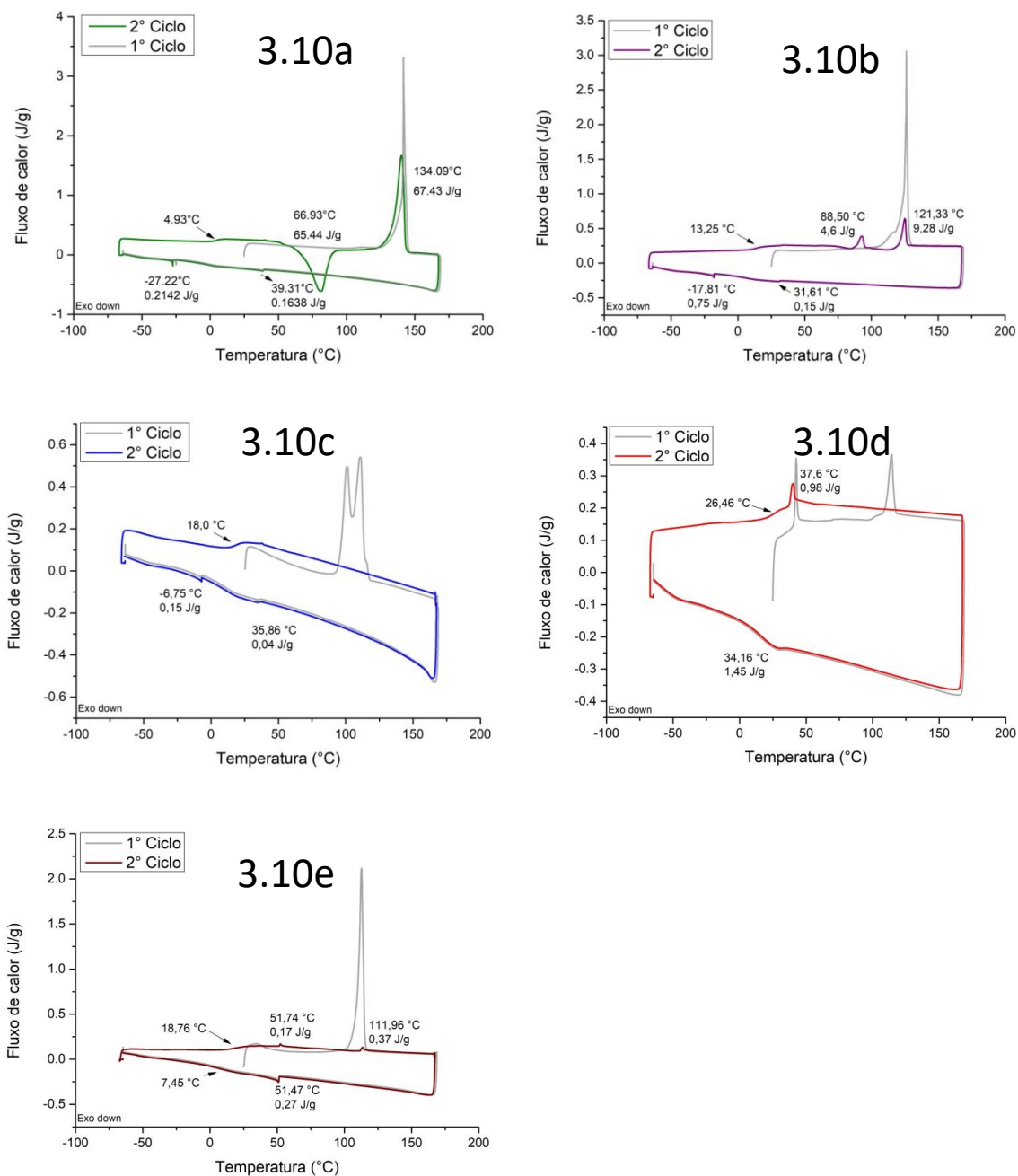


Figura 69. Termogramas de DSC dos compostos **3.10a-e**.

Todas as quinolinas no primeiro ciclo mostram um pico endotérmico acima de 100 °C, o composto **3.10a** possui fusão em 141 °C, o composto **3.10b** apresenta fusão em 125 °C, já o composto **3.10c** possui fusão em 96 °C. Ainda, o composto **3.10d** apresenta transição do tipo cristal-cristal em 41 °C e fusão em 110 °C. O composto **3.10e** possui fusão em 113 °C. Os compostos **3.10a**, **3.10b** e **3.10e** ainda



possuem pico de fusão durante o segundo ciclo de aquecimento, porém com valores de entalpia menores. Já os compostos **3.10c-d** perdem esse pico durante o segundo ciclo de aquecimento. No primeiro termograma da Figura 69, o composto **3.10a** apresenta uma cristalização exotérmica durante o aquecimento em 67 °C, e seu ponto de fusão é em 134 °C. Ao resfriar, o material passa, em 39 °C, para a mesofase com textura areia, vista por MOLP, e em alguns pontos há o início do processo de cristalização. O composto **3.10b** se comporta de maneira muito similar, fundindo em 121 °C e passando para a mesofase com textura areia ao resfriar, com algumas partes formando cristais. Ambos os derivados de quinolinas com grupo fenila mostram no resfriamento algum grau de cristalização a temperatura ambiente, sem no entanto cristalizarem completamente. O composto **3.10c** é um dos que apresenta apenas a textura areia e passa para líquido isotrópico com temperaturas baixas. O composto **3.10d**, passa para o estado isotrópico em 38 °C, porém visualizando por microscopia óptica é possível verificar que algumas texturas de cristais estão presentes ainda na amostra. Ou seja, também há duas texturas presentes nessa amostra, a textura areia que funde a baixa temperatura, e a textura de cristal que funde a uma temperatura mais elevada. O último composto **3.10e** possui apenas a textura do tipo areia e, em 52 °C onde se vê uma transição no termograma de DSC, por MOLP é verificado um aumento no brilho da amostra. Após, em 112 °C a amostra funde e passa para o líquido isotrópico. As energias das transições estão na Tabela 11.

Tabela 11. Dados de análise térmica dos compostos **3.10a-e**.

	Ciclo	Aquecimento °C ( $\Delta H$ kcal/mol)	Resfriamento °C ( $\Delta H$ kcal/mol)
<b>3.10a</b>	1°	Cr 141,4 (10,62) I	I 39 (0,03) M <sub>2</sub> -27 (0,04) M <sub>1</sub>
	2°	M <sub>1</sub> 67 (10,87) M <sub>2</sub> 134 (11,2) I	
<b>3.10b</b>	1°	Cr 125,4 (9,86) I	I 32 M <sub>2</sub> -18 (0,02) M <sub>1</sub>
	2°	M <sub>1</sub> 88 (0,84) M <sub>2</sub> 121 (1,6) I	
<b>3.10c</b>	1°	Cr <sub>1</sub> 95,84 (7,62) I	I 36 (0,01) M <sub>2</sub> -7 (0,03) M <sub>1</sub>
	2°	M 18 I	
<b>3.10d</b>	1°	Cr <sub>1</sub> 41,4 (0,35) Cr <sub>2</sub> 110 (0,85) I	I 34 (0,27) M
	2°	M 38 (0,18) I	
<b>3.10e</b>	1°	Cr 113 (10,68) I	I 51 (0,06) M <sub>2</sub>
	2°	M <sub>1</sub> 52 (0,04) M <sub>2</sub> 112 (0,08) I	

As quinolinas **3.10a-b** que contêm substituinte fenila, mostraram picos de fusão com entalpias mais elevadas, porém ao resfriar os valores de entalpia são muito baixos, assim como os demais compostos. Esses baixos valores de entalpia nas transições de fase mostram que o subsequente estado físico tem um ordenamento semelhante ao anterior, ou seja, não ocorre uma mudança drástica no seu ordenamento, a partir do 2º ciclo de aquecimento com a eliminação da história térmica. Isso indica que a mesofase presente deve ter ordenamento orientacional apenas. Já a presença de Tg em todos os termogramas de DSC indica que se tem um estado sólido vítreo, não cristalino. Juntando essas informações, de temperatura de fusão com entalpias baixas e presença de Tg, podemos inferir que a maioria dos compostos são semi-cristalinos. O estado semi-cristalino é formado em virtude de dois segmentos moleculares de **3.10a-e**, no qual o substituinte fenila ou naftila apresentam desordem conformacional ou de mobilidade, enquanto que a parte mais rígida contendo o núcleo quinolínico mantém as suas ordens orientacional e posicional, formando os domínios vistos nas micrografias.<sup>134</sup> Parte do material no estado sólido possui uma estrutura cristalina e parte fica amorfa,

não cristalina, ou melhor classificando, vítrea. Unindo essa conclusão com as imagens de MOLP, onde identificou-se regiões com textura cristalina e regiões com textura areia na maioria dos compostos, pode-se pensar que, durante o resfriamento, compostos com regiões mesomórficas ao invés de cristalizarem passam por um super resfriamento (*supercooled*) e entram no estado vítreo. O estado vítreo é considerado não cristalino, mas podemos dizer que apenas não possui ordem de longo alcance como os cristais. Logo, se concluímos que a mesofase deve ter ordem de curto alcance devido à baixa entalpia de transição, e ao resfriar ela solidifica nesta forma, obter-se-á um sólido também com ordem de curto alcance apenas, vítreo.

### 3.4.1 Caracterização fotoquímica das quinolinas **3.10a-e**

Medidas de UV-vis e fluorescência também foram realizadas para as quinolinas **3.10a-e** em clorofórmio seco. O perfil dos espectros de absorção de UV-vis é muito semelhante, com máximas entre 278 nm e 284 nm (Figura 70 (a)). Para efetuar os cálculos de rendimento quântico desses compostos, o naftaleno foi utilizado como padrão pela proximidade do valor de absorbância máxima. O valor de comprimento de onda em 266 nm para a excitação no espectro de emissão foi escolhido por cruzar com todos os compostos e com o padrão no início do seu espectro de absorção, como ilustra a Figura 70 (b).

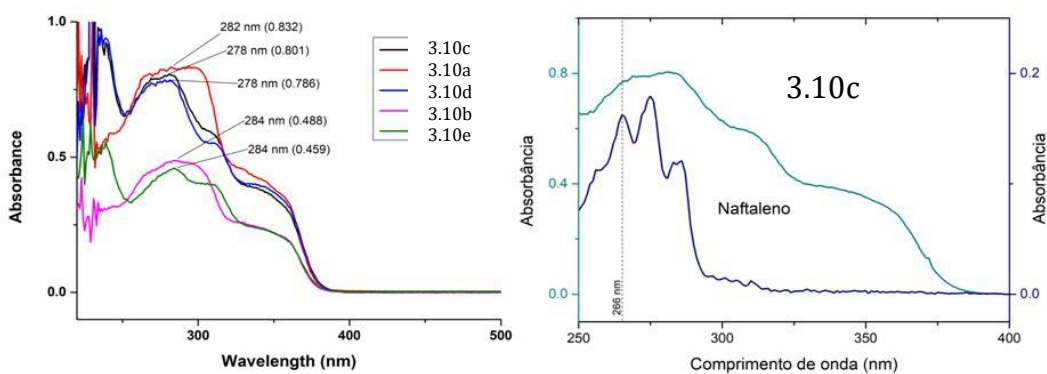


Figura 70. (a) Espectro de UV-vis dos compostos **3.10a-e** à esquerda. (b) Espectro de UV-vis do composto **3.10c-e** do padrão naftaleno à direita.

Os dados espectroscópicos estão mostrados na Tabela 12. Os valores de absorptividade molar são elevados, indicando transições do tipo  $\pi-\pi^*$  considerando que são maiores do que 10.000. Os deslocamentos de Stokes obtiveram resultados entre 120 e 142 nm. Os compostos **3.10a** e **3.10b**, ambos com fenilas como substituintes, mostraram os menores deslocamentos de Stokes e os menores rendimentos quânticos. De modo contrário, os compostos com substituintes naftilas obtiveram os maiores valores de deslocamento de Stokes e também de rendimento quântico. A perda de energia entre absorção e excitação pode ser devido a efeitos do solvente, transferência de energia, entre outros. Já o rendimento quântico está ligado ao número de fótons emitidos em relação ao número de fótons absorvidos. Os compostos com grupo fenila **3.10a** e **3.10b** mostraram resultados de rendimento quântico muito parecidos, mesmo tendo substituintes diferentes. Já os compostos com grupo naftila **3.10c-e** obtiveram valores de rendimento quântico diferentes, o **3.10d** que possui substituinte cloro, apresentou maior valor de 47,25 %. O composto **3.10c** com substituinte metila apresentou o valor de 40,02 %. Já o composto **3.10e** com substituinte octiloxila, apresentou o menor valor, de apenas 37,50 %, mas ainda superior aos 20 % dos compostos com grupo fenila.

Tabela 12. Dados fotofísicos para os compostos **3.10a-e**.

	<b>Abs (nm)</b>	<b><math>\epsilon</math> (<math>\times 10^3</math>)</b>	<b>Em (nm)</b>	<b><math>\lambda_{ST}</math></b>	<b><math>\Phi</math> /%</b>	<b><math>\Delta E</math> /eV</b>
<b>3.10a</b>	282	52	402	120	20,51	4,39
<b>3.10b</b>	284	45	404	120	20,81	4,36
<b>3.10c</b>	278	56	416	138	40,02	4,45
<b>3.10d</b>	278	52	420	142	47,25	4,45
<b>3.10e</b>	284	57	417	133	37,50	4,36

### 3.5 Conclusão

Como conclusão do estudo fotoquímico de cinética da reação de hidrólise de bases de Schiff, mostrou-se haver uma relação da incidência da luz com o estágio inicial da hidrólise, verificada pela diferença na velocidade da reação nos minutos iniciais. Os valores observados foram atribuídos a uma cinética de segunda ordem, corroborando com valores calculados. Os minutos finais da reação obedeceram a um comportamento linear, cuja cinética se mostra de primeira ordem. Um mecanismo foi proposto com a excitação do isômero *E* para a forma *E\**, sua isomerização para a forma *Z\**, para então obter o intermediário de reação e resultar nos produtos.

A reação de cicloadição [4+2] mostrou-se um grande desafio. Diversas referências são encontradas na literatura para esta reação utilizando bases de Schiff como heterodienos, com diferentes catalisadores como ácidos de Bronsted ou de Lewis, e diferentes dienófilos. Com os materiais de partida utilizados neste trabalho, porém, essa reação não se mostrou eficiente. A anilina com substituinte bromo, por exemplo, mesmo com a melhor metodologia encontrada, não conseguiu formar a tetrahydroquinolina. O dienófilo etil vinil éter, um dos reagentes mais utilizados na reação de Povarov, também não obteve o produto esperado.

As tetrahydroquinolinas que puderam ser obtidas necessitaram do uso de TEMPOL. Os produtos obtidos precipitaram no meio reacional, o que facilitou que não ocorressem reações paralelas e ajudou na sua purificação. Os RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, além dos bidimensionais COSY e HSQC, foram realizados para elucidar suas estruturas. Foi obtida exclusivamente a estrutura *trans*, que ocorre através do modo *exo*.

Quanto as propriedades térmicas da quinolinas finais, os compostos **3.7c** e **3.10a-e** mostraram texturas via MOLP do tipo areia, que não são muito comuns mas já foram descritas para outros cristais líquidos na literatura. Os termogramas de DSC revelaram valores de entalpia baixos durante o resfriamento do líquido para a mesofase, menores do que 0,3 kcal/mol, o que demonstra que a mesofase não deve ter alto grau de ordenamento. O mesmo efeito se mantém no estado

sólido, com valores de entalpia de solidificação baixos. As transições vítreas presentes nos compostos **3.10a-e** também sinalizam um estado sólido vítreo não cristalino. Concluiu-se que, no segundo ciclo de aquecimento, os compostos devem ser semi-cristalinos. Parte da amostra cristaliza e parte fica na mesofase – que deve possuir apenas ordem de curto alcance devido aos baixos valores de entalpia. A porção que está na mesofase deve congelar, durante resfriamento, para o estado vítreo.

Através da caracterização fotofísica as quinolinas mostraram absorções entre 258 e 284 nm e emissões entre 394 e 420 nm, apresentando altos deslocamentos de Stokes. Os rendimentos quânticos foram muito diferentes para os dois grupos de quinolinas, enquanto os compostos **3.7a-c** tiveram resultados abaixo de 1 %, as quinolinas **3.10a-e** obtiveram bons valores entre 20 – 47 %. A presença do grupo hidropirano fundido ao núcleo quinolina possivelmente interfere na emissão de fluorescência. Mesmo as quinolinas com bons rendimentos quânticos mostraram diferenças, principalmente referente ao substituinte da porção advinda do alcino, onde os compostos com naftila mostraram maiores valores de rendimento quântico do que os contendo fenila.

## Capítulo 4

---

Cicloadição (2+1) na

síntese de ciclopropanos

como terminações

alquílicas em cristais

líquidos quirais

---

## **4 Cicloadição (2+1) na síntese de ciclopropanos como terminações alquílicas em cristais líquidos quirais**

---

**4.1 -Introdução**

**4.2 - Síntese e caracterização dos compostos 4.4a-d**

**4.3 - Avaliação do poder de torção helicoidal**

**4.4 - Conclusão**



## 4.1 Introdução

Este capítulo descreverá a síntese e a caracterização de cristais líquidos quirais sendo parte da formação acadêmica da candidata realizada em York (UK) no período de agosto de 2018 a janeiro de 2019, dentro do programa PDSE da CAPES.

A cicloadição (2+1) é uma reação pericíclica queletrópica, e foi escolhida para ser utilizada neste capítulo para a formação do anel ciclopropano. O substrato escolhido para a propanação foi o composto (+)-citronelol, e a cicloadição (2+1), ou reação de Simmons-Smith, é conhecida por ser estereosseletiva. Por este motivo se pensou que proporcionaria um produto estereosseletivo ou com alta estereosseletividade. Ainda que o composto (+)-citronelol já seja quiral, devido à presença de um centro assimétrico, se objetivou um segundo centro assimétrico mais distante na cadeia alquílica e um grupo mais volumoso.

Após, realizou-se um acoplamento com diferentes núcleos pró-mesogênicos. Em posse de 4 novos compostos mesogênicos quirais, analisou-se o seu efeito em macro escala. Quando um composto quiral é adicionado em pequena quantidade a um material cristal líquido, todo o montante apresenta característica quiral. Este é denominado técnica de hóspede e hospedeiro, onde o composto quiral será hóspede, ou dopante, em meio a uma quantidade maior de outro composto hospedeiro. No caso, ao se utilizar um cristal líquido com mesofase nemática como hospedeiro, ao se adicionar um hóspede quiral, a mesofase passará a ser colestérica.

A mesofase colestérica, ou nemática quiral, pode apresentar uma textura característica chamada de *fingerprint*. Ela ocorre devido à formação de uma auto organização helicoidal através da rotação do eixo diretor ao longo de um eixo perpendicular. Na Figura 71 é possível verificar a forma com que a estrutura se apresenta e a textura *fingerprint*.

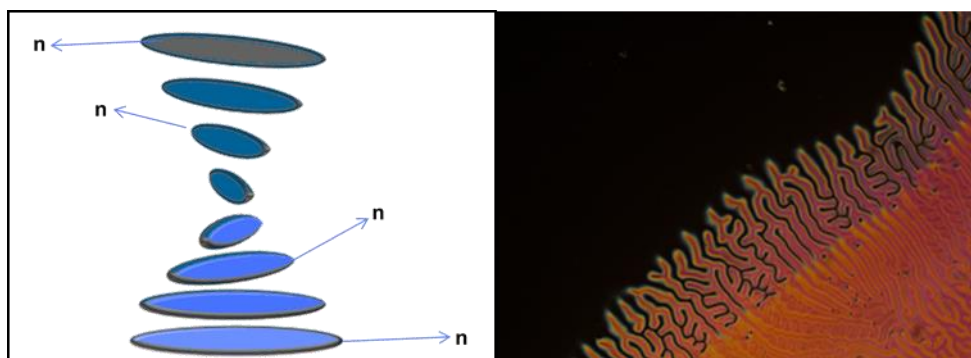


Figura 71. Estrutura colestérica e a textura *fingerprint*.

A torção da hélice é quantificada através do passo da hélice. O tamanho do passo da hélice, que é o comprimento necessário para se completar uma volta de  $360^\circ$ , pode variar dependendo de cada material ou de cada dopante. A habilidade que um dopante quiral tem de induzir a torção do passo da hélice é chamado de poder de torção helicoidal (HTP, *helical twisting power*) como mostra a Figura 72. Este tipo de material possui potencial aplicação em modulação de laser e em dispositivos com controle de cor.<sup>135</sup> O HTP é dado de forma simples pela equação:

$$\text{HTP} = (p \times c \times r)^{-1}$$

onde  $p$  é o passo da hélice,  $c$  é a concentração do dopante quiral e  $r$  é o excesso enantiomérico do dopante quiral. O passo da hélice pode ser obtido através do método Cano-Gradjean.<sup>136</sup>

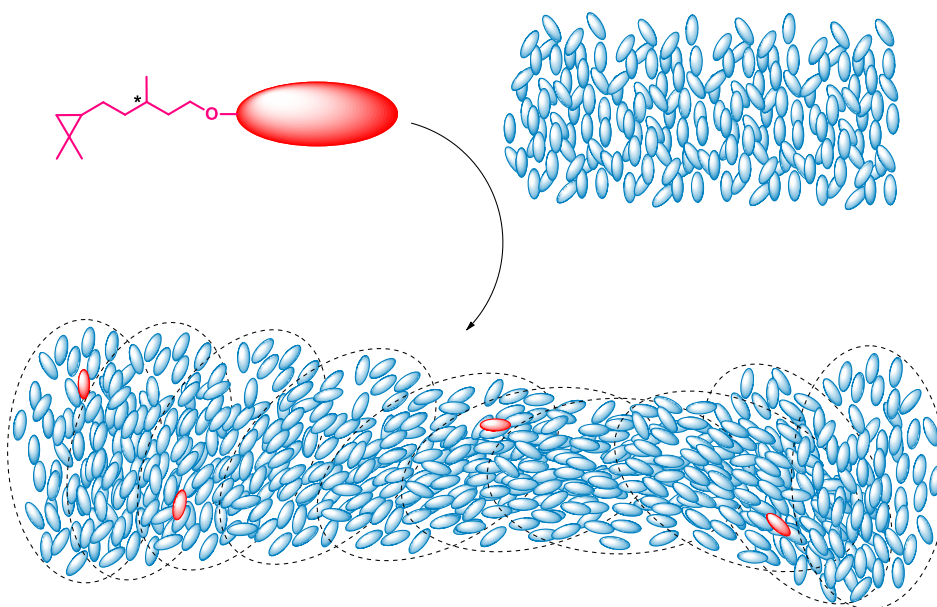
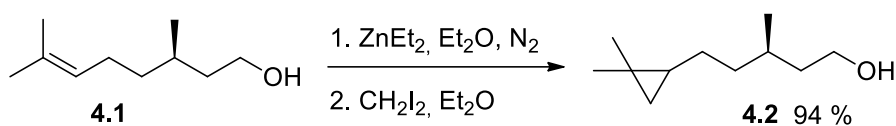


Figura 72. Ilustração da indução de torção que um dopante quiral realiza em um meio hospedeiro.

## 4.2 Síntese e caracterização dos compostos 4.4a-d

A rota sintética inicia com a reação de Simmons-Smith, uma cicloadição (2+1), na qual o alceno (+)-citronelol passa por uma ciclopropanação utilizando-se dietil zinco e diiodo metano, com 94 % de rendimento. O Esquema 22 retrata a formação do ciclopropano.



Esquema 22. Cicloadição (2+1) para a formação do composto 4.2.

A reação de Simmons-Smith foi realizada utilizando-se as modificações de Furukawa,<sup>99</sup> aumentando a reatividade através do uso de dietilzinco ao invés de zinco-cobre. A reação inicia com a formação de um carbenóide de zinco, seguindo com a cicloadição (2+1). Esta reação é estereosseletiva, sujeita a efeitos estéricos ou de coordenação do átomo de zinco com grupos presentes.

A Figura 73 mostra o RMN de hidrogênio do composto 4.2. Pela teoria, os hidrogênios do ciclopropano ligados aos carbonos 8 e 10 deveriam sair entre 1,0 e 1,8 ppm. Porém, na prática, é observado o sinal referente a esses átomos de hidrogênio abaixo de 0,5 ppm.<sup>137</sup> Os hidrogênios das metilas 11 e 12 aparecem como singletos com alta intensidade em 1,05 ppm. Outros dois sinais que se destacam são os hidrogênios ligados ao átomo de carbono 2, entre 3,6 e 3,8 ppm. O restante dos sinais aparecem sobrepostos entre 0,9 e 1,8 ppm, dificultando a caracterização. Um multiplete em 5,1 ppm, revela a dificuldade de purificação do composto 4.2, restante ainda material de partida.

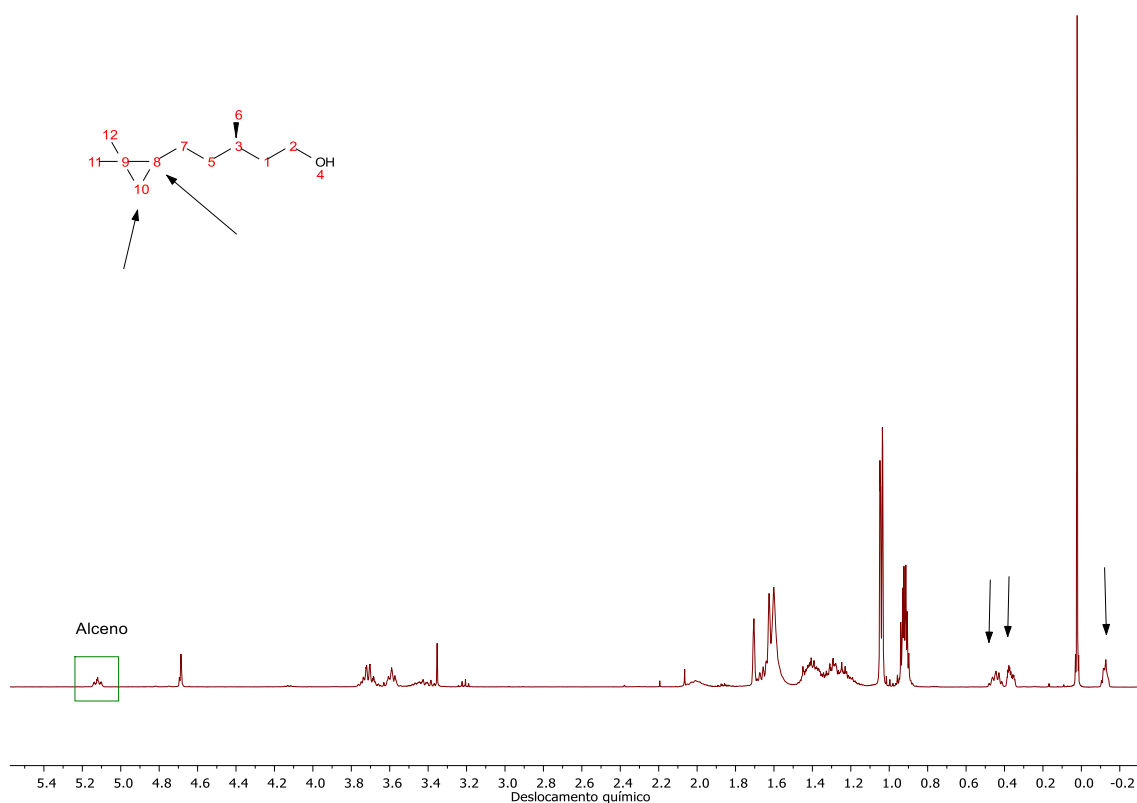
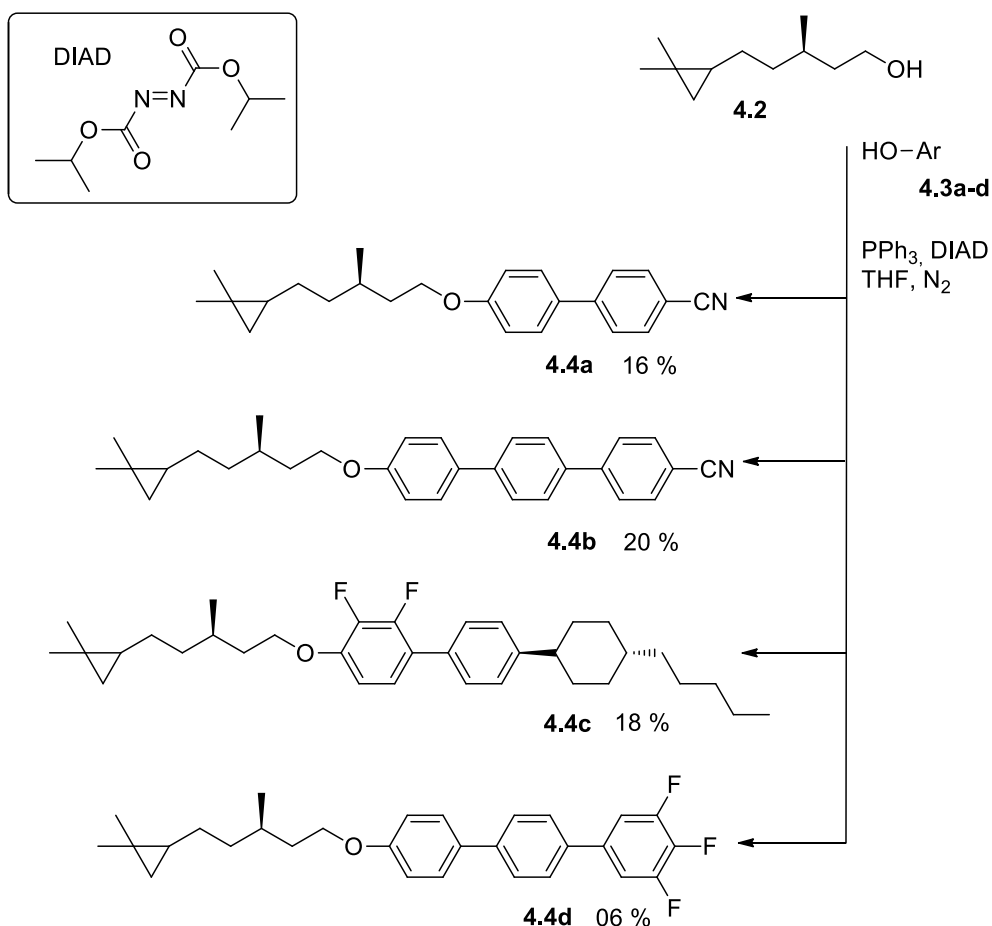


Figura 73. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **4.2**.

A partir do RMN de hidrogênio do composto **4.2** não foi possível verificar a diastereosseletividade da reação. Os diastereoisômeros não se diferenciaram no espectro de hidrogênio, não sendo possível identificar se houve excesso na formação de algum diastereoisômero. Outra técnica analítica deverá ser realizada para a identificação dos diastereoisômeros, como HPLC. Na seção experimental está descrita a massa exata do composto **4.2**, realizada pela técnica de massas de alta resolução.

Após foi realizado o acoplamento do tipo Mitsunobu, utilizando-se diferentes núcleos contendo o grupamento fenol, para a formação dos compostos finais **4a-d**. Os núcleos fenólicos foram escolhidos por serem pró-mesogênicos, ou seja, serem núcleos com a tendência em formar cristais líquidos. O Esquema 23 retrata a formação dos compostos finais. Os rendimento encontrados para os acoplamentos ficaram entre 06 – 20 %, podendo ser considerado valores baixos. Essa reação é realizada sob atmosfera inerte, solvente THF (tetrahydrofurano) e reagentes trifetilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) e diisopropil azodicarboxilato (DIAD).



Esquema 23. Acoplamento Mitsunobu para a formação dos compostos **4.4a-d**.

Como exemplo, tem-se o espectro de RMN de hidrogênio do composto **4.4d** na Figura 74. Os três multipletos, referentes aos hidrogênios do ciclopropano, aparecem em deslocamentos abaixo de 0,5 ppm. Próximo a 1,0 ppm, tem sinais intensos com integração para 9 hidrogênios, referente às 3 metilas do composto. Entre 1,2 e 2,0 ppm, diversos sinais referentes à cadeia alquílica se sobrepõem. Logo acima de 4,0 ppm surge um multipletto atribuído aos dois átomos de hidrogênio ligados ao carbono vizinho ao oxigênio. Já os sinais entre 7,0 e 7,7 ppm pertencem aos anéis aromáticos.

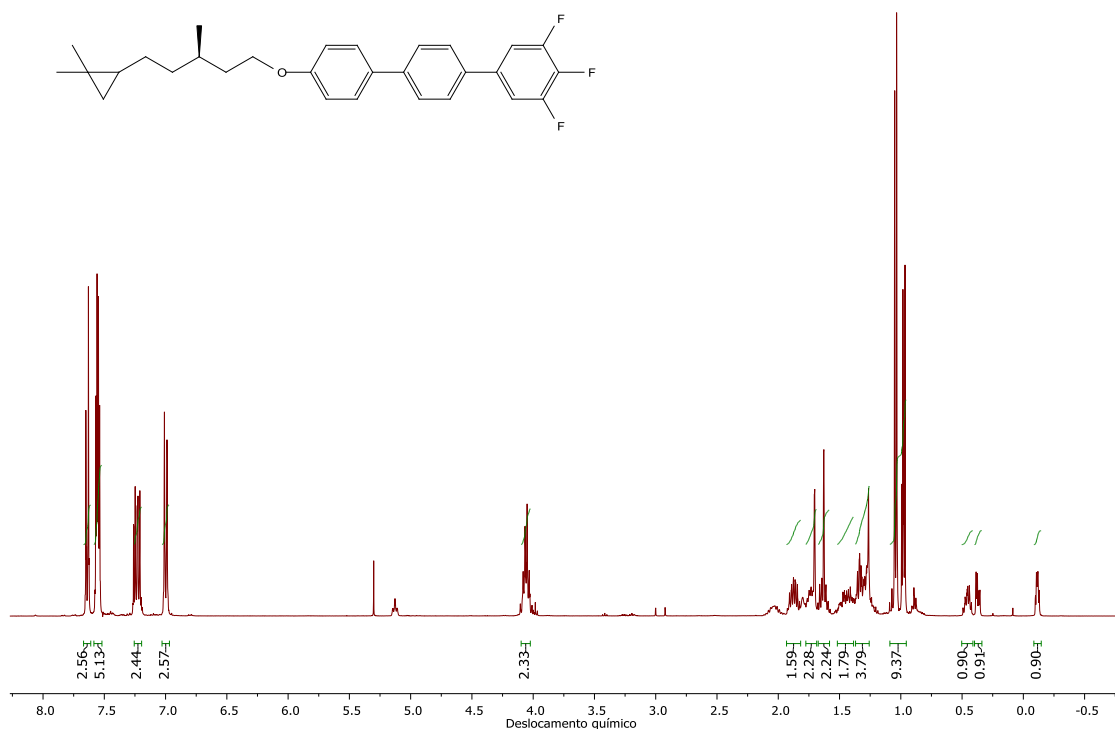


Figura 74. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto **4.4d**.

Também foi analisado o espectro de RMN de flúor para o composto **4.4d** na Figura 75. A análise mostrou dois sinais pelo espectro, um duplo duplete e um triplo tripleto. O duplo duplete possui integração para dois átomos de flúor, referentes aos átomos nas posições *meta* da fenila. Já o triplo tripleto possui integração para um átomo de flúor, correspondendo ao substituinte na posição *para*. O átomo de flúor possui spin de  $\frac{1}{2}$ , podendo acoplar com hidrogênio e carbono 13. Ele possui elevada abundância, de modo que em uma análise rápida, será visto apenas o acoplamento com hidrogênio, mas não com carbono 13. O sinal do flúor em -134,05 ppm possui *J* de acoplamento com o flúor vicinal (20 Hz) e com o hidrogênio vicinal (8 Hz). Já o sinal em -162,65 ppm possui acoplamento *J* com os dois átomos de flúor vicinais (20 Hz) e com os dois átomos de hidrogênio a 4 ligações de distância (6 Hz).

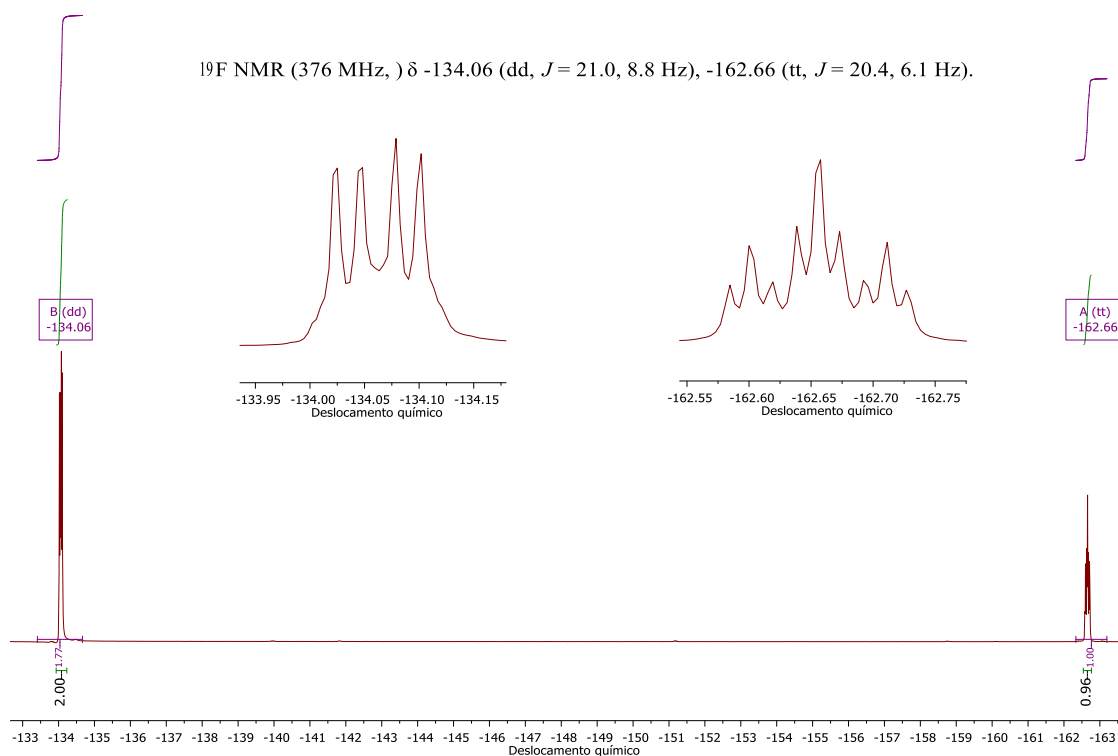


Figura 75. Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz) do composto **4.4d**.

### 4.3 Caracterização dos mesógenos 4.4a-d

O composto **4.4a** foi o único a não apresentar mesofase. Já os compostos **4.4b** e **4.4d** apresentaram mesofase esmétrico A (SmA) e esmétrico E (SmE). O composto **4.4b** obteve temperaturas mais elevadas, com a temperatura de transição do líquido para SmA em 181,6 °C e transição do SmA para SmE em 159,3 °C. Ao resfriar até temperatura ambiente, a mesofase SmE se manteve estável. O composto **4.4d** obteve temperaturas de transição de 114,9 °C e 100,2 °C, respectivamente. Ao resfriar até temperatura ambiente, a mesofase esmétrico E também se manteve estável. O composto **4.4c** apresentou mesofase colestérica ao resfriar do líquido isotrópico em 85,7 °C. Resfriando mais, em 78 °C, passou para a mesofase SmA e cristalizou em 26,5 °C. Esses valores são apresentados na Tabela 13, juntamente com suas respectivas energias de entalpia e entropia.

Tabela 13. Temperaturas de transição, entalpias e entropias para os compostos **4.4a-d**.

Composto	Temperaturas de transição °C, entalpias (Kcal.mol <sup>-1</sup> ) e entropias [cal.molK <sup>-1</sup> ]				
	Cr	SmE	SmA	Ch	Iso
<b>4.4a</b>					•
<b>4.4b</b>		• 159,3 (4,63)[10,7]	• 181,6 (1,49)[3,3]		•
<b>4.4c</b>	• 26,5 (1,3)[4,3]		• 78 (0,09)[0,24]	• 85,7 (0,04)[0,1]	•
<b>4.4d</b>		• 100,2 (3,3)[8,8]	• 114,9 (2,7)[6,9]		•

Através da análise de MOLP foi possível identificar as mesofases dos compostos líquido cristalinos. Como exemplo, a Figura 76 mostra as mesofases SmA e SmE, respectivamente. A mesofase esmétrico A é caracterizada pela textura focal cônica, e as regiões mais escuras da imagem revelam um alinhamento homeotrópico. Ao resfriar e passar para a mesofase esmétrico E, a textura focal cônica apresenta estrias, devido à contração das camadas com a aproximação das moléculas. Já as regiões antes escuras mostram textura de mosaico.

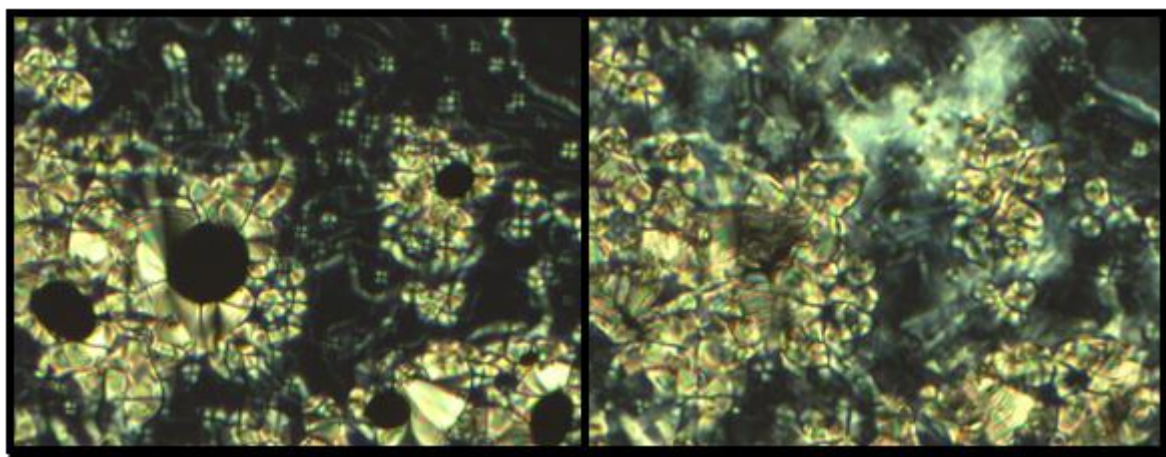


Figura 76. Microscopia da textura do composto **4.4d** na mesofase SmA (esquerda) e SmE (direita).



### 4.3 Avaliação do poder de torção helicoidal

Para a avaliação do HTP de cada dopante, é necessário primeiramente realizar as misturas entre dopante e hospedeiro. Deve-se ter mais de dois valores de concentração das misturas, visto que depois será necessário construir um gráfico. O composto hospedeiro escolhido foi o 5CB (4-ciano-4'-pentilbifenil) por apresentar mesofase nemática a temperatura ambiente (Cr 23,6 °C N 35,2 °C Iso). As concentrações utilizadas estão fixadas na Tabela 14. É realizado, então, o preenchimento da cela de vidro. Esta cela possui tratamento especial no vidro para que a amostra tenha ancoragem de modo planar, onde as moléculas ficam perpendiculares em relação a base do vidro. A cela deve ser do tipo Cano-wedge, onde a lâmina de vidro superior possui uma inclinação em relação a lâmina inferior. Devido a essa diferença de espessamento dentro da cela, a amostra colestérica apresentará defeitos ao ser visualizada por MOLP, o defeito é chamado de descontinuidade, sendo visualizada uma linha. Esse defeito corresponde a mudança, quando ocorre um giro de 180 ° do eixo diretor. Logo, a distância de uma linha até outra, representa o tamanho de  $\frac{1}{2}$  *pitch* (ou passo de hélice). Na Figura 77 observa-se uma ilustração de como as moléculas se acomodam dentro da cela e uma micrografia das linhas de defeito observadas com microscópio.

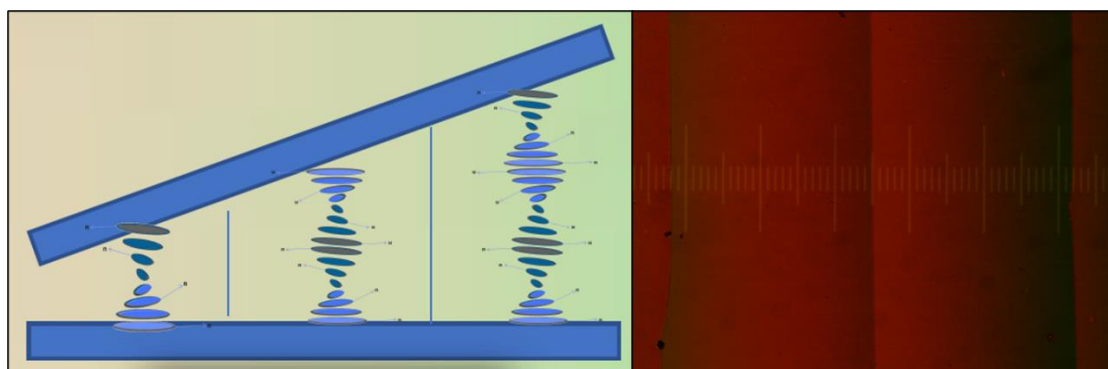


Figura 77. À esquerda, ilustração representativa da cela de Cano-wedge. À direita, fotografia da mesofase obtida através da mistura de 4,7% de **4.4c** em 5CB, em uma cela do tipo Cano-wedge. A figura foi manipulada para sobrepor a imagem da régua graticuler.

Não existe um critério sobre quais valores de concentração devem ser utilizados, essa avaliação é feita na tentativa e erro. Inicialmente foram feitos testes

com concentrações próximas a 5 %. Através da análise de MOLP foram salvas as imagens das texturas com as dislinações, e a imagem de uma régua microscópica. Através da sobreposição das imagens, foram obtidas as medidas das distâncias observadas. Com as distâncias observadas para cada amostra, conforme Tabela 14, e as correspondentes concentrações, é possível gerar um gráfico. Como exemplo está sendo mostrado na Figura 78 o gráfico referente ao composto **4.4d**. Uma linha de tendência é obtida, onde a inclinação da reta é o HTP.

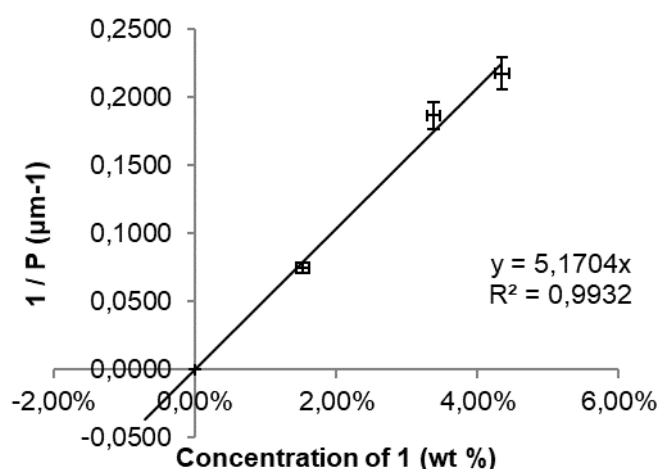


Figura 78. Relação entre  $1/P$  ( $\mu\text{m}^{-1}$ ) e concentração (% m/m) de misturas binárias do dopante quiral **4.4d** em 5CB. O HTP é obtido através da inclinação da reta.

Os valores encontrados de HTP para os compostos **4.4a-d** foram, respectivamente, 3,2; 3,4; 4,2 e 5,2. Percebe-se que os valores para **4.4a** e **4.4b** foram semelhantes. Apesar de terem tamanhos de núcleo aromático diferentes, o substituinte ciano é comum aos dois compostos, o que pode influenciar no valor de HTP final. Já os compostos **4.4c** e **4.4d** obtiveram os maiores valores de HTP. Ambos possuem substituintes flúor em suas estruturas, na lateral e no final do núcleo aromático, o que impacta no momento de dipolo dos compostos. Esses valores podem ser considerados altos quando comparado ao cloreto de colesterila, uma molécula com mais centros quirais, mas que apresenta HTP de apenas 1,8 em 5CB. O ciclopropano presente no final da cadeia alquílica, juntamente com dois grupos metila, pode estar influenciando o valor.

Tabela 14. Dados para cálculo do HTP.

Composto	Concentração de dopante (%)	Distância observada ( $\mu\text{m}$ )	HTP
<b>4.4a</b>	5,16	320	3,2
	3,88	469	
	2,79	645	
<b>4.4b</b>	4,72	347	3,4
	3,94	373	
	2,57	686	
<b>4.4c</b>	4,72	270	4,2
	3,6	366	
	1,96	799	
<b>4.4d</b>	4,35	250	5,2
	3,38	291	
	1,53	728	

#### 4.4 Conclusão

Neste capítulo foi possível sintetizar o ciclopropano através da cicloadição (2+1) proposta inicialmente. Porém, não foi possível detectar a razão diastereoisomérica para esta reação através da caracterização por RMN de  $^1\text{H}$ . Deverá ser analisado via cromatografia líquida para obtenção dos resultados.

O composto final **4.4a** não apresentou mesofase, enquanto que os compostos **4.4b-d** apresentaram diferentes mesofases que foram caracterizadas por MOLP e por DSC. Todos os compostos finais foram estudados quanto ao seu poder de torção helicoidal, utilizando-se a cela de Cano-wedge. Bons valores de HTP foram encontrados, entre 3,2 e 5,2. Estes estudos abrem um novo caminho de trabalho para nosso grupo de pesquisa, possibilitando uma investigação mais aprofundada sobre o assunto.

## Capítulo 5

---

Rearranjo Sigmatrópico

[3,3] na síntese de novos

compostos líquido

cristalinos

---

## **5 Rearranjo Sigmatrópico [3,3] na síntese de novos compostos líquido cristalinos**

---

**5.1 - Introdução**

**5.2 - Síntese e Caracterização do Bisaduto 5.7**

**5.3 - Síntese e Caracterização dos intermediários alílicos**

**5.4 - Síntese e Caracterização dos Monoadutos 5.11a-c e 5.16a-b**

**5.5 - Síntese e Caracterização dos Biadutos 5.17a-b e Bisaduto 5.19b**

**5.6 - Reação de Oxidação e Caracterização dos compostos 5.21-5.23**

**5.7 - Caracterização dos mesógenos 5.17b, 5.20a e 5.22a**

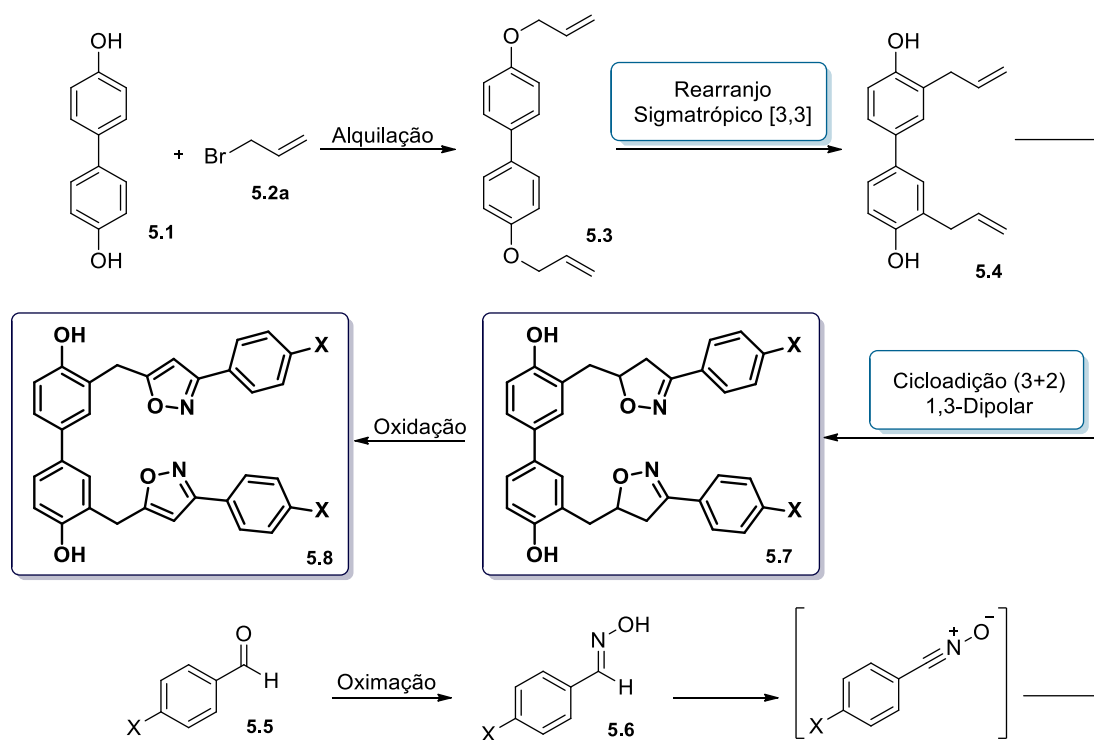
**5.8 - Conclusões**

## 5.1 Introdução

O planejamento de novos compostos sintetizados através da reação de rearranjo sigmatrópico teve a intenção de obter moléculas com uma flexibilidade próxima do seu núcleo. Normalmente moléculas com formato calamítico são construídas com núcleos rígidos centrais e cadeias flexíveis nas extremidades, porém diversos outros formatos são encontrados na literatura. O inverso, onde uma cadeia alquílica no centro da molécula é utilizada como espaçador para conectar dois centros rígidos nas terminações, originou um novo tipo de mesofase, o  $N_{TB}$  (do inglês *twist-bendnematic*).<sup>138</sup> Os limites entre porção rígida e flexível, bem como a proporção e o modo arquitetônico como elas podem ser aplicadas, ainda não é definido, o que traz uma liberdade para a síntese e investigação de novos cristais líquidos.<sup>139</sup>

Seguindo a linha de pesquisa desta tese, o presente capítulo teve por objetivo utilizar o rearranjo sigmatrópico [3,3] como principal metodologia para obter os compostos desejados combinado com a reação de cicloadição (3+2) 1,3-dipolar para a obtenção dos núcleos isoxazolínicos.

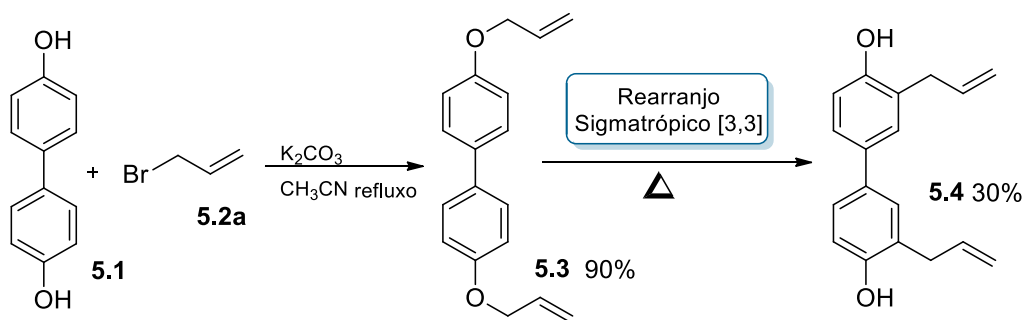
A rota sintética convergente planejada está descrita genericamente no Esquema 24 e inicia com a alilação do composto **5.1**. O produto alilariléter formado **5.3** possibilita o rearranjo sigmatrópico [3,3], também conhecido como Rearranjo de Claisen. O composto **5.4** formado é um intermediário para posterior cicloadição (3+2) 1,3-dipolar. No outro extremo do quadro, inicia-se pela oximação de benzaldeídos com diferentes substituintes na posição X. O intermediário, óxido de nitrila, é formado *in situ* e participa da cicloadição (3+2). O heterociclo isoxazolina **5.7**, chamado de bisaduto, pode ser oxidado para formação do heterociclo isoxazol **5.8**.



Esquema 24. Rota sintética convergente para obtenção dos produtos de interesse.

## 5.2 Síntese e Caracterização do Bisaduto 5.7

A primeira etapa da rota sintética, uma reação de substituição nucleofílica alifática, ocorreu entre o composto [1,1'-bifenil]-4,4'-diol **5.1** e o brometo de alila **5.2a** e possui alto rendimento. O rearranjo sigmatrópico [3,3] necessita de temperaturas muito elevadas, em torno de 220°C, e é feito em tubo Schlenk sob vácuo. Essas etapas estão ilustradas no Esquema 25.



Esquema 25. Reação de alquilação seguida do Rearranjo de Claisen.

Dois métodos foram utilizados para a síntese do intermediário **5.4**. Primeiramente, utilizou-se o aquecimento convencional. O balão reacional continha o material de partida **5.3** e o solvente decalina. A temperatura do banho foi elevada a 215 °C durante, aproximadamente, 16 horas e a reação acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD). Após, o solvente foi removido sob vácuo e aquecimento. Como alternativa, foi idealizado um sistema com maior segurança. Uma ampola de vidro foi fabricada para adicionar-se apenas o material de partida e após, fechá-la no vidro simultaneamente com um sistema de vácuo. A ampola foi colocada em uma mufla e aquecida a 240 °C durante 30 minutos. Após ser aberta a ampola, o produto foi retirado com auxílio do solvente acetato de etila. Esse último método ainda foi simplificado utilizando-se um tubo Schlenk no lugar da ampola, o material de partida era adicionado e o tubo Schlenk fechado sob vácuo. O aquecimento convencional foi utilizado, com temperaturas de 220 °C durante cerca de 16 horas. Para todas as metodologias foi necessária purificação em coluna cromatográfica de sílica gel com eluente 10% de acetato de etila em hexano. O rendimento encontrado para a reação de rearranjo sigmatrópico [3,3] foi baixo, em torno de 30 %. Essa reação foi executada diversas vezes e, mesmo com tempos maiores de reação, o rendimento não aumentou. Através da separação pela coluna cromatográfica de sílica gel, foi identificado que restou principalmente material de partida não rearranjado e subproduto mono rearranjado.

Comparando-se os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.3** e do produto rearranjado **5.4** na Figura 79 observou-se diversas mudanças. Entre elas: (i) a mudança do padrão nos hidrogênios ligados a sistemas aromáticos que era *para*-substituído para agora *tri* substituído com dois dupletos e um simpleto; (ii) os dois multipletos referentes aos hidrogênios vicinais no término da alila eram separados e resolvidos, mas após o rearranjo aparecem em deslocamentos químicos mais próximos e os sinais ficam menos resolvidos; (iii) o deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos da alila mudam de 4,58 ppm para 3,50 ppm, devido à mudança do átomo/grupo no qual o  $\text{CH}_2$  está conectado, antes um oxigênio e depois ao anel fenila.



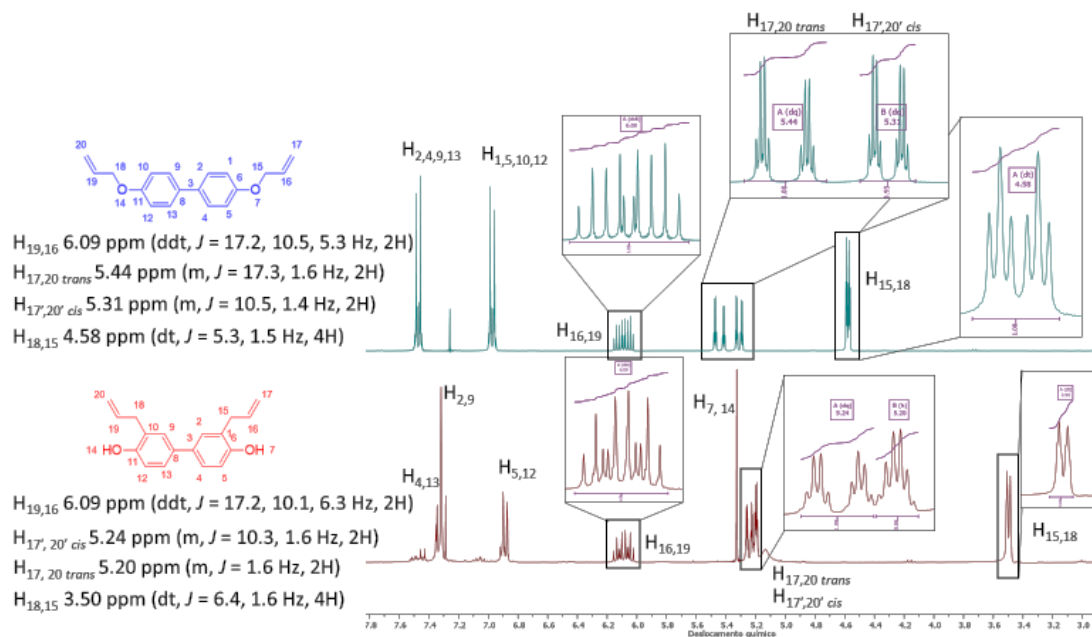
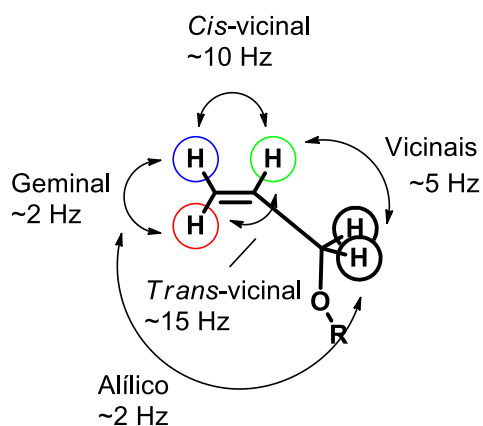


Figura 79. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **5.3** (acima em azul) e **5.4** (abaixo em vermelho).

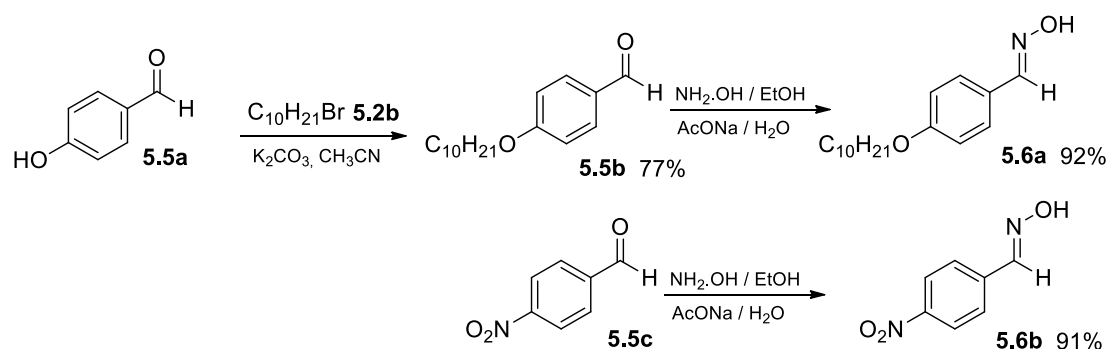
Os acoplamentos  $J$  de alila são descritos como acoplamento *trans*-vicinal ( $\sim 15$  Hz), *cis*-vicinal ( $\sim 10$  Hz), geminal ( $\sim 2$  Hz), vicinais ( $\sim 5$  Hz) e alílicos ( $\sim 2$  Hz). Os valores encontrados para os compostos **5.3** e **5.4** estão tabelados na Tabela 15, comparando-se com valores encontrados na literatura<sup>140</sup> para o (aliloxi)benzeno. Nota-se que os valores de acoplamento geminal e alílicos são muito próximos, em torno de 1,5 Hz para **5.3** e 1,6 Hz para **5.4**. Desta forma o sinal de  $H_{17}$  e  $H_{17'}$  no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  aparenta ser um duplo quarteto, devido ao acoplamento *cis*- ou *trans*-vicinal (com 1 hidrogênio) e aos acoplamentos de mesmo valor geminal e alílicos (com 3 hidrogênios), sendo classificado como um multipletto.

Tabela 15. Valores de acoplamento para (aliloxi)benzeno e para os compostos **5.3** e **5.4**.



Acoplamentos	(aliloxi)benzeno <sup>140</sup> (Hz)	Acoplamentos	<b>5.3</b> (Hz)	<b>5.4</b> (Hz)
<i>Trans</i> -vicinal	17,3	H <sub>16</sub> -H <sub>17</sub> <i>trans</i>	17,2	17,2
<i>Cis</i> -vicinal	10,6	H <sub>16</sub> -H <sub>17</sub> <i>cis</i>	10,5	10,1
Geminal	1,8	H <sub>17</sub> -H <sub>17'</sub>	~1,5	1,6
Vicinal	5,3	H <sub>15</sub> -H <sub>16</sub>	5,3	6,3
Alílico	1,8	H <sub>15</sub> -H <sub>17,17'</sub>	1,5	1,6

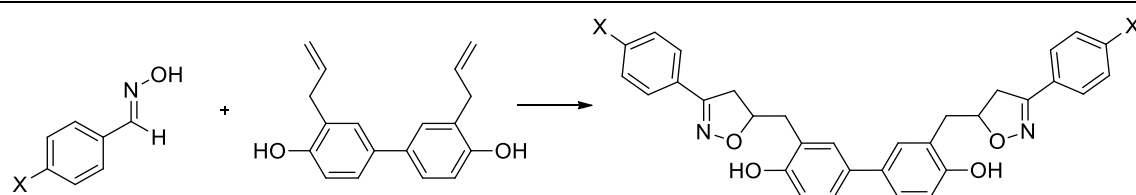
A terceira etapa consiste na síntese das oximas intermediárias. Foram utilizados benzaldeídos *p*-substituídos com cadeia alquílica contendo 10 átomos de carbonos ou com o substituinte nitro. Os compostos **5.6a** e **5.6b** foram sintetizados conforme Esquema 26. O composto **5.6b** foi sintetizado a fim de utilizá-lo para testes da próxima etapa de cicloadição (3+2). Isso porque o substituinte nitro favorece a formação de produtos sólidos, o contrário da cadeia alquílica, o que poderia ajudar na obtenção e caracterização dos produtos.



Esquema 26. Preparação das oximas **5.6a-b** intermediárias.

A reação de cicloadição (3+2) 1,3-dipolar pode ser feita a partir de diferentes reagentes. Inicialmente, conforme Tabela 16, utilizou-se metodologias com *N*-clorosuccinimida.<sup>141,142</sup> O produto formado mostrava-se ser uma mistura complexa, de difícil purificação e caracterização. Outras tentativas foram feitas utilizando-se solução 5 % de NaOCl,<sup>143,144</sup> mas ainda assim não se obteve o produto esperado. Na literatura, encontrou-se a reação de cicloadição (3+2) 1,3-dipolar com reagentes similares. Esses artigos traziam a reação sendo conduzida a temperatura de -10 °C.<sup>145</sup> Dessa forma, voltou-se a atenção para tentativas com temperaturas negativas.

Tabela 16. Tentativas de reação de cicloadição (3+2) sob diferentes condições para obtenção do bisaduto.



Entrada	<i>p</i> -(X)Benzaldoxima	Reagentes	Temperatura	Tempo	Resultado
1	OC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	NCS/HCl/Et <sub>3</sub> N	t.a.	24 h	-
2	OC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	NCS/Py	t.a.	24 h	-
3	NO <sub>2</sub>	NCS/Py	t.a.	24 h	-
4	NO <sub>2</sub>	NaOCl 5%	t.a.	30 min	-
5	NO <sub>2</sub>	NaOCl 5%	t.a.	24 h	-
6	NO <sub>2</sub>	NCS/HCl/Et <sub>3</sub> N	t.a.	24 h	-
7	NO <sub>2</sub>	NaOCl 5%	-10 °C <sup>a</sup>	4 h	traços
8	NO <sub>2</sub>	NaOCl 5%	-5 °C <sup>a</sup>	24 h	traços
9	NO <sub>2</sub>	NaOCl 5%	-78 °C <sup>b</sup>	24 h	traços
10	NO <sub>2</sub>	NaOCl 5%	-10 °C <sup>a</sup>	24 h	traços
11	OC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	NaOCl 5%	-10 °C <sup>a</sup>	24 h	traços*
12	NO <sub>2</sub>	NCS/HCl/Et <sub>3</sub> N	-10 °C <sup>a</sup>	48 h	-
13	NO <sub>2</sub>	NCS/Py	-10 °C <sup>a</sup>	24 h	traços*
14	NO <sub>2</sub>	NaOCl 5%	-15 °C <sup>c</sup>	30 min	10%
15	NO <sub>2</sub>	NaOCl 5%	t.a.	30 min	traços*
16	NO <sub>2</sub>	NaOCl 5%/Py	0 °C <sup>d</sup>	1,5 h	traços
17	NO <sub>2</sub>	NaOCl 5%	-15 °C <sup>c,e</sup>	30 min	15% (5.7)

<sup>a</sup>Temperatura inicial, com banho de gelo e sal, durante a adição dos reagentes. Após, deixou-se em temperatura ambiente (t.a.). <sup>b</sup> Banho de acetona e N<sub>2</sub> líquido. <sup>c</sup> Banho de álcool benzílico e N<sub>2</sub> líquido. <sup>d</sup> Banho de gelo. <sup>e</sup> Utilizou se um co-solvente, DMF, além de DCM. \* Cicloadição ocorreu apenas em um lado da molécula, originando um monoaduto.

Após extração dos produtos da reação, a melhor forma encontrada para sua purificação foi realizar uma cromatografia com coluna de sílica, utilizando-se 1:1 hexano/acetato de etila. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H da Figura 80 mostra os dois duplos dupletos esperados para os hidrogênios H<sub>d</sub> e H<sub>c</sub>, em 3,39 e 3,23 ppm. Os

hidrogênios H<sub>a</sub> e H<sub>a'</sub> também são quimicamente não equivalentes, apresentando mais dois duplos dupletos em 3,05 e 2,89 ppm. O hidrogênio H<sub>b</sub> aparece como um multipletto em 5,12 ppm. Pode-se verificar ainda dois multiplettos com integração para 4 hidrogênios cada em 8,14 e 7,83 ppm referentes aos hidrogênios das fenilas *p*-substituídas. Outros dois multiplettos e um simpleto com integração para 2 hidrogênios cada, aparecem em 6,81, 7,21 e 7,39 ppm, referentes aos hidrogênios das fenilas do núcleo bisfenol central. O simpleto mais desblindado, em 8,37 ppm, com integração para 2 hidrogênios é referente aos hidrogênios das hidroxilas.

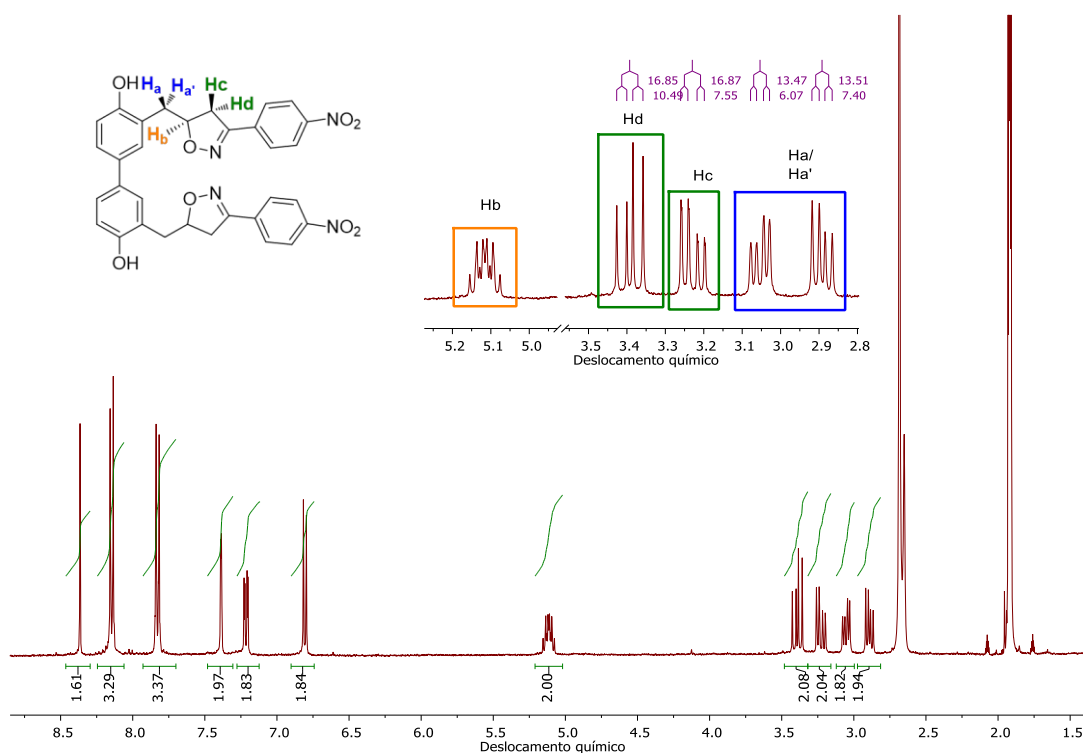


Figura 80. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **5.7** em acetona-d<sub>6</sub>.

Os compostos isoxazolínicos apresentam dois conjuntos de sinais, com padrão de multiplicidade na forma de duplo duplete, para os hidrogênios diastereotópicos, i.e., hidrogênios geminais não permutáveis, visto que eles são quimicamente e magneticamente não equivalentes. Para os anéis isoxazolínicos 3,5-dissubstituídos esses hidrogênios diastereotópicos, conforme Figura 81, são os hidrogênios H<sub>c</sub> e H<sub>d</sub> e saem em deslocamentos químicos próximos a 3,8 ppm e 3,3 ppm. Para o bisaduto **5.7** esses deslocamentos químicos encontrados foram de

3,39 e 3,23 ppm. A atribuição correta dos sinais também é feita através das constantes de acoplamento. O acoplamento geminal possui valor maior do que o acoplamento *cis*, que por sua vez é maior do que o acoplamento em *trans*. Os valores encontrados foram  ${}^2J_{gem} = 16,9$  Hz,  ${}^3J_{cis} = 10,5$  Hz e  ${}^3J_{trans} = 7,5$  Hz.<sup>146</sup>

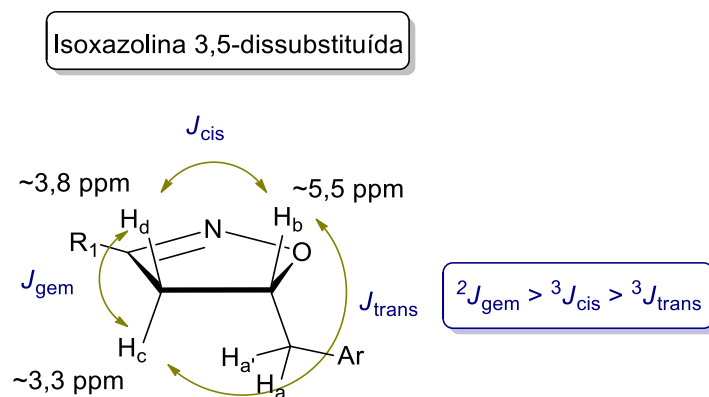


Figura 81. Padrão de deslocamento químico e constante de acoplamento para isoxazolina 3,5-dissubstituída.

O espectro de RMN bidimensional COSY da Figura 82 evidencia a atribuição dos sinais do bisaduto **5.7**. Com o contorno em laranja, observa-se o acoplamento de Hb com Ha, Ha', Hc e Hd. Os hidrogênios Hc e Hd também se correlacionam, com o destaque em verde. Os hidrogênios Ha e Ha' também acoplam entre si, com a correlação destacada em azul. Os hidrogênios referentes aos anéis aromáticos do bisfenol estão destacados em vermelho, e comprovam que o simpleto em 7,39 ppm faz parte do núcleo do bisfenol devido ao seu acoplamento com o multipletto em 7,21 ppm. Este mesmo multipletto em 7,21 ppm acopla com o outro multipletto em 6,81 ppm. Os outros dois multipletos em 8,14 e 7,83 ppm também possuem correlação devido ao acoplamento entre si e estão destacados em rosa. Por fim, o simpleto mais desblindado em 8,37 ppm não apresenta correlação com nenhum outro sinal, o que é outro indicativo desse sinal ser referente ao hidrogênio do grupo hidroxila.

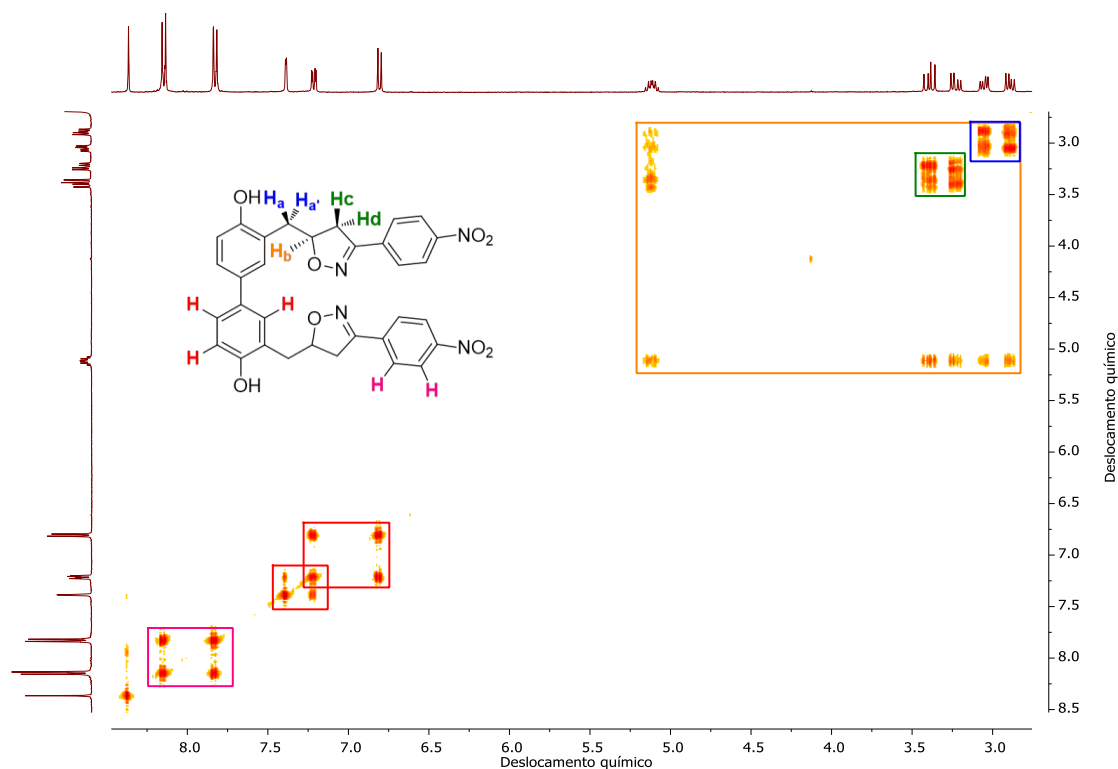
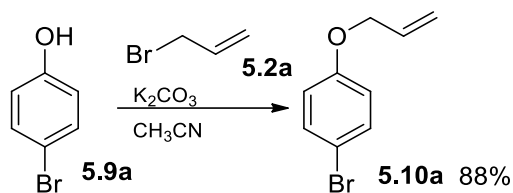


Figura 82. Espectro bidimensional COSY do composto **5.7** em acetona- $d_6$ .

### 5.3 Síntese e Caracterização dos intermediários alílicos

Devido aos baixos rendimentos encontrados, outra proposta foi racionalizada, sendo que o melhor caminho escolhido para obtenção dos compostos finais foi através de materiais de partida mais simples. Dessa forma, foram fixados como materiais de partida o 4-bromofenol **5.9a** e o fenol **5.9b**, para que passassem pela reação de alilação, pois com moléculas menores e mais simples acreditou-se que seria possível ter melhores rendimentos de cicloadição (3+2). O mesmo processo de alilação foi realizado, descrito no Esquema 27, utilizando como material de partida o 4-bromofenol, com 88 % de rendimento.



Esquema 27. Alilação do 4-bromofenol **5.9a**.

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **5.10a** pode ser visto na Figura 83, com padrão semelhante ao composto **5.3** sintetizado anteriormente. Possui um padrão de sinais na região dos aromáticos típico para fenil *para*-substituído. O duplo duplete de tripleto (ddt) destacado em 6,03 ppm, mostra o diagrama de desdobramento de seus acoplamentos. Esse sinal é formado pelo acoplamento *trans*-vicinal com 1 hidrogênio, acoplamento *cis*-vicinal com 1 hidrogênio e acoplamento vicinal com 2 hidrogênios. Os valores de *J* encontrados são para  $J_{trans} = 17,5$  Hz,  $J_{cis} = 10,6$  Hz e  $J_{vicinal} = 5,3$  Hz. Os hidrogênios geminais no final da ligação dupla aparecem como multipletos em 5,4 e 5,3 ppm. Os hidrogênios metilênicos, ligados ao carbono vizinho ao oxigênio, aparecem como duplo tripleto (dt) devido ao acoplamento vicinal com um hidrogênio ( $J_{vicinal} = 5,3$  Hz) e ao acoplamento alílico com os dois hidrogênios do final da ligação dupla ( $J_{alílico} = 1,5$  Hz). Apesar desses dois hidrogênios finais não serem quimicamente equivalentes, os valores de constante de acoplamento alílico são iguais, por isso é obtido um sinal de duplo tripleto (dt).



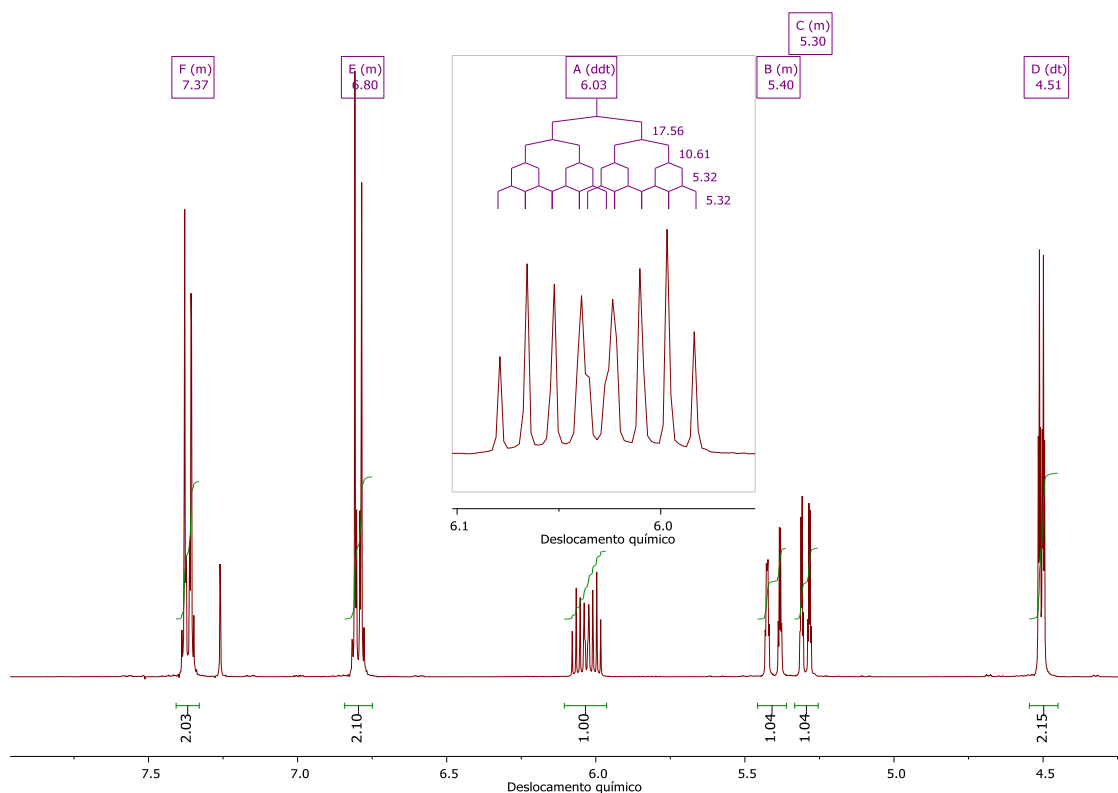
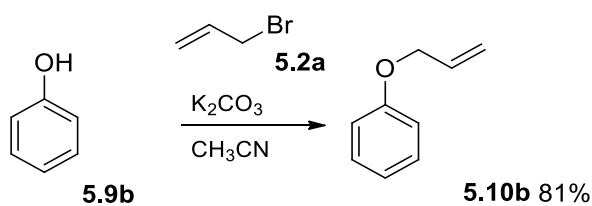


Figura 83. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.10a** em  $\text{CDCl}_3$ .

O fenol **5.9b** também foi submetido a reação de alilação, utilizando-se brometo de alila e carbonato de potássio em refluxo de acetonitrila. Conforme Esquema 28, a reação ocorreu com 81 % de rendimento.



Esquema 28. Reação de alilação do composto **5.9b**.

Uma comparação entre os espectros de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **5.10a** e **5.10b** é feita na Figura 84. O deslocamento químico da maioria dos sinais permanece próximo. O sinal referente ao carbono 4 é o que tem mudança significativa, devido ao átomo de bromo ligado a ele no caso do composto **5.10a**. Quando ligado ao halogênio, o carbono aparece mais blindado devido à doação de elétrons do bromo.

O efeito do átomo pesado se mostra aqui, blindando o carbono *ipso* e desblindando o carbono *orto*. Além disso, o carbono *ipso* é quaternário e a intensidade do seu sinal é menor devido à ausência do efeito NOE (do inglês *Nuclear Overhauser Effect*). Esse efeito é utilizado na técnica de RMN de  $^{13}\text{C}$  através da transferência dipolar da energia de excitação dos prótons diretamente ligados aos carbonos, devido à irradiação dos prótons para que ocorra o seu desacoplamento. Como os carbonos quaternários não estão conectados diretamente a nenhum hidrogênio, não são afetados pelo NOE.

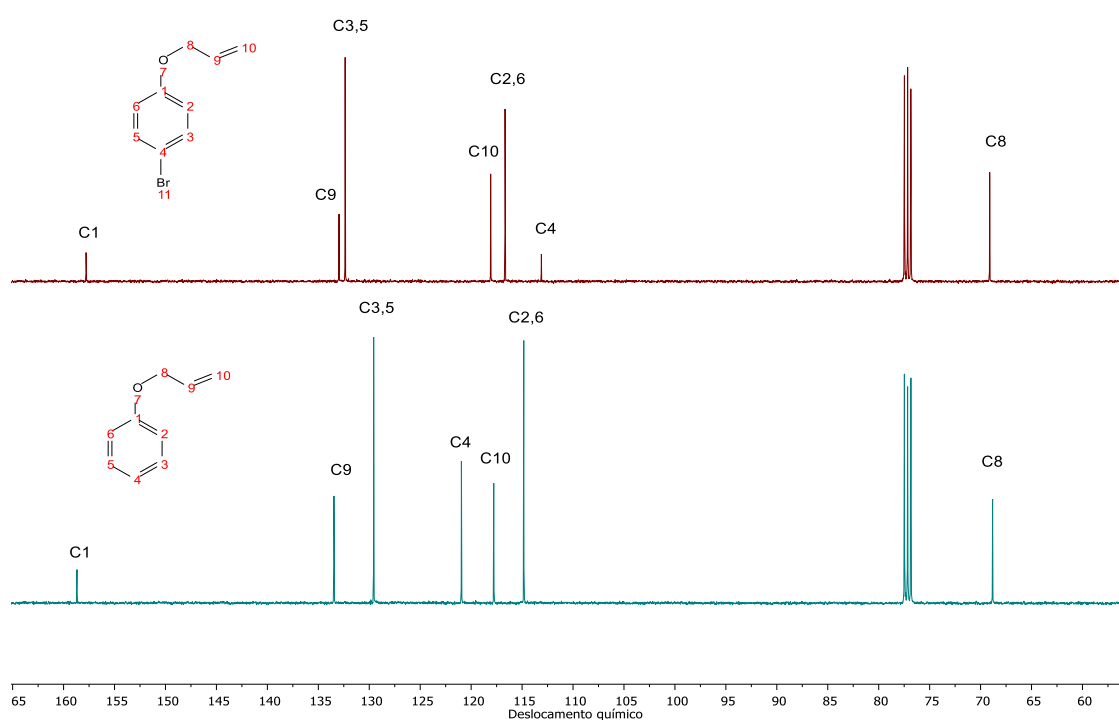
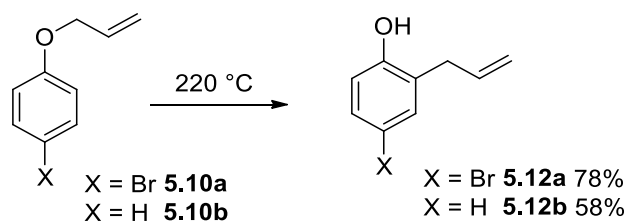


Figura 84. Comparação dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **5.10a** (em vermelho, acima) e **5.10b** (em azul, abaixo) em  $\text{CDCl}_3$ .

Foram realizados os rearranjos sigmatrópicos [3,3] dos compostos **5.10a-b** mostrados no Esquema 29. O rearranjo ocorreu através do aquecimento do alilfenil éter (**5.10a-b**) a 220 °C em Schlenk sob vácuo. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica de sílica gel com 10 % de acetato de etila em hexano, com rendimento de 78 e 58%, respectivamente. Nota-se que os rendimentos obtidos para **5.12a-b** foram maiores do que para o composto **5.4**.



Esquema 29. Rearranjo Sigmatrópico [3,3] dos compostos **5.10a-b**.

Após o rearranjo, podem-se observar uma mudança nos sinais referentes à alila ligada diretamente a fenila em destaque para o composto **5.12a** no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da Figura 85. Um duplo duplete de triplete (ddt), referente ao Hb, é visto em, aproximadamente, 6 ppm. Este hidrogênio acopla com os dois hidrogênios terminais da alila (*cis*- e *trans*-vicinais) e também com os dois hidrogênios ligados ao carbono vizinho ao anel fenila. As constantes de acoplamento encontradas para Hb são de  $^3J_{\text{trans}} = 16,8$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10,5$  Hz e  $^2J_{\text{gem}} = 6,5$  Hz. Já os hidrogênios geminais Hc e Hd saem muito próximos em 5,2 ppm, na forma de multipletos. Os hidrogênios metilênicos Ha aparecem abaixo de 3,5 ppm, como um duplete e com integração para dois hidrogênios.

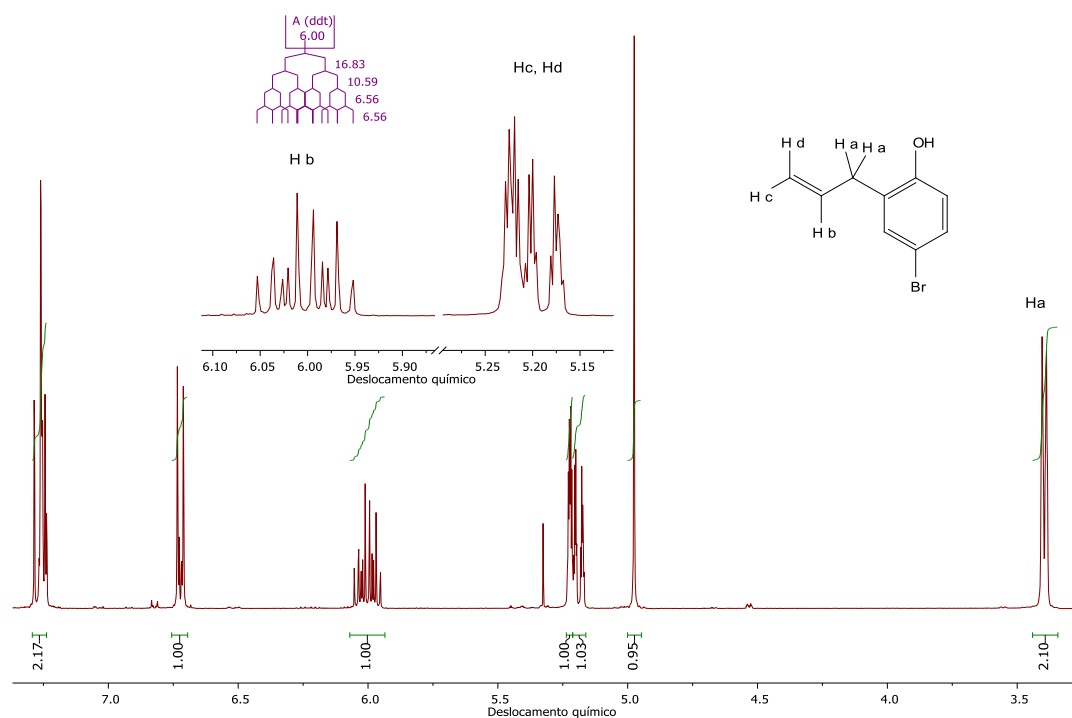


Figura 85. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.12a** em  $\text{CDCl}_3$ .

Foi realizado um teste para verificar se o simpleto que aparece nos espectros pertence a hidroxila do fenol. Para isso, foi utilizado o composto **5.12b**. Primeiro foi registrado seu espectro de RMN de hidrogênio em acetona deuterada, conforme Figura 86. Após, adicionou-se 1 gota de água deuterada diretamente no tubo de RMN da amostra **5.12b** e esta foi submetida a nova análise de RMN de hidrogênio. Conforme a comparação abaixo, o simpleto que aparecia em 8,19 ppm atribuído ao hidrogênio fenólico reduziu sua intensidade com integração inicial de 0,98 para 0,08 e foi deslocado para 8,66 ppm. Isso ocorreu devido à troca protônica com a água deuterada adicionada, deuterando a hidroxila fenólica. Em contrapartida, um simpleto em 2,99 ppm atribuído a água presente no meio, aumentou sua integração e deslocou-se para 3,26 ppm.

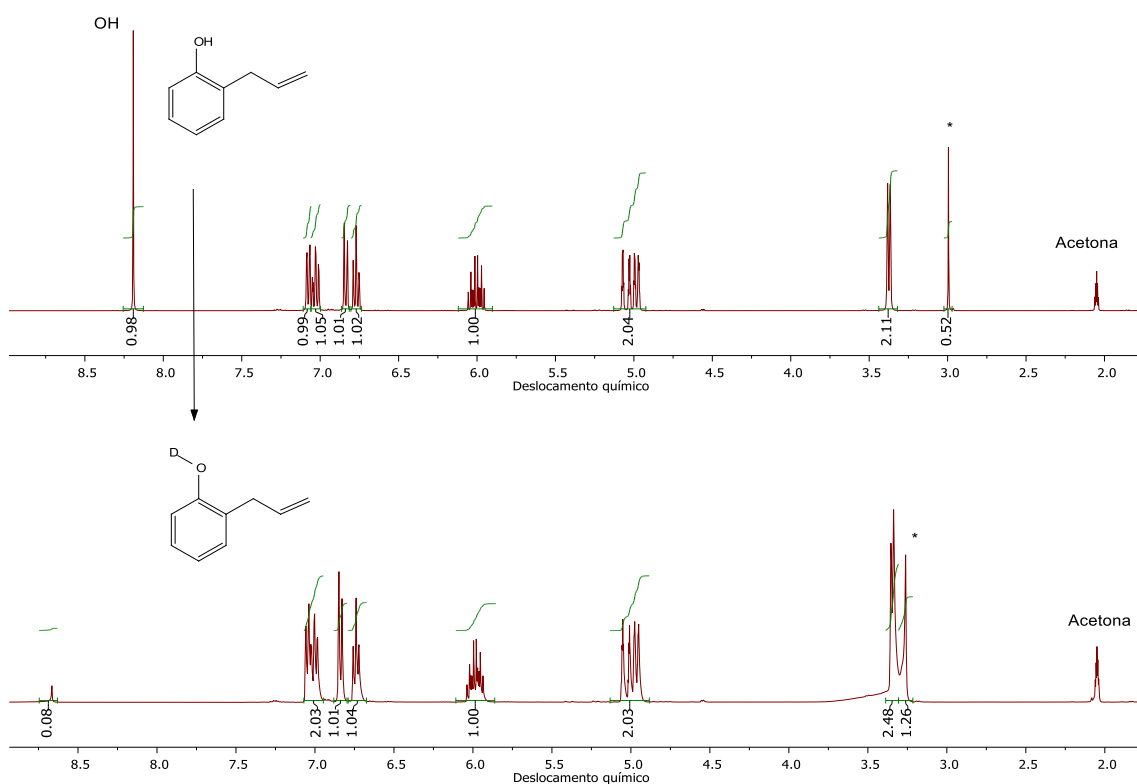
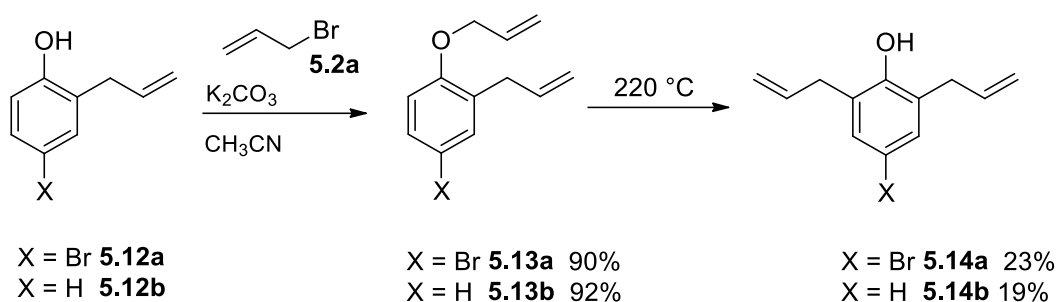


Figura 86. Comparação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.12b** em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  (acima) e após adição de 1 gota de  $\text{D}_2\text{O}$  (abaixo).

Novas aliações foram realizadas nos intermediários **5.12a-b**. O procedimento seguido foi o mesmo, utilizando-se brometo de alila e carbonato de potássio em refluxo de acetonitrila, para a formação dos compostos **5.13a-b**. Após,

um segundo rearranjo sigmatrópico [3,3] foi realizado, formando os compostos **5.14a-b**. O Esquema 30 ilustra essas duas etapas, juntamente com o rendimento de cada reação. Os rendimentos encontrados para o segundo rearranjo foram menores do que para o primeiro, com valores entre 23 e 19 %. Na prática, foi observado que ao término da reação, esta se mostrava com uma coloração muito escura e o espectro do bruto da reação mostrava diversos sinais entre 1 e 3 ppm. Esses aspectos foram interpretados como início de degradação do material e formação de oligômeros, devido à alta temperatura utilizada para o rearranjo.



Esquema 30. Reação de alilação seguido do Rearranjo Sigmatrópico [3,3] para síntese dos intermediários.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de 3 intermediários alílicos estão sendo mostrados na Figura 87, para fins de comparação. Observa-se que os sinais referentes às alilas dos intermediários monoalílicos são somados no espectro do composto bialílico **5.13a**. Já para a região acima de 6,6 ppm, o composto bialílico **5.13a** mostra o mesmo padrão do composto **5.12a** rearranjado.

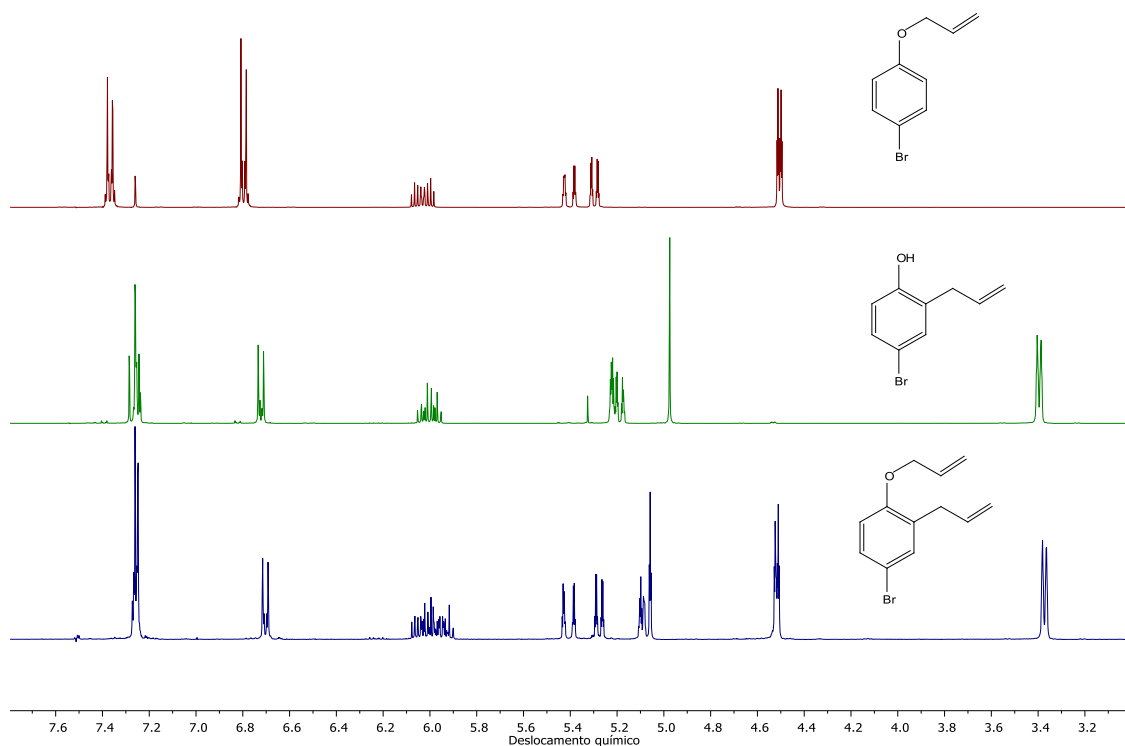
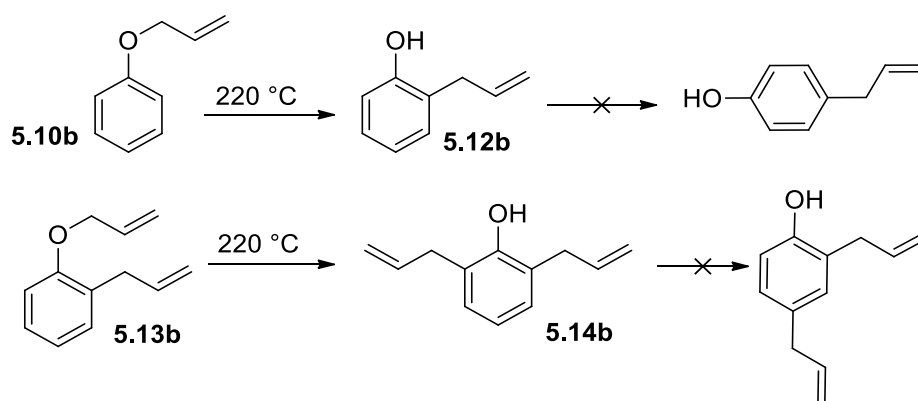


Figura 87. Comparação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos intermediários monoalílicos **5.10a** e **5.12a** com o bialílico **5.13a**.

É interessante destacar que, apesar da possibilidade dos compostos **5.12b** e **5.14b**, além de rearranjar o grupo alil para a posição *orto*, poderem rearranjar para a posição *para*, isso não foi observado em nenhum dos casos. O Esquema 31 ilustra essas possibilidades. Devido à posição *para* não apresentar nenhum grupo substituinte, o rearranjo poderia prosseguir levando a formação de subprodutos.



Esquema 31. Rearranjo sigmatrópico [3,3] para os compostos **5.10b** e **5.13b** com seus produtos e possíveis subprodutos.

Na Figura 88 é possível verificar o espectro de RMN de hidrogênio do composto **5.14b**, comprovando o padrão de substituição em ambas as posições *orto*. Os sinais referentes à alila seguem o mesmo padrão já visto para os compostos **5.4** e **5.12a-b**. Na região dos aromáticos, acima de 6,6 ppm, vemos os hidrogênios pertencentes a fenila com um duplete em 7,01 ppm com integração para 2 hidrogênios e um triplete em 6,83 ppm com integração para 1 hidrogênio.

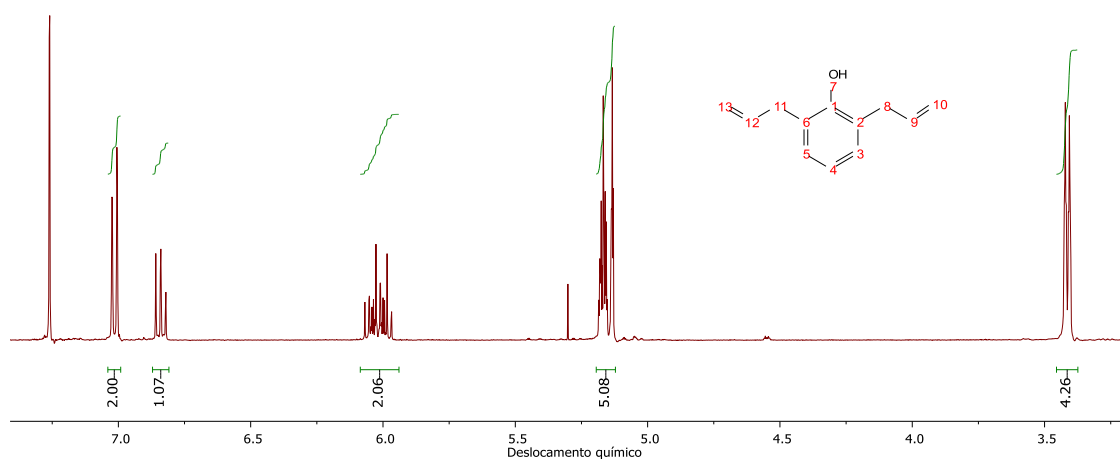
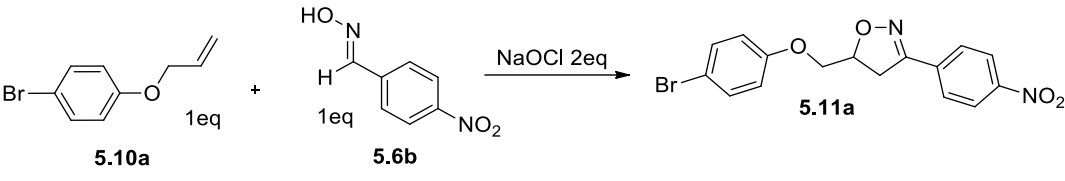


Figura 88. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **5.14b** em  $\text{CDCl}_3$ .

#### 5.4 Síntese e Caracterização dos Monoadutos **5.11a-c** e **5.16a-b**

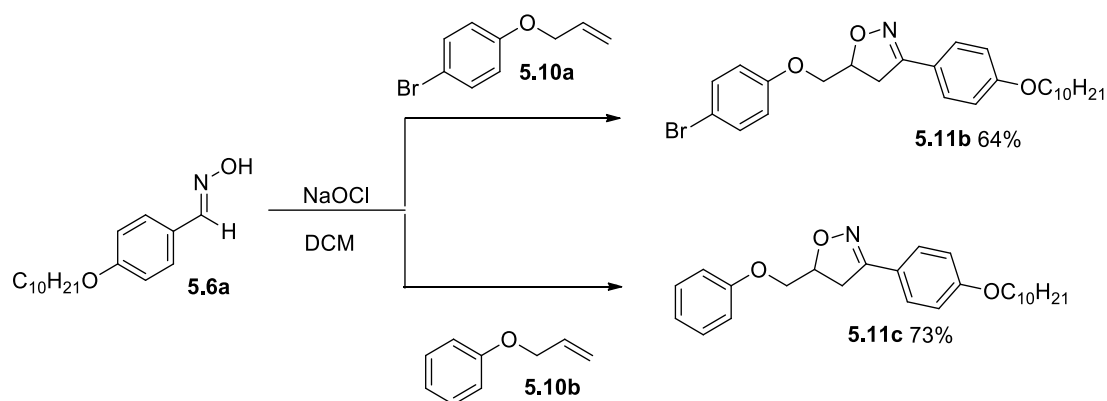
Novos testes foram realizados para definir as melhores condições da reação de cicloadição (3+2) entre o intermediário **5.10a** (1 equivalente) e *p*-nitrobenzaldoxima **5.6b** (1 equivalente) com  $\text{NaOCl}$  5 % (2 equivalentes). Os testes foram realizados no composto **5.10a**, um intermediário que pode ser preparado em maior quantidade para as reações posteriores. A benzaldoxima escolhida para os testes foi a **5.6b**, pois pensou-se que a alta polaridade do grupo nitro ajudaria na obtenção de moléculas no estado sólido, e isso facilitaria sua purificação e identificação. Conforme Tabela 17, a melhor condição encontrada foi na entrada 1, utilizando-se diclorometano como solvente a temperatura ambiente.

Tabela 17. Condições reacionais testadas para a cicloadição (3+2).



Entrada	Solvente	Temperatura	Resultado
1	Diclorometano	25 °C	63 %
2	Diclorometano / Dimetilformamida	25 °C	48 %
3	Diclorometano	-15 °C	20 %

Pensando na obtenção dos compostos finais com propriedades líquido cristalinos, optou-se pela utilização exclusiva nas próximas cicloadições da benzaldoxima com cadeia alquílica **5.6a**. As cicloadições (3+2) foram realizadas para os intermediários **5.10a** e **5.10b** com a benzaldoxima **5.6a**, utilizando-se hipoclorito de sódio 5% em diclorometano a temperatura ambiente, conforme procedimento adotado anteriormente. O Esquema 32 demonstra essas duas cicloadições com seus rendimentos entre 64 e 73%,



Esquema 32. Reações de Cicloadição (3+2) para a síntese das isoxazolininas **5.11b-c**.

Uma avaliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.11b** formado, com destaque para o heterocicloisoxazolinina, é feito na Figura 89. Os hidrogênios metilênicos, destacados em violeta, ligados ao carbono vizinho de um oxigênio, saem acima de 4 ppm. Um dos sinais aparece em 4,15 ppm, com constantes de acoplamento de 9,8 e 5,0 Hz, já o outro sinal ficou sobreposto com o tripleto



referente ao CH<sub>2</sub> vizinho a oxigênio da cadeia alquílica. Interessante perceber que esses dois hidrogênios se diferenciam, visto que os sinais aparecem como dois duplos dupletos. Outros dois hidrogênios, destacados em verde, ligados ao carbono 4 do anel isoxazolina, saem mais blindados. Estes também se diferenciam, conforme discutido anteriormente e ilustrado na Figura 81, o hidrogênio *cis* sai em 3,51ppm ( $J_{gem} = 16,6$  Hz e  $J_{cis} = 10,6$  Hz) e o hidrogênio *trans* sai em 3,35ppm ( $J_{gem} = 16,7$  Hz e  $J_{trans} = 6,9$  Hz), ambos como duplos dupletos. O hidrogênio destacado em amarelo, ligado ao carbono 5 do anel isoxazolina, acopla com os 4 hidrogênios distantes por 3 ligações. Desta forma, ele aparece como um multipletto em 5,05 ppm.

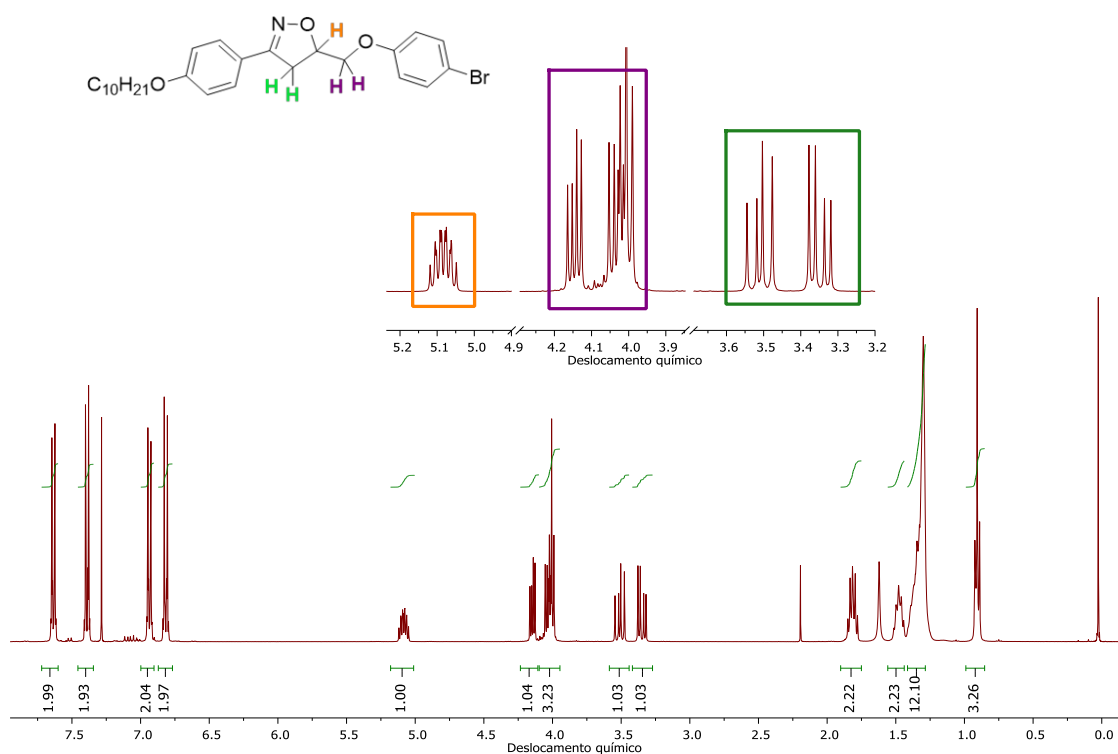


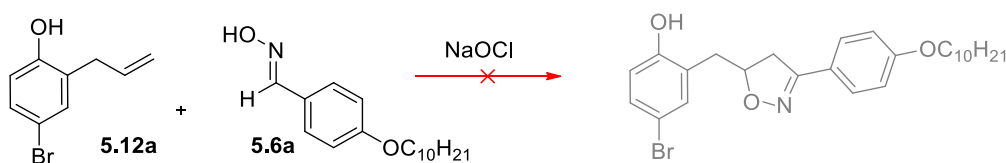
Figura 89. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **5.11b** em CDCl<sub>3</sub>.

As energias de HOMO e LUMO de **5.10a-b**, assim como do óxido de nitrila genérico, estão mostrados na Tabela 18. Eles mostram que a menor diferença de energia encontrado ocorre entre o LUMO da espécie 1,3-dipolar e o HOMO do dipolarófilo, com diferenças de energias de 495 kJ mol<sup>-1</sup> e 488 kJ mol<sup>-1</sup>.

Tabela 18. Energias dos materiais de partida **5.10a-b** e do óxido de benzonitrila.

Composto	Átomo	cHOMO	cLUMO	HOMO (kJ mol <sup>-1</sup> )	LUMO (kJ mol <sup>-1</sup> )
<b>5.10a</b>	C9	-0.00711	0.10715	-591,583	-65,338
	C10	-0.01401	-0.07695		
<b>5.10b</b>	C9	-0.00758	0.21887	-584,94	-28,9796
	C10	-0.01689	-0.18740		
<b>PhC≡N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup></b>	-	-	-	-964.853	-96.485

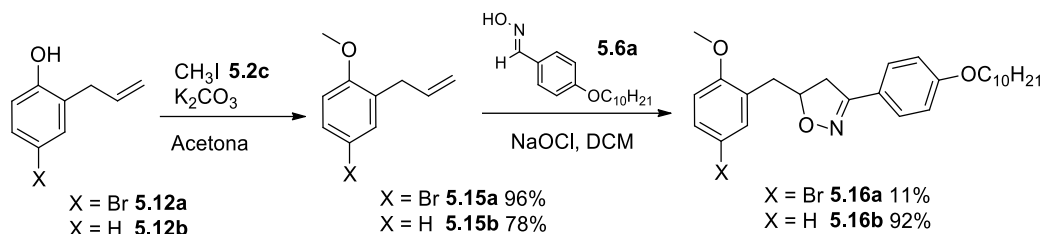
Seguindo com as reações de cicloadição (3+2), tentou-se reagir o composto **5.12a** com a benzaldoxima **5.6a**, porém a reação não ocorreu (Esquema 33). Mesmo utilizando materiais de partida mais simples, nesse caso a cicloadição(3+2) não funcionou.



Esquema 33. Tentativa de cicloadição (3+2) entre composto **5.12a** e **5.6a**.

Como a reação de cicloadição (3+2) é usual dentro do nosso grupo de pesquisa, diversos outros compostos semelhantes com diferentes substituintes já foram sintetizados. Porém, haviam algumas dificuldades com outros compostos também contendo hidroxilas, como ao utilizar a 4-hidroxibenzaldoxima ou a 2-hidroxibenzaldoxima. Por esta razão, decidiu-se proteger o grupo hidroxila com uma metila. Essa proteção foi realizada com o mesmo procedimento da eterificação de Williamson, utilizando iodeto de metila e carbonato de potássio em refluxo de

acetona. Após a proteção, a cicloadição (3+2) foi realizada, levando a formação dos produtos desejados **5.16a-b**. No Esquema 34 é possível visualizar os compostos formados e seus respectivos rendimentos.



Esquema 34. Reação de proteção da hidroxila seguida da cicloadição (3+2).

A análise do espectro de RMN do composto **5.16a** na Figura 90, mostra os átomos de hidrogênio do heterociclo e do grupo metilênico vizinho em posições mais blindadas, comparando-se com a isoxazolina anterior **5.11b**. Isso ocorre pelo fato do substituinte estar agora ligado diretamente a fenila, e não mais ao oxigênio. O hidrogênio em amarelo aparece como um multiplete em 4,99 ppm. Os outros dois hidrogênios do anel heterociclo marcados em verde saem, cada um, como um duplo duplete em 3,28 e 3,02 ppm. O hidrogênio em *cis* possui  $J_{gem} = 16,1$  Hz e  $J_{cis} = 9,9$  Hz, e o hidrogênio em *trans* possui  $J_{gem} = 16,8$  Hz e  $J_{trans} = 6,9$  Hz. Ainda, no destaque, vemos que um dos hidrogênios metilênicos vizinhos ao heterociclo marcados em azul saísobreposto com o hidrogênio *trans*, em 3,06 ppm. O outro átomo de hidrogênio destacado aparece como um duplo duplete em 2,85 ppm, com constantes de acoplamento de  $J = 13,6$  Hz e 7,4 Hz.

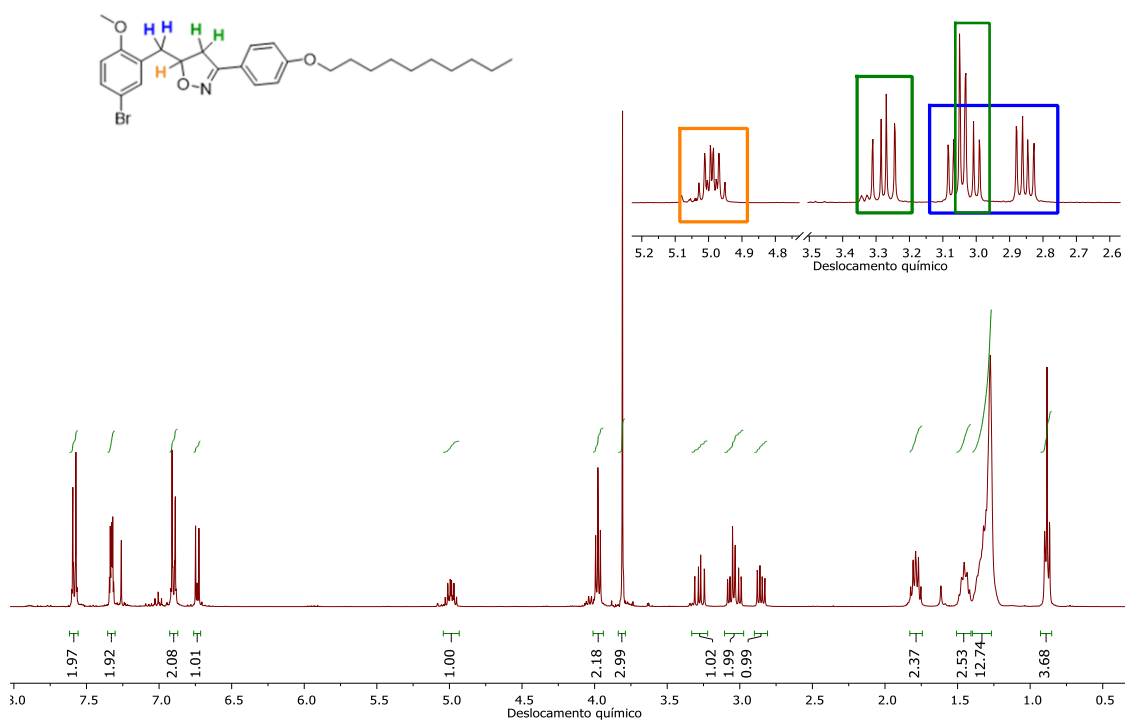
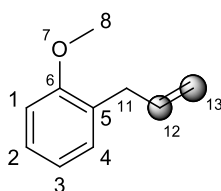


Figura 90. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.16a** em  $\text{CDCl}_3$ .

As energias de HOMO e LUMO dos compostos **5.12b** e **5.15b**, e também a do óxido de benzonitrila genérico, estão mostrados na Tabela 19. Os valores obtidos mostram que a menor diferença de energia encontrado entre o LUMO da espécie 1,3-dipolar é com o HOMO do dipolarófilo **5.15b**, com diferença de energia de  $479 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Porém a diferença de energia com o dipolarófilo **5.12b** é de  $487 \text{ kJ mol}^{-1}$ , valor muito próximo. Esses valores mostram que teoricamente a reação de cicloadição (3+2) pode ocorrer a partir do intermediário **5.12b**, e outros fatores que não a reatividade do material de partida é que dificultam sua execução.

Tabela 19. Energias dos materiais de partida **5.12b** e **5.15b** e do óxido de benzonitrila.



Composto	Átomo	cHOMO	cLUMO	HOMO (kJ mol <sup>-1</sup> )	LUMO (kJ mol <sup>-1</sup> )
<b>5.12b</b>	C12	-0.01482	-0.03474	-584,155	-21,3148
	C13	-0.01317	0.09139		
<b>5.15b</b>	C12	-0.02853	0.17883	-575,955	-30,342
	C13	-0.02067	-0.10890		
<b>PhC≡N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup></b>				-964.853	-96.485

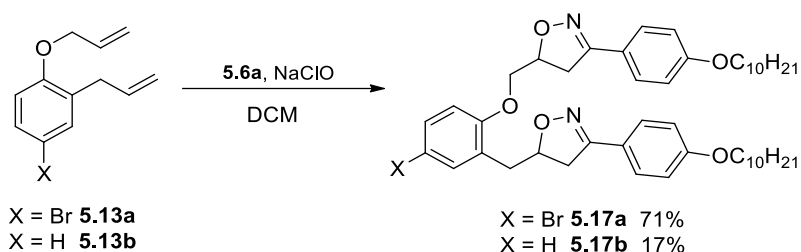
Nenhum dos 5 monoadutos sintetizados apresentou mesofase, sendo que os pontos de fusão estão mostrados na Tabela 20. Comparando os valores de **5.11a-c**, observamos um decréscimo nos valores de fusão. O monoaduto **5.11a**, contendo como substituintes um bromo e um grupo nitro bastante polar, possui o maior valor de temperatura de fusão. Os compostos **5.11b-c** que possuem ao invés do grupo nitro um grupo deciloxila, que é um grupo mais apolar, volumoso e linear, têm seus pontos de fusão menores. A diferença entre **5.11b** e **5.11c**, assim como entre **5.16a** e **5.16b**, está na presença do átomo de bromo, que é volumoso porém polar, fazendo com que os compostos que o contenham apresentem pontos de fusão maiores. O composto **5.16b** é líquido a temperatura ambiente.

Tabela 20. Temperaturas de transição dos monoadutos **5.11a-c** e **5.16a-b**.

Composto	Temperaturas de transição
<b>5.11a</b>	Cr 180 °C Iso
<b>5.11b</b>	Cr 125 °C Iso
<b>5.11c</b>	Cr 75 °C Iso
<b>5.16a</b>	Cr 75 – 80 °C Iso
<b>5.16b</b>	Líquido

## 5.5 Síntese e Caracterização dos Biadutos **5.17a-b** e Bisaduto **5.19b**

As duplas cicloadições foram realizadas na sequência. Conforme Esquema 35, foram realizadas as cicloadições (3+2) a partir dos intermediários **5.13a-b**, obtendo-se os produtos **5.17a-b**.



Esquema 35. Dupla cicloadição (3+2) na formação dos biadutos **5.17a-b**.

Os produtos das duplas cicloadições possuem 2 centros estereogênicos e há formação de 4 isômeros, ou seja, dois pares de diastereoisômeros. Diastereoisômeros possuem propriedades físicas e químicas diferentes, e por este motivo diferentes sinais são vistos nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Como exemplo, na Figura 91, temos o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.17b**, com destaque para os hidrogênios entre 2,7 ppm e 5,2 ppm. Para os hidrogênios em azul, do substituinte não-rearranjado, não é possível identificar os diastereoisômeros, pois os sinais ficaram sobrepostos. Porém, os hidrogênios do

lado rearranjado, em laranja e verde (cada cor está sendo utilizada para representar um dos pares de diastereoisômeros), saem em deslocamentos químicos diferentes, ou seja, os hidrogênios dos diastereoisômeros são diferenciados. Principalmente o hidrogênio ligado ao carbono na posição 5 do anel isoxazolina, do substituinte rearranjado. Podemos ver dois multipletos referentes ao mesmo hidrogênio, um em 4,85 ppm e outro em 4,95 ppm, cada um representando cada diastereoisômô.

2 pares de diastereoisômeros:

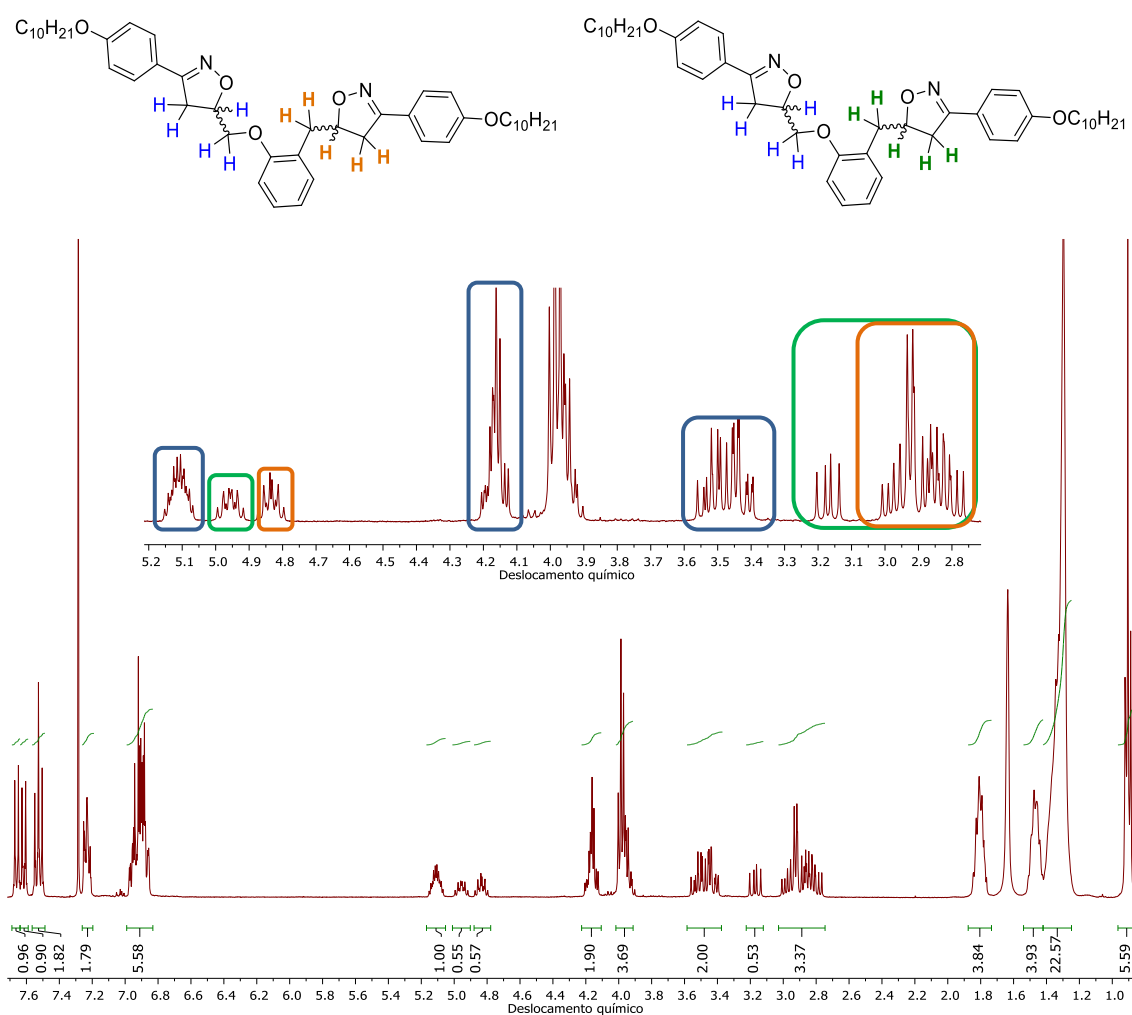


Figura 91. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.17b** em  $\text{CDCl}_3$ .

A atribuição dos sinais também foi verificada através da análise do RMN bidimensional COSY. Dessa forma, pode-se verificar a correlação entre os sinais de hidrogênio. O multipletto em 5,11 ppm correlaciona com os multipletos em 4,17 e

3,47 ppm, todos circulados em azul, referentes ao substituinte não-rearranjado. Os acoplamentos circulados em laranja e em verde, ambos representam os hidrogênios do lado rearranjado, mas cada cor se refere a um diastereoisômero. Podemos verificar que os multipletos em 4,85 ppm e 4,95 ppm correlacionam com os multipletos mais blindados, abaixo de 3,20 ppm.

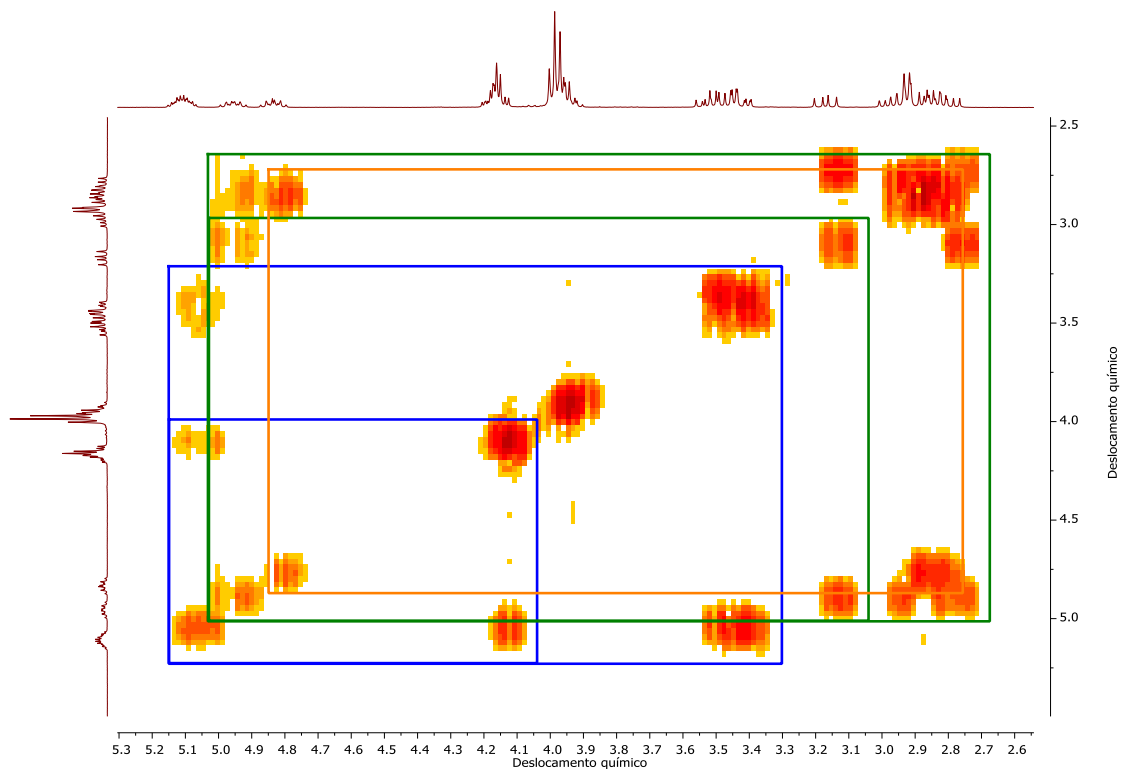


Figura 92. Ampliação do espectro bidimensional COSY do composto **5.17b** em  $\text{CDCl}_3$ .

Na Figura 93 é feita uma comparação entre os espectros de RMN de hidrogênios dos monoadutos **5.11c** não rearranjado e **5.16b** rearranjado, com o biaduto **5.17b**, com destaque para os sinais referentes aos anéis isoxazolínicos. Essa comparação ajuda a compreender a participação de cada substituinte (do lado não rearranjado e rearranjado) na construção do espectro do biaduto. Os sinais em vermelho, do composto **5.11c** aparecem mais desblindados, assim na parte análoga do composto **5.17b** os sinais também aparecem mais desblindados, como pode ser acompanhado pelas setas em vermelho. Os sinais do composto **5.16b**, que aparece no meio em laranja, aparecem mais à direita – mais blindado, o que se



repete para a parte análoga do composto **5.17b**. As setas em laranja estão indicando os sinais análogos da parte rearranjada no biaduto.

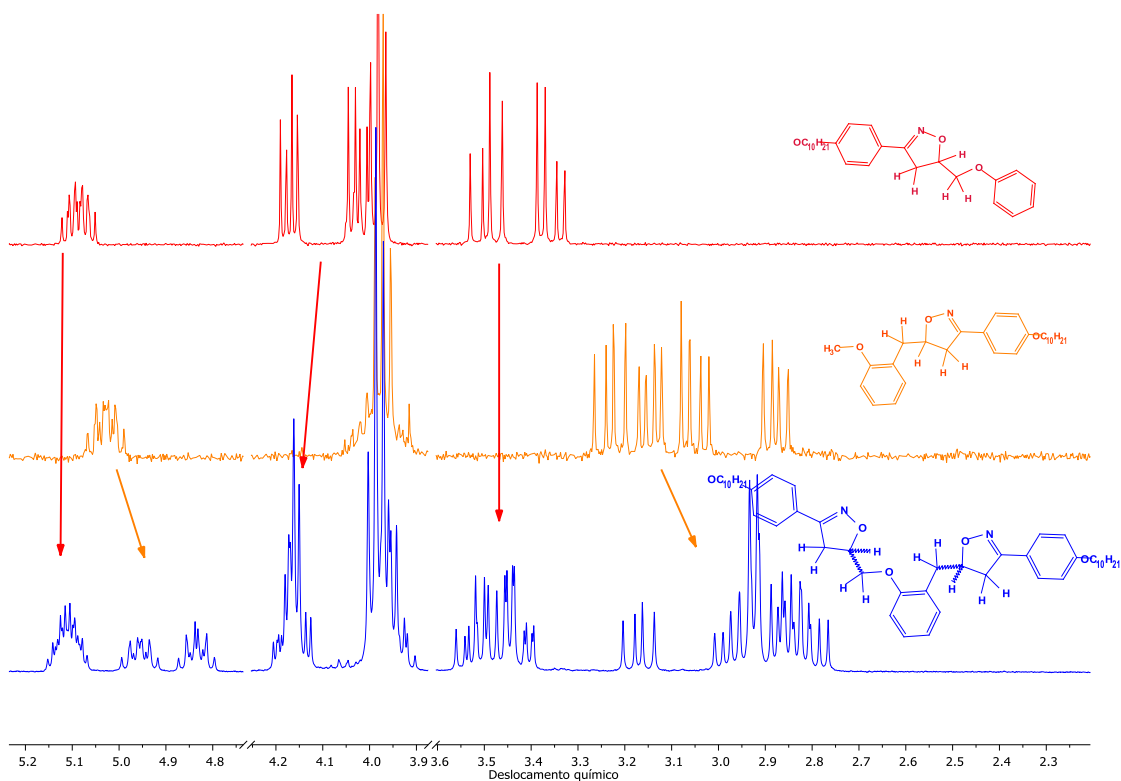


Figura 93. Região espectral selecionada para a comparação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos monoadutos **5.11c** e **5.16b** com o biaduto **5.17b**.

Assim como no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  também é observado a duplicação de diversos sinais. Através da ampliação de todas as regiões onde aparecem os sinais, na Figura 94, nota-se que todos os sinais ampliados estão duplicados. Essa duplicação nada mais é do que cada diastereoisômero, já que cada composto possui características físicas e químicas diferentes. A região abaixo de 35 ppm não foi ampliada, devido à sobreposição dos sinais dos carbonos das cadeias alquílicas, não é possível observar se há duplicação.

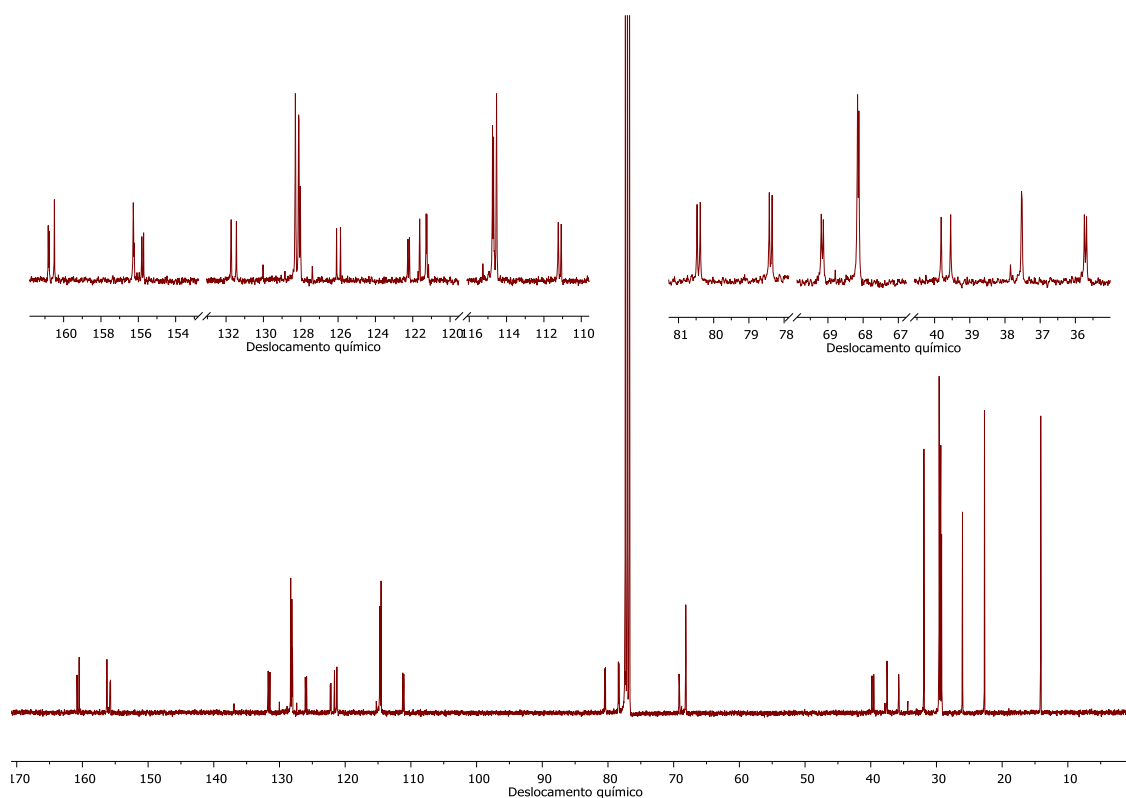
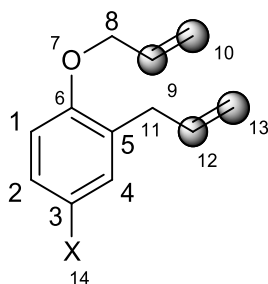


Figura 94. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.17b** em  $\text{CDCl}_3$ .

Na Tabela 21 é possível verificar as energias do HOMO e do LUMO dos compostos **5.13a-b** e do óxido de benzonitrila. As diferenças de energia aqui encontradas entre HOMO dos dipolarófilos e LUMO do reagente 1,3-dipolar são de  $527 \text{ kJ mol}^{-1}$  e  $528 \text{ kJ mol}^{-1}$ , respectivamente. Os valores são muito próximos, o que mostra que o substituinte bromo do composto **5.13a** não está interferindo no valor do HOMO. Isso ocorre devido ao substituinte alila possuir um carbono  $\text{sp}^3$ , que interrompe a deslocalização eletrônica. Além disso, o átomo bromo está muito longe da ligação dupla que irá reagir, e sua eletronegatividade não atua nesse caso.

Tabela 21. Energias dos materiais de partida **5.13a-b** e do óxido de benzonitrila.



Composto	Átomo	cHOMO	cLUMO	HOMO (kJ mol <sup>-1</sup> )	LUMO (kJ mol <sup>-1</sup> )
<b>5.13a</b>	C9	-0.01737	-0.07219		
	C10	-0.04463	0.07886		
	C12	-0.01323	-0.18671	-623,709	-74,9242
	C13	-0.03379	0.12922		
<b>5.13b</b>	C9	-0.01307	0.21367		
	C10	-0.05352	-0.15006		
	C12	-0.02341	0.08065	-625,006	-41,4934
	C13	-0.05647	-0.08870		
<b>PhC≡N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup></b>				-964.853	-96.485

Outros exemplos de produtos mostrados na Figura 95, também foram sintetizados a fim de se ampliar o escopo utilizado. A reação de cicloadição (3+2), apesar das dificuldades iniciais, se mostra muito eficiente, podendo ser utilizada com diversos grupos, desde doadores a retiradores de elétrons. As reações de cicloadição foram realizadas nas mesmas condições mostradas anteriormente, com diferentes oximas. Todos os compostos necessitaram de purificação com coluna cromatográfica de sílica gel para remover material de partida que não havia reagido. O composto **5.17c**, a partir da nonanaloxima, obteve o menor rendimento entre eles, de 15 %. Os outros compostos sintetizados partiram de benzaldoximas sem substituinte, contendo metoxilas ou perfluoradas com rendimentos de 33 a 58 %.

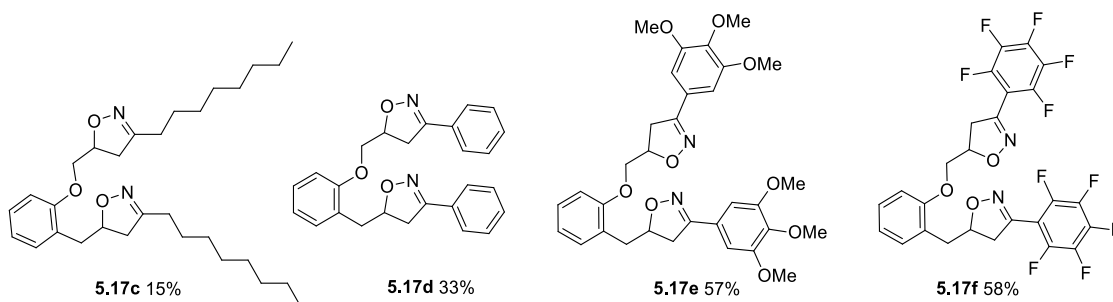


Figura 95. Isoxazolininas **5.17c-f** contendo diferentes substituintes.

Os espectros de RMN da Figura 96 mostram uma comparação dos biadutos **5.17c-f**, cada um com suas particularidades. O composto **5.17c** possui sinais adicionais na região entre 1,0 – 2,0 ppm devido as cadeias alquílicas presentes. Já o composto **5.17d** possui sinais adicionais acima de 7,5 ppm, devido aos hidrogênios ligados a anéis aromáticos. O biaduto **5.17e** possui um sinal multipletto muito intenso em 3,88 ppm referente aos grupos metóxi ligados às fenilas. É interessante notar que os compostos **5.17d-e** possuem o mesmo padrão visto para o composto **5.17b** anteriormente, onde é possível ver os sinais dos diastereoisômeros. Entre 4,75 – 5,0 ppm observa-se dois multipletos pequenos, cada um referente a um diastereoisômero. Já nos compostos **5.17c** e **5.17f** isso não ocorre, os sinais dos diastereoisômeros estão sobrepostos.

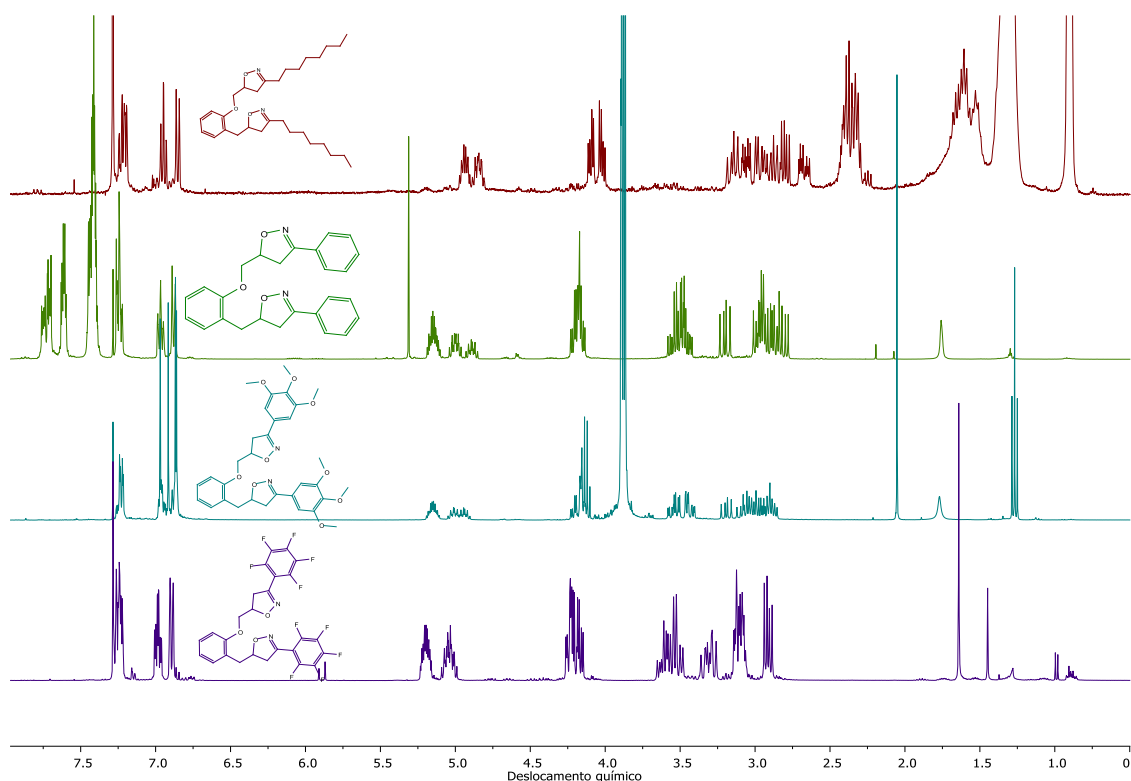
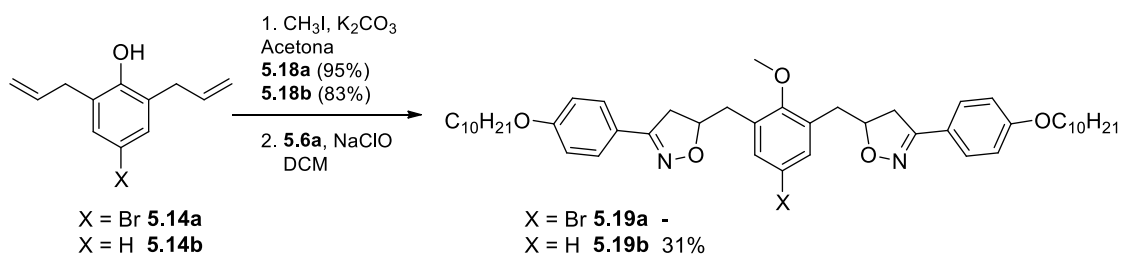


Figura 96. Comparação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos biadutos **5.17c-f**.

Para os intermediários **5.14a-b**, também foram protegidas as hidroxilas antes das cicloadições. O composto **5.19a** não foi obtido, mesmo após diversas repetições da cicloadição (3+2), a presença de alila que não reagiu sempre foi observada por espectro de RMN de hidrogênio. Nem mesmo tentativas de purificação com coluna cromatográfica de sílica gel foram capazes de separar o produto, indicando que sempre havia pelo menos um dos lados da molécula onde a alila não tinha reagido. O composto **5.19b** foi obtido com 31 % de rendimento.



Esquema 36. Dupla cicloadição (3+2) na formação do bisaduto **5.19b**.

O composto **5.19b** também possui dois centros assimétricos e poderia formar 4 estereoisômeros, porém possui um plano de simetria, formando um composto *meso*. Assim são formados 3 estereoisômeros, ou seja, um par de enantiômeros e um composto *meso*. A Figura 97 ilustra todas essas variações

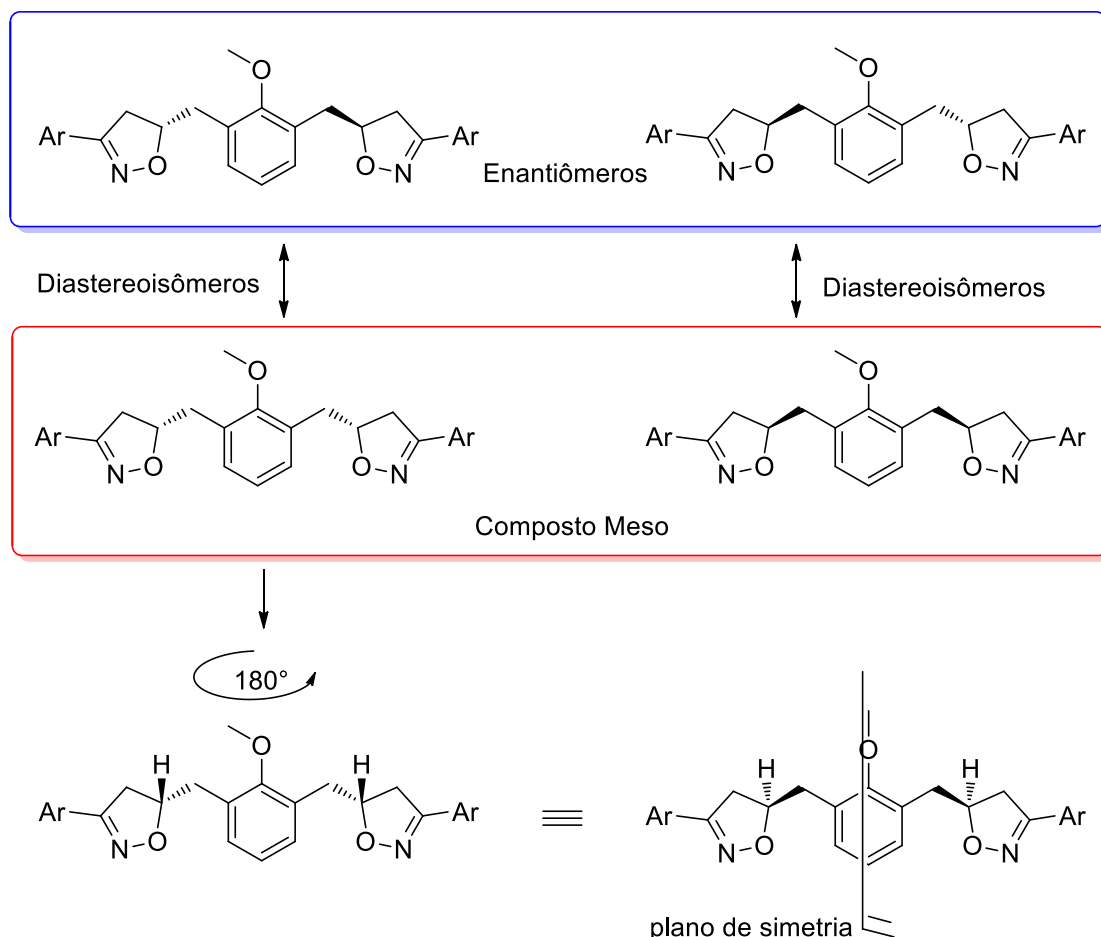


Figura 97. Ilustração dos estereoisômeros formados para o composto **5.19b**.

O espectro de RMN de hidrogênio do composto **5.19b** que comprova sua formação está mostrado na Figura 98. Os sinais referentes às isoxazolininas e aos hidrogênios metilênicos vizinhos ao heterociclo se encontram entre 2,8 – 3,3 ppm e em 5,0 ppm. Aqui, os sinais dos diastereoisômeros estão sobrepostos, e enxergamos apenas os multipletos. Porém, outros sinais revelam a presença de diastereoisômeros com deslocamentos químicos diferentes. Ao invés de apenas um simpleto referente à metoxila, observamos dois simpletos muito próximos em 3,75 e 3,74 ppm, sendo que cada um é referente a um dos diastereoisômeros. A

integração foi realizada somando ambos os sinais, com valor para 3 hidrogênios, visto que a integração total foi padronizada para uma molécula. Além disso, os sinais na região dos aromáticos mostram 4 multipletos com integração para 2 hidrogênios cada. Devido à simetria da molécula poderia se esperar apenas dois multipletos com integração para 4 hidrogênios cada. Essa diferenciação pode ser da molécula em si ou dos diastereoisômeros. Porém os sinais mais interessantes vistos no espectro são o tripleto e o multipletto em 3,85 – 4,0 ppm com integração para 2 hidrogênios cada. Eles correspondem aos CH<sub>2</sub> vizinhos aos oxigênios das cadeias alquílicas. Aqui seria esperado, devido à simetria da molécula, apenas um tripleto com integração para 4 hidrogênios. Devido à presença dos diastereoisômeros, dois tripletos com integração para 2 hidrogênios com diferentes deslocamentos químicos poderiam ser esperados. Porém os sinais se apresentaram como um tripleto e um mutlipletto.

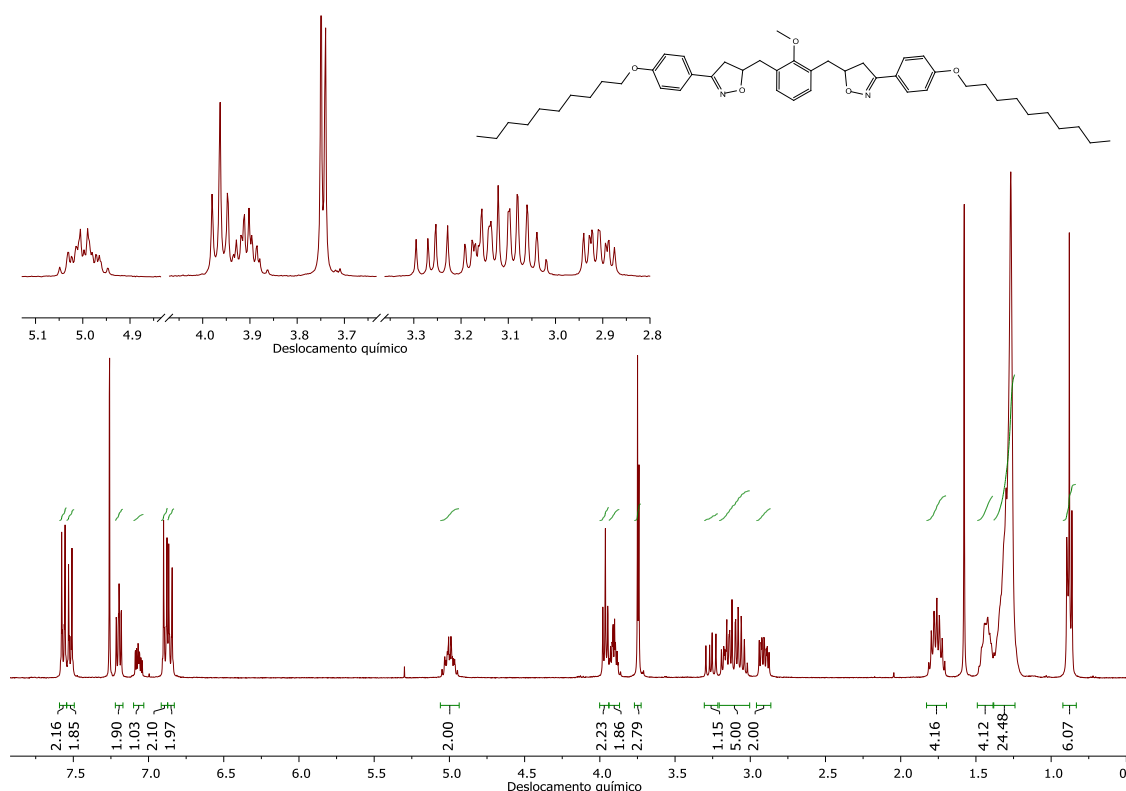


Figura 98. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **5.19b** em CDCl<sub>3</sub>.

A formação do par de enantiômeros e do produto meso também foi discutida a partir do experimento bidimensional HSQC para o bisaduto **5.19b**,

onde é feita a correlação de  $^1\text{H}$  com  $^{13}\text{C}$  a uma ligação de distância. O espectro pode ser observado na Figura 99, onde 4 sinais foram destacados através de linhas para identificar o sinal de hidrogênio e o carbono no qual ele está ligado. Podemos verificar que os sinais duplicados de hidrogênio destacados, e que foram discutidos anteriormente por estarem duplicados devido à presença de diastereoisômeros, pertencem, à princípio, ao mesmo carbono. Uma ampliação dos carbonos marcados no HSQC revela que 3 deles também estão duplicados, ou seja, a presença dos diastereoisômeros também pode ser evidenciada através do RMN de  $^{13}\text{C}$ .

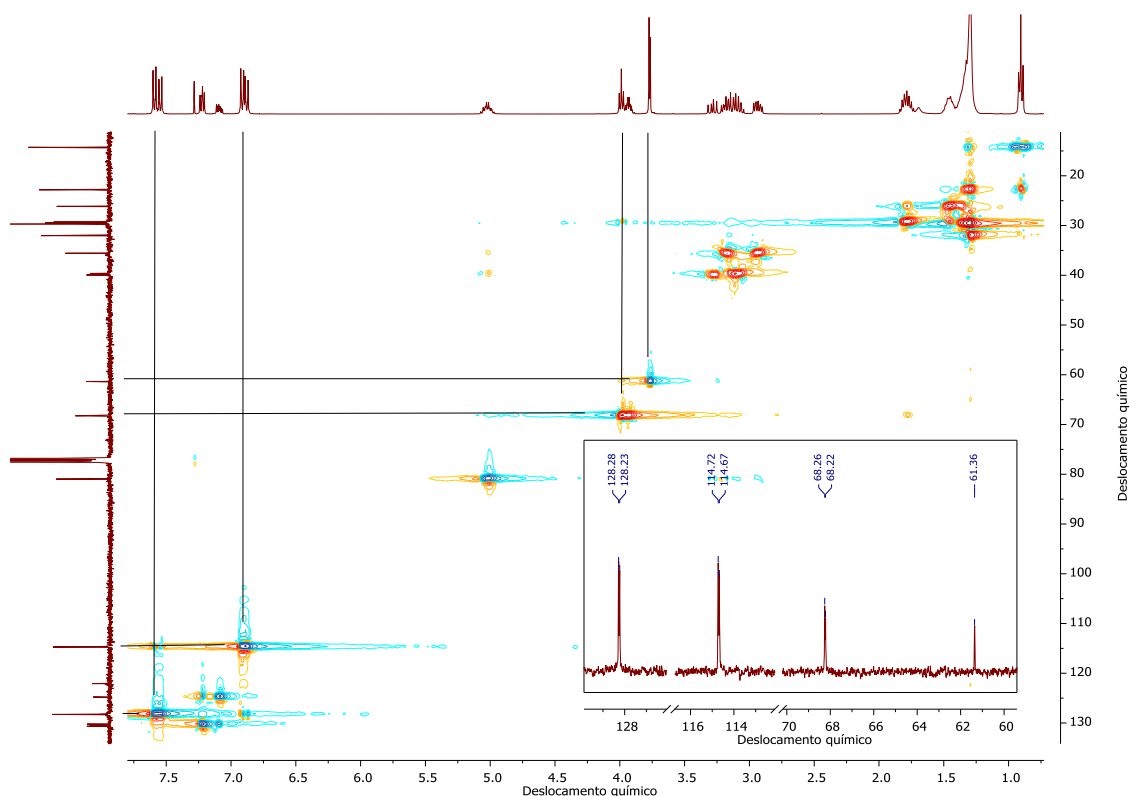
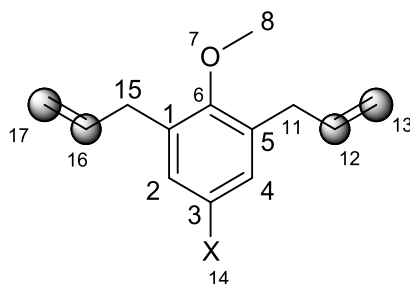


Figura 99. Espectro bidimensional HSQC com ampliação do  $^{13}\text{C}$  de sinais destacados para o bisaduto **5.19b** em  $\text{CDCl}_3$ .

Os valores teóricos de HOMO e LUMO dos intermediários **5.18a-b** também foram calculados, conforme Tabela 22. A diferença de energia do HOMO dos intermediários e LUMO do óxido de benzonitrila foi de 524 – 527  $\text{kJ mol}^{-1}$ , respectivamente. Apesar de valores de energia muito próximos, não foi obtido produto da reação com o intermediário **5.18a**, apenas com a bisalila **5.18b**.



Tabela 22. Energias dos materiais de partida **5.18a-b** e do óxido de benzonitrila.

Composto	Átomo	cHOMO	cLUMO	HOMO (kJ mol <sup>-1</sup> )	LUMO (kJ mol <sup>-1</sup> )
<b>5.18a</b>	C12	-0.03097	-0.15264		
	C13	-0.01388	0.03915		
	C16	-0.03604	0.09656	-621,078	-71,0398
	C17	-0.02150	-0.06989		
<b>5.18b</b>	C12	-0.03558	-0.15229		
	C13	-0.02029	0.03938		
	C16	-0.03873	0.11031	-624,473	-39,6682
	C17	-0.02979	-0.09056		
<b>PhC≡N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup></b>				-964,853	-96,485

Ao se investigar as temperaturas de transição das isoxazolinias obtidas, conforme Tabela 23 abaixo, pode-se notar um padrão onde sempre as moléculas contendo bromo possuem ponto de fusão mais alto do que suas análogas não bromadas. Os compostos **5.16b**, **5.17c** e **5.17e** são líquidos a temperatura ambiente. Os biadutos **5.17d** e **5.17f** também apresentam pontos de fusão menores do que o composto bromado **5.17a**, e entre eles o composto de maior massa molecular, o **5.17f** que contém 10 átomos de flúor, possui ponto de fusão maior. Dentre todas as isoxazolinias sintetizadas, apenas a **5.17b** apresentou mesofase, identificada como colunar. O composto funde a 87 °C e, ao resfriar, se mostra estável na mesofase. Esse efeito de estabilização, sem que ocorra cristalização mesmo em temperaturas negativas, é descrito na literatura como *supercooling*, como se o material congelasse nesta forma. A caracterização

completa dos cristais líquidos obtidos será feita no subitem 5.7. A maioria dos compostos isoxazolínicos não apresentou mesofase, o que pode ser entendido devido ao ângulo do anel isoxazolínico quebrar a planaridade do núcleo central. Além disso, as moléculas pequenas, sem cadeias laterais, também dificultam o surgimento de mesofase.

Tabela 23. Temperaturas de transição das isoxazolininas obtidas.

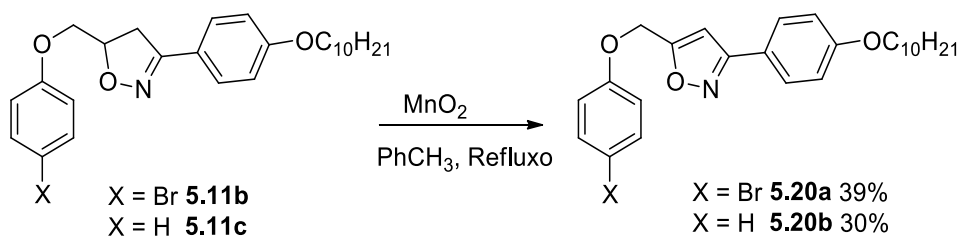
Composto	Temperaturas de transição
<b>5.11b</b>	Cr 125 °C Iso
<b>5.11c</b>	Cr 75 °C Iso
<b>5.16a</b>	Cr 75 – 80 °C Iso
<b>5.16b</b>	Líquido
<b>5.17a</b>	Cr 137 °C Iso
<b>5.17b</b>	Colunar 74 °C Iso
<b>5.17c</b>	Líquido
<b>5.17d</b>	Cr 102 °C Iso
<b>5.17e</b>	Líquido
<b>5.17f</b>	Cr 127 °C Iso
<b>5.19b</b>	Cr 110 °C Iso

## 5.6 Reação de Oxidação e Caracterização dos compostos 5.21-5.23

A reação de oxidação é a última etapa de transformação das isoxazolininas para isoxazóis, objetivando a formação de moléculas mais anisotrópicas. Essa etapa visa a aromatização e, logo, a planaridade dos anéis heterocíclicos para maior possibilidade de formação de mesofases. O Esquema 37 descreve a reação de oxidação do núcleo isoxazolina para o isoxazol. A reação de oxidação foi realizada através da adição de dióxido de manganês, sob refluxo de tolueno com remoção de

água com o auxílio de Dean-Stark. Os compostos foram purificados através de coluna cromatográfica com sílica gel em eluente hexano/acetato de etila.

Os primeiros compostos oxidados foram os monoadutos **5.11b-c** para os respectivos isoxazóis **5.20a-b**. Os rendimentos obtidos ficaram entre 30 – 39 %.



Esquema 37. Reação de oxidação das isoxazolininas **5.11b-c** aos isoxazóis **5.20a-b**.

O espectro de RMN na Figura 100 do isoxazol **5.20b**, usado como exemplo, evidencia a formação do composto. O simpleto em 6,59 ppm com integração para 1 hidrogênio é referente ao hidrogênio do anel isoxazol. Outro simpleto em 5,20 ppm mas com integração para 2 hidrogênios, representa os hidrogênios metilênicos vizinhos ao anel isoxazol e ao oxigênio. Os hidrogênios ligados aos dois anéis aromáticos aparecem entre 6,75 e 8,0 ppm. Já o tripleto em 3,99 ppm e os multipletos abaixo de 2,0 ppm pertencem à cadeia alquílica.

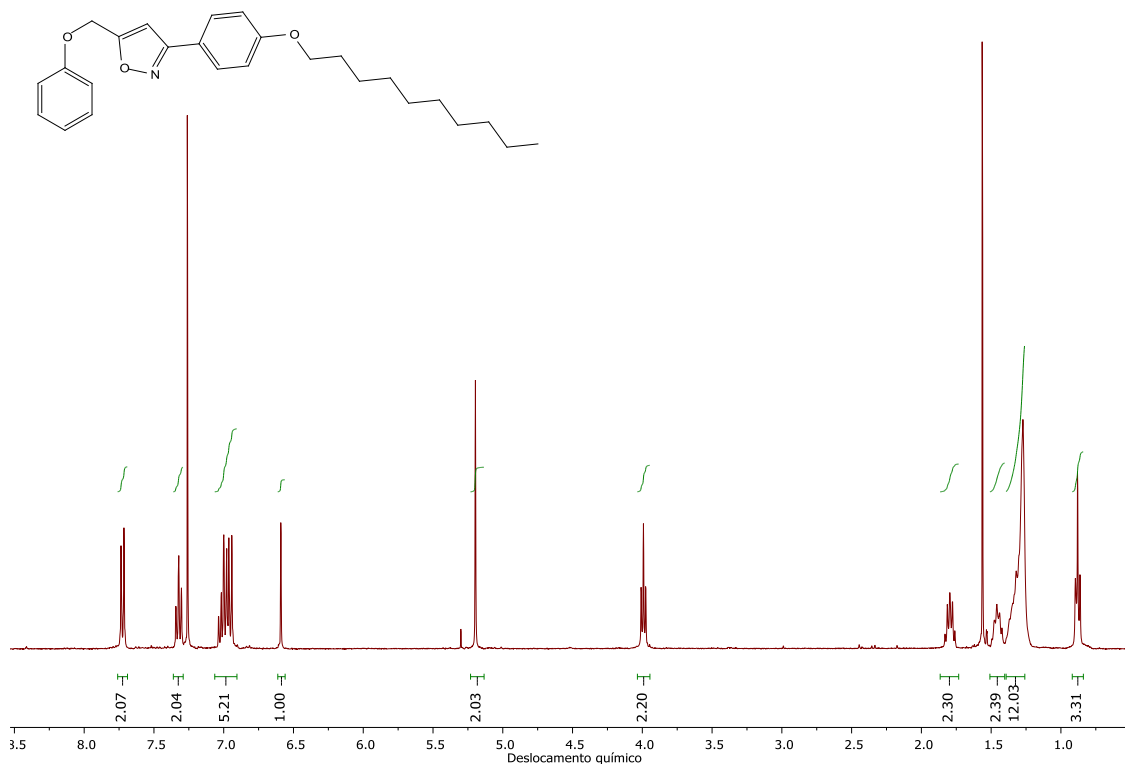
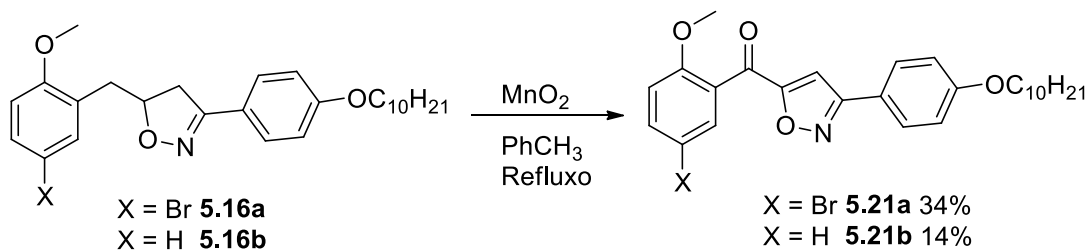


Figura 100. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.20b** em  $\text{CDCl}_3$ .

A oxidação dos monoadutos **5.16a-b** discutida no Esquema 38 levou a dupla oxidação do anel isoxazolina e do átomo de carbono vizinho ao grupo fenila. Os rendimentos para **5.21a-b** foram de 34 e 14 %, respectivamente. O reagente oxidante, dióxido de manganês(IV), sempre é adicionado em excesso nessa reação, o que fez com que outras oxidações em paralelo ocorressem. O grupo metilênico, vizinho ao isoxazol e a fenila, foi oxidado formando um grupo carbonila. Essa oxidação foi comprovada através dos espectros de RMN de hidrogênio e carbono e por espectrometria de massas de alta resolução.



Esquema 38. Reação de oxidação das isoxazolininas **5.16a-b** aos isoxazóis **5.21a-b**.

A Figura 101 mostra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o isoxazol **5.21b**. O simpleto pertencente ao heterociclo isoxazol aparece mais desblindado do que o que seria esperado, em 7,12 ppm, devido à proximidade com o grupo carbonila que é retirador de elétrons por ressonância. Os hidrogênios ligados a sistemas aromáticos aparecem entre 6,75 e 8,0 ppm. O tripleto em 3,99 ppm e os multipletos abaixo de 2,0 ppm pertencem à cadeia alquílica. O simpleto em 3,81 ppm, com integração para 3 hidrogênios, é referente aos hidrogênios do grupo metila ligado ao oxigênio. No espectro aqui mostrado não foi identificado o sinal dos átomos de hidrogênio metilênicos do grupo benzílico, caso este não tivesse sido oxidado.

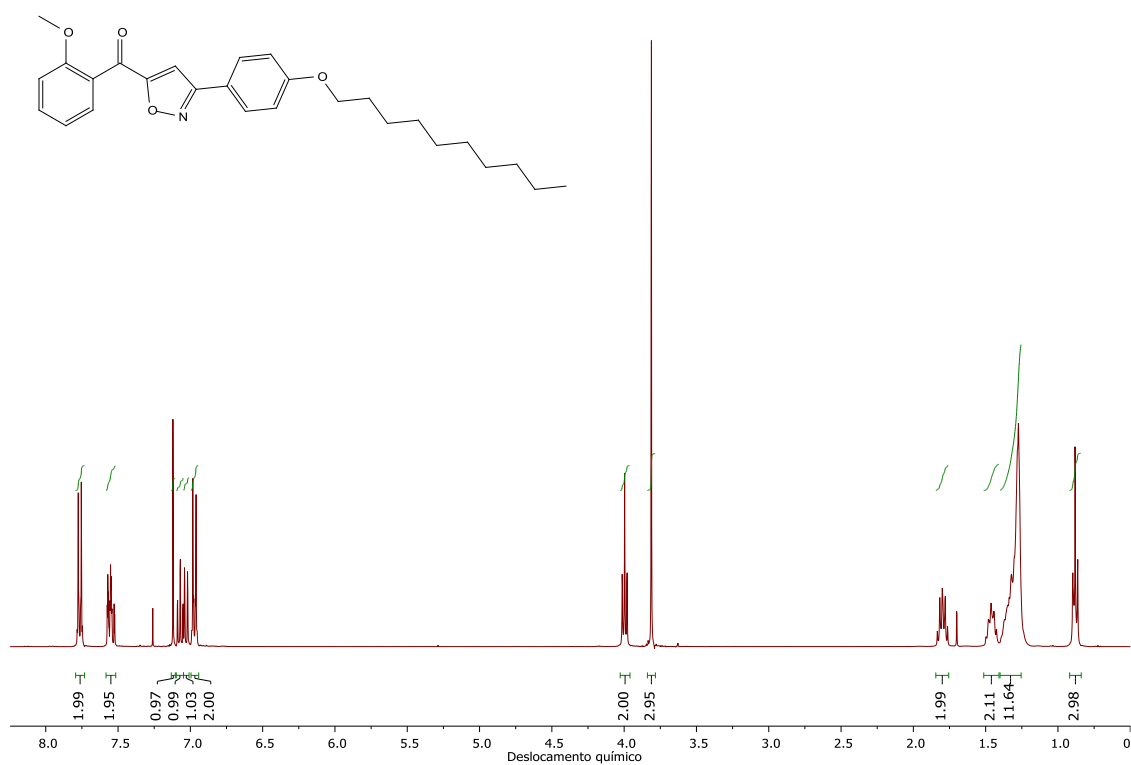


Figura 101. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.21b** em  $\text{CDCl}_3$ .

O espectro de  $^{13}\text{C}$  nos evidencia ainda mais a oxidação do grupo metilênico a carbonila, na Figura 102, devido ao carbono carbonílico aparecer tipicamente mais desblindado, neste caso em 182 ppm. Foi realizada uma simulação no programa MestReNova 12.0 para fins de comparação com o espectro de carbono do

composto **5.21b**. É possível inferir que o carbono carbonílico é o sinal em 182 ppm, marcado como C19.

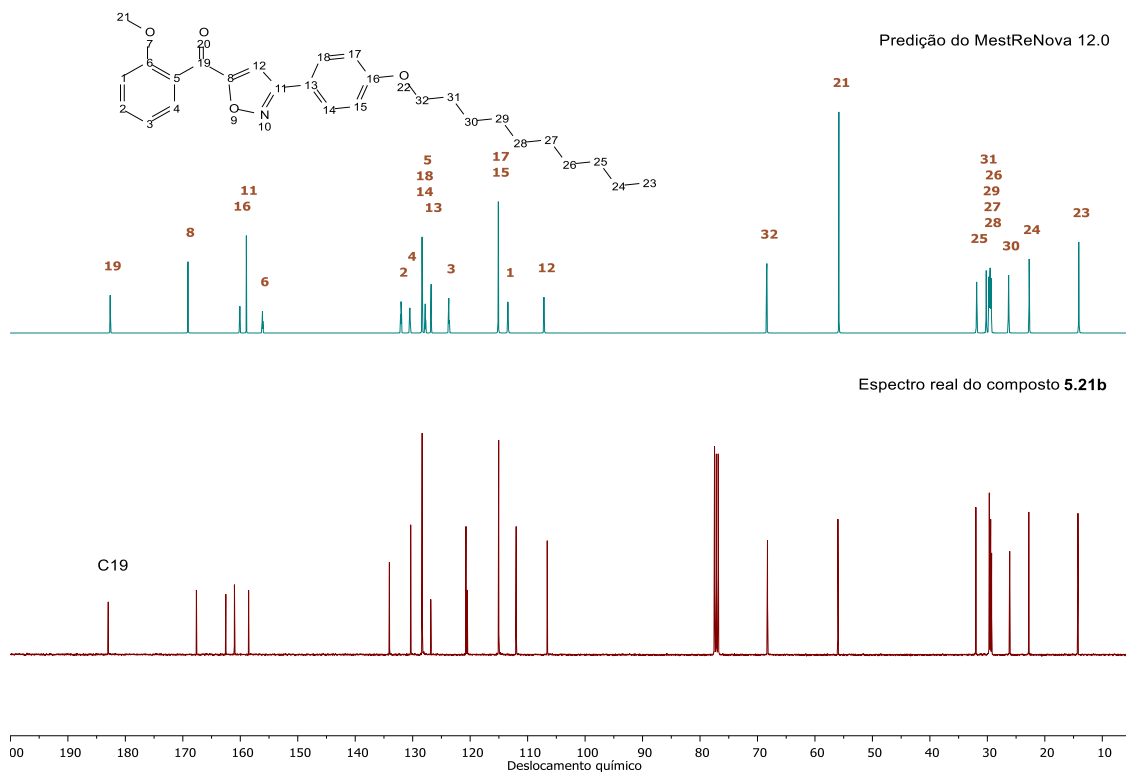
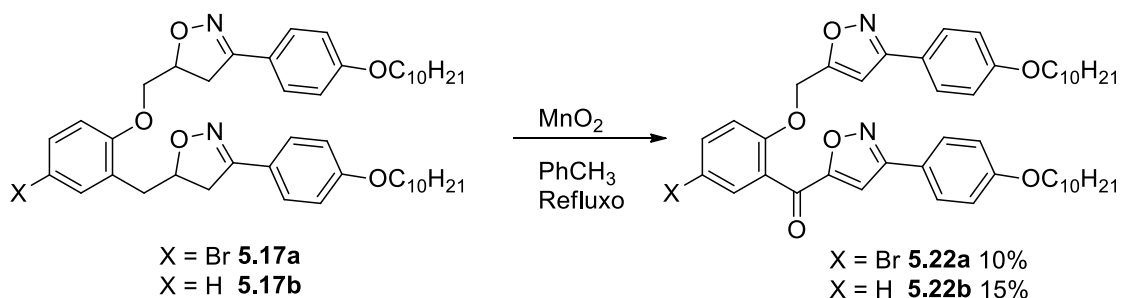


Figura 102. Comparação dos espectros de RMN de <sup>13</sup>C do composto **5.21b** por simulação e em CDCl<sub>3</sub>.

Assim, os resultados da oxidação de **5.11a-b** e de **5.16a-b** podem ser confrontados na reação de oxidação de **5.17a-b**, os quais apresentam simultaneamente os dois átomos de carbono metilênicos vizinhos ao átomo de oxigênio e ao anel aromático. A seguir os biadutos **5.17a-b** foram submetidos a oxidação, como mostra o Esquema 39. Os rendimentos foram baixos, com valores de 10 e 15%. Foi observada dificuldade da reação de oxidação, que foi acompanhada por CCD (cromatografia de camada delgada). Essa reação ficou em andamento por um tempo mais prolongado, de 3 a 5 dias. Provavelmente a dificuldade em oxidar dois heterociclos e não apenas um, fez com que o rendimento diminuísse. A purificação com coluna cromatográfica de sílica gel também foi sempre necessária para remover material de partida. Neste caso, foi notado a oxidação de apenas um grupo metilênico para carbonila. Como os compostos **5.20a-b** não apresentaram essa oxidação em paralelo e os compostos

**5.21a-b** apresentaram, acreditou-se que o grupo metilênico que foi oxidado a carbonila dos compostos **5.22a-b** tenha sido o vizinho a fenila e ao isoxazol, o que ficou comprovado por RMN de  $^{13}\text{C}$  e HSQC.



Esquema 39. Reação de oxidação das isoxazolininas **5.17a-b** aos isoxazóis **5.22a-b**.

É possível observar no espectro de RMN na Figura 103 os sinais de hidrogênio do composto **5.22a**. Os sinais dos hidrogênios ligados a sistemas aromáticos estão entre 6,25 e 8,0 ppm, somando um total de 13 hidrogênios, com destaque para os dois simpletos em 7,18 e 6,32 ppm referentes aos hidrogênios dos anéis isoxazóis. O simpleto em 5,19 ppm com integração para 2 hidrogênios corresponde ao grupo metilênico vizinho ao isoxazol e ao oxigênio, exatamente como descrito para o composto **5.20b**. O multiplete em 3,96 ppm e os outros sinais na região de 2,0 – 0,5 ppm são referentes às cadeias alquílicas.

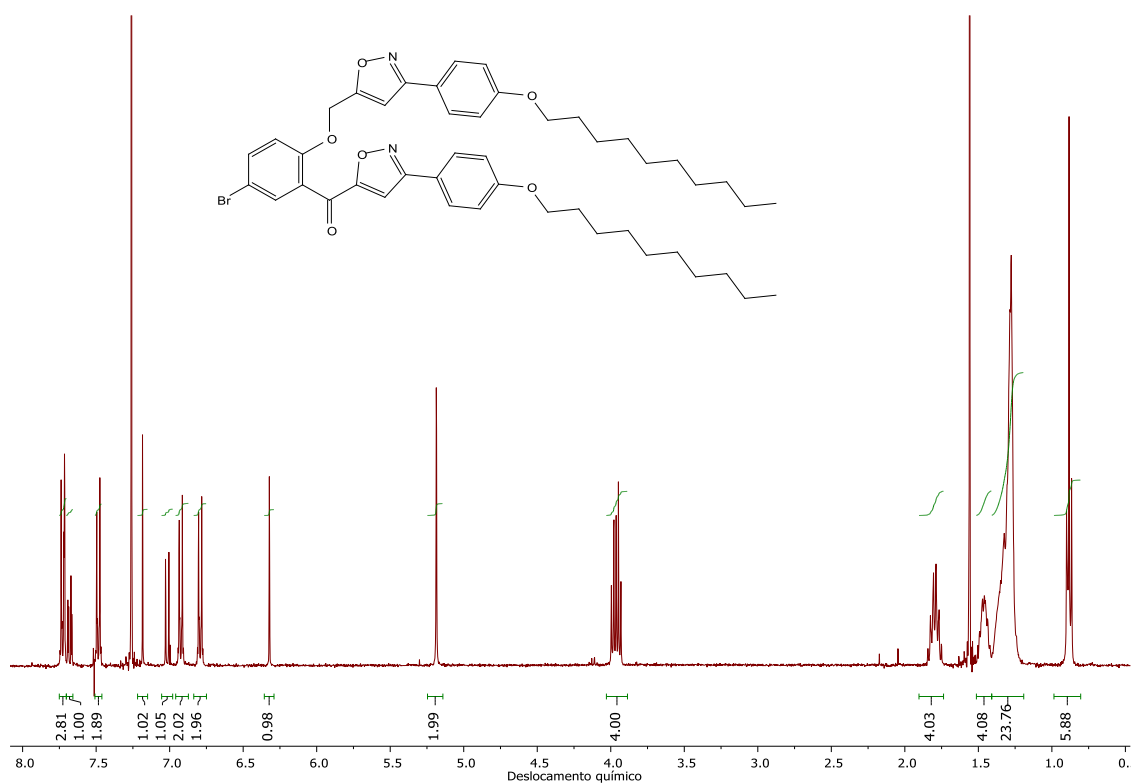


Figura 103. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.22a** em  $\text{CDCl}_3$ .

Os sinais de carbono do isoxazol **5.22a** no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da Figura 104 confirmam a presença de apenas um carbono carbonílico em 181 ppm, marcado como C21. O carbono metilênico não oxidado, marcado como C9, aparece em 62 ppm, esse deslocamento do C9 é devido a presença do heteroátomo oxigênio vizinho. A ampliação do HSQC no canto superior direito confirma que o C9 em 62 ppm está ligado aos hidrogênios que se apresentam como um simpleto em 5,19 ppm. Vemos ainda na ampliação do HSQC, os sinais dos hidrogênios dos isoxazóis ligados aos seus respectivos carbonos, o simpleto em 6,32 ppm ligado ao C26 em 101 ppm, e o simpleto em 7,18 ppm ligado ao C14 em 106 ppm.



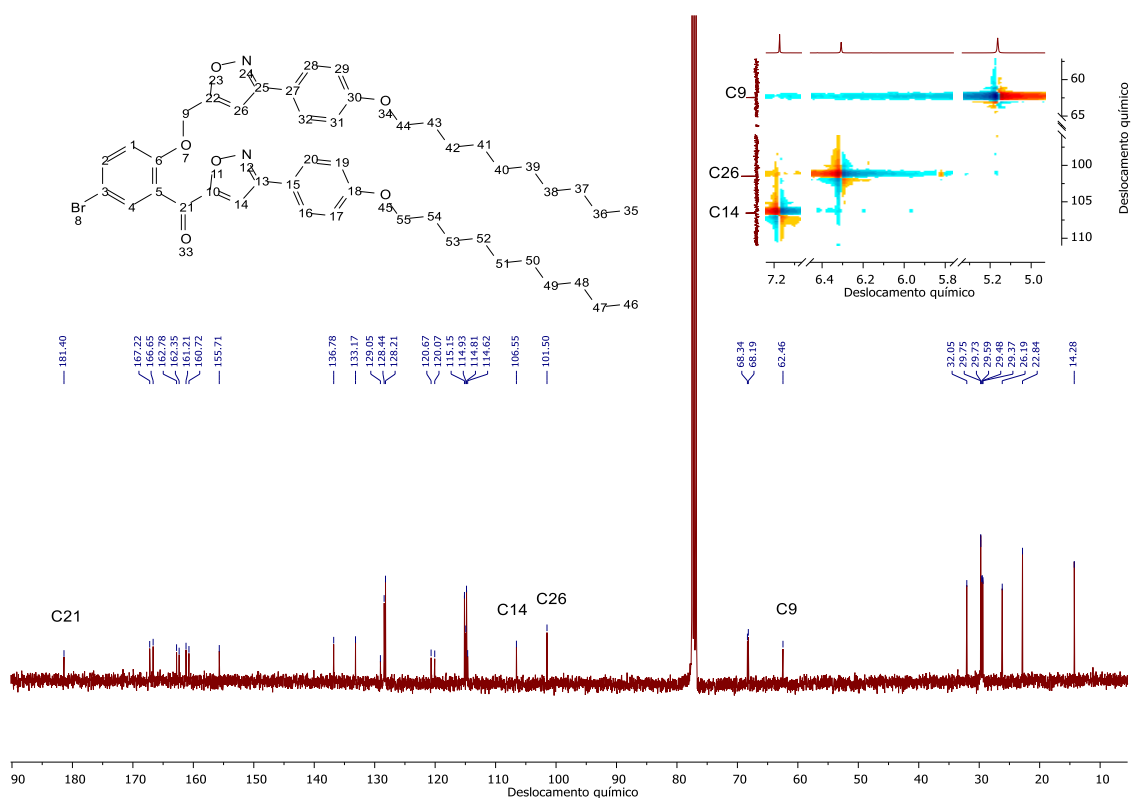
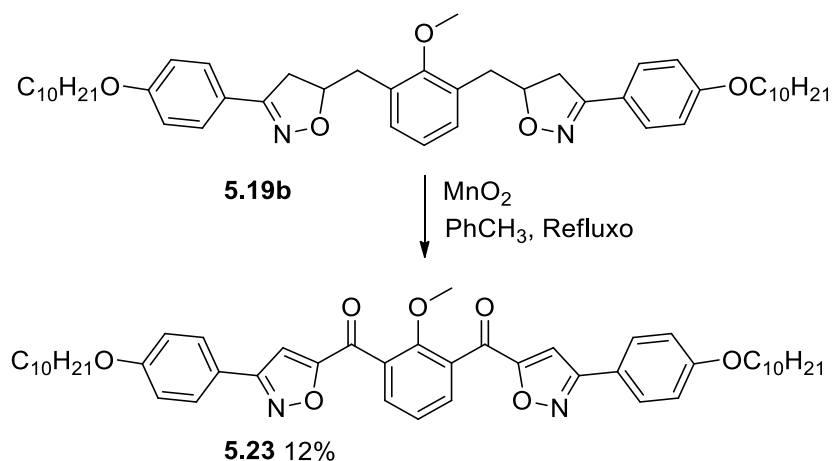


Figura 104. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **5.22a** em CDCl<sub>3</sub>.

A última reação de oxidação foi realizada no composto **5.19b** para a formação do isoxazol **5.23**. O Esquema 40 mostra a reação com rendimento de 12 %. Após os resultados anteriores, já era esperado que ocorresse além da oxidação dos anéis isoxazolina para isoxazol, a oxidação de ambos os grupos metilênicos vizinhos ao anel fenil central e aos heterociclos isoxazóis, formando duas carbonilas.



Esquema 40. Reação de oxidação da isoxazolina **5.19b** ao isoxazol **5.23**.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do isoxazol **5.23** estão mostrados na Figura 105. É importante destacar que o simpleto referente ao hidrogênio do heterociclo isoxazol aparece desblindado, como já visto para o isoxazol **5.21b** na Figura 101. Aqui ele aparece junto com o sinal de resíduo de clorofórmio em 7,26 ppm. Também destaca-se o sinal em 181 ppm, no espectro de carbono, referente ao carbono carbonílico, comprovando sua oxidação. Como a molécula possui um plano de simetria, os sinais dos carbonos das duas carbonilas estão sobrepostos, aparecendo apenas um sinal em 181 ppm. O sinal em 64 ppm é referente ao carbono do grupo metila ligada ao oxigênio. Apesar da purificação do composto com coluna cromatográfica de sílica gel e da confirmação de sua massa por espectrometria de massas de alta resolução, alguns sinais de impurezas aparecem nos espectros de RMN.

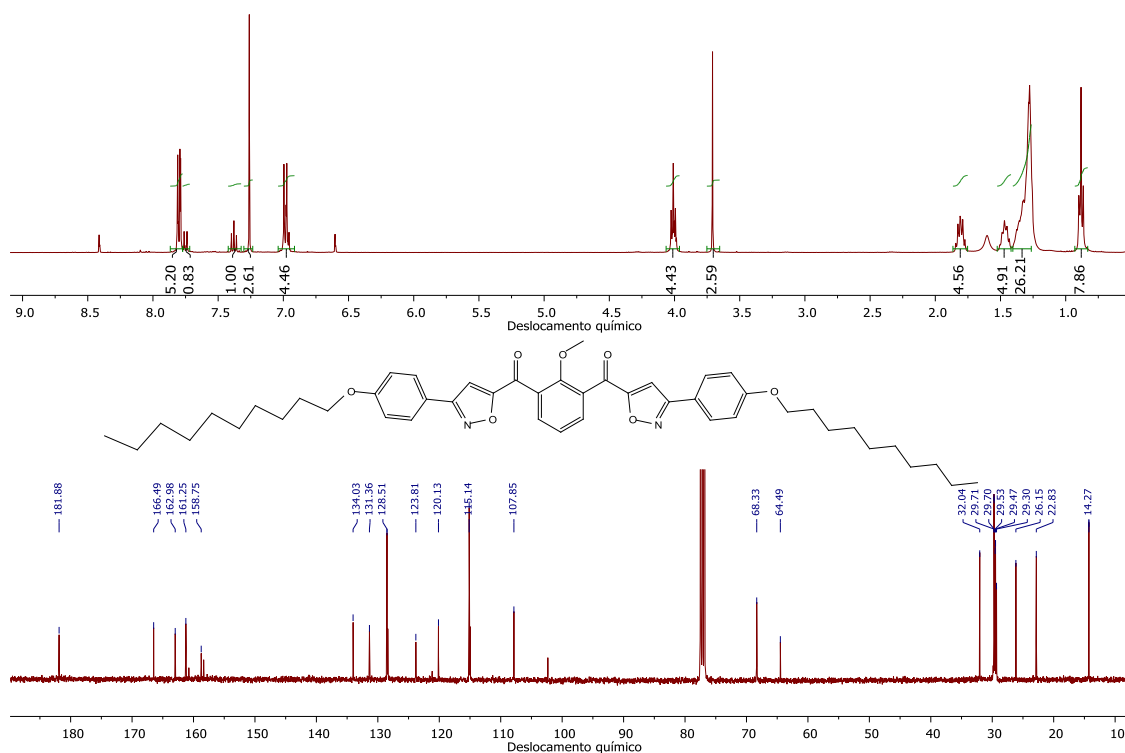
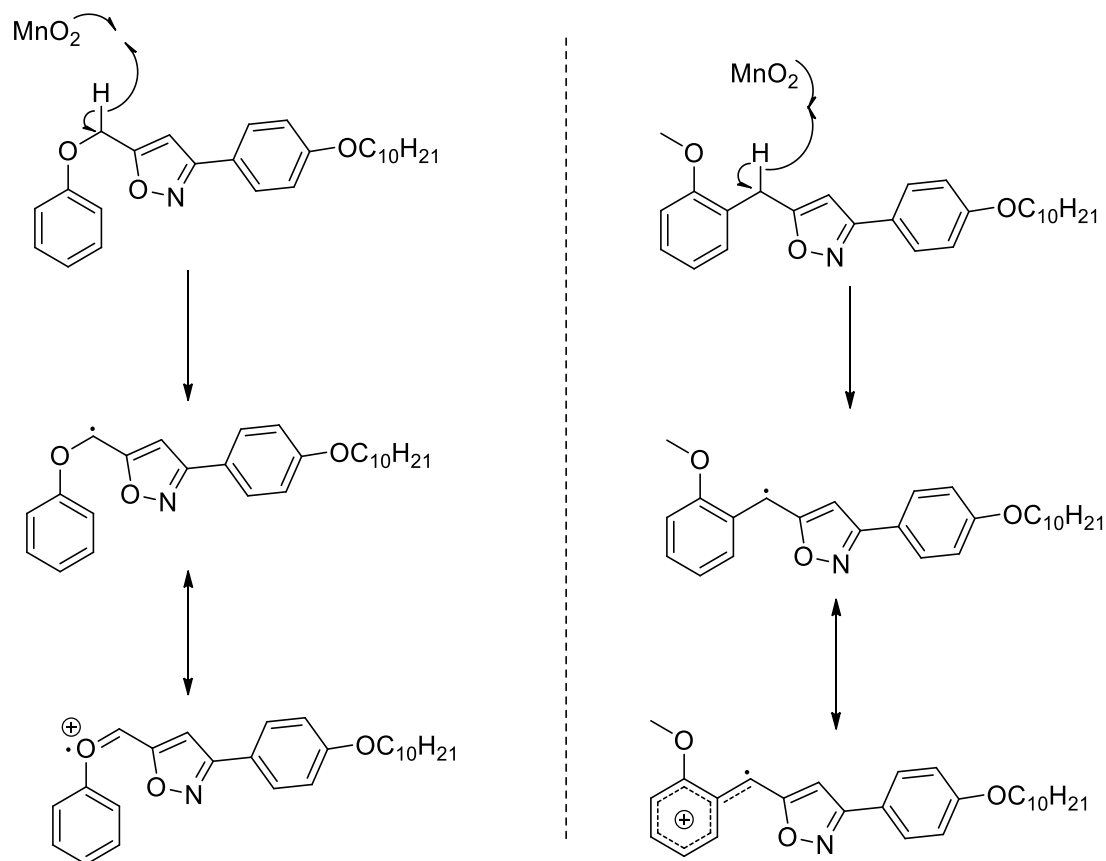


Figura 105. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **5.23** em  $\text{CDCl}_3$ .

Como já mencionado anteriormente, a reação de oxidação obteve alguns resultados inesperados. Além de oxidar o heterociclo, em alguns casos um grupo metilênico também foi oxidado a carbonila. Porém, isso só ocorreu quando o grupo metilênico em questão era vizinho ao grupo fenila. Já quando o metileno era vizinho a um oxigênio, a oxidação a carbonila não ocorreu. Dessa forma, todos os compostos provenientes do rearranjo sigmatrópico, ao sofrerem oxidação, tiveram os grupos metilênicos oxidados a carbonila.

Tentou-se racionalizar um mecanismo pelo qual essa oxidação a carbonila estivesse acontecendo. Isso porque é difícil explicar o motivo pelo qual compostos aparentemente semelhantes possuem diferentes reatividades. Como a reação de oxidação com dióxido de manganês é radicalar, conforme fontes da literatura,<sup>79</sup> pensou-se em procurar uma resposta observando os possíveis intermediários radicalares. No Esquema 41 abaixo, tem-se uma proposta de formação de intermediários radicalares, onde o dióxido de manganês poderia abstrair um próton metilênico, formando o radical correspondente. Em ambos os casos

ocorreria uma estabilização por ressonância, tanto com o grupo fenila quanto com o oxigênio. Devido à boa estabilidade dos dois intermediários, acredita-se que a reação poderia ocorrer nos dois casos, levando a formação dos produtos carbonilados – o que não é observado experimentalmente. Desta forma, pode-se concluir que o radical estabilizado pelo anel benzênico é mais propenso a reação de oxidação do que aquele formado e estabilizado pelo átomo de oxigênio.



Esquema 41. Proposta de formação de intermediários radicalares.

Outra possibilidade foi que, em ambos os casos haveria a formação dos produtos carbonilados, mas os produtos do tipo “ésteres” poderiam ser instáveis e hidrolisar. Seus subprodutos talvez não estivessem sendo observados ao final da purificação. Porém, verificando um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de reação do composto **5.20b**, na Figura 106, é observado apenas os sinais referentes ao produto e ao material de partida, sem a presença de outros subprodutos, como estimado acima. Essa questão de quimiosseletividade permanece em aberto e será alvo de futuras pesquisas para a sua elucidação mecanística.

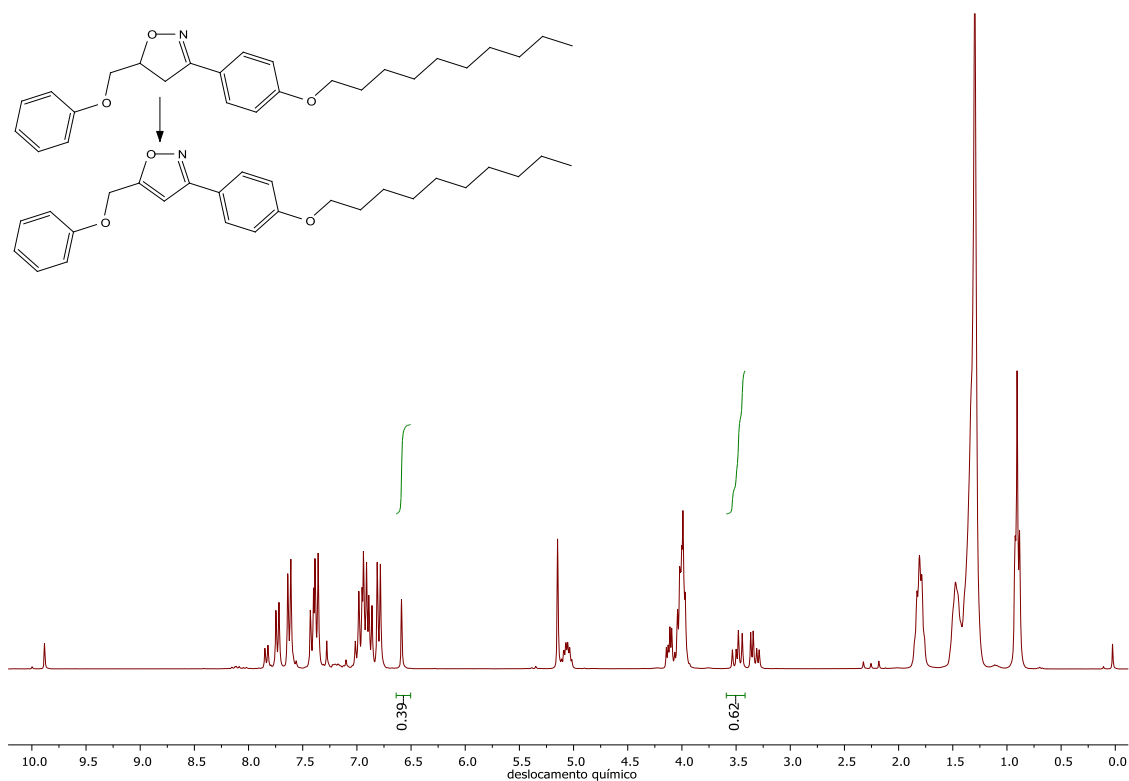


Figura 106. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bruto de reação na síntese do composto **5.20b**.

Ao integrar, ainda na Figura 106, o sinal referente a isoxazolina e ao isoxazol, podemos observar uma proporção de, aproximadamente, 6:4. Esse valor mostra concordância com o rendimento do composto, que foi de 39%. O simpleto de baixa intensidade próximo a 10 ppm, é atribuído a uma pequena parte de tolueno, usado como solvente na reação, que foi oxidado a ácido benzóico.

Os pontos de fusão dos isoxazóis foram investigados através de MOLP, a fim de se observar se alguma molécula apresentava mesofase. Na Tabela 24 abaixo, pode-se observar os valores obtidos. Os compostos **5.20a** e **5.22a** apresentaram mesofase esmétrico A. Pode-se perceber que ambas as moléculas mesogênicas possuem o átomo de bromo, assim a presença dele pode ter favorecido o surgimento das mesofases. Enquanto que o composto **5.20a** é monotrópico, ou seja, a mesofase só é observada durante o processo de resfriamento do material, o composto **5.22a** é enantiotrópico, isto é, a mesofase aparece tanto no aquecimento quanto no resfriamento.

Tabela 24. Temperaturas de transição dos isoxazóis obtidos.

Composto	Temperaturas de transição
<b>5.20a</b>	Cr 115 °C Iso Iso 109 °C SmA 90 °C Cr
<b>5.20b</b>	Cr 81 °C Iso
<b>5.21a</b>	Cr 82 °C Iso
<b>5.21b</b>	Cr 69 °C Iso
<b>5.22a</b>	Iso 167 °C SmA 96 °C Cr
<b>5.22b</b>	Cr 110 °C Iso
<b>5.23b</b>	Cr 100 °C Iso

### 5.7 Caracterização dos mesógenos 5.17b, 5.20a e 5.22a

Considerando que do total de 18 compostos finais sintetizados apenas 3 deles, **5.17b**, **5.20a** e **5.22a**, apresentaram propriedades líquido cristalinos. Como descrito na Tabela 23, o composto **5.17b** apresentou mesofase com fusão em 74 °C. A imagem na Figura 107, mostrando a textura observada através do MOLP para o composto **5.17b**, sugere se tratar de uma mesofase colunar, em virtude das formas em leque e das esferulítas presentes na imagem. Porém é necessária caracterização mais aprofundada para confirmar a simetria do material.

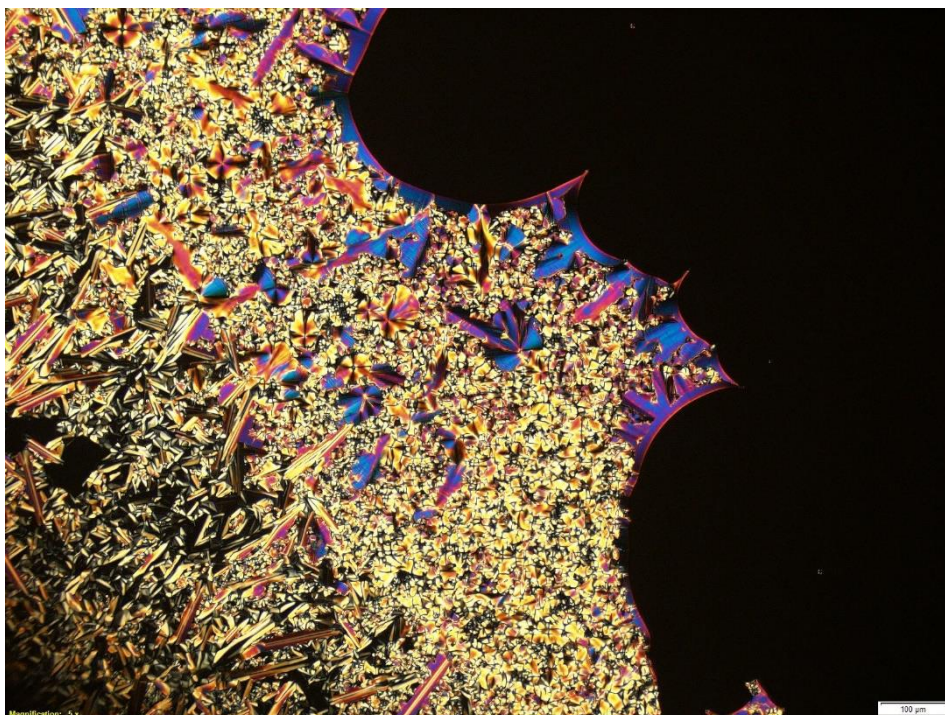


Figura 107. Textura observada por MOLP do composto **5.17b**.

A confirmação da mesofase normalmente é realizada através das técnicas de difração de raio-X, que revela a organização entre as moléculas, e de DSC, que mostra a capacidade calorífica nas transições de fase. O termograma de DSC do composto **5.17b** está apresentado na Figura 108, e mostra em cinza o primeiro ciclo de aquecimento e resfriamento. Durante o primeiro ciclo, no aquecimento do estado sólido para o líquido, o pico de fusão tem-se a quebra da história térmica. O segundo ciclo é utilizado para extrair as temperaturas de transição e as respectivas energias de entalpia e entropia. Assim, o segundo ciclo mostra a transição entre a mesofase colunar para o líquido isotrópico em 74,25 °C, com entalpia de 2,9 kcal/mol e entropia de 8,35 cal/mol.K. O termograma foi realizado até temperaturas negativas, de - 50 °C, para tentar identificar um ponto de cristalização, porém a mesofase se manteve estável.

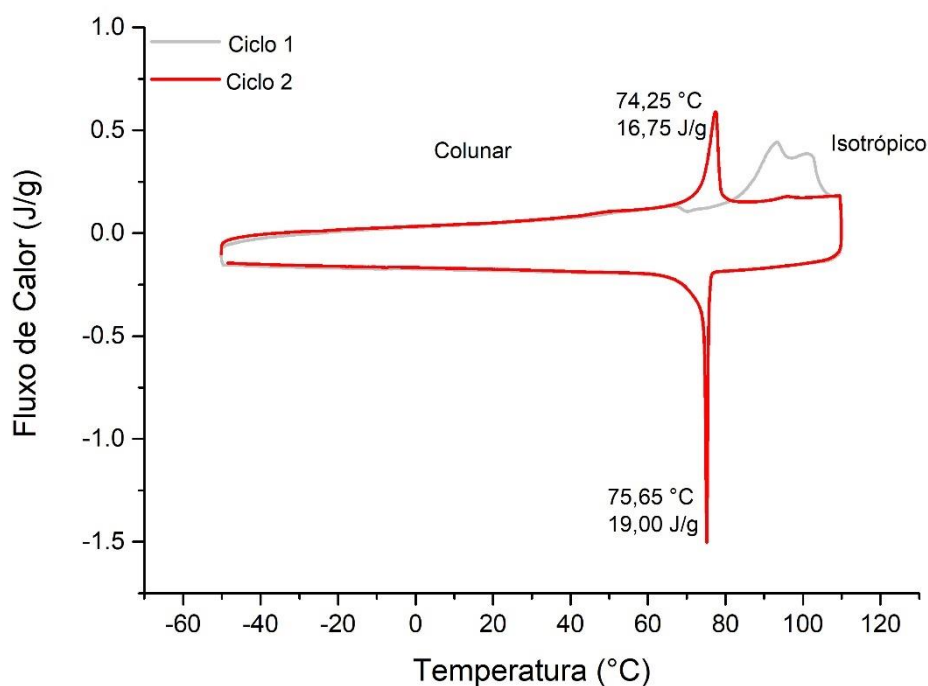


Figura 108. Termograma de DSC do composto **5.17b**.

Para comprovação da mesofase colunar para o composto **5.17b**, buscou-se utilizar SAXS e WAXS para obter a melhor identificação de fase e para calcular os parâmetros de rede. Os experimentos de espalhamento de raio-X com a amostra **5.17b** revelou a presença de múltiplos picos em baixo ângulo. Pode-se perceber na Figura 109 dois círculos intensos e outro pouco intenso no centro, melhor identificados no *frame*, como os sinais abaixo de  $0,5 \text{ \AA}^{-1}$ . Na ampliação observamos dois picos de menor intensidade na região de baixo ângulo. Contudo, como a amostra não estava alinhada e na prática não são observadas todas as reflexões, a indexação dos picos é difícil. O padrão observado é, em última instância, não compatível com uma mesofase colunar hexagonal devido à presença de dois picos espacialmente próximos em baixo ângulo. Na região de alto ângulo, próximo a  $1,5 \text{ \AA}^{-1}$ , é observado um único pico intenso, considerado como (001), em 1,45 ângstroms.



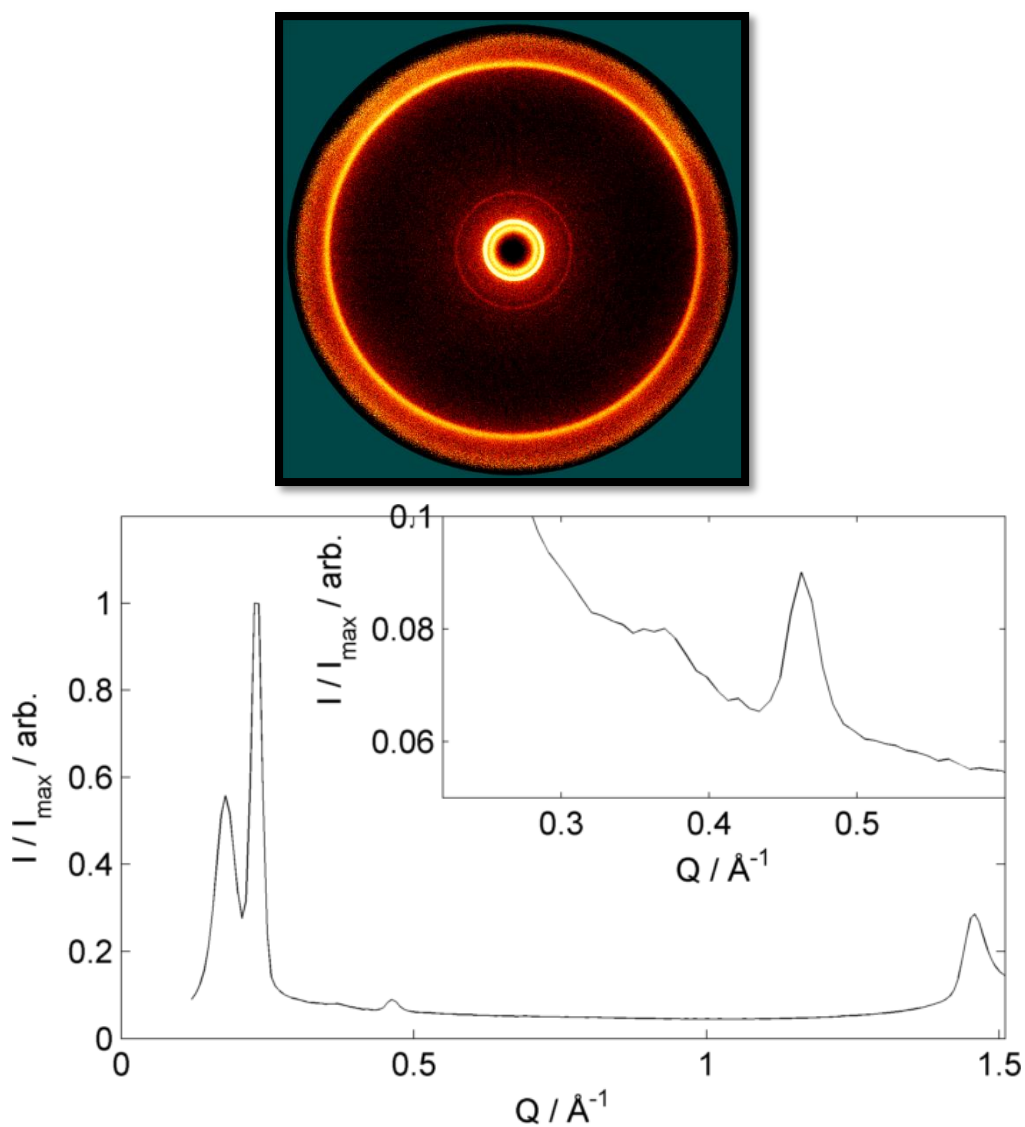


Figura 109. Raio-X da intensidade ( $I/I_{\max}$ ) em função de  $Q$  ( $\text{\AA}^{-1}$ ) para **5.17b** na temperatura de 80 °C.

A Tabela 25 compila os valores observados pelo raio-X do composto **5.17b**. Através dos valores de  $Q$  observados, atribuiu-se a indexação e foi possível calcular os parâmetros de simetria  $a$ ,  $b$  e  $c$ . Conforme literatura, o arranjo colunar retangular pode apresentar 3 simetrias, a  $P2_1/a$ ,  $P2/a$  e  $C2/m$ .<sup>32</sup> Os valores calculados de  $Q$  fecham com os dados experimentais ao se calcular utilizando a simetria  $P2/a$ , trazendo maior confiabilidade ao arranjo proposto.

Tabela 25. Resultados de Raio-X para o composto **5.17b**.

$Q_{\text{obs}} / \text{Å}^{-1}$	Fase e simetria	$Hk$	$Q_{\text{calc}} / \text{Å}^{-1}$	Parâmetros
0,1799		110	0,178	$a = 34,6 \text{ Å}$
0,2277		200	0,228	$b = 44,9 \text{ Å}$
0,3699	$\text{Col}_r$	210	0,370	$c = 4,3 \text{ Å}$
0,4552	$P2/a$	300	0,455	$S = 1556 \text{ Å}^2$
1,458		001	-	

$Q_{\text{obs}}$  e  $Q_{\text{calc}}$  são os valores observado e calculado de  $Q$ , o último calculado de  $1/d_{hk} = \sqrt{\frac{h^2}{a^2} + \frac{k^2}{b^2} + \frac{l^2}{c^2}}$  para, então, obter os parâmetros  $a$ ,  $b$  e  $c$ .  $S$  é a área, *i.e.*  $a \times b$ .

Na literatura, o aparecimento de duas reflexões na região de baixo ângulo é atribuído a mesofase colunar retangular.<sup>147</sup> Já na região de alto ângulo, a reflexão (001) indica a distância média entre os discos, além de mostrar a existência de periodicidade no empacotamento intramolecular.<sup>148</sup>

Os dois isoxazóis **5.20a** e **5.22a** com propriedades de cristal líquido mostraram mesofase esmétrico A com textura focal cônica, identificada ao se observar por microscopia óptica de luz polarizada (MOLP). Na Figura 110 a esquerda, é mostrado o momento de transição em 112 °C do líquido isotrópico, em negro, para a mesofase esmétrico A do composto **5.20a**. Na mesma imagem, a direita, é mostrada também a textura focal cônica, mas apresentada pelo composto **5.22a** a 150 °C.

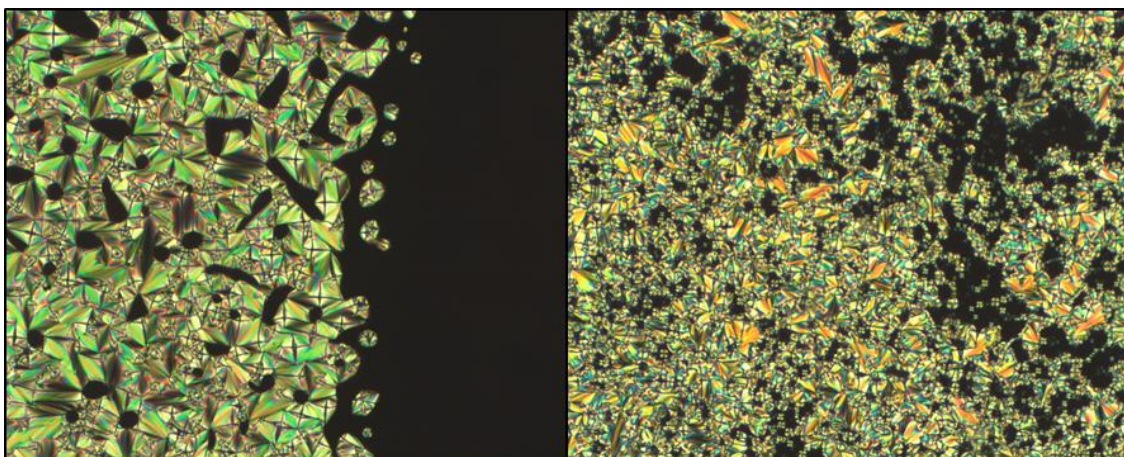


Figura 110. Textura focal cônica observada por MOLP para os compostos **5.20a** e **5.22a** na mesofase SmA.

Foram realizadas análises térmicas para verificar as entalpias e entropias de transição para ambos isoxazóis. Os termogramas de DSC estão mostrados na Figura 111, onde é possível verificar a natureza monotrópica do composto **5.20a** e a enantiotrópica do composto **5.22a**. Para o primeiro, a mesofase só é observada durante o resfriamento, com pequena faixa de existência. Do contrário, para o segundo mesógeno a mesofase esmétrico A é observada tanto no aquecimento quanto no resfriamento, com um aumento de sua faixa de existência.

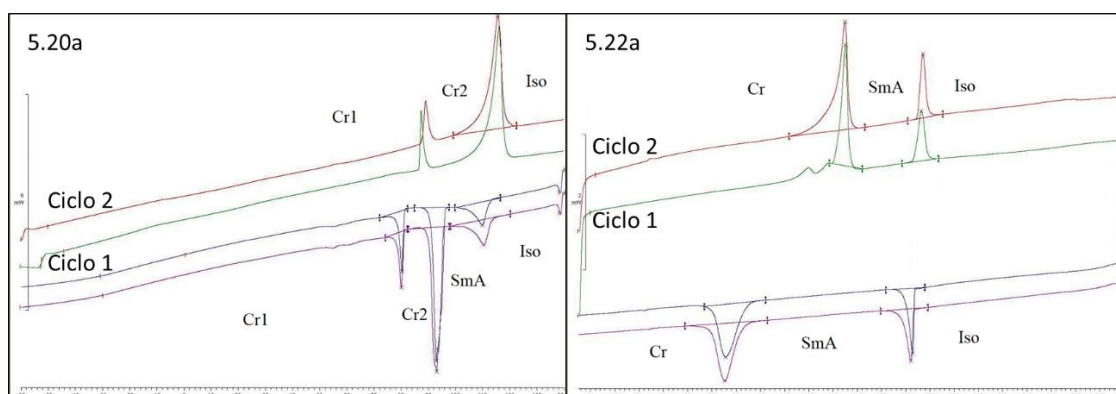


Figura 111. Termogramas de DSC para os compostos **5.20a** e **5.22a**.

Os valores de temperatura, entalpia e entropia dos mesógenos **5.20a** e **5.22a** estão tabeladas abaixo. Na Tabela 26 temos os valores no aquecimento, seguido dos valores no resfriamento. Os valores encontrados de entalpias entre

1,45 kcal.mol<sup>-1</sup> e 2,79 kcal.mol<sup>-1</sup> são típicos para uma transição de segunda ordem como a de um líquido isotrópico para mesofase esmético A. As transições entre a mesofase para fase cristalina possuem valores de entalpias maiores devido mudança que ocorre no arranjo das moléculas.

Tabela 26. Temperaturas, entalpias e entropias de transição no aquecimento e resfriamento para os compostos **5.20a** e **5.22a**.

	Temperatura em °C (entalpia kcal.mol <sup>-1</sup> )[entropia cal.mol <sup>-1</sup> .K <sup>-1</sup> ]
<b>5.20a</b>	Cr 110,8 °C (6,48) [16,87] Iso
	Iso 112,6 °C (5,44) [14,72] SmA 96,5 °C (1,45) [3,76] Cr
<b>5.22a</b>	Cr 130,35 °C (10,30) [25,54] SmA 164,09 °C (2,86) [6,55] Iso
	Iso 163,33 °C (7,49) [20,49] SmA 92,8 °C (2,79) [6,40] Cr

Análises de difração de raio-X também foram realizadas para confirmar as mesofases e obter outros dados, como o tamanho da camada lamelar. Devido à natureza monotrópica do composto **5.20a** e sua pequena faixa de existência da mesofase, foi possível obter apenas um *frame* de espalhamento de raio-X a baixo ângulo (SAXS). Ainda assim os dados foram suficientes para a confirmação da mesofaseesmético A. Na Figura 112, na região de baixo ângulo observam-se os picos 100 e 200 em 0,14 Å<sup>-1</sup> e 0,28 Å<sup>-1</sup>, caracterizando um espaçamento da camada de 44,9 Å. Na região de alto ângulo é observado um halo difuso, o que corresponde a uma média da separação lateral molecular.

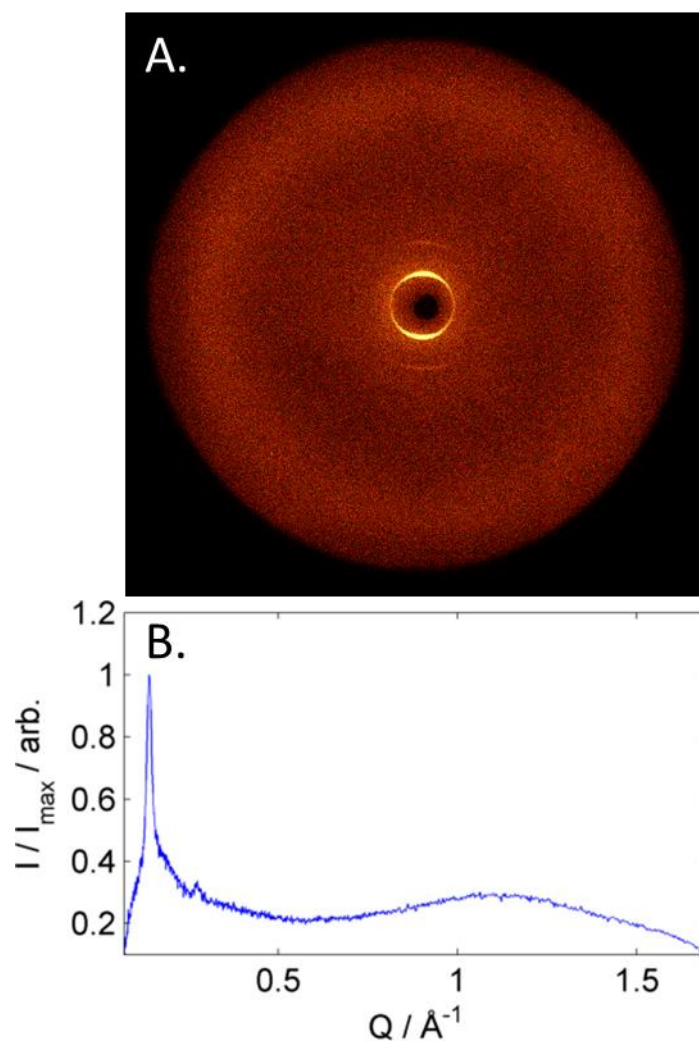


Figura 112. A. Padrão 2D de SAXS da amostra **5.20a** parcialmente alinhada a 101 °C; B. Gráfico da intensidade ( $I / I_{\max}$ ) versus  $Q$  ( $\text{\AA}^{-1}$ ) na mesma temperatura.

O SAXS também foi utilizado para medir o espaçamento de camada do composto **5.22a**, devido à mesofase enantiotrópica deste material, foi mais simples realizar o estudo. Foi possível realizar a difração de raio-X em todo intervalo de temperatura com mesofase existente. Assim, conforme Figura 113, é possível afirmar que o espaçamento da camada não varia com a temperatura. O tamanho de camada encontrado foi de 53,8  $\text{\AA}$ , o que é aproximadamente 20 % maior do que o composto anterior **5.20a**.

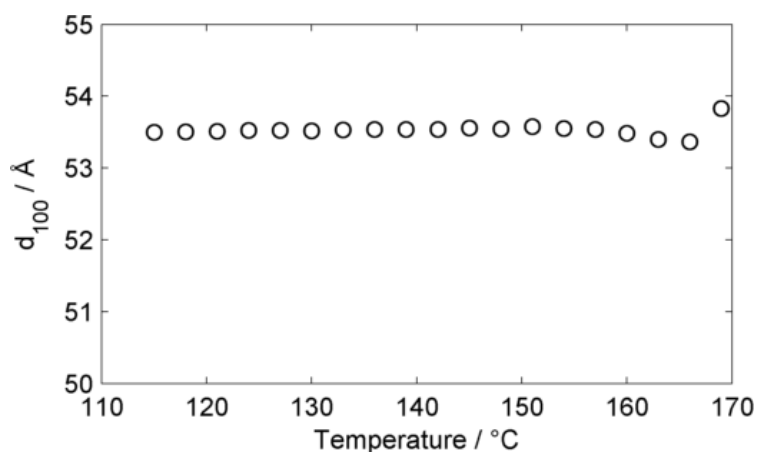


Figura 113. Gráfico do espaçamento obtido para **5.22a** em função da temperatura.

Para melhor compreender como as moléculas estão arranjadas dentro das camadas, foram realizados cálculos de DFT para verificar o comprimento de cada molécula. Esses cálculos foram feitos no programa Gaussian G16 rev a03. Os comprimentos dos 3 cristais líquidos obtidos estão apresentados na Tabela 27.

Tabela 27. Dados de espaçamento da camada e comprimento molecular dos cristais líquidos obtidos.

Composto	Espaçamento da camada(d)	Comprimento molecular(l)	Relação d/l
<b>5.17b</b>	44,9 Å	45,1 Å	d ~ l
<b>5.20a</b>	44,9 Å	28,2 Å	d > 1,4l
<b>5.22a</b>	53,8 Å	34,8 Å	d > 1,4l

Observando-se a relação que existe entre cada espaçamento de camada e os respectivos comprimentos moleculares, pode-se avaliar qual tipo de estrutura lamelar os mesógenos estão formando. Dependendo da sobreposição entre as moléculas nas camadas adjacentes, diferentes tipos de estruturas podem ser formadas. Devido à interação quadrupolar, que ocorre entre os núcleos das moléculas na formação das camadas, é comum que o valor de espaçamento da camada seja maior do que o comprimento molecular, sendo que esse valor

normalmente é 1,4 vezes maior. Na Figura 114, podemos visualizar esse efeito de maneira genérica, sendo que o valor pode variar conforme a interação entre os núcleos mas, principalmente, devido à interdigitação ou segregação das cadeias alquílicas.

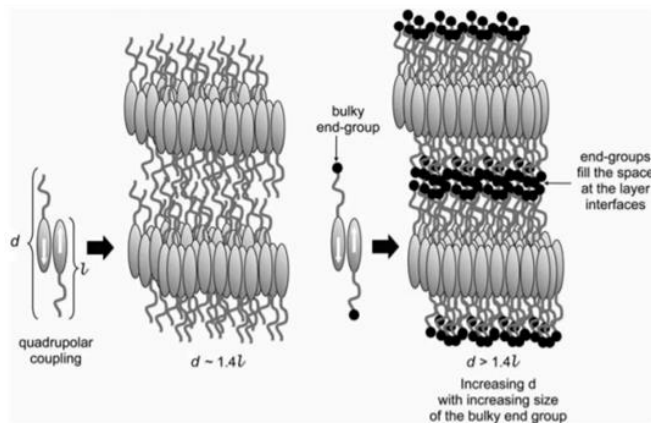
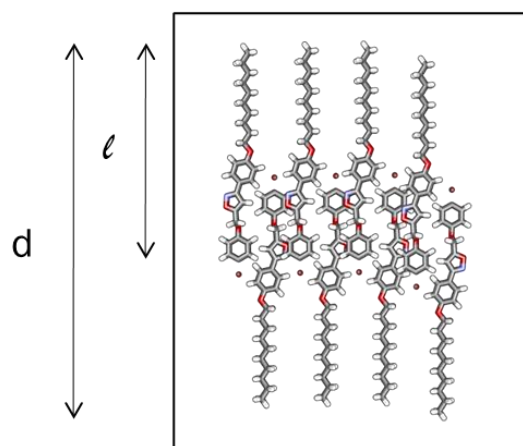
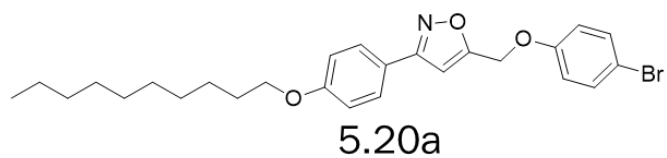


Figura 114. Ilustração do arranjo molecular na formação de camadas.

Nos casos onde temos mesofase SmA, compostos **5.20a** e **5.22a**, ambas as amostras tem valor de  $d$  maior que  $1,4l$ . O isoxazol **5.20a** pode ser bem ilustrado como mostra a Figura 115, a imagem da estrutura foi obtida a partir dos cálculos teóricos. A formação da camada esmétrico A pode ser imaginada a partir de pares de moléculas, cada uma apontando para direções opostas, e as cadeias alquílicas nas interfaces da camada sem que ocorra interdigitação.



$$d = 44,9 \text{ \AA}$$

$$l = 28,2 \text{ \AA}$$

Figura 115. Formação de camadas para o composto **5.20a**.

Já no caso do composto **5.22a**, uma proposta do arranjo das moléculas dentro da camada para que o espaçamento seja maior que 1,4 vezes o comprimento molecular, é mostrada na Figura 116. Uma bicamada com interdigitação das cadeias alquílicas poderia ocorrer. As moléculas, ainda, podem estar apontando para direções opostas em cada camada, conforme ilustração.



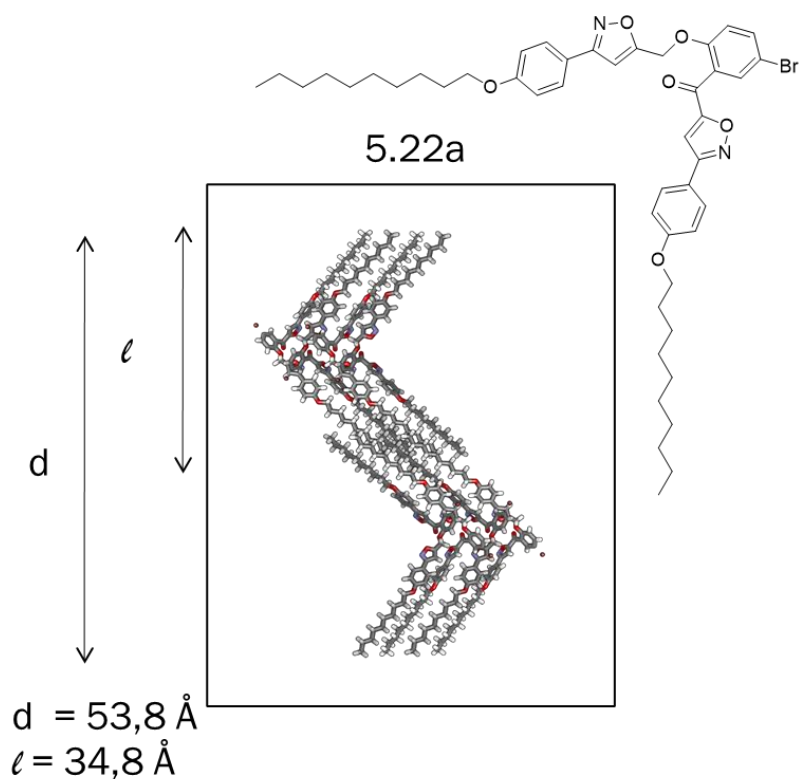


Figura 116. Proposta de formação de camadas para o composto **5.22a**.

Para o composto **5.17b**, a partir dos resultados de difração de raio-X, tem-se uma proposta de formação da mesofase colunar retangular, onde os lados 'a' e 'b' do retângulo correspondem às distâncias calculadas dos picos intensos presentes em ângulo baixo, contidos na Tabela 25. Em posse desses dados, duas possibilidades de formação da unidade discótica foram desenhadas. A primeira está conforme a simetria P2/a e a segunda estrutura une mais as moléculas, tentando melhor aproximar os valores de 'a' e de 'b' com o tamanho de 'l' calculado, conforme Figura 117.

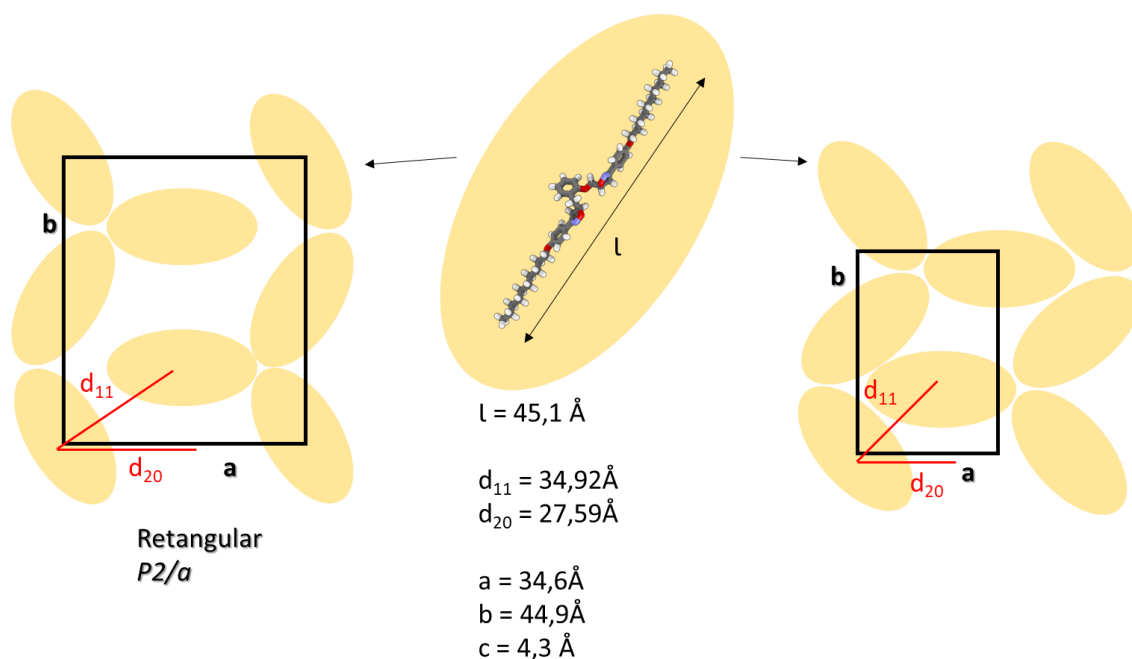


Figura 117. Proposta de interação entre moléculas **5.17b** para formar a mesofase colunar retangular.

## 5.8 Conclusão

Este projeto conseguiu atingir seus objetivos, ao sintetizar novos compostos onde as principais reações pericíclicas utilizadas foram o rearranjo sigmatrópico [3,3] e a cicloadição (3+2), e onde 3 delas apresentaram características líquido cristalinas. A reação de rearranjo sigmatrópico [3,3] funcionou muito bem com os alilfeniléteres testados, sempre rearranjando para a posição *orto*, mesmo quando a posição *para* se encontrava disponível. Já a cicloadição (3+2) mostrou alguma dificuldade em moléculas maiores e complexas, especialmente na presença de hidroxilas de fenóis. Em moléculas menores ela se mostrou bem versátil, podendo ser aplicada na presença de diversos outros substituintes. Quando realizada a oxidação do heterocicloisoxazolina para o isoxazol, algumas oxidações em paralelo foram observadas, mas de maneira seletiva. Os grupos metilênicos ligados a fenilas

foram simultaneamente oxidados a carbonilas, enquanto que grupos metilênicos ligados a oxigênio foram mantidos sem alteração.

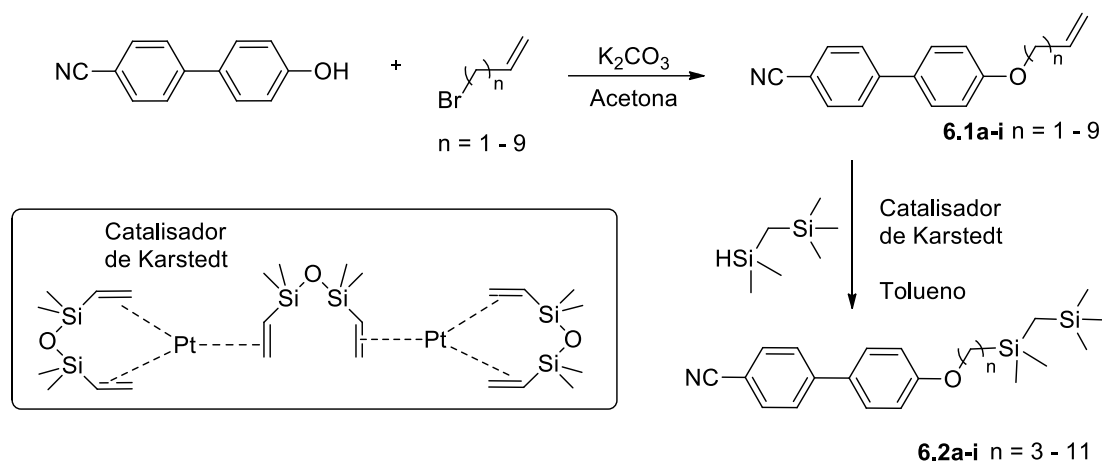
Os 3 cristais líquidos obtidos também foram caracterizados, sendo que os isoxazóis **5.20a** e **5.22a** obtiveram a mesma mesofase smética A, mas com um arranjo espacial e tamanho de camada diferentes. Já a isoxazolina **5.17b** mostrou a mesofase colunar retangular, estável a temperatura ambiente.

# *Trabalhos em paralelo*

## Síntese e investigação eletro-óptica de 4'-alquiloxi-4-cianobifenil contendo substituintes com silício

Este trabalho foi realizado durante período de doutorado sanduíche em York sob orientação do doutor Richard J. Mandle e do Professor Dr. John W. Goodby. O objetivo da síntese da série **6.2a-i** é a continuação do estudo sobre a influência do grupo terminal em materiais do tipo 4-alquiloxi-4'-cianobifenil, conforme linha de investigação científica do grupo de pesquisa em York.. Enquanto que grupos com deficiência eletrônica, como halogênios, desestabilizam a mesofase esmétrica A, grupos volumosos podem ser incorporados aos materiais. Grupos terminais polares, ligados ao fim de uma cadeia alquílica, não afetam a distribuição eletrônica do núcleo mesogênico, sendo atribuída essa desestabilização a repulsão entre as cadeias terminais das moléculas. Para se entender melhor o papel do efeito estérico, sem a interferência de repulsão eletrostática de grupos polares, alguns materiais foram sintetizados. Os grupos terminais não polares escolhidos foram *tert*-butil, trimetilsilil, pentametildisiloxano, pentametildisilopropano e butildimetilsilano. O estudo se baseou tanto em análises térmicas quanto em cálculos de superfície potencial e de análise conformacional. Ao final, foi proposto que grupos volumosos não atuam na segregação – como alguns artigos da literatura sugerem – gerando as camadas da mesofase esmétrica. Mas isto é apenas uma consequência, devido à tendência do núcleo 4-cianobifenil correlacionar de maneira antiparalela, deixando as seções aromática e alifática separadas, enquanto que grupos terminais menores ficariam interdigitados ou próximos da interface da camada. Testes acerca do comportamento e da estabilidade eletroquímica foram realizados de maneira comparativa entre o material com grupo final pentametildisiloxano e tetrametildisilopropano, revelando que o composto carbosilano possui uma estabilidade significativamente superior.

Dessa forma, a síntese da série **6.2a-i**, com uma rota sintética simples como mostra o Esquema 42, foi realizada para aprofundar o entendimento do grupo tetrametildisilopropano bem como suas propriedades eletroópticas.



Esquema 42. Rota sintética para obtenção dos compostos **6.2a-i**.

A estratégia sintética iniciou com a eterificação de Williamson entre 4-cianobifenol com *n*-bromo alkenos obtendo-se a série **6.1a-i**. Uma hidrosilação subsequente com ((trimetilsilil)metil)dimetilsilano e catalisador de Karstedt, via adição de hidrogênio e silício, gerou os compostos **6.2a-i** em bons rendimentos.

Tabela 28. Temperaturas de transição °C, entalpias (J g<sup>-1</sup>) e entropias (kJ mol<sup>-1</sup>) correspondentes para os compostos **6.2a-i**.

Composto	n	Temperaturas de transição °C, entalpias (kcal.mol <sup>-1</sup> ) e entropias [cal.molK <sup>-1</sup> ]					
		Cr			SmA	Iso	
<b>6.2a</b>	3	•	14,5 (1,00)[3,62]	•	34,0 (0,69)[2,26]	•	
<b>6.2b</b>	4	•	21,1 (0,67)[2,28]			•	
<b>6.2c</b>	5	•	4,3 (2,94)[10,6]	•	51,3 (0,88)[2,71]	•	
<b>6.2d</b>	6			•	46,0 (0,92)[2,89]	•	
<b>6.2e</b>	7	•	25,7 (1,40)[4,69]	•	60,1 (1,14)[3,42]	•	
<b>6.2f</b>	8	•	26,4 (3,96)[13,2]	•	54,3 (0,95)[2,90]	•	
<b>6.2g</b>	9	•	16,5 (2,32)[8,03]	•	64,9 (0,95)[2,80]	•	
<b>6.2h</b>	10	•	34,6 (5,45)[17,7]	•	61,1 (1,28)[3,84]	•	
<b>6.2i</b>	11	•	31,7 (5,05)[16,6]	•	70,1 (1,39)[4,05]	•	

As temperaturas de transição de fase e os valores correspondentes de entalpia e entropia foram determinados por microscopia óptica de luz polarizada (MOLP) e calorimetria diferencial de varredura (DSC), e estão sendo mostrados na Tabela 28. Todos os compostos apresentaram mesofase esmético A enantiotrópica, exceto para o composto **6.2b** o qual não é cristal líquido. As texturas observadas para as mesofases esmético A apresentaram domínios típicos de focal cônica, como o exemplo mostrado na Figura 118.

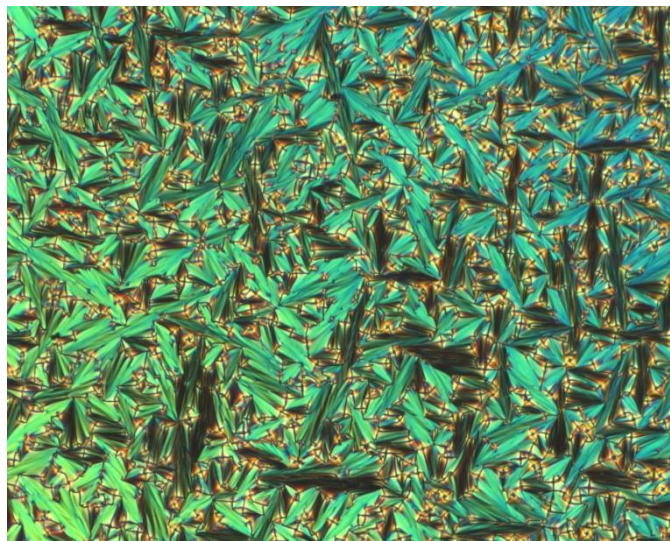


Figura 118. Textura observada por microscopia óptica de luz polarizada do composto **6.2g** a temperatura ambiente.

A Figura 119 mostra uma representação gráfica das temperaturas de transição e as transições vítrias ( $T_g$ ) *versus* o comprimento da cadeia metilênica. Pode ser visto que o composto **6.2d**, com  $n = 6$ , não possui ponto de fusão, e a mesofase esmético A persiste até a temperaturas negativas. Outro fato que pode ser facilmente visualizado na Figura 119 é o efeito par-ímpar, na linha de transição entre SmA – Isotrópico.

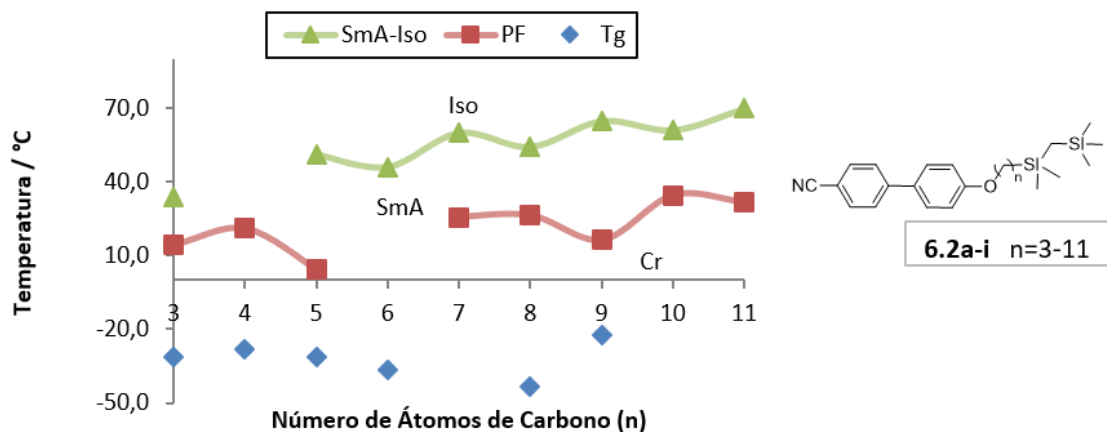


Figura 119. Representação gráfica das temperaturas de transição em função do comprimento da cadeia metilênica (n).

A Figura 120 mostra a representação gráfica de compostos similares com cadeia terminal com siloxano. Comparando as duas séries dos compostos na Figura 119 e Figura 120, observa-se que elas seguem o mesmo padrão, principalmente nas temperaturas referentes a transição de esmétrico A para o líquido isotrópico. Já os pontos de fusão apresentam maior similaridade com os compostos de cadeia alquílica maiores, de 7 a 11 carbonos. Cadeias metilênicas pequenas apresentam uma queda significativa no ponto de fusão, conforme valores dos compostos **6.2a-d**. Essa estabilização da mesofase é muito vantajosa, como exemplo o composto similar ao **6.2a**, com  $n = 3$ , era monotrópico, enquanto que o mesógeno **6.2a** é enantiotrópico.

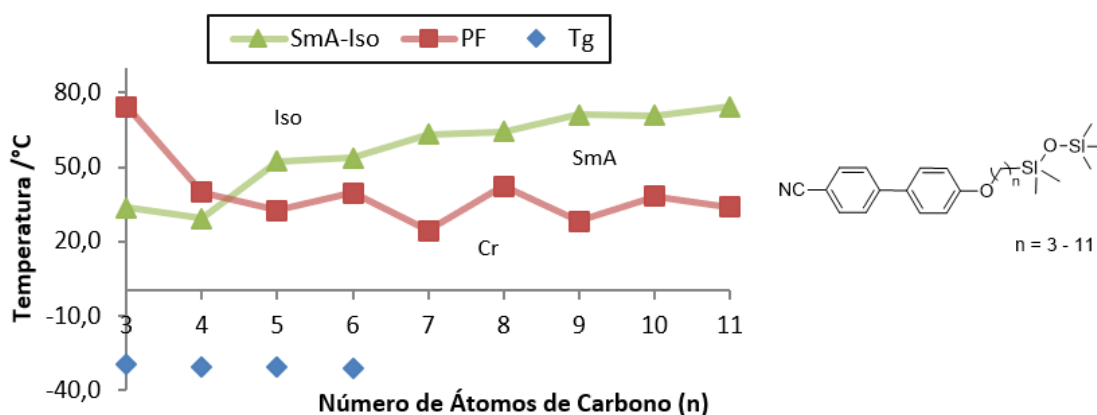


Figura 120. Representação gráfica de compostos similares aos compostos **6.2a-i**, com cadeia terminal com siloxano.



As análises térmicas foram realizadas através de calorimetria diferencial de varredura (DSC) com taxa de aquecimento de 10 °C/minuto. A maioria dos mesógenos apresentou propriedade líquido cristalina a temperatura ambiente ou muito próxima. Como exemplo na Figura 121, o composto **6.2h** tem como ponto de fusão 34,6 °C e ponto de clareamento 63,1 °C. Porém, durante o resfriamento, o material passa para a mesofase em 61,1 °C e cristaliza apenas em 5,3 °C. Os valores de entalpia obtidos também são típicos de transição entre mesofase esmética e líquido isotrópico, de 5,45 kcal.mol<sup>-1</sup> no aquecimento e 1,28 kcal.mol<sup>-1</sup> no resfriamento.

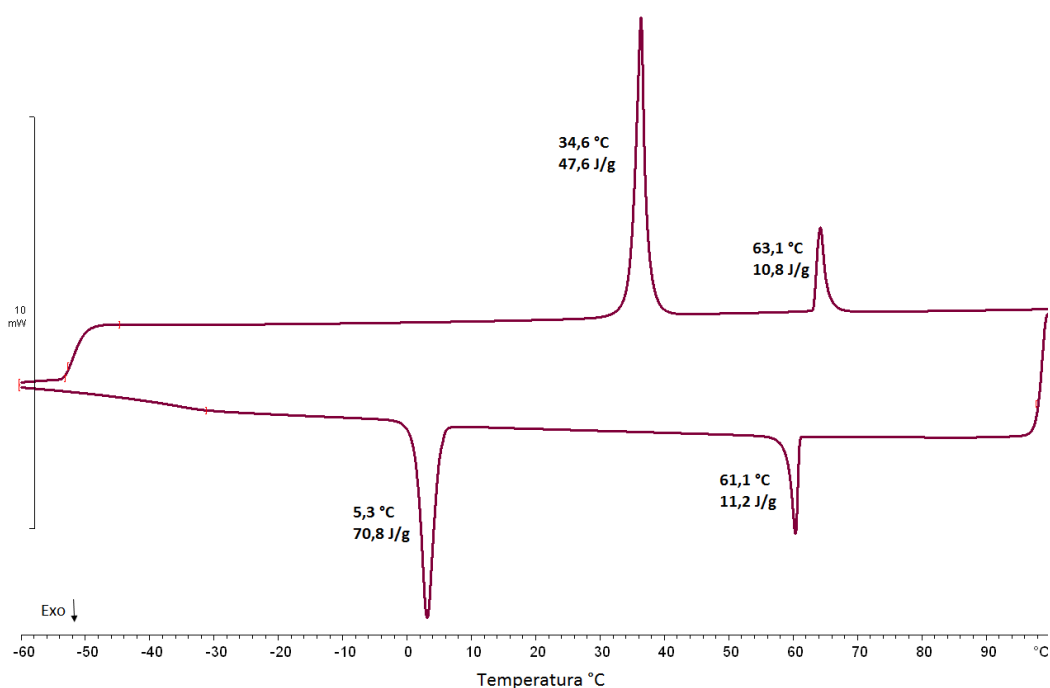


Figura 121. DSC do composto **6.2h** no segundo ciclo de aquecimento e resfriamento.

Os estudos de raio-X foram realizados para comprovar as mesofases obtidas. Através da Figura 122 é possível observar que todos os compostos apresentam valores fixos de tamanho de camada, sem variações em função da temperatura.

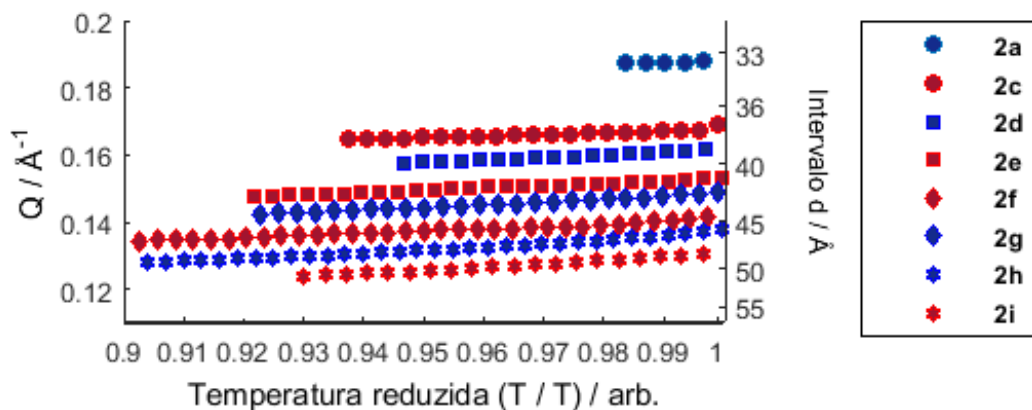


Figura 122. Plotagem do espaçamento da camada (Å) em função da temperatura reduzida (T/T).

Para realizar as medições a cerca do comportamento de “mobilidade” (*switching behaviour*) e da transmitância observada utilizou-se o composto **6.2d** dopado com 0,05% m/m de perclorato de hexadeciltrimetilamônio (HMAP). A utilização de um dopante iônico é necessária para manipular a transição do material na superfície, dificultada devido à ancoragem existente, porém um defeito recorrente ao se fazer vários ciclos aplicando o campo elétrico, é a separação entre o dopante e o hospedeiro, gerando manchas que não respondem mais ao campo aplicado.

Uma cela da marca Instec com tratamento para alinhamento homeotrópico de 5  $\mu\text{m}$  de espessura, com largura e comprimento de 10  $\mu\text{m}$ , foi preenchida através de capilaridade com o composto na fase líquida isotrópica. Fios metálicos foram soldados com estanho nas laterais da cela. A cela foi colocada em uma placa de aquecimento controlada da Mettler FP82HT, com um controlador de aquecimento Mettler FP90. A placa de aquecimento foi acoplada a um microscópio Zeiss Universal, o qual possui dois polarizadores cruzados e lentes 8/0,2. Os fios soldados a cela foram conectados ao gerador de ondas da Hewlett Packard 33120A *wave form generator* e amplificados 20 vezes por um amplificador. Ao aplicar uma voltagem de 1 kHz, é possível verificar no microscópio a mesofase no modo de espalhamento, apresentando alta birrefringência. Já, ao mudar a voltagem para 1 Hz, a amostra volta para o estado alinhado homeotrópico, observando-se apenas uma imagem negra pelo microscópio. Cada estado, no modo transparente ou de

espalhamento, persiste se removermos a cela do equipamento. Visualmente, no estado alinhado homeotrópico, é possível ver a cela completamente incolor transparente e, no modo de espalhamento, é possível ver a cela branca opaca. Assim, com a cela em cada estado, são feitas as medições de transmitância a temperatura ambiente utilizando-se um espectrofotômetro da Shimadzu UV-2401 PC, e o ar como referência. Uma “íris” foi utilizada para restringir o feixe de luz na área ativa da cela (10 mm<sup>2</sup>). O processamento dos dados foi realizado no MATLAB.

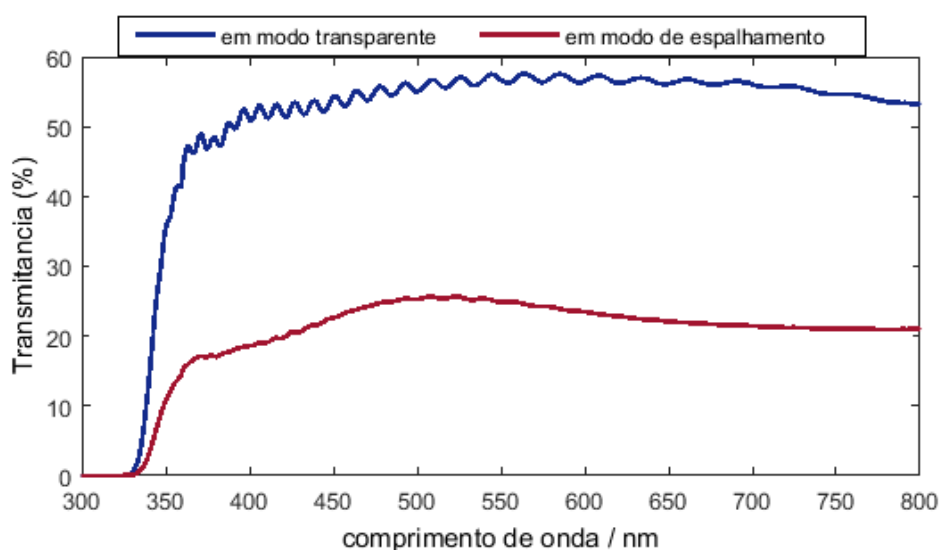


Figura 123. Medidas de transmitância para o composto **6.2d** no estado alinhado transparente (azul) e no estado de espalhamento (vermelho).

O composto **6.2d** apresentou uma boa variação de transmitância entre os modos transparente e o de espalhamento. A transmitância durante o estado alinhado transparente ficou entre 50 – 60%, enquanto que a transmitância no modo de espalhamento ficou entre 20 – 25%. Abaixo de 350 nm há uma queda abrupta na transmitância, chegando a 0%. Esse efeito é devido à absorção do grupo 4-cianobifenil nessa região de comprimento de onda. A imagem na Figura 124 mostra o dispositivo produzido em laboratório, no modo espalhamento e no modo alinhado.

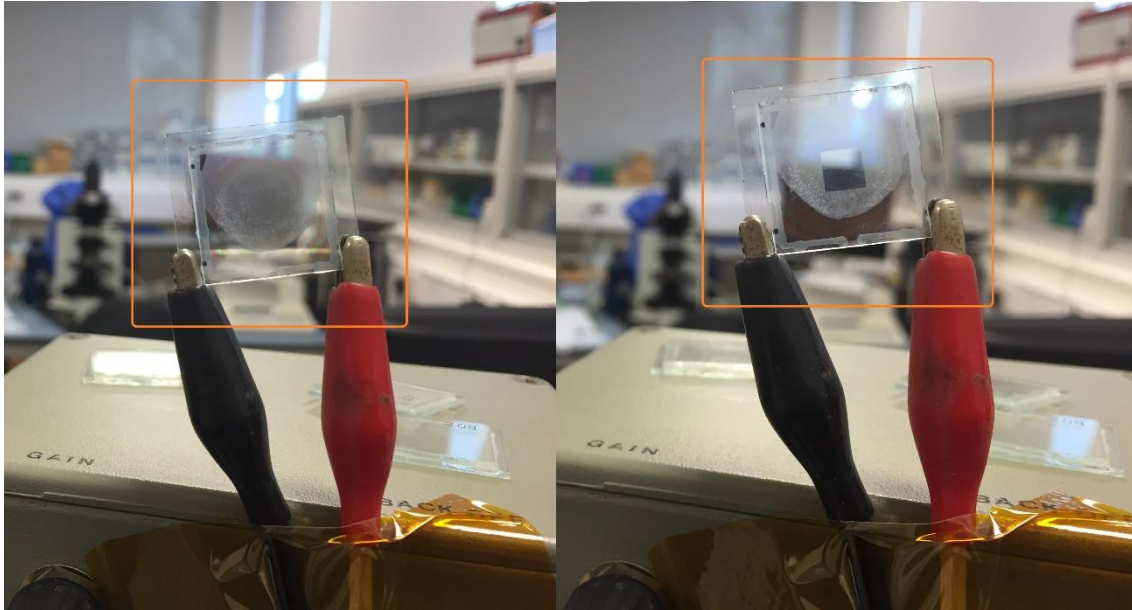
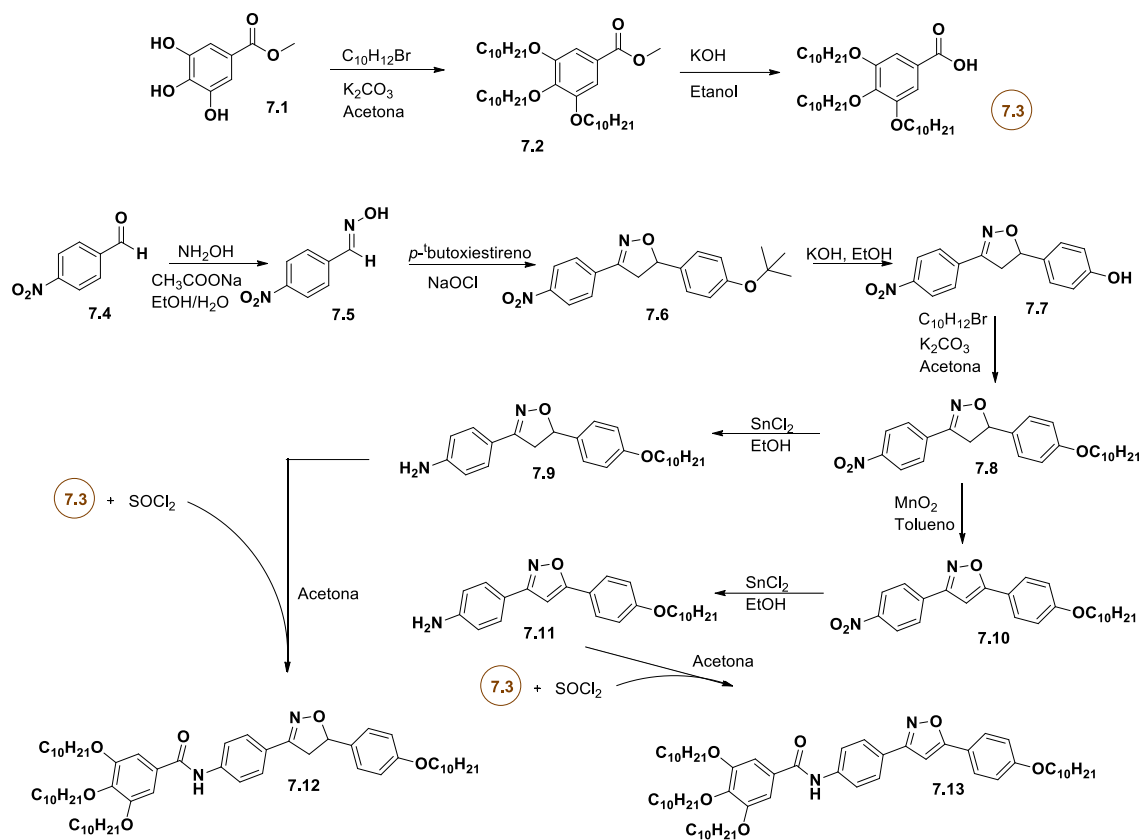


Figura 124. Imagem do dispositivo contendo a amostra **6.2d** desligado/ligado.

## Síntese e caracterização de cristais líquidos discóticos

Este projeto de pesquisa foi realizado com a aluna de graduação intercambista Nayla Guadalupe Duarte Leon, da Universidade Autônoma de Hidalgo, México. Esta modalidade de mobilidade acadêmica faz parte do programa de graduação da UFRGS (RELINTER) e ocorreu entre o período de março à julho de 2019. A rota sintética foi realizada para a obtenção de novos cristais líquidos discóticos pela aluna, sob minha coorientação.

Acompanhando o Esquema 43, a partir do fenol **7.1**, foi realizada a alquilação com brometo de decila. Após, uma hidrólise básica do grupo éster formou o ácido **7.3**. Em paralelo, foi sintetizada a *p*-nitrobenzaldoxima, a partir do aldeído **7.4** com hidroxilamina. A oxima **7.5** sofreu uma cicloadição com o *p*-tercbutoxiestireno, formando a isoxazolina **7.6**. Após a desproteção do fenol **7.7**, a alquilação com brometo de decila originou o composto **7.8**. Este foi submetido a oxidação com dióxido de manganês para a formação do isoxazol **7.10**. Ambos, isoxazolina e isoxazol, tiveram seus grupos nitro reduzidos, formando as anilinas **7.9** e **7.11**, respectivamente. Na última etapa, para a formação da amida, o ácido **7.3** foi previamente tratado com cloreto de tionila para a formação do cloreto de ácido, que imediatamente foi reagido com as anilinas em acetona, formando as amidas **7.12** e **7.13**.



Esquema 43. Rota sintética para a formação de compostos discóticos.

---

# Bibliografia

---

## Bibliografia

1. Merlo, A. A. *Reações pericíclicas: uma sinfonia de moléculas e elétrons*. (Editora UFRGS, 2012).
2. Woodward, R. B. & Hoffmann, R. Stereochemistry of Electrocyclic Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 395–397 (1965).
3. Buonora, P., Olsen, J. & Oh, T. Recent developments in imino Diels-Alder reactions. *Tetrahedron* **57**, 6099–6138 (2001).
4. Greer, E. M. & Cosgriff, C. V. Reaction mechanisms: pericyclic reactions. *Annu. Reports Sect. 'B' Org. Chem.* **108**, 251–271 (2012).
5. Prokhorov, A. M. *et al.* 1,2,4-Triazine method of bipyridine ligand synthesis for the preparation of new luminescent Eu(III) complexes. *Tetrahedron* **67**, 597–607 (2011).
6. Santoro, A., Whitwood, A. C., Williams, J. A. G., Kozhevnikov, V. N. & Bruce, D. W. Synthesis, mesomorphism, and luminescent properties of calamitic 2-phenylpyridines and their complexes with platinum(II). *Chem. Mater.* **21**, 3871–3882 (2009).
7. Drager, A. S. & O'Brain, D. F. Novel Synthesis of liquid crystalline Phthalocyanines. *J. Org. Chem.* **65**, 2257–2260 (2000).
8. Nicolaou, K. C., Snyder, S. A., Montagnon, T. & Vassilikogiannakis, G. The Diels-Alder reaction in total synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **41**, 1668–1698 (2002).
9. Corey, E. J. Catalytic enantioselective Diels-Alder reactions: Methods, mechanistic fundamentals, pathways, and applications. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **41**, 1650–1667 (2002).
10. Fort, E. H. & Scott, L. T. Gas-phase Diels-Alder cycloaddition of benzyne to an aromatic hydrocarbon bay region: Groundwork for the selective solvent-free growth of armchair carbon nanotubes. *Tetrahedron Lett.* **52**, 2051–2053 (2011).



11. Aldred, M. P. *et al.* Heterocyclic reactive mesogens: Synthesis, characterisation and mesomorphic behaviour. *Liq. Cryst.* **32**, 951–965 (2005).
12. Kirsch, P. *et al.* Super-fluorinated liquid crystals: Towards the limits of polarity. *European J. Org. Chem.* 3479–3487 (2008).
13. Pérez, A. *et al.* New H-bonded complexes and their supramolecular liquid-crystalline organizations. *European J. Org. Chem.* 826–833 (2008).
14. Kauhanka, U. M. & Kauhanka, M. M. Synthesis of new liquid crystalline isoxazole-, pyrazole- and 2-isoxazoline-containing compounds. *Liq. Cryst.* **33**, 121–127 (2006).
15. Kandasamy, P., Keerthiga, R., Vijayalakshmi, S. & Kaliyappan, T. Synthesis and Liquid Crystal Properties of Supramolecular Side-Chain Liquid-Crystalline Polymers Containing Poly(acrylic acid) Intermolecular Hydrogen Bonds. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **606**, 1–11 (2015).
16. Tritto, E. *et al.* Alignment of palladium complexes into columnar liquid crystals driven by peripheral triphenylene substituents. *Inorg. Chem.* **53**, 3449–3455 (2014).
17. Taylor, P. *et al.* New Luminescent Liquid Crystals Based on 2, 1, 3-Benzothiadiazole and Bent Five-membered N- Heterocyclic Cores. *Liq. Cryst.* 37–41
18. Lagerwall, J. P. F. & Scalia, G. A new era for liquid crystal research: Applications of liquid crystals in soft matter nano-, bio- and microtechnology. *Curr. Appl. Phys.* **12**, 1387–1412 (2012).
19. Bremer, M., Kirsch, P., Klasen-Memmer, M. & Tarumi, K. The TV in your pocket: Development of liquid-crystal materials for the new millennium. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **52**, 8880–8896 (2013).
20. Geelhaar, T., Griesar, K. & Reckmann, B. 125 Years of Liquid Crystals--a Scientific Revolution in the Home. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **52**, 8798–8809 (2013).

21. Kato, T., Mizoshita, N. & Kishimoto, K. Functional liquid-crystalline assemblies: Self-organized soft materials. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **45**, 38–68 (2005).
22. Tschierske, C. Development of structural complexity by liquid-crystal self-assembly. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **52**, 8828–8878 (2013).
23. Goodby, J. W. *et al.* Transmission and amplification of information and properties in nanostructured liquid crystals. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **47**, 2754–2787 (2008).
24. Kawamoto, H. The history of liquid-crystal displays. *Proc. IEEE* **90**, 460–500 (2002).
25. Goodby, J. W. *et al.* *Handbook of Liquid Crystals*. (Wiley, 2014).
26. Goodby, J. W., Mandle, R. J., Davis, E. J., Zhong, T. & Cowling, S. J. What makes a liquid crystal? The effect of free volume on soft matter. *Liq. Cryst.* **42**, 593–622 (2015).
27. Pelzl, G., Wirth, I. & Weissflog, W. The first ‘banana phase’ found in an original Vorländer substance. *Liq. Cryst.* **28**, 969–972 (2001).
28. da Rosa, R. R. Isoxazolinás e isoxazóis como reais candidatos na preparação de cristais líquidos polares. (UFRGS, 2018).
29. Agrawal, A. & Barron, A. R. Wide Angle X-ray Diffraction Studies of Liquid Crystals 1 Introduction to liquid crystals. *OpenStax-CNX* 1–11 (2013). doi:10.1016/0022-5088(82)90146-1
30. Demus, D., Goodby, J., Gray, G. W., Spiess, H. -W. & Vill, V. *Handbook of Liquid Crystals: Fundamentals*. (Wiley, 1998). doi:10.1002/9783527620760
31. Chandrasekhar, S., Sadashiva, B. K. & Suresh, K. A. Liquid crystals of disc-like molecules. *Pramana - J Phys* **9**, 471–480 (1977).
32. Laschat, S. *et al.* Discotic liquid crystals: From tailor-made synthesis to plastic electronics. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **46**, 4832–4887 (2007).

33. Gallardo, H. & Westphal, E. Importance of Organic Synthesis in the Development of Liquid Crystals. *Curr. Org. Synth.* **12**, 806–821 (2015).
34. Cunha, F. S. & Aguiar, A. P. de. Synthesis and Bioactivity of 1,2,4-Oxadiazoles. *Rev. Virtual Química* **7**, 2509–2530 (2015).
35. Dos Anjos Santos, V. L., De Assis Gonsalves, A. & Araújo, C. R. M. Abordagem Didática Para O Desenvolvimento De Moléculas Bioativas: Regra Dos Cinco De Lipinski E Preparação De Heterociclo 1,3,4-Oxadiazol Em Forno De Micro-Ondas Doméstico. *Quim. Nova* **41**, 110–115 (2018).
36. Han, J. 1,3,4-Oxadiazole based liquid crystals. *J. Mater. Chem. C* **1**, 7779–7797 (2013).
37. Kang, S. *et al.* Low-birefringent, chiral banana phase below calamitic nematic and/or smectic C phases in oxadiazole derivatives. *J. Phys. Chem. B* **110**, 5205–5214 (2006).
38. Pitasse-santos, P., Sueth-santiago, V. & Lima, M. E. F. 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazoles as scaffolds in the development of antiparasitic agents. *J. Braz. Chem. Soc* **29**, 435–456 (2018).
39. Funahashi, M. & Kato, T. Design of liquid crystals: from a nematogen to thiophene-based  $\pi$ -conjugated mesogens. *Liq. Cryst.* **42**, 909–917 (2015).
40. Dingemans, T. J., Murthy, N. S. & Samulski, E. T. Javelin-, hockey stick-, and boomerang-shaped liquid crystals. Structural variations on p-quinquephenyl. *J. Phys. Chem. B* **105**, 8845–8860 (2001).
41. Hariprasad, S. & Srinivasa, H. T. Symmetric 3,5-pyrazole and isoxazole heterocycles comprising a bent core unit: synthesis and mesomorphic characterisation. *Liq. Cryst.* **42**, 1612–1620 (2015).
42. Giroto, E., Bechtold, I. H. & Gallardo, H. New liquid crystals derived from thiophene connected to the 1,2,4-oxadiazole heterocycle. *Liq. Cryst.* **43**, 1768–1777 (2016).
43. Petrov, V. F. Nitrogen-containing fused heterocycles as the structural

- fragments in calamitic liquid crystals. *Liq. Cryst.* **28**, 217–240 (2001).
44. Mazheika, I. B., Yankovska, I. S., Sokolov S. D. & Yudintseva I. M. Dipole moments of some isoxazole derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **8**, 419–421 (1972).
  45. Da Rosa, R. R., Brose, I. S., Vilela, G. D. & Merlo, A. A. 3,5-diarylisoxazoles: A New Entry to Soft Crystal Phase. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **612**, 158–168 (2015).
  46. Fritsch, L. & Merlo, A. A. An old dog with new tricks: Schiff bases for liquid crystals materials based on isoxazolines and isoxazoles. *ChemistrySelect* **1**, 23–30 (2016).
  47. Gonçalves, I. L., Rosa, R. R., Eifler-lima, V. L. & Merlo, A. A. The use of isoxazoline and isoxazole scaffolding in the design of novel thiourea and amide liquid-crystalline compounds. *Beilstein J. Org. Chem.* 175–184 (2020). doi:10.3762/bjoc.16.20
  48. Jain, S. *et al.* Comprehensive review on current developments of quinoline-based anticancer agents. *Arab. J. Chem.* **12**, 4920–4946 (2019).
  49. Chia, W. L., Kuo, K. N. & Lin, S. H. Synthesis and thermotropic studies of two novel series of kinked liquid crystals: 2-(4'-alkoxybiphen-4-yl)-6-methylquinolines and 2-(6-alkoxynaphthalen-2-yl)-6-methylquinolines. *Int. J. Mol. Sci.* **15**, 7579–7593 (2014).
  50. Rodrigues, M. B. *et al.* Novel 2-phenyl-6-phenylethynyl-4-(trifluoromethyl)quinolines: Synthesis by Sonogashira cross-coupling reaction and their evaluation as liquid crystals. *J. Mol. Liq.* **287**, 110896 (2019).
  51. Nehring, J. & Saupe, A. On the schlieren texture in nematic and smectic liquid crystals. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2 Mol. Chem. Phys.* **68**, 1–15 (1972).
  52. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology 2nd ed. (the 'Gold Book'). *Blackwell Sci. Publ. Oxford* 1670 (2014). doi:10.1351/goldbook.I03352
  53. Kumar, S., Kumar, V. & Singh, S. P. *Pericyclic Reactions. A Mechanistic and*

*Problem-Solving Approach*. (Elsevier Ltd, 2016).

54. Ponec, R. *Overlap Determinant Method in the Theory of Pericyclic Reactions*. **65**, (Springer, 1995).
55. Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions: Student Edition*. (Wiley, 2009). doi:10.1002/9780470684306
56. Klopman, G. Chemical Reactivity and the Concept of Charge- and Frontier-Controlled Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 223–234 (1968).
57. Marchand, A. P. & Lehr, R. E. *Pericyclic Reactions*. **1**, (Academic Press, 1977).
58. Amano, A. & Uchiyama, M. Kinetics of the thermal rearrangement between 3-methyl-1,5-hexadiene and 1,5-heptadiene. *J. Phys. Chem.* **69**, 1278–1283 (1965).
59. Huisgen, R. 1,3-Dipolare Cycloadditionen. *Angew. Chem.* **13**, 604–637 (1963).
60. Huisgen, R. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2**, 633–645 (1963).
61. Firestone, R. A. On the Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *J. Org. Chem.* **33**, 2285–2290 (1968).
62. Huisgen, R. The Concerted Nature of 1,3-Dipolar Cycloadditions and the Question of Diradical Intermediates. *J. Org. Chem.* **41**, 403–419 (1976).
63. Fukui, K., Yonezawa, T. & Shingu, H. A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons. *J. Chem. Phys.* **20**, 722–725 (1952).
64. Houk, K. N. Regioselectivity and Reactivity in the 1,3-Dipolar Cycloadditions of Diazonium Betaines (Diazoalkanes, Azides, and Nitrous Oxide). *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8953–8955 (1972).
65. Bayne, W. F. & Snyder, E. I. Secondary deuterium isotope effects in the 1,3-dipolar cycloaddition of tetracyanoethylene oxide to styrene. *Tetrahedron Lett.* **2**, 2263–2266 (1970).
66. Benjamin, B. M. & Collins, C. J. <sup>14</sup>C isotope effects in the 1,3-dipolar addition

- of N, $\alpha$ -diphenylnitrone and styrene. A concerted cyclic process. *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6145–6146 (1973).
67. Sustmann, R. Orbital energy control of cycloaddition reactivity. *Pure Appl. Chem.* **40**, 569–593 (1974).
68. Hashimoto, T. & Maruoka, K. Recent Advances of Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Chem. Rev.* **115**, 5366–5412 (2015).
69. Shelton, B. R., Howe, R. & Liu, K. C. A Particularly Convenient Preparation of Benzohydroximinoyl Chlorides (Nitrile Oxide Precursors). *J. Org. Chem.* **45**, 3916–3918 (1980).
70. Mukaiyama, T. & Hoshino, T. The Reactions of Primary Nitroparaffins with Isocyanates. *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5339–5342 (1960).
71. Bode, J. W., Hachisu, Y., Matsuura, T. & Suzuki, K. Amine-promoted cyclocondensation of highly substituted aromatic nitrile oxides with diketones. *Tetrahedron Lett.* **44**, 3555–3558 (2003).
72. Martina, K., Tagliapietra, S., Veselov, V. V. & Cravotto, G. Green protocols in heterocycle syntheses via 1,3-dipolar cycloadditions. *Front. Chem.* **7**, 1–21 (2019).
73. Narayan, S. *et al.* 'On water': Unique reactivity of organic compounds in aqueous suspension. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **44**, 3275–3279 (2005).
74. Butler, R. N., Coyne, A. G., Cunningham, W. J. & Burke, L. A. Kinetic and synthetic influences of water and solvent-free conditions on 1,3-dipolar cycloaddition reactions: the phthalazinium and pyridazinium dicyanomethanide 1,3-dipoles: surprisingly successful synthetic methods. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1807–1815 (2002).
75. Kesornpun, C., Aree, T., Mahidol, C., Ruchirawat, S. & Kittakoop, P. Water-Assisted Nitrile Oxide Cycloadditions: Synthesis of Isoxazoles and Stereoselective Syntheses of Isoxazolines and 1,2,4-Oxadiazoles. *Angewandte. Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 3997–4001 (2016).

76. Tavares, A. *et al.* The 2:1 cycloadducts from [3 + 2] 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxide and vinylacetic acid. Synthesis and liquid crystal behaviour. *Liq. Cryst.* **39**, 175–184 (2012).
77. Kumar, S., Kumar, V. & Singh, S. P. Cheletropic Reactions and 1,3-Dipolar Cycloadditions. in *Pericyclic Reactions* 231–282 (Elsevier Inc., 2016). doi:10.1016/b978-0-12-803640-2.00005-1
78. Lopes, L. D. & Merlo, A. A. Synthesis and Liquid Crystal Properties of New Fluorinated Isoxazoles. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **612**, 149–157 (2015).
79. Vilela, G. D. *et al.* Expedient preparation of isoxazoles from  $\Delta^2$ -isoxazolines as advanced intermediates for functional materials. *Tetrahedron Lett.* **52**, 6569–6572 (2011).
80. Nagireddy, J. R., Tranmer, G. K., Carlson, E. & Tam, W. N-o cleavage reactions of heterobicycloalkene-fused 2-isoxazolines. *Beilstein J. Org. Chem.* **10**, 2200–2205 (2014).
81. Lingaraju, G. S. *et al.* Synthesis of new coumarin tethered isoxazolines as potential anticancer agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **28**, 3606–3612 (2018).
82. Sridhara, A. M. *et al.* Synthesis, antimicrobial and cytotoxicity studies of some novel modified strobilurin derivatives. *J. Braz. Chem. Soc.* **22**, 849–856 (2011).
83. Miglianico, M. *et al.* Repurposing isoxazoline veterinary drugs for control of vector-borne human diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **115**, E6920–E6926 (2018).
84. García-Reynaga, P., Zhao, C., Sarpong, R. & Casida, J. E. New GABA/glutamate receptor target for [3H]isoxazoline insecticide. *Chem. Res. Toxicol.* **26**, 514–516 (2013).
85. Sojka, P. A. Isoxazolines. *J. Exot. Pet Med.* **27**, 118–122 (2018).
86. Diels, O. & Akder. Synthesen in der hydroaromatischeii. *Leibigs Ann. Chem.*

- 460**, 98–122 (1928).
87. Alder, K. Diene synthesis and related reaction types. *Nobel Lect.* 267–303 (1950).
  88. Panda, P. *et al.* Diastereoselective synthesis of novel spiro indanone fused pyrano[3,2-: c] chromene derivatives following hetero-Diels-Alder reaction and in vitro anticancer studies. *RSC Adv.* **8**, 16802–16814 (2018).
  89. Povarov, L. S.  $\beta$ -Unsaturated Ethers and Their Analogues in Reactions of Diene Synthesis. *Russ. Chem. Rev.* **36**, 656–670 (1967).
  90. Truong, P. M., Mandler, M. D., Zavalij, P. Y. & Doyle, M. P. Tetrahydroquinolines and benzazepines through catalytic diastereoselective formal [4 + 2]-cycloaddition reactions between donor-acceptor cyclopropenes and imines. *Org. Lett.* **15**, 3278–3281 (2013).
  91. Bianchini, G. Development and applications of the aza-vinylogous Povarov reaction of  $\alpha$ -ketoimines. (Universidad Complutense de Madrid, 2018).
  92. Araki, K. *et al.* Stereoselective synthesis and physicochemical properties of liquid-crystal compounds possessing a trans-2,5-disubstituted tetrahydropyran ring with negative dielectric anisotropy. *Chem. - A Eur. J.* **21**, 2458–2466 (2015).
  93. Motherwell, W. B. & Nutley, C. J. The role of zinc carbenoids in organic synthesis. *Contemp. Org. Synth.* **1**, 219–241 (1994).
  94. Simmons, H. E. & Smith, R. D. A new synthesis of cyclopropanes from olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5323–5324 (1958).
  95. Simmons, H. E. & Smith, R. D. A new synthesis of cyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4256–4264 (1959).
  96. Nakamura, E., Hirai, A. & Nakamura, M. Theoretical studies on lewis acid acceleration in Simmons-Smith reaction [20]. *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 5844–5845 (1998).
  97. Furukawa, J., Kawabata, N. & Nishimura, J. A novel route to cyclopropanes



- from olefins. *Tetrahedron Lett.* **7**, 3353–3354 (1966).
98. Furukawa, J., Kawabata, N. & Nishimura, J. Synthesis of cyclopropanes by the reaction of olefins with dialkylzinc and methylene iodide. *Tetrahedron* **24**, 53–58 (1968).
  99. Nishimura, J., Kawabata, N. & Furukawa, J. A novel synthesis of methylcyclopropanes. *Tetrahedron* **25**, 2647–2659 (1969).
  100. Kaneko, H. *Pyrethroid Chemistry and Metabolism. Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology Volume 2*, (Elsevier Inc., 2010).
  101. Dornetshuber, J. *et al.* Impact of stereochemistry on biological effects of permethrin: induction of apoptosis in human hepatoma cells (HCC-1.2) and primary rat hepatocyte cultures. *BMC Pharmacol.* **7**, A65 (2007).
  102. Oliphant, C. M. & Green, G. M. Quinolones: A comprehensive review. *Am. Fam. Physician* **65**, 455–464 (2002).
  103. E. Doering, W. von & Roth, W. R. The overlap of two allyl radicals or a four-centered transition state in the cope rearrangement. *Tetrahedron* **18**, 67–74 (1962).
  104. Corey, E. J. & Lee, D. H. Highly Enantioselective and Diastereoselective Ireland-Claisen Rearrangement of Achiral Allylic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 4026–4028 (1991).
  105. Ireland, R. E. & Mueller, R. H. The Claisen Rearrangement of Allyl Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5897–5898 (1972).
  106. Ireland, R. E., Mueller, R. H. & Willard, A. K. The Ester Enolate Claisen Rearrangement. Stereochemical Control through Stereoselective Enolate Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 2868–2877 (1976).
  107. Johnson, W. S. *et al.* A Simple Stereoselective Version of the Claisen Rearrangement Leading to trans-Trisubstituted Olefinic Bonds. Synthesis of Squalene. *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 741–743 (1970).
  108. Fernandes, R. A., Chowdhury, A. K. & Kattanguru, P. The orthoester Johnson-

- Claisen rearrangement in the synthesis of bioactive molecules, natural products, and synthetic intermediates-Recent advances. *European J. Org. Chem.* **2014**, 2833–2871 (2014).
109. Krenske, E. H., Burns, J. M. & McGeary, R. P. Claisen rearrangements of benzyl vinyl ethers: theoretical investigation of mechanism, substituent effects, and regioselectivity. *Org. Biomol. Chem.* **15**, 7887–7893 (2017).
  110. Fritsch, L. Tese - Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul Instituto De Química Luma Fritsch Síntese De Novos Cristais Líquidos Derivados De Base De Schiff Com Núcleo Isoxazolina/Isoxazol. (UFRGS, 2015).
  111. Echevarría, G. R., Santos, J. G., Basagoitia, A. & Blanco, F. G. Kinetic and thermodynamic study of the reaction of pyridoxal 5'-phosphate with L-tryptophan. *J. Phys. Org. Chem.* **18**, 546–551 (2005).
  112. Nassr, L. A. M. E. & Abu-Dief, A. M. Kinetic screening for the acid-catalyzed hydrolysis of some hydrophobic Fe(II) Schiff base amino acid chelates and reactivity trends in the presence of alkali halide and surfactant. *Int. J. Chem. Kinet.* **47**, 501–508 (2015).
  113. Hassib, H. B., Abdel-Kader, N. S. & Issa, Y. M. Kinetic study of the hydrolysis of schiff bases derived from 2-aminothiophenol. *J. Solution Chem.* **41**, 2036–2046 (2012).
  114. Bengharez, Z., El Bahri, Z. & Mesli, A. Hydrolysis kinetic studies of schiff bases derived from pyrrolic aldehydes in buffered aqueous ethanol and sulfuric acid solutions: Structural effects of substitutes. *Int. J. Chem. Kinet.* **45**, 404–414 (2013).
  115. Fischer, E. & Frei, Y. Photoisomerization equilibria involving the C = N double bond. *J. Chem. Phys.* **27**, 808–809 (1957).
  116. TURK, E. Phosgene from chloroform. *Chem. Eng. News* **76**, 6 (1998).
  117. Kroll, J. A. *et al.* Ultraviolet Spectroscopy of the Gas Phase Hydration of Methylglyoxal. *ACS Earth Sp. Chem.* **1**, 345–352 (2017).

118. Leardini, R., Nanni, D., Tundo, A., Zanardi, G. & Pedulli, G. F. Liquid-crystalline quinoline derivatives. *Liq. Cryst.* **2**, 625–631 (1987).
119. Kouznetsov, V. V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron* **65**, 2721–2750 (2009).
120. Suresh, R., Muthusubramanian, S., Senthilkumaran, R. & Manickam, G. SnCl<sub>2</sub>-Catalyzed Selective Atom Economic Imino Diels–Alder Reaction: Synthesis of 2-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)quinolines. *J. Org. Chem.* **77**, 1468–1476 (2012).
121. Zhou, Y., Zhang, M., Yin, M. & Wang, X. An efficient method for the synthesis of naphtho[2,3-f]pyrano[3,4-c] quinoline derivatives catalyzed by iodine. *Chin. J. Chem.* **31**, 237–242 (2013).
122. Smith, C. D., Gavrilyuk, J. I., Lough, A. J. & Batey, R. A. Lewis acid catalyzed three-component hetero-Diels-Alder (Povarov) reaction of N-arylimines with strained norbornene-derived dienophiles. *J. Org. Chem.* **75**, 702–715 (2010).
123. Sales, E. S. *et al.* Quinolines by Three-Component Reaction: Synthesis and Photophysical Studies. *Artic. J. Braz. Chem. Soc* **26**, 562–571 (2015).
124. Kouznetsov, V. V. *et al.* Synthesis and antifungal activity of diverse C-2 pyridinyl and pyridinylvinyl substituted quinolines. *Bioorganic Med. Chem.* **20**, 6506–6512 (2012).
125. Bowry, V. W. & Ingold, K. U. Kinetics of Nitroxide Radical Trapping. 2. Structural Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 4992–4996 (1992).
126. Geibel, K., Staudinger, B., Grellmann, K. H. & Wendt, H. Investigations of the cis-trans isomerization of benzylidene aniline. III U.v. and n.m.r. spectra of cis-benzylidene anilines. *J. Photochem.* **3**, 241–246 (1974).
127. Lehn, J. M. Conjecture: Imines as unidirectional photodriven molecular motors-motional and constitutional dynamic devices. *Chem. - A Eur. J.* **12**, 5910–5915 (2006).

128. Crousse, B., Bégué, J. P. & Bonnet-Delpon, D. Synthesis of 2-CF<sub>3</sub>-tetrahydroquinoline and quinoline derivatives from CF<sub>3</sub>-N-aryl-alimine. *J. Org. Chem.* **65**, 5009–5013 (2000).
129. Da Silva-Filho, L. C., Lacerda, V., Constantino, M. G. & Da Silva, G. V. J. Fast and efficient synthesis of pyrano[3,2-c]quinolines catalyzed by niobium(V) chloride. *Synthesis (Stuttg)*. 2527–2536 (2008).
130. dos Santos, G. C. *et al.* Theoretical-Experimental Photophysical Investigations of the Solvent Effect on the Properties of Green- and Blue-Light-Emitting Quinoline Derivatives. *J. Fluoresc.* **27**, 1709–1720 (2017).
131. Fritsch, L. *et al.* Isoxazoline- and isoxazole-liquid crystalline schiff bases: A puzzling game dictated by entropy and enthalpy effects. *J. Mol. Liq.* **298**, 111750 (2020).
132. Sales, E. S. *et al.* Quinolines by Three-Component Reaction: Synthesis and Photophysical Studies. *Artic. J. Braz. Chem. Soc* **26**, 562–571 (2015).
133. Chen, S., Shu, X., Xie, H. Lou & Zhang, H. L. Synthesis and liquid crystalline behavior of 2,5-disubstituted styrene-based random copolymers: Effect of difference in length of the rigid core on the mesomorphic behavior of mesogen-jacketed liquid crystalline polymers. *Polym. (United Kingdom)* **54**, 3556–3565 (2013).
134. Chen, W. & Wunderlich, B. Nanophase separation of small and large molecules. *Macromol. Chem. Phys.* **200**, 283–311 (1999).
135. Yoshizawa, D., Higuchi, H., Okumura, Y. & Kikuchi, H. Relationship between molecular structures of uniquely designed: C<sub>2</sub>-symmetric axially chiral dopants and their helical twisting properties in cholesteric liquid crystals. *J. Mater. Chem. C* **7**, 2225–2231 (2019).
136. Gottarelli, G., Samorí, B., Stremmenos, C. & Torre, G. Induction of cholesteric mesophases in nematic liquid crystals by some chiral aryl alkyl carbinols. *Tetrahedron* **37**, 395–399 (1981).
137. Mandle, R. J. & Goodby, J. W. Inexpensive, operationally simple flow reactor

- for rapid, chromatography free synthesis of siloxane based liquid crystals. *React. Chem. Eng.* **3**, 515–519 (2018).
138. Paterson, D. A. *et al.* Understanding the twist-bend nematic phase: The characterisation of 1-(4-cyanobiphenyl-4'-yloxy)-6-(4-cyanobiphenyl-4'-yl)hexane (CB6OCB) and comparison with CB7CB. *Soft Matter* **12**, 6827–6840 (2016).
  139. Yoshizawa, A. Molecular design of flexible liquid crystal oligomers stabilising the chiral frustrated phases. *Liq. Cryst.* **44**, 1877–1893 (2017).
  140. Sanford, E. M., Lis, C. C. & McPherson, N. R. The preparation of allyl phenyl ether and 2-allylphenol using the williamson ether synthesis and claisen rearrangement. *J. Chem. Educ.* **86**, 1422–1423 (2009).
  141. Shelton, B. R., Howe, R. & Liu, K. C. A Particularly Convenient Preparation of Benzohydroximinoyl Chlorides (Nitrile Oxide Precursors). *J. Org. Chem.* **45**, 3916–3918 (1980).
  142. Poutiainen, P. K. *et al.* Discovery of 5-Benzyl-3-phenyl-4,5-dihydroisoxazoles and 5-Benzyl-3-phenyl-1,4,2-dioxazoles as Potent Firefly Luciferase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **56**, 1064–1073 (2013).
  143. Lee, G. A. A simplified synthesis of Unsaturated Nitrogen-Heterocycles using Nitrile Betaines. *Synthesis (Stuttg)*. **111**, 1009–1010 (1982).
  144. Bahloul, A. *et al.* New heterocycles from 8-hydroxyquinoline via dipolar 1,3-cycloadditions: Synthesis & biological evaluation. *J. Heterocycl. Chem.* **40**, 243–248 (2003).
  145. Dardari, Z. *et al.* Antileishmanial activity of a new 8-hydroxyquinoline derivative designed 7-[5'-(3'-phenylisoxazolino)methyl]-8-hydroxyquinoline: Preliminary study. *Farm.* **59**, 195–199 (2004).
  146. Tavares, A. *et al.* Synthesis of liquid-crystalline 3,5-diarylisoaxazolines. *Liq. Cryst.* **37**, 159–169 (2010).
  147. Gupta, M., Gupta, S. P. & Pal, S. K. TNF Induced Switching of Columnar

- Rectangular to Hexagonal Assemblies in a New Class of Triphenylene-Based Room Temperature Discotic Liquid Crystals. *J. Phys. Chem. B* **121**, 8593–8602 (2017).
148. Bernardino, S. V. Caracterização de cristais líquidos colunares para aplicações em dispositivos optoeletrônicos. (UFSC, 2017).
149. Tavares, A. Isoxazolinas. uma classe de materiais avançados revisitada. (UFRGS, 2010).

---

Parte

Experimental

---

## **Parte Experimental**

---

**Aparelhagem utilizada**

**Reagentes e Sínteses referentes ao Capítulo 3**

**Reagentes e Sínteses referentes ao Capítulo 4**

**Reagentes e Sínteses referentes ao Capítulo 5**



## **Aparelhagem utilizada**

Os experimentos deste trabalho foram desenvolvidos no LaSOMI – Laboratório de Síntese Orgânica de Materiais Inteligentes, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e no laboratório E202 da Universidade de York. As reações foram acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (CCD) Merck com 0.2 mm de sílica gel 60 F<sub>254</sub>. Todos os reagentes e solventes utilizados foram adquiridos da marca Merck.

As análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram feitas nos espectrômetros Varian Inova 300, Varian VNMRs 300, Varian VNMRs 500 ou Bruker Avance 400. 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 <sup>1</sup>H e em relação ao CDCl<sub>3</sub> para os espectros de RMN de <sup>13</sup>C. Entre parênteses encontra-se a multiplicidade do sinal (s = simpleto, sl = sinal largo, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, qt = quintuplete, m = multiplete), seguido pelo número de hidrogênios deduzidos através da integral relativa e, quando houver, a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz). Os espectros de absorção na região do infravermelho (FTIR) modo transmitância foram obtidos em KBr, utilizando o espectrômetro 300 Galaxy Series.

O comportamento térmico dos produtos, para a caracterização das texturas das mesofases e para obtenção das temperaturas de transição, 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 °C.min<sup>-1</sup>. As análises de DSC foram realizadas em um DSC Q20 da marca *TA Instruments*, utilizando-se gás nitrogênio ultra-puro com vazão de 50 mL/min e taxa de aquecimento de 10°C.min<sup>-1</sup> sem isotermas.

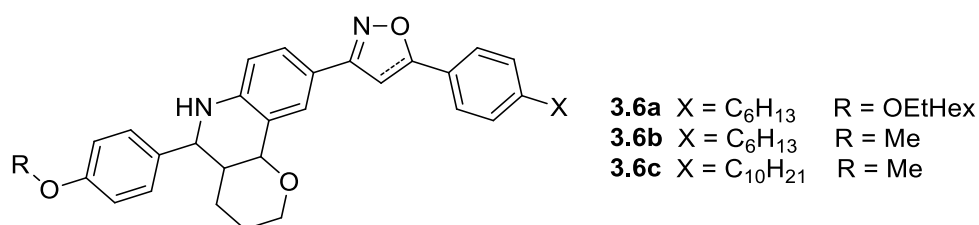
Os ensaios de absorção de UV visível foram medidos em um espectrofotômetro Varian Cary 50 em solução de clorofórmio. Controle de temperatura foi realizado com equipamento Lauda Ecoline com termostato E 300 acoplado. As cubetas utilizadas eram de quartzo.

A difração de raios X (SAXS, WAXS) foi realizada utilizando-se um Bruker D8 Discover equipado com controlador de temperatura, forno de grafite com dois magnetos de 1 T perpendiculares ao feixe incidente para alinhamento, customizado na Universidade de York. A radiação utilizada é de cobre  $K\alpha$  ( $\lambda = 0.154056$  nm). O padrão de difração foi registrado em um detector de área 2048 x 2048 pixel Bruker VANTEC 500, a uma distância de 121 mm da amostra. As amostras foram adicionadas em tubos capilares de 0,9 mm. Os dados coletados são processados no programa MATLAB.

## Reagentes e Sínteses referentes ao Capítulo 3

Os reagentes utilizados neste capítulo, os quais não são comercializados, foram obtidos a partir de trabalhos já realizados e estão descritos na bibliografia:

Fritsch L, Baptista LA, Bechtold IH, Araújo G, Mandle RJ, Merlo AA. Isoxazoline- and isoxazole-liquid crystalline schiff bases: A puzzling game dictated by entropy and enthalpy effects. *J Mol Liq.* **2020**; 298, 111750. DOI:10.1016/j.molliq.2019.111750.



Em um balão monotubulado adiciona-se anilina (1 mmol), aldeído (1,1 mmol), dihidropirano (1,1 mmol), TEMPOL (0,05 mmol) e o solvente acetonitrila seco (5 mL). Deixa-se ligada a agitação até a homogeneização do meio reacional. O ácido trifluoracético (0,8 mmol) é adicionado gota-a-gota. A reação é deixada sob agitação durante 18 horas. O produto precipita no meio e é removido por filtração simples e lavado diversas vezes com acetonitrila.

### 9-(5-(4-((2-etilhexil)oxi)fenil)isoxazol-3-il)-5-(4-(hexiloxi)fenil)-

**3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (3.6a):** Sólido Branco; Rendimento: 41 %; Ponto de Fusão: 155 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,76 (d, 2H, J = 8,8 Hz); 7,73 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 7,66 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz); 7,34 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 7,00 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 6,93 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 6,67 (s, 1H); 6,61 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 4,74 (d, 1H, J = 10,8 Hz); 4,48 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 4,30 (s, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,99 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 3,92 (d, 2H, J = 6,5 Hz); 3,77 (td, 1H, J = 11,4 Hz, 2,4 Hz); 2,11 (m, 1H); 1,80 (m, 5H); 1,48 (m, 8H); 1,37 (m, 8H); 0,96 (m, 9H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,74; 162,84; 160,79; 158,99; 146,24; 133,59; 129,76; 128,76; 127,91; 127,31; 120,48; 118,04; 114,87; 114,67; 114,28; 95,71; 74,48;

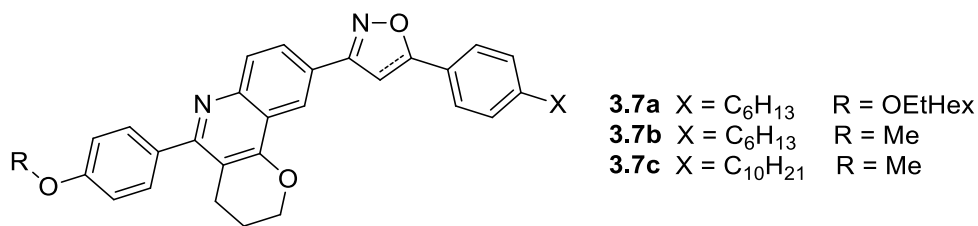
70,67; 68,70; 68,11; 54,16; 39,34; 38,79; 34,68; 31,61; 30,51; 29,27; 29,09; 25,76; 24,03; 23,86; 23,06; 22,63; 21,98; 14,10; 14,06; 11,13.

**5-(4-(hexiloxi)fenil)-9-(5-(p-tolil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3,4,4a,5,6,10b-**

**hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (3.6b):** Sólido amarelo; Rendimento 10 %; Ponto de Fusão: 190 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 4H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.92 – 6.88 (m, 2H), 6.54 – 6.49 (m, 1H), 5.62 (dd, *J* = 10.6, 8.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.76 – 3.59 (m, 2H), 3.31 (dd, *J* = 16.4, 8.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 3H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 3H), 1.38 – 1.32 (m, 4H), 0.94 – 0.87 (m, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,02; 156,10; 146,39; 138,30; 137,79; 133,44; 130,00; 129,31; 128,74; 128,06; 125,96; 120,11; 118,23; 114,69; 114,22; 81,95; 74,42; 68,68; 68,12; 54,10; 43,43; 38,72; 31,61; 29,26; 25,75; 23,97; 22,62; 21,91; 21,16; 14,05.

**5-(4-(deciloxi)fenil)-9-(5-(p-tolil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3,4,4a,5,6,10b-**

**hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (3.6c):** Sólido branco; Rendimento: 5 %; Ponto de Fusão: 156 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,56 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, 1,9 Hz); 7,48 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz); 7,31 (m, 4H); 7,19 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 6,93 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz); 6,54 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); 5,65 (dd, 1H, *J*<sub>trans</sub> = 10,6 Hz, *J*<sub>cis</sub> = 8,2 Hz); 4,71 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz); 4,40 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz); 4,31 (s, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,99 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz); 3,72 (m, 2H); 3,35 (dd, 1H, *J*<sub>gem</sub> = 16,5 Hz, *J*<sub>cis</sub> = 8,1 Hz); 2,37 (s, 3H); 2,06 (m, 1H); 1,82 (m, 3 H); 1,68 (m, 1H); 1,48 (m, 4H); 1,34 (m, 12H); 0,91 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,01; 156,11; 146,41; 138,30; 137,79; 133,44; 130,01; 129,32; 128,75; 128,06; 125,97; 120,10; 118,21; 114,68; 114,23; 81,95; 74,41; 68,69; 68,11; 54,09; 43,44; 38,72; 31,93; 29,62; 29,59; 29,43; 29,35; 29,31; 26,09; 23,97; 22,71; 21,92; 21,18; 14,16.



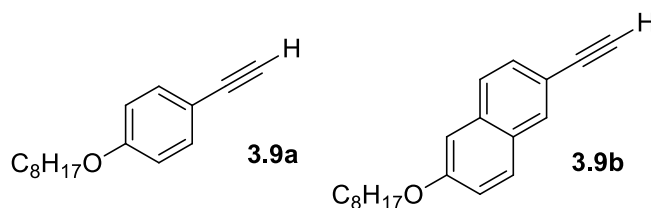
Em uma solução contendo a tetrahydroquinolina **3.7a-c** (1 mmol) e 15 mL de clorofórmio, foi adicionado DDQ (2 mmol) e a mistura foi agitada durante 24 horas a temperatura ambiente em frasco aberto. Uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) foi adicionada, e a mistura resultante foi extraída com clorofórmio (3 vezes de 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada por rota-evaporador. A remoção completa do solvente é feita deixando-se na linha de vácuo durante 4 horas.

**9-(5-(4-((2-etilhexil)oxi)fenil)isoxazol-3-il)-5-(4-(hexiloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (3.7a):** Sólido vermelho; Rendimento 94 %; Ponto de Fusão: 122 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,57 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,21 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 1,7 Hz); 8,12 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,81 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,57 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 7,02 (m, 4H); 6,88 (s, 1H); 4,52 (m, 2H); 4,04 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 3,93 (d, 2H, J = 5,8 Hz); 2,84 (t, 2H, J = 6,2 Hz); 2,08 (m, 2H); 1,81 (m, 3H); 1,51 (m, 6H); 1,38 (m, 8H); 0,96 (m, 9H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,60; 162,81; 161,34; 161,04; 159,50; 157,86; 147,72; 132,30; 130,24; 129,52; 127,42; 127,38; 126,05; 120,14; 120,03; 119,77; 114,96; 114,31; 111,41; 96,21; 70,70; 68,16; 67,19; 39,35; 31,62; 30,51; 29,23; 29,09; 25,74; 24,05; 23,86; 23,06; 22,64; 21,90; 14,10; 14,07; 11,13.

**5-(4-(hexiloxi)fenil)-9-(5-(p-tolil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (3.7b):** Sólido marrom; Rendimento: 95 %; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 8,21 – 8,16 (m, 2H); 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 5,76 (dd, J = 10,9, 8,4 Hz, 1H); 4,55 – 4,40 (m, 2H); 4,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,88 (dd, J = 16,5, 11,0 Hz, 1H); 3,47 (dd, J = 16,6, 8,4 Hz, 1H); 2,81 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,11 – 1,98 (m, 2H); 1,89 – 1,73 (m, 2H); 1,47 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 1,41 – 1,31 (m, 4H); 0,97 – 0,84 (m, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160,99; 159,70; 158,21; 156,19; 138,10; 137,84; 130,28; 129,75; 129,45; 128,80; 127,42; 126,69;

125,94; 120,48; 119,42; 114,32; 111,66; 82,91; 68,18; 67,34; 43,08; 31,63; 29,73; 29,22; 25,74; 23,92; 22,65; 21,76; 21,20; 14,09.

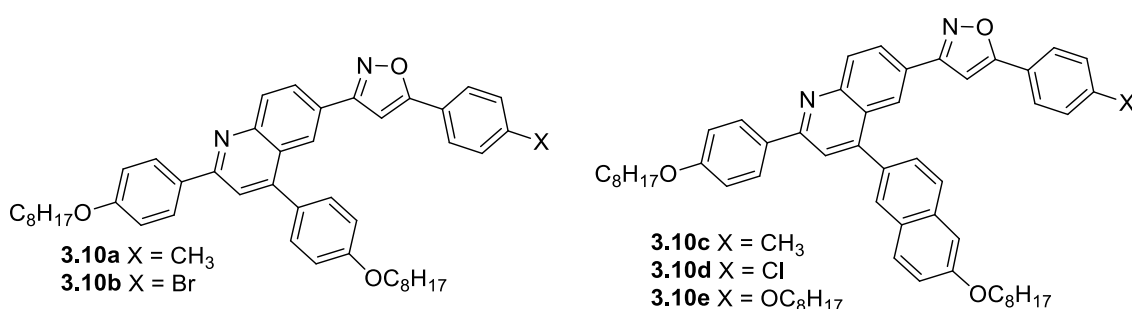
**5-(4-(deciloxi)fenil)-9-(5-(p-tolil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (3.7c):** Sólido marrom; Rendimento: 87 %; PF: 38 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,28 – 8,15 (m, 2H); 8,04 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H); 7,67 – 7,54 (m, 2H); 7,34 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H); 7,21 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 2H); 7,07 – 6,92 (m, 2H); 5,78 (dd,  $J$  = 10,9, 8,3 Hz, 1H); 4,55 – 4,42 (m, 2H); 4,04 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 2H); 3,91 (dd,  $J$  = 16,5, 10,9 Hz, 1H); 3,50 (dd,  $J$  = 16,6, 8,3 Hz, 1H); 2,84 (t,  $J$  = 6,3 Hz, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,06 (td,  $J$  = 6,3, 4,5 Hz, 2H); 1,84 (p,  $J$  = 6,8 Hz, 2H); 1,60 – 1,46 (m, 2H); 1,43 – 1,24 (m, 12H); 0,98 – 0,87 (m, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,40; 159,50; 157,61; 156,27; 147,94; 138,04; 137,92; 132,35; 130,24; 129,54; 129,42; 126,98; 126,41; 125,93; 120,47; 119,44; 114,31; 111,50; 82,82; 68,16; 67,15; 43,14; 31,92; 29,61; 29,58; 29,43; 29,34; 29,26; 26,06; 24,05; 22,70; 21,89; 21,18; 14,14.



Em um balão monotubulado adiciona-se 60 mL de tolueno destilado, alcinol **3.8a-b** (6 mmol) e NaOH (9 mmol). A mistura é deixada em refluxo durante 4 horas. A remoção do solvente é feita com rota-evaporador, adicionando-se metanol para auxiliar a remoção de tolueno. O sólido é purificado através de coluna cromatográfica de sílica com eluente hexano.<sup>149</sup>

**1-etinil(4-octiloxi)benzeno (3.9a):** Líquido incolor; Rendimento 56%; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,44 (d, 2H,  $J$  = 8,8 Hz); 6,85 (d, 2H,  $J$  = 8,70 Hz); 3,97 (t, 2H,  $J$  = 6,6 Hz); 3,01 (s, 1H); 1,80 (qt, 2H); 1,47 (m, 2H); 1,35 (m, 8H); 0,91 (t, 3H,  $J$  = 6,9 Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 14,1; 22,6; 26,0; 29,1; 29,2; 29,3; 31,8; 68,1; 75,6; 83,7; 113,9; 114,4; 133,5; 159,5; IV ( $\nu_{\text{max}}$  em  $\text{cm}^{-1}$ ) em KBr = 3318, 2927, 2856, 2108, 1607, 1507, 1469, 1289, 1248, 1170, 1026, 832, 724, 641.

**2-etinil(6-octiloxi)naftaleno (3.9b):** Sólido branco; Rendimento 69 %; Ponto de Fusão: 36 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,93 (s, 1H); 7,65 (m, 2H); 7,47 (dd, 1H,  $J = 8,4, 1,5$  Hz); 7,15 (dd, 1H,  $J = 9,0, 2,4$  Hz); 7,07 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz); 4,04 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz); 3,10 (s, 1H); 1,83 (m, 2H); 1,40 (m, 10H); 0,89 (m, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 14,1; 22,6; 26,1; 29,1; 29,2; 29,3; 31,8; 68,1; 76,6; 84,2; 106,4; 116,7; 119,7; 126,7; 128,1; 129,0; 129,2; 132,1; 134,4; 157,9$ . IV ( $\nu_{\text{max}}$  em  $\text{cm}^{-1}$ ) em KBr = 3314, 2904, 2109, 1630, 1602, 1500, 1466, 1377, 1266, 1225, 1173, 1030, 891, 849, 812, 722, 646.



Em um balão monotubulado adaptado com Dean-Stark, adiciona-se tolueno destilado (5 mL), anilina **3.4a-c**, ou **3.4e** (1 mmol), aldeído **3.5d** (1 mmol) e catalisador  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (20 mol%) e deixa-se sob agitação durante 10 minutos, para então adicionar o alcino **3.9.a** ou **3.9b**. Deixa-se o sistema com forte refluxo durante 24 horas. Após, filtra-se em celite e carvão ativo. Para a remoção do intermediário imina restante é feita sua hidrólise. Em balão monotubulado contendo o produto impuro adiciona-se clorofórmio (10 mL) e uma gota de ácido acético. Deixa-se agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente é evaporado em rota-evaporador. Adiciona-se etanol e deixa-se com agitação e aquecimento até ferver. Filtra-se o material a quente e o deixa na linha de vácuo durante 8 horas.

**3-(2,4-bis(4-(octiloxi)fenil)quinolin-6-il)-5-(p-tolil)isoxazol (3.10a):** Sólido amarelo; Rendimento 22 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,40 (d, 1H,  $J = 1,5$  Hz); 8,30 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz); 8,25 (dd, 1H,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 1,8$  Hz); 8,20 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz); 7,83 (s, 1H); 7,76 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz); 7,56 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz); 7,32 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz);

7,14 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz); 7,07 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz); 6,80 (s, 1H); 4,11 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz); 4,07 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz); 2,44 (s, 3H); 1,87 (m, 4H); 1,54 (m, 4H); 1,38 (m, 16H); 0,92 (m, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,74; 162,75; 160,65; 159,64; 157,28; 149,61; 149,25; 140,61; 131,71; 130,81; 130,71; 130,23; 129,70; 128,95; 127,63; 126,54; 125,83; 125,66; 124,72; 124,33; 119,44; 114,85; 114,83; 97,05; 68,26; 68,19; 31,86; 31,84; 29,42; 29,40; 29,34; 29,30; 29,27; 26,14; 26,07; 22,70; 22,69; 21,53; 14,14; 14,13. Massas de alta resolução  $m/z$ : 695,4151 (Calculado  $m/z$ : 695,4207  $\text{C}_{47}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_3^+$  Erro 8,1 ppm).

**3-(2,4-bis(4-(octiloxi)fenil)quinolin-6-il)-5-(4-bromofenil)isoxazol (3.10b):**

Sólido amarelo; Rendimento 13 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,39 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz); 8,30 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz); 8,24 (dd, 1H,  $J = 8,8$  Hz, 1,8 Hz); 8,21 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz); 7,83 (s, 1H); 7,74 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz); 7,65 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz); 7,56 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz); 7,14 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz); 7,07 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz); 6,85 (s, 1H); 4,11 (t, 2H,  $J = 6,5$  Hz); 4,07 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz); 1,87 (m, 4H); 1,51 (m, 4H); 1,37 (m, 12H); 0,93 (m, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,44; 162,92; 160,70; 159,66; 157,39; 149,66; 149,26; 132,32; 131,63; 130,80; 130,18; 128,96; 127,52; 127,34; 126,27; 126,17; 125,65; 124,67; 124,43; 119,50; 114,86; 98,04; 68,27; 68,19; 31,86; 31,84; 29,42; 29,40; 29,34; 29,29; 29,27; 26,14; 26,07; 22,70; 22,68; 14,14; 14,13. Massas de alta resolução  $m/z$ : 759.3100 (Calculado  $m/z$ : 759.3156  $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{BrN}_2\text{O}_3^+$  Erro 7,4 ppm).

**3-(4-(6-(octiloxi)naftalen-2-il)-2-(4-(octiloxi)fenil)quinolin-6-yl)-5-(*p*-tolil)isoxazol (3.10c):**

Sólido amarelo claro; Rendimento 20 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,38 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz); 8,33 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz); 8,29 (dd, 1H,  $J = 8,8$  Hz, 1,7 Hz); 8,23 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz); 8,02 (s, 1H); 7,95 (d, 1 H,  $J = 8,4$  Hz); 7,93 (s, 1H); 7,88 (d, 1H,  $J = 9,6$  Hz); 7,70 (m, 3H); 7,28 (m, 5H); 7,08 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz); 6,73 (s, 1H); 4,18 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz); 4,07 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz); 2,42 (s, 3H); 1,93 (qt, 2H); 1,84 (qt, 2H); 1,51 (m, 4H); 1,37 (m, 12H); 0,93 (m, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,71; 162,68; 160,69; 157,96; 157,26; 149,62; 140,56; 134,52; 133,29; 131,65; 130,75; 129,79; 129,65; 128,97; 128,81; 128,76; 128,57; 128,03; 127,77; 127,70; 127,17; 126,71; 125,81; 125,74; 125,68; 124,67; 124,38; 120,01; 119,78; 114,85; 114,72; 112,70; 106,50; 97,00; 68,23; 68,19; 31,86; 31,83; 29,42; 29,40; 29,26; 26,16; 26,06; 22,68; 21,50; 14,12. Massas de alta resolução  $m/z$ : 745,4297 (Calculado  $m/z$ : 745,4364  $\text{C}_{51}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_3^+$  Erro 8,9 ppm).



**3-(4-(6-(octiloxi)naftalen-2-il)-2-(4-(octiloxi)fenil)quinolin-6-yl)-5-(4-clorofenil)isoxazol (3.10d):** Sólido amarelo; Rendimento 31 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,36 (d, 1H,  $J = 1,4$  Hz); 8,32 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz); 8,27 (dd, 1H,  $J = 8,8$  Hz, 1,7 Hz); 8,23 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz); 8,01 (s, 1H); 7,95 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz); 7,93 (s, 1H); 7,88 (m, 1H); 7,75 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz); 7,68 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz); 7,46 (d, 2H,  $J = 7,7$  Hz); 7,30 (m, 3H); 7,07 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz); 6,76 (s, 1H); 4,17 (t, 2H,  $J = 6,5$  Hz); 4,07 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz); 1,93 (qt, 2H); 1,84 (qt, 2H); 1,57 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 1,38 (m, 12H); 0,93 (m, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,37; 162,83; 160,74; 157,99; 157,36; 149,64; 149,61; 136,32; 134,53; 133,24; 131,58; 130,84; 129,79; 129,31; 128,99; 128,80; 128,58; 127,75; 127,59; 127,19; 127,13; 126,35; 125,80; 125,68; 124,47; 120,05; 119,83; 114,86; 106,48; 97,93; 68,25; 68,20; 31,87; 31,84; 29,43; 29,41; 29,30; 29,27; 26,17; 26,07; 22,71; 22,69; 14,15; 14,13. Massas de alta resolução m/z: 765,3758 (Calculado m/z: 765,3817  $\text{C}_{50}\text{H}_{54}\text{ClN}_2\text{O}_3^+$  Erro 7,7 ppm).

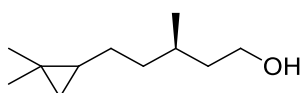
**3-(4-(6-(octiloxi)naftalen-2-il)-2-(4-(octiloxi)fenil)quinolin-6-yl)-5-(4-(octiloxi)fenil)isoxazol (3.10e):** Sólido amarelo escuro; Rendimento 32 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,37 (s, 1H); 8,34 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz); 8,28 (d, 1H); 8,23 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz); 8,02 (s, 1H); 7,94 (d, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,88 (m, 1H); 7,73 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz); 7,69 (d, 1H, 8,5 Hz); 7,28 (m, 3H); 7,07 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz); 6,97 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz); 6,65 (s, 1H); 4,17 (t, 2H,  $J = 6,5$  Hz); 4,07 (t, 2H,  $J = 6,5$  Hz); 4,01 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz); 1,92 (qt, 2H); 1,83 (m, 4H); 1,40 (m, 30H); 0,92 (m, 9H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,62; 162,64; 160,78; 160,75; 157,97; 157,17; 134,54; 133,25; 130,60; 129,80; 129,02; 128,81; 128,58; 127,82; 127,75; 127,44; 127,18; 126,86; 125,68; 124,36; 120,02; 119,94; 119,78; 114,87; 106,50; 96,12; 68,24; 68,20; 31,86; 31,83; 31,81; 29,42; 29,39; 29,34; 29,29; 29,27; 29,23; 29,16; 26,16; 26,06; 26,01; 22,69; 22,67; 22,66; 14,13; 14,11. Massas de alta resolução m/z: 859,5345 (Calculado m/z: 859,5408  $\text{C}_{58}\text{H}_{71}\text{N}_2\text{O}_4^+$  Erro 7,3 ppm).

## Reagentes e Sínteses referentes ao Capítulo 4

Os reagentes utilizados neste capítulo, os quais não são comercializados, foram obtidos a partir de trabalhos já realizados e estão descritos na bibliografia:

Pocock EE, Mandle RJ, Goodby JW. Molecular shape as a means to control the incidence of the nanostructured twist bend phase. *Soft Matter*. **2018**;14(13):2508-2514. DOI:10.1039/c7sm02364b.

Em um balão bitubular seco e sob atmosfera inerte, foi adicionado o (R)-(+)- $\beta$ -citronelol (1 mmol), 6.5 mL de éter etílico e 3 mL de dietilzinco 1 M (3 mmol). Em um segundo balão seco e sob atmosfera inerte, contendo 5 mL de éter etílico, foi adicionado o diiodometano (3 mmol). Essa solução foi adicionada à reação gota-a-gota, com auxílio de uma bomba de injeção, durante 1 hora. Deixou-se a reação sob agitação durante 3 dias a temperatura ambiente. O *quench* foi realizado com a adição de solução 2M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, e a extração foi realizada com éter etílico (3x de 10 mL). O solvente orgânico foi evaporado em rota-evaporador e o produto foi seco em linha de vácuo.

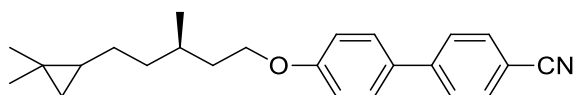


**(3R)-5-(2,2-dimetilciclopropil)-3-metilpentan-1-ol**

**(4.2):** Líquido incolor; Rendimento: 94 %; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 4,69 (s, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 1,61 (m, 3H); 1,41 (m, 2H); 1,28 (m, 2H); 1,05 (s, 3H); 1,04 (s, 3H); 0,92 (m, 3H); 0,45 (m, 1H); 0,37 (m, 1H); -0,12 (m, 1H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)  $\delta$  = 66,26; 61,39; 40,03; 39,99; 37,78; 37,34; 36,79; 29,92; 29,55; 29,27; 27,80; 27,35; 27,24; 25,86; 25,59; 25,04; 25,00; 24,95; 20,07; 19,85; 19,77; 19,65; 17,78; 15,47; 15,36. Massas de alta resolução m/z: 171.174525 (Calculado m/z: 171.174342; Erro: -0.3 ppm [M+H]).

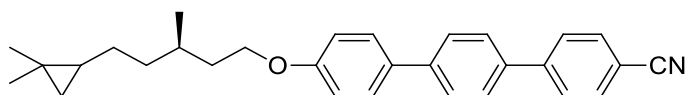
Em um balão previamente seco e sob atmosfera inerte adicionou-se o  $\gamma$ ,2,2-trimetilciclopropanpentanol (1 mmol), o respectivo fenol **4.3a-d** (1 mmol), a

trifenilfosfina (1.5 mmol) e 10 mL de THF. Lentamente, e sob agitação, adicionou-se o azodicarboxilato de diisopropila - DIAD (1,5 mmol). A reação foi deixada agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. A purificação foi realizada com coluna cromatográfica flash utilizando-se como eluente diclorometano. Para o composto **4.4a**, foi necessário realizar uma destilação simples sob vácuo para eliminar resíduo de DIAD. Para o composto **4.4c**, foi necessário realizar uma recristalização em etanol.



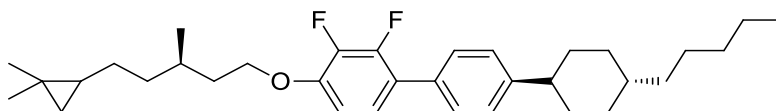
**4'-(((3R)-5-(2,2-dimetilciclopropil)-**

**3-metilpentil)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrila (4.4a):** Líquido incolor; Rendimento: 16 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7.73 – 7.69 (m, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 4.00 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 1.33 – 1.25 (m, 3H), 1.08 – 1.02 (m, 6H), 0.98 (m, 3H), 0.46 (m, 1H), 0.38 (m, 1H), -0.08 – -0.16 (m, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  = 159,92; 145,42; 132,70; 131,37; 128,45; 127,20; 119,27; 115,20; 110,13; 66,62; 37,74; 37,67; 37,00; 36,79; 36,37; 36,13; 31,09; 29,91; 29,86; 27,80; 27,33; 27,24; 27,20; 25,03; 24,98; 24,92; 22,68; 22,11; 21,73; 20,09; 20,07; 20,04; 19,88; 19,80; 19,77; 15,49; 15,39; 10,66. Massas de alta resolução  $m/z$ : 348,234530 (Calculada  $m/z$ : 348,232191; Erro: -3,0 ppm [M+H]).



**4''-(((3R)-5-(2,2-**

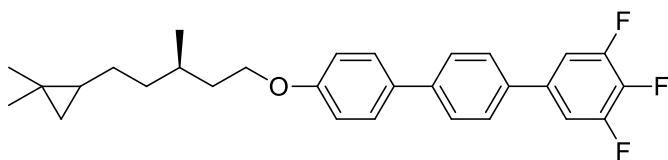
**dimetilciclopropil)-3-metilpentil)oxi)-[1,1':4',1''-terfenil]-4-carbonitrila (4.4b):** Sólido branco; Rendimento: 20 %; Ponto de fusão: SmE 159 SmA 182 Iso; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,73 (s, 4H); 7,66 (m, 4H); 7,57 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H); 7,00 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 4,05 (m, 2H); 1,87 (m, 1H); 1,72 (m, 1H); 1,61 (m, 3H); 1,43 (m, 2H); 1,30 (m, 3H); 1,04 (s, 3H); 1,02 (s, 3H); 0,44 (m, 1H); 0,36 (m, 1H); -0,12 (m, 1H); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  = 159,24; 145,38; 141,39; 137,35; 132,78; 132,51; 128,20; 127,69; 127,62; 127,42; 119,16; 115,06; 110,87; 66,59; 37,71; 36,45; 36,22; 31,10; 29,90; 27,81; 27,35; 27,22; 25,01; 24,95; 21,74; 20,11; 20,06; 19,91; 19,88; 19,82; 15,50. Massas de alta resolução  $m/z$ : 424,266129 (Calculado  $m/z$ : 424,263491; Erro: -2,2 ppm [M+H]).



**4-(((3R)-5-(2,2-**

**dimetilciclopropil)-3-metilpentil)oxi)-2,3-difluoro-4'-((1r,4S)-4-**

**pentilciclohexil)-1,1'-bifenil (4.4c):** Sólido branco; Rendimento: 18 %; Ponto de fusão: Cr 26 SmA 78 Ch 86 Iso; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,43 (dd,  $J$  = 8,1, 1,3 Hz, 2H); 7,28 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H); 7,08 (td,  $J$  = 8,5, 2,1 Hz, 1H); 6,79 (t,  $J$  = 8,2 Hz, 1H); 4,12 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 1,88 (m, 5H); 1,68 (m, 3H); 1,48 (m, 3H); 1,29 (m, 12H); 1,06 (m, 6H); 0,44 (m, 1H); 0,35 (m, 1H); -0,13 (m, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  148,98 (dd,  $J$  = 248,5 (F- $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 11,1 Hz); 147,54; 141,93 (dd,  $J$  = 246,9 (F- $\text{C}_{\text{ipso}}$ ); 14,9 Hz); 132,51; 131,57; 128,75; 128,73; 127,18; 124,69; 123,65; 123,62; 123,58; 123,18; 123,07; 109,62; 109,59; 68,37; 68,34; 68,32; 44,49; 37,63; 37,53; 37,44; 37,21; 36,30; 36,12; 36,08; 34,43; 33,72; 32,37; 29,78; 29,54; 27,78; 27,31; 27,18; 26,81; 25,87; 25,56; 24,97; 24,91; 22,88; 20,09; 20,04; 19,87; 19,80; 19,76; 19,67; 17,81; 15,49; 15,40; 14,28; 10,54. RMN de  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$  = -141,84 (dd,  $J$  = 19,6 Hz (F-F), 7,4 Hz (F- $\text{H}_{\text{meta}}$ )); -158,77 (dd,  $J$  = 19,5 Hz (F-F), 6,9 Hz (F- $\text{H}_{\text{meta}}$ )). Massas de alta resolução  $m/z$ : 511,373199 (Calculado  $m/z$ : 511,374599; Erro: 2,8 ppm [M+H]).



**4''-(((3R)-5-(2,2-**

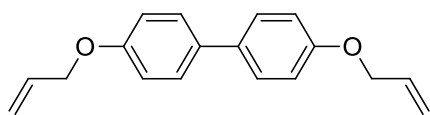
**dimetilciclopropil)-3-metilpentil)oxi)-3,4,5-trifluoro-1,1':4',1''-terfenil**

**(4.4d):** Sólido; Rendimento: 6 %; Ponto de Fusão: SmE 100 °C SmA 115 °C Iso; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,64 (m, 2H); 7,56 (m, 4H); 7,22 (m, 2H); 7,00 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H); 4,05 (m, 2H); 1,88 (m, 1H); 1,73 (m, 2H); 1,63 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,32 (m, 3H); 1,05 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 0,46 (m, 1H); 0,37 (m, 1H); -0,11 (m, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  = 159,20; 151,59 (ddd,  $J$  = 249,4 Hz (F- $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 10,0 Hz, 4,3 Hz); 141,09; 139,30 (dt,  $J$  = 251,4 Hz (F- $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 15,3 Hz); 137,06 (td,  $J$  = 7,7 Hz, 4,9 Hz), 136,4 (d,  $J$  = 1,2 Hz); 132,50; 128,17; 127,37; 127,28; 115,04; 110,93 (dd;  $J$  = 15,9; 5,8 Hz); 66,58; 37,72; 37,71; 37,28; 36,45; 36,27; 36,22; 29,90; 29,86; 29,67; 27,81; 27,35; 27,23; 25,89; 25,60; 25,02; 24,95; 20,11; 20,05; 19,90; 19,88; 19,82; 19,70; 17,83; 15,50; 15,41; 14,28. RMN de  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$  = -134,06 (dd,  $J$  = 20,6 Hz (F-F), 8,6 Hz (F- $\text{H}_{\text{ortho}}$ ), 2F), -162,66 (tt,  $J$  = 20,4 Hz (F-F), 6,1 Hz (F-

H<sub>meta</sub>), 1F). Massas de alta resolução m/z: 453,239868 (Calculado m/z: 453,239977; Erro: 2,6 ppm [M+H]).

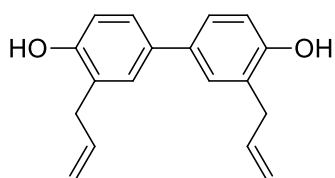
## Reagentes e Sínteses referentes ao Capítulo 5

Em um balão bitubulado adaptado com condensador de refluxo foram adicionados o fenol **5.1** (1 mmol), o carbonato de potássio (1,2 mmol) e o solvente acetonitrila (4 mL). A mistura foi agitada para completa solubilização no meio. Após, o brometo de alila foi adicionado lentamente. Deixou-se sob agitação e refluxo, acompanhando o término da reação por CCD. Ao final, filtrou-se e o solvente foi evaporado em rota-evaporador. Adicionou-se diclorometano (10 mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada (1 x 5 mL) e solução de bicarbonato de sódio saturada (2 x 5 mL). Removeu-se a água residual com sulfato de sódio anidro, filtrou-se, o solvente foi evaporado em rota-evaporador e deixou-se em linha de vácuo durante 2 horas.



**4,4'-bis(aliloxi)-1,1'-bifenil (5.3):** Sólido branco; Rendimento 90 %; Ponto de Fusão: 151 – 152 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,47 (m, 4H); 6,97 (m, 4H); 6,09 (ddt, 2H,  $J = 17,3$  Hz, 10,5 Hz, 5,3 Hz); 5,44 (m, 2H,  $J = 17,3$  Hz, 1,6 Hz); 5,31 (m, 2H,  $J = 10,5$  Hz, 1,4 Hz); 4,57 (dt, 4H,  $J = 5,3$  Hz, 1,5 Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 157,69$ ; 133,56; 133,29; 127,68; 117,70; 114,96; 68,88.

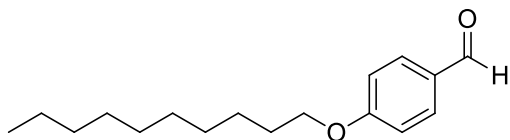
Em um Schlenk é adicionado 1g do alil fenil éter desejado. É feito vácuo dentro do balão e este é fechado. O balão é colocado em banho de óleo e aquecido até 210 – 215 °C durante 8 – 16 horas. A purificação é feita através de coluna cromatográfica de sílica com 10 % de acetato de etila em hexano como eluente.



**3,3'-dialil-[1,1'-bifenil]-4,4'-diol (5.4):** Sólido pastoso marrom; Rendimento: 30 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta = 7,34$  (m, 4H); 6,89

(m, 2H); 6,09 (ddt,  $J = 16,5$  Hz,  $10,1$  Hz,  $6,3$  Hz, 2H); 5,33 (s, 2H); 5,22 (m, 4H); 3,50 (d,  $J = 6,3$  Hz, 4H).

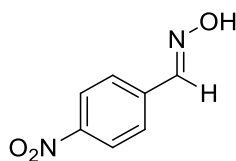
Procedimento igual ao **5.3**, porém utilizando brometo de decila.



**4-deciloibenzaldeído (5.5b):** Líquido

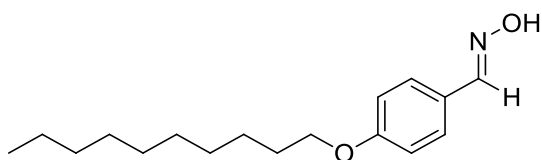
incolor; Rendimento: 77%; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 9,89$  (s, 1H); 7,84 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz); 7,01 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz); 4,06 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz), 1,83 (m, 2H); 1,44 (m, 14H); 0,90 (t, 3H,  $J = 6,7$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  191,01; 164,41; 132,14; 129,85; 114,88; 68,57; 32,03; 29,69; 29,48; 29,45; 29,19; 26,10; 22,82; 14,27.

Em um balão monotubulado adaptado com condensador de refluxo, foram adicionados o 4-Xbenzaldeído **5.5b-c** (1 mmol) e o cloridrato de hidroxilamina (1 mmol), dissolvendo-os em 2 mL de etanol. Após, foi adicionado o acetato de sódio (1 mmol) previamente dissolvido em água destilada (1 mL). A reação foi deixada sob refluxo durante 1 hora. Parte do solvente foi evaporado em rota-evaporador e deixou-se precipitar o produto *overnight* sob temperatura baixa, entre 4 – 8 °C. Filtrou-se e foi colocado em linha de vácuo durante 4 horas.



**(E)-4-nitrobenzaldoxima (5.6a):** Sólido amarelo; Rendimento:

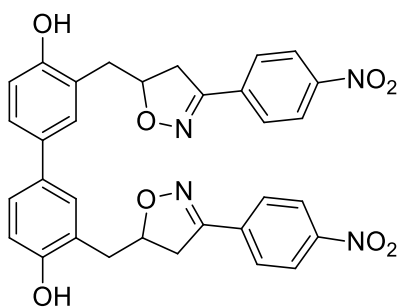
91%; Ponto de Fusão: 128 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta = 8,27$  (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 8,23 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,77 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148,48; 148,37; 138,16; 127,67; 124,07.



**4-deciloibenzaldoxima (5.6b):** Sólido

branco; Rendimento 92%; Ponto de Fusão: 66 – 67 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  = 8,09 (s, 1H), 7,93 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H, isômero *Z*), 7,50 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H, isômero *Z*), 6,95 – 6,86 (m, 2H isômero *E*, 2H isômero *Z*), 3,97 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 2H), 1,90 – 1,69 (m, 2H), 1,58 – 1,23 (m, 12H), 0,88 (m, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  160,80; 150,15; 133,05; 128,61; 124,46; 114,88; 114,42; 68,24; 32,04; 29,70; 29,52; 29,46; 29,31; 26,15; 22,83; 14,27.

Em um balão monotubulado foram adicionados a 4-deciloibenzaldoxima **5.6b** (1 mmol) e o solvente diclorometano (4 mL) e deixou-se sob agitação até completa dissolução. O dipolarófilo correspondente foi adicionado em seguida (1 mmol). Sob forte agitação, adicionou-se gota-a-gota a solução de hipoclorito de sódio 5% (2 mmol). Após a adição completa da solução, a reação permaneceu sob forte agitação durante 30 minutos. Extraíu-se em funil de decantação lavando-se com água destilada (1 x 10 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro na fase orgânica para remoção de água, filtrou-se e o solvente foi evaporado em rota-evaporador.



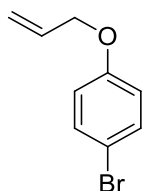
**3,3'-bis((3-(4-nitrofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4,4'-diol (5.7):**

Utilizou-se DMF junto com DCM na síntese e temperatura de -15 °C. Purificação foi realizada com coluna cromatográfica de sílica e acetato de etila/ hexano 50:50. Sólido amarelado; Rendimento: 15 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8,26 (m, 4H); 7,81 (m, 4H); 7,31 (m, 4H); 6,93 (m, 2H); 6,16 (sl, 2H); 5,25 (m, 2H); 3,47 (dd, 2H,  $J_{gem}$  = 16,7 Hz,  $J_{cis}$  = 10,4 Hz); 3,19 (m, 6H).

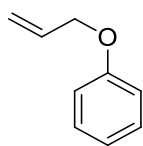


RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$  155,35; 154,34; 148,22; 136,37; 132,60; 129,45; 127,43; 125,81; 123,72; 123,69; 115,45; 81,91; 38,38; 35,54.

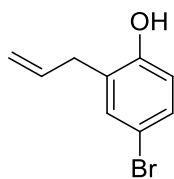
As alquilações para formação dos produtos **5.10a-b**, **5.12a-b**, **5.13a-b** e **5.14a-b** foram realizadas conforme procedimento para formação do composto **5.3**.



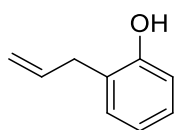
**1-(aliloxi)-4-bromobenzeno (5.10a)**: Líquido amarelo; Rendimento: 92 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,40 (m, 2H); 6,83 (m, 2H); 6,06 (ddt, 1H,  $J$  = 17,2 Hz, 10,5 Hz, 5,3 Hz); 5,44 (dq, 1H,  $J$  = 17,3 Hz, 1,6 Hz); 5,33 (dq, 1H,  $J$  = 10,5 Hz, 1,4 Hz); 4,53 (dt, 2H, 5,3 Hz, 1,5 Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157,71; 132,90; 132,26; 117,92; 116,59; 113,02; 69,00.



**(aliloxi)benzeno (5.10b)**: Líquido incolor; Rendimento: 81 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,34 – 7,26 (m, 2H); 7,01 – 6,90 (m, 3H); 6,07 (tdd,  $J$  = 10,7, 7,7, 5,3 Hz, 1H); 5,49 – 5,37 (m, 1H); 5,30 (dd,  $J$  = 6,7, 5,2 Hz, 1H); 4,59 – 4,50 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  158,69; 133,47; 129,57; 120,96; 117,78; 114,84; 68,83.

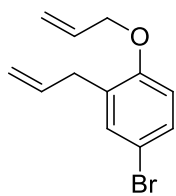


**2-alil-4-bromofenol (5.12a)**: Líquido amarelo; Rendimento: 50 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  = 7,24 (m, 2H); 6,71 (m 1H); 5,99 (ddt, 1H,  $J$  = 16,8 Hz, 10,5 Hz, 6,4 Hz); 5,18 (m, 3H); 3,38 (d, 2H,  $J$  = 6,3 Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153,16; 135,53; 132,98; 130,53; 127,84; 117,49; 117,13; 112,88; 34,70.



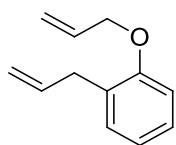
**2-alilfenol (5.12b)**: Líquido; Rendimento: 58 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,18 – 7,08 (m; 2H); 6,94 – 6,87 (m; 1H); 6,82 (d;  $J$  = 8,4 Hz; 1H); 6,03

(ddt;  $J = 17,6; 9,3; 6,2$  Hz; 1H); 5,24 – 5,11 (m; 2H); 4,96 (s;  $J = 3,7$  Hz; 1H); 3,42 (d;  $J = 6,3$  Hz; 2H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  154,23; 136,51; 130,58; 128,06; 125,36; 121,10; 116,66; 115,95; 35,29.



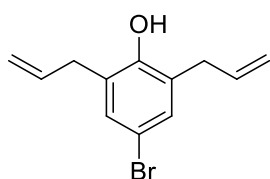
**2-allyl-1-(allyloxi)-4-bromobenzeno (5.13a):** Líquido amarelo;

Rendimento: 90 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,28 (m, 2H); 6,73 (m, 1H); 6,01 (m, 2H); 5,43 (dd, 1H,  $J = 17,3$  Hz, 1,6 Hz); 5,30 (dd, 1H,  $J = 10,6$  Hz, 1,4 Hz); 5,11 (m, 2H); 4,54 (d, 2H,  $J = 5,0$  Hz); 3,40 (d, 2H,  $J = 6,7$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  155,43; 136,13; 133,15; 132,62; 131,45; 129,94; 117,42; 116,37; 113,39; 113,04; 69,09; 34,23.



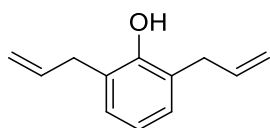
**2-allyl-1-(allyloxi)benzeno (5.13b):** Líquido; Rendimento: 92 %.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,21 – 7,12 (m; 2H); 6,90 (t;  $J = 7,7$  Hz; 1H); 6,84 (d;  $J = 8,1$  Hz; 1H); 6,14 – 5,92 (m; 2H); 5,49 – 5,37 (m; 1H); 5,31 – 5,23 (m; 1H); 5,13 – 4,99 (m; 2H); 4,55 (dt;  $J = 4,5; 1,5$  Hz; 2H); 3,42 (d;  $J = 6,7$  Hz; 2H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$  156,34; 137,13; 133,67; 129,97; 129,10; 127,36; 120,83; 117,02; 115,53; 111,76; 68,85; 34,56.



**2,6-dialil-4-bromofenol (5.14a):** Líquido viscoso escuro;

Rendimento: 23 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta = 7,15$  (s, 2H); 5,99 (ddt, 2H,  $J = 16,8$  Hz, 10,5 Hz, 6,4 Hz); 5,19 (m, 4H); 3,39 (d, 4H,  $J = 6,4$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  151,87; 135,81; 131,28; 127,98; 117,23; 112,75; 35,08.

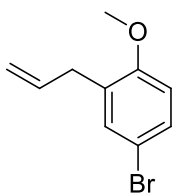


**2,6-dialilfenol (5.14b):** Líquido; Rendimento 19 %;

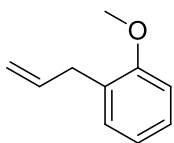
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,01 (d;  $J = 7,4$  Hz; 2H); 6,87 – 6,81 (m; 1H); 6,09 – 5,94 (m;

2H); 5,19 – 5,12 (m; 5H); 3,41 (d;  $J = 6,2$  Hz; 4H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  152,80; 136,74; 128,86; 125,79; 120,78; 116,53; 35,43.

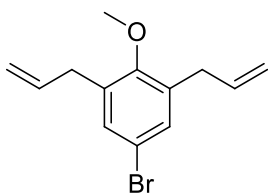
As alquilações para formação dos produtos **5.15a-b** e **5.18a-b** foram realizadas conforme procedimento para formação do composto **5.3**, porém utilizou-se iodeto de metila e acetona.



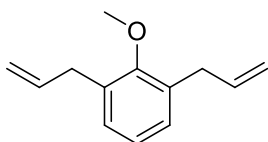
**2-allyl-4-bromo-1-metoxibenzeno (5.15a):** Líquido; Rendimento 96 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,33 – 7,21 (m; 2H); 6,72 (d;  $J = 8,5$  Hz; 1H); 6,02 – 5,86 (m; 1H); 5,08 (t;  $J = 1,5$  Hz; 1H); 5,05 (dq;  $J = 5,2; 1,8$  Hz; 1H); 3,80 (s;  $J = 5,7$  Hz; 3H); 3,34 (d;  $J = 6,7$  Hz; 2H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$  156,48; 136,15; 132,53; 131,07; 130,01; 116,30; 112,83; 112,07; 55,74; 34,05.



**1-allyl-2-metoxibenzeno (5.15b):** Líquido; Rendimento: 78 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,20 (td;  $J = 8,0; 1,7$  Hz; 1H); 7,14 (dd;  $J = 7,6; 1,2$  Hz; 1H); 6,90 (t;  $J = 7,7$  Hz; 1H); 6,86 (d;  $J = 8,4$  Hz; 1H); 6,08 – 5,93 (m; 1H); 5,10 – 4,99 (m; 2H); 3,83 (s; 3H); 3,39 (d;  $J = 6,7$  Hz; 2H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  157,35; 137,13; 129,89; 128,71; 127,45; 120,61; 115,48; 110,44; 55,49; 34,36.

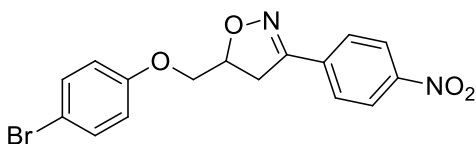


**1,3-dialil-5-bromo-2-metoxibenzeno (5.18a):** Líquido; Rendimento: 95 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,18 (s; 2H); 6,02 – 5,87 (m; 2H); 5,16 – 5,03 (m; 4H); 3,70 (s; 3H); 3,39 (d;  $J = 6,6$  Hz; 4H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  136,51; 135,52; 131,40; 116,73; 61,54; 33,89.

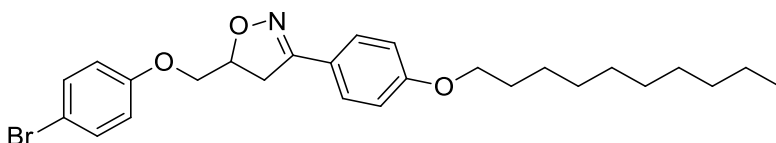


**1,3-dialil-2-metoxibenzeno (5.18b):** Líquido; Rendimento: 83 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,11 – 6,98 (m; 3H); 6,08 – 5,92 (m; 2H); 5,10 (m; 1H); 5,06 (m; 1H); 3,74 (s; 3H); 3,44 (d;  $J = 6,3$  Hz; 4H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$  156,38; 137,47; 133,20; 128,69; 124,28; 115,90; 61,45; 34,13.

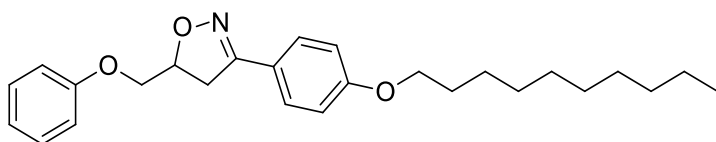
As cicloadições (3+2) para a formação dos produtos **5.11a-c**, **5.16a-b**, **5.17a-f** e **5.19b** foram realizadas com o mesmo procedimento para a formação do composto **5.7**.



**5-((4-bromofenoxi)metil)-3-(4-nitrofenil)-isoxazolina (5.11a):** Sólido branco; Rendimento 63 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,34 (m, 2H); 8,02 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 6,96 (m 2H); 5,25 (dddd, 1H,  $J = 11,7$  Hz, 7,5 Hz, 5,0 Hz, 4,3 Hz); 4,26 (m, 2H); 3,74 (dd, 1H,  $J_{gem} = 17,10$  Hz,  $J_{cis} = 11,1$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, Acetona)  $\delta$  158,12; 155,39; 148,49; 136,06; 132,24; 127,63; 123,82; 116,77; 112,68; 80,17; 69,28; 36,09.

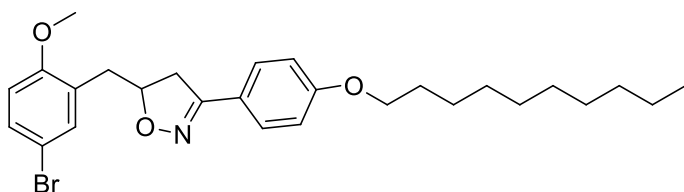


**5-((4-bromofenoxi)metil)-3-(4-(deciloxi)fenil)-isoxazolina (5.11b):** Sólido; Rendimento: 64 %; Ponto de fusão: 125 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  7,65 – 7,58 (m; 2H); 7,41 – 7,34 (m; 2H); 6,94 – 6,88 (m; 2H); 6,82 – 6,76 (m; 2H); 5,12 – 5,01 (m; 1H); 4,12 (dd;  $J = 9,8$ ; 4,8 Hz; 1H); 4,05 – 3,94 (m; 3H); 3,49 (dd;  $J = 16,5$ ; 10,6 Hz; 1H); 3,33 (dd;  $J = 16,7$ ; 6,9 Hz; 1H); 1,84 – 1,74 (m; 2H); 1,50 – 1,41 (m; 2H); 1,29 (m; 12H); 0,88 (t;  $J = 6,8$  Hz; 3H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  160,93; 157,71; 156,16; 132,46; 128,42; 121,60; 116,55; 114,79; 113,62; 78,36; 68,94; 68,27; 37,99; 32,03; 29,69; 29,51; 29,46; 29,29; 26,13; 22,82; 14,27. Massas de alta resolução m/z: 488,177898 (Calculado m/z: 488,179483; Erro: -3,2 ppm [M+H]).



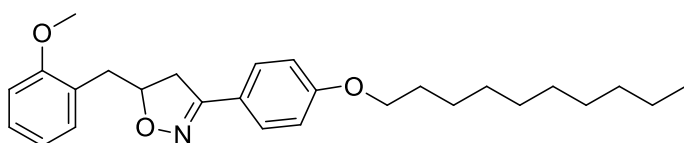
**3-(4-(deciloxi)fenil)-5-**

**(fenoximetil)-isoxazolina (5.11c):** Sólido; Rendimento: 73 %; Ponto de fusão: 75 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,66 – 7,58 (m; 2H); 7,31 – 7,27 (m; 2H); 7,00 – 6,94 (m; 1H); 6,94 – 6,88 (m; 4H); 5,14 – 5,03 (m; 1H); 4,17 (dd;  $J = 9,6$ ; 5,0 Hz; 1H); 4,06 – 3,95 (m; 3H); 3,50 (dd;  $J = 16,7$ ; 10,6 Hz; 1H); 3,36 (dd;  $J = 16,7$ ; 6,8 Hz; 1H); 1,84 – 1,74 (m; 2H); 1,50 – 1,41 (m; 2H); 1,39 – 1,25 (m; 12H); 0,88 (t;  $J = 6,8$  Hz; 3H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$  160,89; 158,56; 156,20; 129,67; 128,43; 121,73; 121,41; 114,78; 114,71; 78,51; 68,55; 68,27; 38,15; 32,03; 29,70; 29,52; 29,46; 29,30; 26,14; 22,83; 14,27. Massas de alta resolução m/z: 410,268522 (Calculado m/z: 410,268970. Erro: 1,1 ppm [M+H]).



**5-(5-bromo-2-metoxibenzil)-**

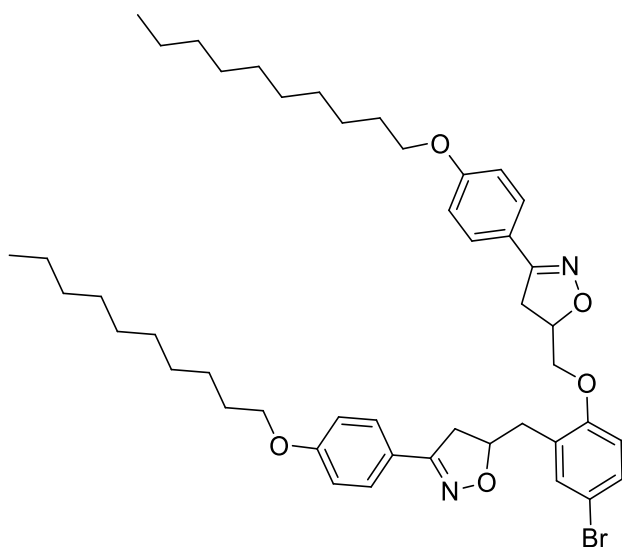
**3-(4-(deciloxi)fenil)-isoxazolina (5.16a):** Sólido; Rendimento: 11 %; Ponto de fusão: 75 – 80 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  7,62 – 7,56 (m; 2H); 7,35 – 7,30 (m; 2H); 6,93 – 6,87 (m; 2H); 6,76 – 6,71 (m; 1H); 5,04 – 4,93 (m; 1H); 3,98 (t;  $J = 6,5$  Hz; 2H); 3,81 (s; 3H); 3,28 (dd;  $J = 16,3$ ; 10,1 Hz; 1H); 3,11 – 2,97 (m; 2H); 2,85 (dd;  $J = 13,6$ ; 7,3 Hz; 1H); 1,83 – 1,74 (m; 2H); 1,51 – 1,41 (m; 2H); 1,40 – 1,27 (m; 12H); 0,88 (t;  $J = 6,8$  Hz; 3H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$  160,70; 156,80; 156,23; 133,89; 130,79; 128,26; 127,97; 122,16; 114,70; 112,87; 112,12; 79,92; 68,24; 55,66; 39,93; 35,74; 32,02; 29,69; 29,68; 29,51; 29,45; 29,29; 26,13; 22,81; 14,26. Massas de alta resolução m/z: 502,193177 (Calculado m/z: 502,195133. Erro: 3,9 ppm [M+H]).



**3-(4-(deciloxi)fenil)-5-(2-**

**metoxibenzil)-isoxazolina (5.16b):** Líquido viscoso; Rendimento: 92 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  7,61 – 7,55 (m; 2H); 7,25 – 7,18 (m; 2H); 6,96 – 6,84 (m; 5H); 5,03 (ddt;  $J = 13,3$ ; 10,0; 6,8 Hz; 1H); 3,97 (t;  $J = 6,6$  Hz; 2H); 3,83 (s; 3H); 3,23

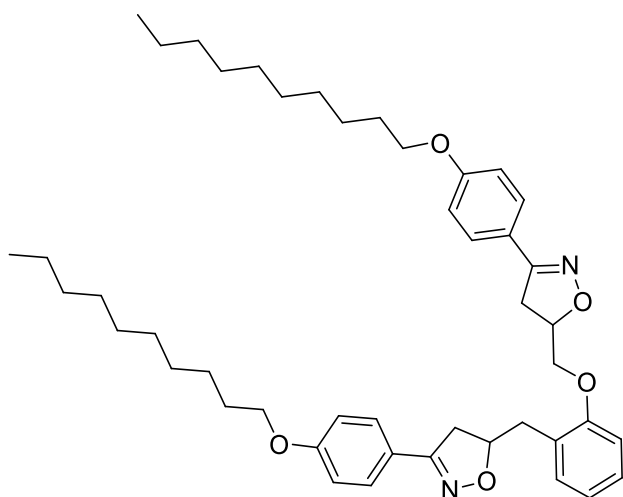
(dd;  $J = 16,5; 10,1$  Hz; 1H); 3,15 (dd;  $J = 13,3; 6,0$  Hz; 1H); 3,05 (dd;  $J = 16,5; 7,1$  Hz; 1H); 2,88 (dd;  $J = 13,4; 7,9$  Hz; 1H); 1,82 – 1,74 (m; 2H); 1,48 – 1,40 (m; 2H); 1,33 – 1,25 (m; 12H); 0,88 (t;  $J = 6,8$  Hz; 3H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$  160,64; 157,70; 156,30; 131,41; 128,25; 128,19; 125,60; 122,38; 120,72; 114,69; 110,45; 80,43; 68,24; 55,38; 39,75; 35,91; 32,03; 29,70; 29,52; 29,46; 29,31; 26,14; 22,83; 14,27. Massas de alta resolução  $m/z$ : 424,283618 (Calculado  $m/z$ : 424,284621. Erro: 2,4 ppm [M+H]).



**5-(5-bromo-2-((3-(4-**

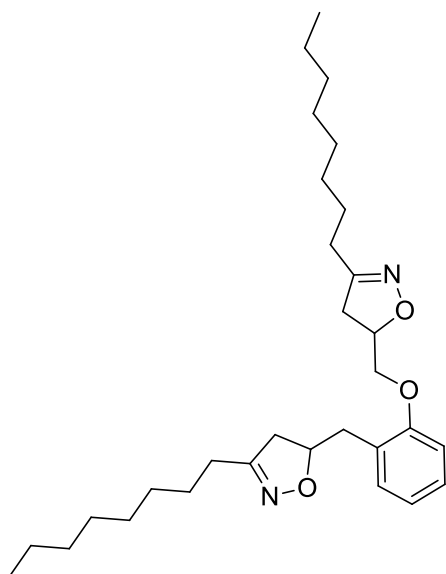
**(deciloxi)fenil)-isoxazolina-5-il)metoxi)benzil)-3-(4-(deciloxi)fenil)-**

**isoxazolina (5.17a):** Sólido; Rendimento: 71 %; Ponto de fusão: 137 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  7,66 – 7,56 (m; 2H); 7,54 – 7,44 (m; 2H); 7,36 – 7,27 (m; 2H); 6,94 – 6,84 (m; 4H); 6,72 (dd;  $J = 8,6; 1,9$  Hz; 1H); 5,08 (qd;  $J = 9,5; 3,9$  Hz; 1H); 4,93 – 4,83 (m; 0,5H); 4,80 – 4,69 (m; 0,5H); 4,20 – 4,02 (m; 2H); 4,01 – 3,85 (m; 4H); 3,72 (qd;  $J = 7,1; 5,4$  Hz; 1H); 3,56 – 3,33 (m; 2H); 3,16 (dd;  $J = 16,5; 10,3$  Hz; 0,5H); 2,91 – 2,64 (m; 3,5H); 1,78 (dq;  $J = 12,9; 6,5$  Hz; 4H); 1,50 – 1,40 (m; 4H); 1,40 – 1,22 (m; 24H); 0,88 (t;  $J = 6,8$  Hz; 6H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  161,00; 160,67; 156,34; 155,90; 155,76; 155,54; 134,41; 134,10; 130,79; 128,42; 128,40; 128,26; 128,23; 122,16; 122,06; 121,61; 114,90; 114,82; 114,66; 113,62; 113,58; 112,95; 112,80; 80,14; 79,98; 78,36; 78,28; 69,70; 68,28; 68,24; 40,09; 39,78; 37,51; 37,45; 35,83; 35,66; 32,04; 29,72; 29,57; 29,55; 29,48; 29,34; 26,17; 22,83; 14,28. Massas de alta resolução  $m/z$ : 803,396745 (Calculado  $m/z$ : 803,399312. Erro: -3,2 ppm [M+H]).



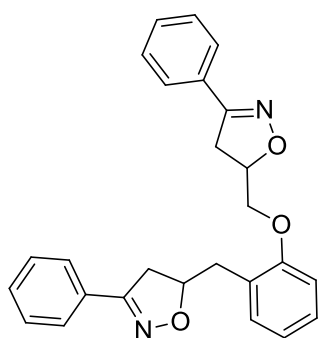
**3-(4-(deciloxi)fenil)-5-(2-((3-(4-**

**(deciloxi)fenil)-isoxazolina-5-il)metoxi)benzil)-isoxazolina (5.17b):** Sólido; Rendimento: 17 %; Ponto de fusão: Col<sub>rec</sub> 87 °C Iso; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,69 – 7,64 (m; 1H); 7,64 – 7,59 (m; 1H); 7,57 – 7,49 (m; 2H); 7,26 – 7,20 (m; 2H); 6,99 – 6,83 (m; 6H); 5,17 – 5,05 (m; 1H); 4,96 (ddd; *J* = 13,6; 10,1; 7,3 Hz; 0,5H); 4,83 (dq; *J* = 9,9; 6,6 Hz; 0,5H); 4,23 – 4,11 (m; 2H); 3,96 (m; 4H); 3,58 – 3,38 (m; 2H); 3,17 (dd; *J* = 16,5; 10,2 Hz; 0,5H); 3,03 – 2,75 (m; 3,5H); 1,88 – 1,73 (m; 4H); 1,54 – 1,42 (m; 4H); 1,42 – 1,25 (m; 24H); 0,91 (t; *J* = 6,8 Hz; 6H), RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz) δ 160,94; 160,89; 160,60; 156,38; 156,37; 155,94; 155,84; 131,87; 131,58; 128,41; 128,24; 128,22; 128,15; 126,17; 125,96; 122,35; 122,27; 121,71; 121,40; 121,36; 114,86; 114,80; 114,64; 111,30; 111,15; 80,57; 80,48; 78,52; 78,44; 69,28; 69,22; 68,27; 68,23; 39,93; 39,65; 37,65; 35,89; 35,83; 32,04; 29,72; 29,56; 29,55; 29,47; 29,34; 26,17; 22,83; 14,27. Massas de alta resolução m/z: 725,492131 (Calculado m/z: 725,488800. Erro: 4,6 ppm [M+H]).



**3-octil-5-(2-((3-octil-isoxazolina-5-il)metoxi)benzil)-isoxazolina (5.17c):**

Sólido; Rendimento: 15 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  7,26 – 7,17 (m; 2H); 7,03 – 6,92 (m; 1H); 6,91 – 6,83 (m; 1H); 4,98 – 4,90 (m; 1H); 4,89 – 4,80 (m; 1H); 4,12 – 4,07 (m; 1H); 4,02 (dd;  $J = 9,9; 5,1$  Hz; 1H); 3,21 – 3,02 (m; 2H); 3,01 – 2,75 (m; 3H); 2,72 – 2,62 (m; 1H); 2,45 – 2,29 (m; 4H); 1,76 – 1,49 (m; 4H); 1,41 – 1,26 (m; 20H); 0,90 (t;  $J = 6,7$  Hz; 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  178,22; 159,23; 159,18; 158,85; 158,80; 156,35; 156,31; 131,47; 131,38; 128,02; 128,00; 125,87; 125,70; 121,23; 111,35; 111,31; 79,34; 79,23; 68,98; 41,54; 41,31; 39,62; 39,59; 35,58; 35,42; 34,01; 31,82; 31,81; 29,30; 29,25; 29,25; 29,23; 29,15; 29,11; 27,80; 27,77; 27,66; 27,64; 26,40; 26,39; 24,78; 22,64; 14,09. Massas de alta resolução  $m/z$ : 485,3736 (Calculado  $m/z$ : 485,3738. Erro: 0,3 ppm [M+H]).

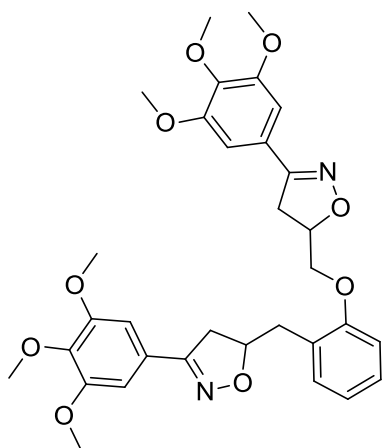


**3-fenil-5-(2-((3-fenil-isoxazolina-5-il)metoxi)benzil)-isoxazolina (5.17d):**

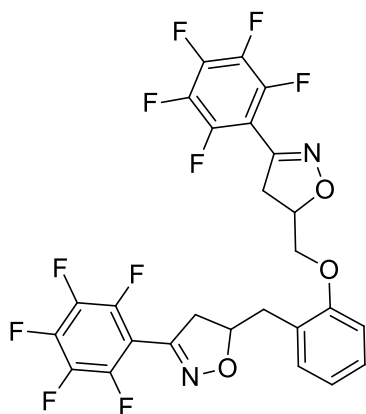
Sólido; Rendimento: 33 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  7,77 – 7,69 (m; 2H); 7,64 – 7,59 (m; 2H); 7,42 (dddd;  $J = 8,9; 4,6; 3,4; 1,6$  Hz; 6H); 7,27 – 7,21 (m; 2H); 6,97 (tdd;  $J = 7,4; 2,1; 1,1$  Hz; 2H); 6,92 – 6,84 (m; 1H); 5,14 (dddt;  $J = 10,7; 8,2; 6,5; 4,1$  Hz; 1H); 5,00 (dtd;  $J = 10,2; 7,4; 5,9$  Hz; 0;6H); 4,94 –



4,84 (m; 0;4H); 4,25 – 4,12 (m; 2H); 3,60 – 3,41 (m; 2H); 3,20 (dd;  $J = 16,6; 10,3$  Hz; 0;6H); 3,04 – 2,75 (m; 3;4H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  156,64; 156,61; 156,25; 156,18; 131,76; 131,46; 130,31; 130,27; 129,91; 129,89; 129,83; 129,36; 129,35; 128,91; 128,84; 128,64; 128,13; 128,10; 126,79; 126,78; 126,66; 125,94; 125,71; 121,33; 121,31; 111,21; 111,13; 80,74; 80,67; 78,79; 78,72; 69,20; 69,15; 39,54; 39,24; 37,20; 37,13; 35,76; 35,71. Massas de alta resolução  $m/z$ : 413,1857 (Calculado  $m/z$ : 413,1860. Erro: 0,7 ppm [M+H]).

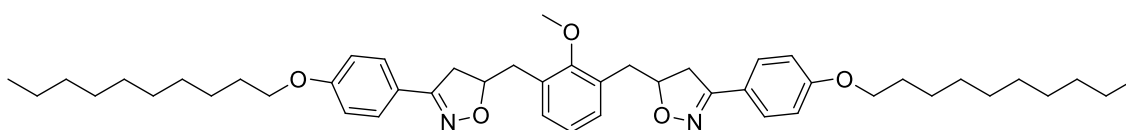


**3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-(2-((3-(3,4,5-trimetoxifenil)-isoxazolina-5-il)metoxi)benzil)-isoxazolina (5.17e):** Sólido; Rendimento: 57 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  7,24 (td;  $J = 7,6; 3,1$  Hz; 2H); 6,99 – 6,93 (m; 2H); 6,92 (s; 1H); 6,90 – 6,85 (m; 3H); 5,15 (dddd;  $J = 15,0; 7,8; 6,5; 4,2$  Hz; 1H); 5,06 – 4,98 (m; 0;5H); 4,97 – 4,90 (m; 0;5H); 4,23 – 4,08 (m; 2H); 3,91 – 3,84 (m; 18H); 3,59 – 3,40 (m; 2H); 3,19 (dd;  $J = 16,6; 10,1$  Hz; 0;5H); 3,13 – 2,84 (m; 3;5H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$  171,16; 156,61; 156,47; 156,25; 156,23; 156,11; 156,09; 153,43; 153,39; 153,28; 153,26; 140,00; 139,65; 139,62; 131,78; 131,63; 128,17; 128,15; 125,72; 125,51; 125,34; 125,27; 124,69; 124,65; 121,37; 121,32; 111,23; 111,10; 104,13; 104,10; 103,98; 103,91; 80,94; 80,77; 78,93; 78,85; 69,15; 69,10; 60,91; 60,39; 56,32; 56,27; 56,25; 39,62; 39,39; 37,35; 37,25; 35,84; 35,71; 21,04; 14,20. Massas de alta resolução  $m/z$ : 593,2495 (Calculado  $m/z$ : 593,2494. Erro: -0,3 ppm [M+H]).



**3-(perfluorofenil)-5-(2-((3-(perfluorofenil)-**

**isoxazolina-5-il)metoxi)benzil)-isoxazolina (5.17f):** Sólido; Rendimento: 58 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,28 – 7,21 (m; 2H); 6,98 (tdd;  $J = 7,4; 3,1; 1,1$  Hz; 1H); 6,91 – 6,88 (m; 1H); 5,20 (ddtd;  $J = 11,2; 7,7; 3,8; 2,4$  Hz; 1H); 5,10 – 4,98 (m; 1H); 4,28 – 4,13 (m; 2H); 3,67 – 3,47 (m; 2H); 3,37 – 3,24 (m; 1H); 3,16 – 3,05 (m; 2H); 2,91 (dd;  $J = 13,6; 7,3$  Hz; 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  156,15; 156,09; 147,05; 146,92; 146,54 – 143,46 (m); 143,41 – 140,17 (m); 131,59; 131,42; 139,55 – 136,27 (m); 128,38; 128,34; 125,15; 124,74; 121,60; 121,57; 111,39; 111,35; 106,32 – 105,90 (m); 105,56 (td;  $J = 14,9; 4,5$  Hz); 81,21; 80,98; 79,12; 68,68; 68,61; 41,10 (dt;  $J = 37,7; 3,4$  Hz); 38,76 (t;  $J = 3,7$  Hz) 35,10; 34,81. RMN de  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$  -136,86 – -137,06 (m, 2F); -137,23 – -137,53 (m, 2F); -150,77 (tdd;  $J = 20,4; 16,6; 2,9$  Hz, 1F); -151,71 (tdt;  $J = 19,7; 16,4; 3,0$  Hz, 1F); -160,75 (tq;  $J = 18,4; 5,7$  Hz, 2F), -161,25 (dddd;  $J = 24,8; 19,8; 14,5; 5,7$  Hz, 2F). Massas de alta resolução m/z: 593,0928 (Calculado m/z: 593,0918. Erro: -1,8 ppm [M+H]).

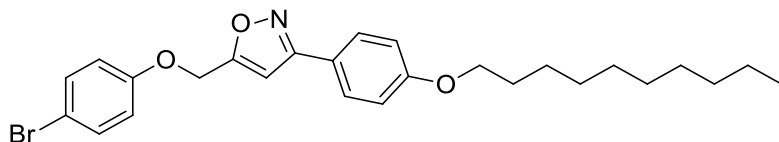


**5,5'-((2-metoxi-1,3-fenilene)bis(metilene))bis(3-(4-(deciloxi)fenil)-**

**isoxazolina) (5.19b):** Sólido; Rendimento: 31 %; Ponto de fusão: 110 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  7,59 – 7,54 (m; 2H); 7,54 – 7,49 (m; 2H); 7,20 (dd;  $J = 7,3; 5,8$  Hz; 2H); 7,10 – 7,03 (m; 1H); 6,89 (d;  $J = 9,0$  Hz; 2H); 6,85 (d;  $J = 9,0$  Hz; 2H); 5,06 – 4,93 (m; 2H); 3,96 (t;  $J = 6,6$  Hz; 2H); 3,91 (qd;  $J = 6,6; 2,4$  Hz; 2H); 3,74 (m; 3H); 3,26 (dd;  $J = 16,6; 10,0$  Hz; 1H); 3,21 – 3,00 (m; 5H); 2,96 – 2,86 (m; 2H); 1,83 – 1,70 (m; 4H); 1,49 – 1,39 (m; 4H); 1,28 (m; 24H); 0,88 (t;  $J = 6,8$  Hz; 6H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  160,73; 160,71; 157,31; 157,22; 156,39; 156,28; 130,66; 130,46; 130,40; 130,22; 128,28; 128,23; 124,80; 124,78; 122,16; 122,09; 114,72;

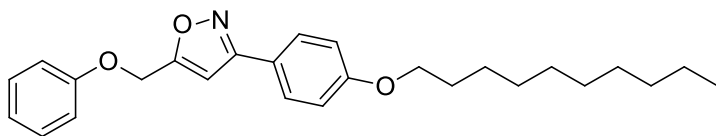
114,67; 80,97; 68,25; 68,22; 61,36; 39,94; 39,62; 35,57; 32,04; 29,71; 29,53; 29,46; 29,30; 26,14; 22,83; 14,27. Massas de alta resolução m/z: 739,505541 (Calculado m/z: 739,504450. Erro: 1,5 ppm [M+H]).

Em um balão monotubulado adaptado com Dean-Stark e condensador de refluxo foram adicionados as isoxazolininas 4 (1 mmol), o dióxido de manganês (15 mmol) e o solvente tolueno (20 mL). A reação foi deixada sob agitação e refluxo durante 12 horas. Após, a mistura foi filtrada em celite, lavada com diclorometano e o solvente evaporado em rota-evaporador. A purificação foi realizada através de recristalização em etanol. Quando necessária, também purificou-se através de coluna cromatográfica de sílica gel.



**5-((4-**

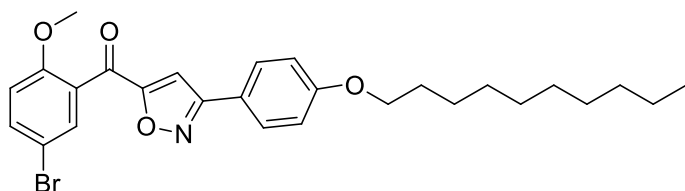
**bromofenoxi)metil)-3-(4-(deciloxi)fenil)isoxazol (5.20a):** Sólido; Rendimento: 39 %; Ponto de fusão: Cr 115 °C Iso / Iso 109 °C SmA 90 Cr; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,77 – 7,66 (m; 2H); 7,45 – 7,36 (m; 2H); 6,98 – 6,92 (m; 2H); 6,91 – 6,83 (m; 2H); 6,57 (s; 1H); 5,30 (s; 2H); 3,99 (t; J = 6,6 Hz; 2H); 1,84 – 1,75 (m; 2H); 1,50 – 1,41 (m; 2H); 1,29 (d; J = 19,1 Hz; 12H); 0,88 (t; J = 6,8 Hz; 3H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 101 MHz) δ 167,74; 162,34; 160,86; 157,01; 132,65; 128,34; 120,95; 116,74; 114,97; 114,29; 101,43; 68,26; 61,72; 32,03; 29,70; 29,69; 29,52; 29,46; 29,31; 26,15; 22,82; 14,27. Massas de alta resolução m/z: 486,163360 (Calculado m/z: 486,163832. Erro: -1,0 ppm [M+H]).



**3-(4-(deciloxi)fenil)-5-**

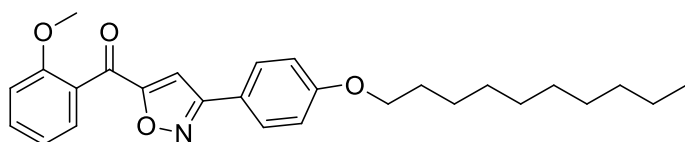
**(fenoximetil)isoxazol (5.20b):** Sólido; Rendimento: 30 %; Ponto de fusão: 81 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,73 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,32 (t; J = 7,9 Hz; 2H); 7,06 – 6,91 (m; 5H); 6,59 (s; 1H); 5,20 (s; 2H); 3,99 (t; J = 6,5 Hz; 2H); 1,87 – 1,73 (m; 2H); 1,51 – 1,40 (m; 2H); 1,39 – 1,25 (m; 13H); 0,88 (t; J = 6,6 Hz; 3H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ 168,36; 162,33; 160,82; 157,94; 129,82; 128,35; 121,97;

121,11; 114,96; 114,90; 101,24; 68,26; 61,58; 32,04; 29,71; 29,70; 29,53; 29,47; 29,32; 26,16; 22,83; 14,28. Massas de alta resolução m/z: 408,251101 (Calculado m/z: 408,253320. Erro: 5,4 ppm [M+H]).



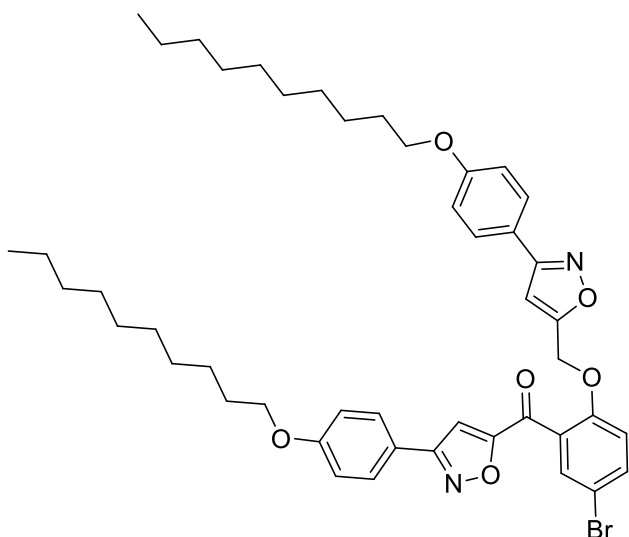
**(5-bromo-2-metoxifenil)(3-**

**(4-(deciloxi)fenil)isoxazol-5-il)metanona (5.21a):** Sólido; Rendimento: 35 %; Ponto de fusão: 82 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,80 – 7,73 (m; 2H); 7,64 (m; 2H); 7,15 (s; 1H); 7,01 – 6,96 (m; 2H); 6,96 – 6,90 (m; 1H); 4,01 (t;  $J = 6,6$  Hz; 2H); 3,80 (s; 3H); 1,86 – 1,75 (m; 2H); 1,51 – 1,42 (m; 2H); 1,39 – 1,26 (m; 12H); 0,88 (t;  $J = 6,8$  Hz; 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  181,59; 167,12; 162,66; 161,15; 157,59; 136,52; 132,68; 128,47; 128,42; 120,34; 115,12; 114,98; 113,90; 113,01; 106,81; 68,33; 56,40; 32,04; 29,70; 29,52; 29,46; 29,30; 26,15; 22,83; 14,27. Massas de alta resolução m/z: 514,160538 (Calculado m/z: 514,158747. Erro: 3,5 ppm [M+H]).



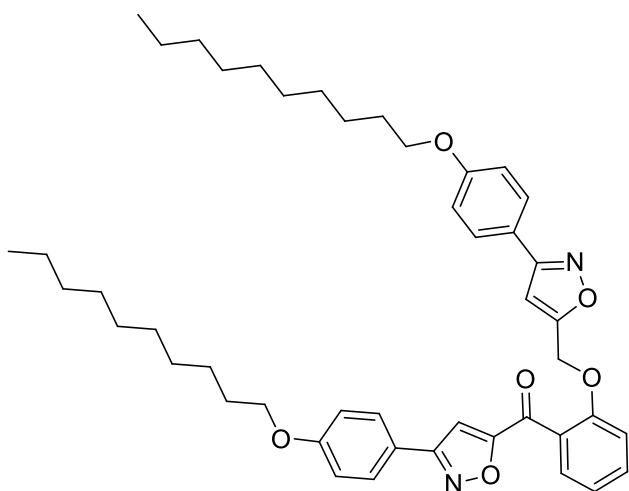
**(3-(4-(deciloxi)fenil)isoxazol-**

**5-il)(2-metoxifenil)metanona (5.21b):** Sólido; Rendimento: 18 %; Ponto de fusão: 69 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,79 – 7,73 (m; 2H); 7,58 – 7,52 (m; 2H); 7,12 (s; 1H); 7,07 (t;  $J = 7,7$  Hz; 1H); 7,03 (d;  $J = 8,3$  Hz; 1H); 7,00 – 6,94 (m; 2H); 4,00 (t;  $J = 6,6$  Hz; 2H); 3,81 (s; 3H); 1,84 – 1,76 (m; 2H); 1,51 – 1,41 (m; 2H); 1,40 – 1,25 (m; 12H); 0,88 (t;  $J = 6,8$  Hz; 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  182,98; 167,64; 162,52; 161,02; 158,55; 134,06; 130,35; 128,35; 126,86; 120,73; 120,51; 115,04; 111,99; 106,59; 68,26; 56,01; 32,00; 29,67; 29,49; 29,42; 29,26; 26,11; 22,79; 14,24. Massas de alta resolução m/z: 436,249820 (Calculado m/z: 436,248235. Erro: 3,6 ppm [M+H]).



**(5-bromo-2-((3-(4-**

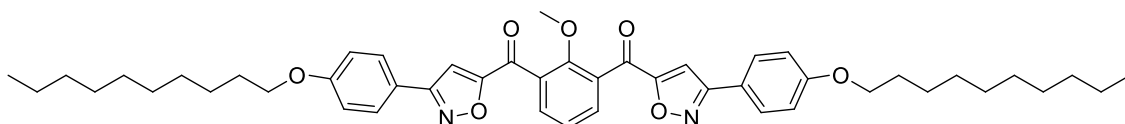
**il)metanona (5.22a):** Sólido; Rendimento: 10 %; Ponto de fusão: Cr 96 °C SmA 167 °C Iso; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,75 – 7,70 (m; 3H); 7,68 (dd; J = 8,6; 2,4 Hz; 1H); 7,49 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,18 (s; 1H); 7,02 (d; J = 9,0 Hz; 1H); 6,92 (d; J = 8,6 Hz; 2H); 6,79 (d; J = 8,6 Hz; 2H); 6,32 (s; 1H); 5,19 (s; 2H); 3,96 (dt; J = 12,9; 6,7 Hz; 4H); 1,90 – 1,74 (m; 4H); 1,51 – 1,41 (m; 4H); 1,41 – 1,19 (m; 24H); 0,88 (t; J = 6,8 Hz; 6H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  181,40; 167,22; 166,65; 162,78; 162,35; 161,21; 160,72; 155,71; 136,78; 133,17; 129,05; 128,44; 128,21; 120,67; 120,07; 115,15; 114,93; 114,81; 106,55; 101,50; 77,48; 77,36; 77,16; 76,84; 68,34; 68,19; 62,46; 32,05; 29,75; 29,73; 29,59; 29,48; 29,37; 26,19; 22,84; 14,28. Massas de alta resolução m/z: 813,350632 (Calculado m/z: 813,347276 Erro: 4,1 ppm [M+H]).



**(3-(4-(deciloxi)fenil)isoxazol-5-**

**il)(2-((3-(4-(deciloxi)fenil)isoxazol-5-il)metoxi)fenil)metanona (5.22b):**

Sólido; Rendimento: 15 %; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, )  $\delta$  7.61 – 7.54 (m, 4H), 7.48 – 7.34 (m, 6H), 6.96 – 6.89 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 3.99 (t,  $J = 6.6$  Hz, 4H), 1.85 – 1.74 (m, 4H), 1.51 – 1.40 (m, 4H), 1.40 – 1.25 (m, 24H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  162,59; 134,10; 133,19; 129,85; 128,74; 128,52; 128,39; 128,31; 119,51; 115,30; 103,74; 68,55; 66,83; 32,03; 31,10; 29,67; 29,45; 29,11; 26,07; 22,82; 14,27.



**(2-metoxi-1,3-fenilene)bis((3-(4-(deciloxi)fenil)isoxazol-5-il)metanona**

**(5.23):** Sólido; Rendimento: 12 %; Ponto de fusão: 100 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,95 (d;  $J = 7,6$  Hz; 1H); 7,91 (d;  $J = 9,1$  Hz; 4H); 7,89 (s; 2H); 7,50 (t;  $J = 7,6$  Hz; 1H); 7,09 – 7,02 (m; 4H); 4,02 (t;  $J = 6,4$  Hz; 4H); 3,56 (s;  $J = 4,7$  Hz; 3H); 1,78 – 1,67 (m; 4H); 1,47 – 1,37 (m; 4H); 1,36 – 1,22 (m; 24H); 0,85 (t;  $J = 6,7$  Hz; 6H), RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$  181,88; 166,49; 162,98; 161,25; 158,75; 158,35; 134,03; 131,36; 128,51; 128,38; 123,81; 120,13; 115,14; 114,98; 107,85; 102,34; 68,33; 68,26; 64,49; 32,04; 29,71; 29,70; 29,53; 29,47; 29,30; 26,15; 22,83; 14,27. Massas de alta resolução m/z: 763,432424 (Calculado m/z: 763,431679. Erro: 1,0 ppm [M+H]).

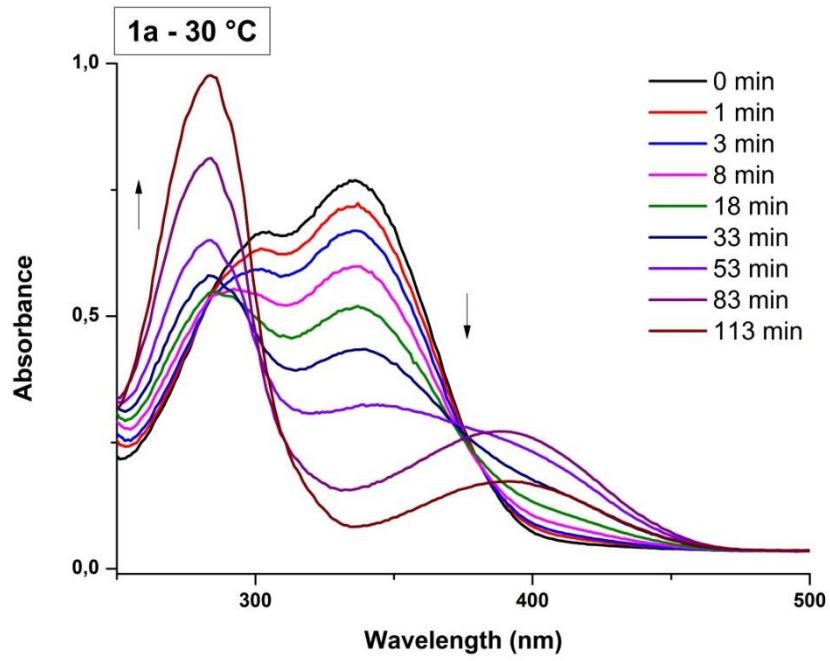
---

# Anexos

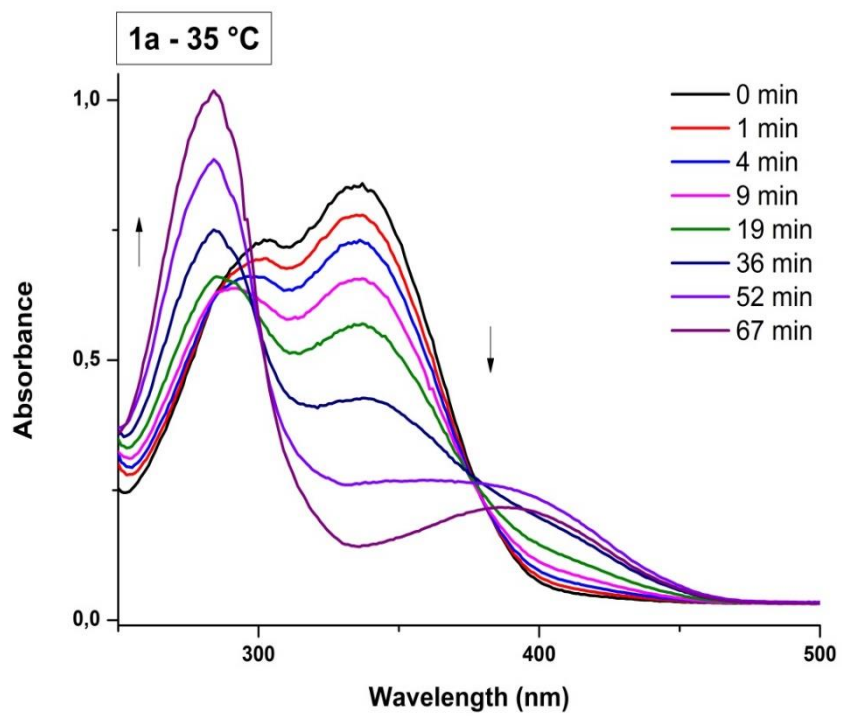
---

## **Anexos**

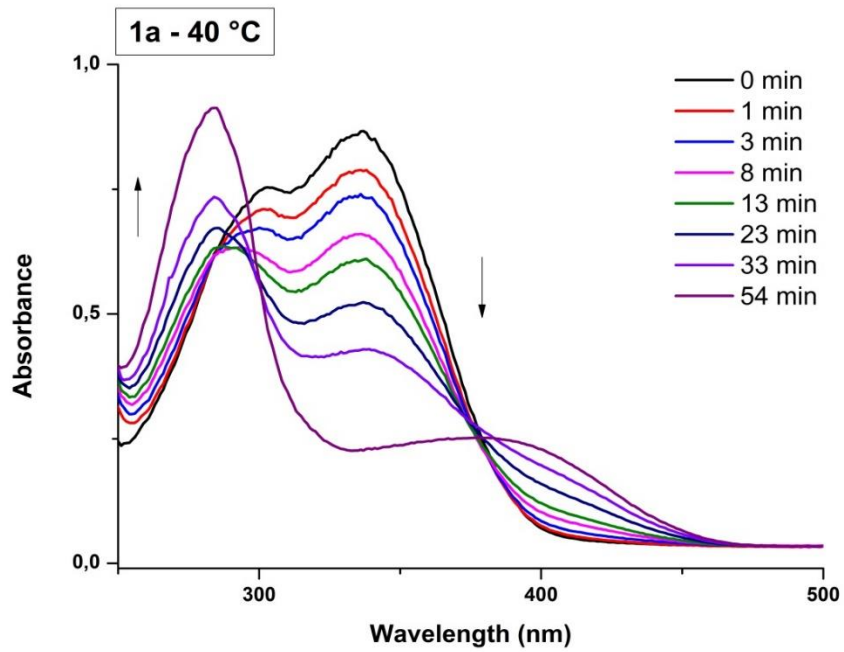




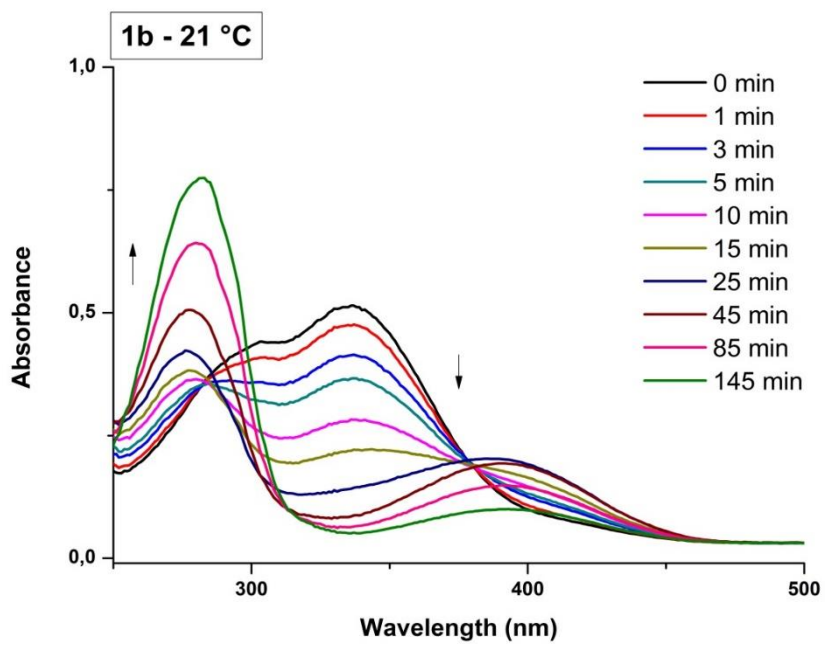
Anexo 1. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.1a** a 30 °C em clorofórmio.



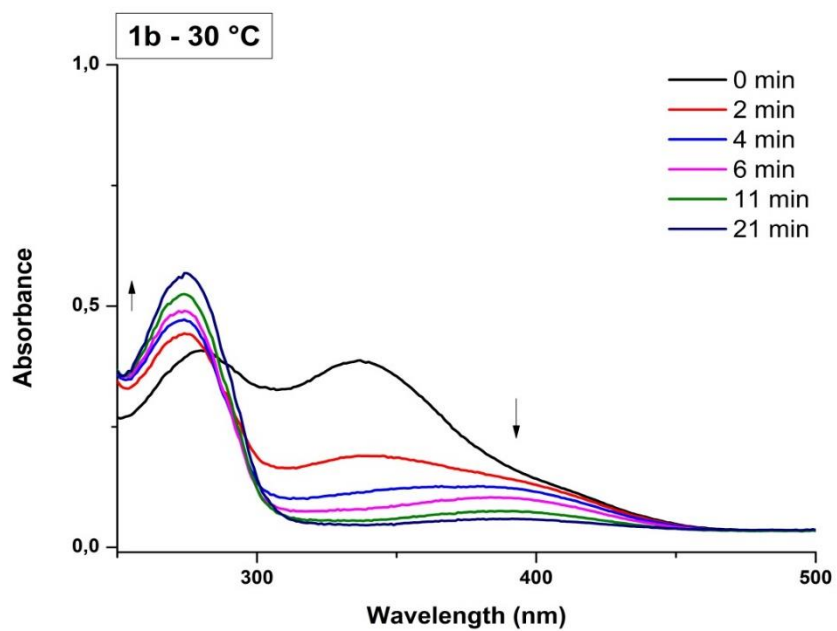
Anexo 2. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.1a** a 35 °C em clorofórmio.



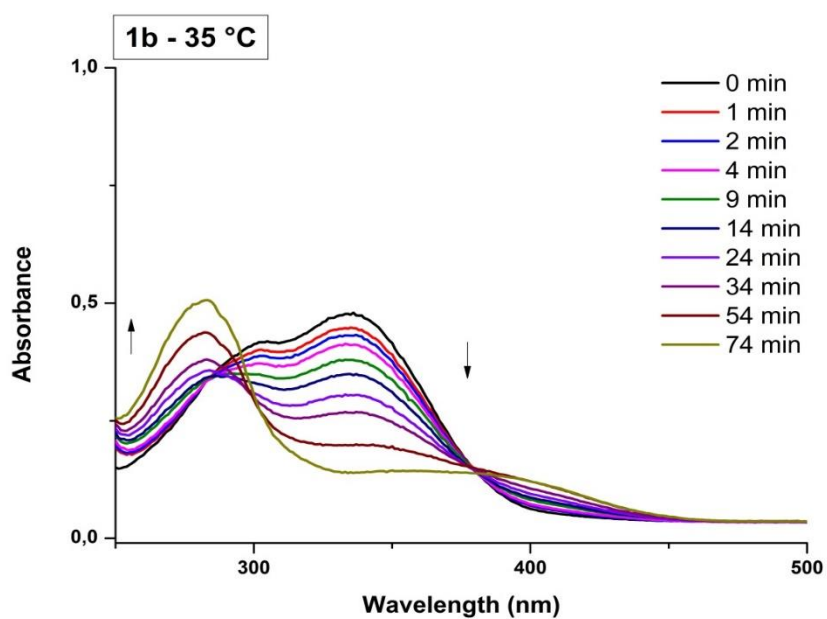
Anexo 3. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.1a** a 40 °C em clorofórmio.



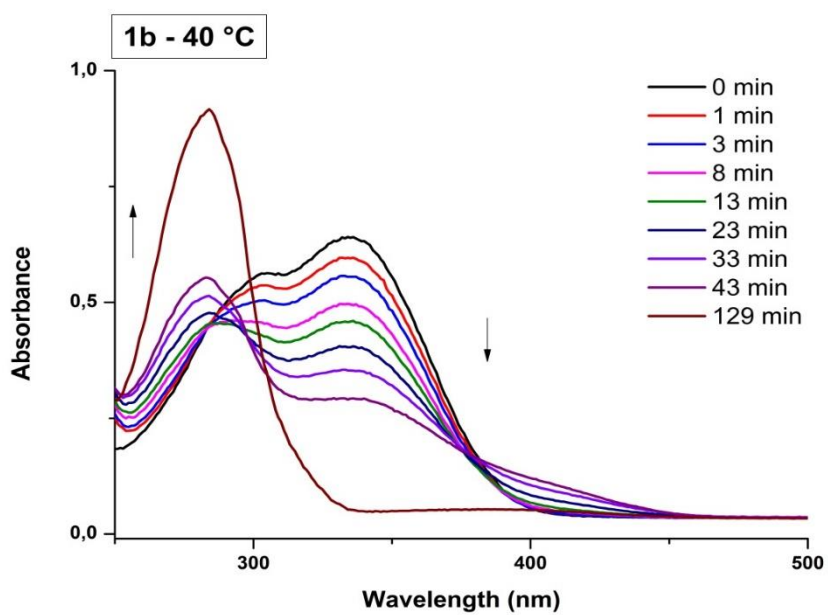
Anexo 4. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.1b** a 21 °C em clorofórmio.



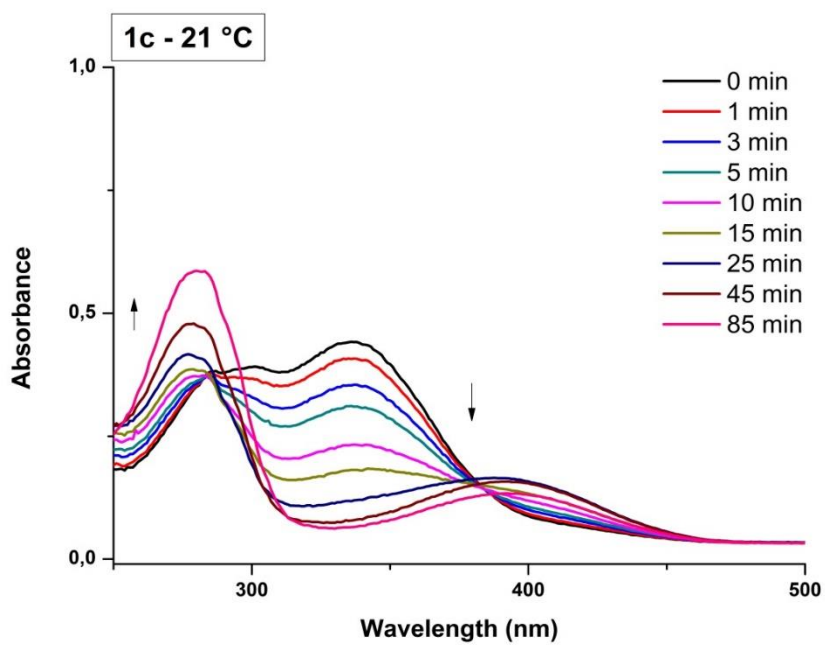
Anexo 5. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.1b** a 30 °C em clorofórmio.



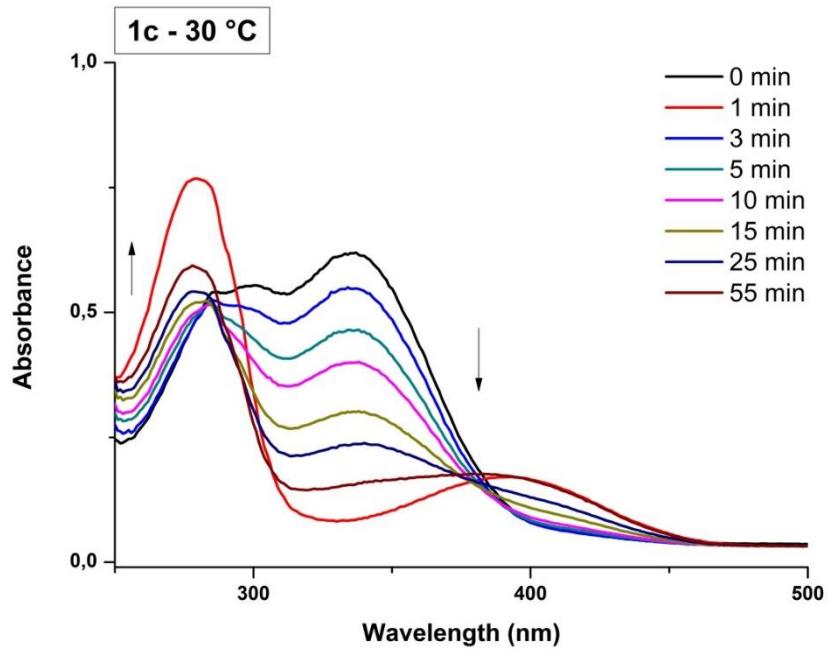
Anexo 6. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.1b** a 35 °C em clorofórmio.



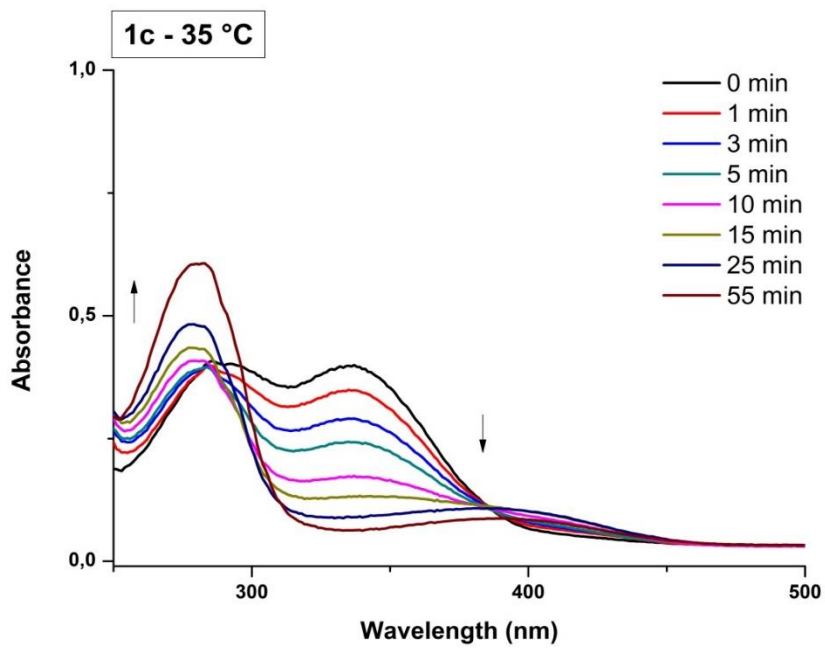
Anexo 7. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.1b** a 40 °C em clorofórmio.



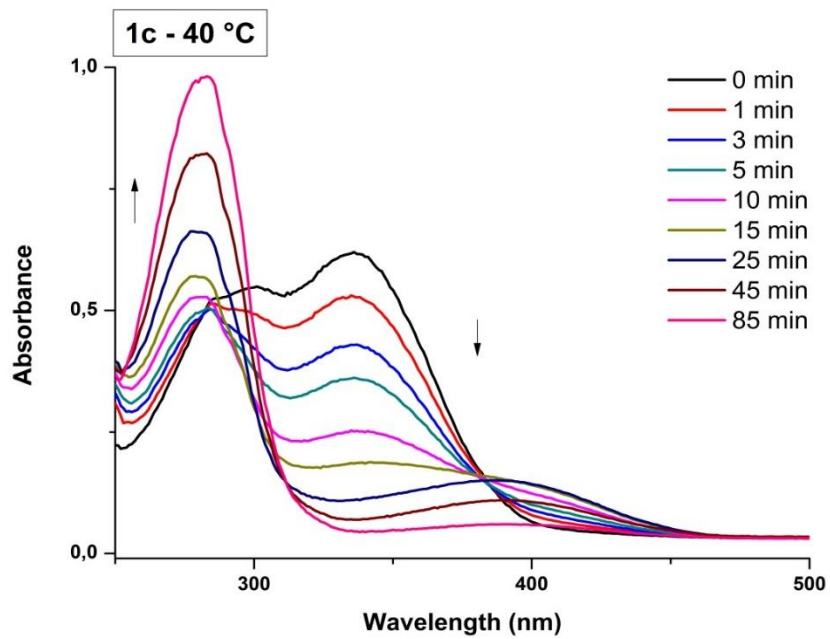
Anexo 8. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.1c** a 21 °C em clorofórmio.



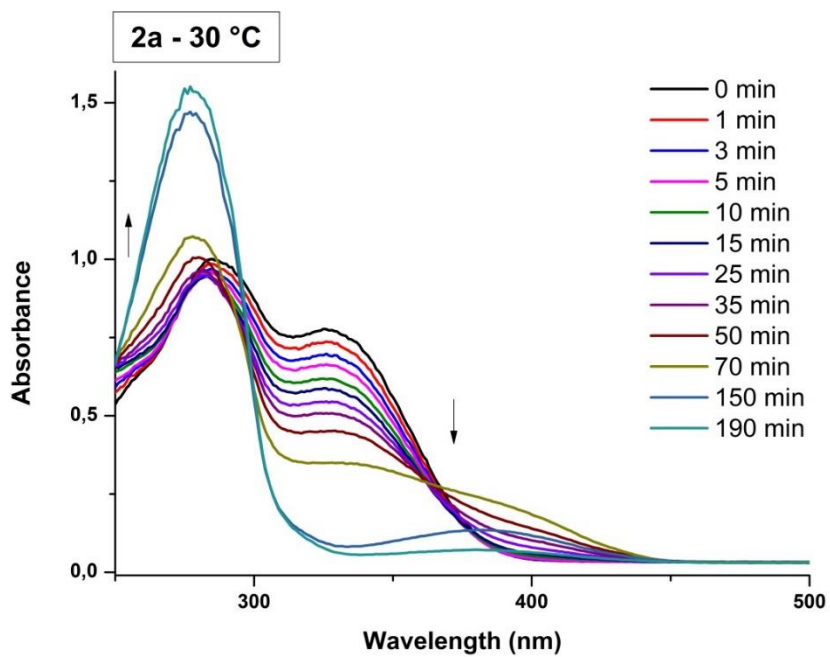
Anexo 9. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.1c** a 30 °C em clorofórmio.



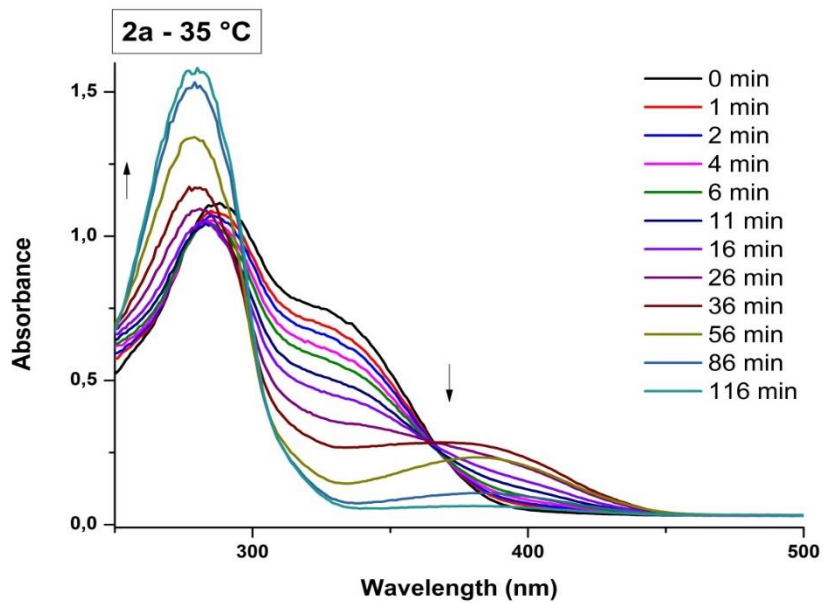
Anexo 10. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.1c** a 35 °C em clorofórmio.



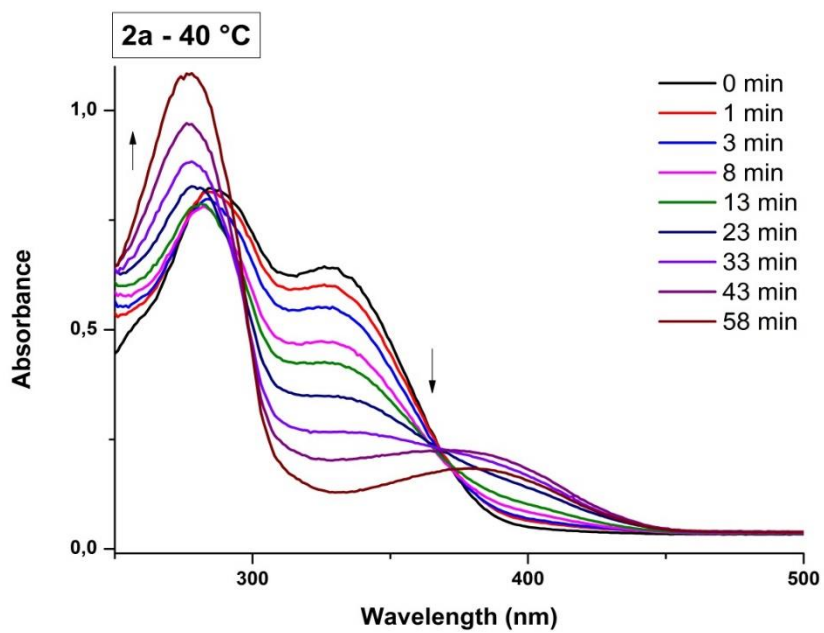
Anexo 11. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.1c** a 40 °C em clorofórmio.



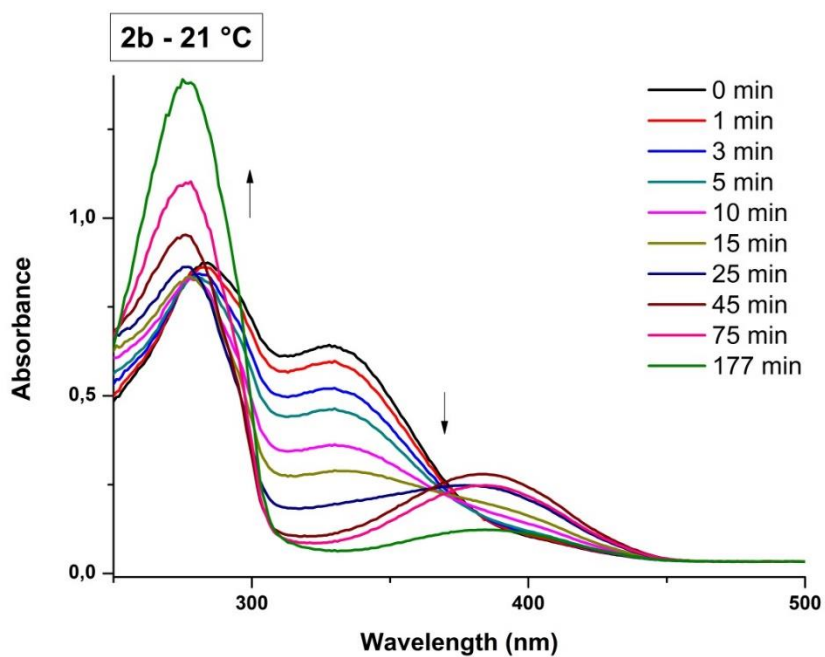
Anexo 12. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.2a** a 30 °C em clorofórmio.



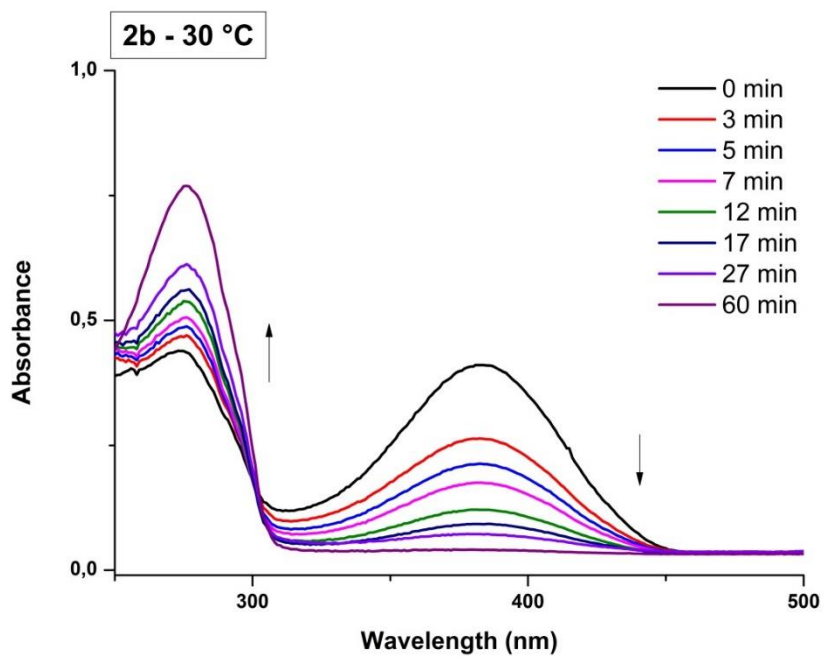
Anexo 13. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.2a** a 35 °C em clorofórmio.



Anexo 14. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.2a** a 40 °C em clorofórmio.

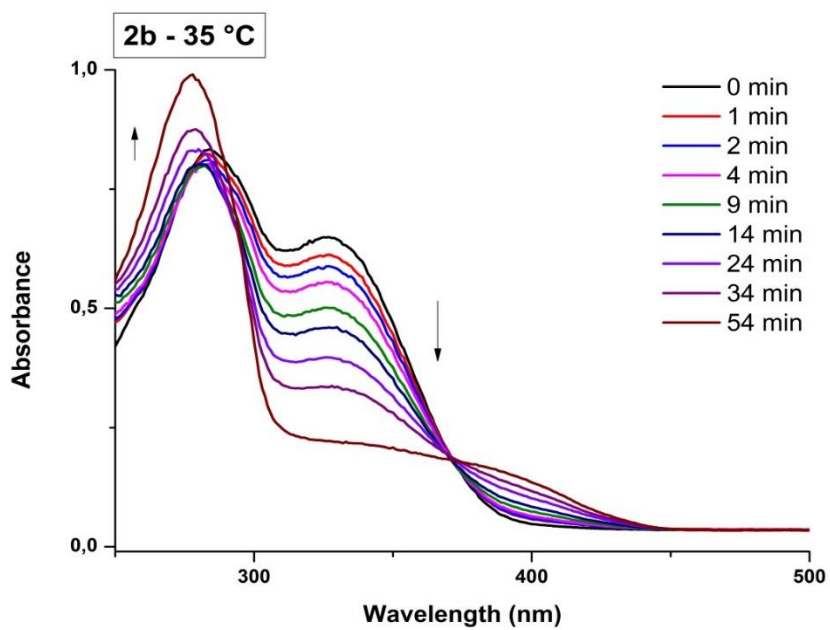


Anexo 15. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.2b** a 21 °C em clorofórmio.

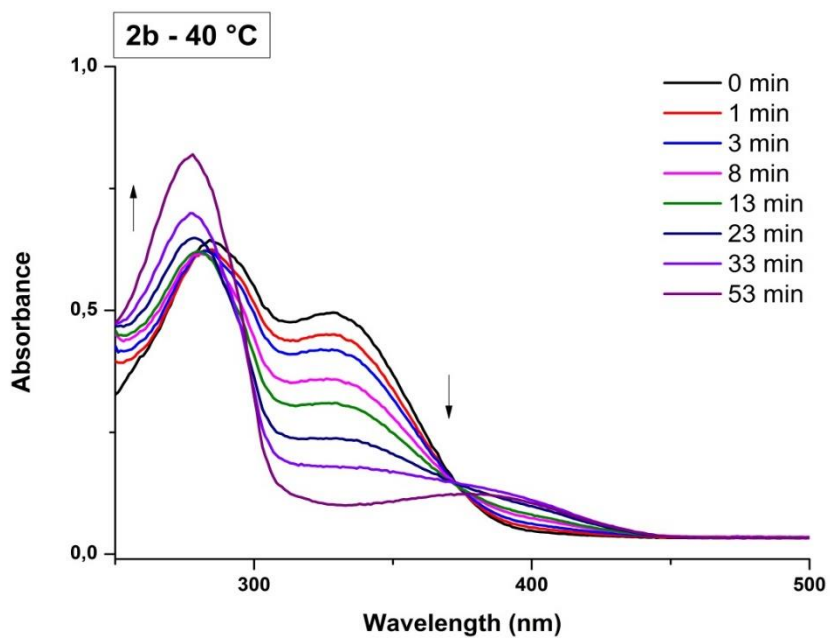


Anexo 16. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.2b** a 30 °C em clorofórmio.

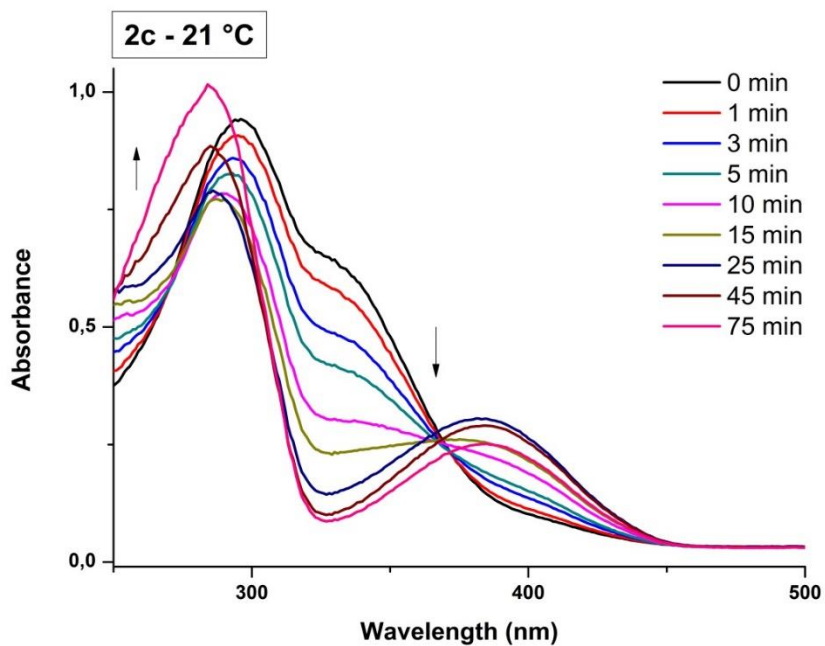




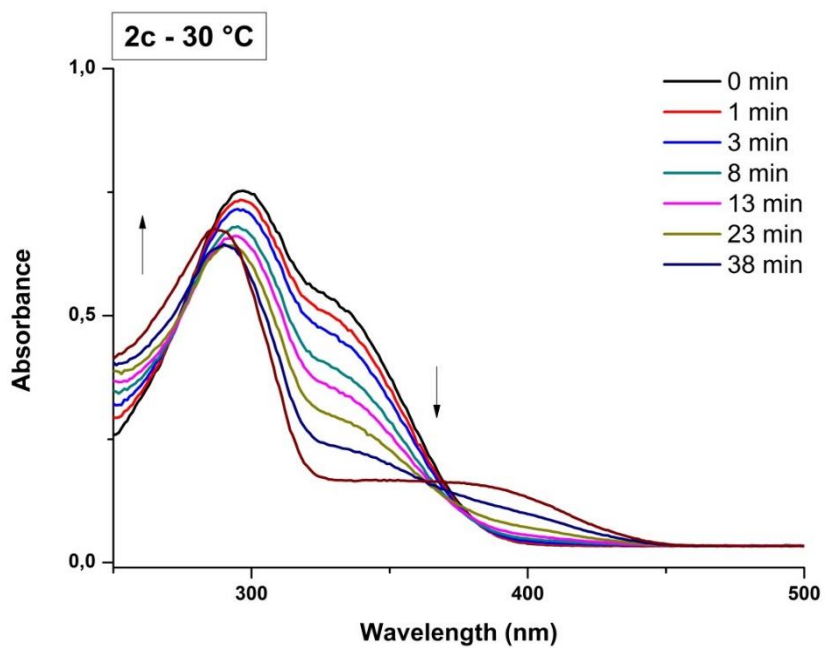
Anexo 17. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.2b** a 35 °C em clorofórmio.



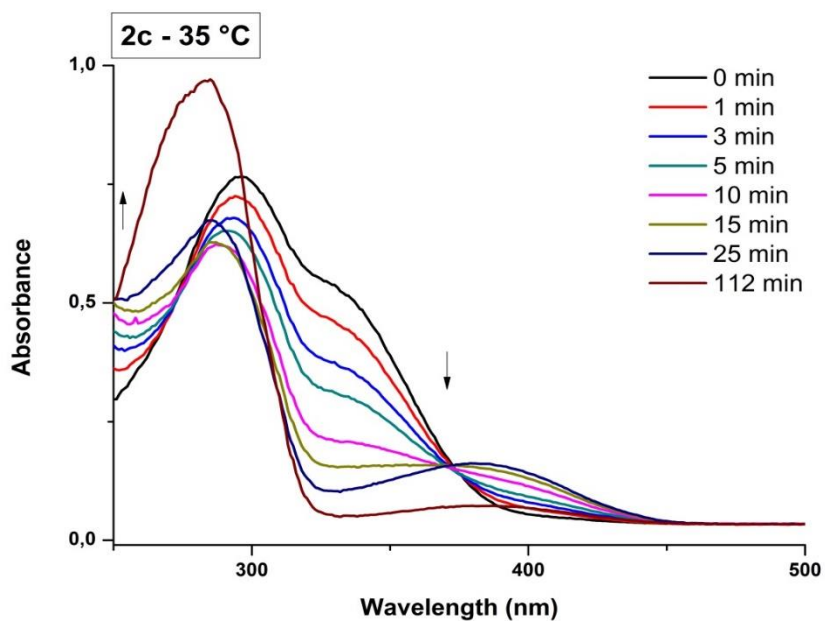
Anexo 18. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.2b** a 40 °C em clorofórmio.



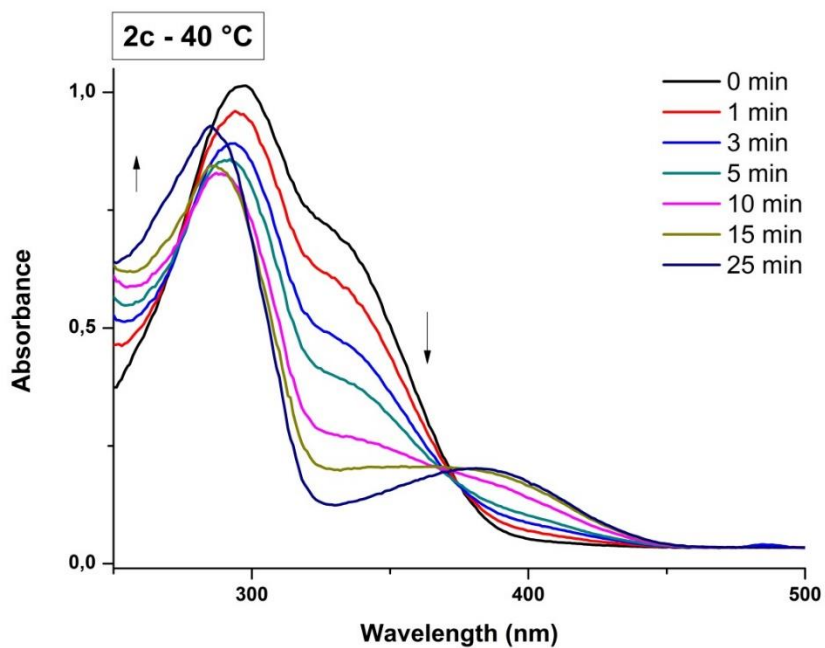
Anexo 19. Espectro de absorção por tempo para o composto 3.2c a 21 °C em clorofórmio.



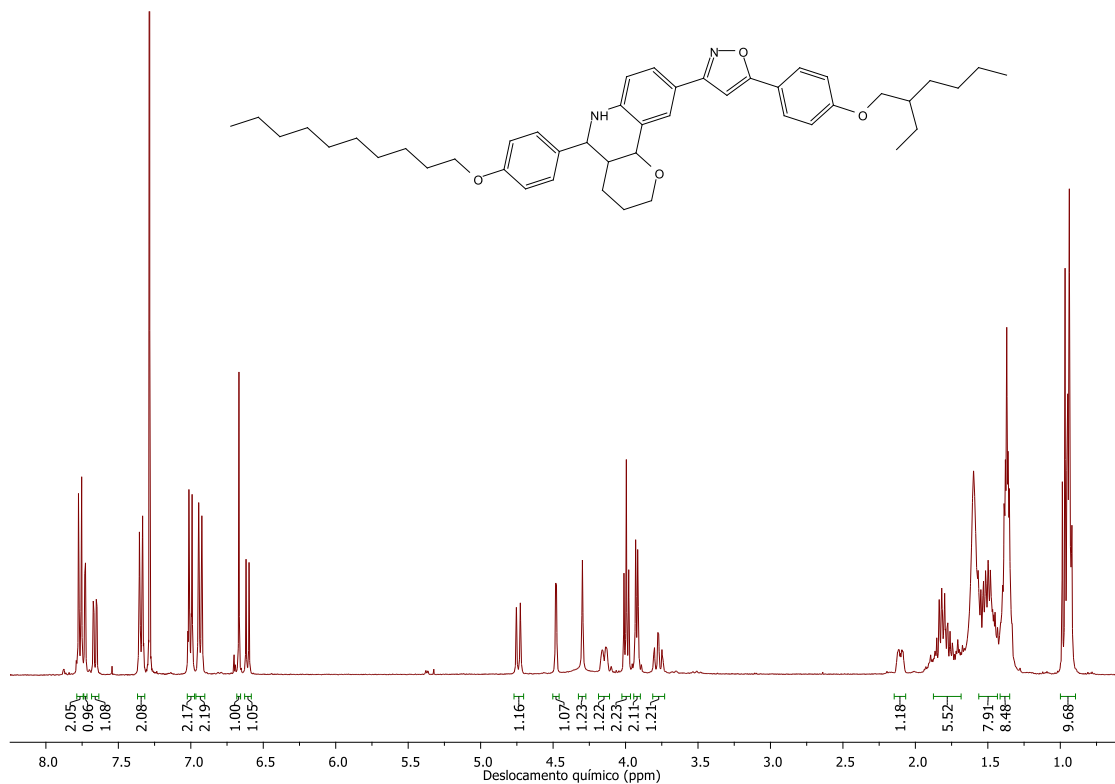
Anexo 20. Espectro de absorção por tempo para o composto 3.2c a 30 °C em clorofórmio.



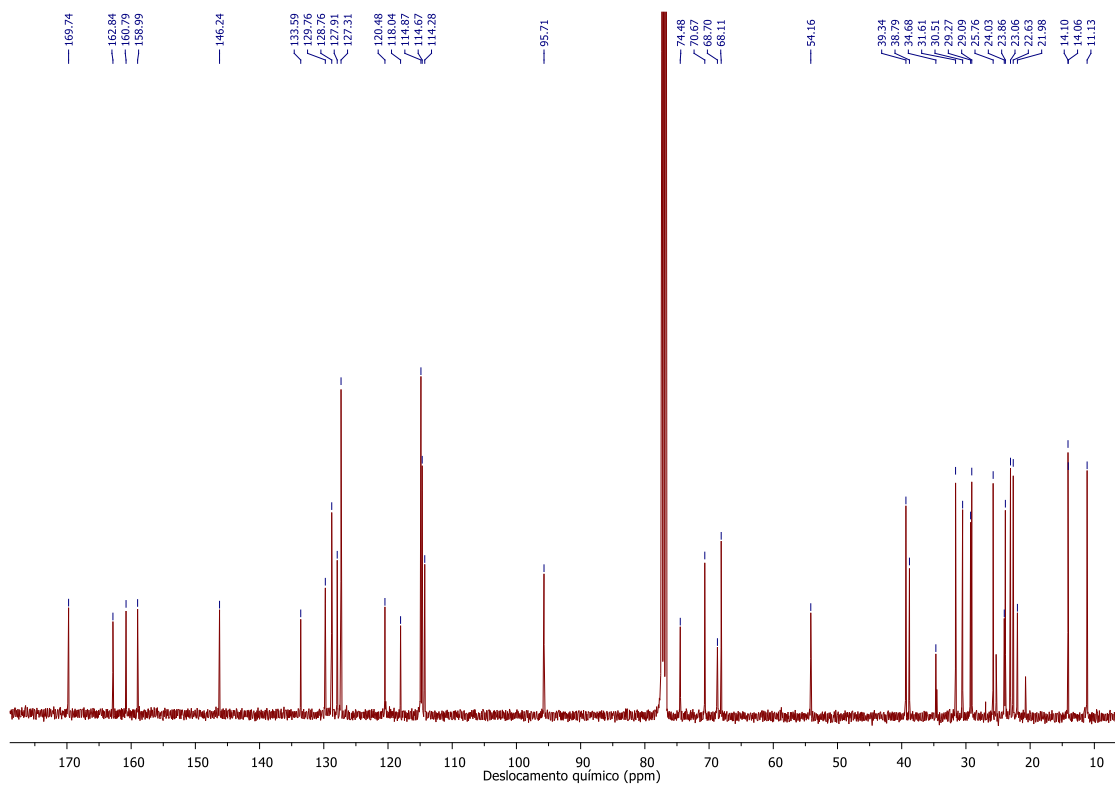
Anexo 21. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.2c** a 35 °C em clorofórmio.



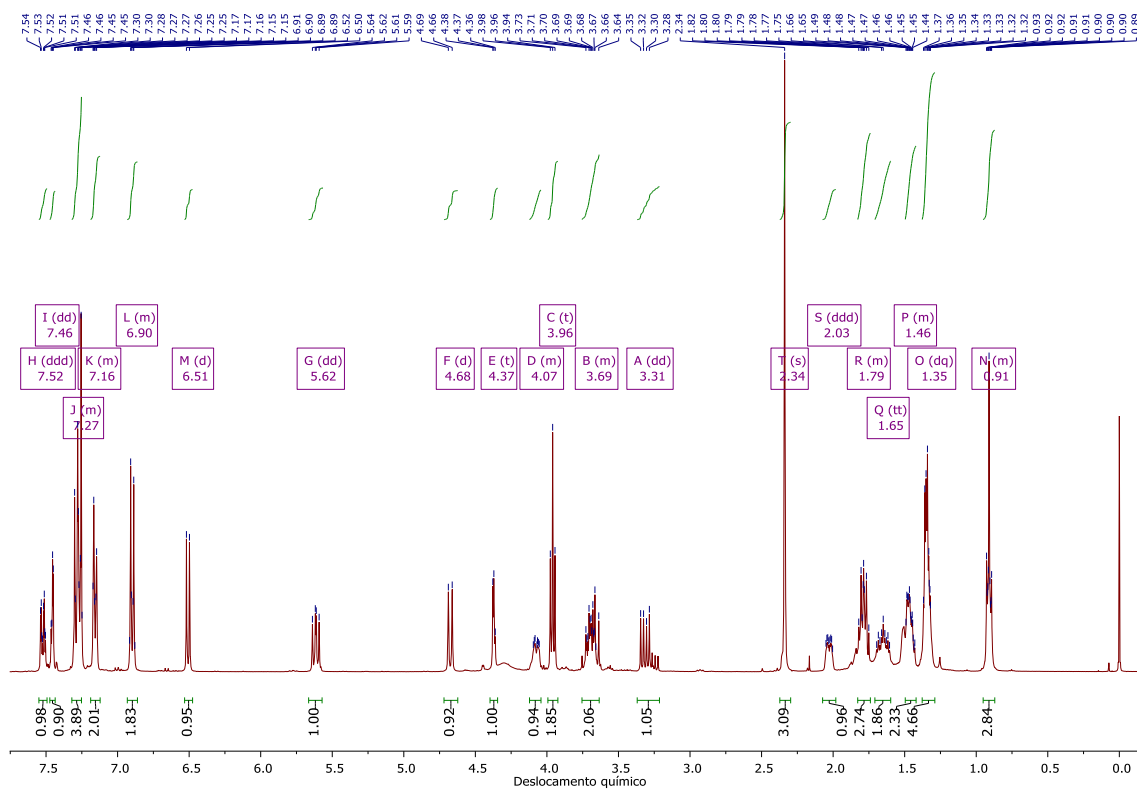
Anexo 22. Espectro de absorção por tempo para o composto **3.2c** a 40 °C em clorofórmio.



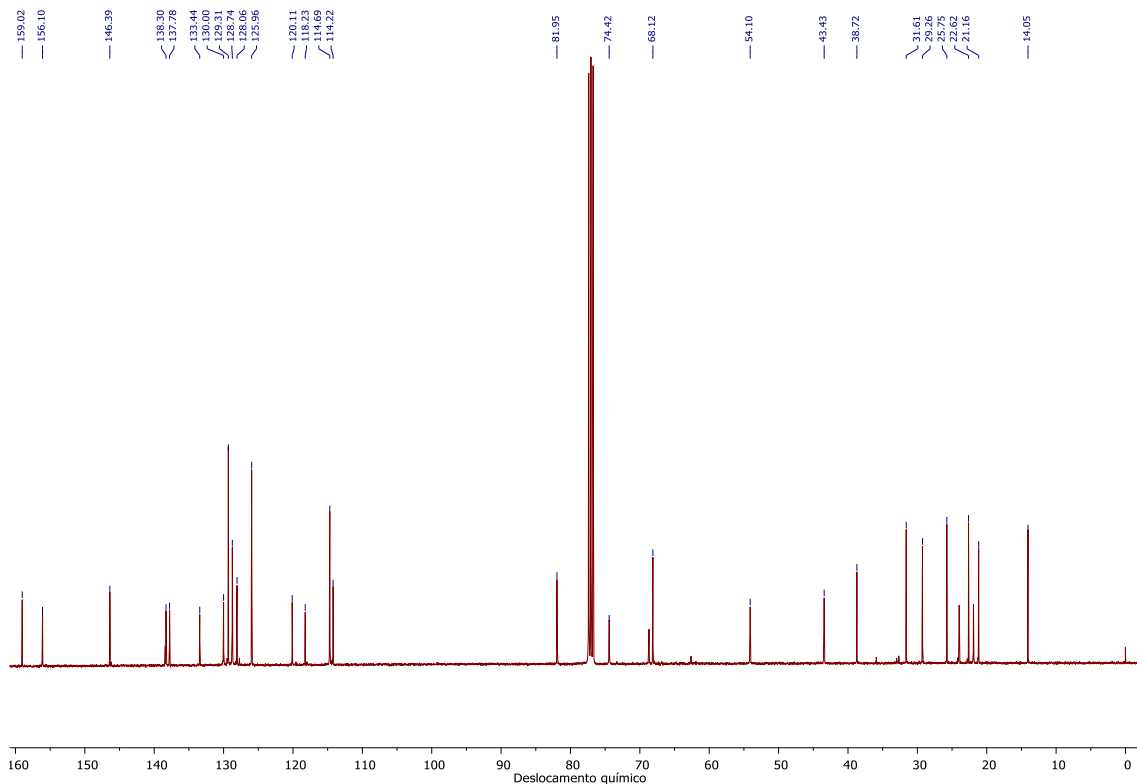
Anexo 23. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 3.6a (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).



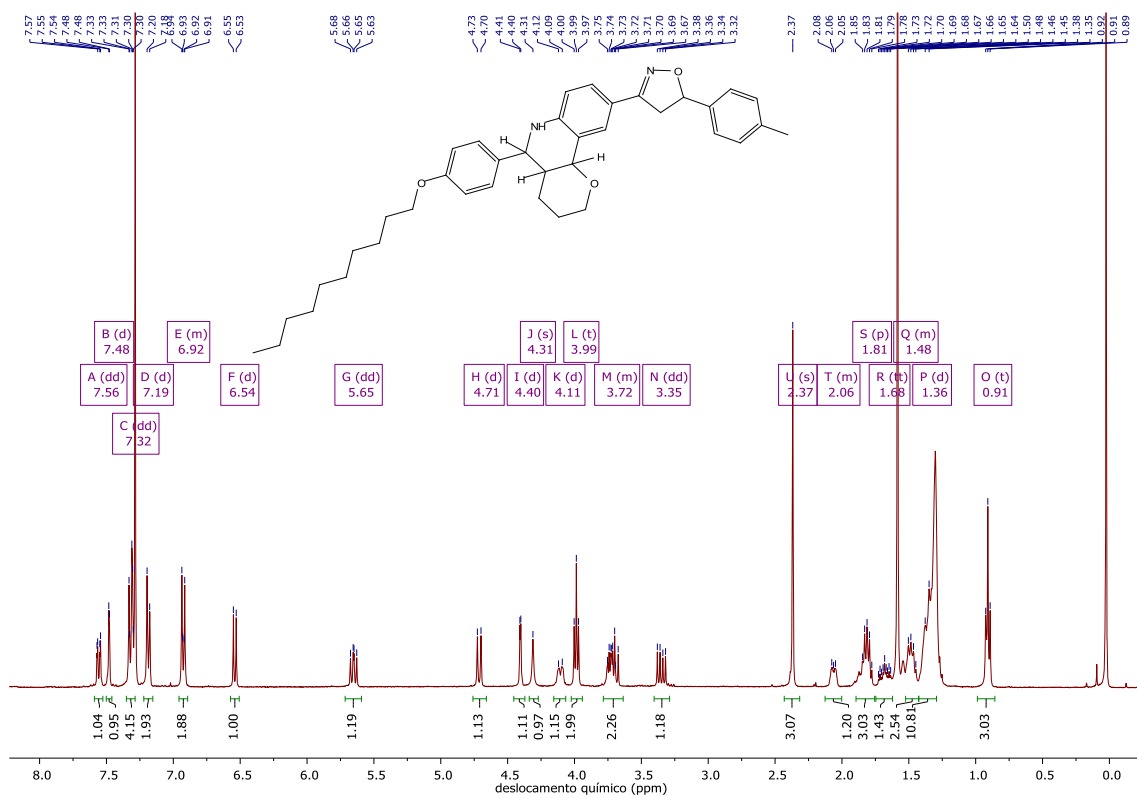
Anexo 24. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 3.6a (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).



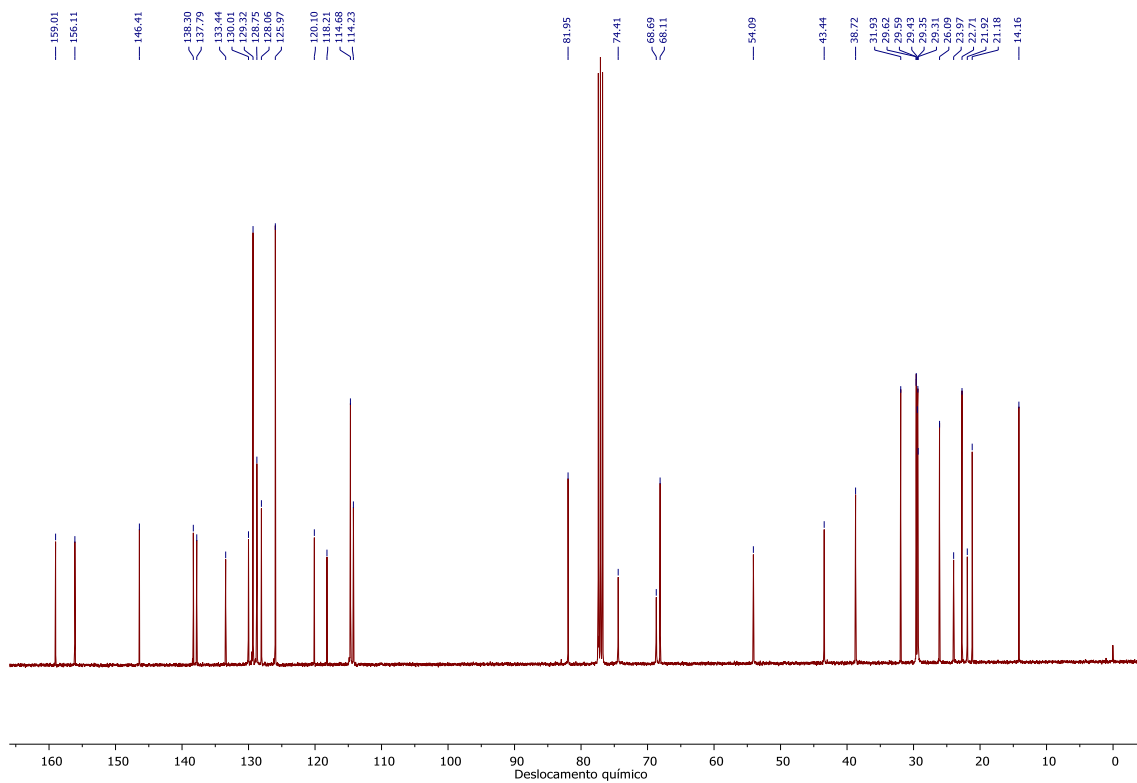
Anexo 25. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3.6b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



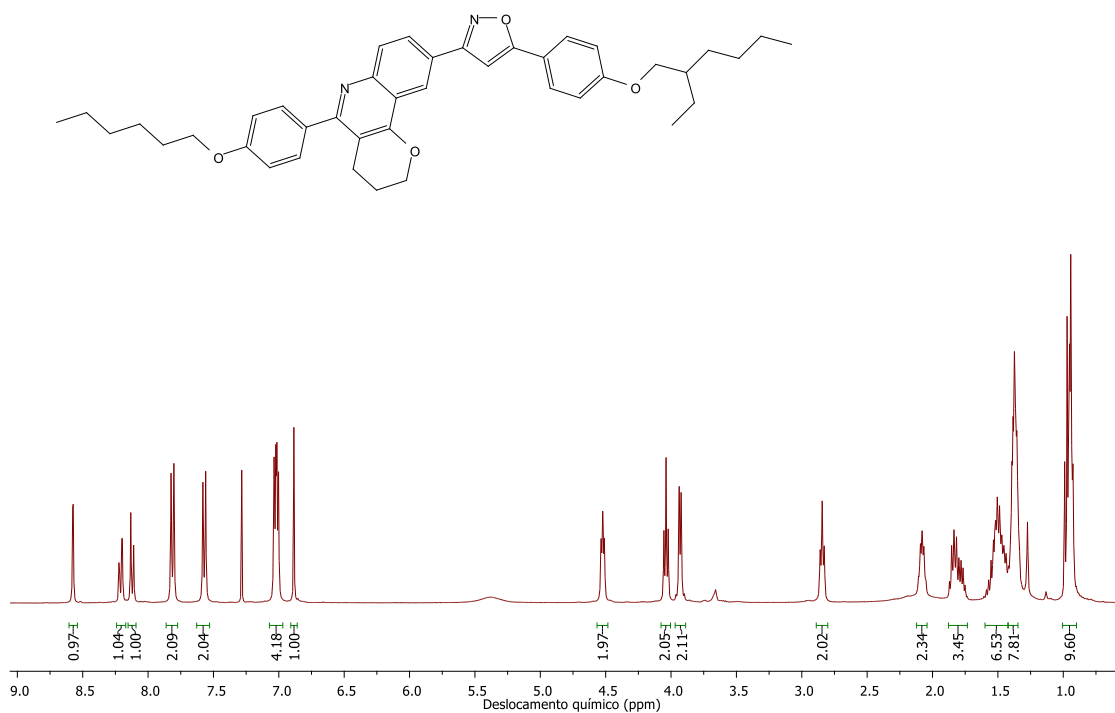
Anexo 26. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3.6b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



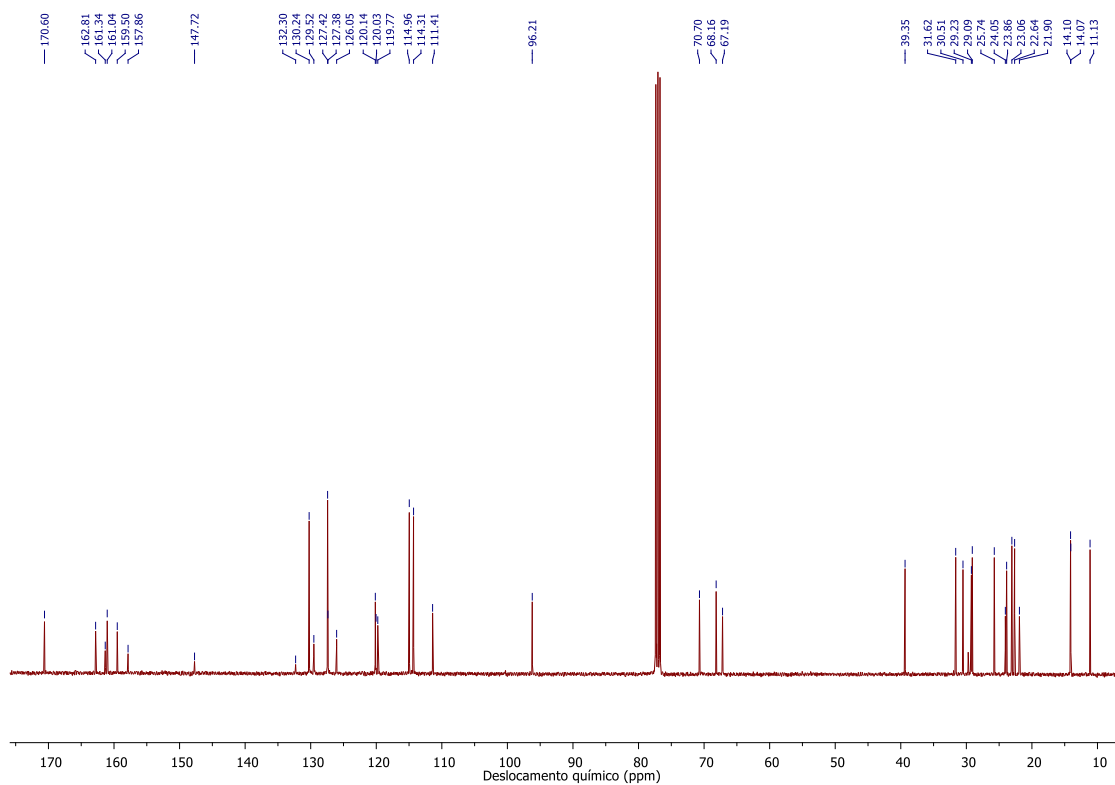
Anexo 27. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3.6c ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



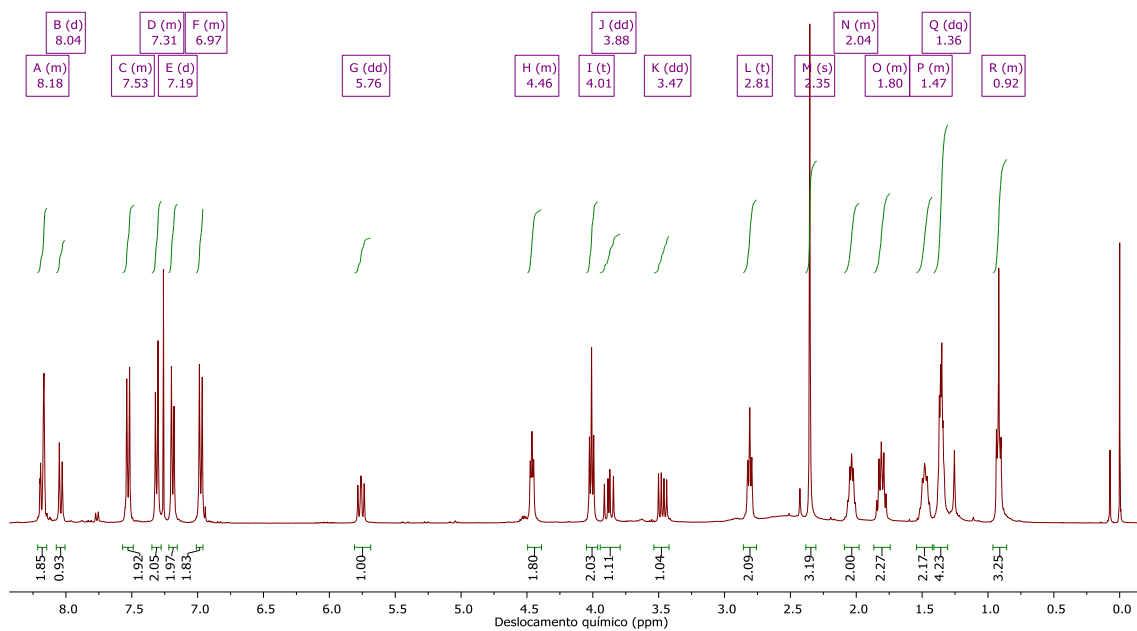
Anexo 28. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3.6c ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



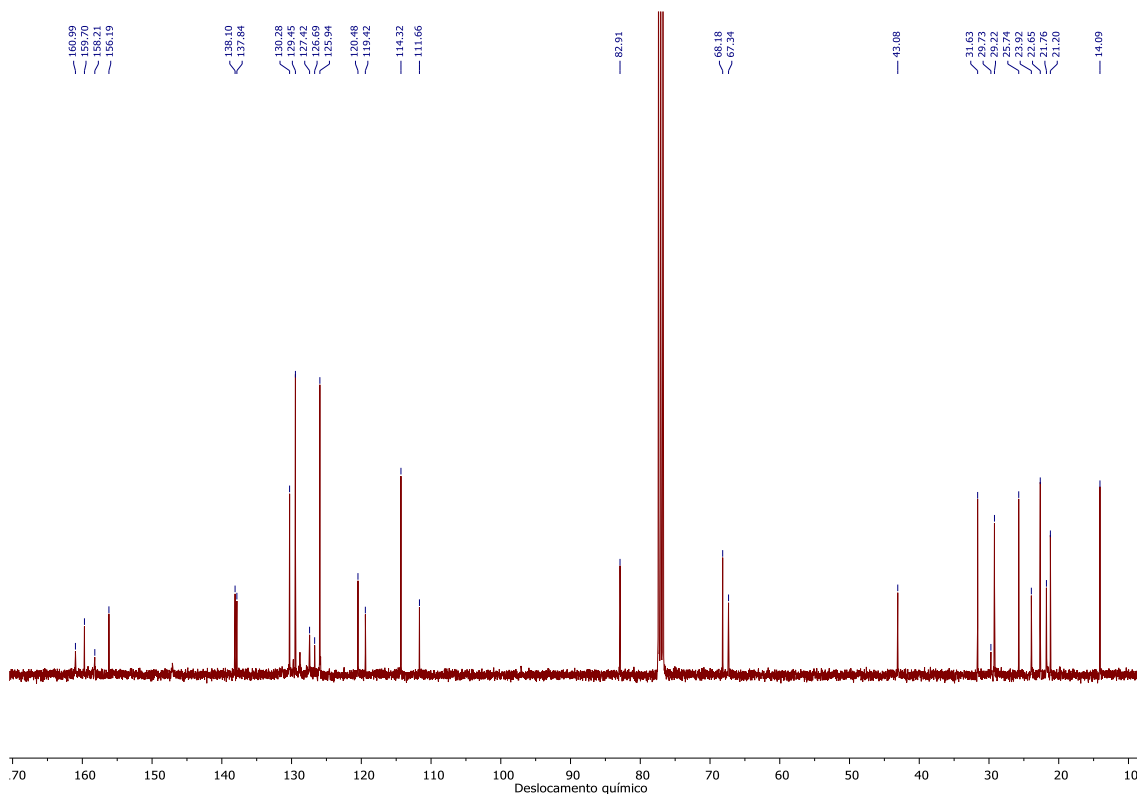
Anexo 29. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3.7a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



Anexo 30. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3.7a** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

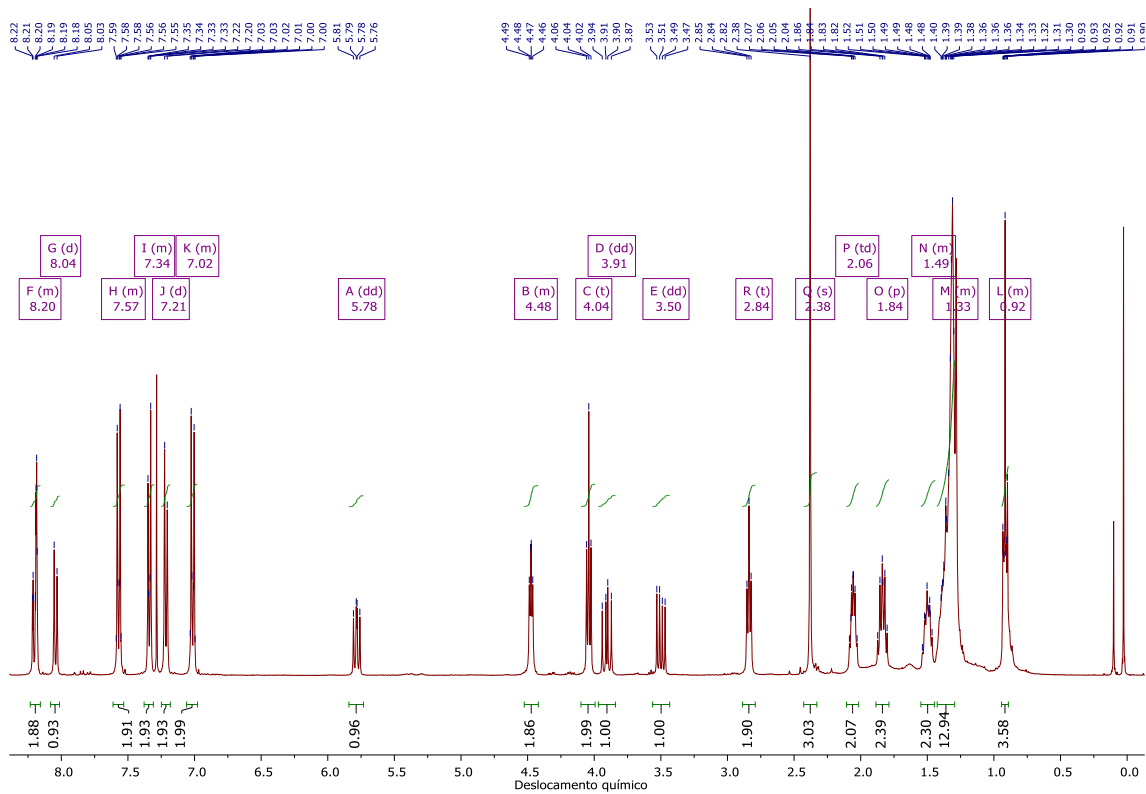


Anexo 31. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3.7b** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

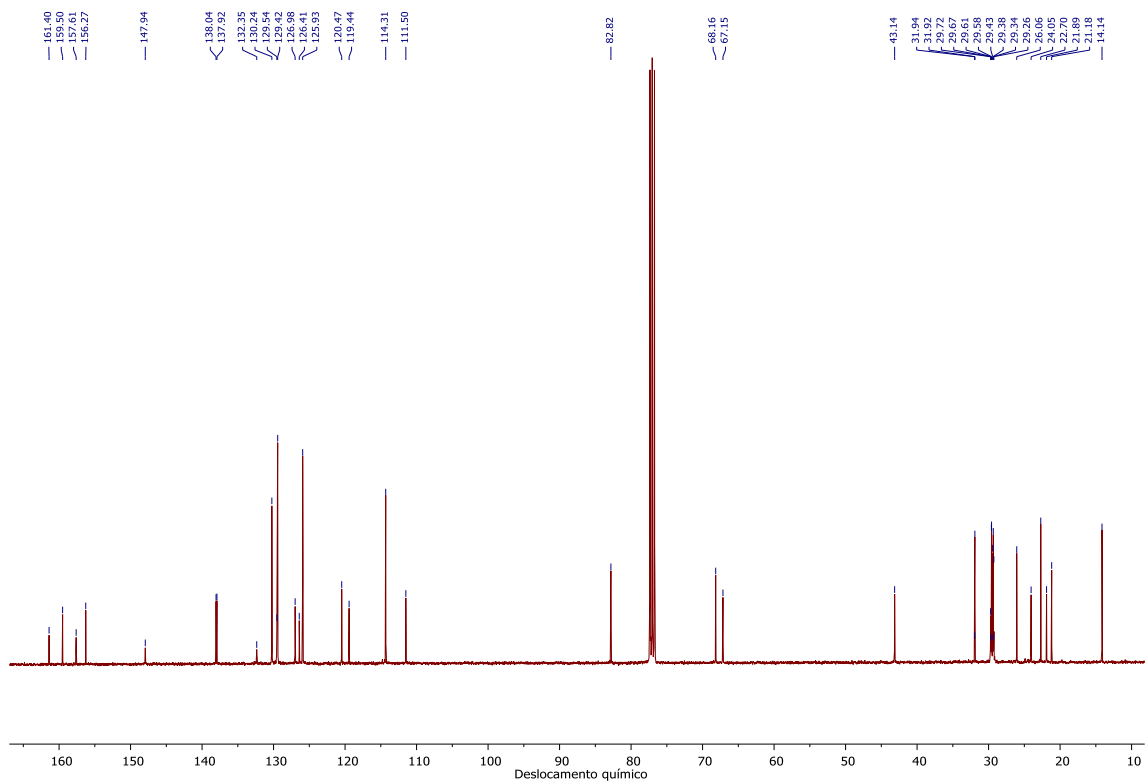


Anexo 32. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3.7b** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

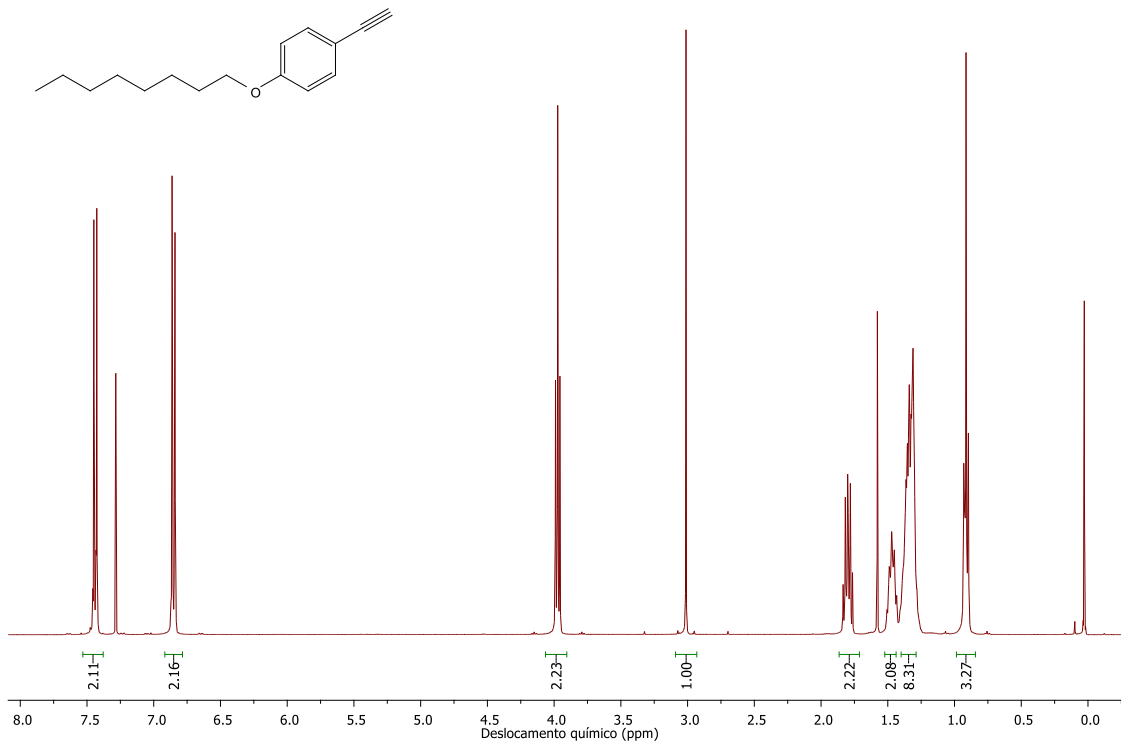




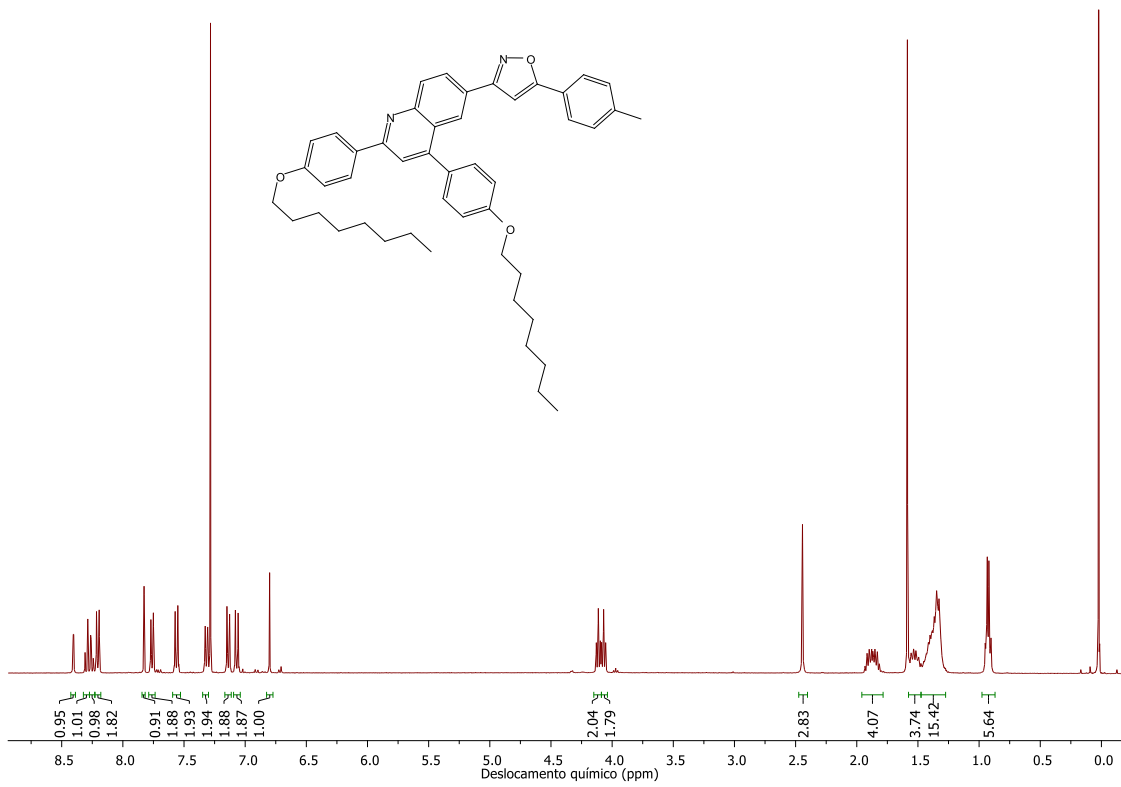
Anexo 33. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3.7c** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



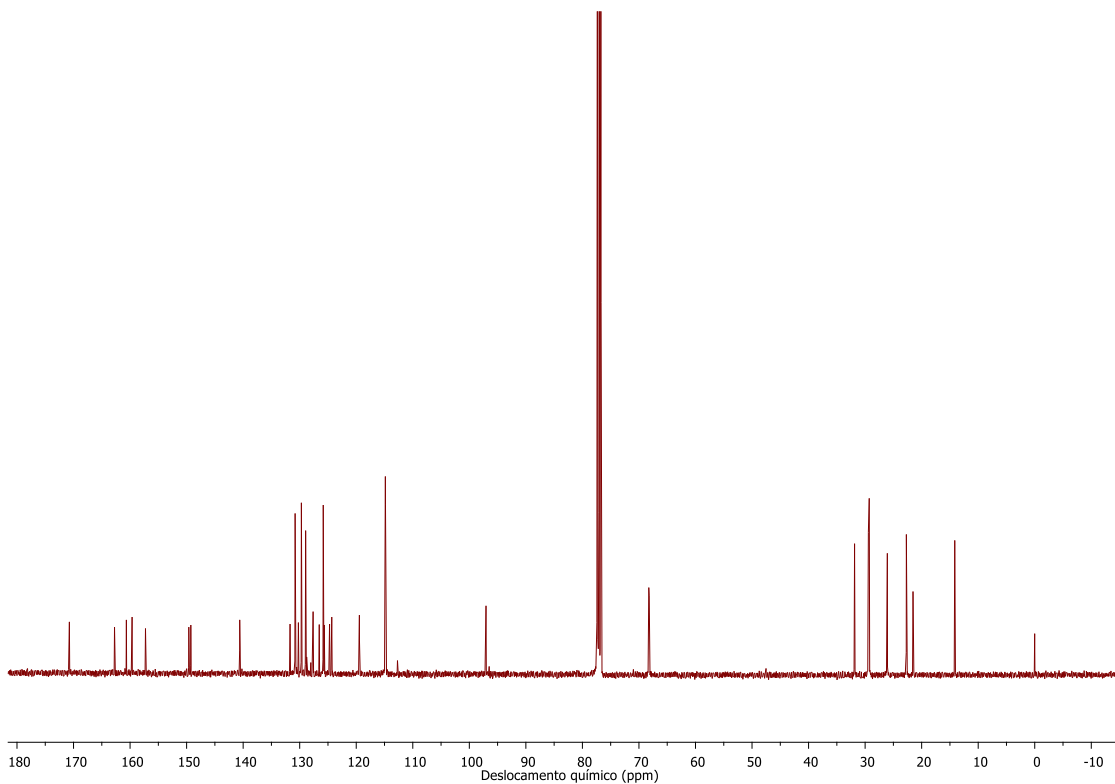
Anexo 34. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3.7c** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



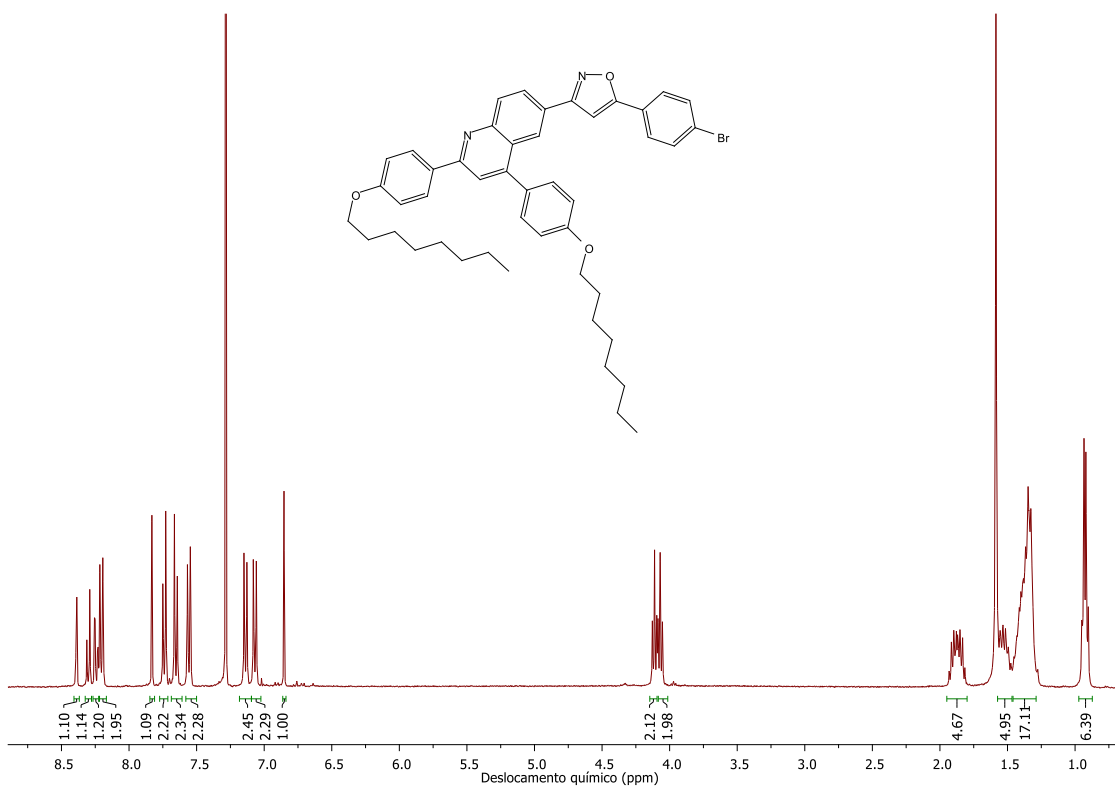
Anexo 35. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3.9a** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).



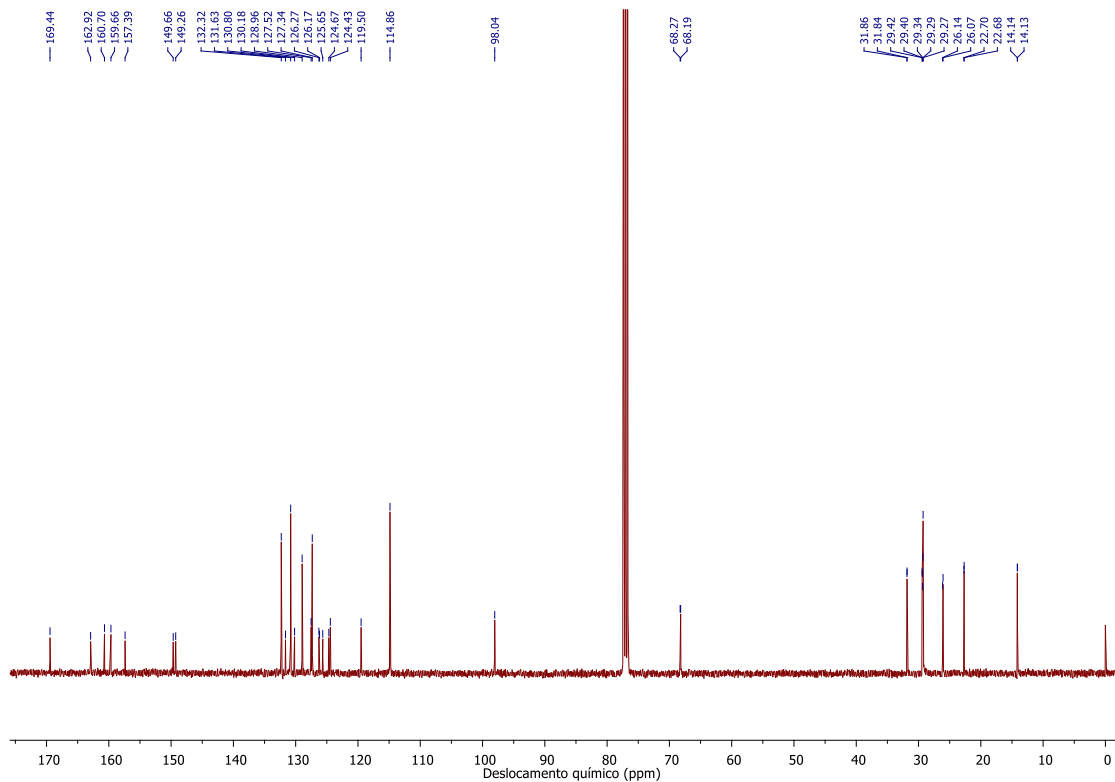
Anexo 36. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3.10a** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).



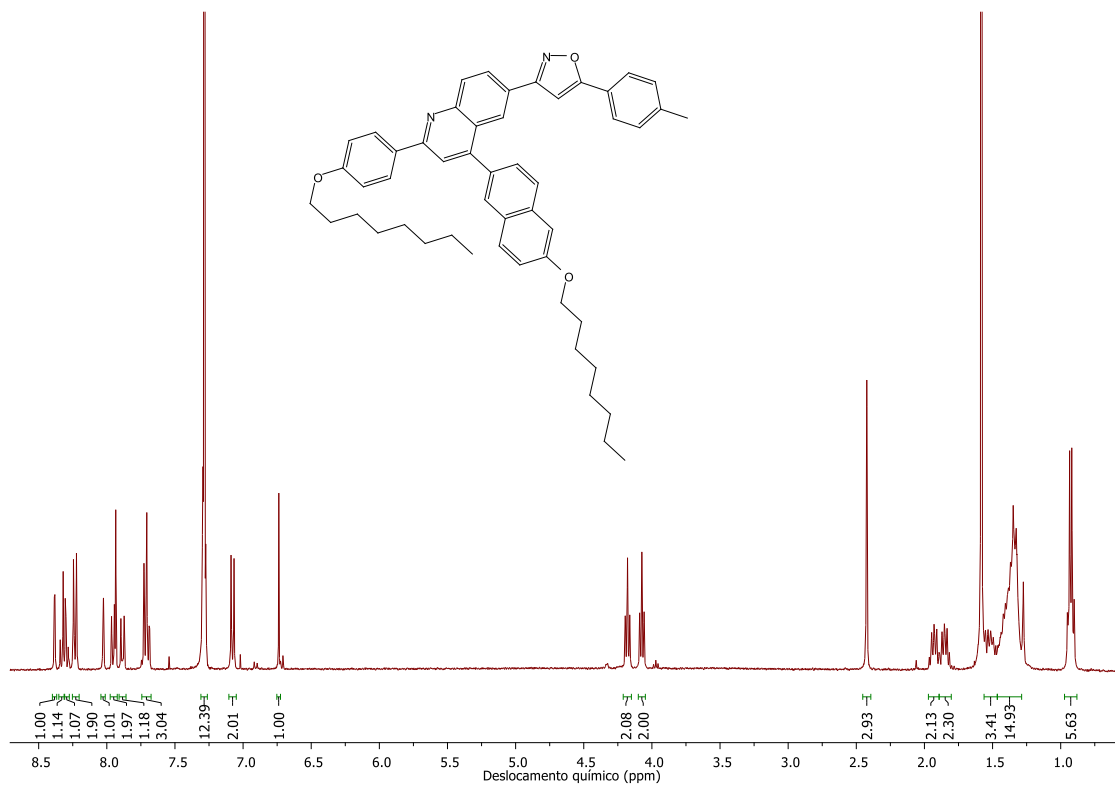
Anexo 37. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3.10a** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).



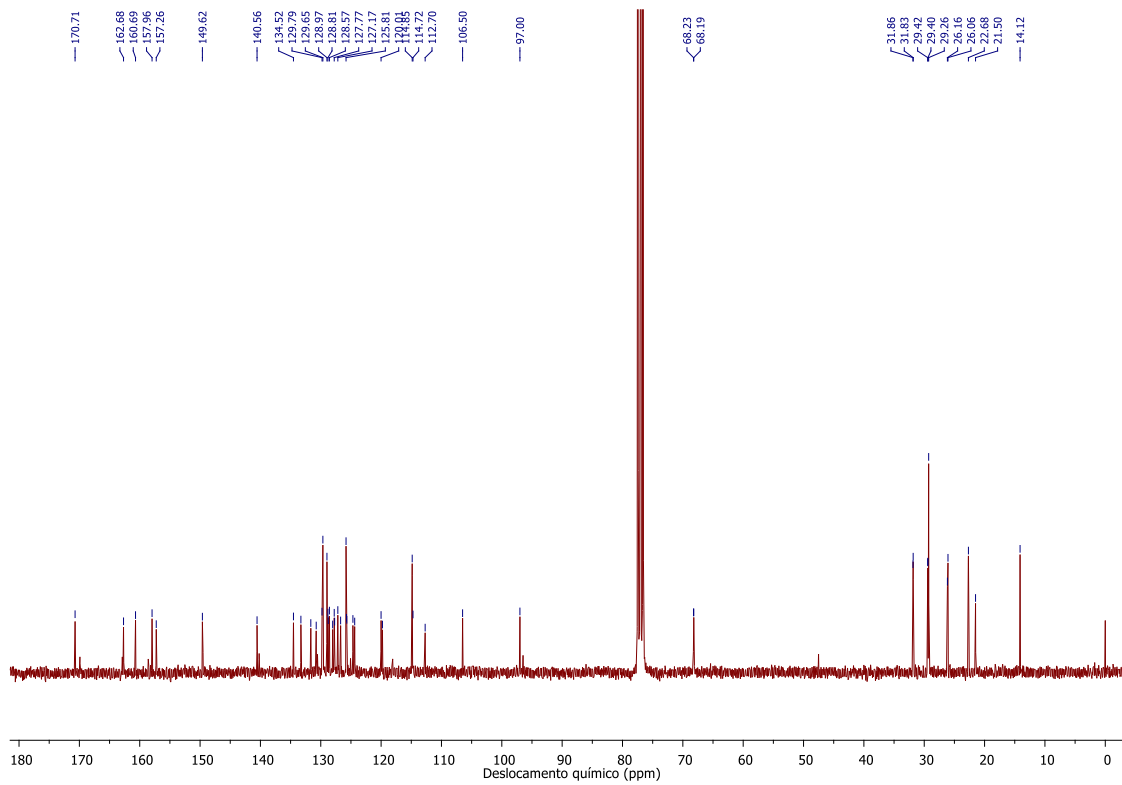
Anexo 38. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3.10b** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).



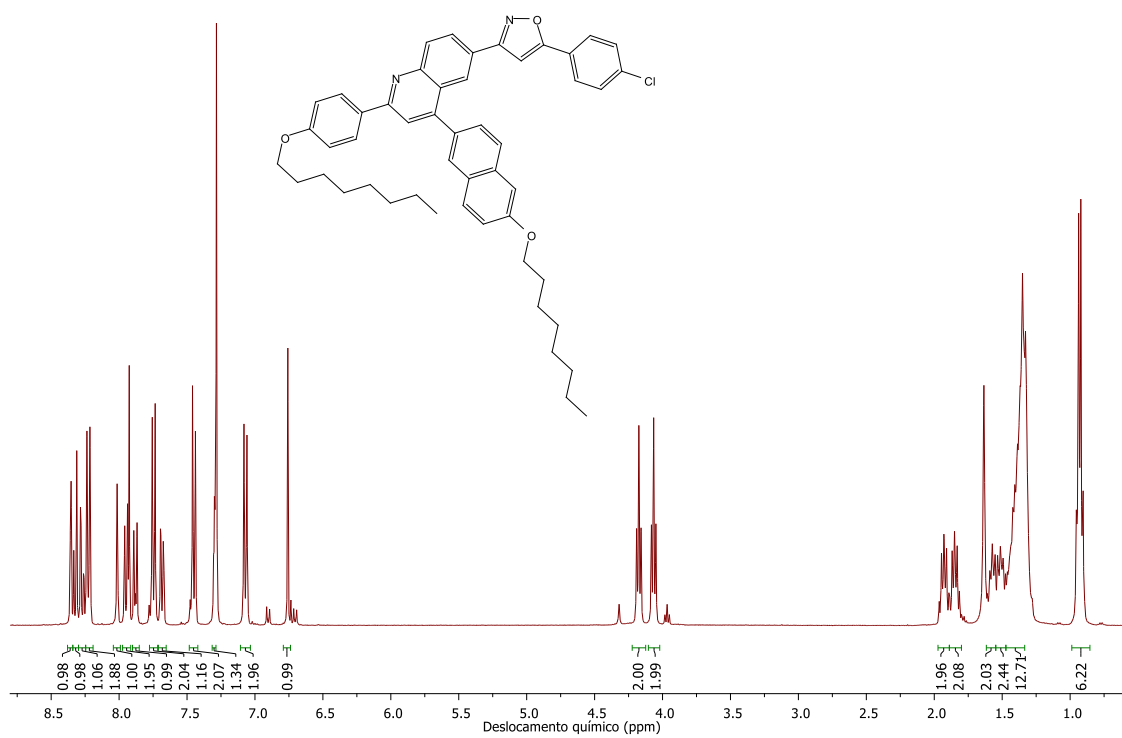
Anexo 39. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3.10b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



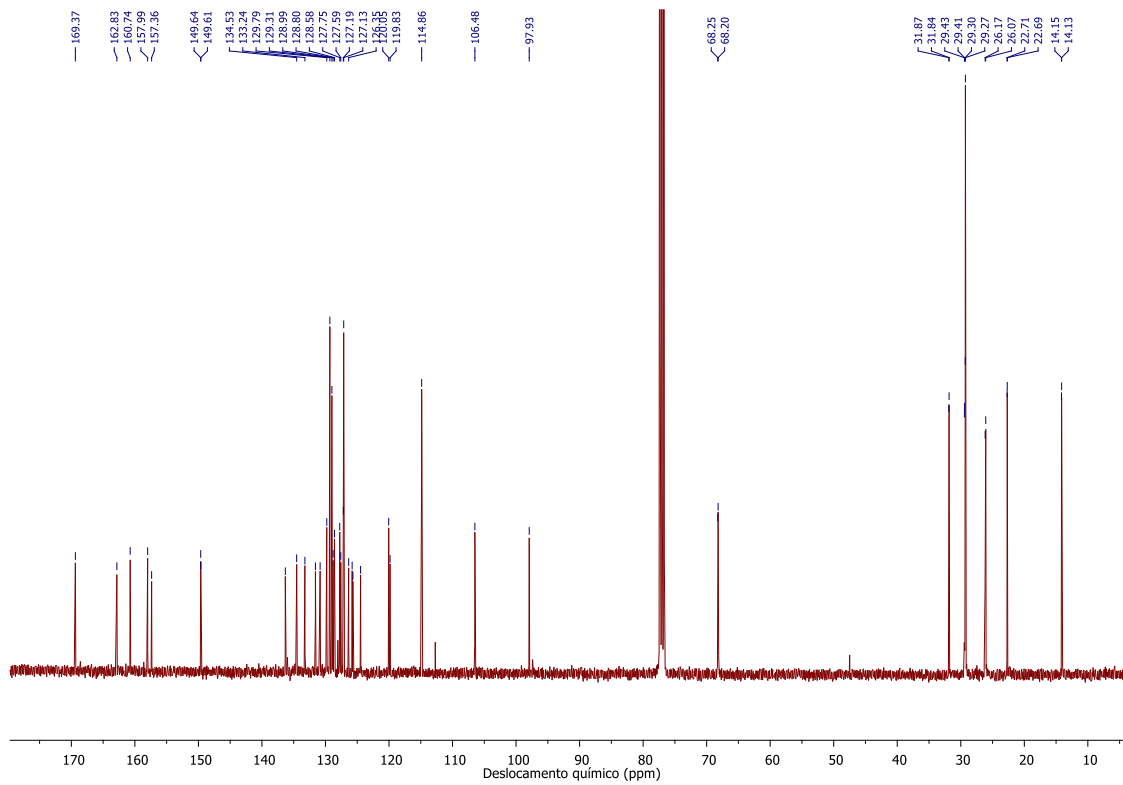
Anexo 40. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3.10c** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



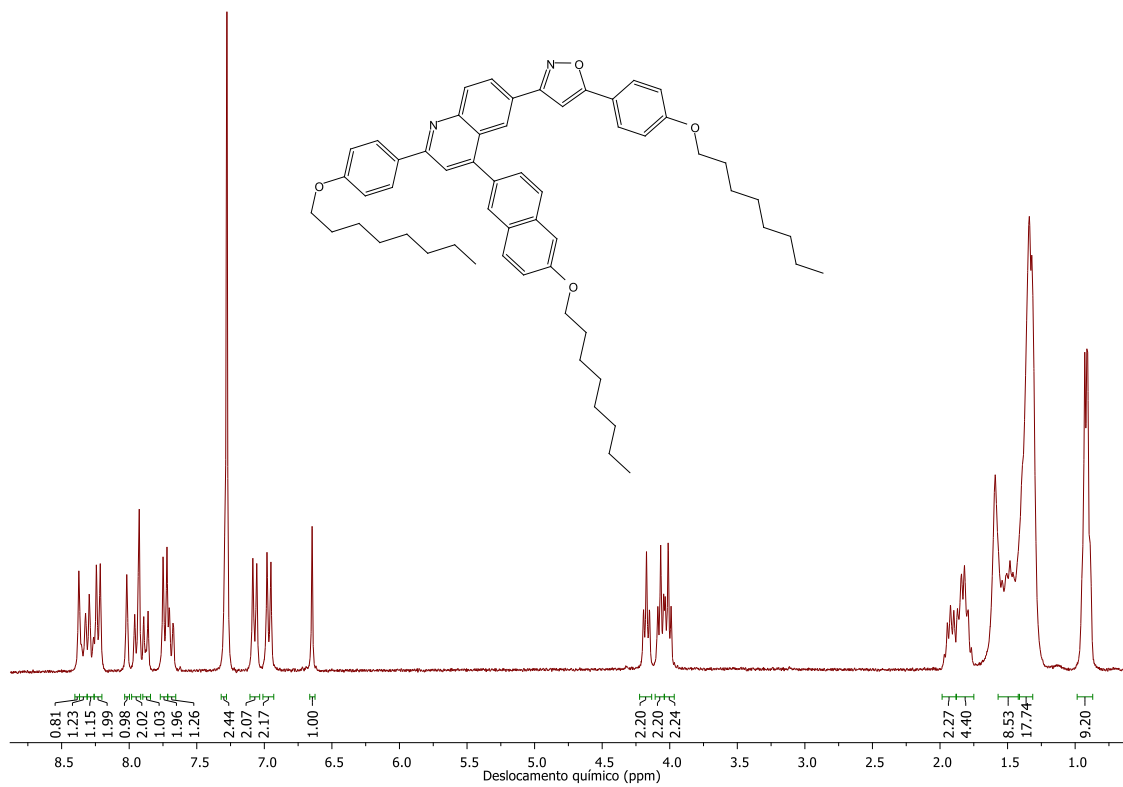
Anexo 41. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3.10c** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



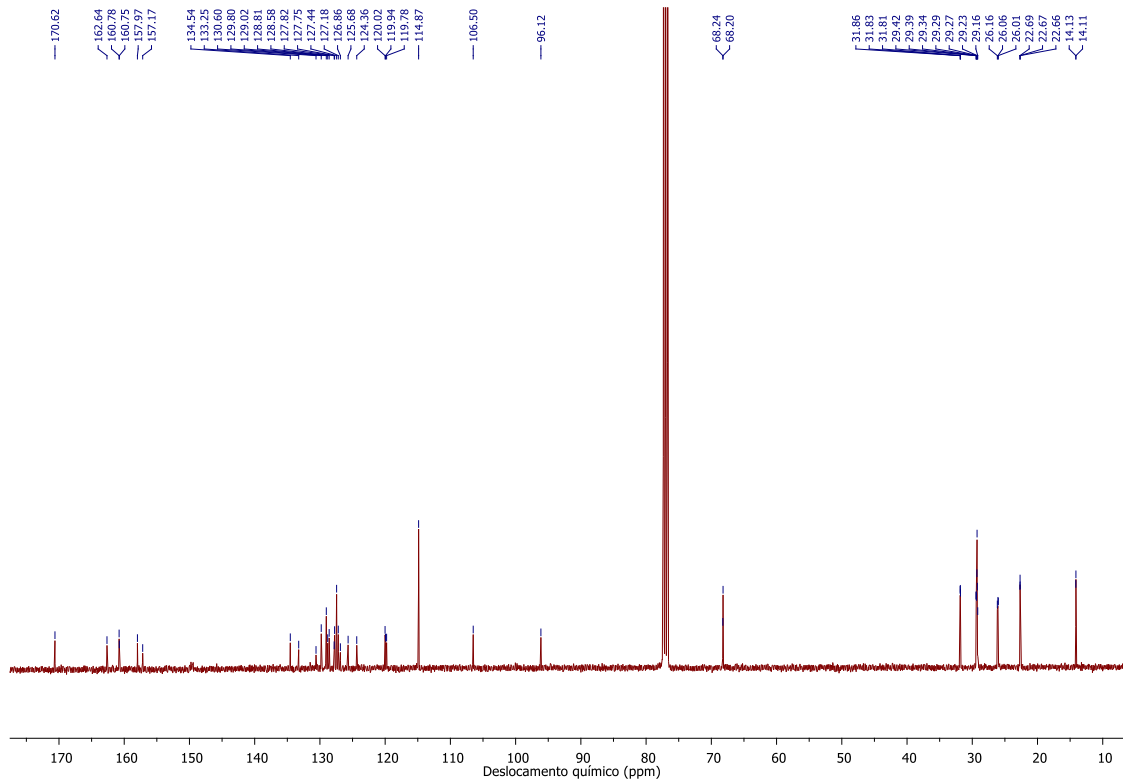
Anexo 42. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3.10d** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



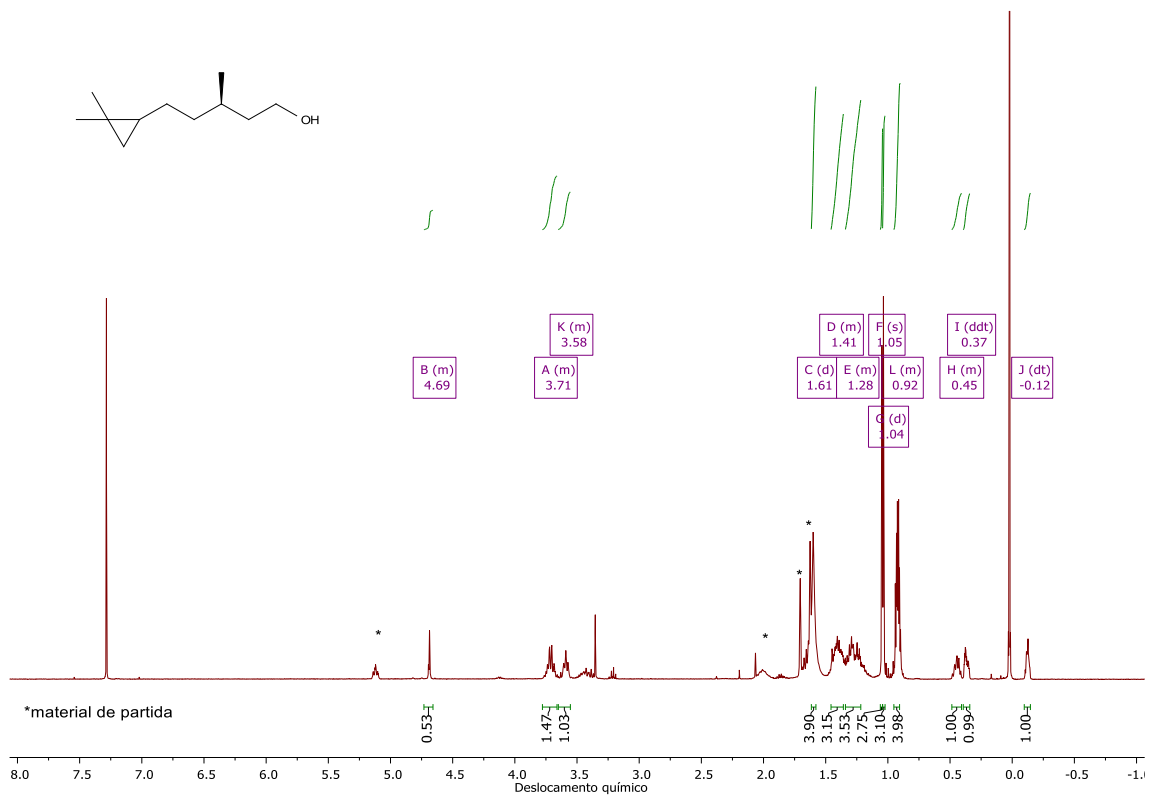
Anexo 43. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3.10d** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).



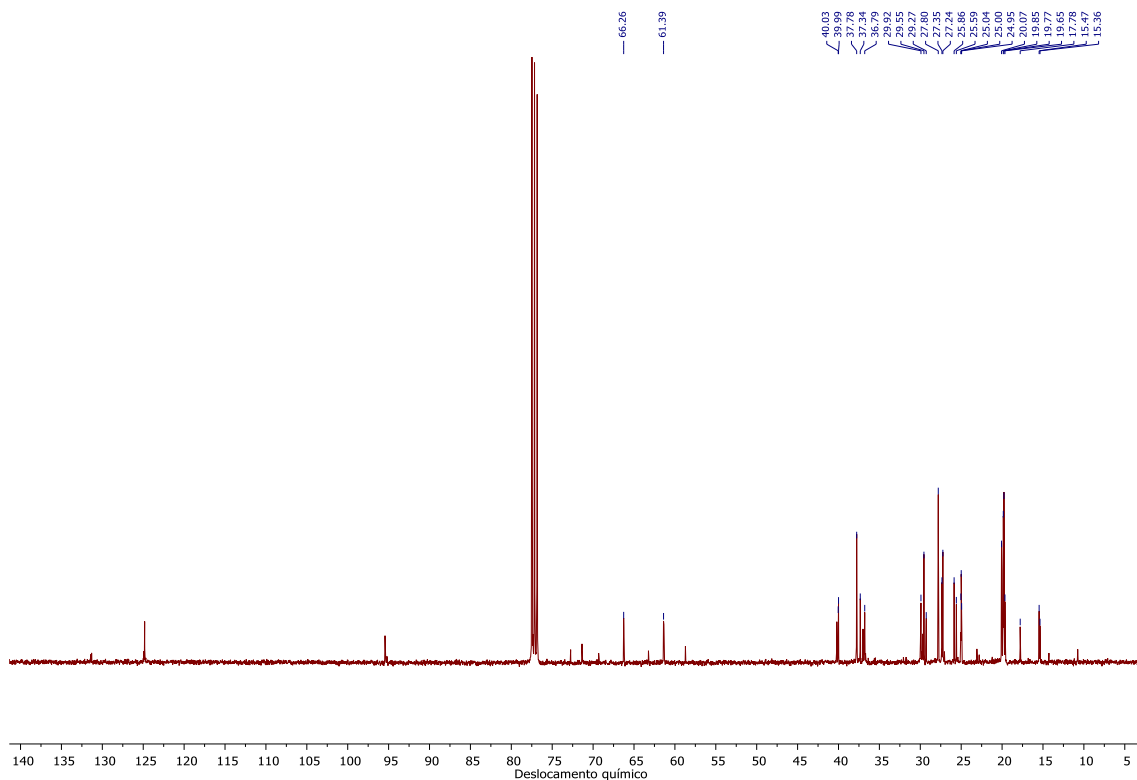
Anexo 44. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3.10e** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).



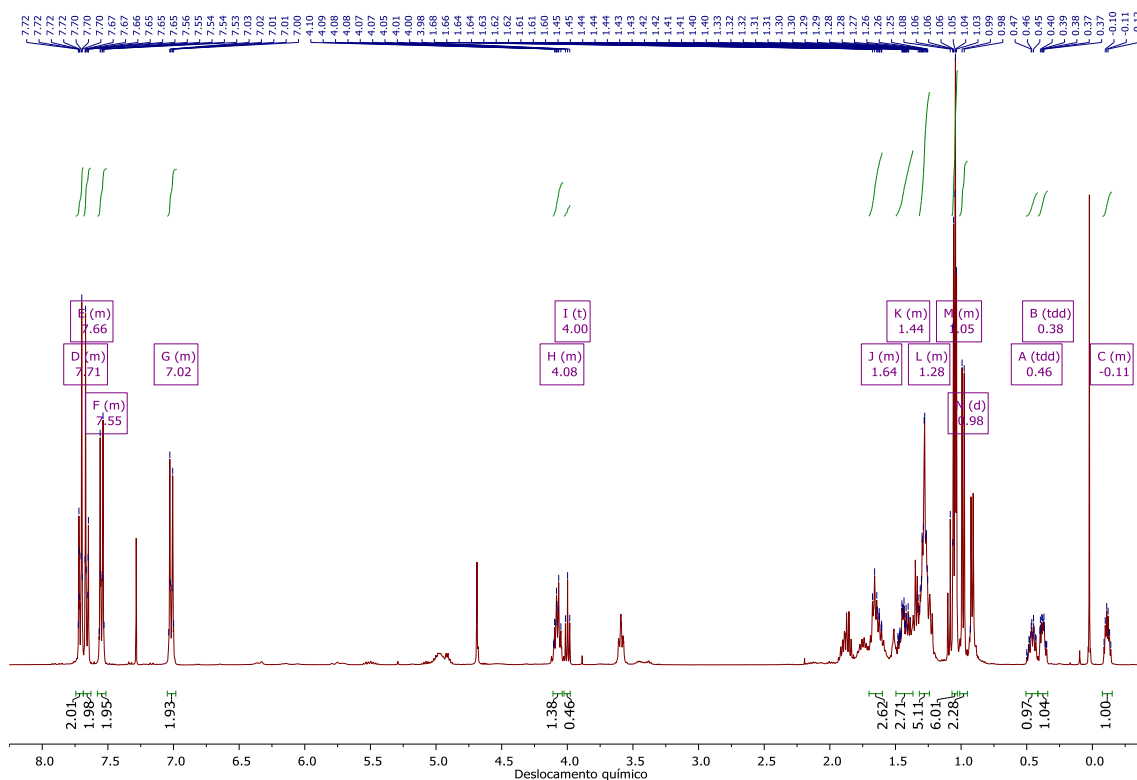
Anexo 45. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3.10e** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



Anexo 46. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4.2** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

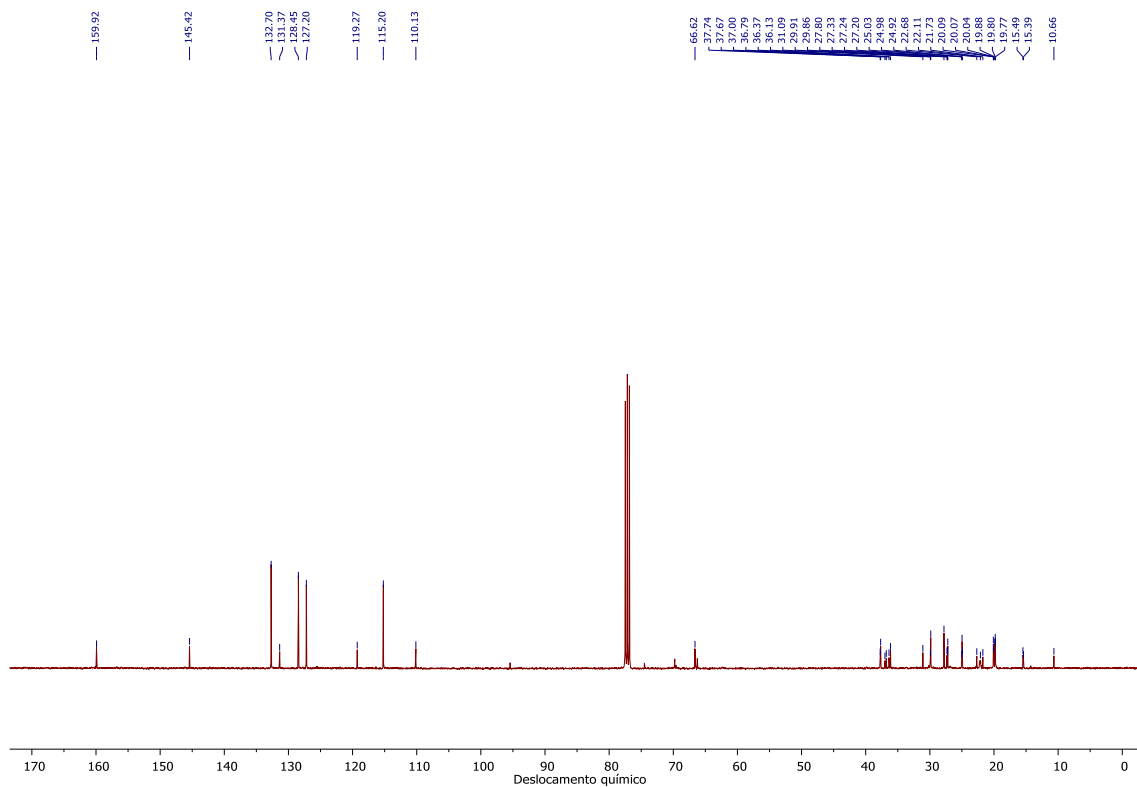


Anexo 47. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4.2 ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

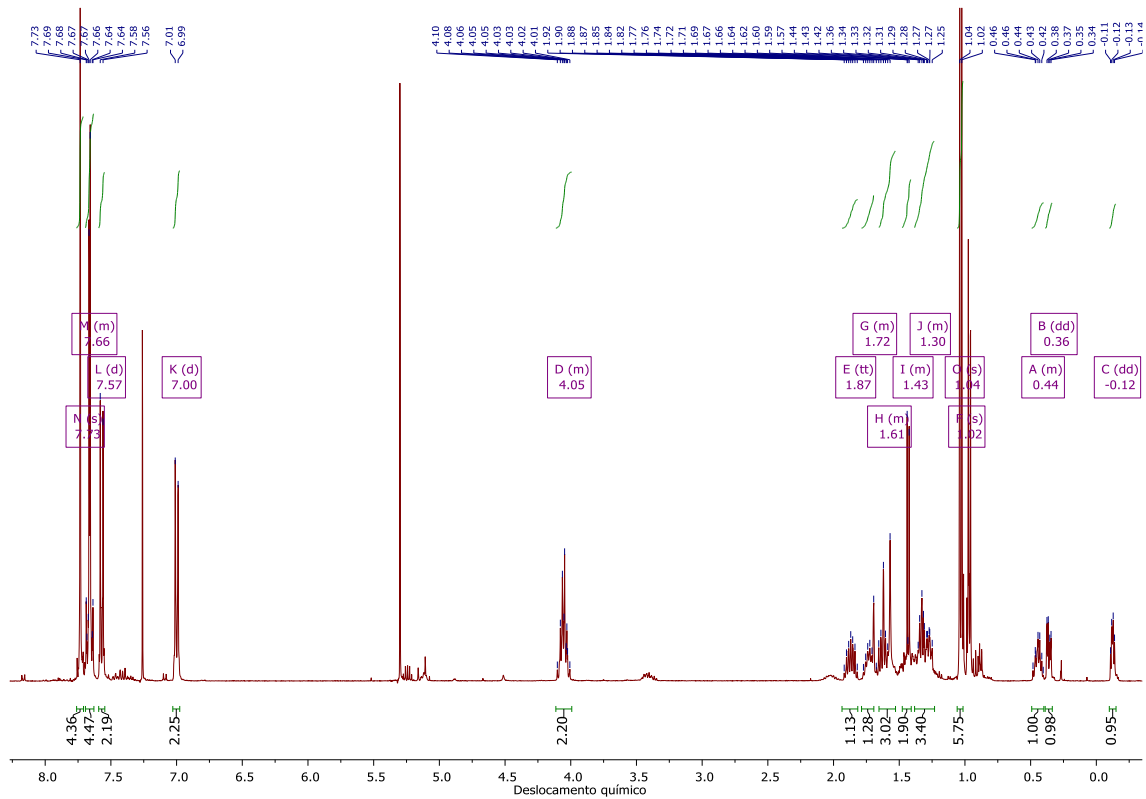


Anexo 48. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4.4a ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

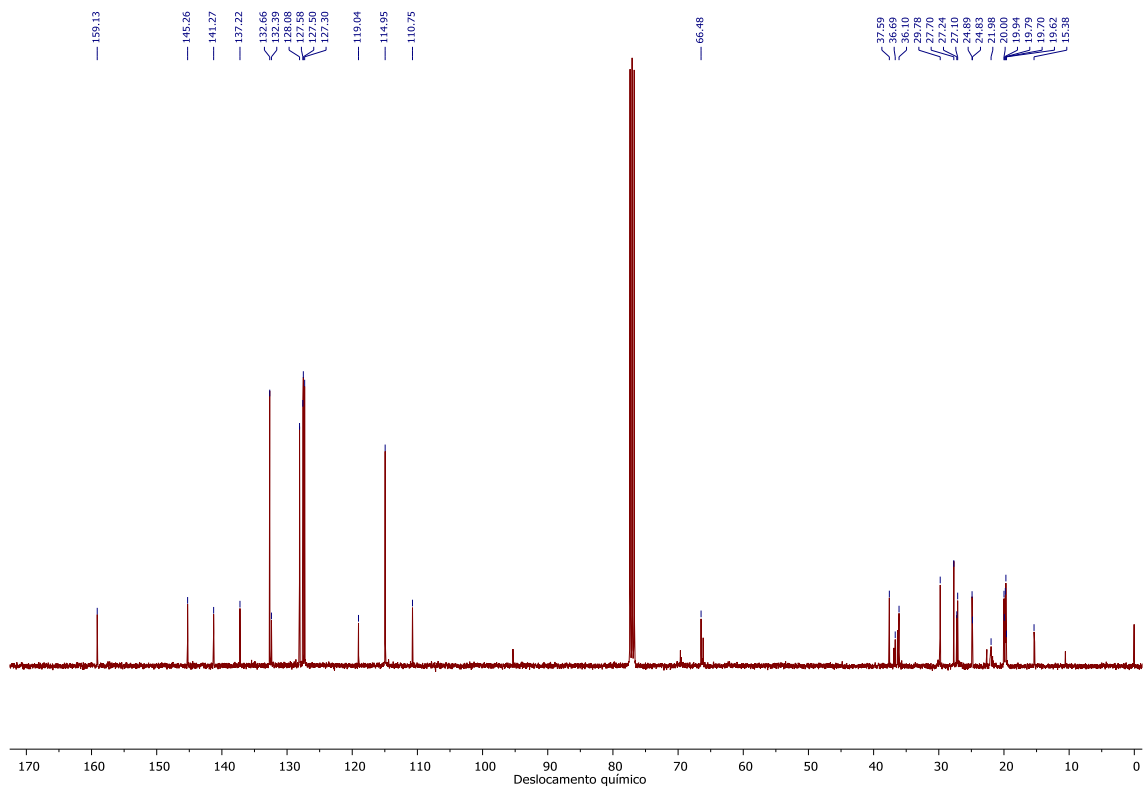




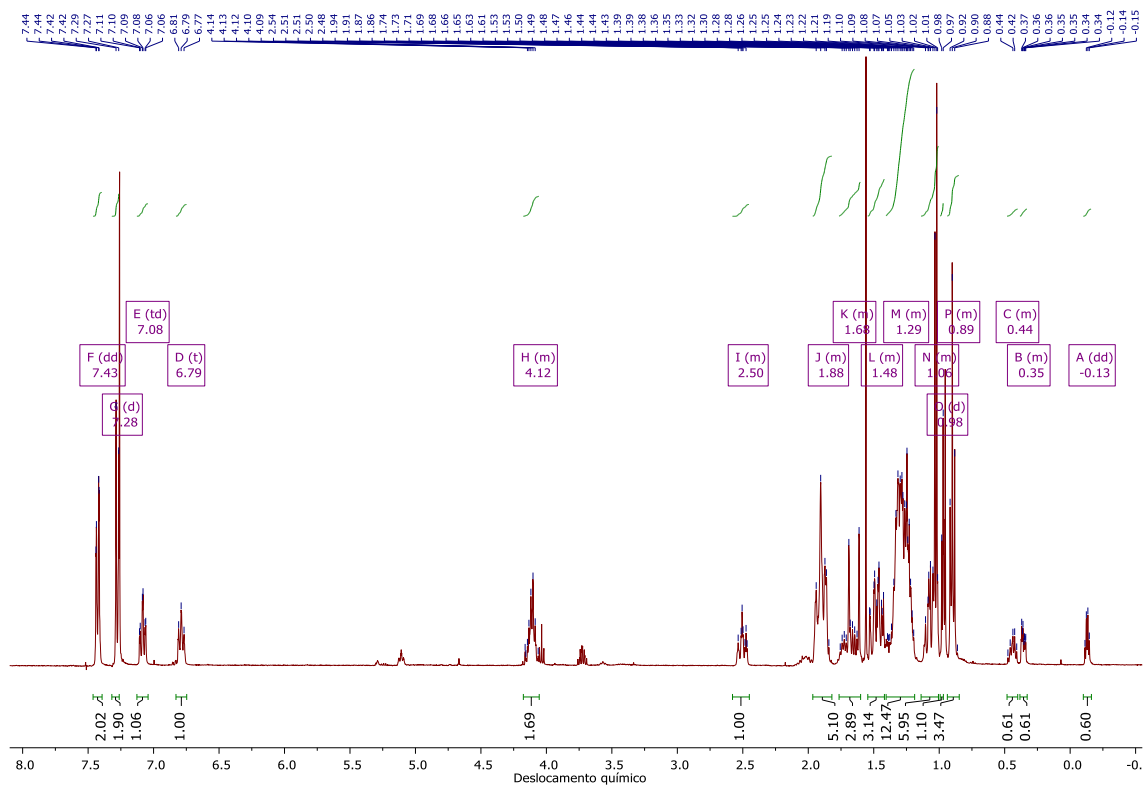
Anexo 49. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4.4a** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



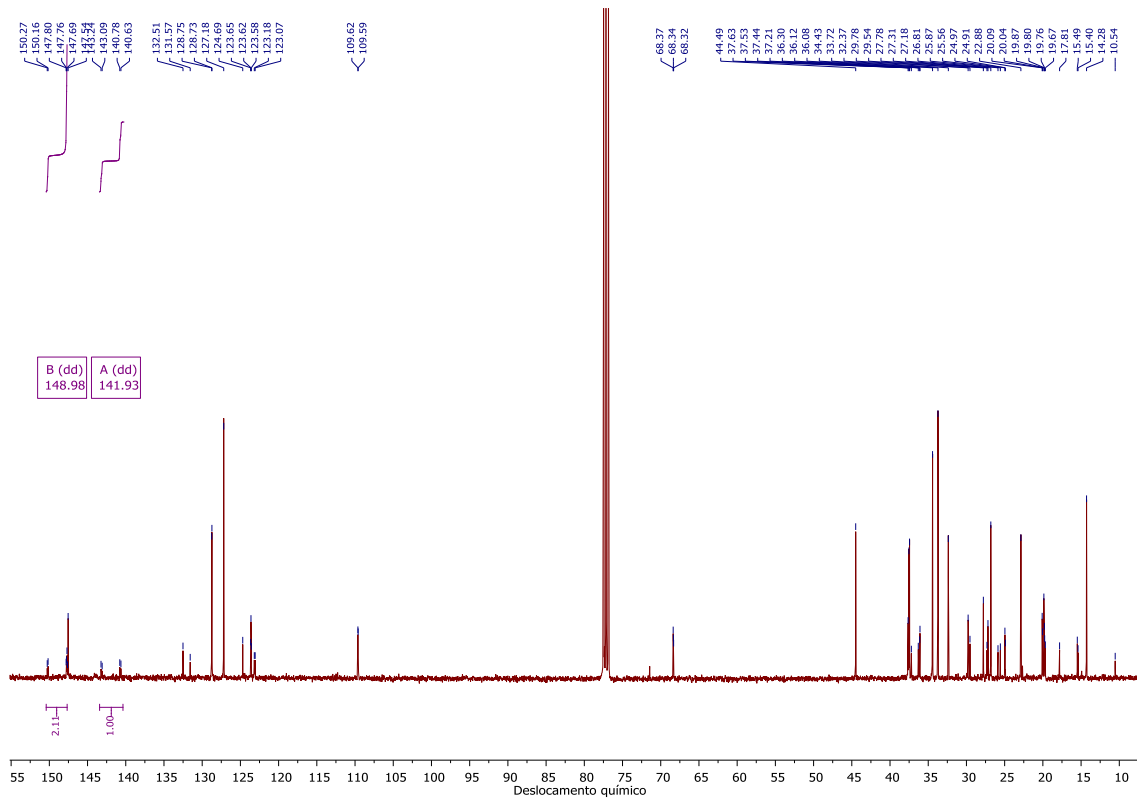
Anexo 50. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4.4b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



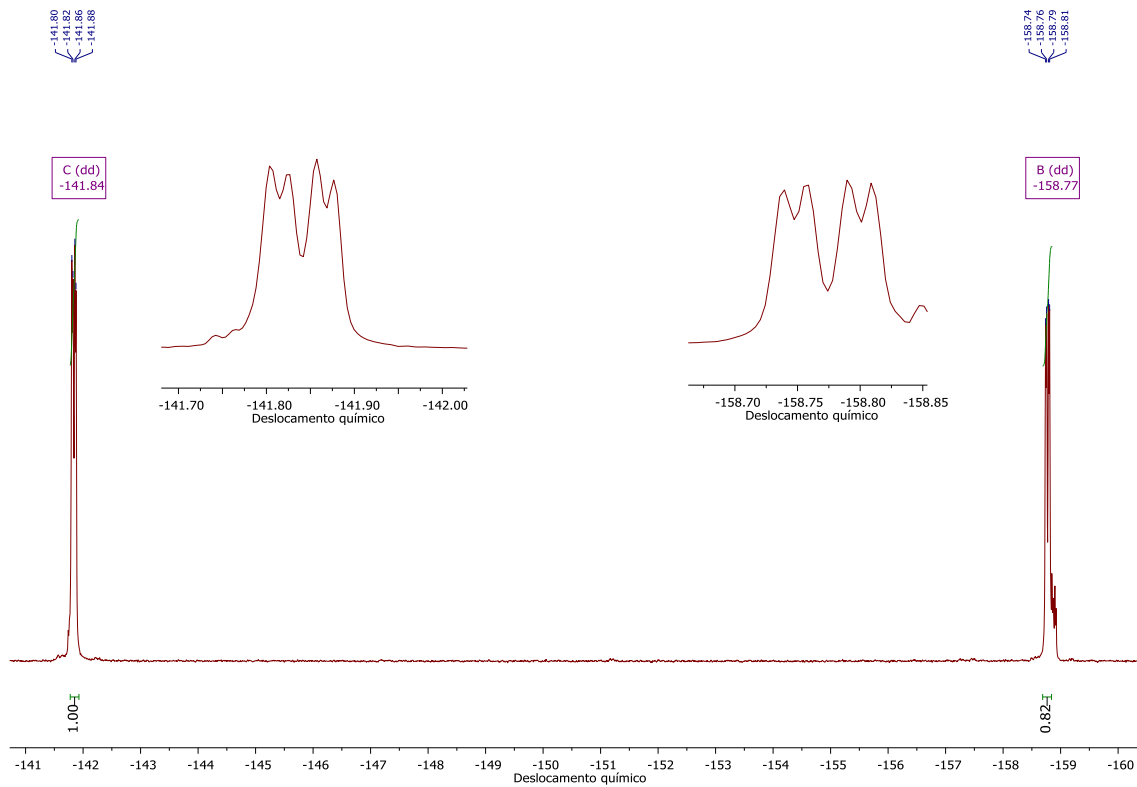
Anexo 51. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4.4b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



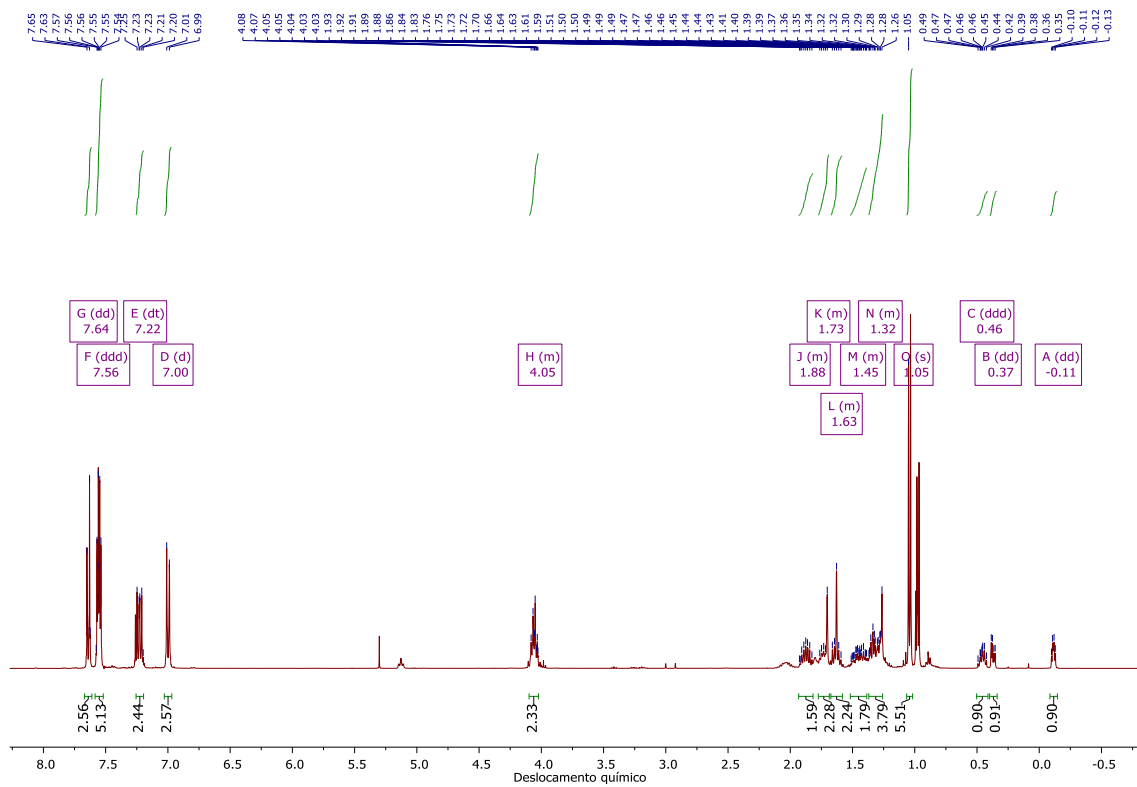
Anexo 52. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4.4c** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



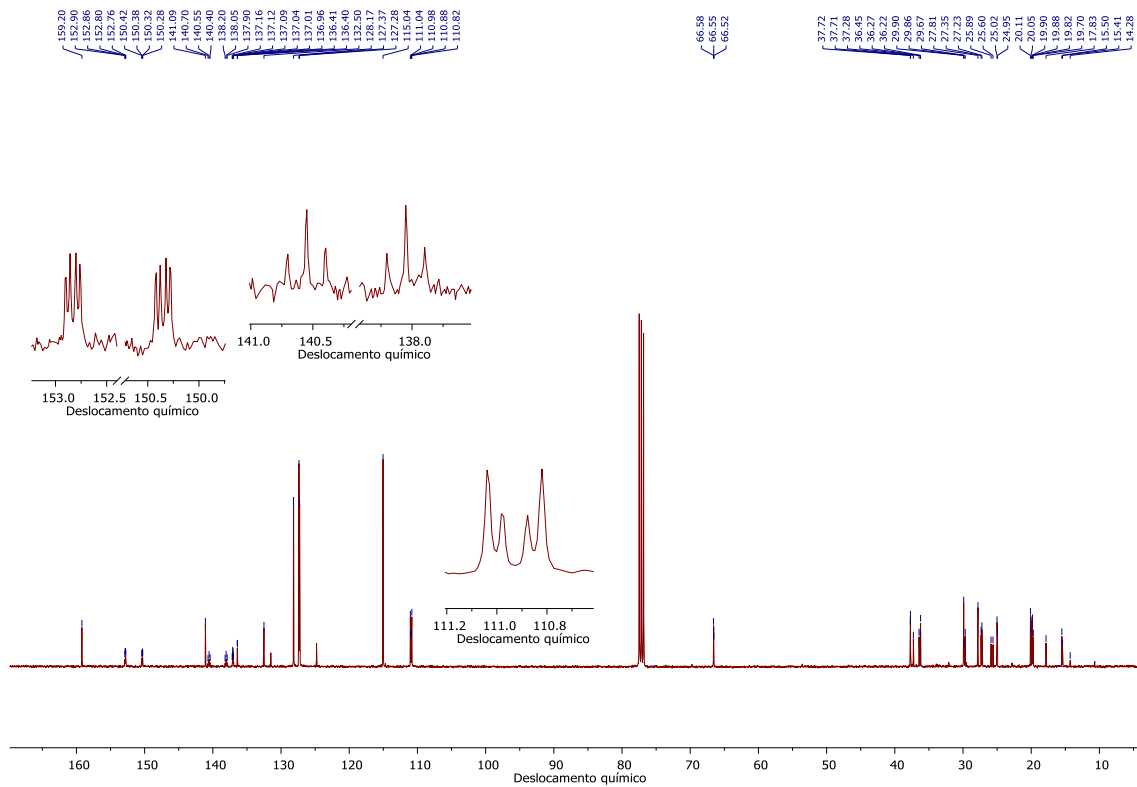
Anexo 53. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4.4c** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



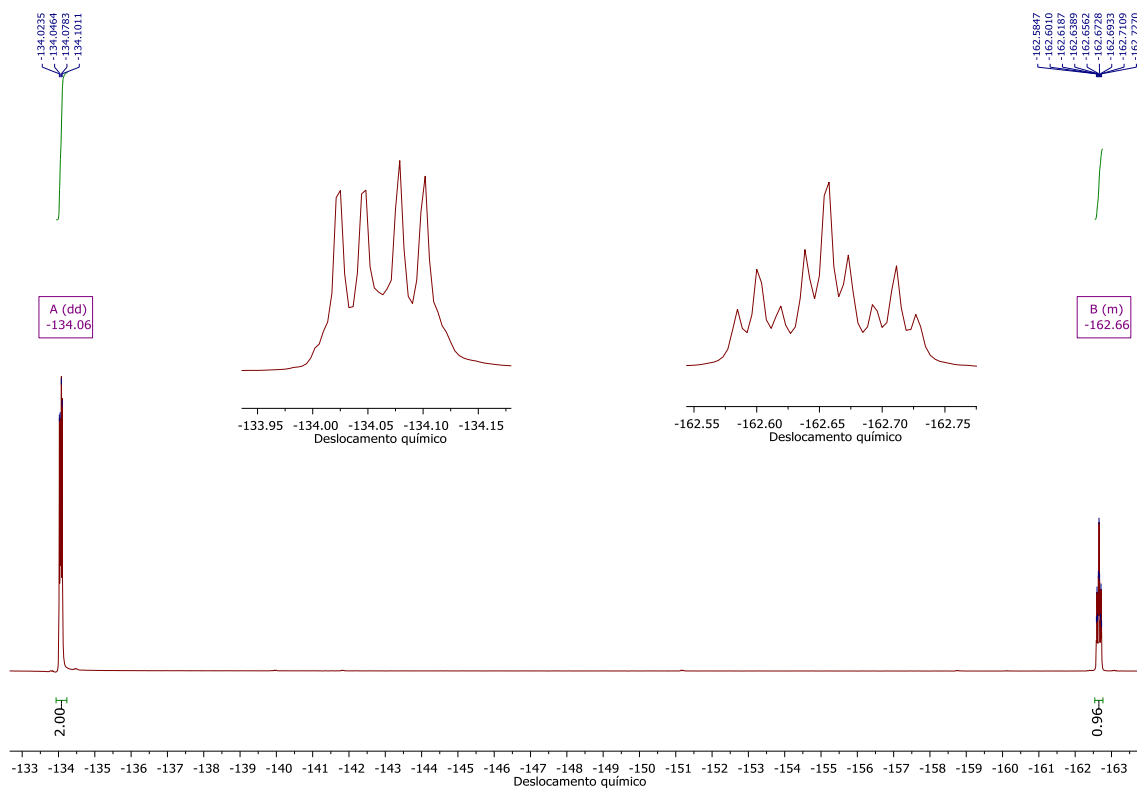
Anexo 54. Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  do composto **4.4c** ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz).



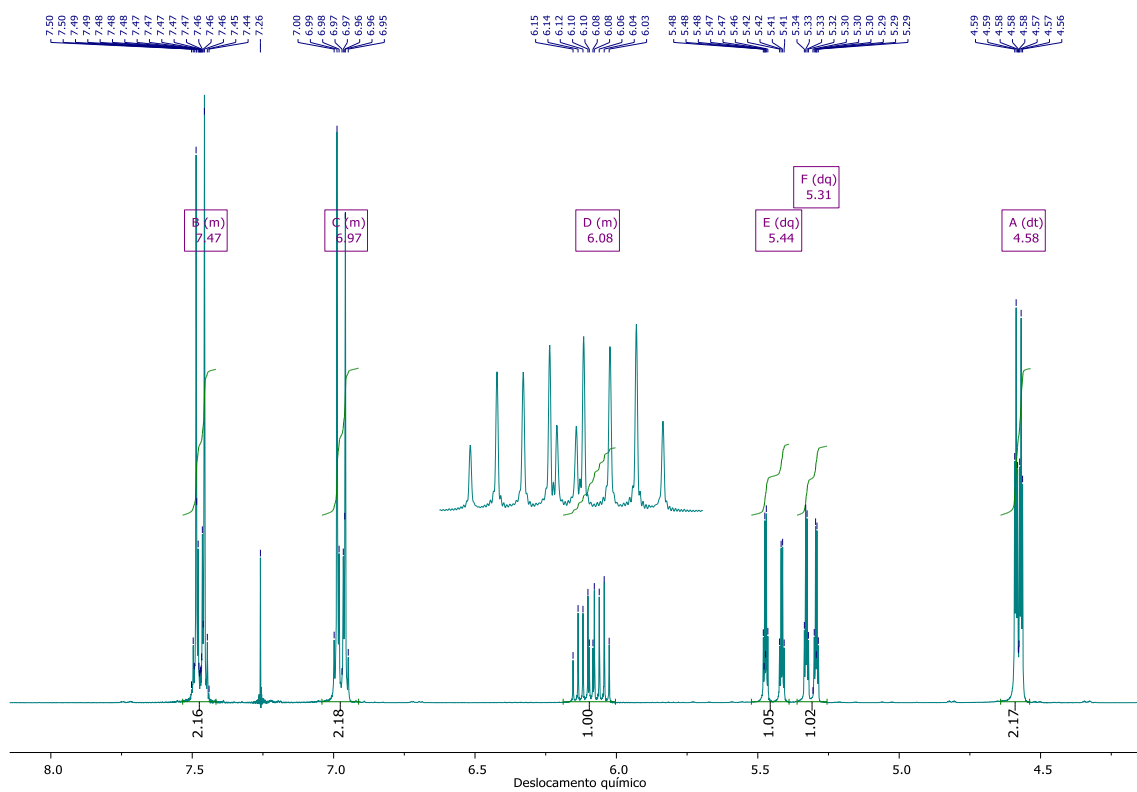
Anexo 55. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4.4d** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



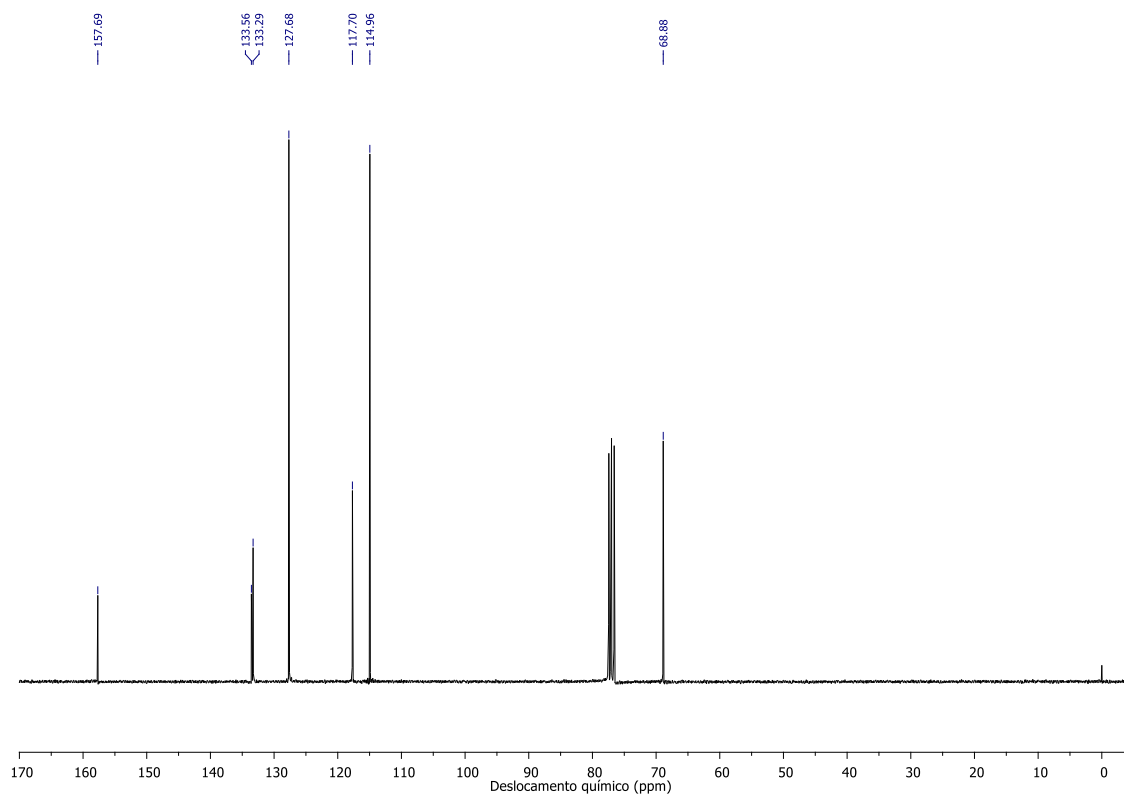
Anexo 56. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4.4d** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



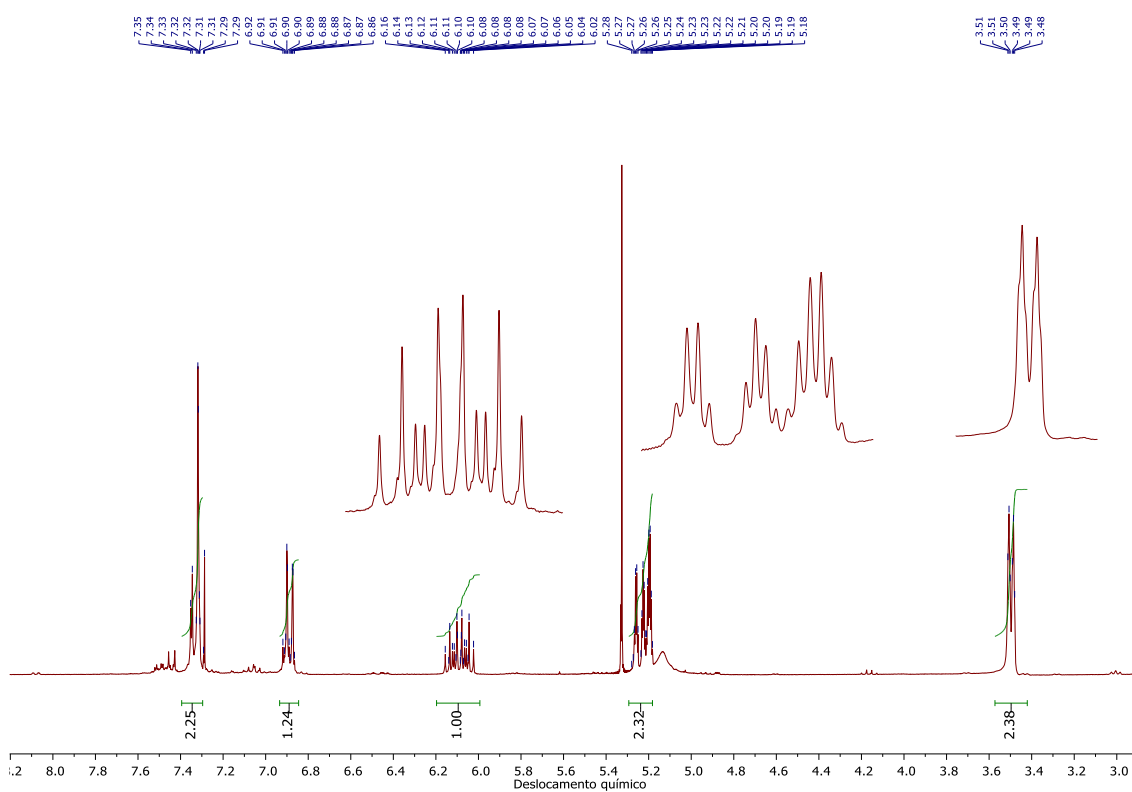
Anexo 57. Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  do composto **4.4d** ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz).



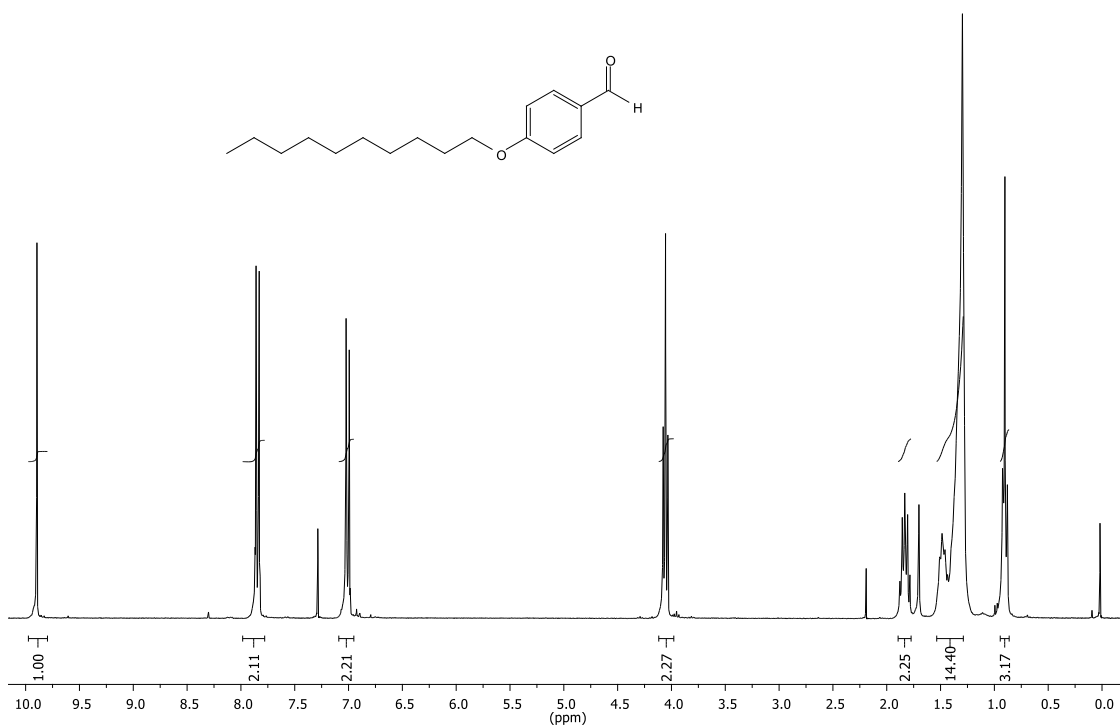
Anexo 58. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.3** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).



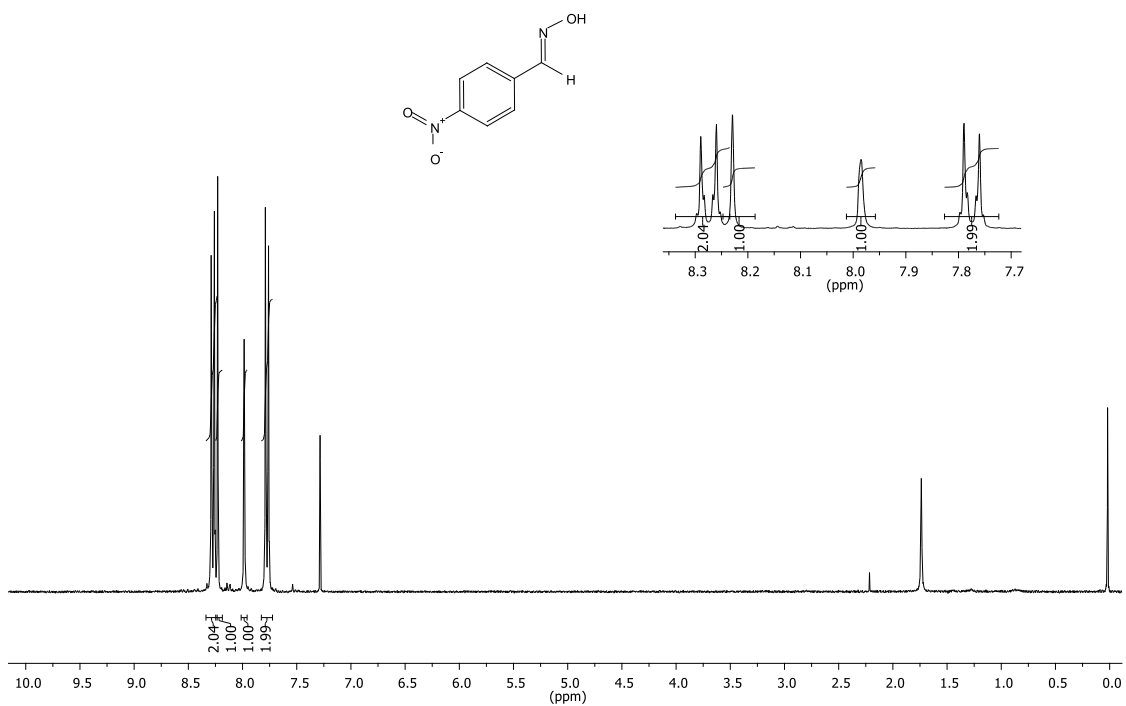
Anexo 59. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 5.3 ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



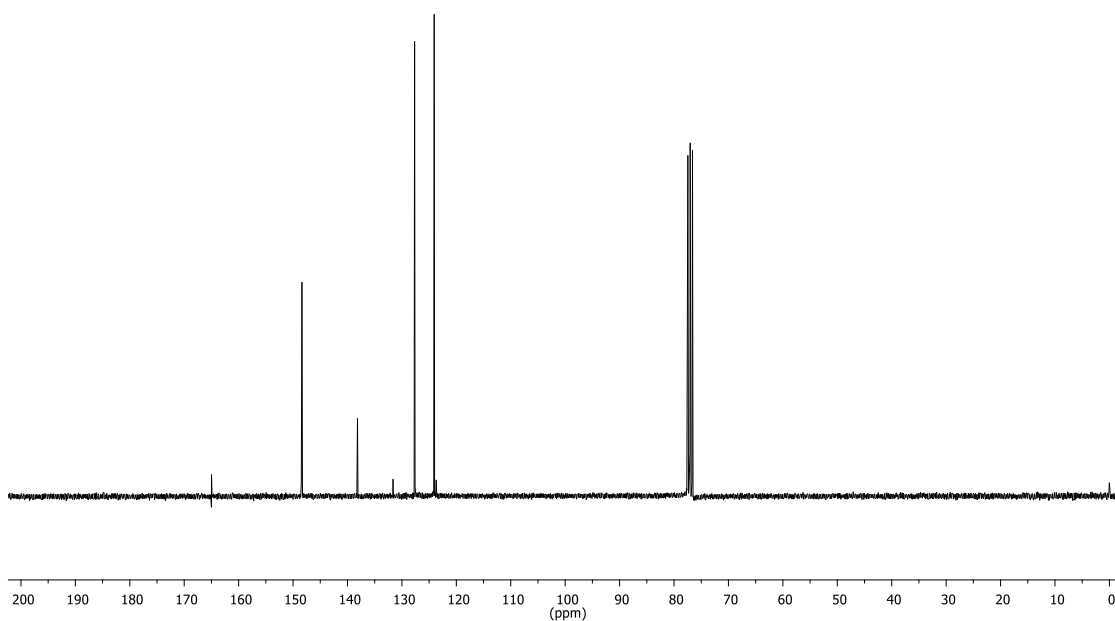
Anexo 60. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 5.4 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).



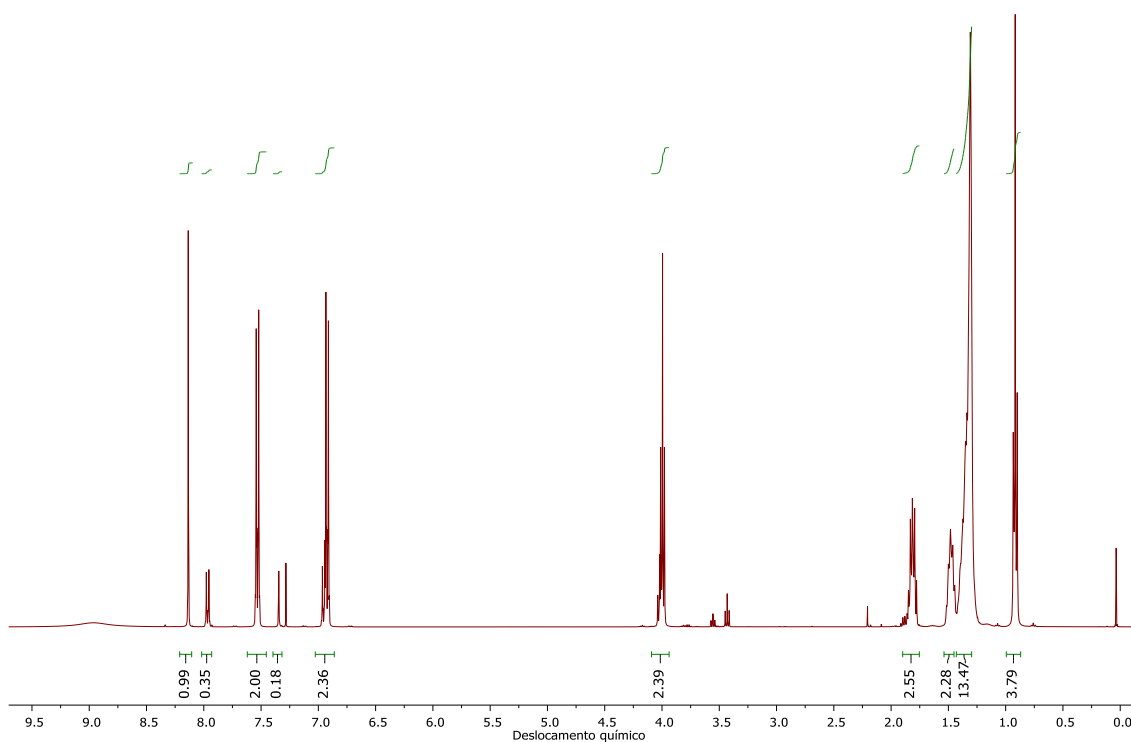
Anexo 61. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **5.5b** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).



Anexo 62. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **5.6a** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

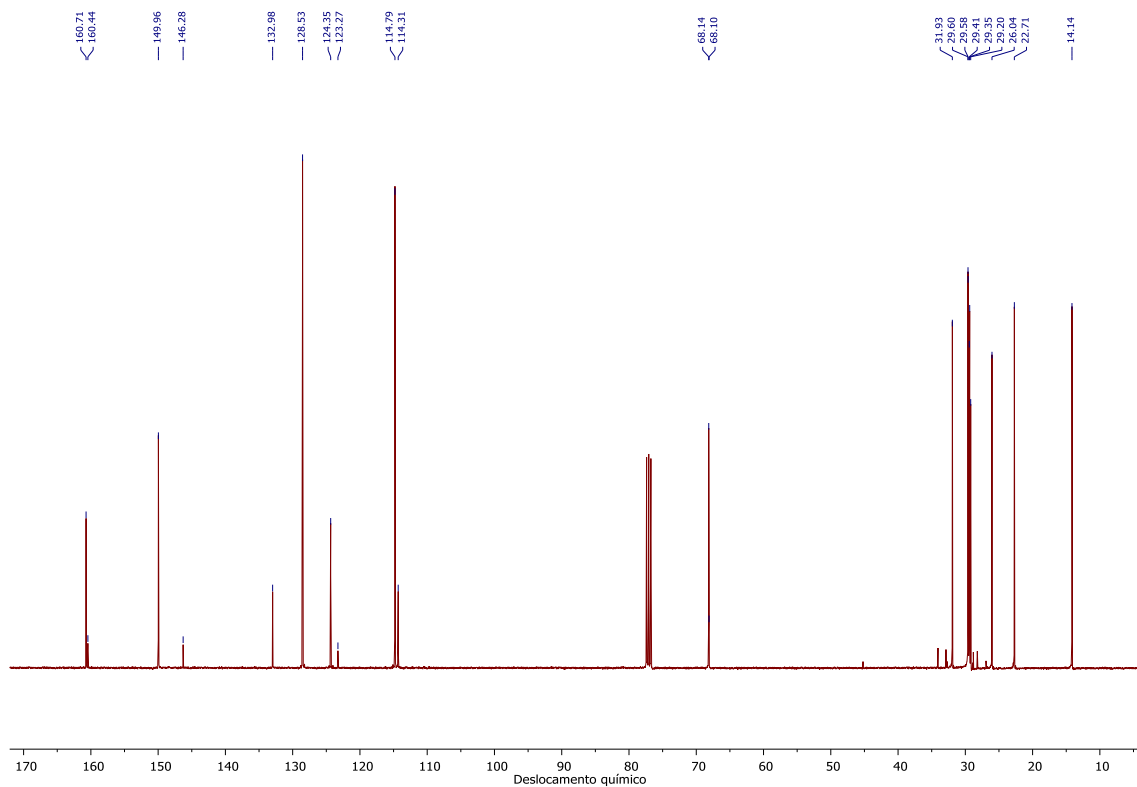


Anexo 63. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.6a** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

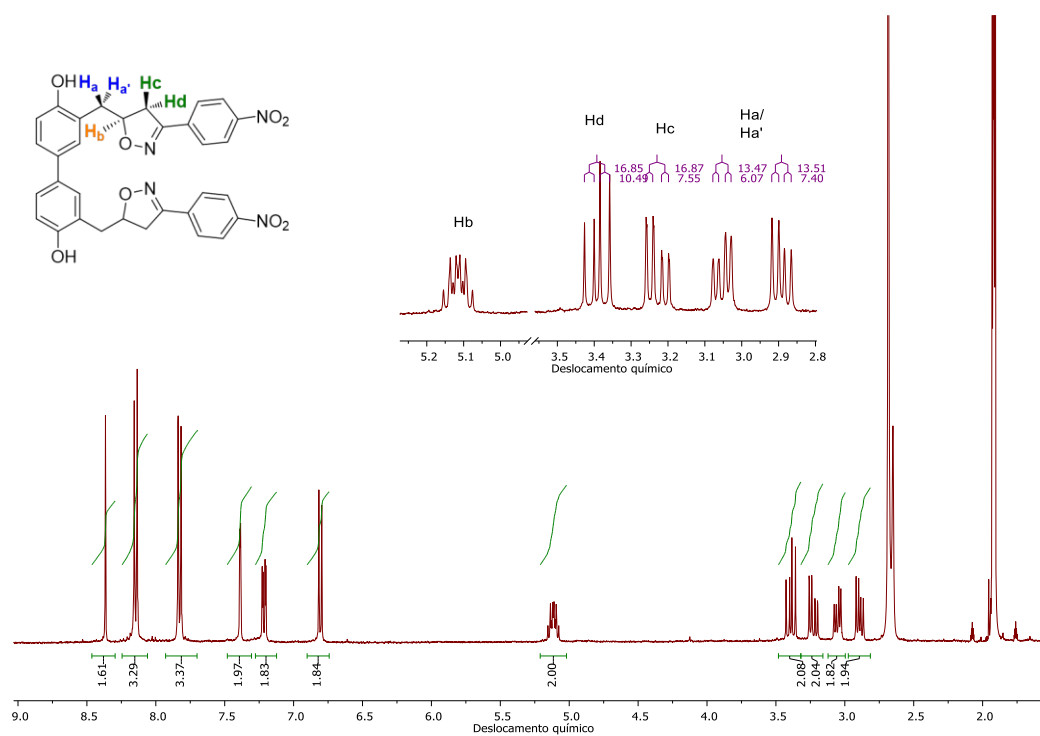


Anexo 64. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.6b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

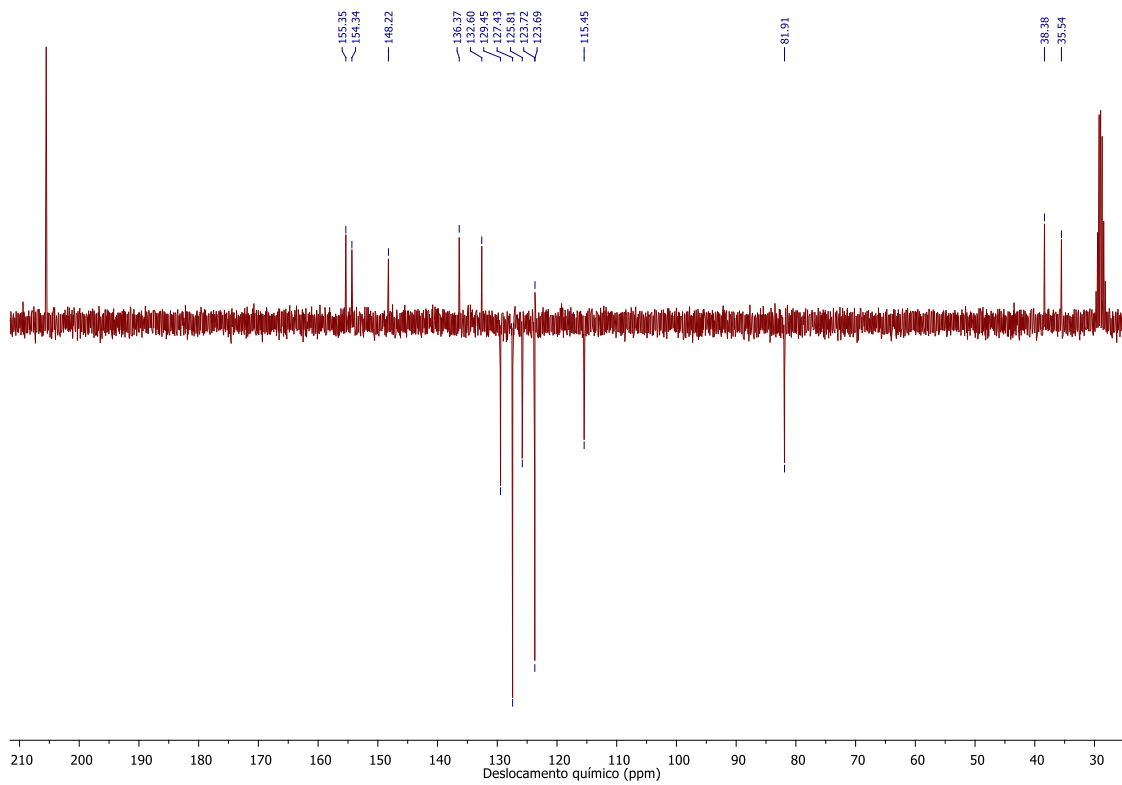




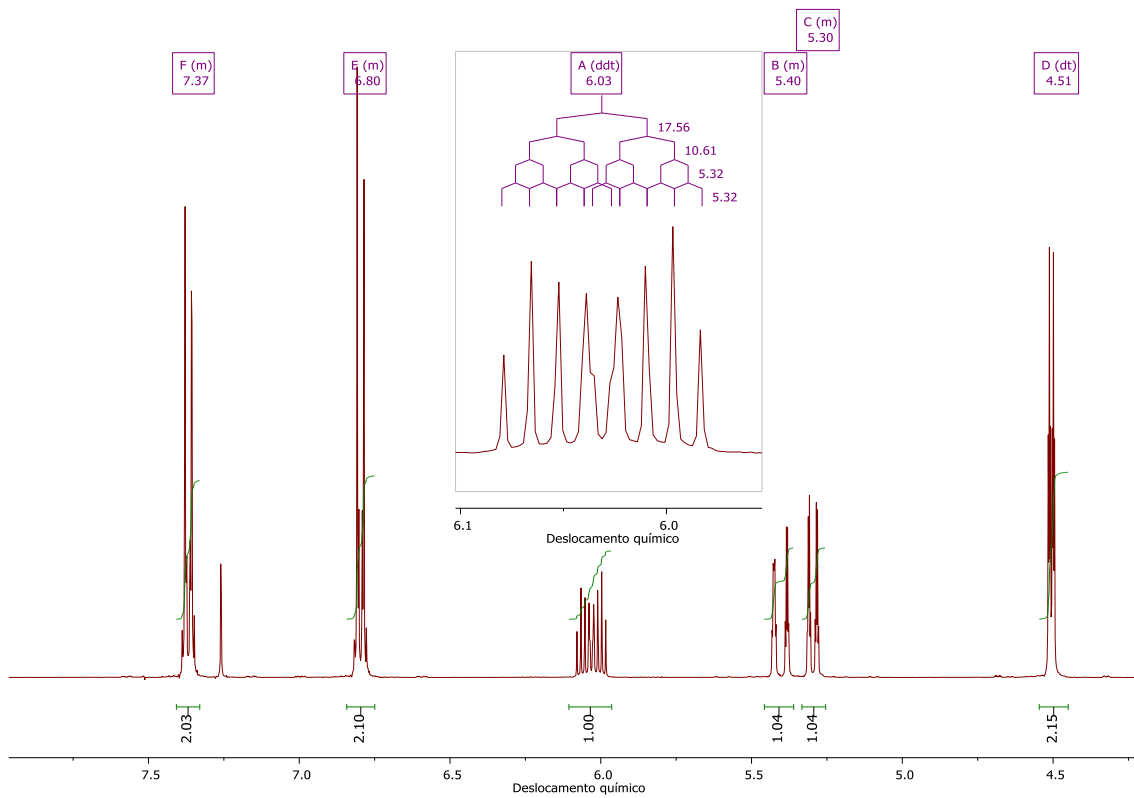
Anexo 65. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.6b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



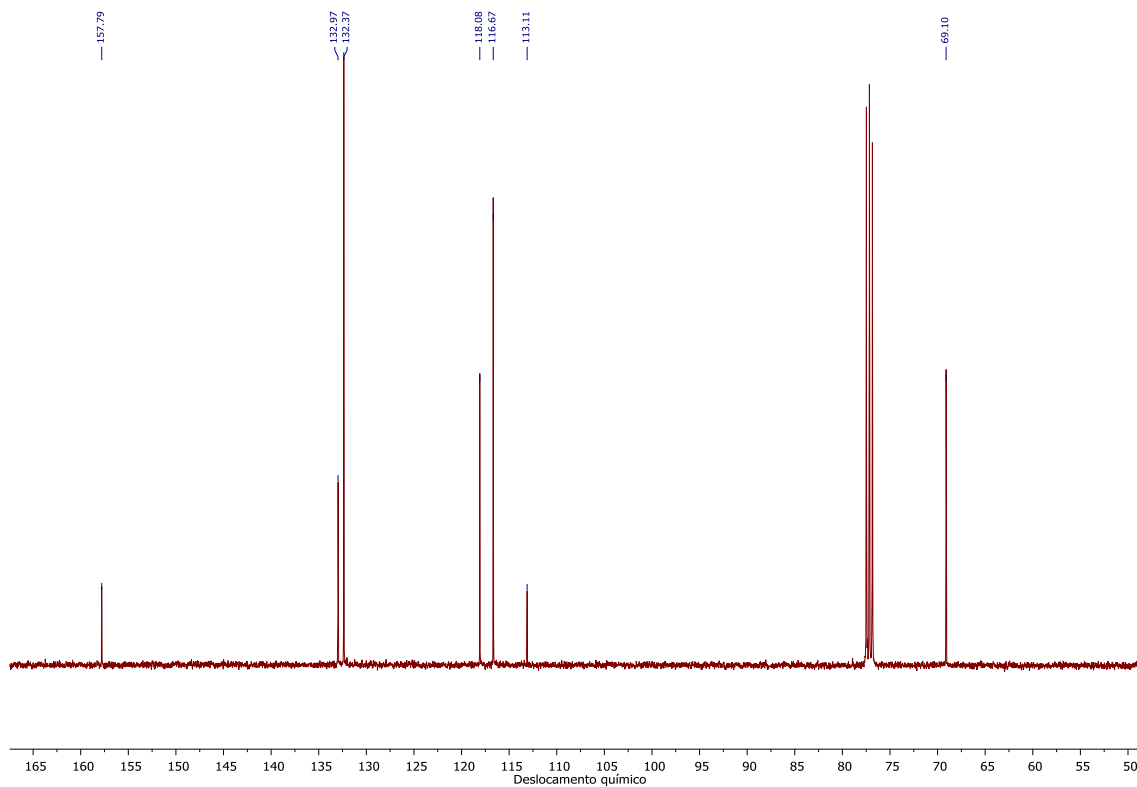
Anexo 66. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.7** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



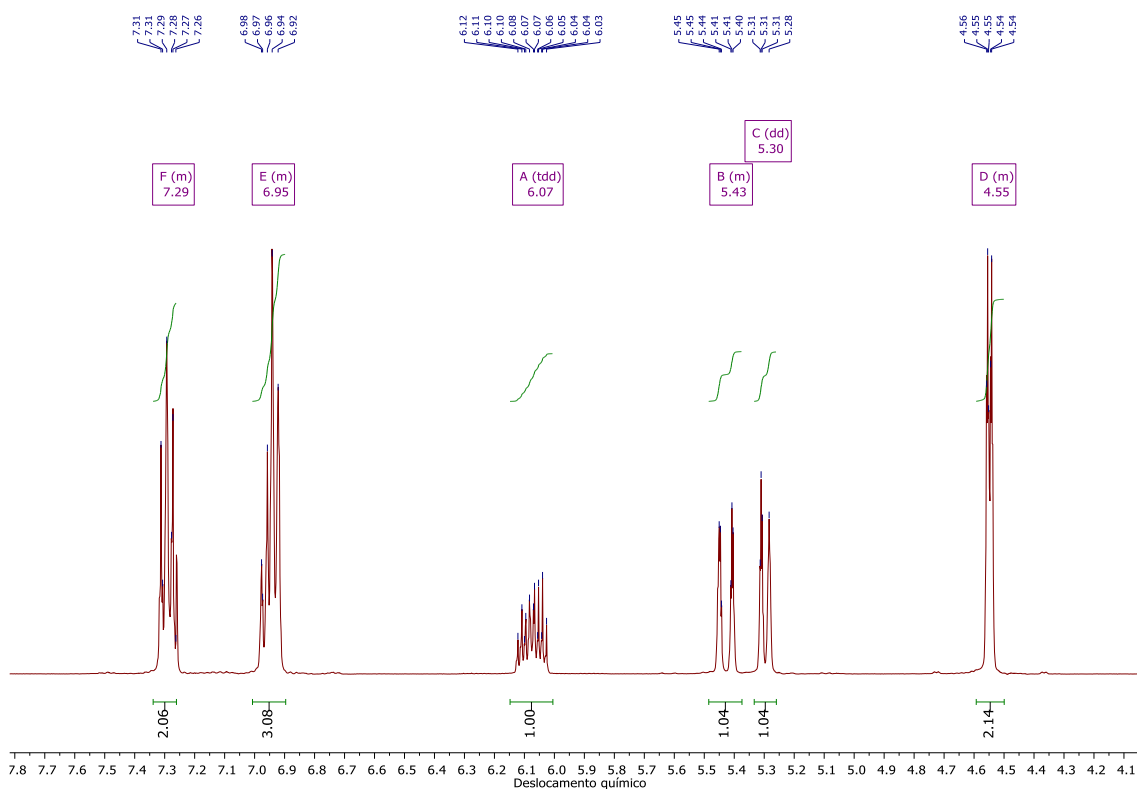
Anexo 67. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT do composto **5.7** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



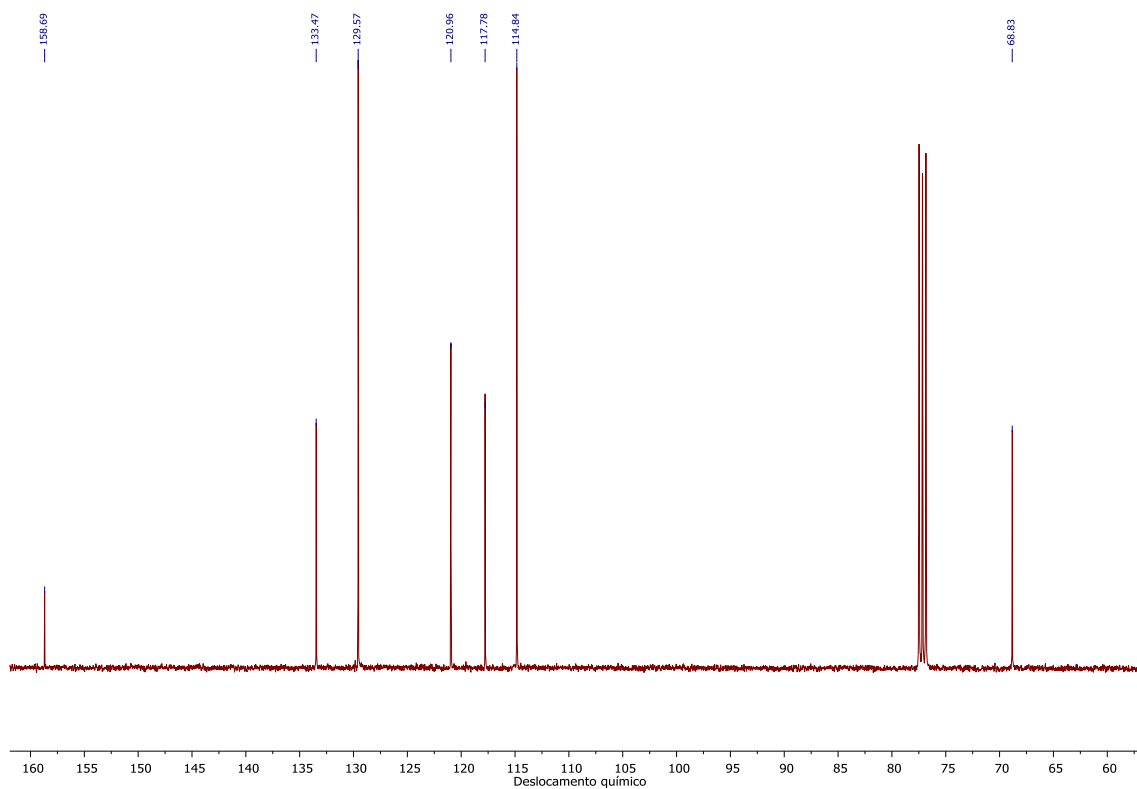
Anexo 68. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.10a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



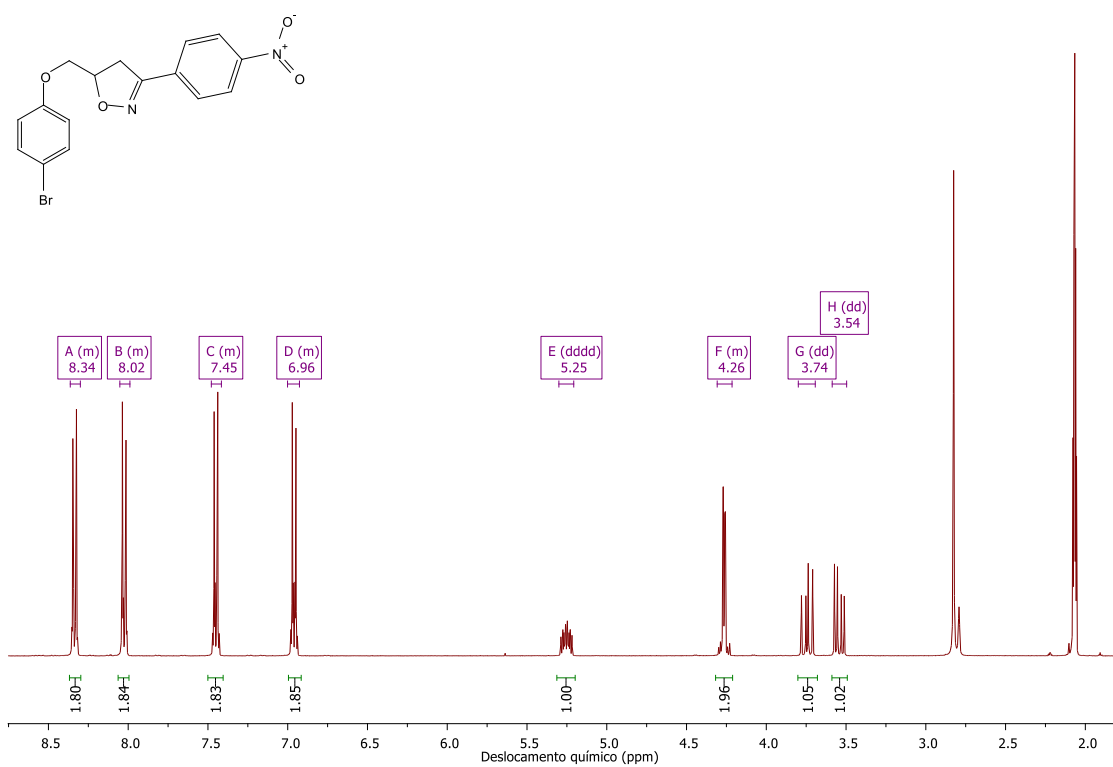
Anexo 69. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.10a** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



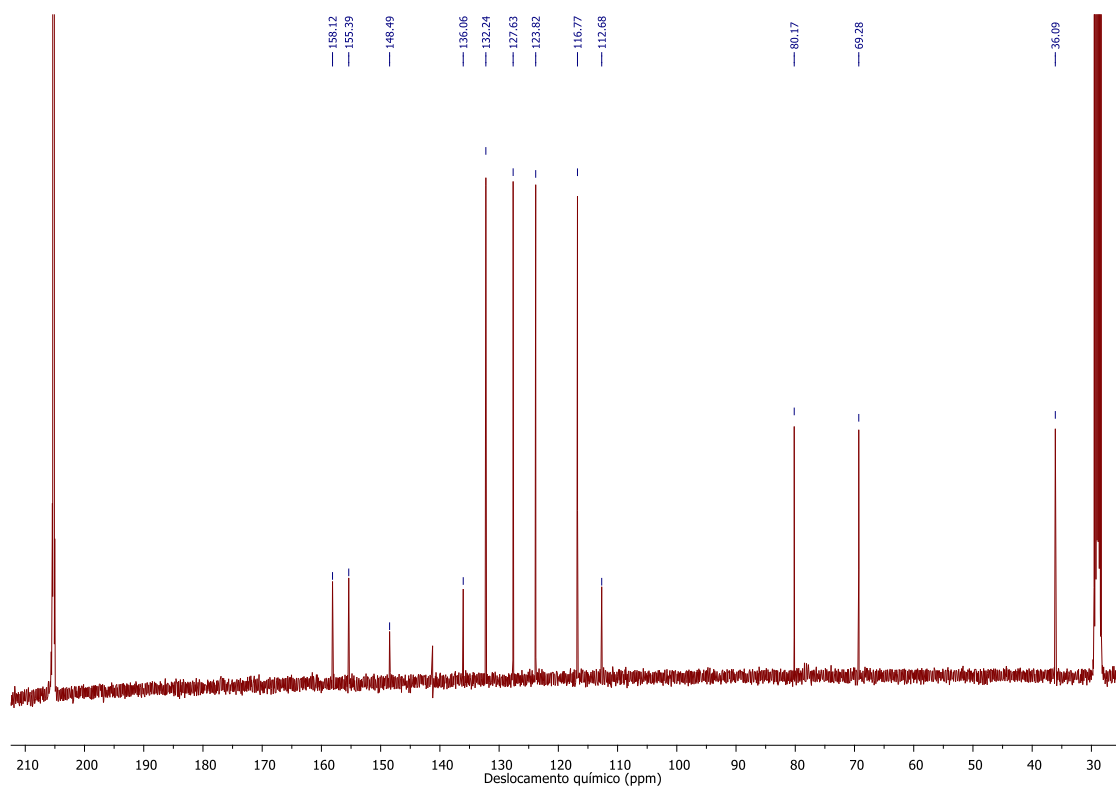
Anexo 70. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.10b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



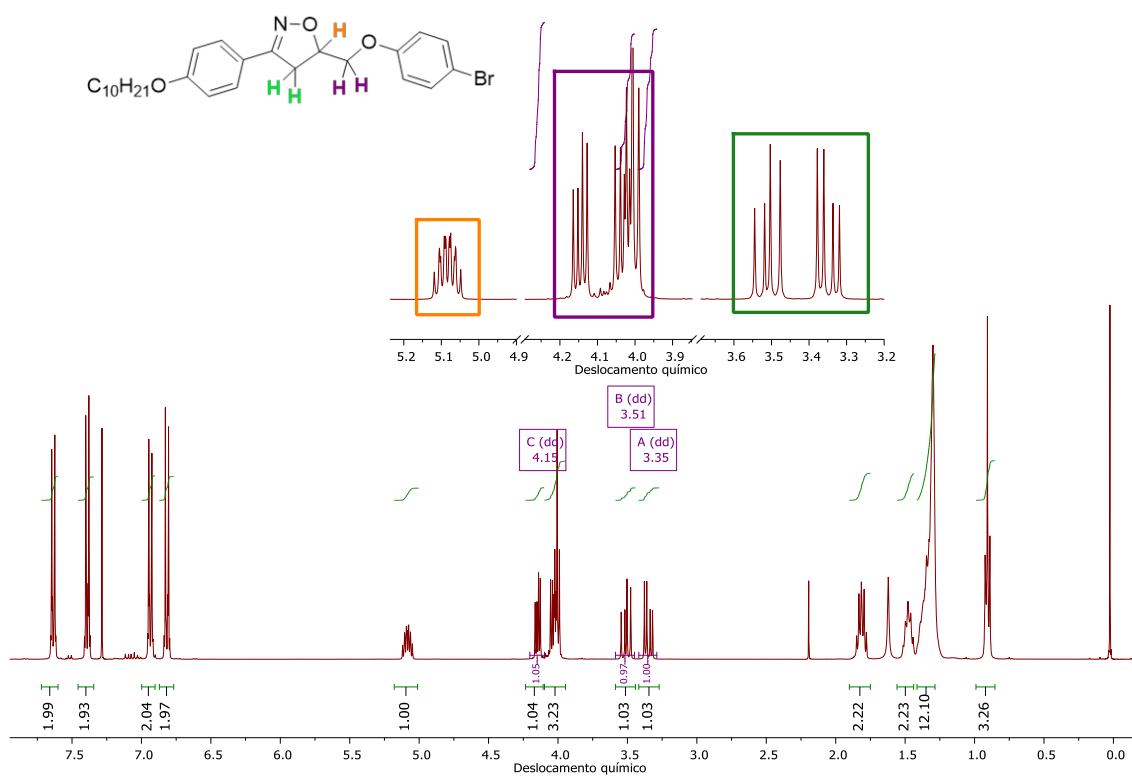
Anexo 71. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.10b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



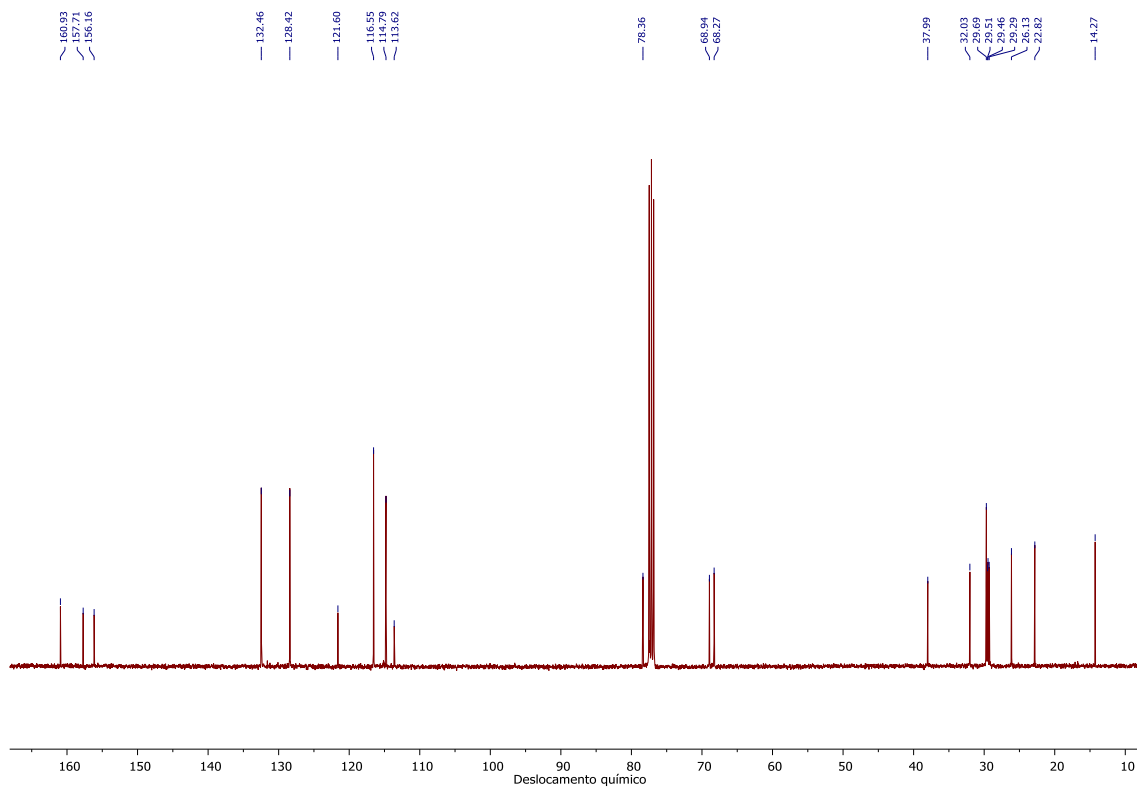
Anexo 72. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.11a** (Acetona- $d_6$ , 400 MHz).



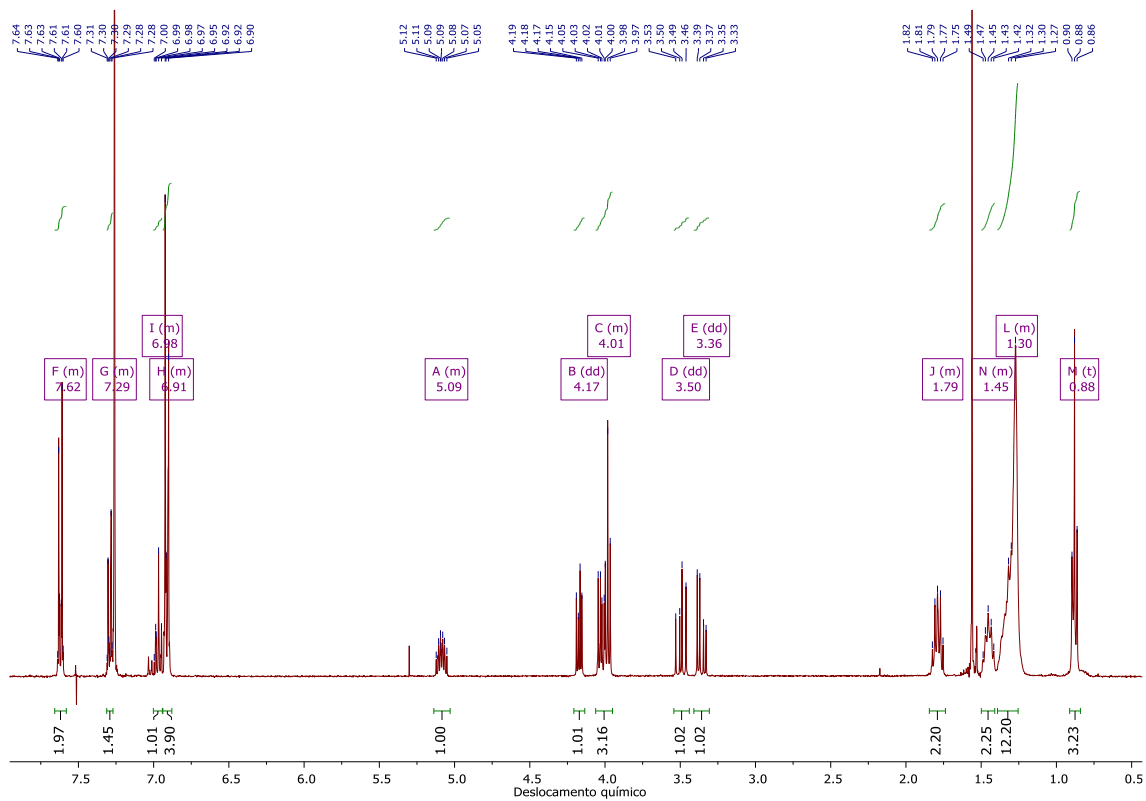
Anexo 73. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.11a** (Acetona- $d_6$ , 100 MHz).



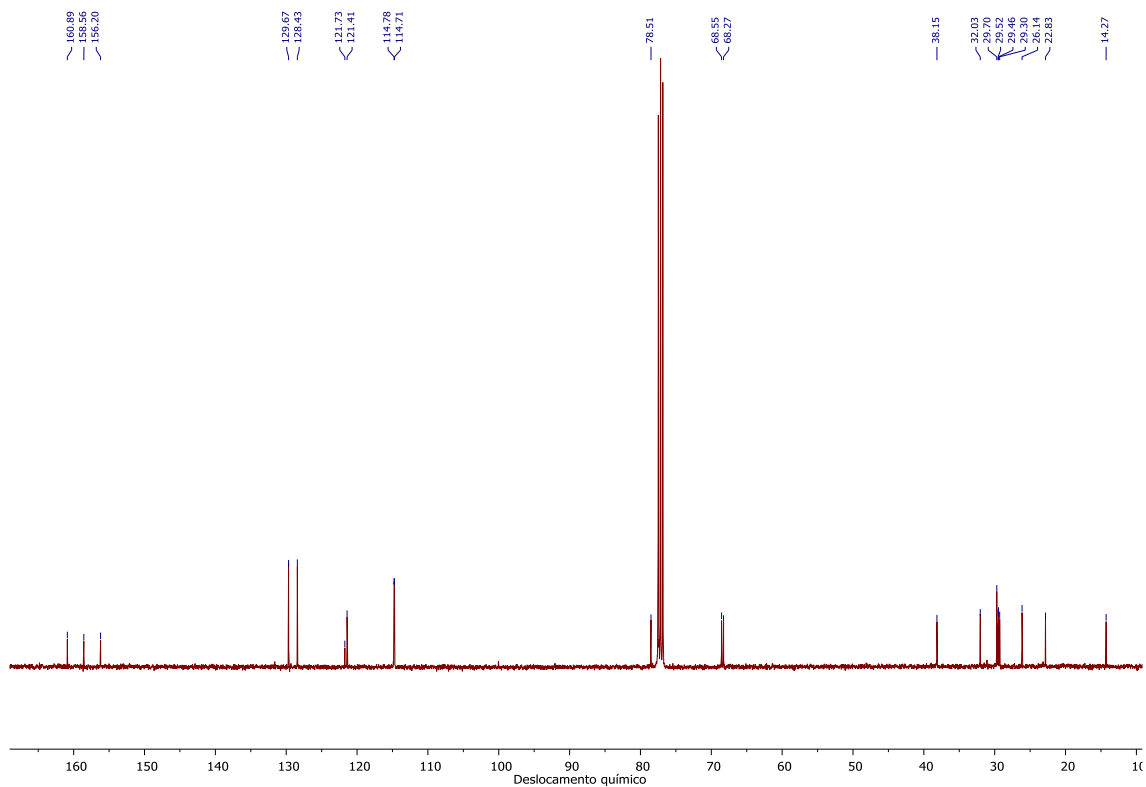
Anexo 74. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.11b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



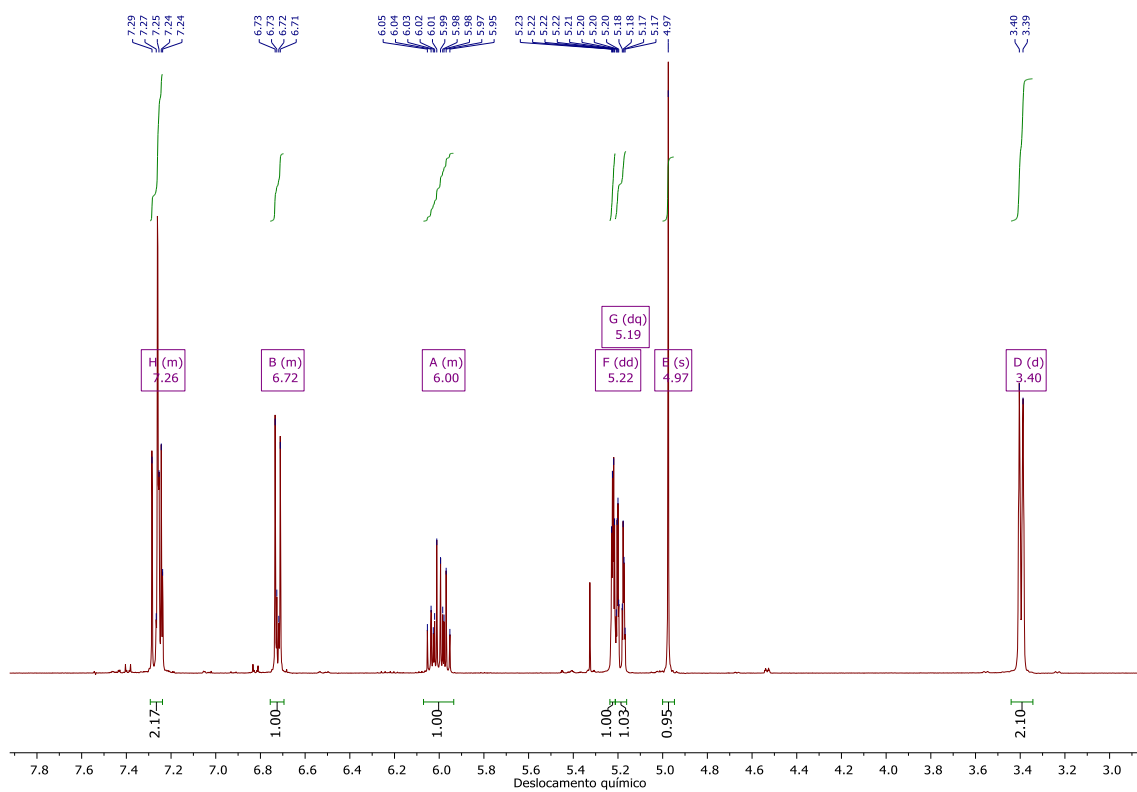
Anexo 75. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.11b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



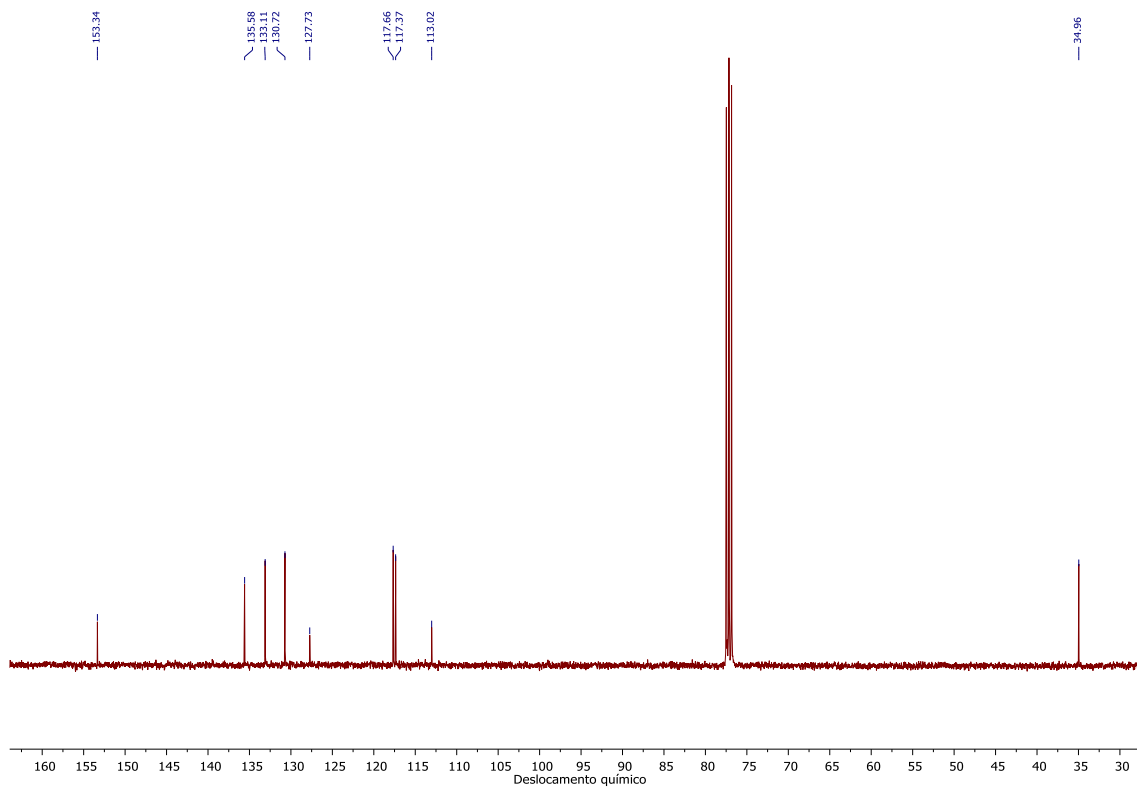
Anexo 76. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.11c** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



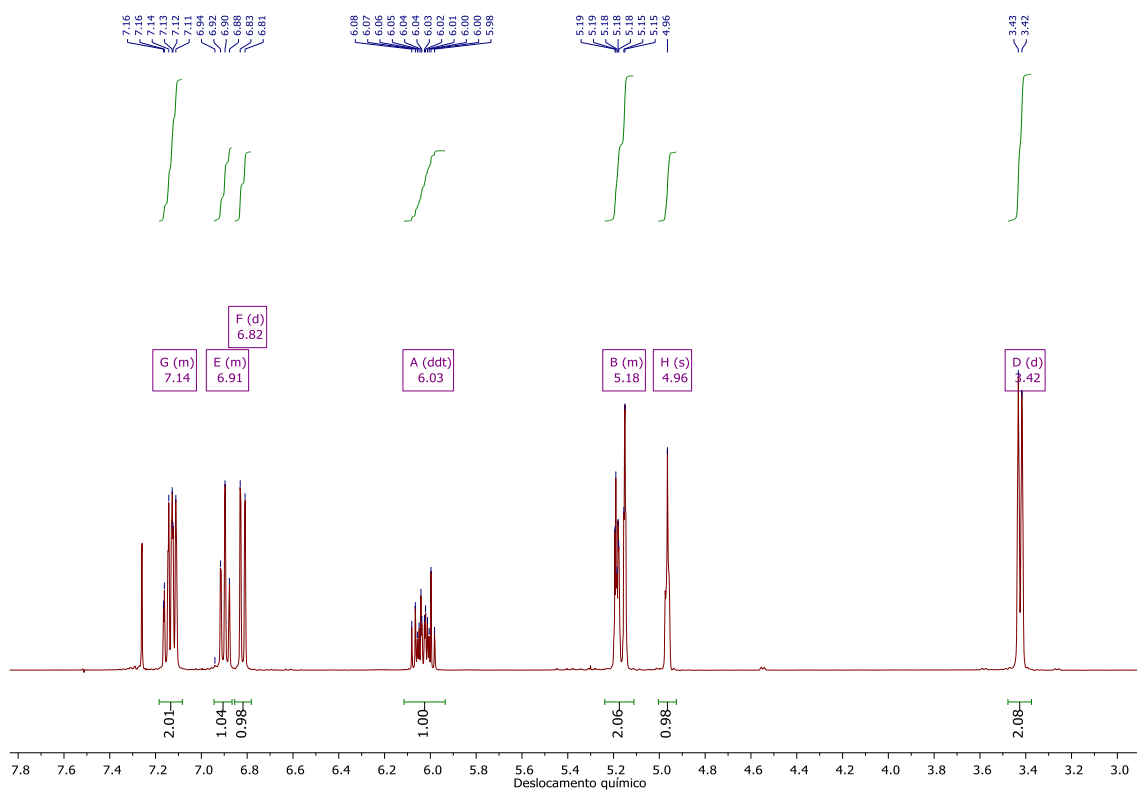
Anexo 77. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.11c** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



Anexo 78. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.12a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

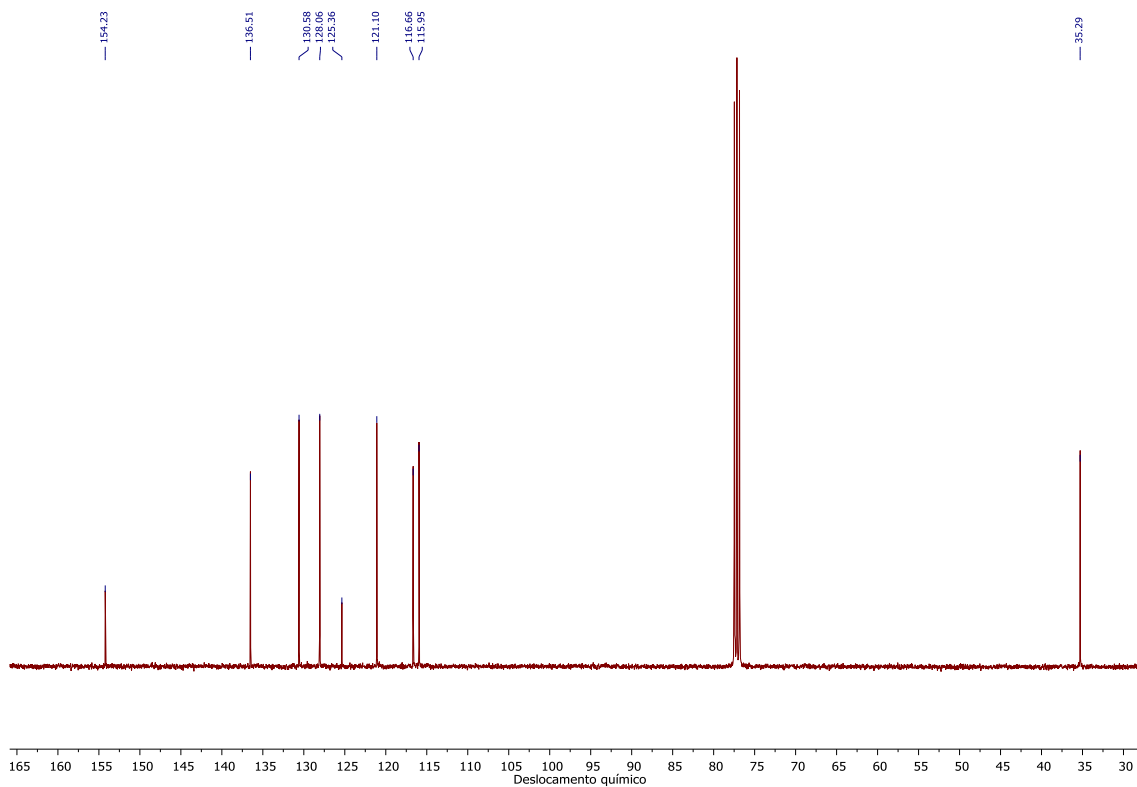


Anexo 79. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.12a** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

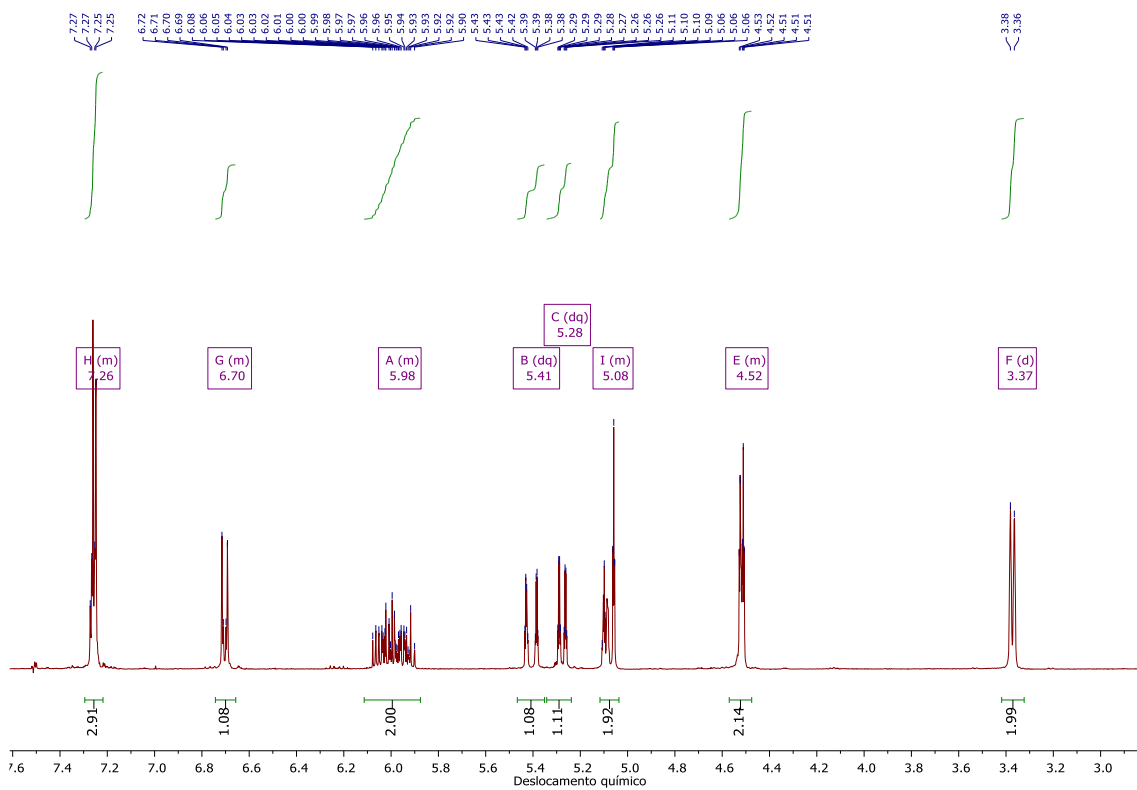


Anexo 80. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.12b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

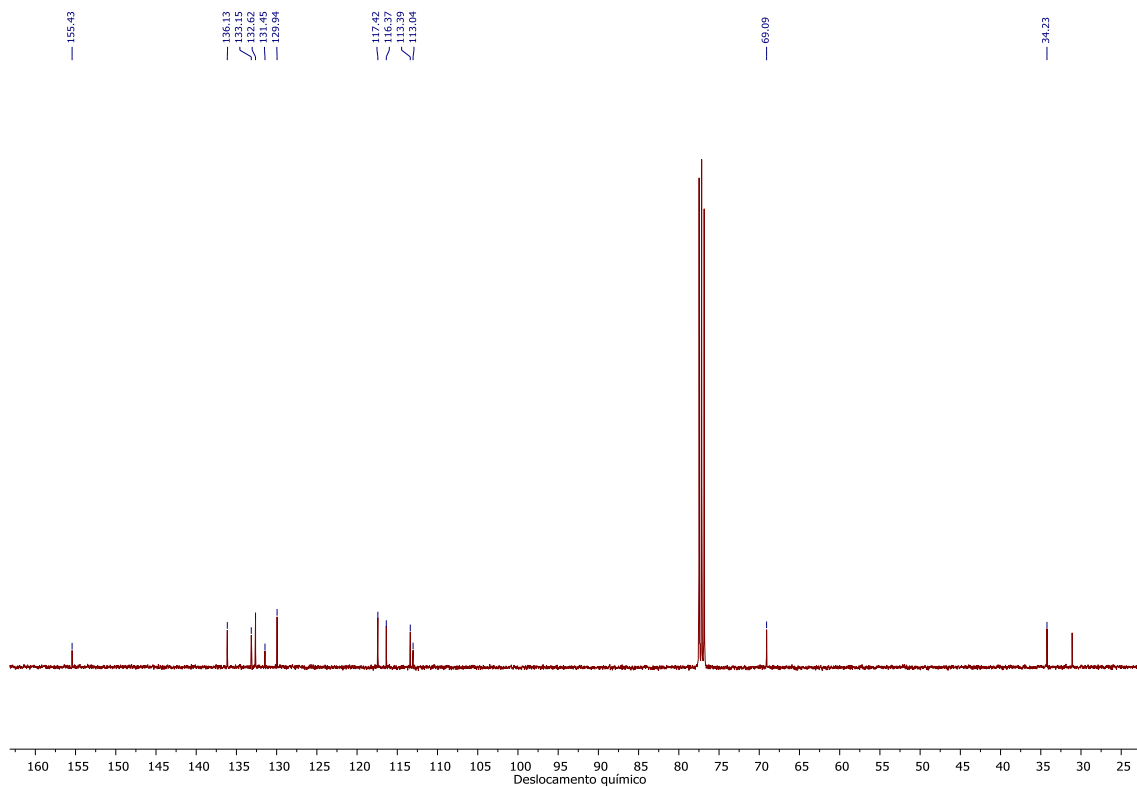




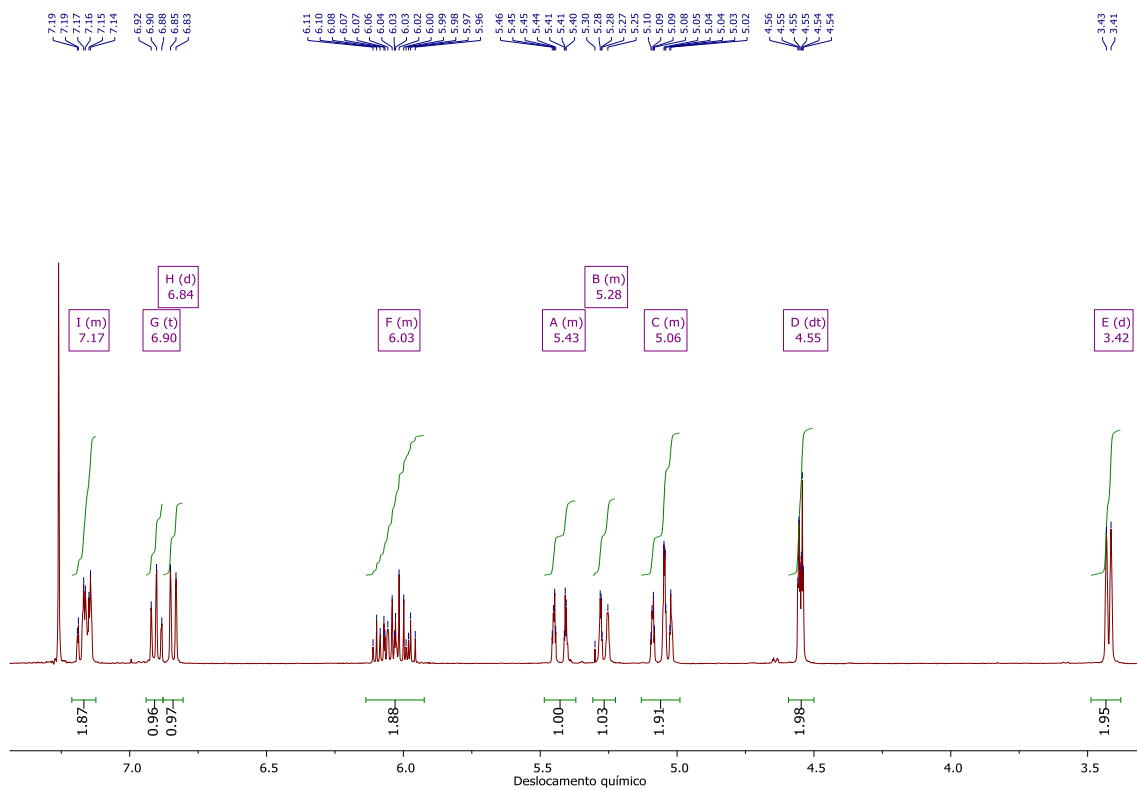
Anexo 81. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.12b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



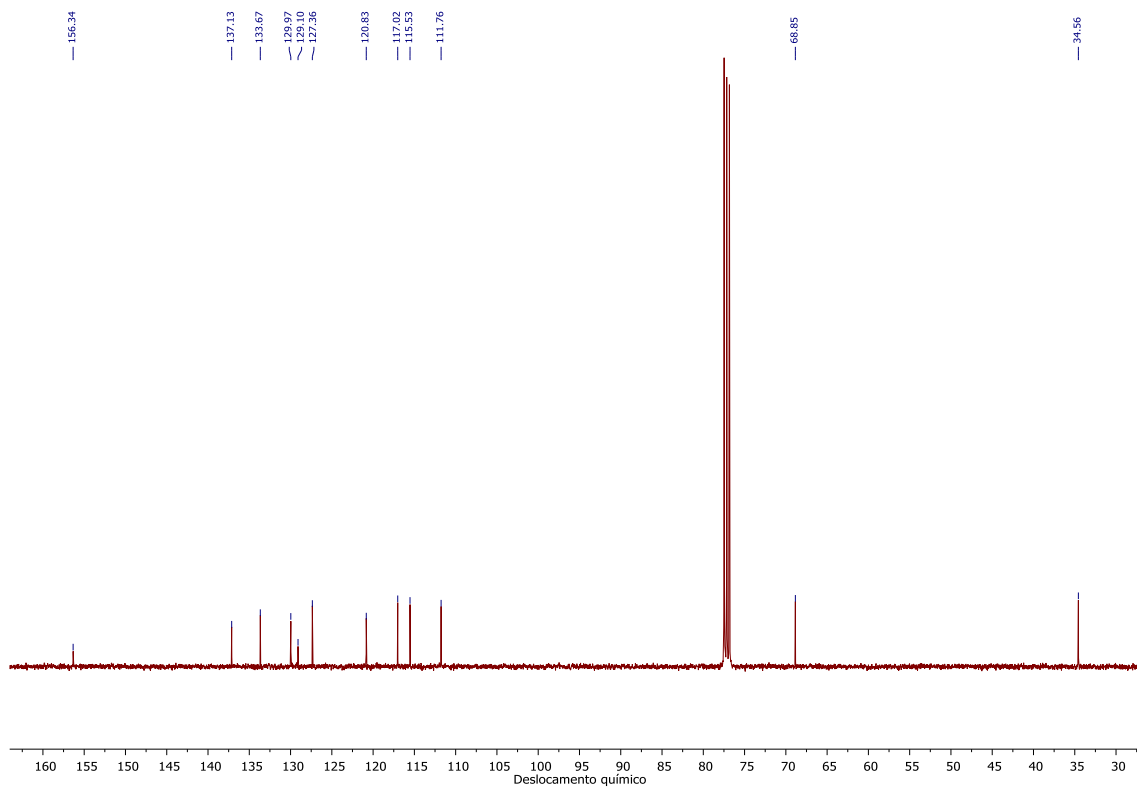
Anexo 82. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.13a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



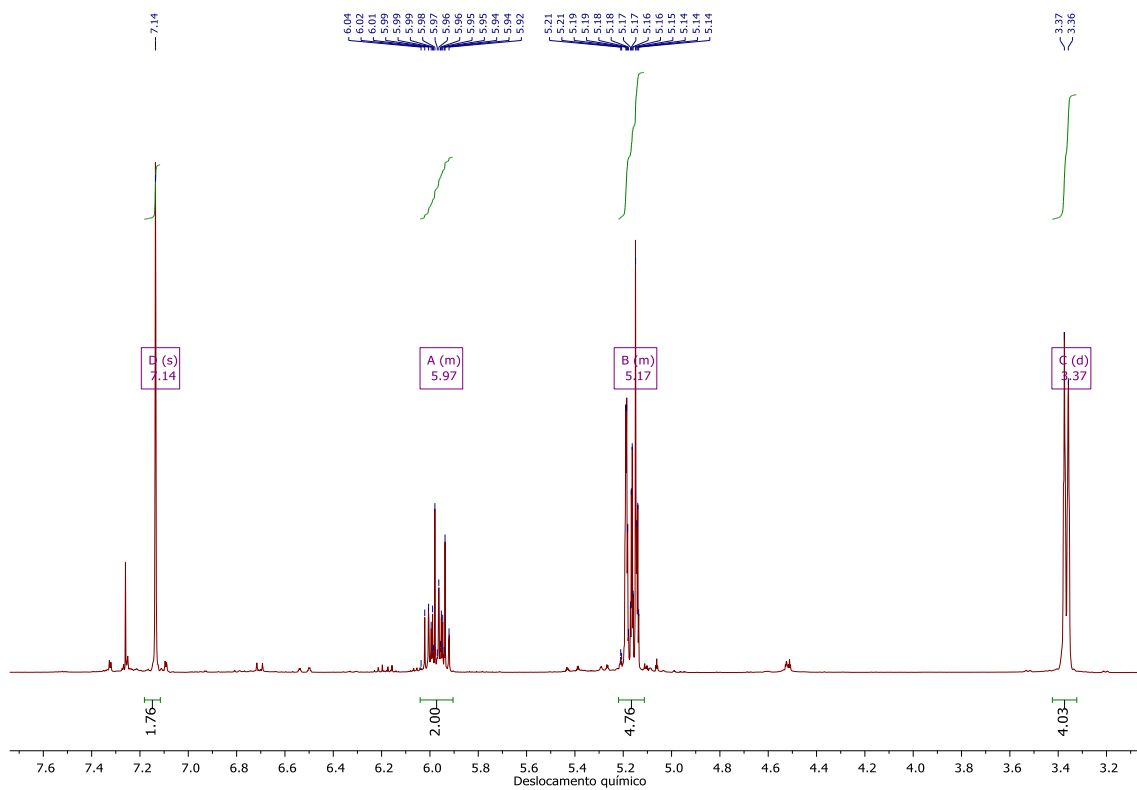
Anexo 83. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.13a** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



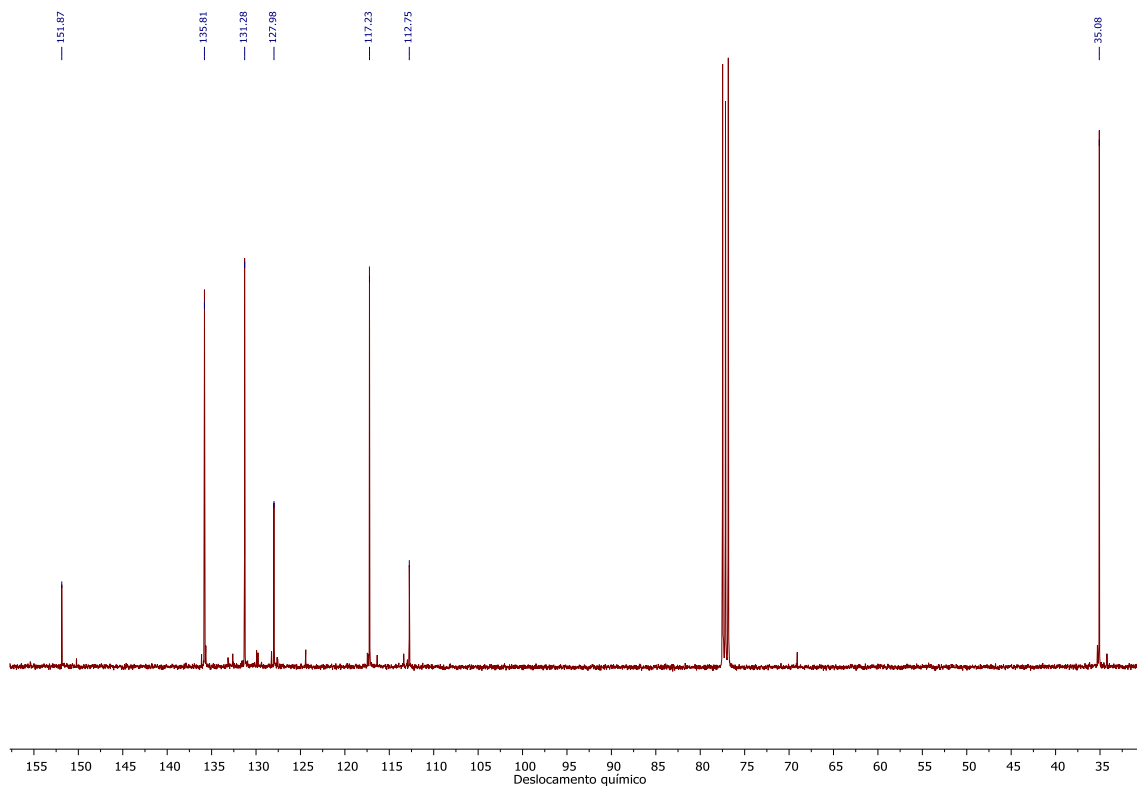
Anexo 84. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.13b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



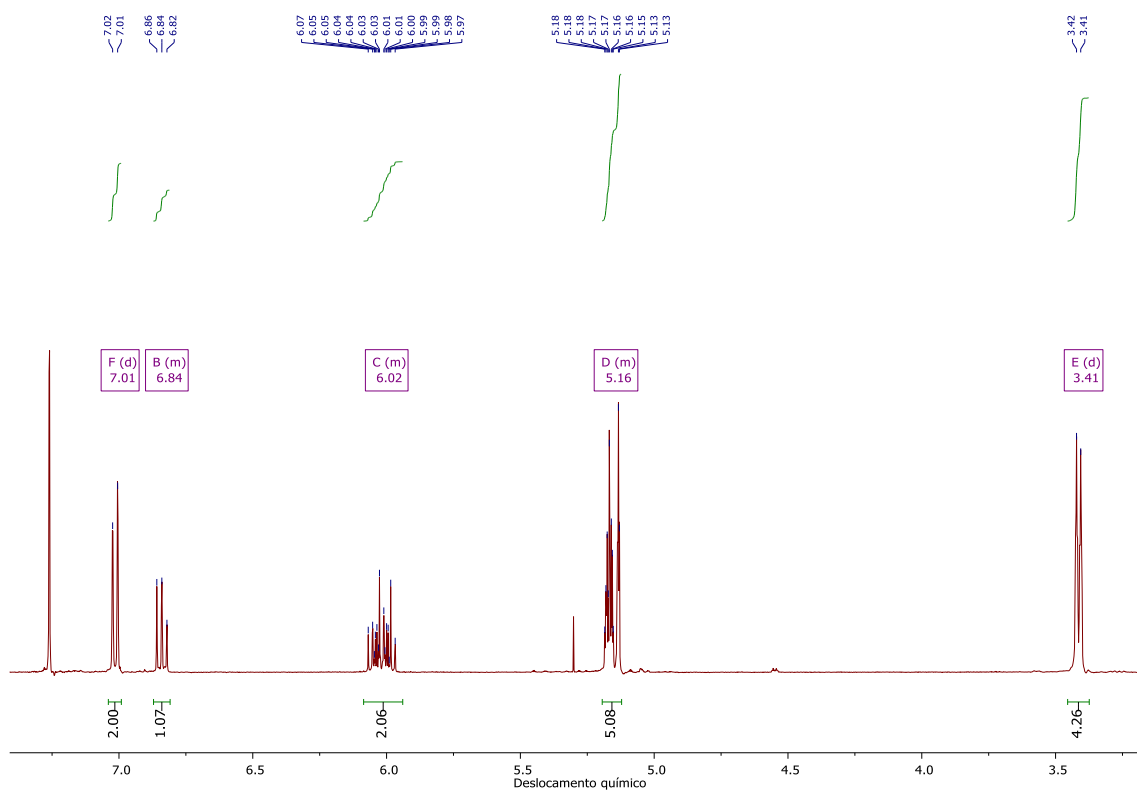
Anexo 85. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.13b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



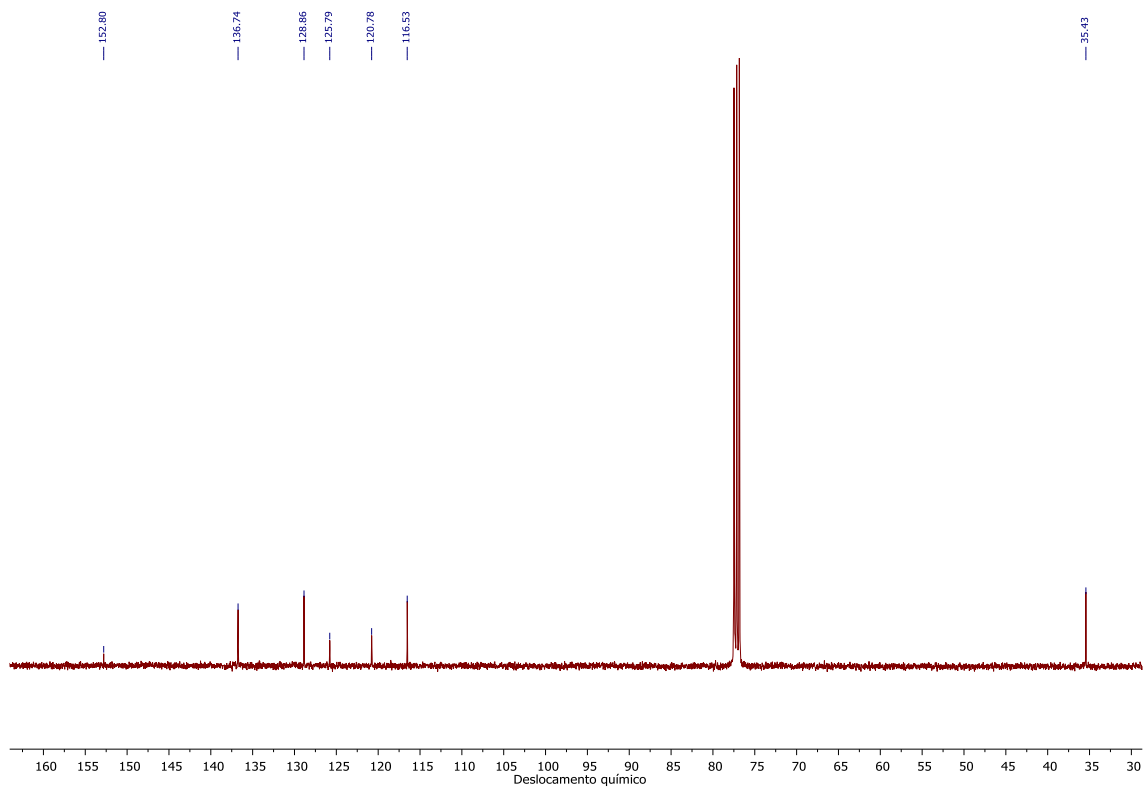
Anexo 86. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.14a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



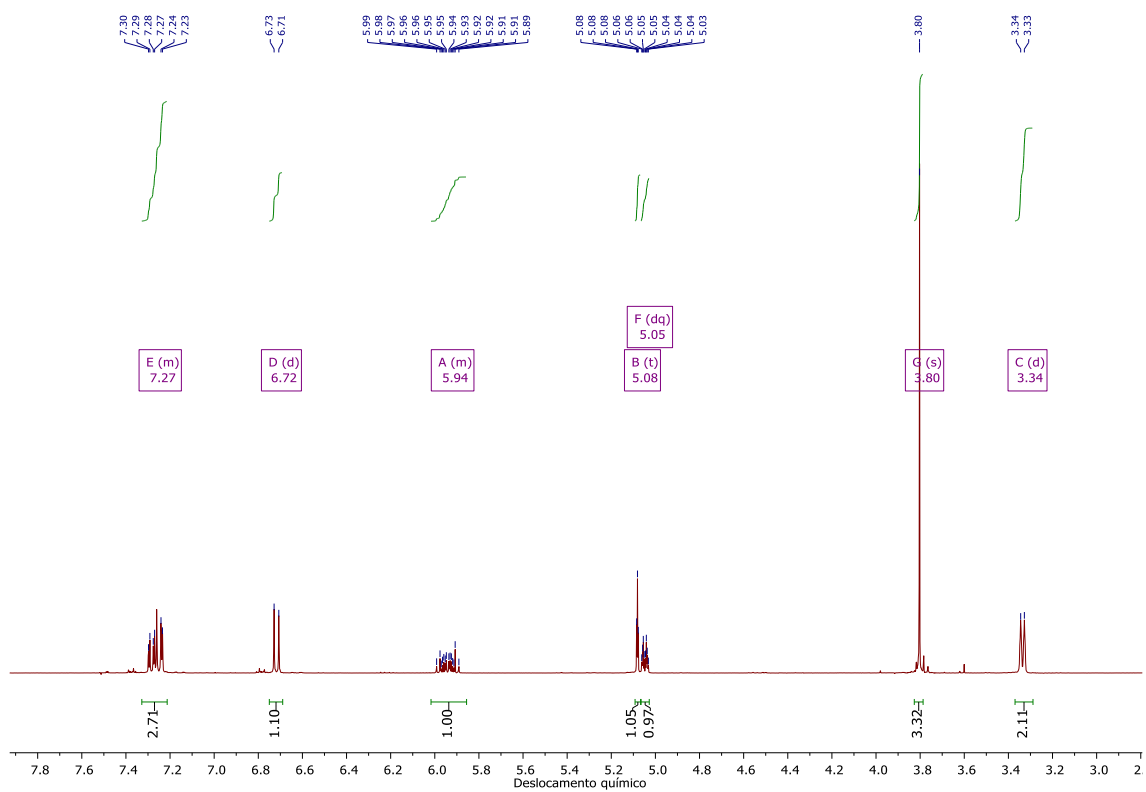
Anexo 87. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.14a** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



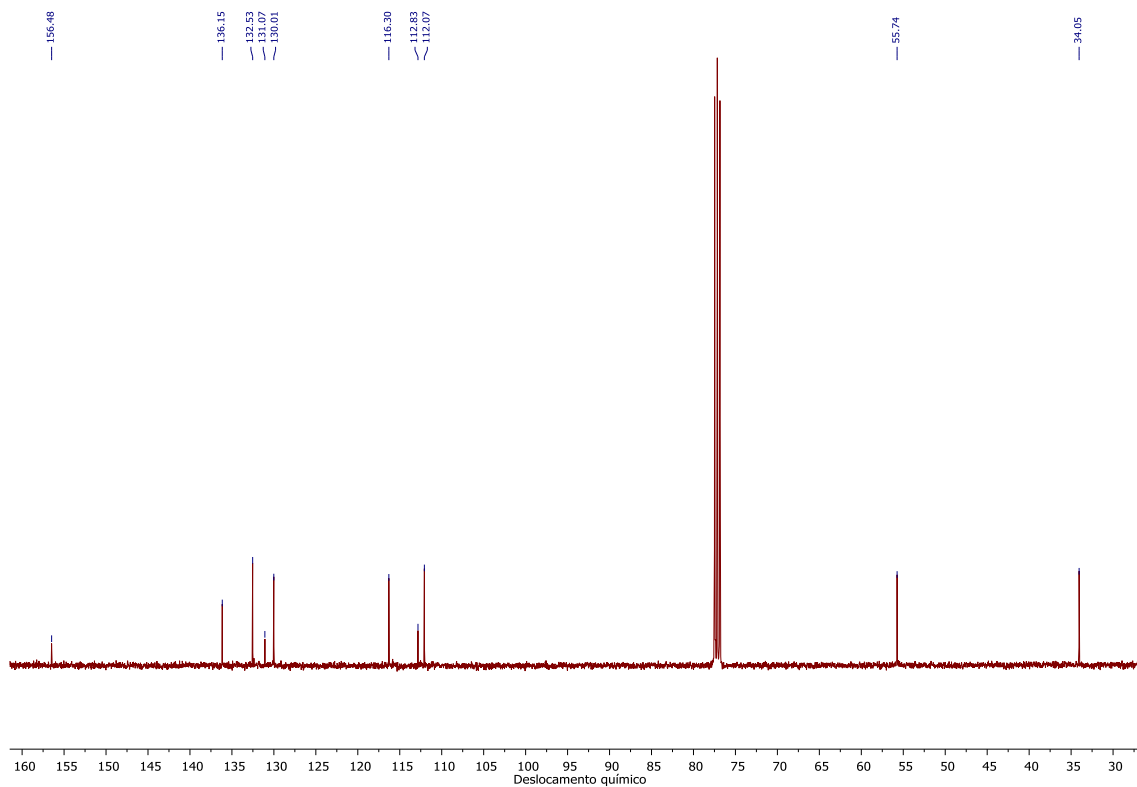
Anexo 88. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.14b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



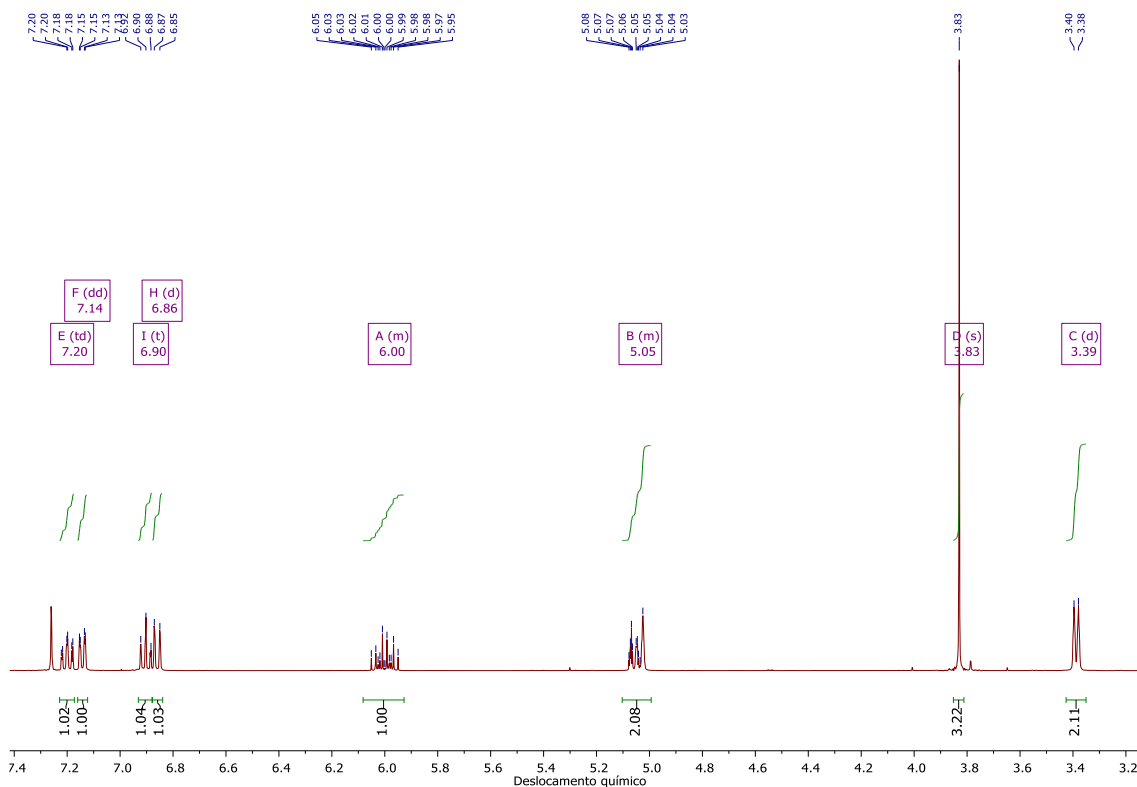
Anexo 89. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **5.14b** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).



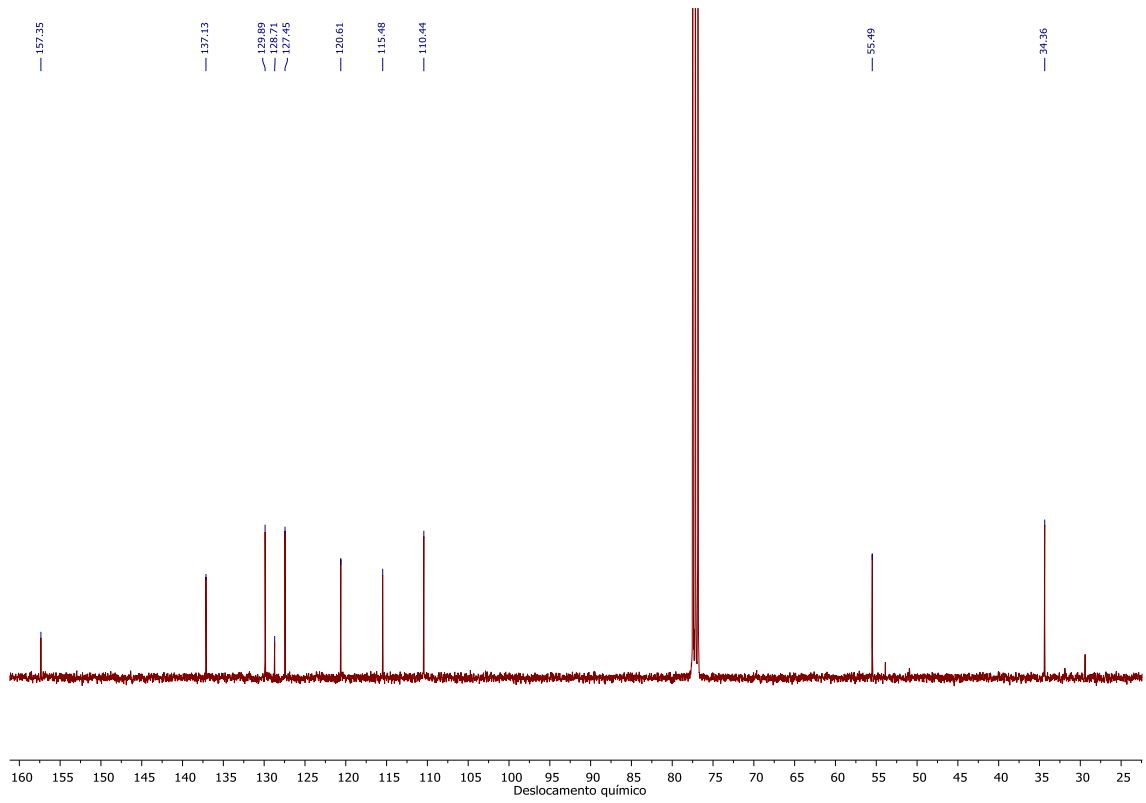
Anexo 90. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **5.15a** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).



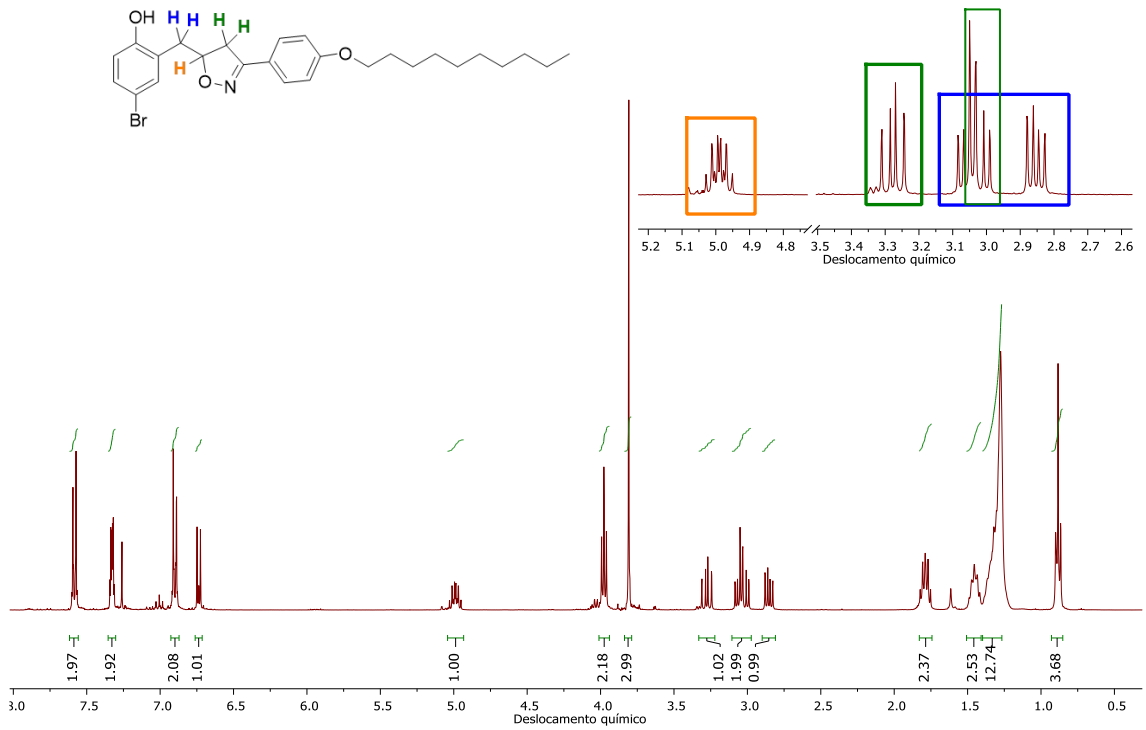
Anexo 91. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.15a** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



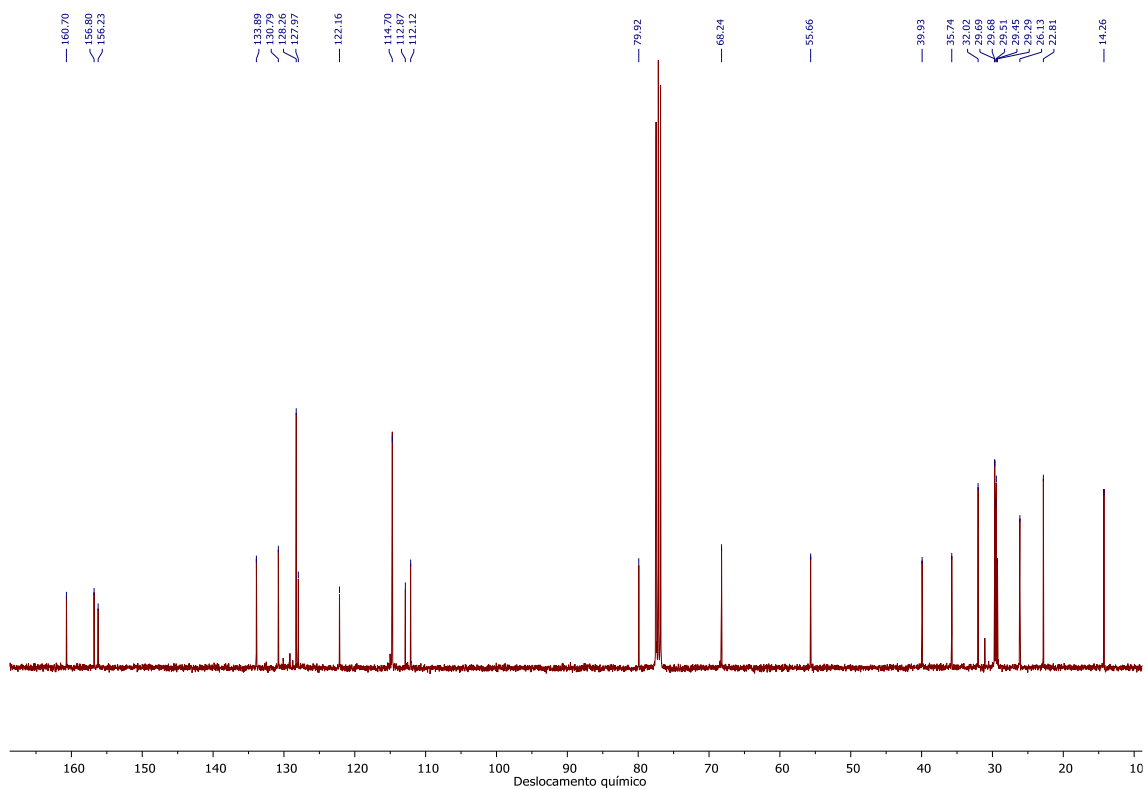
Anexo 92. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.15b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



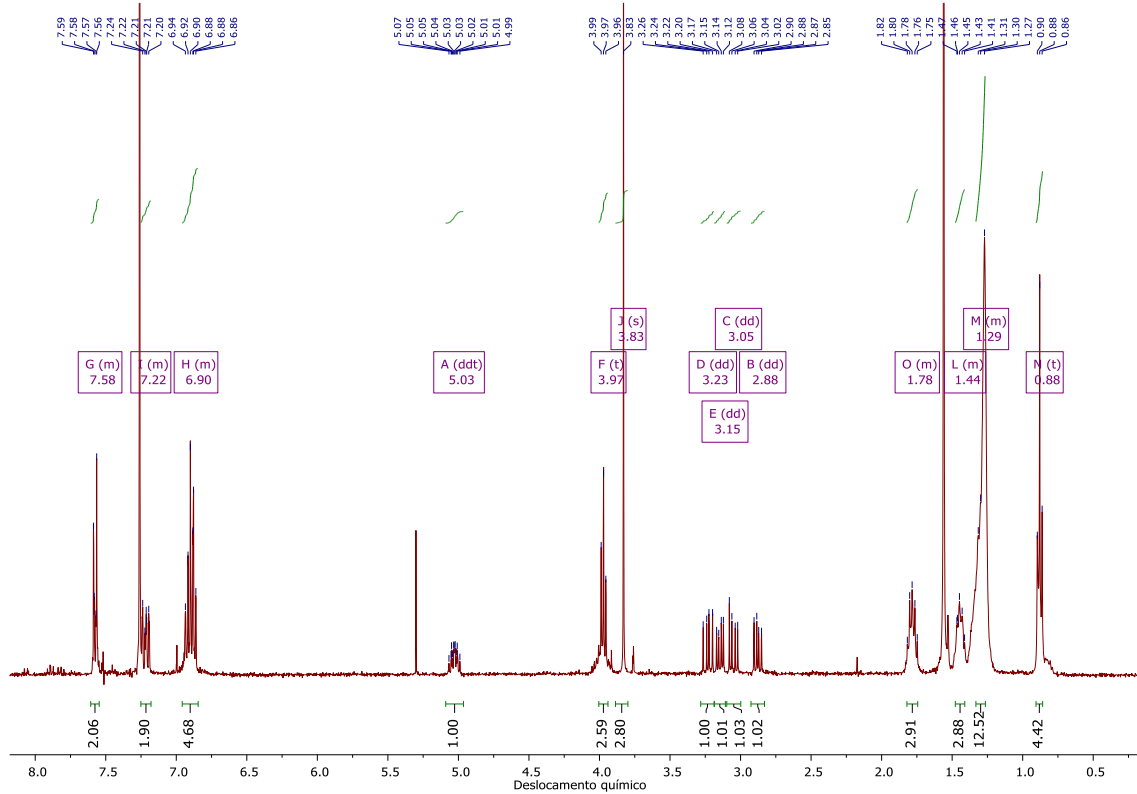
Anexo 93. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.15b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



Anexo 94. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.16a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

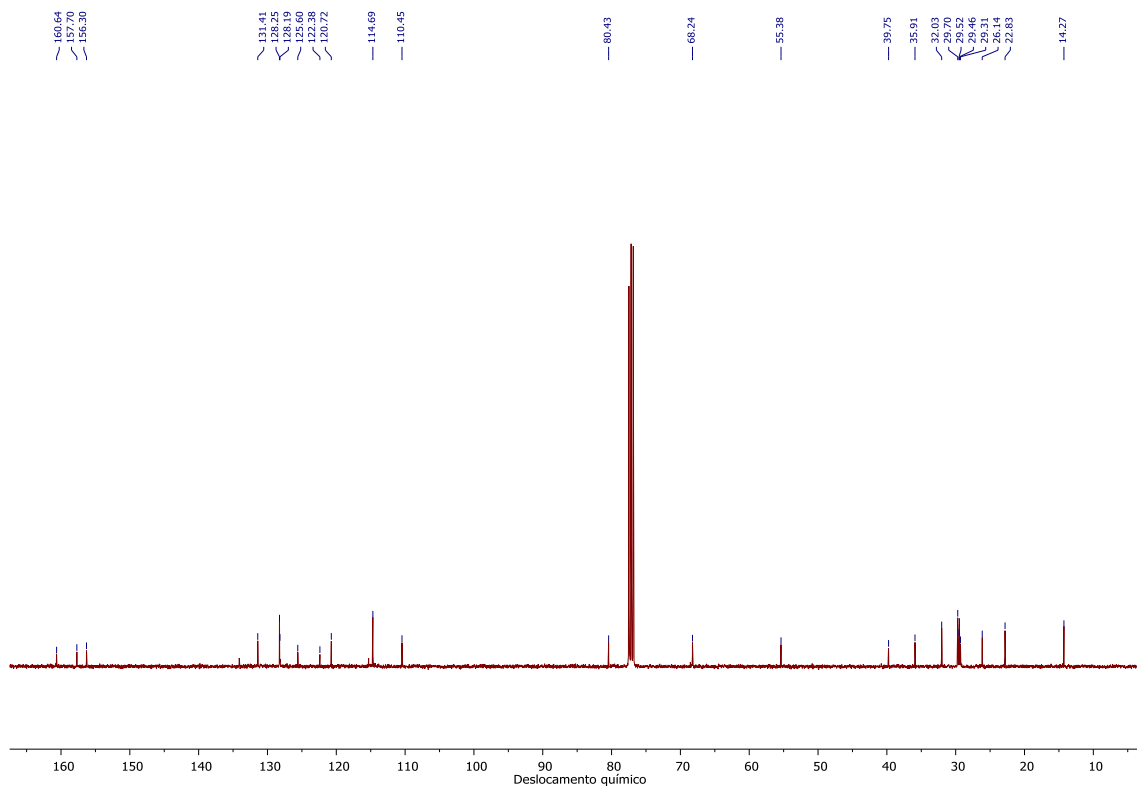


Anexo 95. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.16a** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

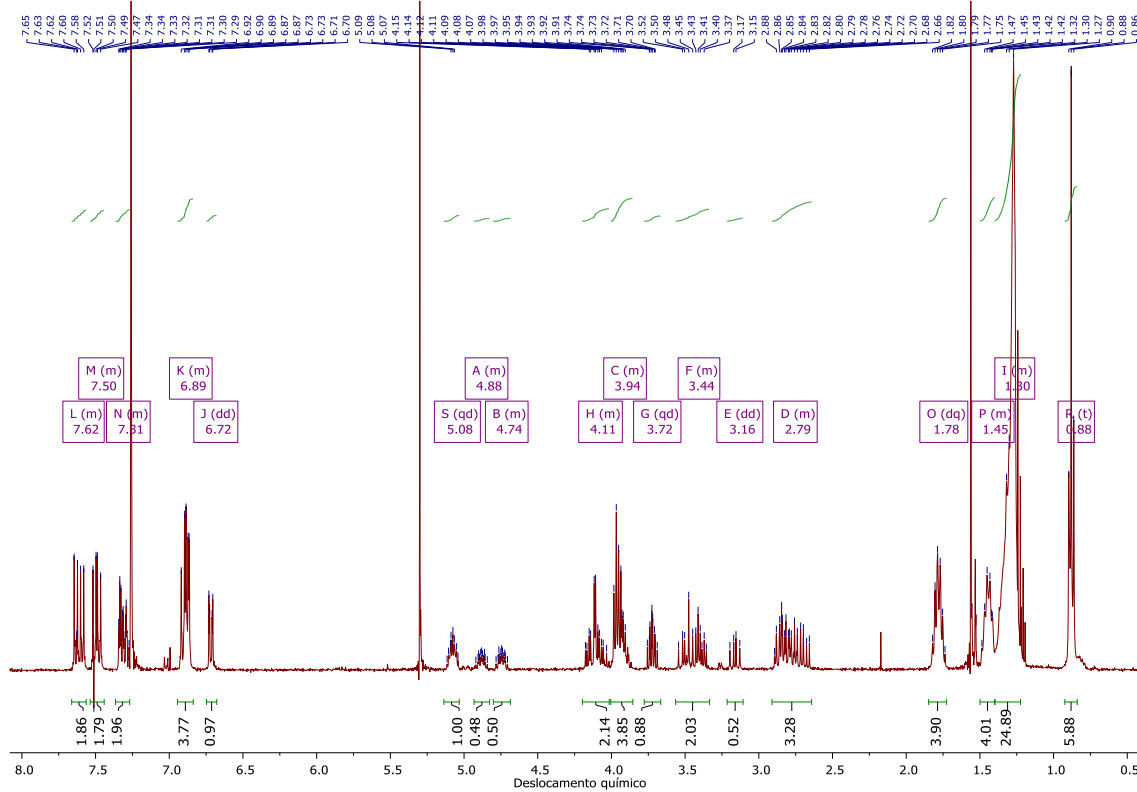


Anexo 96. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.16b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

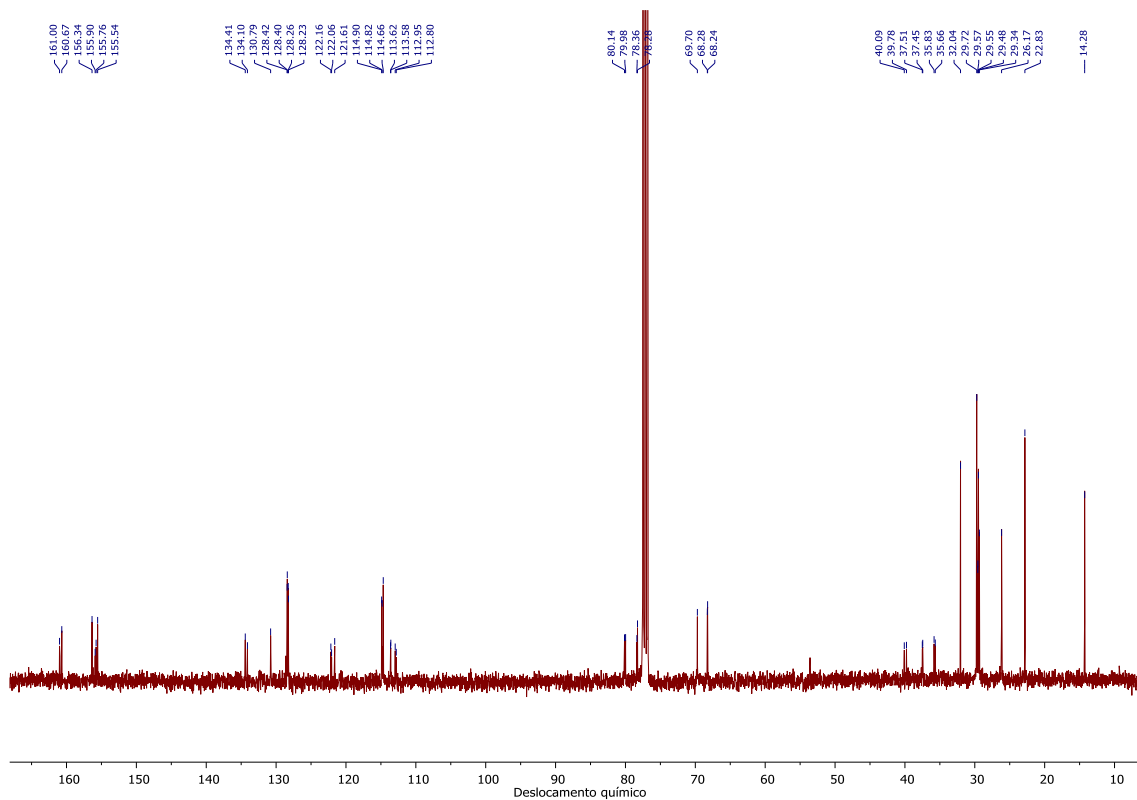




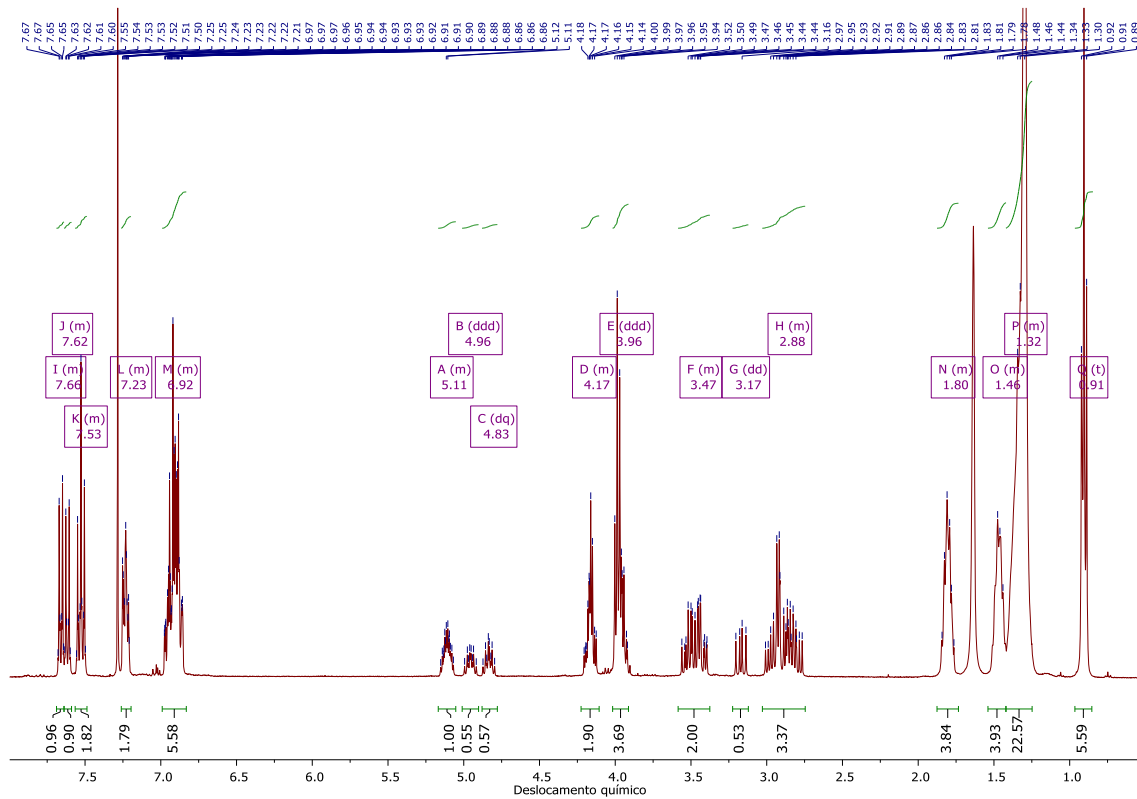
Anexo 97. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.16b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



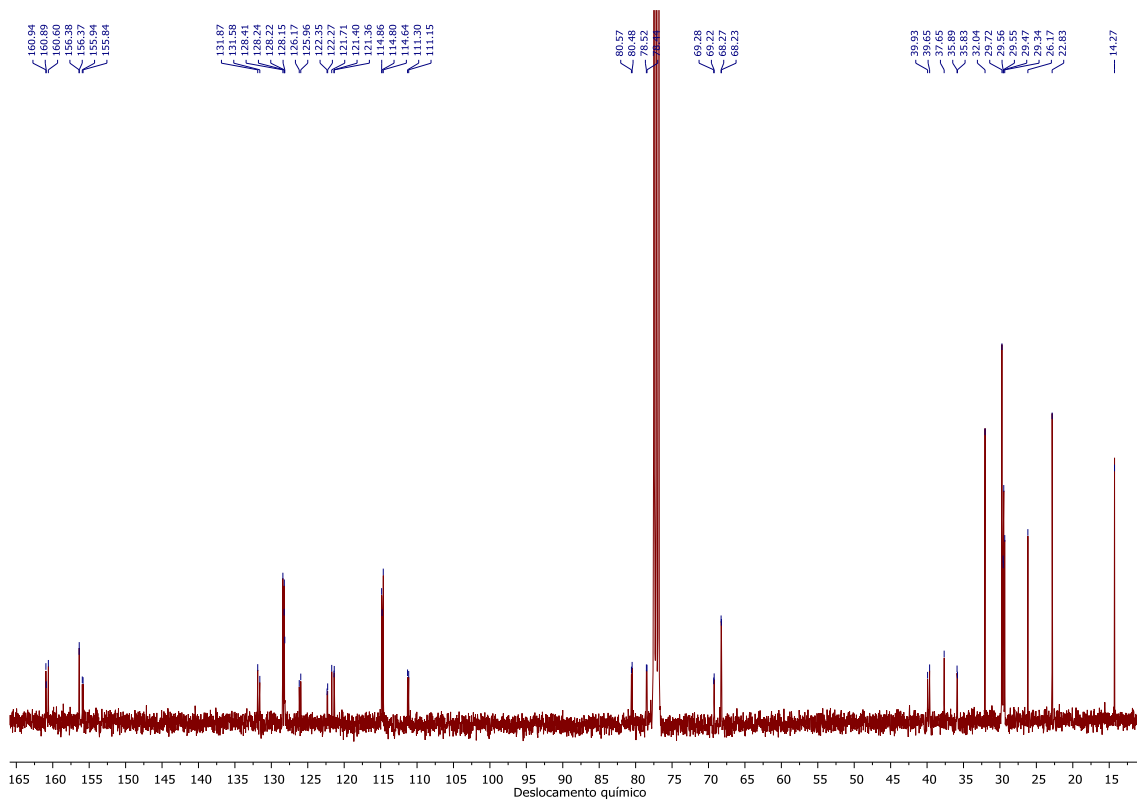
Anexo 98. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.17a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



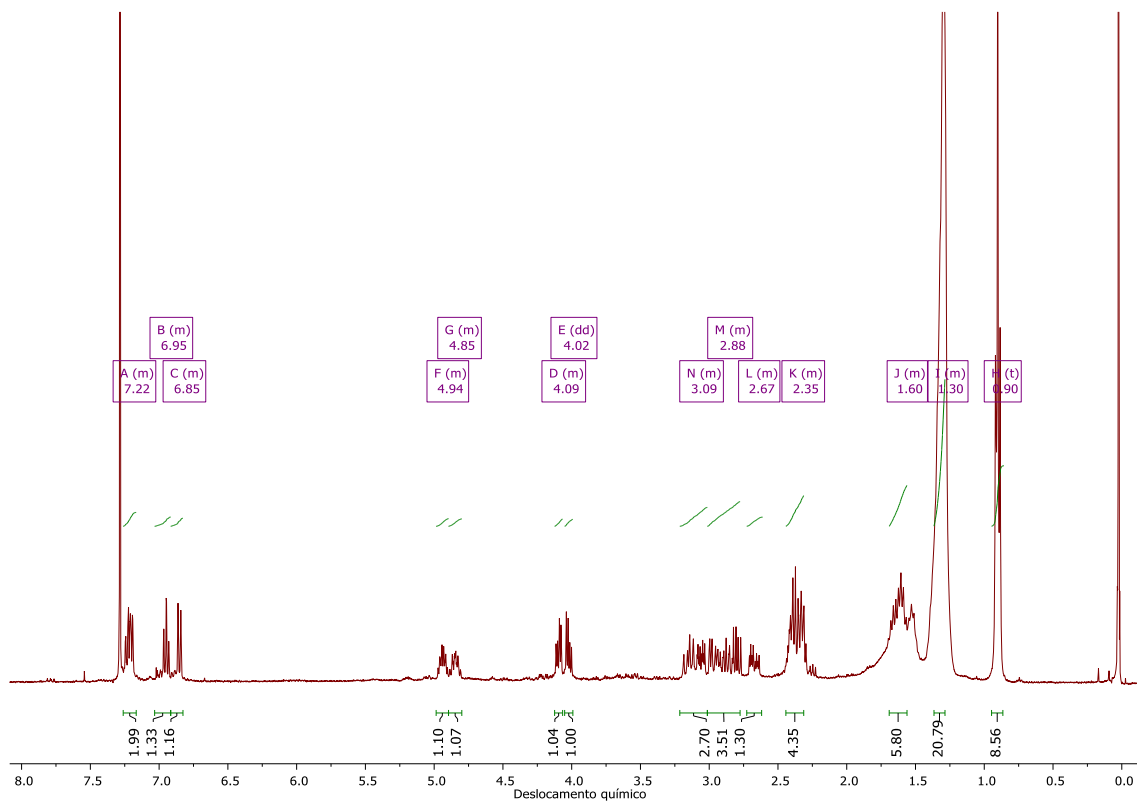
Anexo 99. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.17a** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



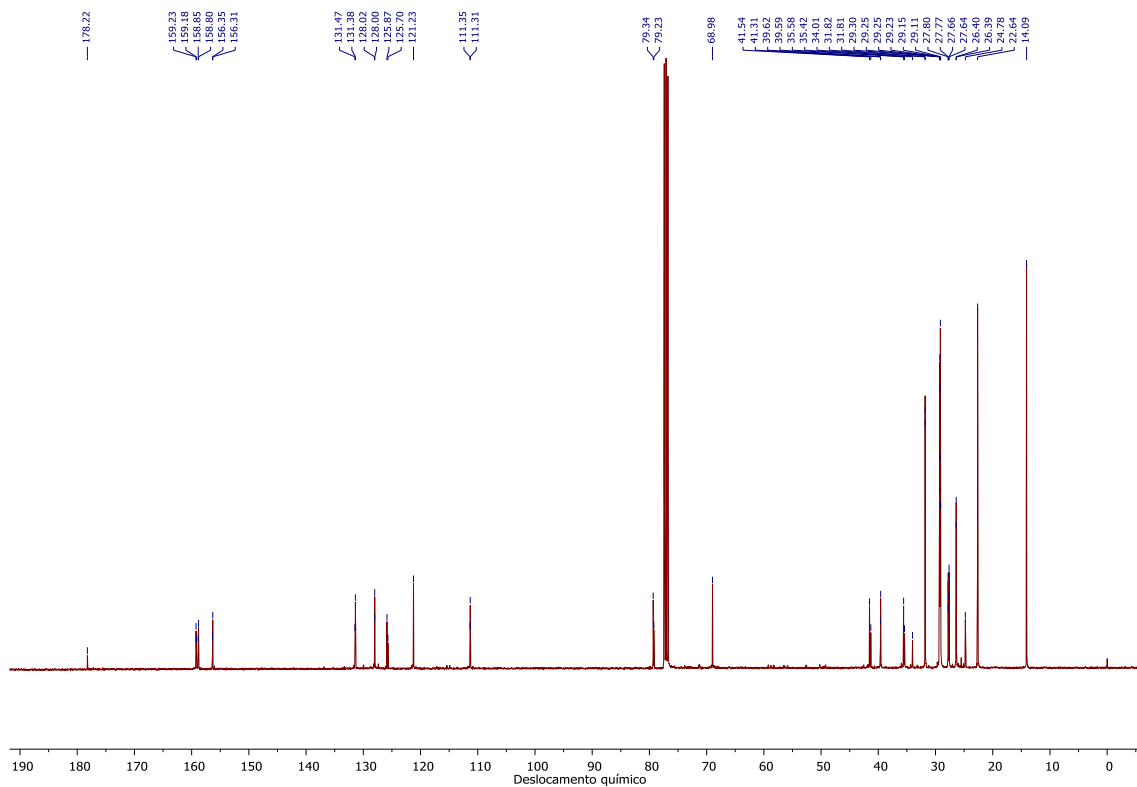
Anexo 100. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.17b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



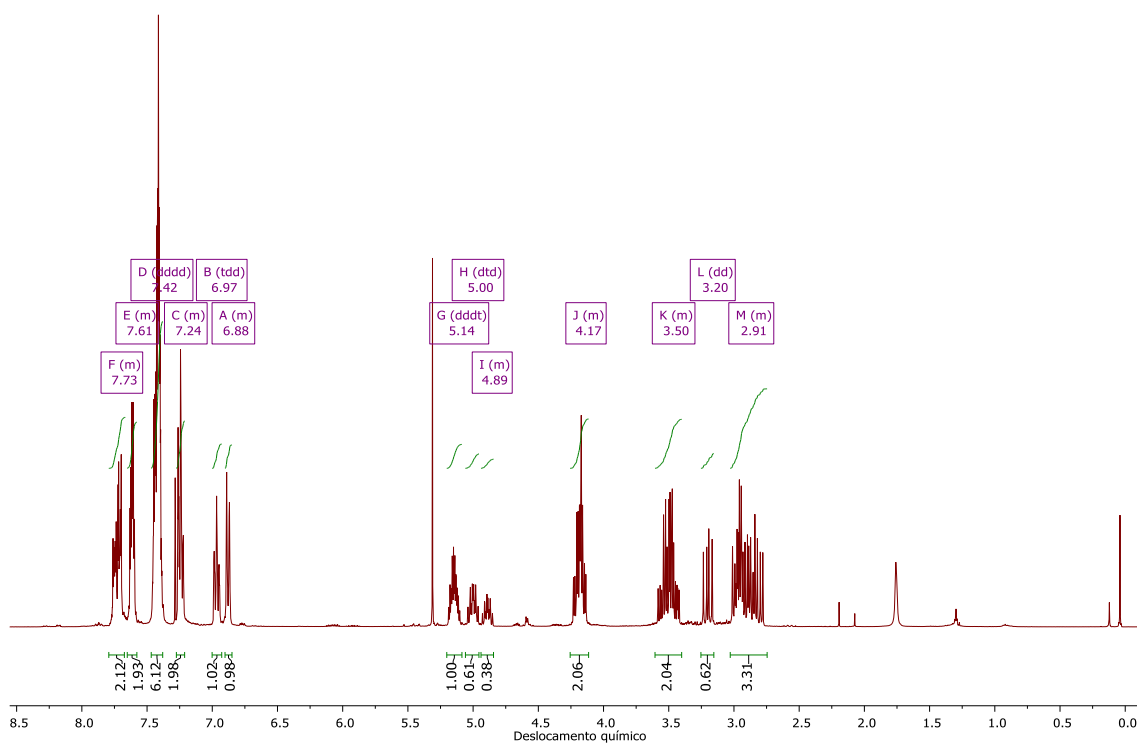
Anexo 101. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.17b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



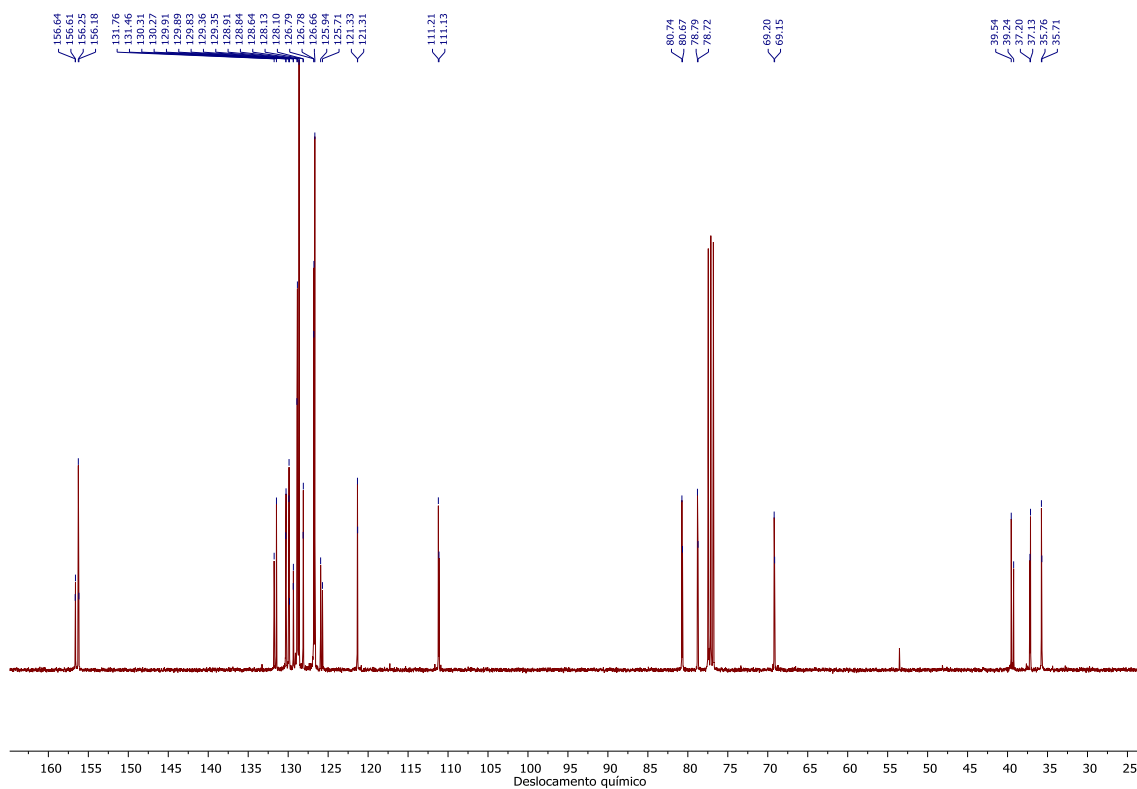
Anexo 102. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.17c** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



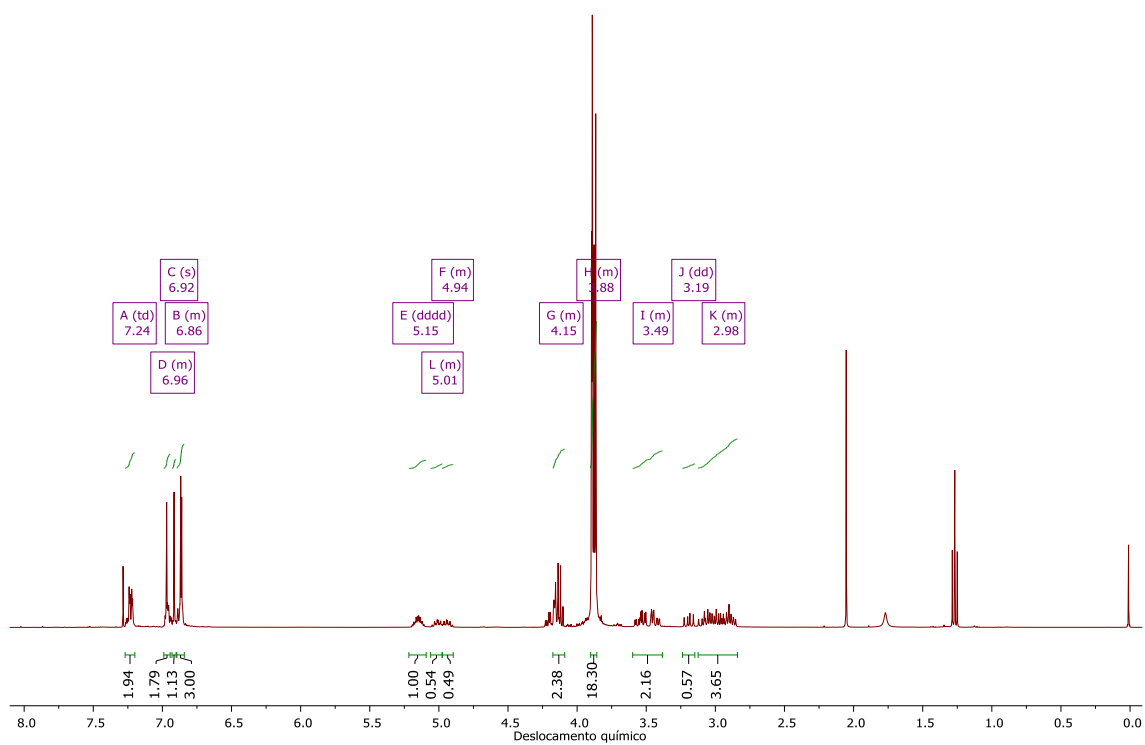
Anexo 103. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.17c** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



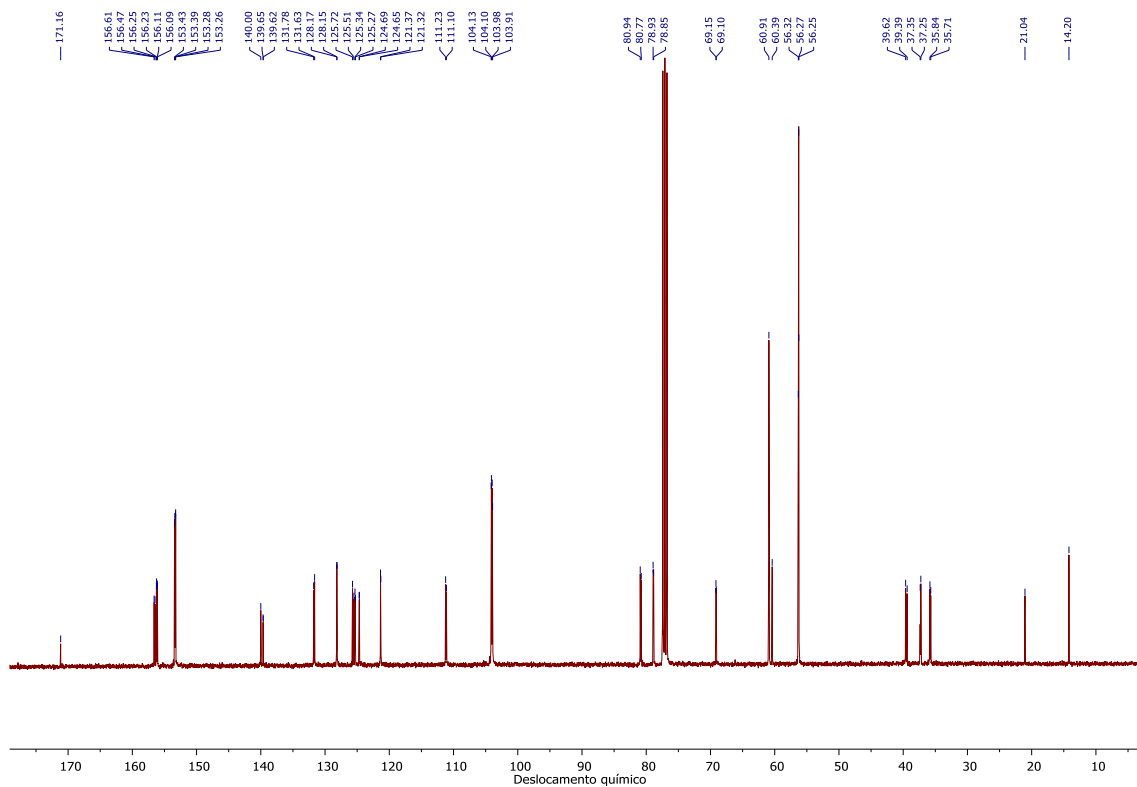
Anexo 104. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.17d** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



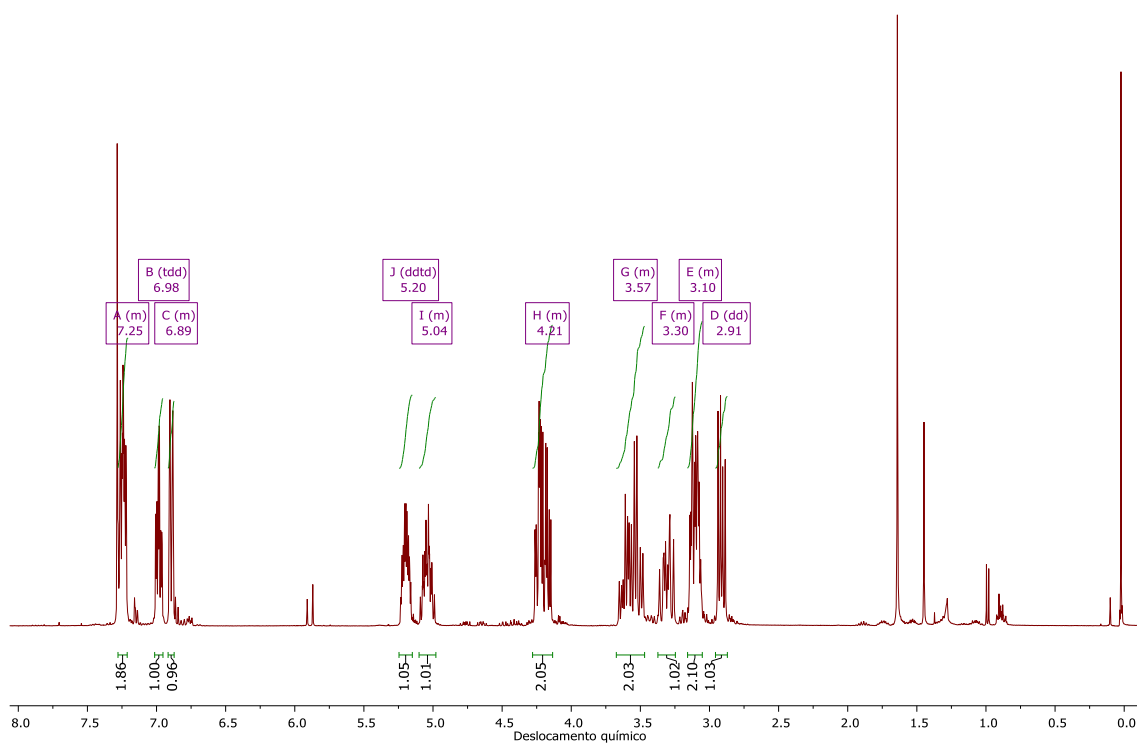
Anexo 105. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.17d** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



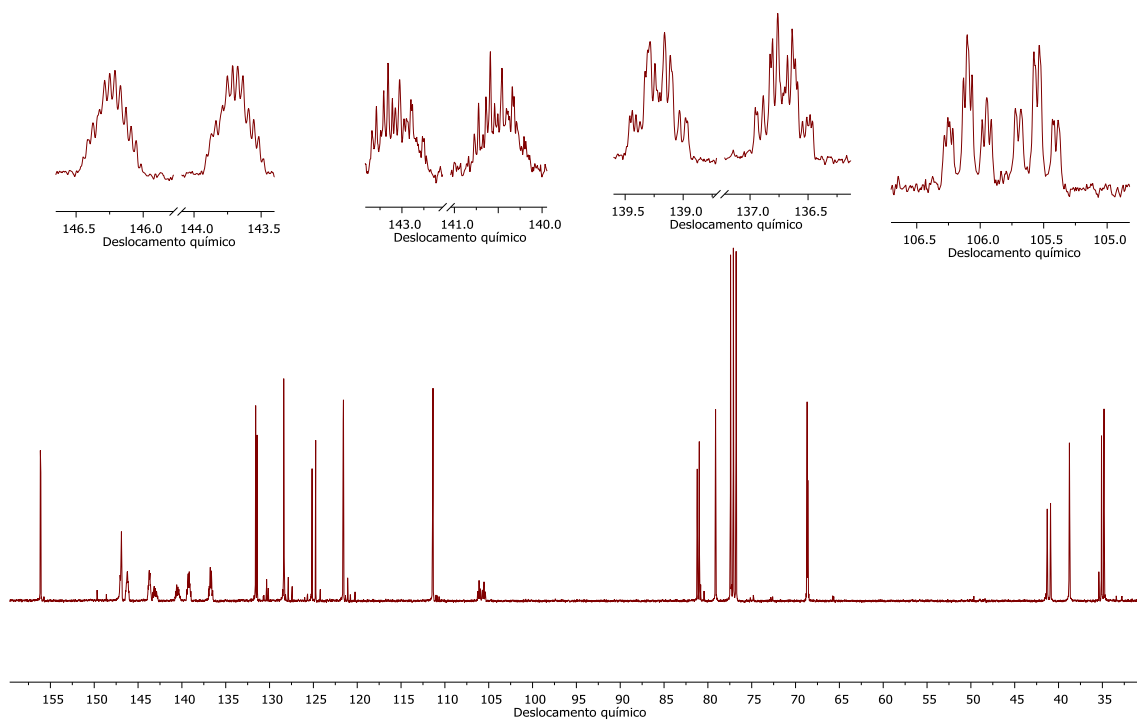
Anexo 106. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.17e** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



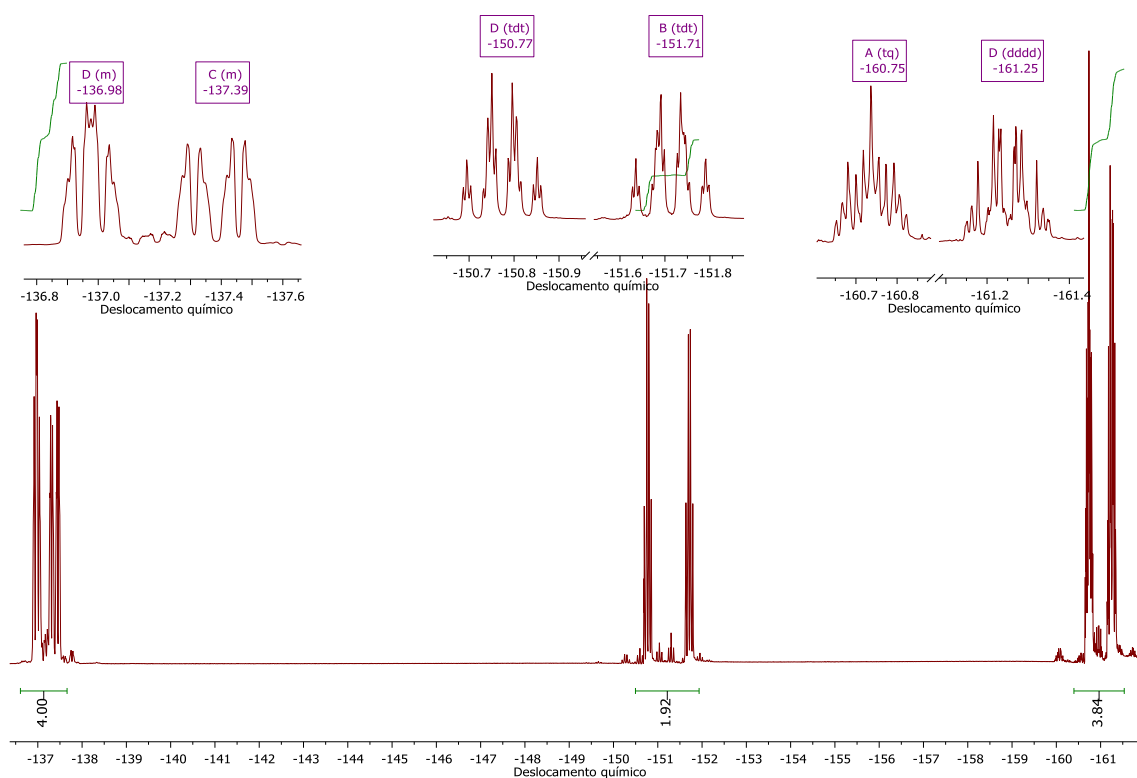
Anexo 107. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.17e** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



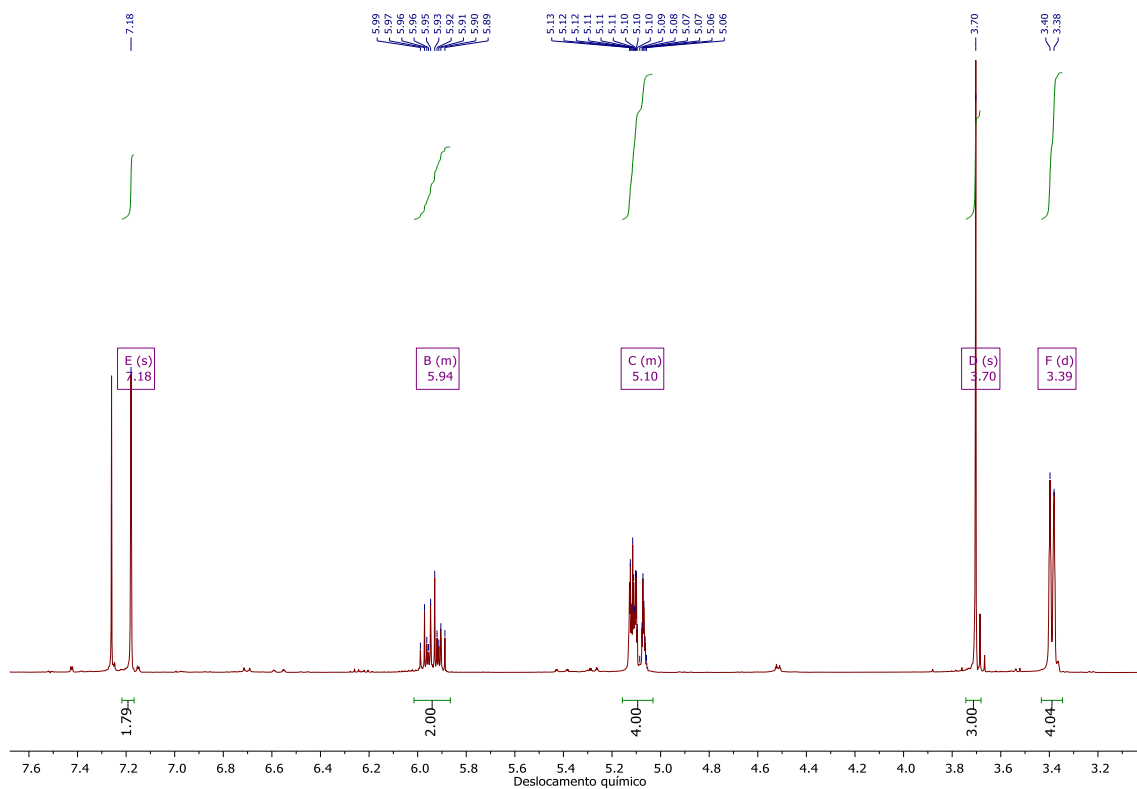
Anexo 108. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.17f** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



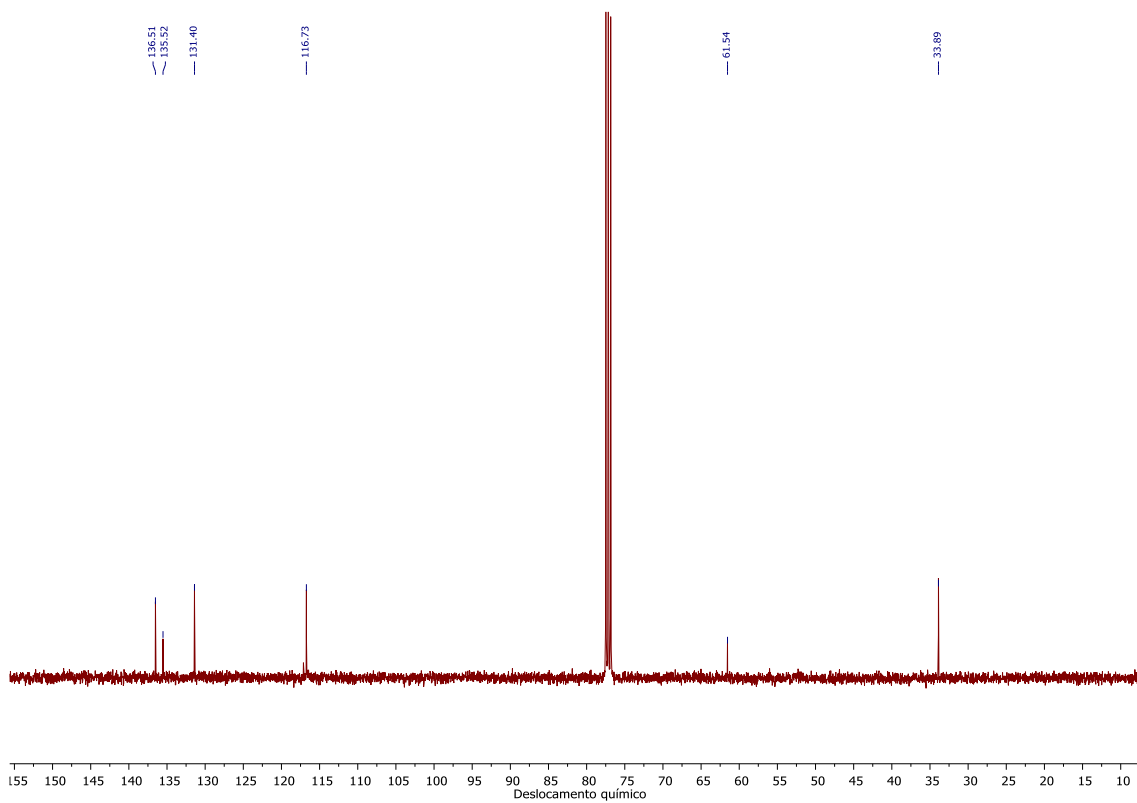
Anexo 109. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 5.17f (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).



Anexo 110. Espectro de RMN de <sup>19</sup>F do composto 5.17f (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz).

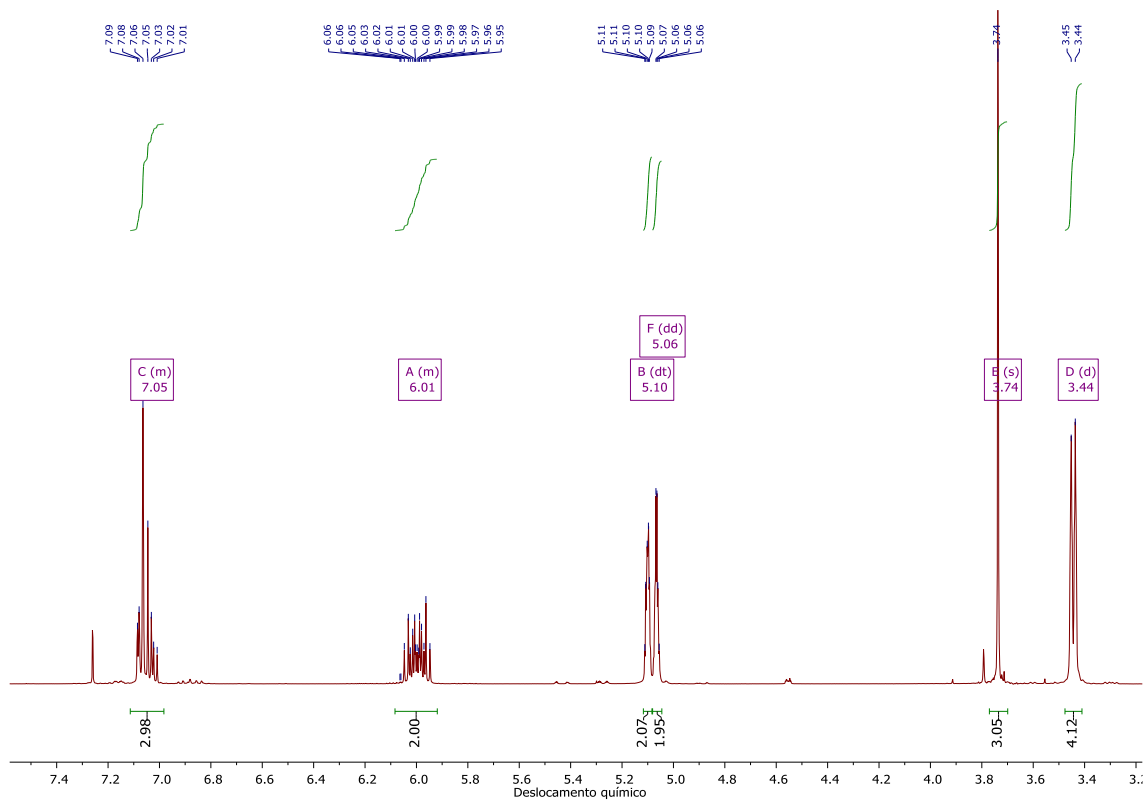


Anexo 111. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.18a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

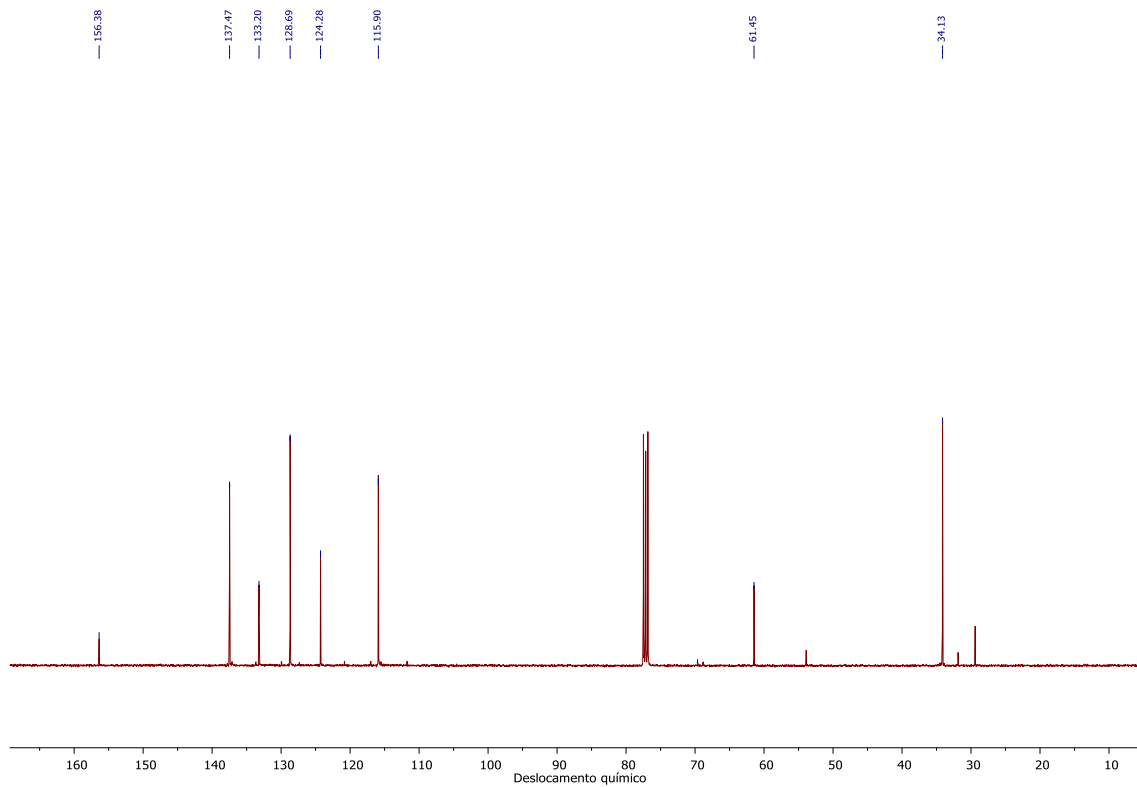


Anexo 112. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.18a** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

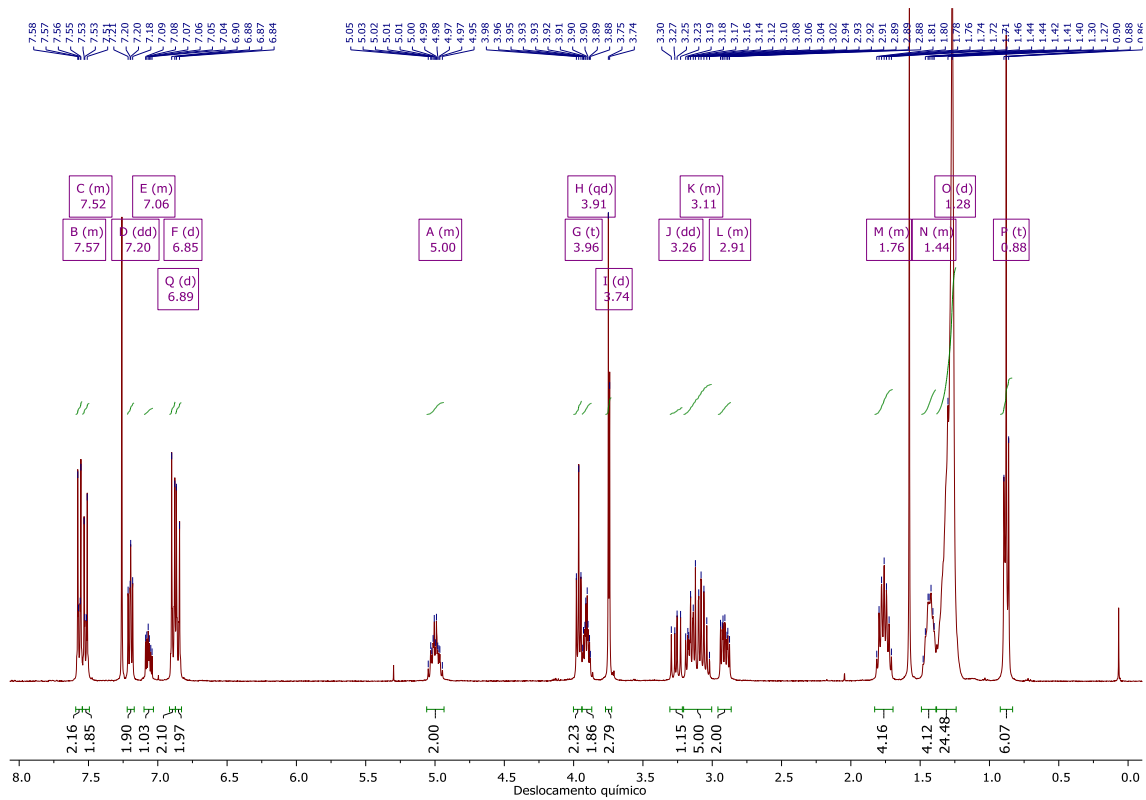




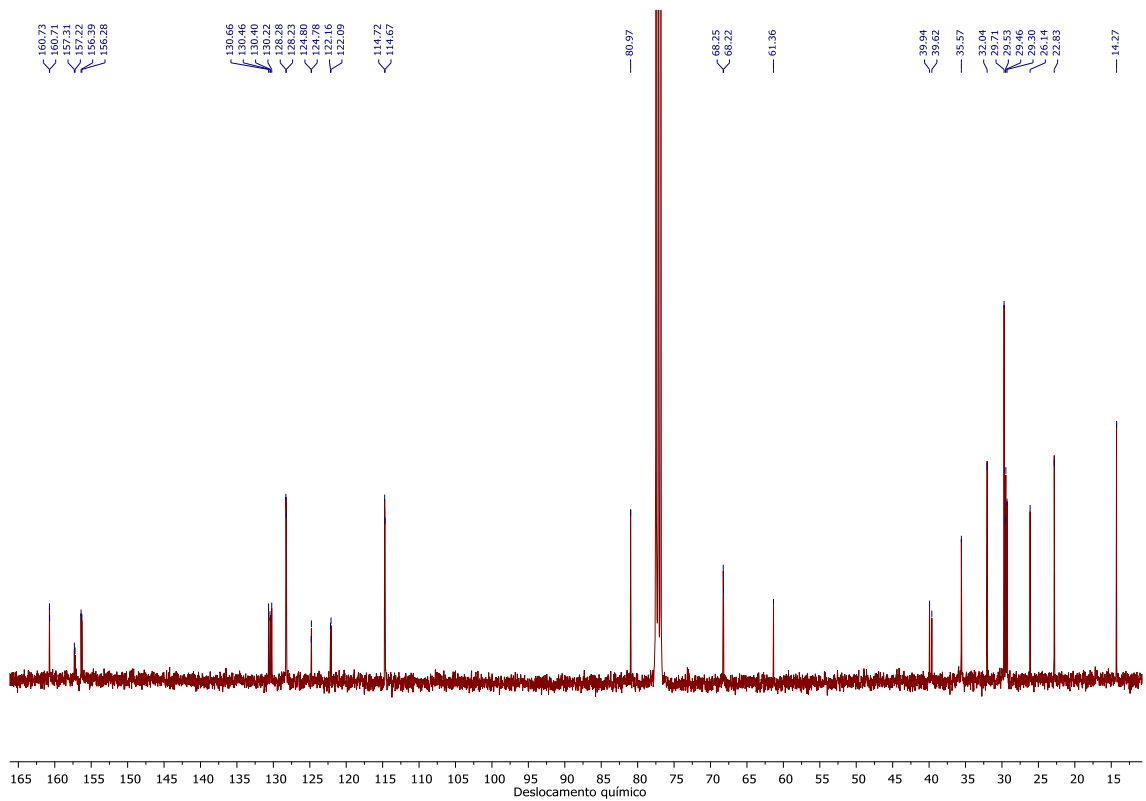
Anexo 113. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.18b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



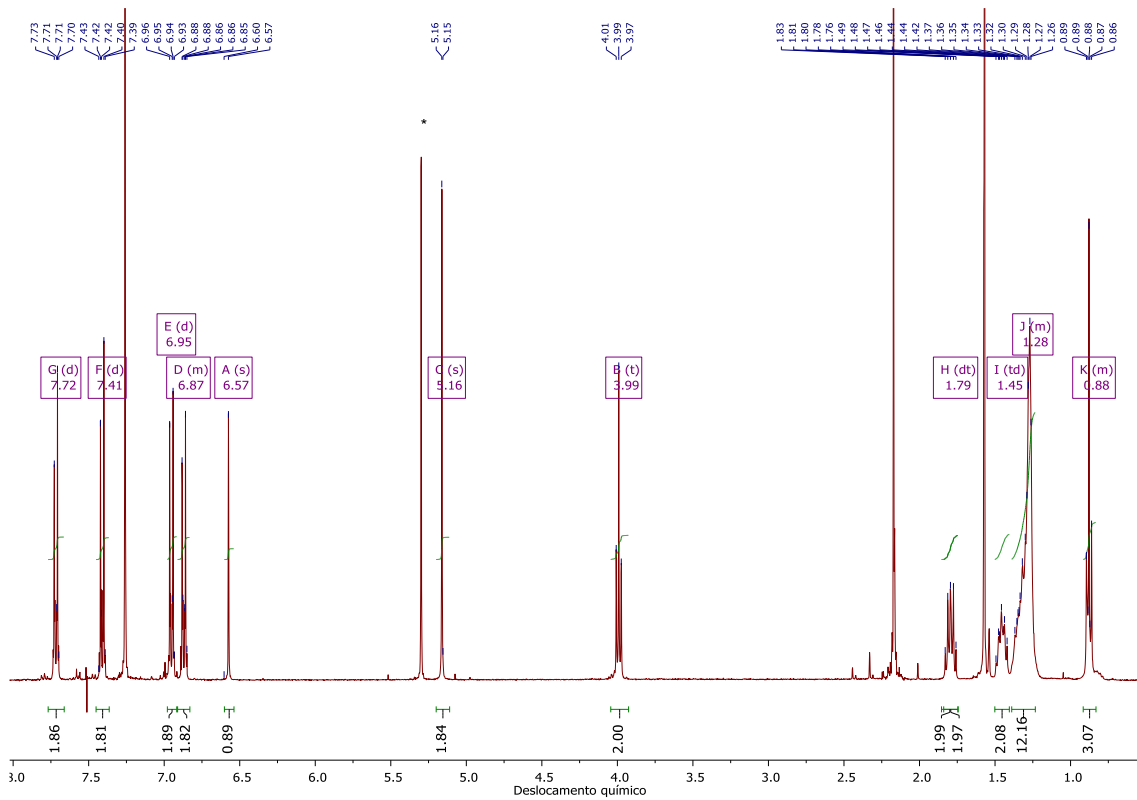
Anexo 114. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.18b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



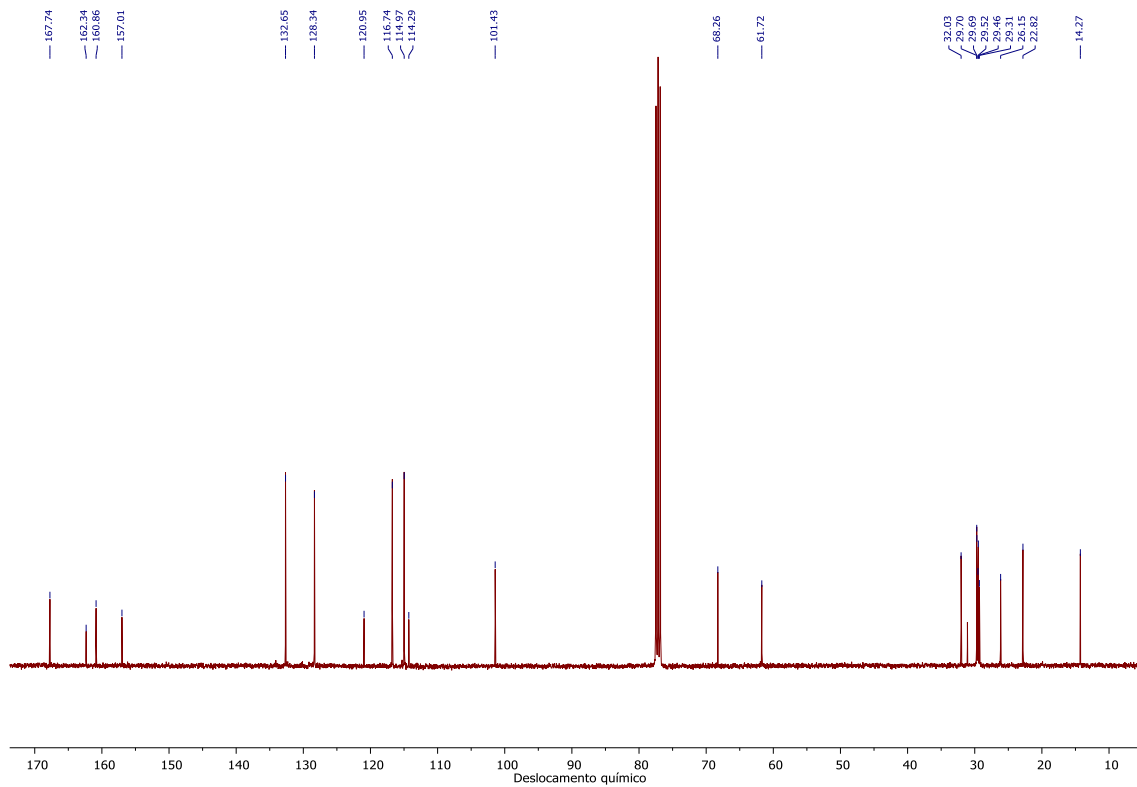
Anexo 115. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.19b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



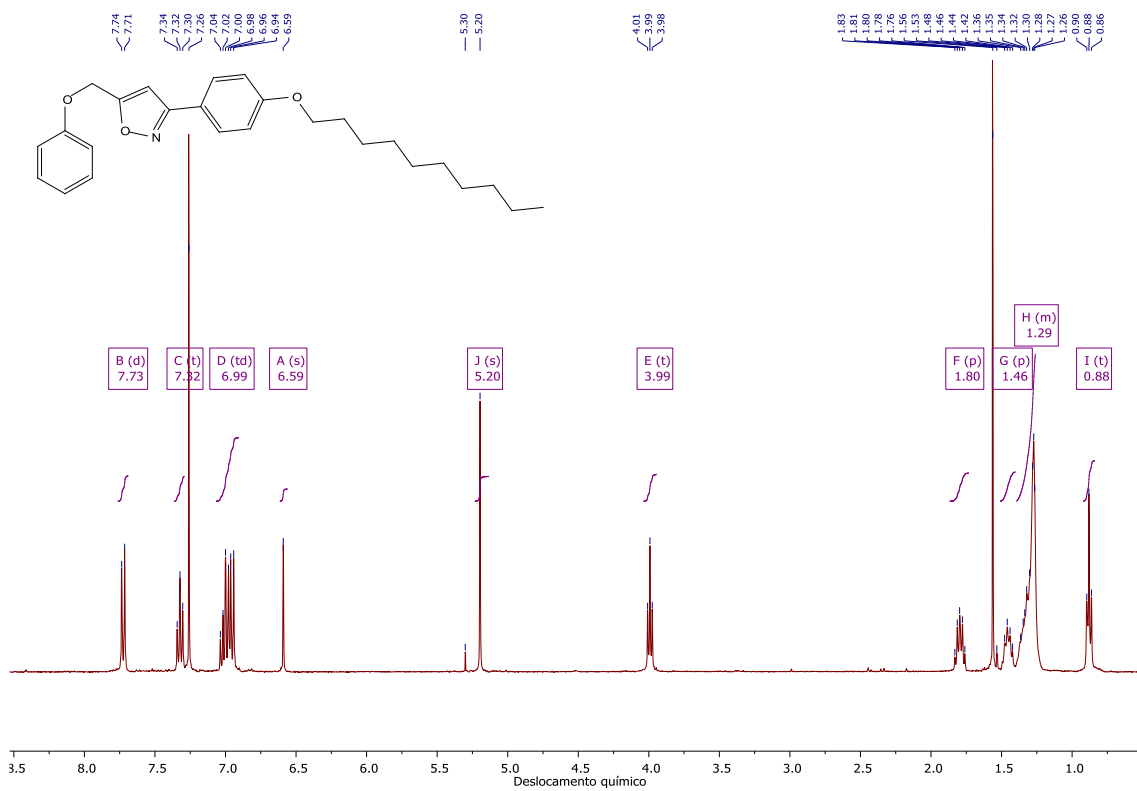
Anexo 116. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.19b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



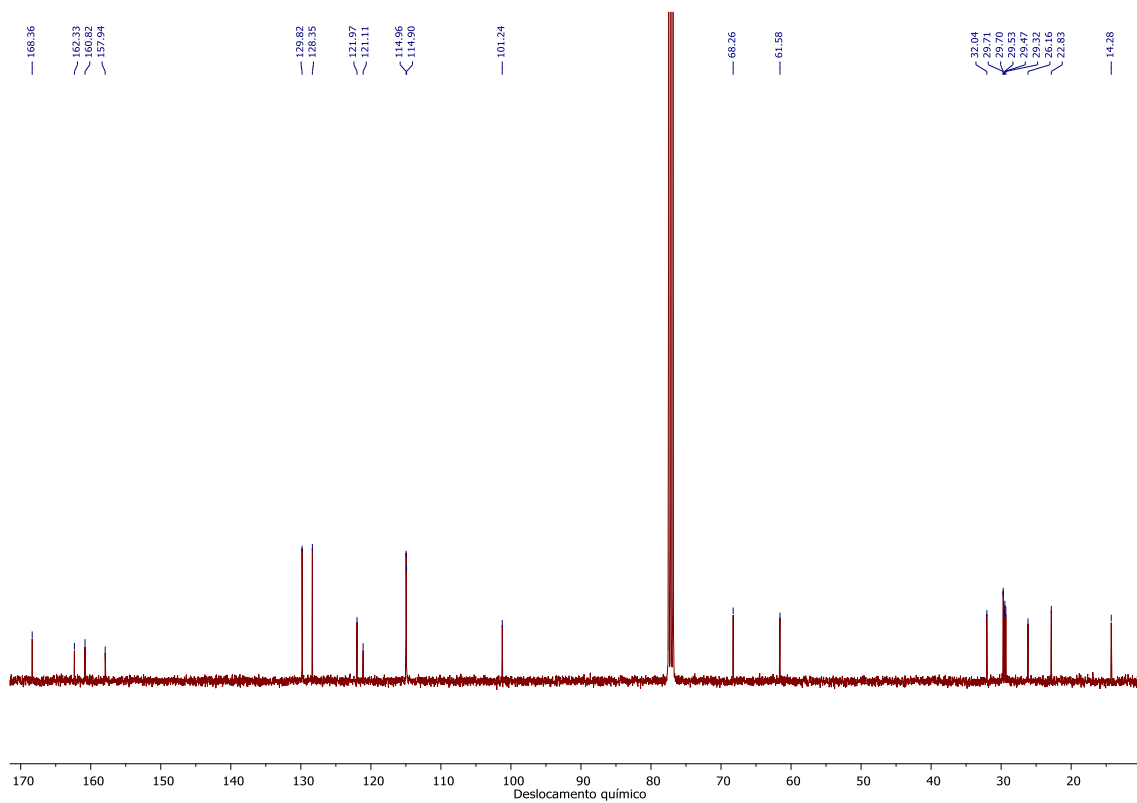
Anexo 117. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.20a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



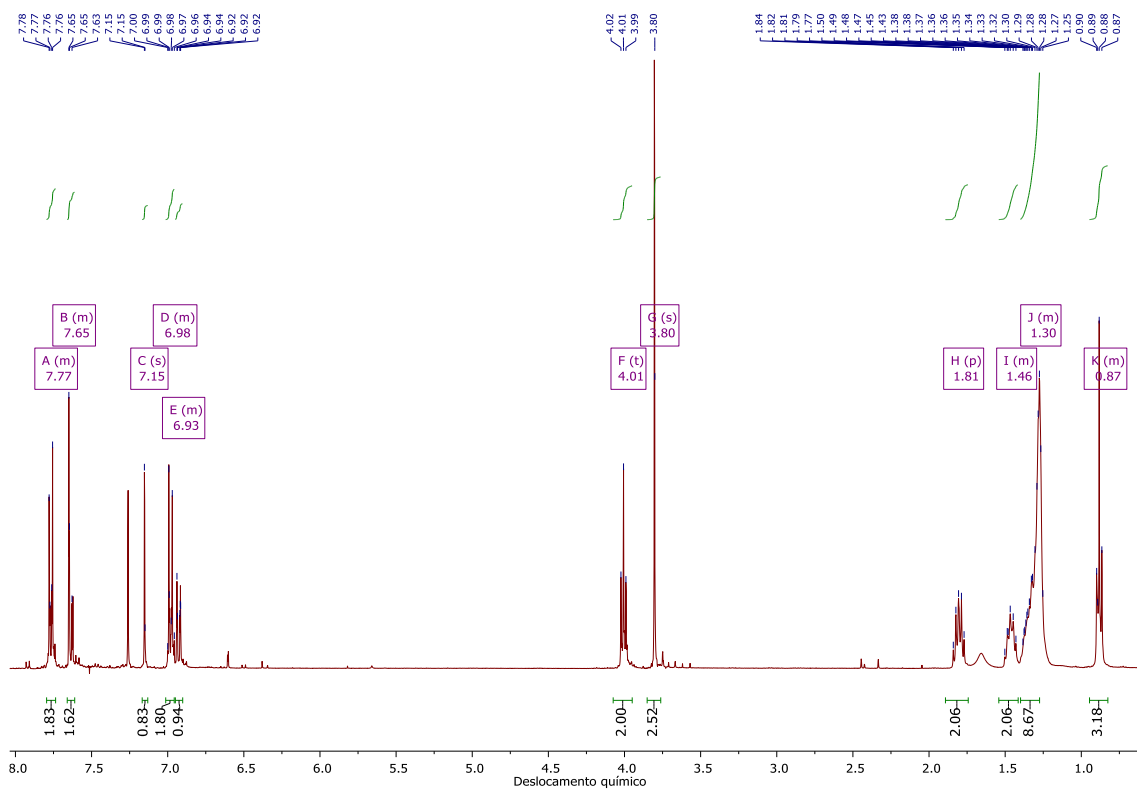
Anexo 118. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.20a** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



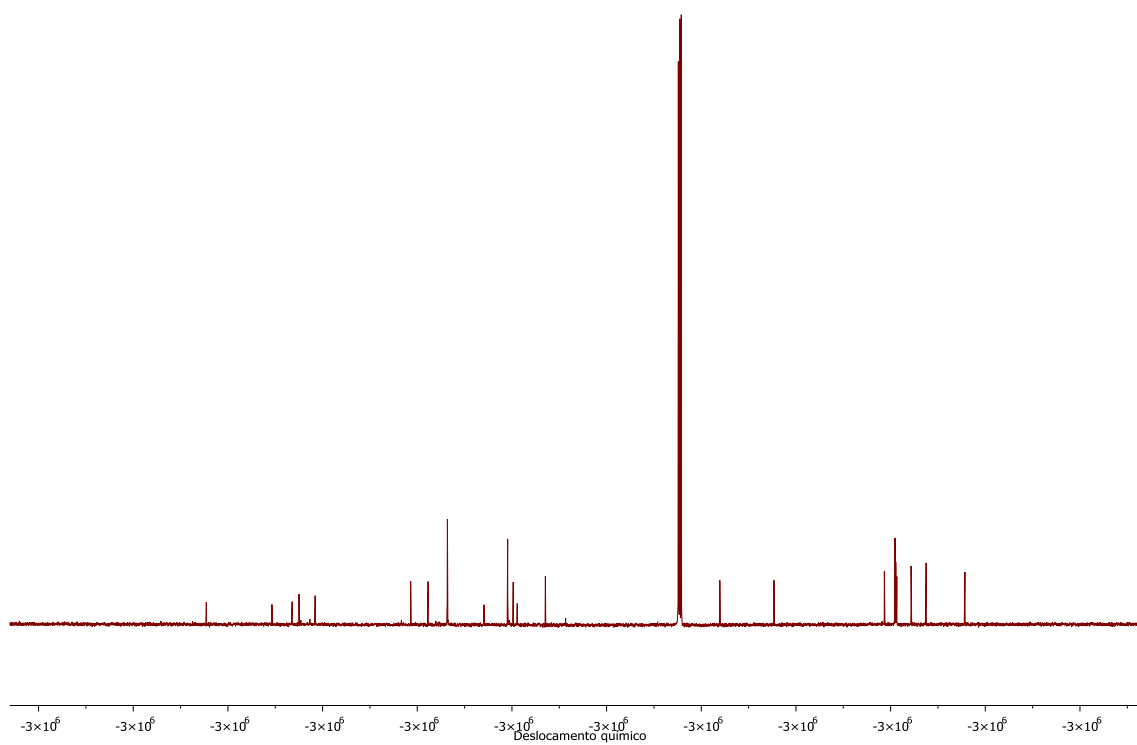
Anexo 119. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.20b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



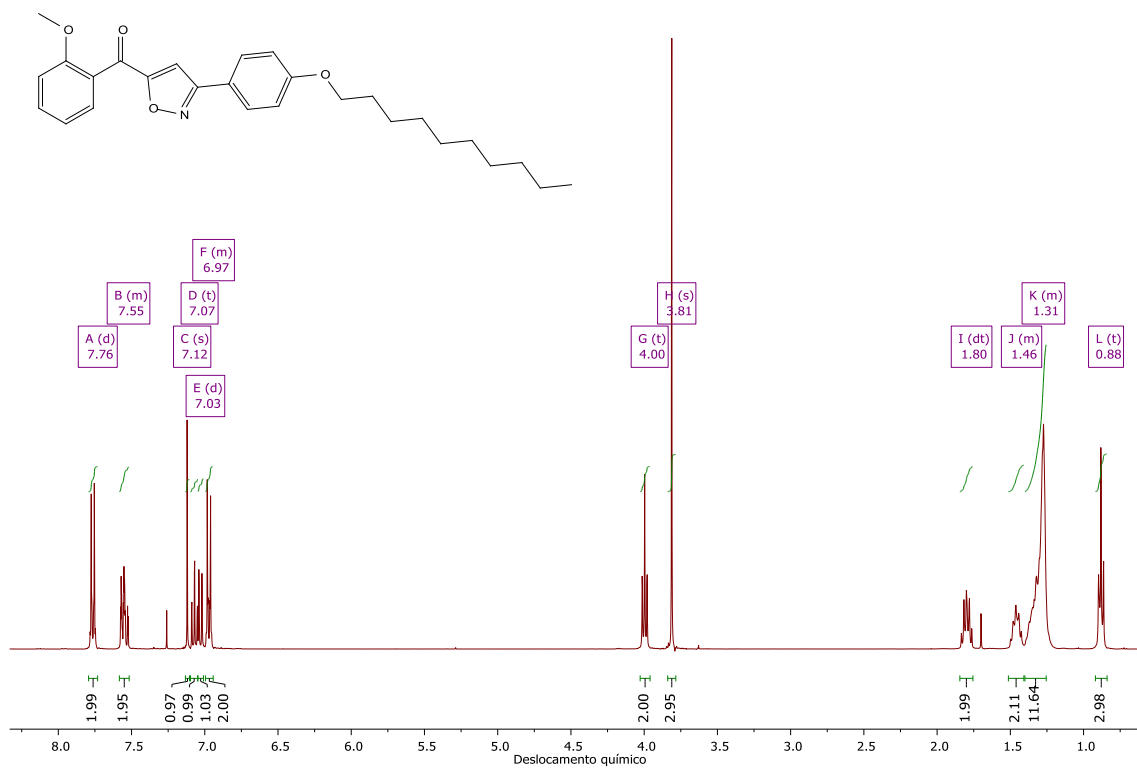
Anexo 120. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.20b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



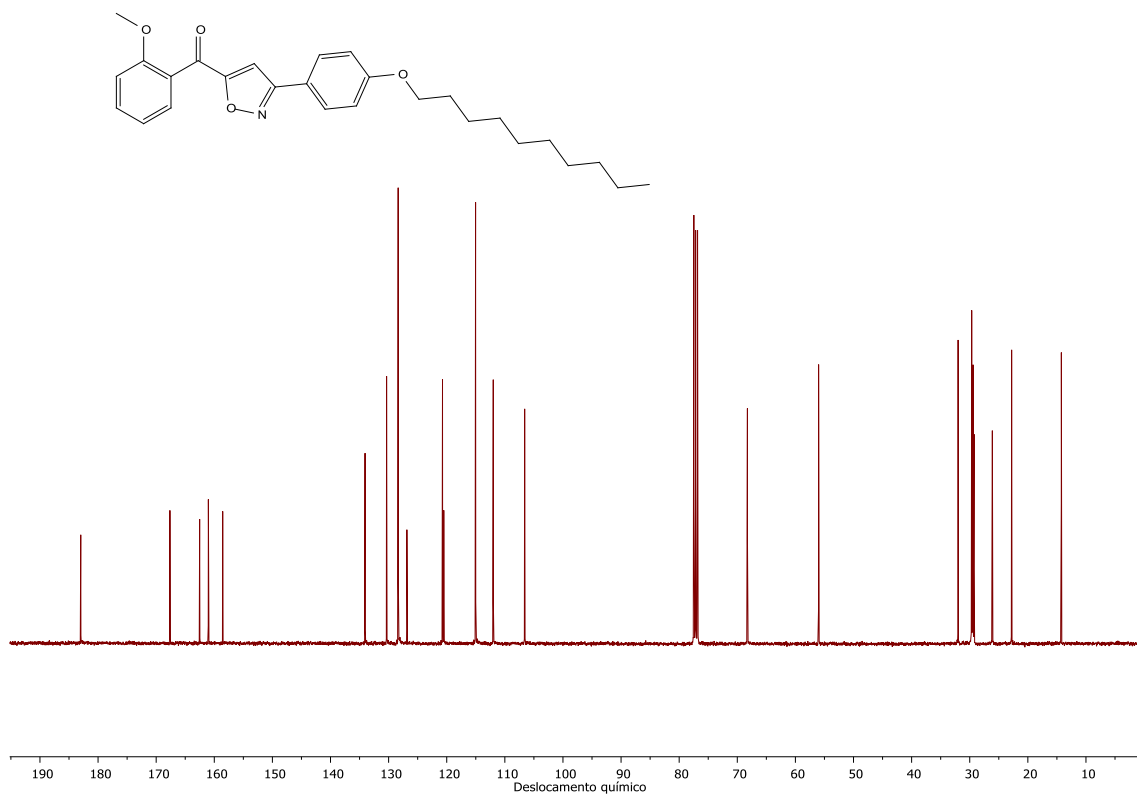
Anexo 121. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.21a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



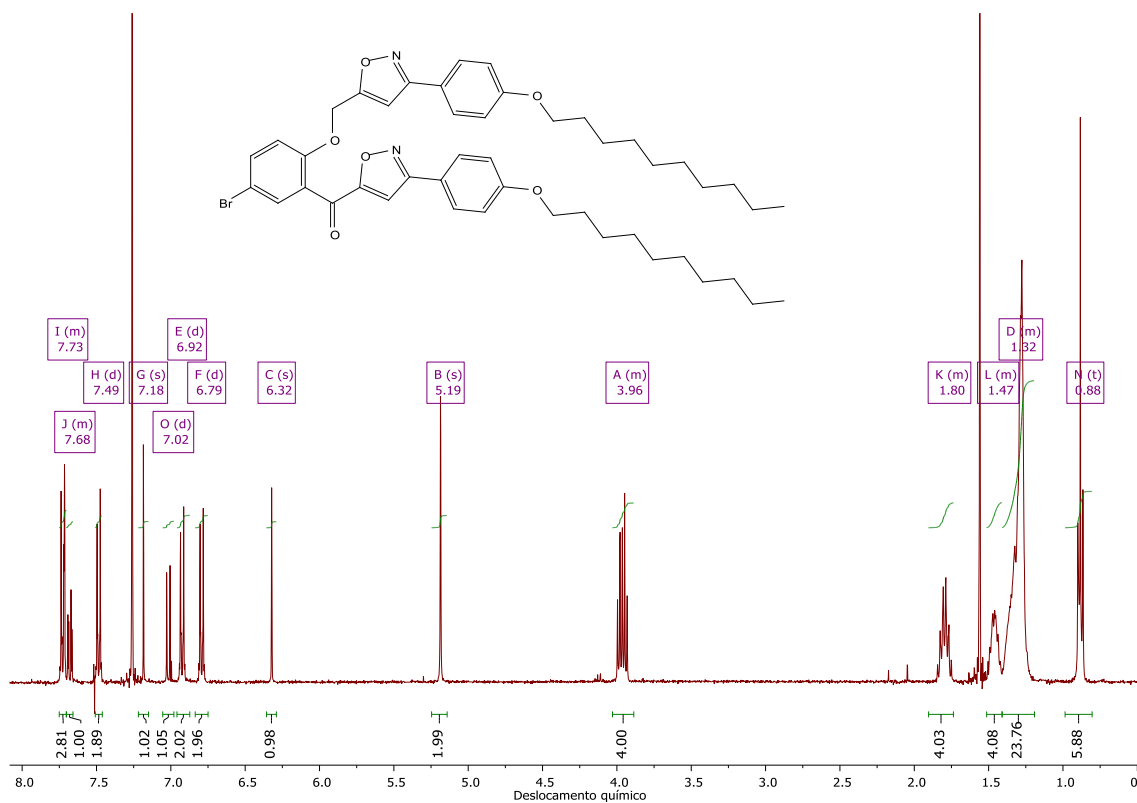
Anexo 122. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.21a** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



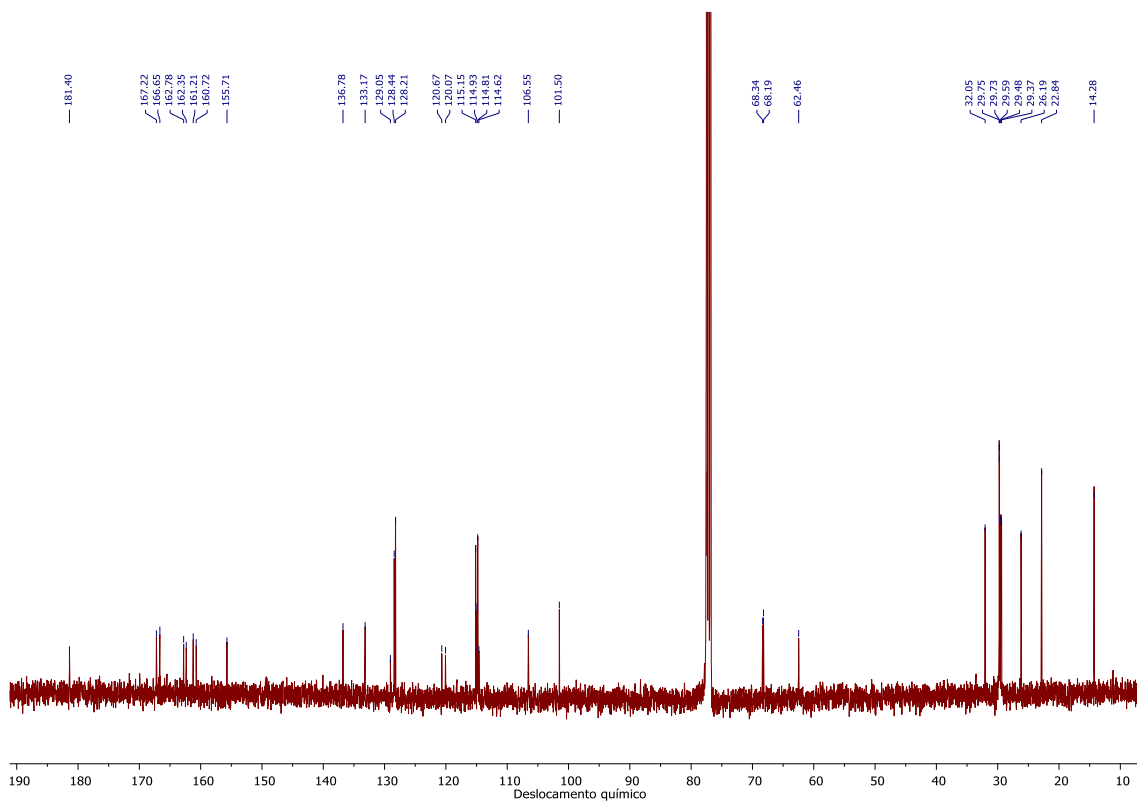
Anexo 123. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.21b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



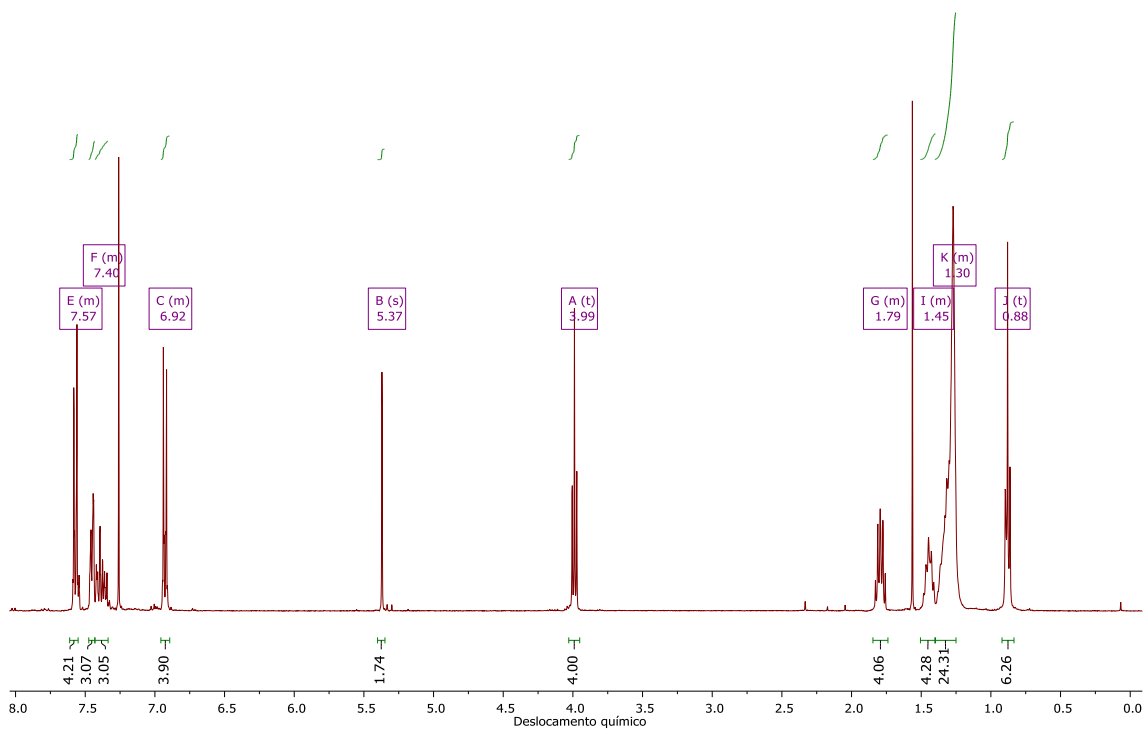
Anexo 124. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.21b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



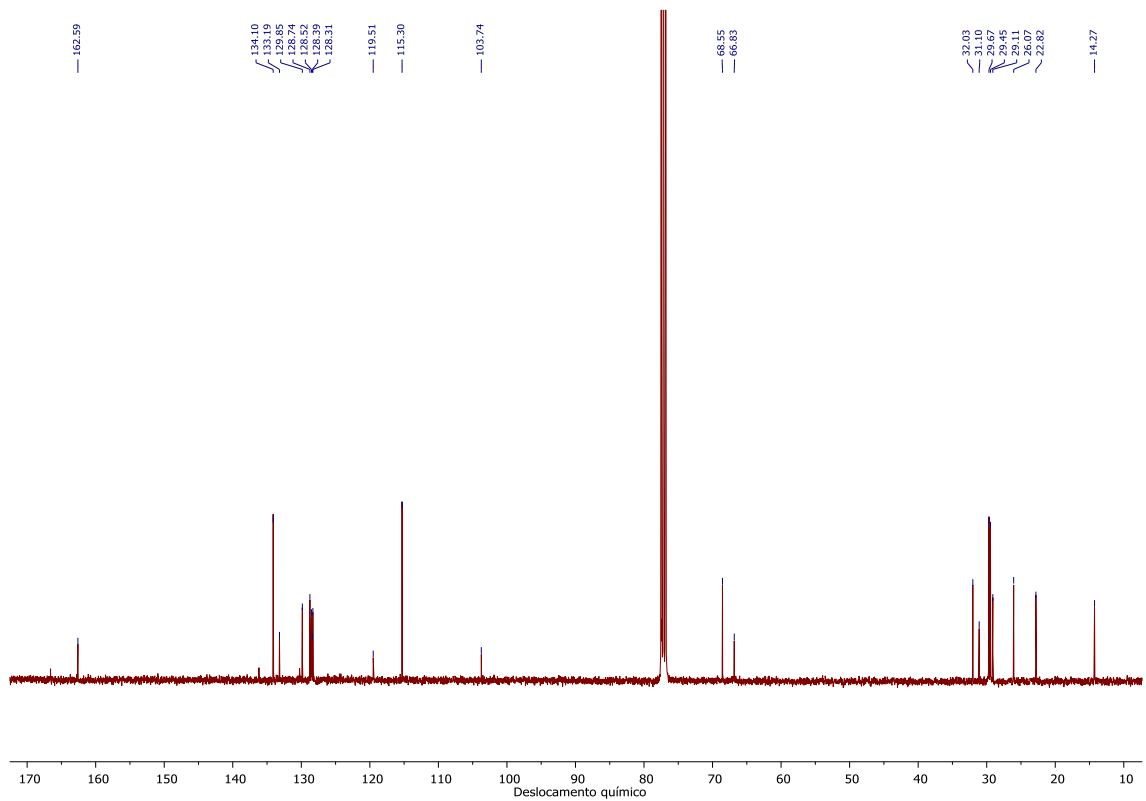
Anexo 125. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 5.22a (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).



Anexo 126. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 5.22a (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).



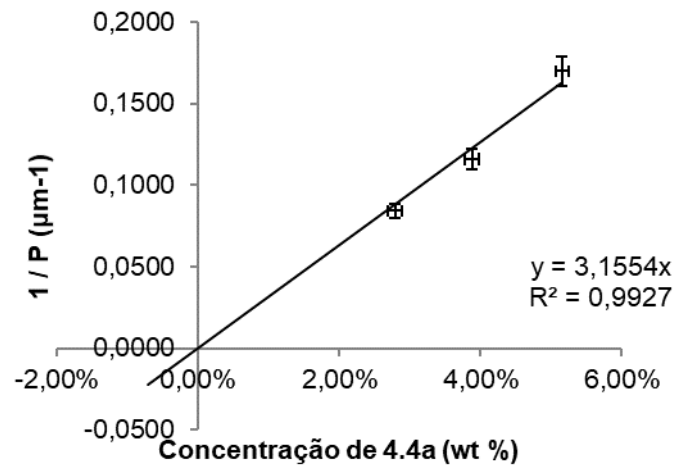
Anexo 127. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5.22b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



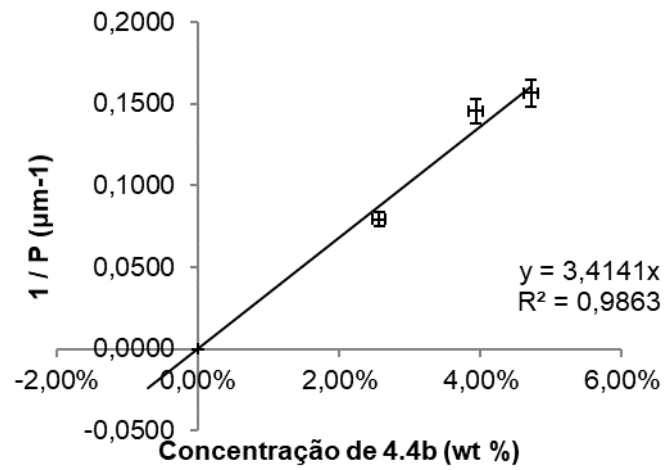
Anexo 128. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5.22b** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



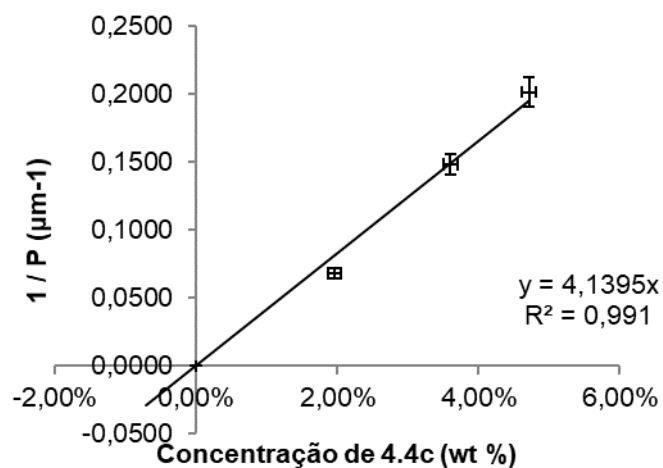




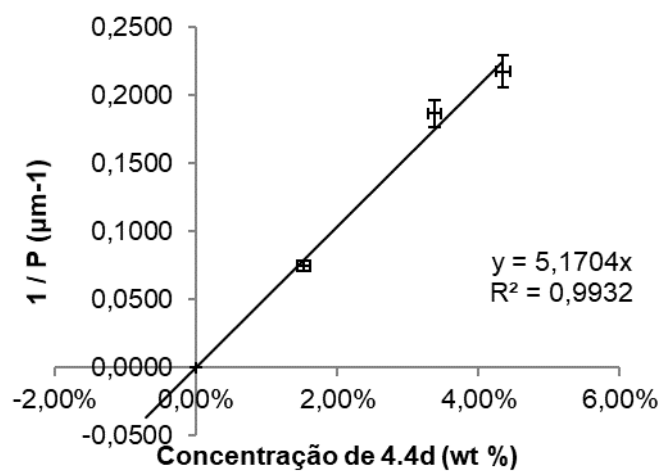
Anexo 131. Gráfico de 1/P versus concentração de **4.4a** em 5CB.



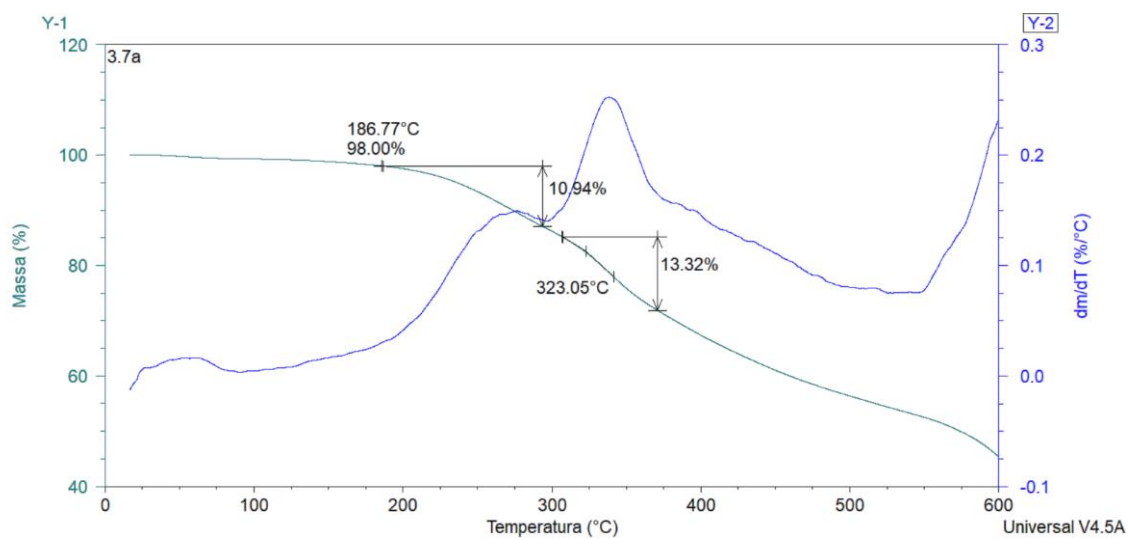
Anexo 132. Gráfico de 1/P versus concentração de **4.4b** em 5CB.



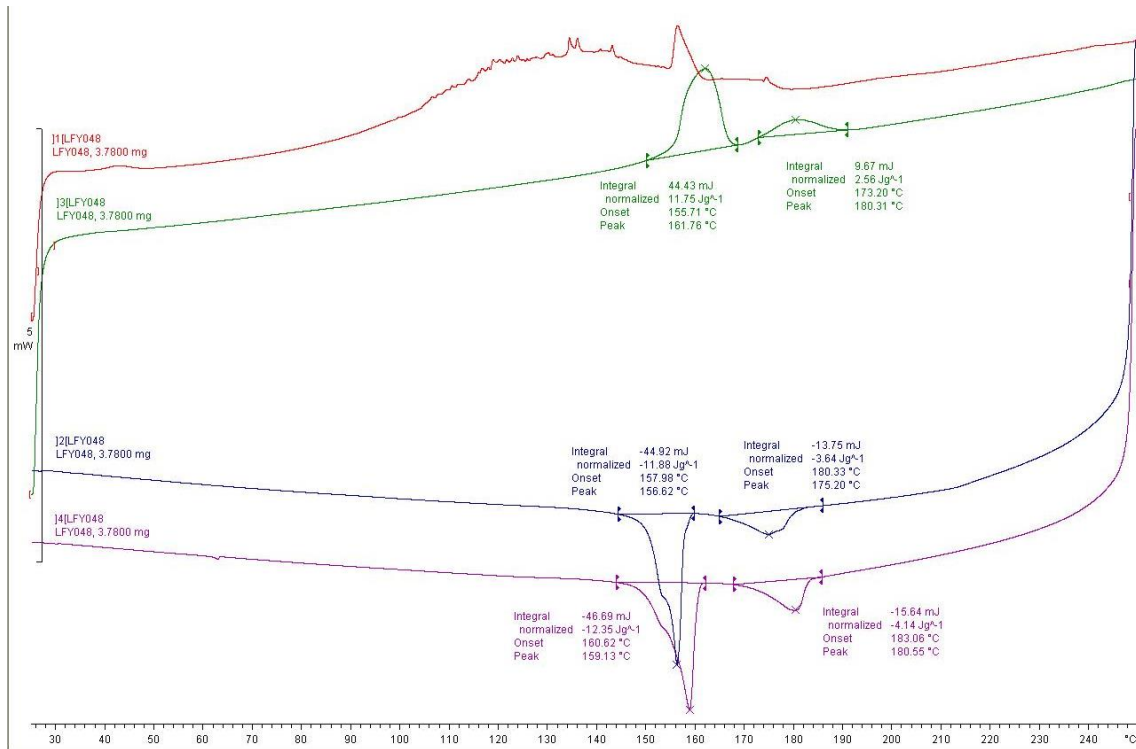
Anexo 133. Gráfico de 1/P versus concentração de 4.4c em 5CB.



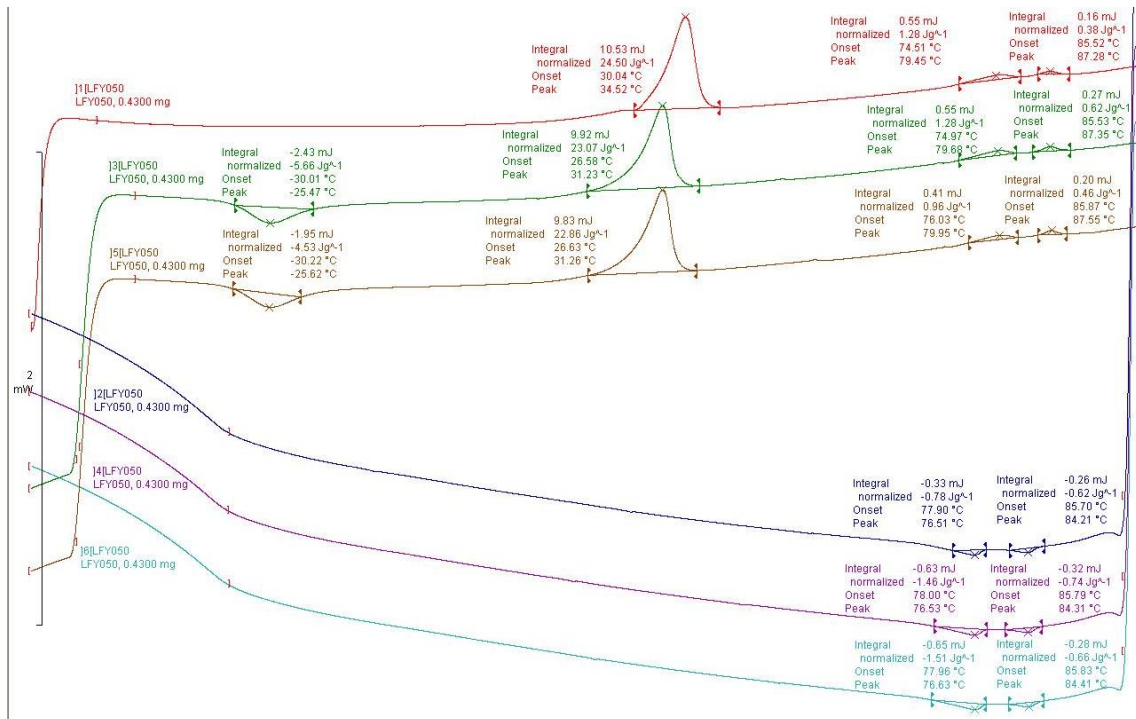
Anexo 134. Gráfico de 1/P versus concentração de 4.4d em 5CB.



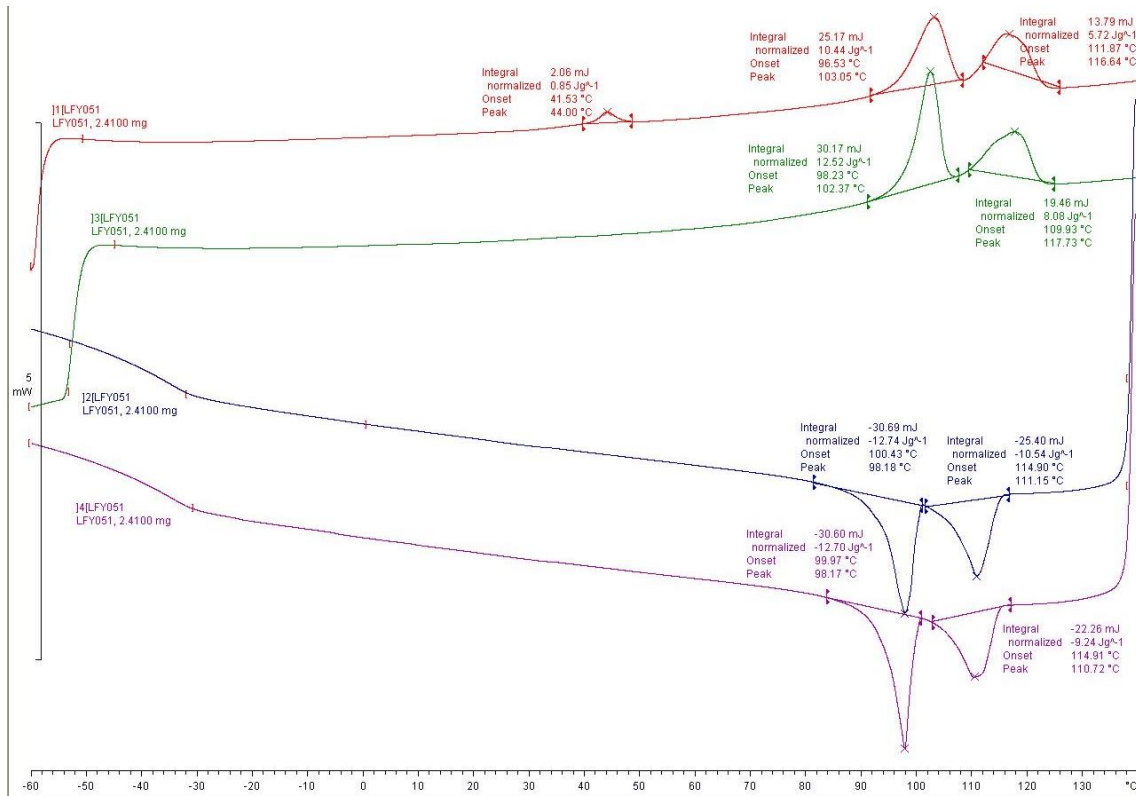
Anexo 135. Análise de curva de TGA/DTG do composto 3.7a.



Anexo 136. Termograma de DSC do composto 4.4b.



Anexo 137. Termograma de DSC do composto 4.4c.



Anexo 138. Termograma de DSC do composto 4.4d.