

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

Rafaela Raupp da Rosa

**SÍNTESE DE ISOXAZÓIS A PARTIR DE  $\Delta^2$ -ISOXAZOLINAS**

Porto Alegre, 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

Rafaela Raupp da Rosa

**SÍNTESE DE ISOXAZÓIS A PARTIR DE  $\Delta^2$ -ISOXAZOLINAS**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso - QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo  
Orientador

Porto Alegre, 2011

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por estar sempre presente, principalmente nas horas mais difíceis, que é quando percebemos melhor.

À minha família, principalmente minha mãe e meu irmão, que mesmo com os inevitáveis desentendimentos, sempre foram os que estiveram ao meu lado quando precisei de verdade. Aos meus tios Nilton e Marta que ajudaram em um dos momentos mais difíceis de minha vida e de minha família, e às crianças, Ana Júlia e Lucas pela alegria que trazem em seus lindos rostinhos e nos fazem esquecer todos os problemas que parecem não ter solução.

Ao meu orientador Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo, pela orientação, compreensão, amizade, sinceridade e pelos “puxões de orelha” sempre que necessários. Agradeço pela confiança depositada quando me deu a oportunidade de iniciar na pesquisa estando no segundo semestre da faculdade.

Aos professores, colegas e amigos do LaSOMI, em especial ao doutorando Guilherme, que me indicou para a bolsa de pesquisa e me ajudou desde o início do meu trabalho, me ensinando as técnicas de laboratório e metodologias de síntese, além de fazer todas as minhas análises de RMN.

Aos amigos sempre presentes, que me ajudaram sempre que precisei e souberam me entender nos momentos ruins.

Àqueles que não puderam estar presentes da maneira como eu desejava, mas que com certeza contribuíram muito para que eu conseguisse alcançar meus objetivos.

À CAPES e à FAPERGS pela bolsa concedida e apoio financeiro.

À todos que de alguma forma contribuíram para conclusão deste trabalho.

## RESUMO

Neste trabalho foi feita a síntese de uma coleção de isoxazóis 3,5-dissubstituídos a partir das respectivas  $\Delta^2$ -isoxazolininas usando a seqüência de reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar de óxidos de nitrilas seguido da reação de oxidação via  $MnO_2$ . A etapa inicial foi a preparação das oximas **2a-b** e **7a-e** a partir dos aldeídos **1a-b** e **6a-e**, respectivamente, as quais são as responsáveis pela formação *in situ* do óxido de nitrila na próxima etapa da rota sintética. A segunda etapa foi a construção do anel isoxazolina, por meio de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar, utilizando os estirenos **3a-c** e **8** como dipolarófilos, e as oximas **2a-b** e **7a-e** como geradores de compostos 1,3-dipolares. A reação de oxidação das isoxazolininas **4a-d** e **9a-d** para os isoxazóis **5a-d** e **10a-d** correspondentes introduz uma ligação dupla no anel, contribuindo para o aumento da planaridade e da conjugação molecular.

Os cicloadutos **10a-d** são importantes precursores para os fenóis **11a-d**. Após a reação de oxidação, procedeu-se à remoção do grupo protetor, com a formação dos respectivos fenóis **11a-d**.

Todos os compostos foram caracterizados através das técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ( $^1H$  RMN) e carbono 13 ( $^{13}C$  RMN).

Os intermediários contendo o anel isoxazol, são potenciais precursores sintéticos de novos materiais orgânicos.

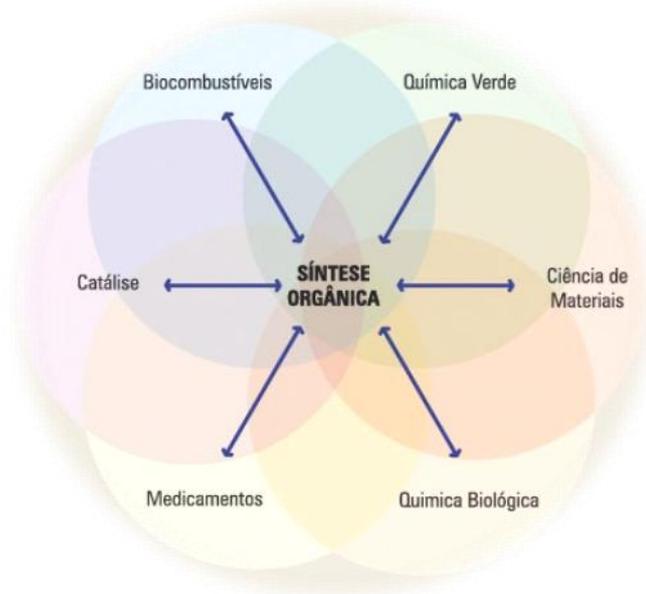
## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	6
1.1 A EVOLUÇÃO DA SÍNTESE ORGÂNICA.....	6
1.2 ISOXAZOLINAS E ISOXAZÓIS: IMPORTÂNCIA E APLICAÇÕES.....	7
1.3 MÉTODOS DE OBTENÇÃO .....	8
2. OBJETIVOS.....	10
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	11
3.1 APRESENTAÇÃO GENÉRICA.....	11
3.1.1 Preparação dos 3-alkil-5-arylisoaxazóis .....	11
3.1.2 Preparação dos 3,5-diarilisoaxazóis.....	12
3.2 SÍNTESE DAS OXIMAS.....	13
3.3 REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [3+2] 1,3-DIPOLAR.....	16
3.4 REAÇÃO DE OXIDAÇÃO .....	23
3.5 DESPROTEÇÃO.....	26
4. CONCLUSÕES.....	29
5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	30
5.1 SÍNTESE DAS ALDOXIMAS ALIFÁTICAS ( <b>2a-b</b> ).....	30
5.2 SÍNTESE DAS 3-ALKIL-5-ARILISOXAZOLINAS ( <b>4a-e</b> ).....	31
5.3 SÍNTESE DOS 3-ALKIL-5-ARILISOXAZÓIS ( <b>5a-d</b> ).....	32
5.4 SÍNTESE DAS FENILALDOXIMAS PARASSUBSTITUÍDAS ( <b>7a-e</b> ).....	33
5.5 SÍNTESE DAS 3,5-DIARILISOXAZOLINAS ( <b>9a-e</b> ).....	34
5.6 SÍNTESE DOS 3,5-DIARILISOXAZÓIS ( <b>10a-d</b> ).....	35
5.7 SÍNTESE DOS FENÓIS ( <b>11a-d</b> ).....	36
6. BIBLIOGRAFIA.....	38
APÊNDICES .....	40

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 A EVOLUÇÃO DA SÍNTESE ORGÂNICA

Até a década de 1950 o químico orgânico sintético desenvolvia basicamente três tipos de atividade: a elucidação estrutural de compostos naturais, a investigação de reações básicas e a preparação de novas substâncias químicas. Além do aperfeiçoamento dessas atividades pelo surgimento de técnicas de análise cada vez mais modernas, como a ressonância magnética nuclear, em decorrência da constante evolução dessa ciência e sua grande associação com a medicina, as ciências ambientais e de materiais e principalmente com a biologia, a síntese orgânica se tornou uma ferramenta indispensável para manutenção da vida conferindo-a um caráter ainda mais dinâmico e interdisciplinar.<sup>1</sup>



**Figura 1.** Interdisciplinaridade da síntese orgânica atual.<sup>2</sup>

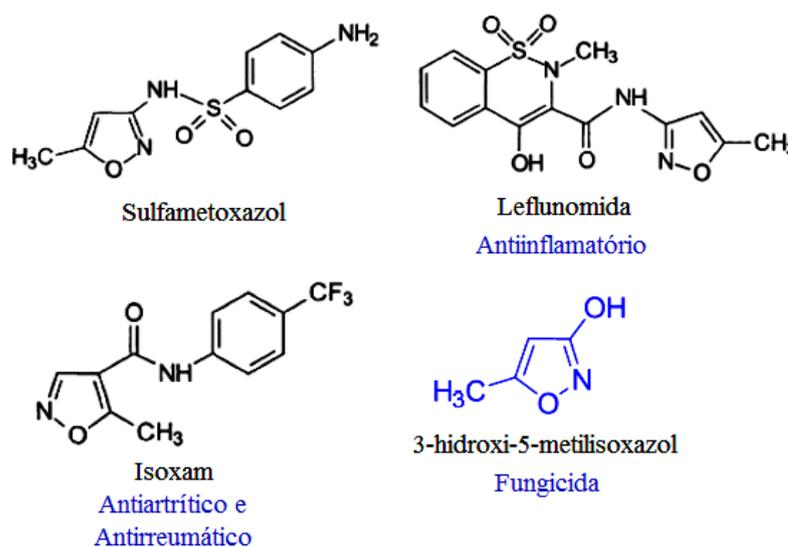
A preparação atual de moléculas com complexidade estrutural cada vez maior tornou-se uma realidade pelo desenvolvimento de novas metodologias de síntese, novas técnicas de laboratório e pelo planejamento estratégico a ser seguido para a execução do empreendimento sintético.

Dentro da filosofia de planejamento, o número de etapas de uma rota sintética é determinante para avaliar sua viabilidade, fator diretamente relacionado ao tempo, custo e quantidade de resíduos gerados.<sup>3</sup> Nesse sentido, para a síntese de moléculas complexas, as metodologias utilizadas devem promover as transformações desejadas de forma quimio, estereo e regioseletiva, evitando eventuais etapas de separação de subprodutos indesejáveis.

Mesmo com excepcionais rendimentos de 90% em todas as etapas, a perda de massa é um problema inerente a uma rota sintética linear muito longa.<sup>4</sup> Neste sentido, o presente trabalho utilizou uma rota sintética com poucas etapas, tendo em vista que os produtos sintetizados são intermediários na preparação de moléculas mais complexas com potencial aplicação em diversas áreas da química orgânica.

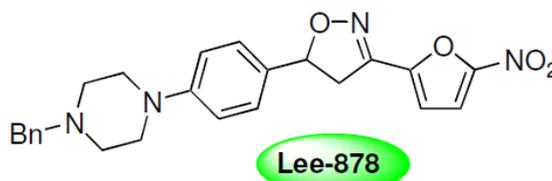
## 1.2 ISOXAZOLINAS E ISOXAZÓIS: IMPORTÂNCIA E APLICAÇÕES

Isoxazolininas e isoxazóis são importantes heterociclos de cinco átomos presentes em muitos produtos biológicos e tecnológicos. Esses compostos “primos” mostram ampla atividade no campo da química medicinal, na área de agroquímicos<sup>5</sup>, de materiais, em síntese orgânica, bem como, na preparação de materiais líquido-cristalinos.<sup>6</sup>



**Figura 2.** Algumas aplicações de isozaxóis.

Estas estruturas estão presentes em muitas drogas antiinflamatórias e antibacterianas.<sup>7</sup> Por exemplo, Lee-878 é um potente inibidor de atividade contra *M. tuberculosis*.<sup>8</sup>



**Figura 3.** Nitrofuranyl isoxazolinina Lee-878.

Além disso, estes compostos têm várias funcionalidades úteis sinteticamente, mascarados nos anéis. Estas funcionalidades podem ser evidenciadas através da ruptura do

anel que dá acesso fácil a uma variedade de derivados de cadeia aberta que são diferentemente funcionalizados.<sup>9</sup>

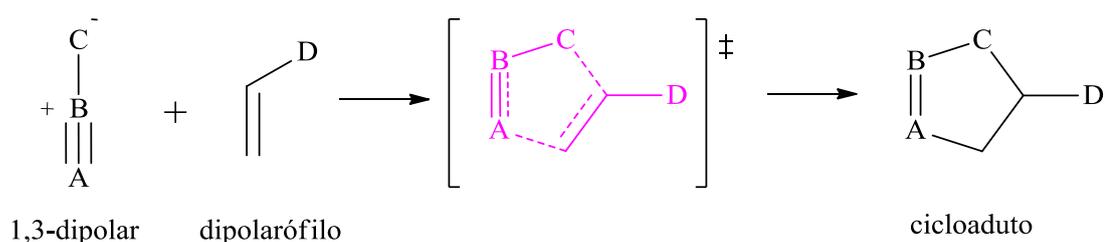
### 1.3 MÉTODOS DE OBTENÇÃO

Do ponto de vista sintético existem várias formas de preparação de isoxazóis dissusbtituídos. Condensação de compostos 1,3-dicarbonílicos com hidroxilamina,<sup>10</sup> adição de Michael de cloridrato de hidroxilamina a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (chalconas) seguido de ciclização,<sup>11</sup> são alguns exemplos.

O uso de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar de óxidos de nitrila e alcinos constitui uma importante alternativa para a preparação de isoxazóis em solução ou por síntese combinatória em suportes sólidos.<sup>12</sup> Apesar de sua importância, muitos óxidos de nitrila reagem com alcinos, com algumas exceções, geralmente levando a uma mistura dos dois regioisômeros, e consequentemente, reduzindo os rendimentos e os produtos isolados.

A síntese desses compostos também pode ser feita através da cicloadição [3+2] 1,3-dipolar de óxidos de nitrila e alcenos para produção das isoxazolininas com sua posterior oxidação para a formação do respectivo isoxazol, metodologia utilizada durante a realização deste trabalho.

As reações de cicloadição são um tipo de reação pericíclica, onde a junção de dois sistemas  $\pi$  leva a formação de duas novas ligações  $\sigma$ . Quando as reações são concertadas, não há formação de intermediários, um único estado de transição está envolvido<sup>13</sup> (Figura 4).

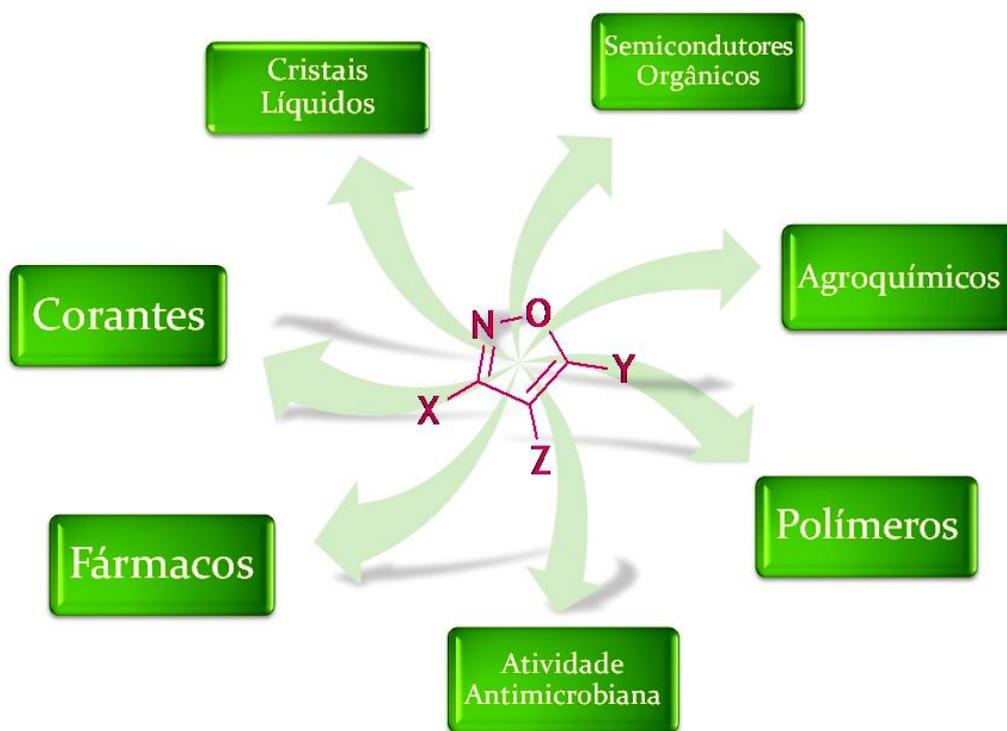


**Figura 4.** Exemplo genérico de uma cicloadição mostrando o estado de transição cíclico.

Os óxidos de nitrila que são usados como espécies 1,3-dipolar nas reações de cicloadição para a síntese de isoxazolininas podem ser obtidos a partir de dois métodos: desidrogenação oxidativa de oximas e da desidratação de nitrocompostos. Devido a sua instabilidade, os óxidos de nitrila são frequentemente gerados *in situ* no meio reacional.

A oxidação das isoxazolininas a isoxazóis leva à remoção de dois hidrogênios do heterociclo, aumentando a planaridade desses compostos e sua conjugação eletrônica.

A síntese de moléculas com potencial aplicação em diversas áreas da química orgânica leva em consideração os grupamentos laterais das espécies envolvidas na cicloadição. Os intermediários contendo o anel isoxazol com grupos laterais reativos possibilitam uma variedade de transformações em suas estruturas, possibilitando a síntese de novos materiais.

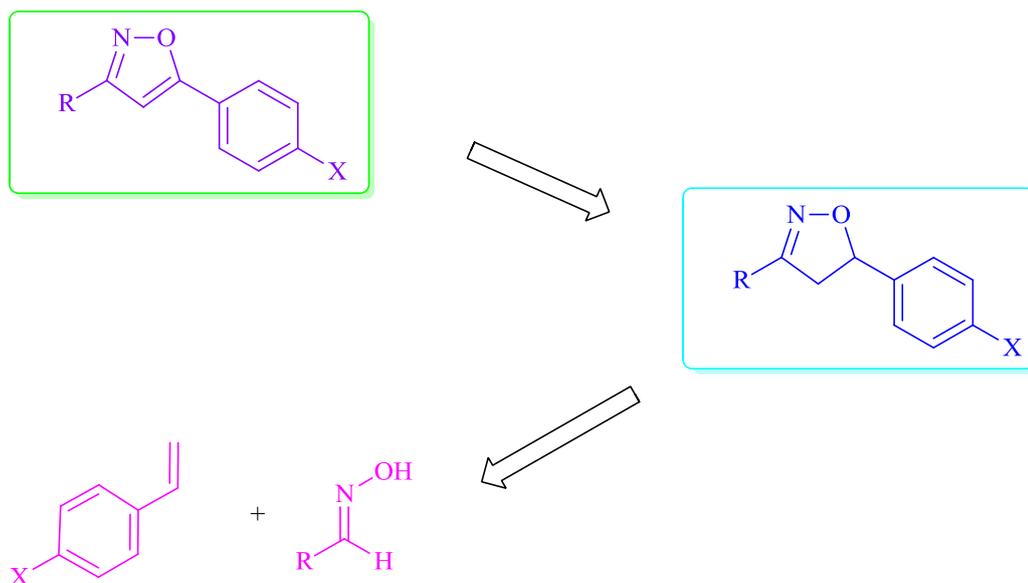


**Figura 5.** Potenciais aplicações dos compostos contendo o anel isoxazol.

Pensando nisso, este trabalho descreve a síntese de uma variedade de compostos contendo como núcleo o anel isoxazol, as reações envolvidas nesse processo e a caracterização de todos os produtos.

## 2. OBJETIVOS

Sintetizar dois grupos de moléculas contendo como núcleo o anel isoxazol e grupamentos laterais reativos, utilizando-se duas metodologias clássicas de síntese orgânica, a saber: a reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar de óxidos de nitrila e alcenos, seguida da reação de oxidação mediada pelo dióxido de manganês.



**Esquema 1.** Análise retrossintética para obtenção dos isoxazóis.

Possibilitar a derivação abrangente desses intermediários, pela presença dos grupos reativos, levando a novos materiais com possível aplicação em outras áreas da síntese orgânica.

Caracterizar todos os produtos obtidos através de técnicas espectroscópicas.

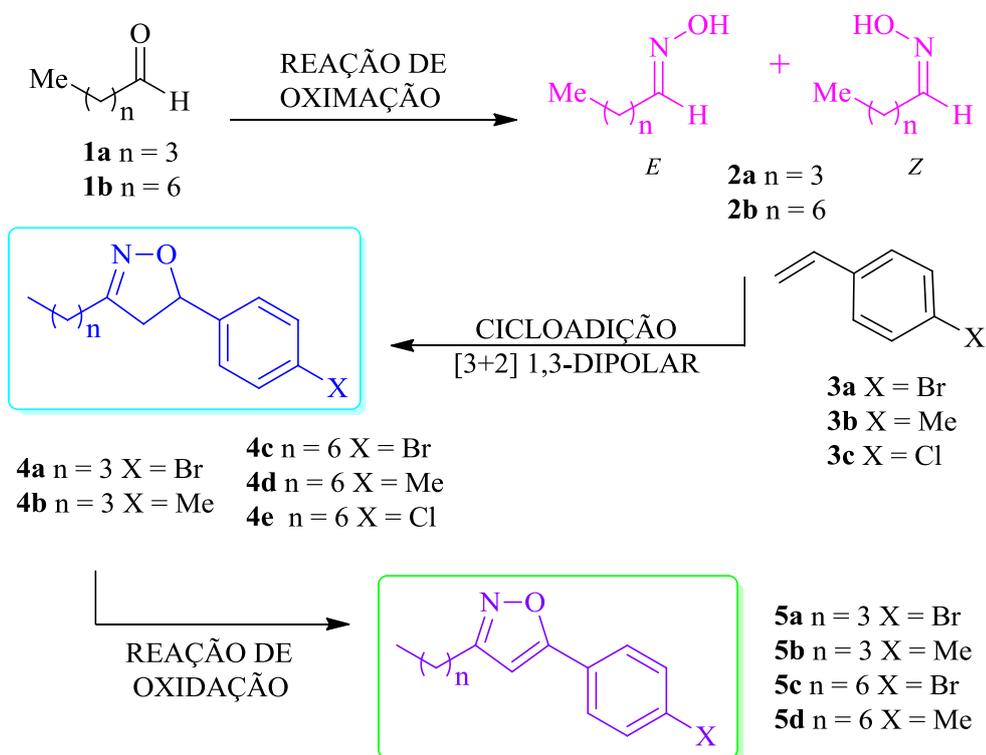
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 APRESENTAÇÃO GENÉRICA

##### 3.1.1 Preparação dos 3-alkil-5-arylsoxazóis

A estratégia para a síntese do primeiro grupo de isoxazóis 3,5-dissubstituídos é esboçada no Esquema 2. A etapa inicial é a preparação das oximas alifáticas **2a-b** a partir dos aldeídos **1a-b**, as quais são as responsáveis pela formação *in situ* do óxido de nitrila na próxima etapa da rota sintética. A segunda etapa é a construção do anel isoxazolina, por meio de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar, utilizando os estirenos **3a-c** como dipolarófilos, e as oximas alifáticas **2a-b** como geradores de compostos 1,3-dipolares.

A reação de oxidação das isoxazolininas **4a-e** para os isoxazóis **5a-d** correspondentes introduz uma ligação dupla no anel, contribuindo para o aumento da planaridade e da conjugação molecular.

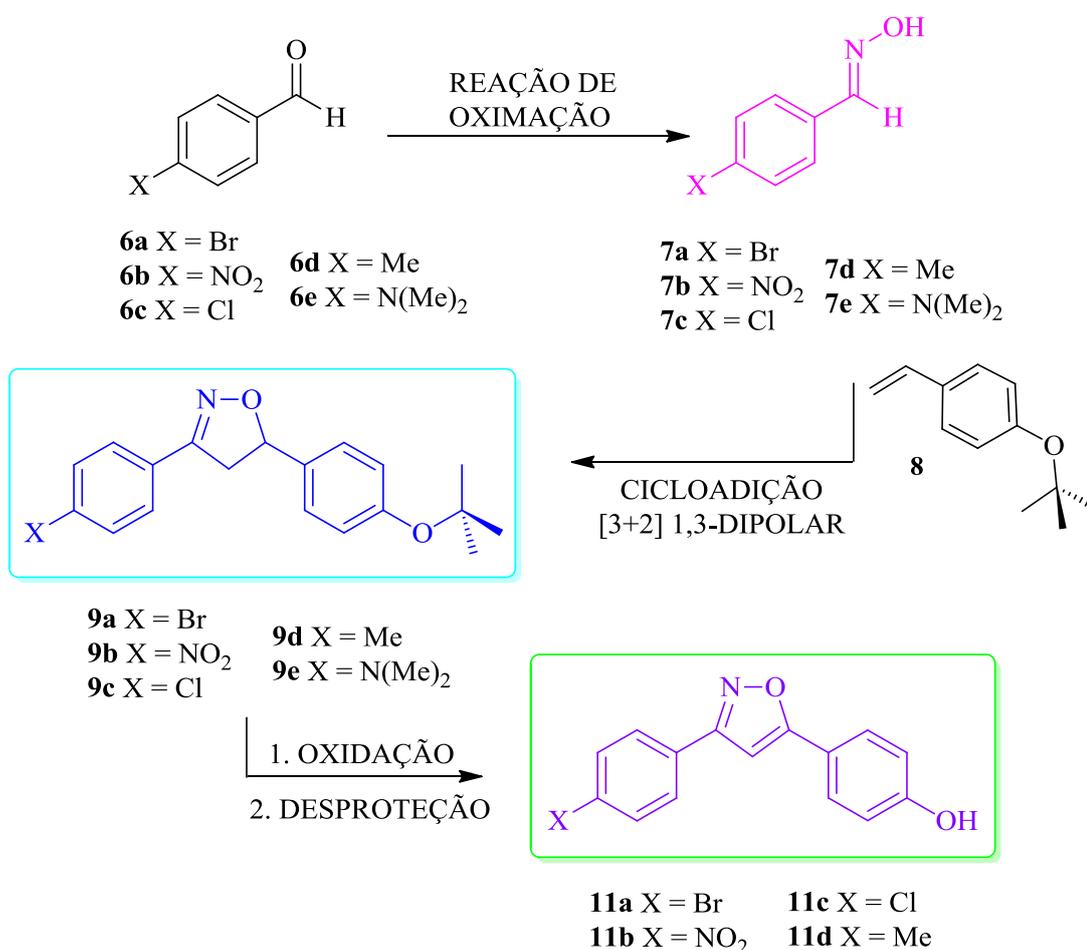


**Esquema 2.** Esquema geral da rota sintética para a síntese dos 3-alkil-5-arylsoxazóis.

### 3.1.2 Preparação dos 3,5-diarilisoaxazóis

O segundo grupo de isoaxazóis 3,5-dissubstituídos é obtido através da reação de cicloadição entre as oximas aromáticas **7a-e** e o dipolarófilo **8**, com posterior oxidação das isoaxazolininas geradas.

Os cicloadutos **9a-e** são importantes precursores para os fenóis **11a-d**. Após a reação de oxidação, procedeu-se à remoção do grupo protetor, utilizando-se catálise ácida, com a formação dos respectivos fenóis **11a-d** (Esquema 3).

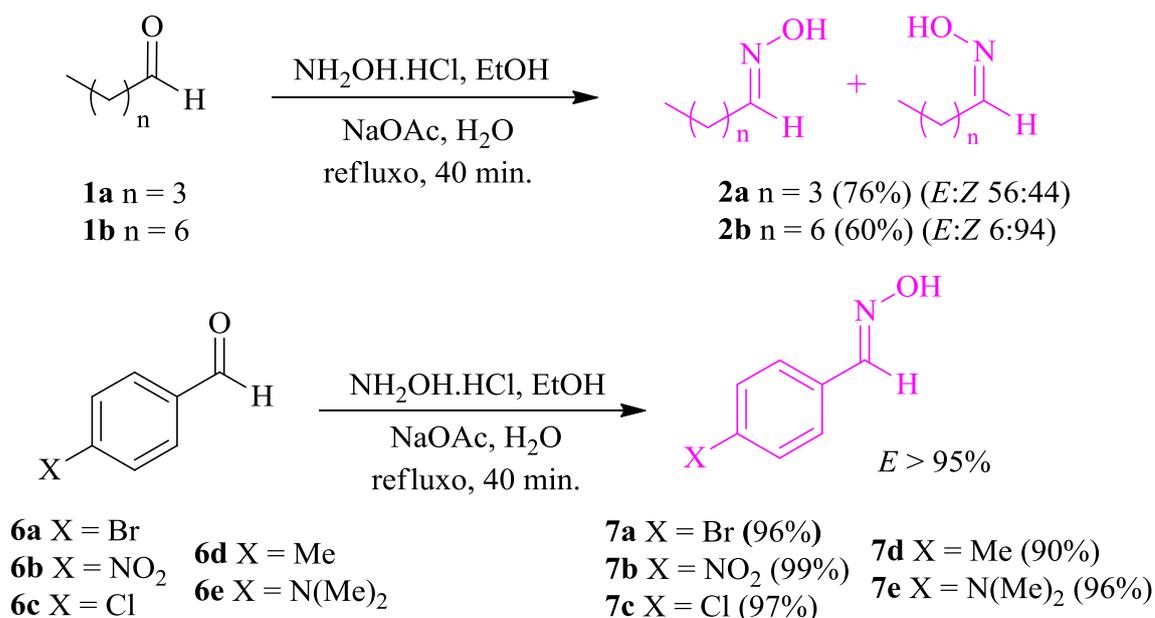


**Esquema 3.** Esquema geral da rota sintética para síntese dos 3,5-diarilisoaxazóis.

A presença dos grupos terminais reativos nos compostos sintetizados possibilita a realização de reações de alquilação, esterificação e reação de Sonogashira e Suzuki dos intermediários **10a-d** e **5a-d**, por exemplo, sendo esses intermediários precursores para a formação de compostos orgânicos na forma de fitas moleculares com potencial aplicativo na área de cristal líquido e de materiais orgânicos eletrônicos – MOE.<sup>14</sup>

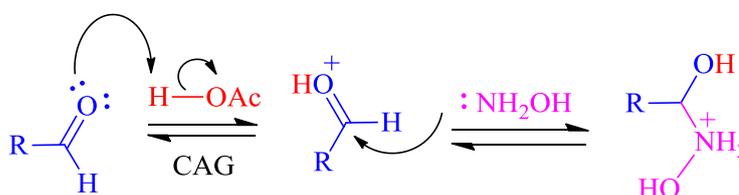
## 3.2 SÍNTESE DAS OXIMAS

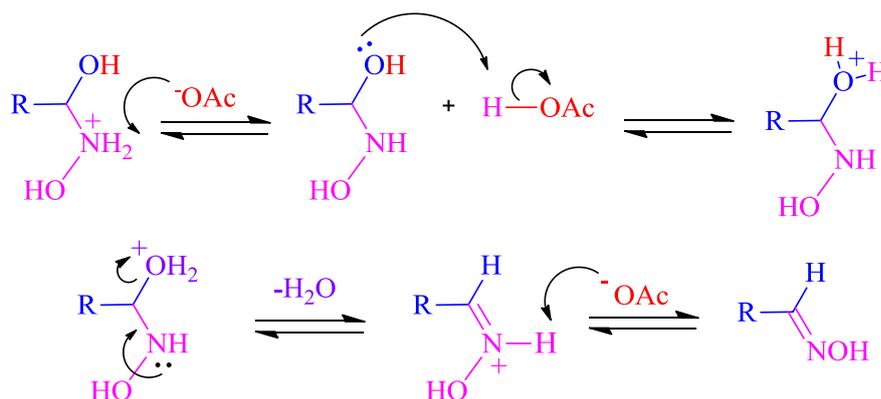
O Esquema 4 mostra a preparação das oximas alifáticas **2a-b** e aromáticas **7a-e** a partir dos aldeídos **1a-b** e **6a-e**, respectivamente. Estes compostos serão os responsáveis pela formação *in situ* do óxido de nitrila na próxima etapa da rota sintética, etapa chave na construção do anel heterocíclico.



**Esquema 4.** Preparação das oximas.

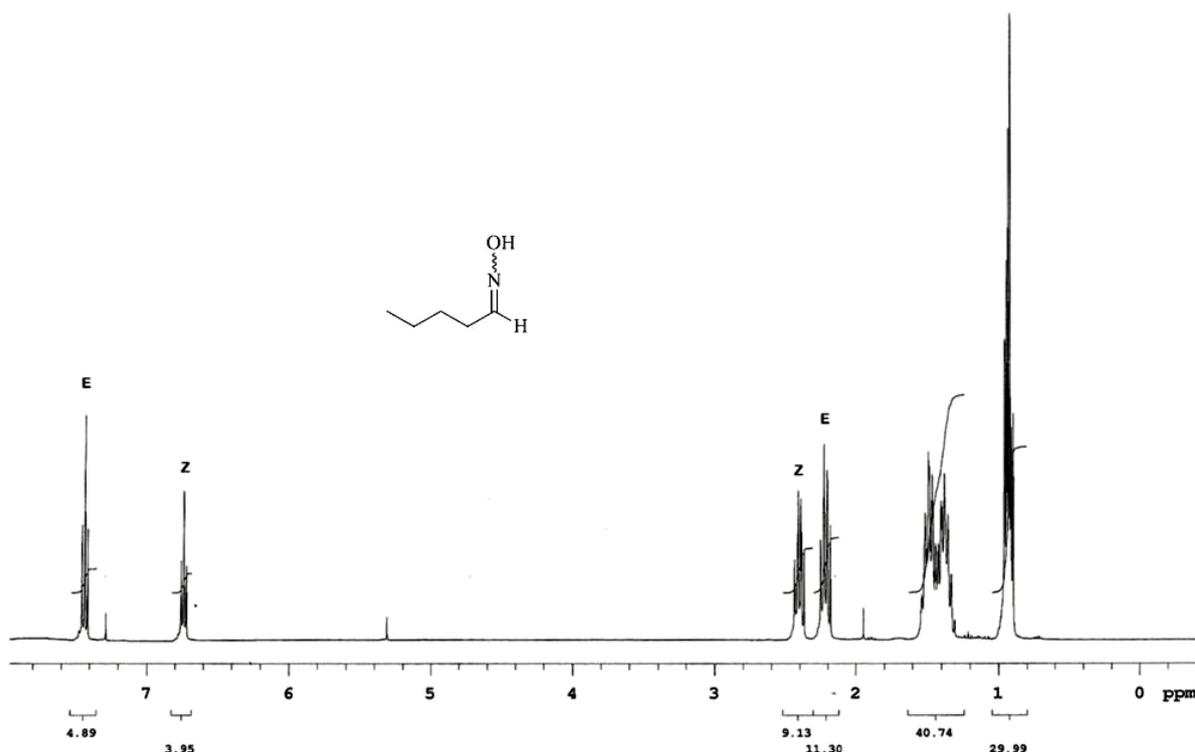
As oximas são obtidas através da reação de adição nucleofílica da hidroxilamina à aldeídos. Primeiramente, o acetato de sódio e o cloridrato de hidroxilamina reagem liberando a hidroxilamina e formando ácido acético, que será o responsável pela ativação do carbono carbonílico do aldeído pela protonação do oxigênio, levando ao ataque nucleofílico do nitrogênio da hidroxilamina. Após uma troca protônica, a hidroxila protonada sai como água levando a formação da ligação dupla entre o carbono e o nitrogênio, deixando-o novamente com uma carga positiva. A desprotonação no nitrogênio é feita pelo ânion acetato, regenerando o ácido e levando a formação das oximas *E* e *Z* (Figura 6).





**Figura 6.** Mecanismo de formação da oxima.

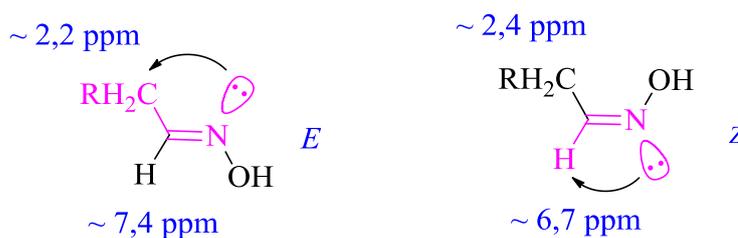
A estereoquímica dos produtos e sua distribuição com relação aos dois isômeros podem ser determinadas através do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ( $^1\text{H}$  RMN), a partir dos deslocamentos químicos dos hidrogênios imínicos ( $\text{RCH}=\text{NOH}$ ) e das suas integrais relativas, respectivamente. O espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto **2a** é apresentado na Figura 7.



**Figura 7:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **2a**.

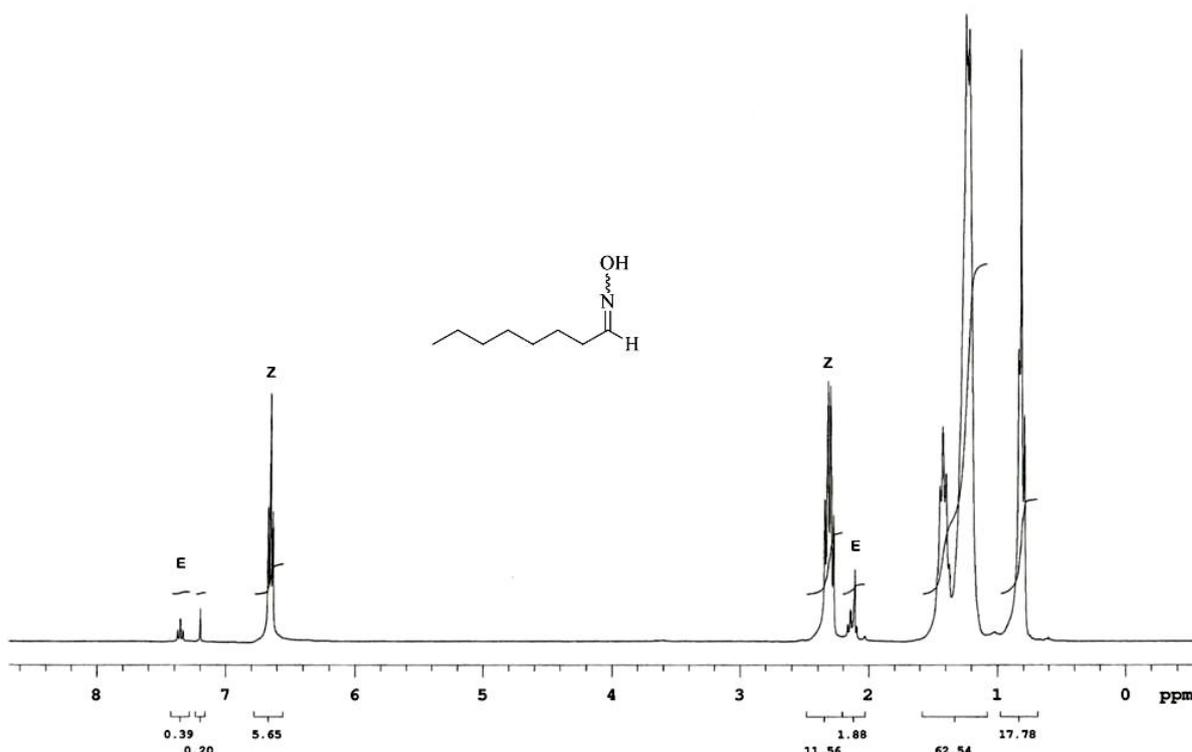
As atribuições foram feitas de acordo com os estudos do efeito do par de elétrons isolados do nitrogênio discutidos na literatura.<sup>15</sup> O sinal na forma de tripleto do hidrogênio imínico do isômero Z apresenta deslocamento químico em campo mais alto do que o isômero

*E*, devido à blindagem que os pares de elétrons do nitrogênio conferem ao hidrogênio em questão. Além disso, através das integrais relativas dos dois sinais é obtida a proporção de cada uma das estruturas (*E*:*Z* 56:44). A proporção obtida entre os dois isômeros é a mesma apresentada na literatura.<sup>16</sup> Na região de 2,3 ppm também aparecem dois sinais que são atribuídos aos isômeros *Z* e *E*. O efeito de blindagem nos hidrogênios  $\alpha$ -imínicos é contrário ao que acontece com o hidrogênio imínico. Na Figura 8 está representado este efeito com relação aos dois isômeros.



**Figura 8.** Efeito de blindagem do par de elétrons isolado do nitrogênio.

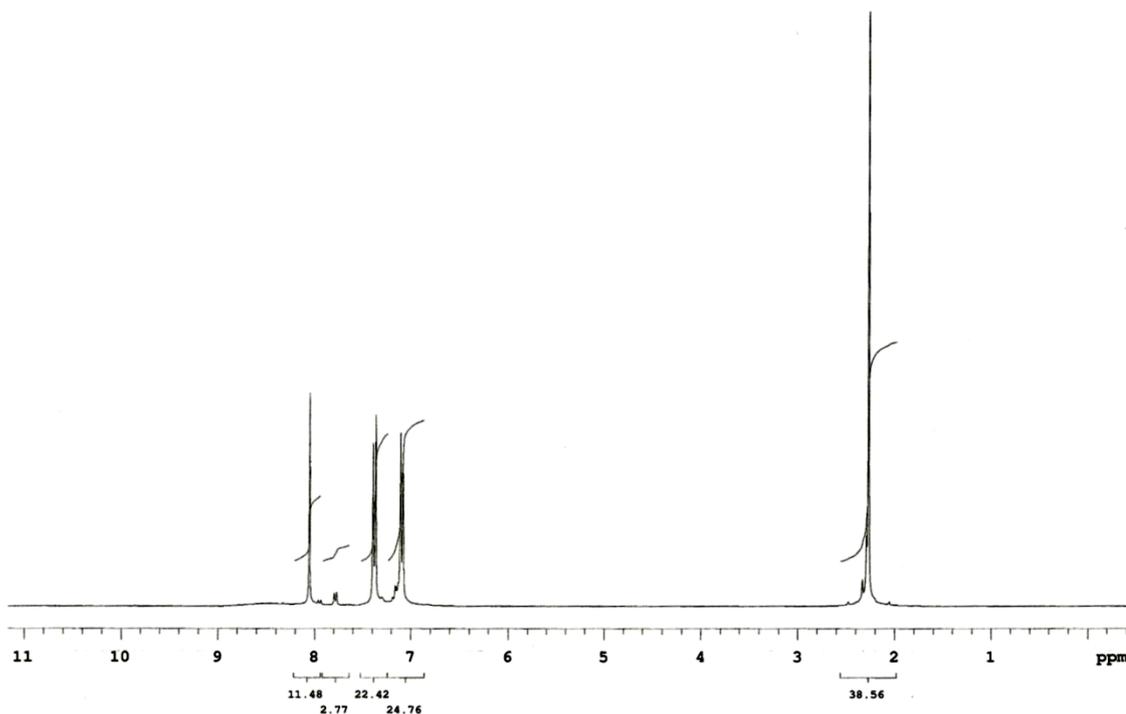
O isômero *E* é formado em maior proporção na maioria dos casos, exceto para o composto **2b** que apresentou um comportamento diferenciado (Figura 9), onde o produto com configuração *Z* é formado com 94% de preferência.



**Figura 9.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **2b**.

Existem precedentes na literatura que mostram a inversão na proporção *E:Z* dependendo das condições reacionais.<sup>17</sup>

Nas oximas aromáticas a diferença de energia entre os dois isômeros é maior do que no caso das alifáticas, levando a uma preferência quase que exclusiva pelo composto com estereoquímica *E* (maior que 95%). O espectro de <sup>1</sup>H RMN do composto **7d** é apresentado na Figura 10.



**Figura 10.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **7d**.

Observa-se um sinal em 8,1 ppm relativo ao hidrogênio imínico da oxima *E*. O sinal da respectiva oxima *Z* está sobreposto ao dubleto que aparece em 7,1 ppm. Desta forma a porcentagem do isômero *Z* foi determinada pelo sinal na forma de dubleto em 7,8 ppm, considerando as áreas de integração relativas. Para o composto **7d** encontrou-se 11% do isômero *Z*.

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

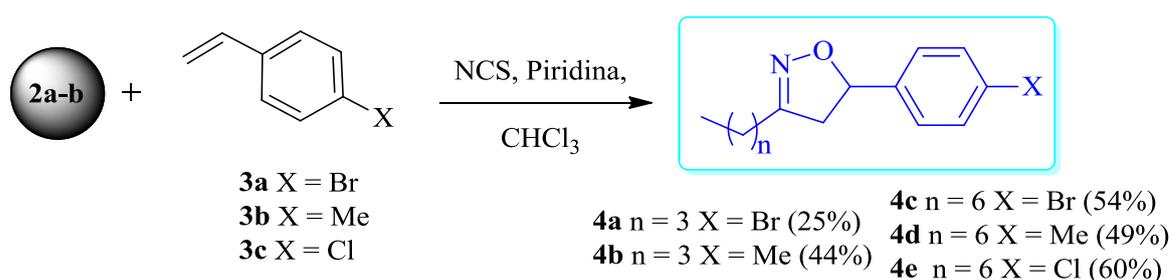
Esta é a etapa chave da rota sintética, onde acontece a construção do anel heterocíclico, por meio de uma metodologia comumente utilizada na síntese de compostos heterocíclicos de cinco átomos que apresentam atividade biológica.<sup>18</sup> As propriedades que o heteroanel proporciona são de interesse para obtenção de intermediários que possam ter aplicação em diferentes áreas da síntese orgânica. Uma das características é a sua anisotropia eletrônica,

que é consequência da diferença de eletronegatividade entre os átomos do anel, gerando uma nuvem eletrônica não uniforme na estrutura. Essa polarizabilidade anisotrópica é uma das características necessárias para indução de mesofases, para as propriedades de transporte de elétrons e buracos, para OLEDs, etc. A reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar é feita através de um composto gerador da espécie 1,3-dipolar e um dipolarófilo.

Neste trabalho foram utilizados como compostos geradores do óxido de nitrila (espécie 1,3-dipolar) as oximas **2a-b** e **7a-e** e os estirenos parassubstituídos **3a-c** e **8** como dipolarófilos. As isoxazolininas foram divididas em dois grupos, um contendo diferentes grupos na parte proveniente do estireno e o outro variando os grupos das 4-benzaldeidoximas substituídas. A ideia de variar os substituintes do estireno e das benzaldeidoximas vem com o objetivo de se obter um grupo de moléculas que possam ser modificadas de acordo com a finalidade desejada.

No Esquema 5 é apresentada a síntese das 3-alkil-5-arylisoaxazolininas **4a-e** obtidas da reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar como descrito no parágrafo anterior.

Nesta reação de cicloadição é necessária a presença da espécie reativa óxido de nitrila que é gerada *in situ* pela ação do oxidante presente no meio reacional. Desta forma, a *N*-clorossuccinimida converte as oximas **2a-b** nas correspondentes cloroximas, que sob ação da base transformam-se nos respectivos óxidos de nitrila.<sup>19</sup> É importante salientar que o óxido de nitrila e a cloroxima estão em equilíbrio, sendo este deslocado a favor da cloroxima (ver Figura 12A).

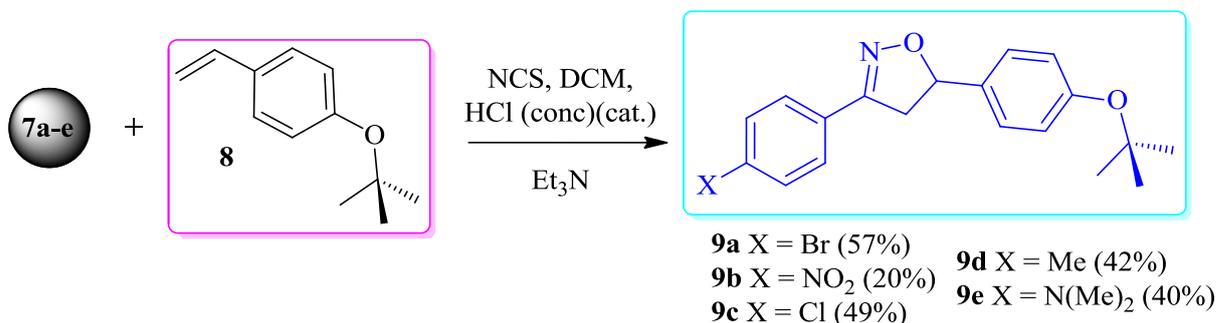


**Esquema 5.** Síntese das 3-alkil-5-arylisoaxazolininas.

Os intermediários do Esquema 5 contendo halogênios podem ser modificados por reações de acoplamento de Sonogashira e Suzuki, por exemplo.

A preparação das isoxazolininas 3,5-diarilisoaxazolininas é descrita no Esquema 6. Para este grupo selecionou-se um derivado de estireno **8** com um substituinte *terc*-butoxila na

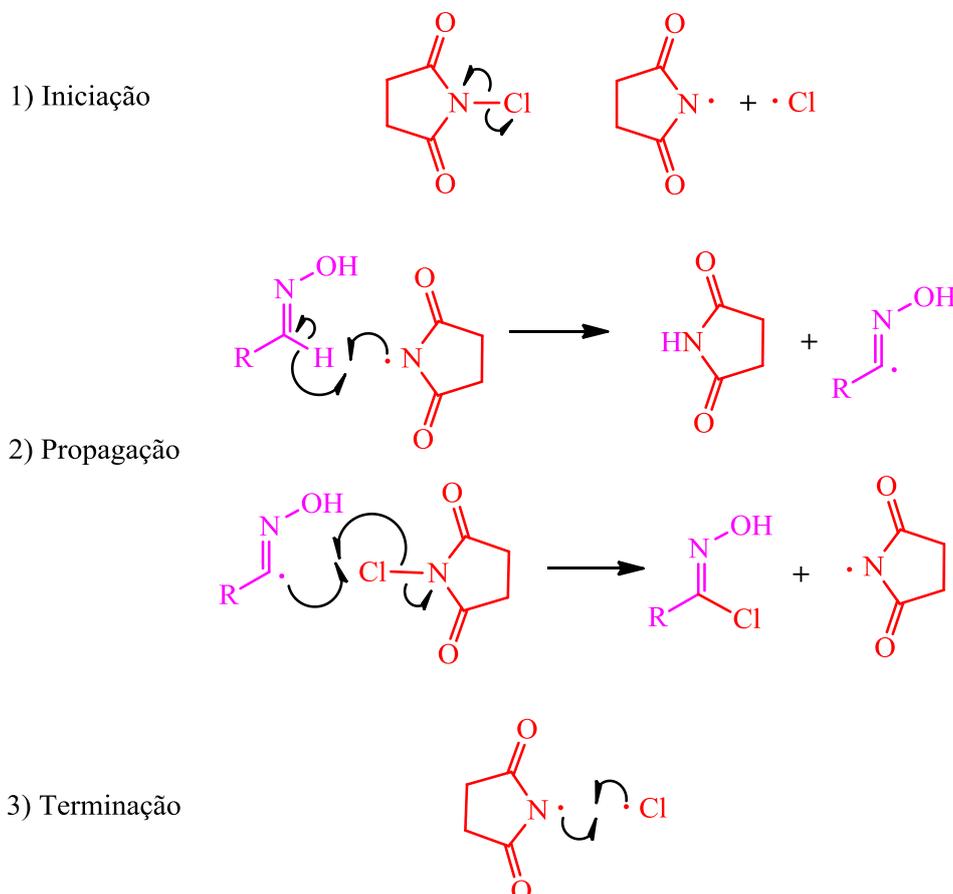
posição 4 do anel benzênico. A reação de cicloadição para este grupo foi feita através de uma modificação experimental original seguindo o procedimento de Liu.<sup>20</sup>



**Esquema 6.** Síntese das 3,5-diarilisoxazolinas.

No segundo grupo, além das reações de acoplamento com os intermediários contendo halogênios, são possíveis reações de redução do grupo nitro à aminas primárias e reações de oxidação do grupo metila à ácidos carboxílicos, por exemplo. Além disso, após a remoção do grupo protetor dessas moléculas, os fenóis resultantes podem ser alquilados ou esterificados.

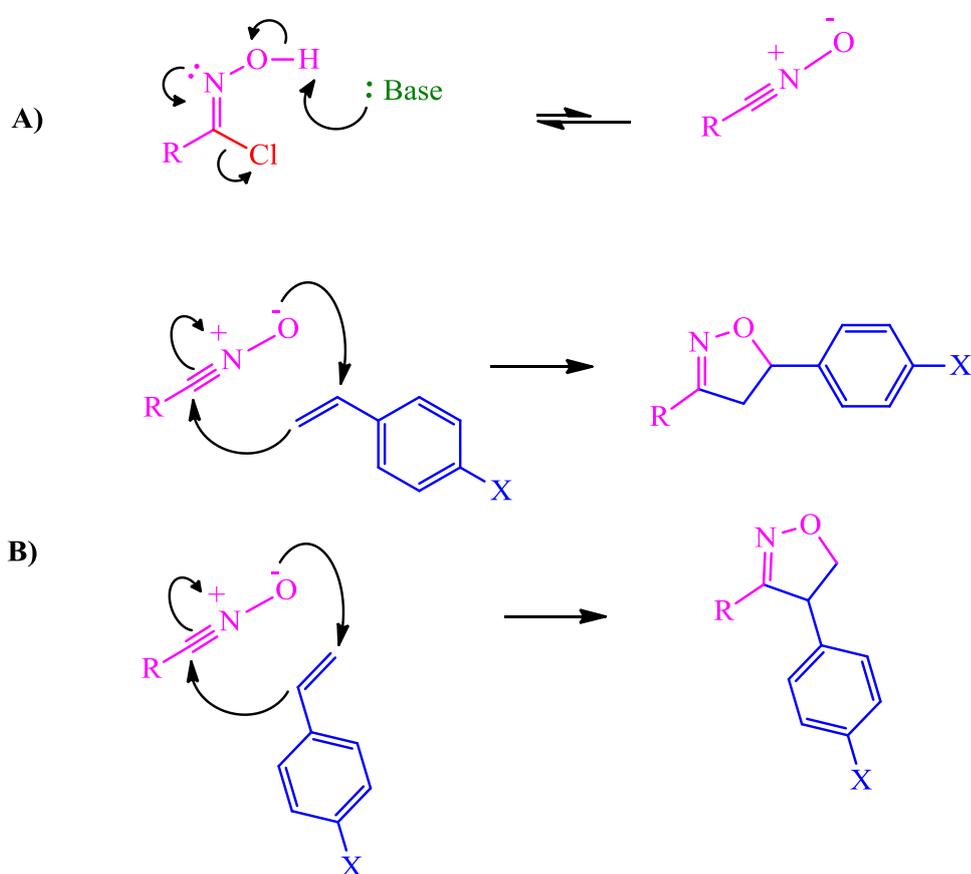
Um provável mecanismo radicalar é proposto na preparação do precursor cloreto de ácido hidroxímico necessário para a formação do óxido de nitrila é mostrado na Figura 11.



**Figura 11.** Mecanismo provável de formação da cloroxima.

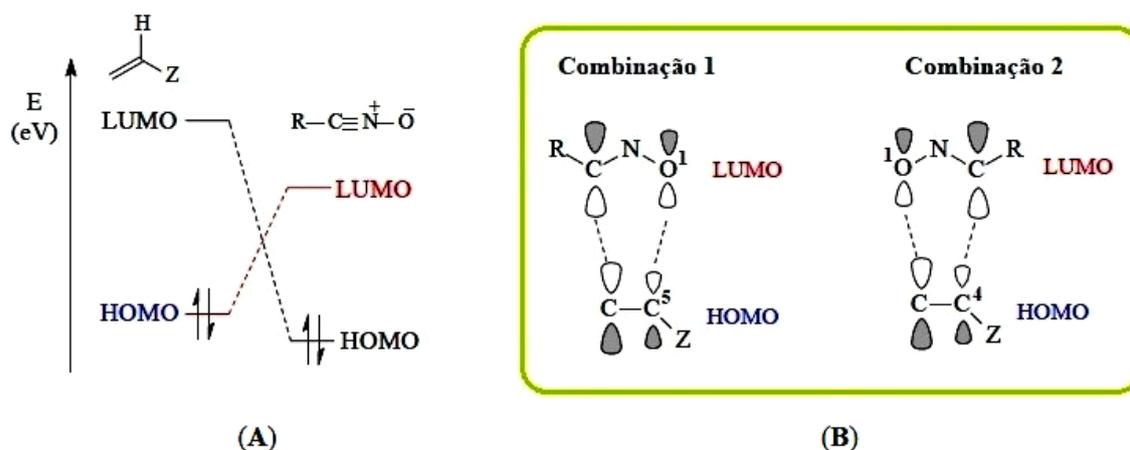
Na etapa de iniciação ocorre a cisão homolítica da *N*-clorossuccinimida gerando os radicais cloro e succinimida. Na etapa de propagação, o hidrogênio imínico da aldoxima é removido homoliticamente pela succinimida, gerando um radical aldoxima que irá reagir com a *N*-clorossuccinimida em excesso formando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

Após a formação da cloroxima, a base desprotona a hidroxila induzindo a eliminação do halogênio na forma de sal de amônio, levando a um equilíbrio entre a cloroxima e o óxido de nitrila. A Figura 12 mostra o equilíbrio entre as duas espécies e a reação do óxido de nitrila com o estireno por cicloadição [3+2] 1,3-dipolar para gerar as isoxazolininas dissubstituídas.



**Figura 12.** A) Equilíbrio entre a cloroxima e o óxido de nitrila. B) Reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar.

As interações possíveis entre dipolo e dipolarófilo dependem das energias relativas dos orbitais de fronteira e da magnitude dos coeficientes de Fukui de cada composto. A Figura 13 mostra um diagrama com a diferença de energia entre o HOMO e o LUMO das espécies e as suas possíveis combinações. Aquela combinação que tiver a menor diferença de energia será a mais favorável.

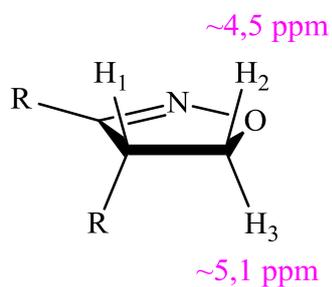


**Figura 13:** (A): Cicloadição 1,3-dipolar controlada pelo HOMO do dipolarófilo e LUMO do composto 1,3-dipolar. (B): Combinação para formação dos isômeros 3,5 e 3,4-dissubstituídos.

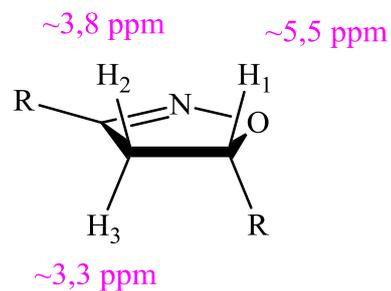
Através do diagrama observa-se que a combinação predominante é aquela que acontece entre o LUMO do dipolo e o HOMO do dipolarófilo. Dentro deste contexto são possíveis mais duas combinações entre o dipolo e o dipolarófilo (Figura 13B), agora dependendo da disposição espacial do dipolarófilo ao se aproximar do óxido de nitrila, podendo levar a formação do regioisômero 3,5 ou 3,4-dissubstituído. A melhor combinação é aquela em que os coeficientes de Fukui são proporcionais, nesse sentido, a combinação 1 é predominante, além da aproximação favorecida do dipolarófilo no estado de transição pelo arranjo *anti* dos substituintes. Assim, o isômero 3,4-dissubstituído será formado quando houver interação entre o HOMO do dipolo e o LUMO do dipolarófilo, sendo essa interação resultante da similaridade entre as diferenças de energia dos orbitais de fronteira das duas espécies envolvidas, possibilitando à outra combinação.

A espectroscopia de RMN é utilizada para detectar a formação do heterociclo, analisando os deslocamentos químicos dos hidrogênios do anel. Geralmente, os hidrogênios metilênicos diastereotópicos apresentam um padrão de multiplicidade na forma de duplo dubleto. As constantes de acoplamento e a posição relativa dos sinais são usadas como referência para a definição da regioquímica das  $\Delta^2$ -isoxazolinias. Os derivados 3,5-dissubstituídos isoxazolínicos apresentam dois conjunto de sinais para os hidrogênios diastereotópicos localizados próximo a 3,3 ppm e 3,8 ppm, enquanto que o isômero 3,4-apresenta os dois sinais em aproximadamente 4,5 ppm e 5,10 ppm, como exemplificado na Figura 14.

Isômero 3,4-dissubstituído

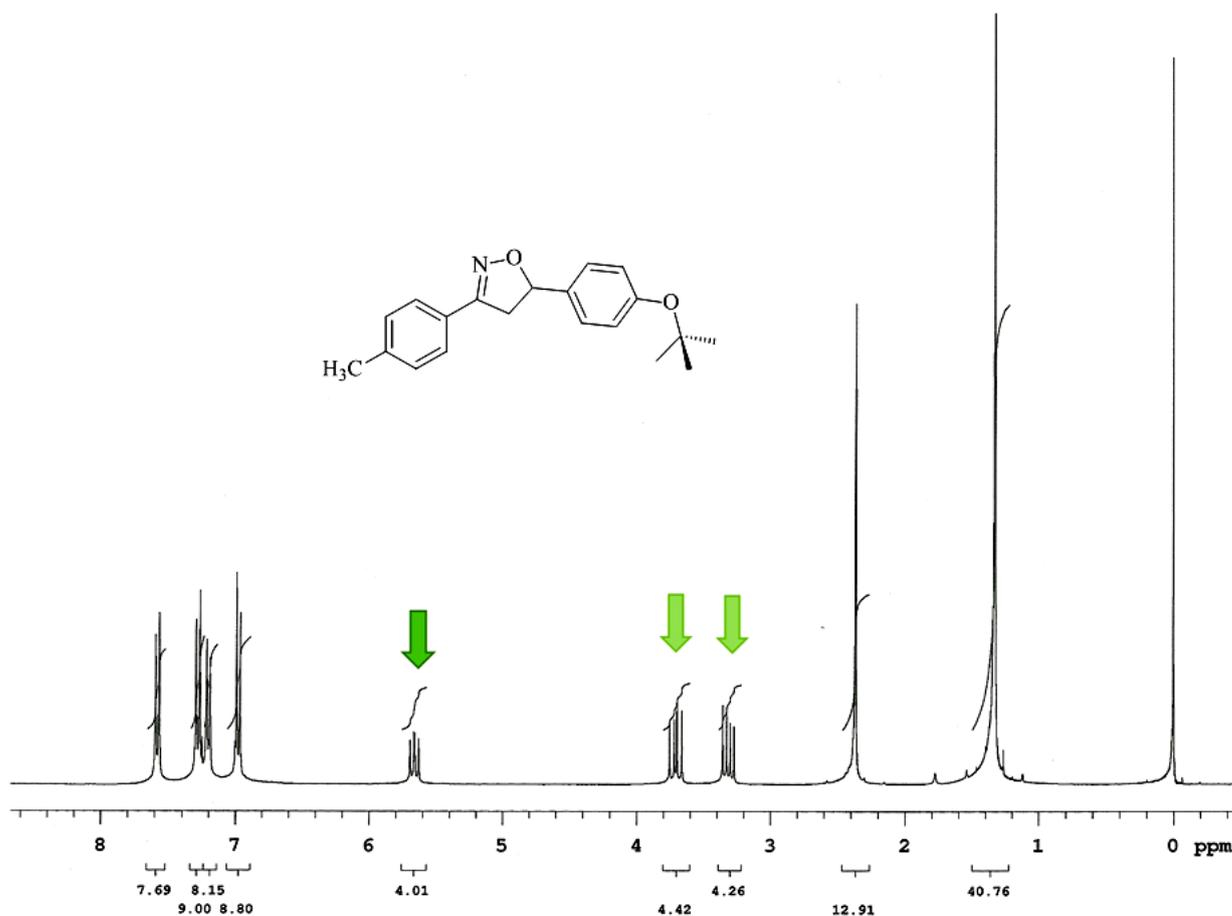


Isômero 3,5-dissubstituído



**Figura 14.** Deslocamentos químicos dos hidrogênios diastereotópicos dos isômeros 3,4 e 3,5-dissubstituídos.

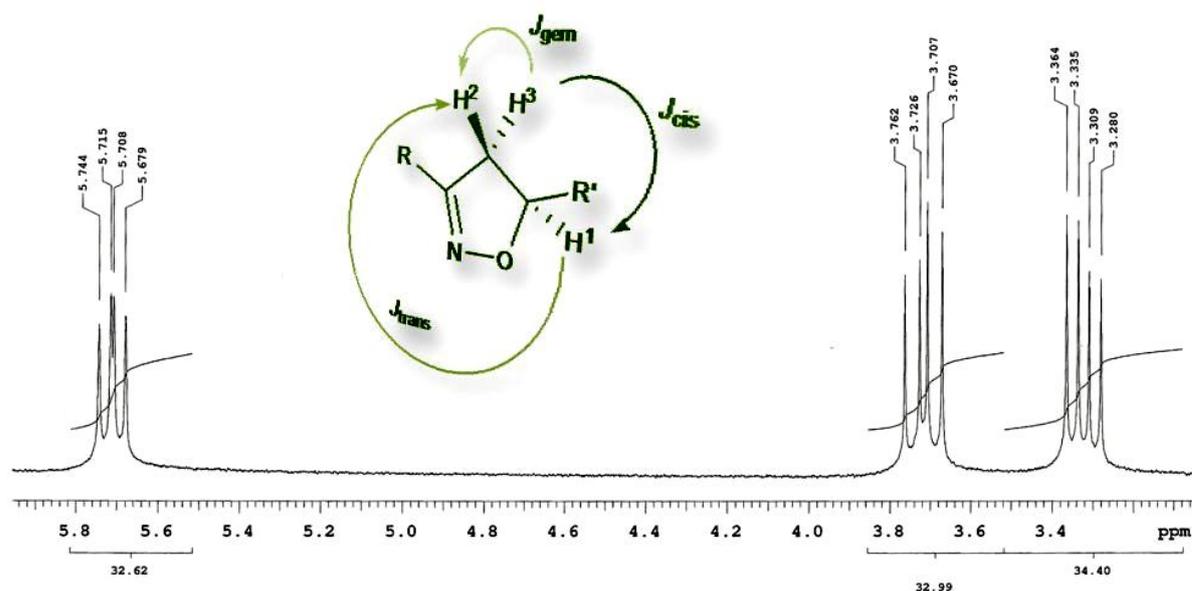
Na Figura 15 é apresentado o espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto **9d**, com destaque para o padrão dos sinais indicados pelas setas, os quais confirmam a formação do ciclo e a exclusividade no regioisômero 3,5-dissubstituído.



**Figura 15.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **9d**.

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto **9d** são observados três conjuntos de duplos dubletos na região de 3,33 ppm (1H), 3,72 ppm (1H) e 5,65 ppm (1H). Os valores obtidos estão de acordo com a Figura 14 para compostos 3,5-dissubstituídos.

A análise das constantes de acoplamento é importante para atribuição correta dos sinais. Nas isoxazolininas a ordem dos valores segue a tendência  $J_{gem} > J_{cis} > J_{trans}$ . Assim, a Figura 16 apresenta uma parte expandida do espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto **9c**. A partir dos dados pode-se calcular as constantes de acoplamento, cujos valores encontrados foram  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{cis} = 11,1$  Hz e  $J_{trans} = 8,7$  Hz, de acordo com o previsto na literatura.<sup>6</sup>

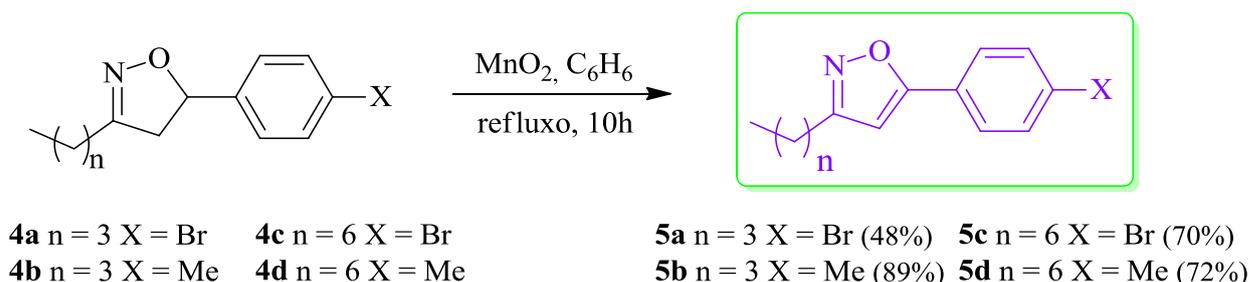


**Figura 16.** Espectro ampliado na região dos sinais dos hidrogênios do anel do composto **9c**.

A diferença entre os valores é devido à interação dos orbitais de cada um dos hidrogênios diastereotópicos, sendo mínima quando eles estão posicionados perpendicularmente ao hidrogênio vizinho, e máxima quando estão a  $0^\circ$  ou a  $180^\circ$ .<sup>21</sup> Como o anel isoxazolinina é um heterociclo de cinco membros, o  $\text{H}_1$  terá um ângulo diedro de aproximadamente  $109^\circ$  com  $\text{H}_2$  e de aproximadamente  $0^\circ$  com  $\text{H}_3$ , logo, terá um maior acoplamento com  $\text{H}_3$ . Considerando que o acoplamento geminal é o maior, pode-se atribuir corretamente os sinais dos respectivos hidrogênios. Sendo em 3,71 ppm o hidrogênio *cis* ( $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{cis} = 11,1$  Hz) e em 3,32 ppm o *trans* ( $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{trans} = 8,7$  Hz).

### 3.4 REAÇÃO DE OXIDAÇÃO

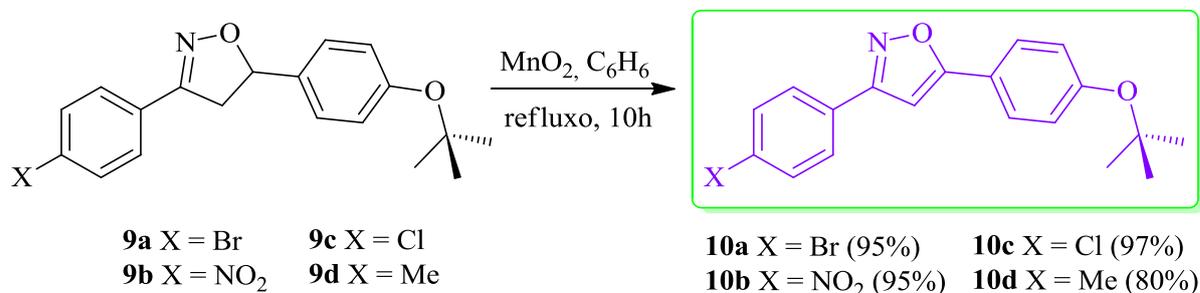
A reação de oxidação das isoxazolininas consiste na retirada de dois hidrogênios do anel, introduzindo nele uma ligação dupla, o que contribui para o aumento da planaridade e da conjugação molecular. Neste trabalho optou-se pela metodologia que usa o  $\text{MnO}_2$  como oxidante, em virtude de simplicidade e altos rendimentos. O primeiro conjunto de isoxazolininas oxidadas foram as 3-alkuil-5-arisoxazolininas, conforme Esquema 7.



**Esquema 7.** Síntese dos 3-alkuil-5-arisoxazóis.

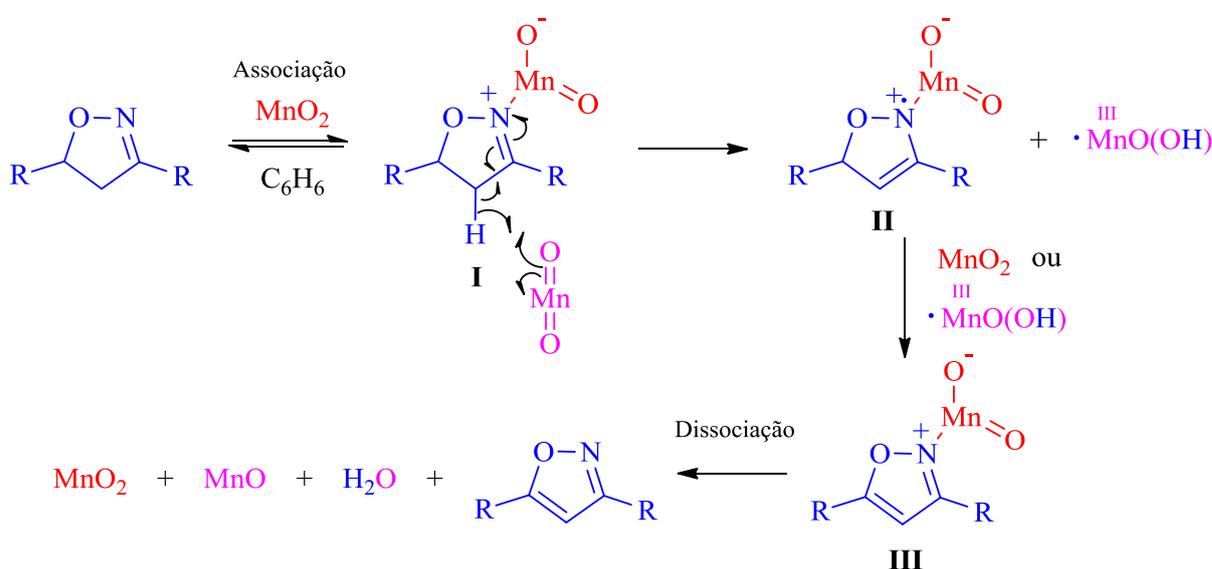
Os compostos **5a-d** são importantes precursores na síntese de cristais líquidos de baixa massa molecular, onde as propriedades podem ser adaptadas alterando a forma molecular através da utilização dos grupos laterais reativos que são importantes para síntese de novos materiais.

Utilizando-se o mesmo procedimento, as 3,5-diarilisoaxazolininas **9a-d** foram oxidadas aos seus respectivos isoxazóis, de acordo com o Esquema 8. Os rendimentos para esse grupo ficaram em torno de 95%. Após filtração sobre celite, os precursores **10a-d** são obtidos com a pureza adequada.



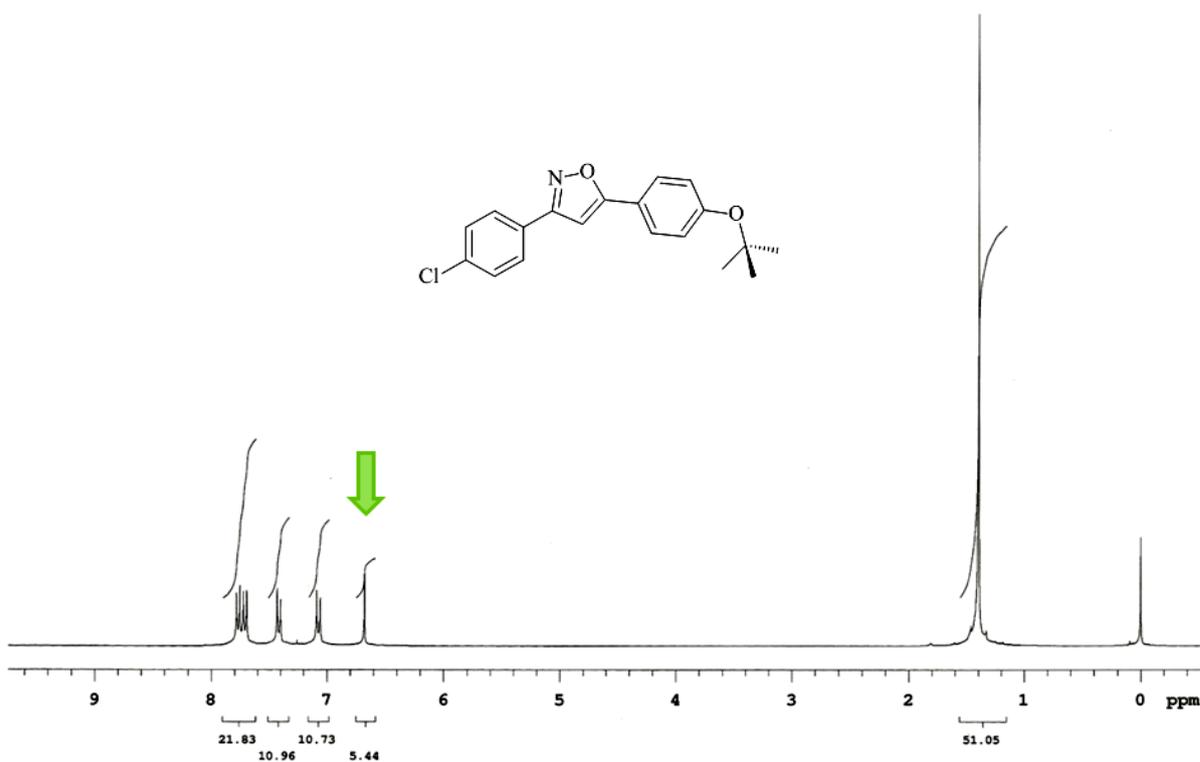
**Esquema 8.** Síntese dos 3,5-diarilisoxazóis.

A oxidação da isoxazolina é mediada pelo dióxido de manganês ( $\text{MnO}_2$ ). Uma das propostas para o mecanismo consiste em uma reação concertada com redução do dióxido de manganês IV para hidróxido de manganês II. A outra propõe um mecanismo radicalar e é exemplificada na Figura 17. Primeiramente a isoxazolina interage reversivelmente na superfície do dióxido de manganês pela coordenação entre o nitrogênio e o manganês formando o complexo **I**, ativando o hidrogênio  $\alpha$ -imínico. No passo seguinte, um equivalente de  $\text{MnO}_2$  é usado para remover o hidrogênio de **I** para formação do radical estável **II**. A abstração de um hidrogênio radical do carbono 3 leva à formação de **III**, o qual é dissociado levando à formação do isoxazol e das espécies inorgânicas ( $\text{MnO}_2$ ,  $\text{MnO}$  e  $\text{H}_2\text{O}$ ).



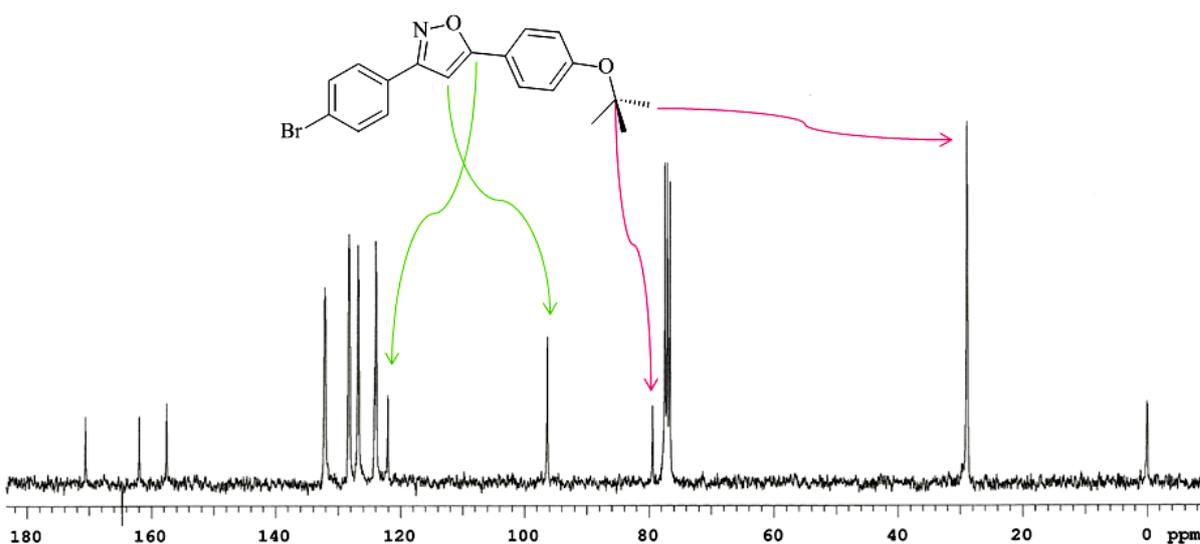
**Figura 17.** Proposta para o mecanismo de formação dos isoxazóis 3,5-disubstituídos.

A análise de RMN confirma a oxidação das isoxazolininas, onde os três duplos dubletos característicos desses compostos não estão mais presentes e há o aparecimento de um singlete próximo a 6,3 ppm para os 3-alkuil-5-arilisoxazóis e a 6,7 ppm para os 3,5-diarilisoxazóis, referente ao único hidrogênio do anel no carbono 4. O espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto **10c** é mostrado na Figura 18, onde a seta destaca o sinal do hidrogênio do heterociclo em 6,68 ppm.



**Figura 18.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **10c**.

O deslocamento dos sinais dos carbonos 4 e 5 do anel isoxazol para campo mais baixo no espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN também é indicativo da transformação dos carbonos  $\text{sp}^3$  em carbonos  $\text{sp}^2$ , como pode ser visto na Figura 19. Os sinais dos carbonos 4 e 5 aparecem em 96,3 ppm e 122,0 ppm, respectivamente.

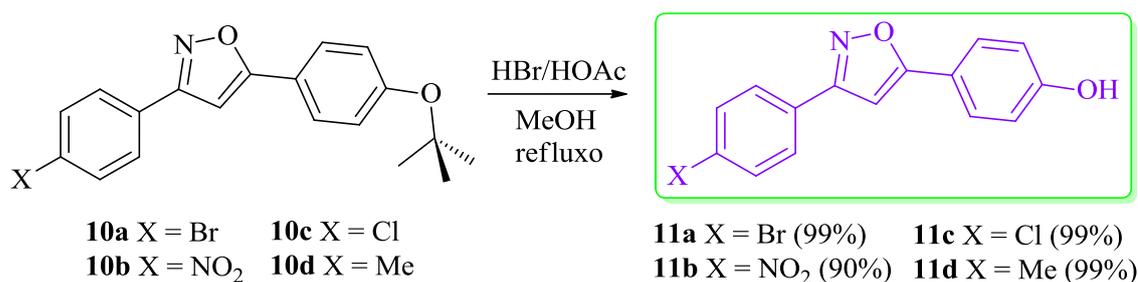


**Figura 19.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz) do composto **10a**.

A reação de oxidação não é a última etapa para o segundo grupo de isoxazóis. Deseja-se ter os dois lados da molécula com grupos reativos para outras reações futuras. Pensando nisto, as posições dos sinais dos carbonos do grupo protetor no espectro da Figura 19 devem ser avaliadas para posterior confirmação dos produtos obtidos pela desproteção. O carbono quaternário do grupo *tert*-butila aparece em 79,4 ppm e as metilas em 28,8 ppm.

### 3.5 DESPROTEÇÃO

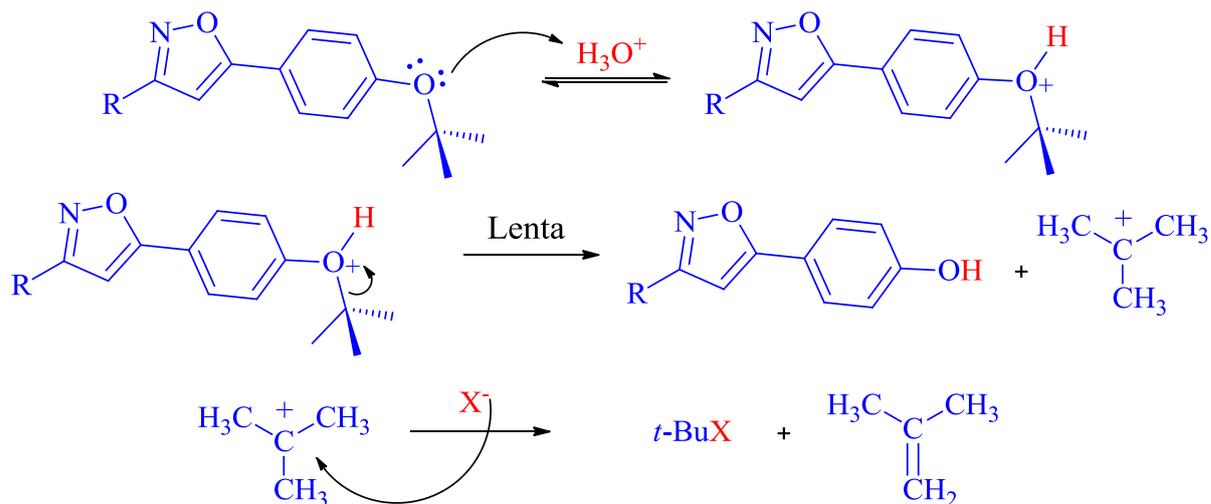
A remoção do grupo *tert*-butila converte os isoxazóis **10a-d** nos fenóis **11a-d** (Esquema 9). A reação de desproteção foi feita usando uma mistura de ácido bromídrico concentrado com ácido acético glacial, sob refluxo em metanol.<sup>22</sup> O produto é obtido com praticamente 100% de rendimento. Em alguns casos, após o resfriamento da mistura o produto precipita imediatamente, em outros somente após a adição de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) isso ocorre. Os produtos são obtidos com pureza adequada após filtração e lavagem com água.



**Esquema 9.** Síntese dos Fenóis.

Estes compostos são precursores importantes na síntese de outros materiais com propriedades distintas. Por exemplo, a alquilação de **11a** levou a um produto com características líquido-cristalinas. Este por sua vez pode ser utilizado na síntese de moléculas na forma de fita, contendo uma grande deslocalização eletrônica em sua estrutura e tendo potencial aplicação como semicondutor orgânico. Além disso, os fenóis podem ser esterificados levando a um novo bloco de compostos.

O mecanismo para a reação é exemplificado na Figura 20. A etapa inicial envolve um pré-equilíbrio do isoxazol e o ácido, formando o cátion oxônio. Este por sua vez na etapa lenta se decompõe no fenol correspondente e no cátion *tert*-butila. Por fim, o carbocátion terciário é atacado pelo contra íon do ácido levando ao produto de substituição ou de eliminação.



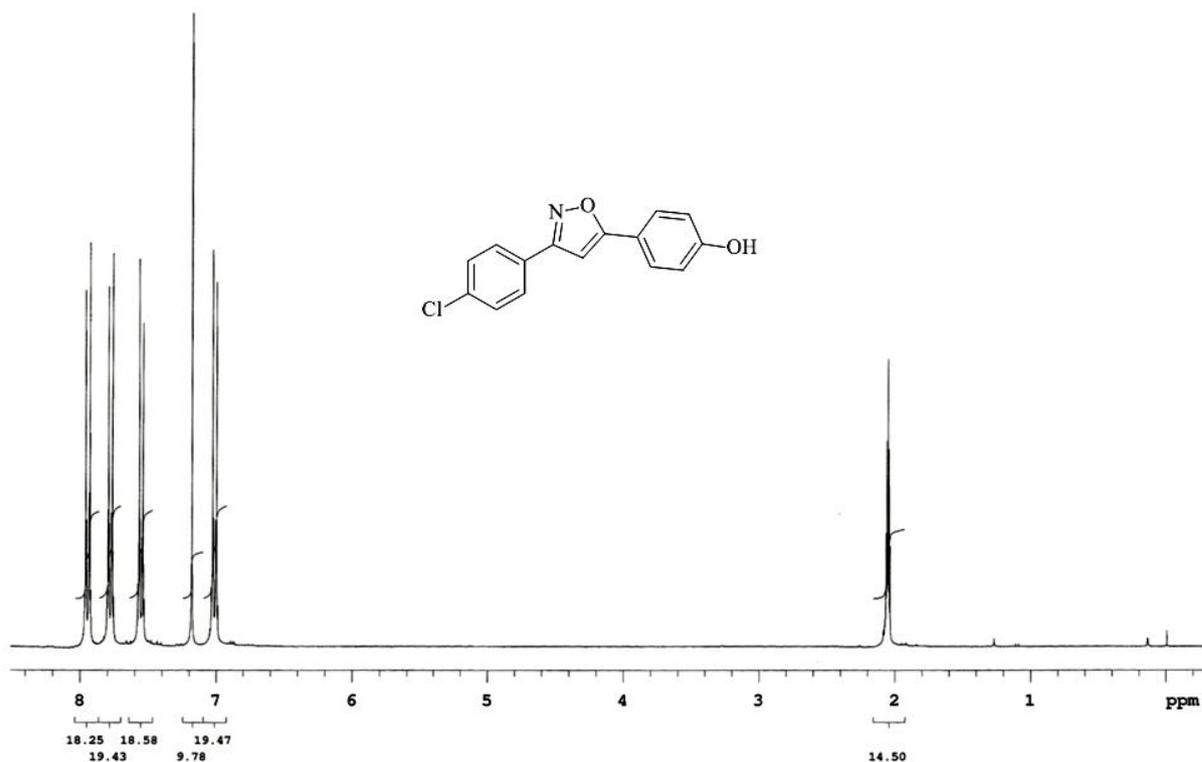
**Figura 20.** Mecanismo da desproteção.

A primeira análise confirmatória da síntese do fenol é o ponto de fusão. Ele deve ser maior do que o respectivo isoxazol protegido, devido ao aumento das suas forças intermoleculares pela presença da hidroxila. A Tabela 1 mostra lado a lado os isoxazóis **10a-d** e seus respectivos produtos desprotegidos. Pode-se observar um aumento significativo das temperaturas de fusão nos compostos **11a-d** com relação aos precursores, comprovando a formação dos fenóis.

**Tabela 1.** Temperaturas de fusão dos compostos **10a-d** e **11a-d**.

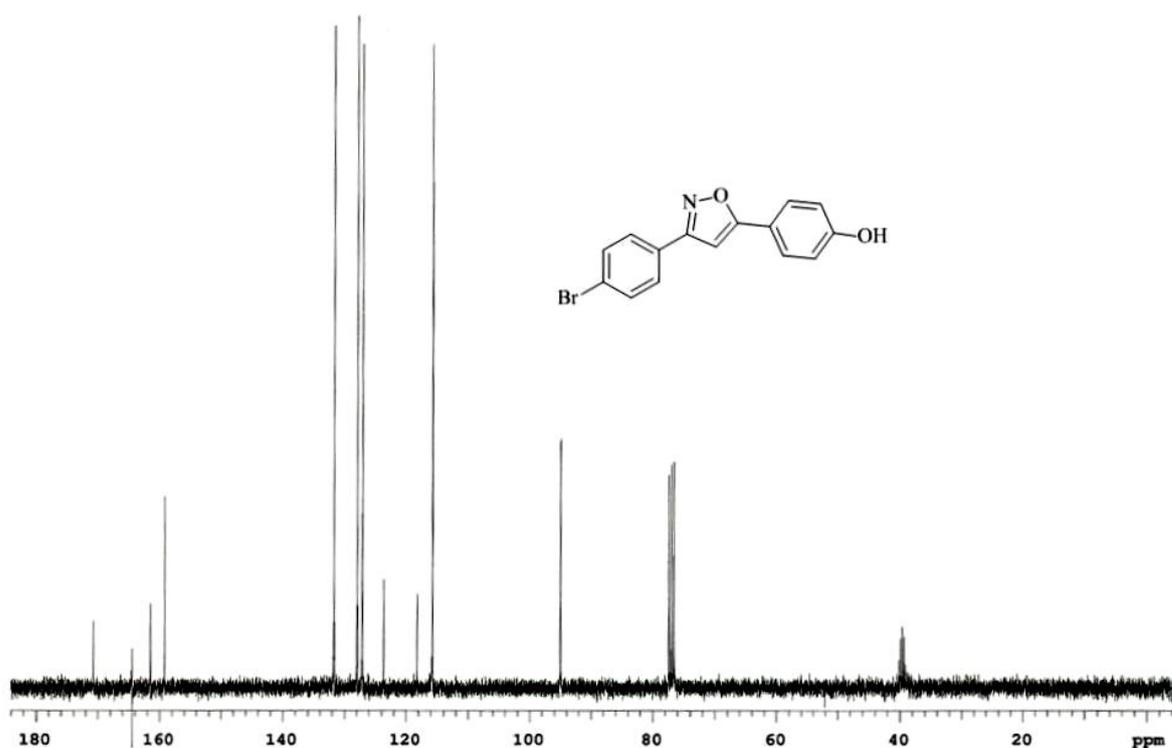
Composto	PF (°C)	Composto	PF (°C)
<b>10a</b>	157-158	<b>11a</b>	204-206
<b>10b</b>	180-182	<b>11b</b>	240-242
<b>10c</b>	151-152	<b>11c</b>	201-203
<b>10d</b>	111-112	<b>11d</b>	179-181

A análise de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **11a-d** nos evidencia a remoção do grupo protetor pelo desaparecimento do singlete próximo a 1,4 ppm dos hidrogênios das metilas do grupo *tert*-butil, conforme mostrado na Figura 21. O hidrogênio da hidroxila fenólica não é observado.



**Figura 21.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (Acetona  $\text{d}^6$ , 300 MHz) do composto **11c**.

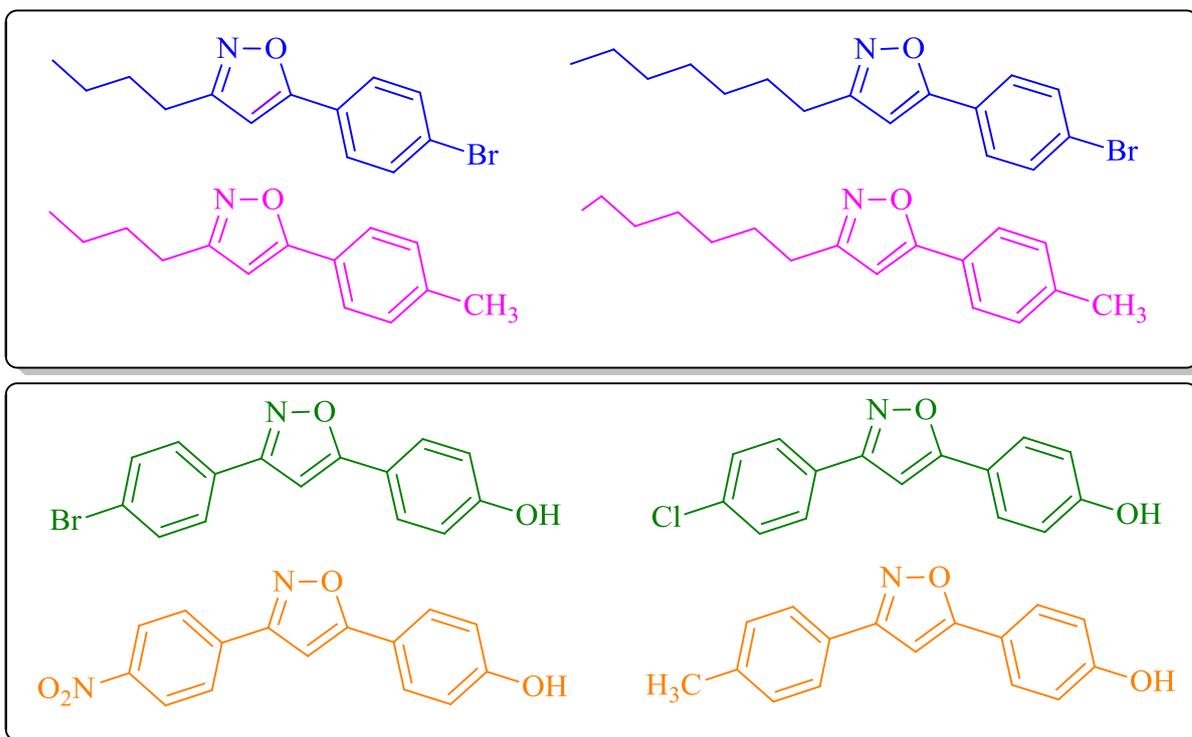
O espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN também confirma a desproteção. Os sinais destacados na Figura 19 do item 3.4, um próximo a 79 ppm e o outro próximo a 29 ppm, não estão mais presentes, evidenciando a ausência dos dois carbonos do grupo protetor (Figura 22).



**Figura 22.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz, 3 gotas de  $\text{DMSO d}^6$ ) do composto **11a**.

#### 4. CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizadas com bons rendimentos duas classes de compostos heterocíclicos derivados de isoxazolininas **4a-e** e **9a-e** e isoxazóis **5a-d** e **10a-d**. As isoxazolininas foram preparadas através da reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar de óxidos de nitrila com estirenos substituídos. Os isoxazóis foram obtidos pela respectiva oxidação das isoxazolininas via  $MnO_2$ . Os compostos **10a-d** foram desprotegidos utilizando-se catálise ácida, levando aos respectivos fenóis **11a-d**.



Todos estes intermediários sintéticos foram caracterizados por  $^1H$  RMN e  $^{13}C$  RMN.

Como perspectiva deseja-se utilizar as funcionalidades dos grupos laterais dos compostos preparados para modificações estruturais, possibilitando a síntese de novos materiais com possível aplicação nas diversas áreas da síntese orgânica.

## 5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

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

O comportamento térmico dos produtos obtidos foi observado em um microscópio óptico modelo Olympus BX 41 acoplado a uma placa de aquecimento Mettler Toledo FP-90 F 982 T, utilizando-se uma taxa de aquecimento de  $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ .

### 5.1 SÍNTESE DAS ALDOXIMAS ALIFÁTICAS (2a-b)

Em um balão monotubulado são colocados o aldeído **1a-b** (1 mmol) e o cloridrato de hidroxilamina (2,8 mmol) dissolvidos em etanol (3,90 mL). Após, é adicionado o acetato de sódio (4 mmol) dissolvido em água destilada (1,95 mL). A reação é deixada sob aquecimento (refluxo) por aproximadamente 40 minutos. Após resfriamento nada precipita, então parte do solvente é evaporado e os produtos são purificados.

#### 5.1.1 Purificação da alquil oxima 2a

Após concentrar-se o solvente, houve aparecimento de duas fases. O composto foi extraído com éter etílico ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) 2x50 mL. Separou-se as fases e adicionou-se  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  à fase orgânica. Filtrou-se, concentrou-se e obteve-se um óleo amarelado viscoso, o qual foi purificado por destilação. A destilação foi feita em um destilador horizontal e obteve-se um sólido cristalino incolor que foi analisado por  $^1\text{H}$  RMN e ponto de fusão. O óleo não destilado residual foi analisado por  $^1\text{H}$  RMN e constatou-se que ainda possuía oxima, então, nas próximas reações o óleo foi utilizado sem purificação.

Dados da n-pentanal oxima (**2a**): Rendimento: 76 %; P.F.  $38\text{-}42^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,44$  (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz, isômero E),  $6,74$  (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz, isômero Z),  $2,40$  (m, 2H, isômero Z),  $2,22$  (m, 2H, isômero E),  $1,42$  (m, 4H),  $0,92$  (m, 3H); E:Z = 56:44;

### 5.1.2 Purificação da alquil oxima **2b**

Após concentrar-se o solvente, a mistura foi resfriada e houve aparecimento de cristais. Deixou-se na geladeira e posteriormente os cristais foram filtrados e lavados com água destilada gelada. Obteve-se um sólido cristalino incolor.

Dados da *n*-octanal oxima (**2b**): Rendimento: 60 %; P.F. 54-56°C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,35 (t, 1H, *J* = 6,3 Hz, isômero E), 6,65 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz, isômero Z), 2,31 (m, 2H, isômero Z), 2,11 (m, 2H, isômero E), 1,42 (m, 2H), 1,23 (m, 8H), 0,81 (t, 3H); E:Z = 6:94;

## 5.2 SÍNTESE DAS 3-ALQUIL-5-ARILISOXAZOLINAS (**4a-e**)

Em um balão monotubulado, em banho de gelo e sob agitação constante, são adicionados o estireno **3a-c** (1 mmol), o clorofórmio (3mL), a *N*-clorossuccinimida (NCS) (1,1 mmol) e a piridina (1,5 mmol). A oxima **2a-b** (1 mmol) foi dissolvida em clorofórmio (1,6mL) e adicionada gota-a-gota. Após a adição completa da oxima, o banho de gelo foi removido e a reação permaneceu à temperatura ambiente por quatro horas. A mistura foi tratada com 2x10 mL HCl 1 M seguido de 2x10 mL de NaCl saturado. Adiciona-se Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para remover a umidade da fase orgânica. O clorofórmio foi evaporado em rotaevaporador obtendo-se um material líquido oleoso.

### 5.2.1 Purificação das 3,5-isoxazolininas **4a-e**

Após concentrar-se o solvente, restou um líquido alaranjado viscoso. A análise preliminar de <sup>1</sup>H RMN mostrou que o material obtido era uma mistura da 3,5-isoxazolina desejada contendo o estireno que não reagiu. A destilação foi a primeira tentativa de purificação para o composto **4a**, não sendo muito eficiente, pois grande parte do produto é perdida por degradação no balão da destilação. A cromatografia em coluna se mostrou mais eficaz e foi utilizada para purificação dos compostos **4b** e **4d**. O produto foi eluído com acetato de etila:hexano na proporção de aproximadamente 10:90. Tendo em vista que na próxima etapa da rota sintética os produtos também devem ser purificados por cromatografia em coluna ou recristalização, as isoxazolininas **4c** e **4e** foram utilizadas sem prévia purificação.

Dados da 5-(4-bromofenil)-3-butylisoxazolina (**4a**): Óleo amarelado; rendimento: 25%; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,38 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,11 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 5,40 (dd, 1H, *J*<sub>cis</sub> = 10,8 Hz, *J*<sub>trans</sub> = 7,8 Hz); 3,27 (dd, 1H, *J*<sub>cis</sub> = 10,8 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 17,1 Hz); 2,74 (dd, 1H, *J*<sub>trans</sub> = 7,8 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 16,8 Hz); 2,28 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz); 1,5 – 1,2 (m, 4H); 0,82 (t, 3H, *J* =

7,2 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 158,4, 140,3, 131,6, 127,2, 121,6, 80,3, 45,2, 28,2, 27,1, 22,1, 13,5.

Dados da 3-butil-5-(4-metilfenil)isoxazolina (**4b**): Óleo laranja; rendimento: 44%;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,34 (d, 2H,  $J$  = 8,1 Hz), 7,26 (d, 2H,  $J$  = 7,8 Hz), 5,60 (dd, 1H,  $J_{cis}$  = 10,8 Hz,  $J_{trans}$  = 8,1 Hz), 3,43 (dd, 1H,  $J_{gem}$  = 17,1 Hz,  $J_{cis}$  = 11,1 Hz), 2,98 (dd, 1H,  $J_{gem}$  = 16,8 Hz,  $J_{trans}$  = 8,1 Hz), 2,45 (m, 5H), 1,65 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,05 (t, 3H,  $J$  = 7,2 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 158,0, 138,0, 137,0, 128,7, 125,2, 80,6, 44,7, 27,9, 26,9, 21,8, 20,6, 13,2.

Dados da 5-(4-bromofenil)-3-heptilisoxazolina (**4c**): Óleo alaranjado; rendimento: 54%; o produto foi utilizado sem prévia purificação.

Dados da 3-heptil-5-(4-metilfenil)isoxazolina (**4d**): Óleo amarelo; rendimento: 49%;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,13 (d, 2H,  $J$  = 8,4 Hz), 7,06 (d, 2H,  $J$  = 8,1 Hz), 5,40 (dd, 1H,  $J_{cis}$  = 10,5 Hz,  $J_{trans}$  = 8,1 Hz), 3,22 (dd, 1H,  $J_{gem}$  = 17,1 Hz,  $J_{cis}$  = 10,8 Hz), 2,77 (dd, 1H,  $J_{gem}$  = 17,1 Hz,  $J_{trans}$  = 8,1 Hz), 2,24 (m, 5H), 1,48 (m, 2H), 1,20 (m, 8H), 0,79 (t, 3H,  $J$  = 6,9 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 158,4, 138,3, 137,5, 129,1, 125,6, 81,0, 45,2, 31,5, 29,0, 28,8, 27,6, 26,3, 22,5, 21,0, 13,9.

Dados da 5-(4-clorofenil)-3-heptilisoxazolina (**4e**): Óleo alaranjado; rendimento: 60%; o produto foi utilizado sem prévia purificação.

### 5.3 SÍNTESE DOS 3-ALQUIL-5-ARILISOXAZÓIS (**5a-d**)

Em um balão monotubulado, adaptado com Dean-Stark e condensador, foram adicionados a isoxazolina (1 mmol), o dióxido de manganês ( $\text{MnO}_2\text{-}\gamma$  – 5 vezes em massa) e o benzeno (10mL/g de  $\text{MnO}_2$ ). A mistura foi deixada sob refluxo durante treze horas. A água e o benzeno formam uma mistura azeotrópica, o que faz com que a água produzida durante a reação seja removida, através do Dean-Stark, deslocando o equilíbrio para a formação do produto.

A mistura foi filtrada sob celite, lavada com diclorometano em ebulição e concentrada.

#### 5.3.1 Purificação dos 3,5-isoxazóis **5a-d**

Após a evaporação do solvente resta um líquido viscoso. Os compostos **5a** e **5b** são purificados por cromatografia em coluna, onde o produto é eluído com hexano puro. Nos

compostos **5c-d** observa-se uma pequena quantidade de sólido que são, então, purificados por recristalização em hexano.

Dados do 5-(4-bromofenil)-3-butilisoxazol (**5a**): Sólido branco cristalino; rendimento: 48%; P.F. 47-49°C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,52 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 2,633 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 1,61 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,88 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz); <sup>13</sup>C RMN (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168,1, 164,6, 131,9, 127,0, 126,4, 124,0, 99,4, 30,2, 25,6, 22,1, 13,6.

Dados do 3-butil-5-(4-metilfenil)isoxazol (**5b**): Sólido cristalino amarelado; rendimento: 89%; P.F. 34-36°C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,56 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,15 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 6,23 (s, 1H), 2,61 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 0,87 (m, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169,8, 140,3, 129,7, 125,8, 125,1, 101,8, 98,7, 30,6, 26,0, 22,5, 21,6, 13,9.

Dados do 5-(4-bromofenil)-3-heptilisoxazol (**5c**): Sólido cristalino bege; rendimento: 70%; P.F. 75-77°C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,60 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 2,70 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 1,70 (m, 2H), 1,32 (m, 8H), 0,88 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz); <sup>13</sup>C RMN (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168,3, 164,8, 132,1, 127,2, 126,5, 124,2, 99,5, 31,7, 29,1, 28,9, 28,3, 26,1, 22,6, 14,0.

Dados do 3-heptil-5-(4-metilfenil)isoxazol (**5d**): Sólido cristalino bege; rendimento: 72%; P.F. 55-57°C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,64 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,23 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 6,31 (s, 1H), 2,68 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 2,38 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,32 (m, 8H), 0,88 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz); <sup>13</sup>C RMN (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169,6, 164,6, 140,1, 129,5, 125,6, 125,0, 98,4, 31,7, 29,1, 28,9, 28,3, 26,1, 22,6, 21,4, 14,0.

#### 5.4 SÍNTESE DAS FENILALDOXIMAS PARASSUBSTITUÍDAS (**7a-e**)

O procedimento é mesmo que o descrito no item 5.1, porém, após concentração do solvente, o produto precipitou e os cristais foram filtrados e lavados com água destilada gelada.

Dados da 4-bromobenzaldoxima (**7a**): Sólido cristalino branco; rendimento: 96%; P.F. 109-111°C (lit.<sup>23</sup> P.F. 111-113 °C); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,51 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 124,6, 128,7, 131,0, 132,3, 149,7.

Dados da 4-nitrobenzaldoxima (**7b**): Sólido cristalino bege; rendimento: 99%; P.F. 127-129°C (lit.<sup>23</sup> P.F. 128-131°C); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,25 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz),

8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,76 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO } d^6$ )  $\delta = 123,6, 127,1, 139,0, 146,8, 147,7$ .

Dados da 4-clorobenzaldoxima (**7c**): Sólido cristalino branco; rendimento: 97%; P.F. 101-103°C (lit.<sup>24</sup> P.F. 101–104°C);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8,12$  (s, 1H), 7,52 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,36 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz).

Dados da 4-metilbenzaldoxima (**7d**): Sólido rosado; rendimento: 90%; P.F. 68-70°C (lit.<sup>23</sup> P.F. 63-65 °C);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8,05$  (s, 1H), 7,38 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz), 7,09 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 2,27 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 150,3, 140,3, 129,5, 129,0, 127,0, 21,4$ .

Dados da 4-dimetilaminobenzaldoxima (**7e**): Sólido branco; rendimento: 96%; P.F. 144-146°C (lit.<sup>24</sup> P.F. 139–141 °C);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9,21$  (sl, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,45 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 6,66 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 2,97 (s, 6H).

## 5.5 SÍNTESE DAS 3,5-DIARILISOXAZOLINAS (**9a-e**)

Em um balão monotubulado adicionou-se a oxima **7a-e** (1mmol), o diclorometano seco (6,1mL) e o NCS (1,1 mmol). Após a adição de uma gota de HCl deixou-se a mistura agitando por quatro horas a temperatura ambiente. Transcorrido o tempo da reação, adicionou-se o estireno **8** (1 mmol) ao balão e trietilamina (3 mmol) foi gotejada na mistura, sob banho de gelo. Removeu-se o banho de gelo e deixou-se agitando por vinte e quatro horas a temperatura ambiente. Em seguida, a mistura foi lavada com 2x10 mL HCl 1 M seguido de 2x10 mL de NaCl saturado. Adicionou-se  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  à fase orgânica, filtrou-se e o solvente foi evaporado. O sólido escuro restante foi recristalizado em etanol.

Dados da 5-(4-*terc*-butóxifenil)-3-(4-bromofenil)isoxazolina (**9a**): Sólido cristalino branco; rendimento: 57%; P.F. 121-123 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,55$  (s, 4H), 7,28 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 6,99 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 5,70 (dd, 1H,  $J_{cis} = 11,1$  Hz,  $J_{trans} = 8,7$  Hz), 3,71 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{cis} = 11,1$  Hz), 3,31 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{trans} = 8,7$  Hz), 1,34 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 155,5, 155,4, 135,12, 131,9, 128,5, 128,1, 126,7, 126,6, 124,3, 82,7, 78,7, 42,7, 28,8$ .

Dados da 5-(4-*terc*-butóxifenil)-3-(4-nitrofenil)-isoxazolina (**9b**): Sólido amarelo claro; rendimento: 20%; P.F. 143°C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8,26$  (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz), 7,86 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz), 7,28 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 7,50 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 5,79 (dd, 1H,  $J_{cis} = 11,1$  Hz,  $J_{trans} = 8,7$  Hz), 3,77 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{cis} = 11,1$  Hz), 3,38 (dd, 1H,  $J_{gem}$

= 16,8 Hz,  $J_{trans} = 8,7$  Hz), 1,34 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 155,8, 154,7, 148,4, 135,6, 134,5, 127,3, 126,6, 124,3, 124,0, 83,6, 78,8, 42,2, 28,8$ .

Dados da 5-(4-*terc*-butóxifenil)-3-(4-clorofenil)isoxazolina (**9c**): Sólido cristalino branco; rendimento: 49%; P.F. 135-136°C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,63$  (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,38 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,28 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 6,99 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 5,71 (dd, 1H,  $J_{cis} = 10,9$  Hz,  $J_{trans} = 8,8$  Hz), 3,71 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{cis} = 11,1$  Hz), 3,32 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,8$  Hz,  $J_{trans} = 8,7$  Hz), 1,35 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 155,7, 155,5, 136,1, 135,3, 129,1, 128,2, 128,1, 126,8, 124,5, 82,9, 78,9, 42,9, 29,0$ .

Dados da 5-(4-*terc*-butóxifenil)-3-(4-metilfenil)isoxazolina (**9d**): Sólido branco; rendimento: 42%; P.F. 106-108°C  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,59$  (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,29 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz), 7,21 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 6,98 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 5,65 (dd, 1H,  $J_{cis} = 11,0$  Hz,  $J_{trans} = 8,6$  Hz), 3,72 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,7$  Hz,  $J_{cis} = 11,0$  Hz), 3,33 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,7$  Hz,  $J_{trans} = 8,6$  Hz), 2,37 (s, 3H), 1,34 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 156,3, 155,4, 140,5, 135,7, 129,6, 126,9, 126,8, 124,5, 82,4, 78,8, 43,2, 29,0, 21,6$  ; (1 sinal não aparece).

Dados da 5-(4-*terc*-butóxifenil)-3-(4-dimetilaminofenil)isoxazolina (**9e**): Sólido cristalino marrom; rendimento: 40%; P.F. 167-169°C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,57$  (d, 2H,  $J = 9,3$  Hz), 7,29 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 6,97 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 6,69 (d, 2H,  $J = 9,3$  Hz), 5,62 (dd, 1H,  $J_{cis} = 10,7$  Hz,  $J_{trans} = 8,3$  Hz), 3,70 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,7$  Hz,  $J_{cis} = 10,7$  Hz), 3,31 (dd, 1H,  $J_{gem} = 16,5$  Hz,  $J_{trans} = 8,4$  Hz), 3,00 (s, 6H), 1,34 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 156,4, 155,4, 151,6, 136,2, 128,2, 126,9, 126,8, 124,5, 111,9, 82,0, 78,8, 43,6, 40,4, 29,0$ .

## 5.6 SÍNTESE DOS 3,5-DIARILISOXAZÓIS (**10a-d**)

O procedimento é mesmo que o descrito no item 5.3, porém, após concentração do solvente, o produto foi obtido puro, sem necessidade de purificação.

Dados do 5-(4-*terc*-butóxifenil)-3-(4-bromofenil)isoxazol (**10a**): Sólido branco cristalino; rendimento: 95%; P.F. 157-158°C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,72$  (m, 4H), 7,59 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,08 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 6,69 (s, 1H), 1,40 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170,6, 161,9, 157,6, 132,1, 128,2, 126,8, 124,2, 126,7, 123,9, 122,0, 96,3, 79,4, 28,8$ .

Dados do 5-(4-*terc*-butóxifenil)-3-(4-nitrofenil)isoxazol (**10b**): Sólido amarelado cristalino, rendimento: 95%; P.F. 180-182°C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,34 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 8,04 (d, 2H, *J* = 9,3 Hz), 7,75 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,36 (benzeno), 7,11 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,79 (s, 1H), 1,42 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 171,4, 164,7, 158,0, 148,7, 135,4, 127,6, 126,9, 124,2, 123,9, 121,7, 96,5, 79,5, 28,9.

Dados do 5-(4-*terc*-butóxifenil)-3-(4-clorofenil)isoxazol (**10c**): Sólido branco cristalino; rendimento: 97%; P.F. 151-152°C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,76 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,71 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,41 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,08 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 6,68 (s, 1H), 1,39 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 170,5, 161,8, 157,6, 135,8, 129,1, 128,0, 127,6, 126,7, 123,8, 122,0, 96,4, 79,4, 28,8.

Dados do 5-(4-*terc*-butóxifenil)-3-(4-metilfenil)isoxazol (**10d**): Sólido branco; rendimento: 80%; P.F. 111-112°C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,71 (m, 4H), 7,21 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 7,05 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,67 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169,9, 162,7, 157,3, 139,8, 129,4, 126,5, 126,21, 123,7, 122,2, 96,5, 96,4, 79,1, 28,7, 21,3.

## 5.7 SÍNTESE DOS FENÓIS (**11a-d**)

Em um balão monotubulado adaptado com condensador adicionou-se o isoxazol **10a-d** (1 mmol) dissolvido em metanol (25mL), o ácido acético (HOAc) (13 mmol) e o ácido bromídrico (HBr) (13 mmol).

A mistura foi deixada sob refluxo até verificar-se o consumo do reagente por cromatografia em camada delgada (aproximadamente 6 horas à 70°C). Após resfriar adicionou-se NaHCO<sub>3</sub> até pH ~ 6-7. O precipitado formado foi filtrado em papel pregueado e lavado com água destilada.

Dados do 5-(4-hidroxifenil)-3-(4-bromofenil)isoxazol (**11a**): Sólido bege; rendimento: 99%; P.F. 204-206°C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 3 gotas de DMSO d<sup>6</sup>) δ = 9,48 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,67 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,60 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 6,95 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 6,68 (s, 1H), 2,827 (água); <sup>13</sup>C RMN (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 3 gotas de DMSO d<sup>6</sup>) δ = 170,7, 161,5, 159,2, 131,7, 127,9, 127,1, 123,6, 118,2, 115,8, 95,0.

Dados do 5-(4-hidroxifenil)-3-(4-nitrofenil)isoxazol (**11b**): Sólido amarelo; rendimento: 90%; P.F. 240-242°C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO d<sup>6</sup>) δ = 9,93 (s, 1H), 8,35 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 8,16 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,72 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,93 (d, 2H, *J*

= 8,7 Hz), 3,36 (água);  $^{13}\text{C}$  RMN (75,5 MHz, acetona  $d^6$ )  $\delta$  = 172,4, 162,1, 160,7, 149,5, 136,2, 128,6, 128,4, 125,0, 119,1, 116,8, 97,1.

Dados do 5-(4-hidroxifenil)-3-(4-clorofenil)isoxazol (**11c**): Sólido branco; rendimento: 99%; P.F. 201-203°C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, acetona  $d^6$ )  $\delta$  = 7,94 (d, 2H,  $J$  = 8,7 Hz), 7,77 (d, 2H,  $J$  = 9,0 Hz), 7,55 (d, 2H,  $J$  = 8,7 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,01 (d, 2H,  $J$  = 9,0 Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (75,5 MHz, acetona  $d^6$ )  $\delta$  = 171,9, 162,7, 160,6, 136,2, 130,1, 129,3, 129,2, 128,4, 120,0, 116,9, 96,8.

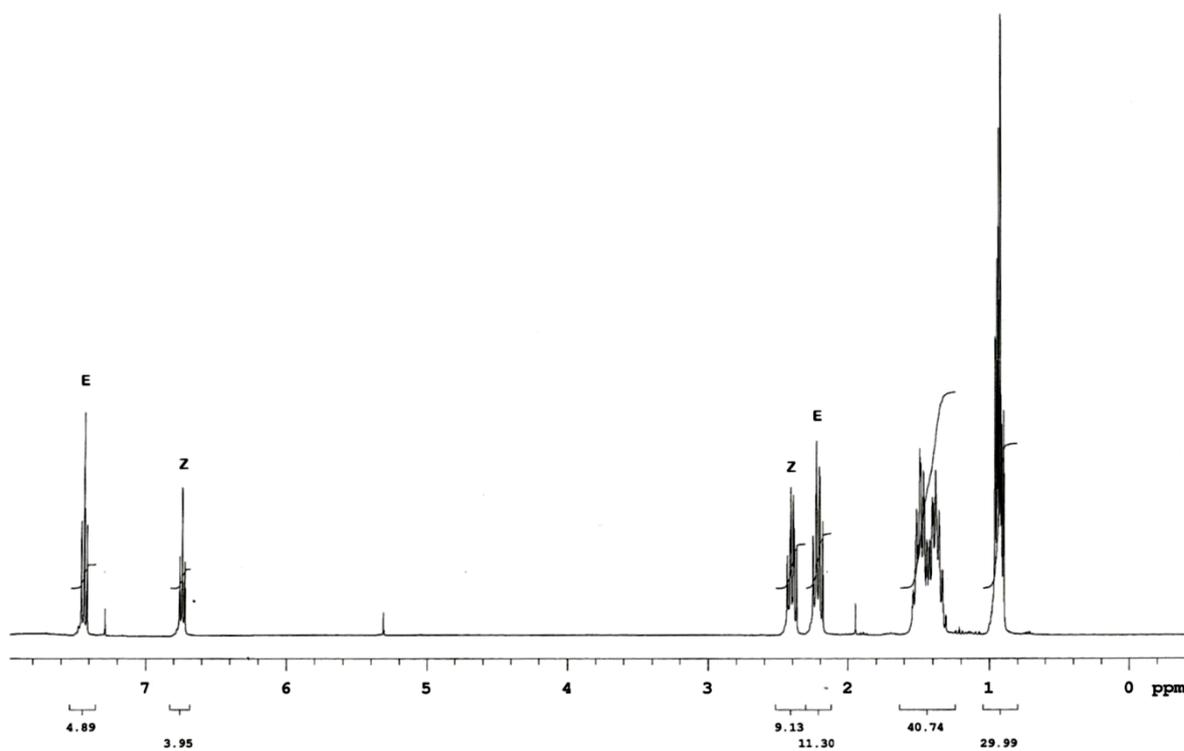
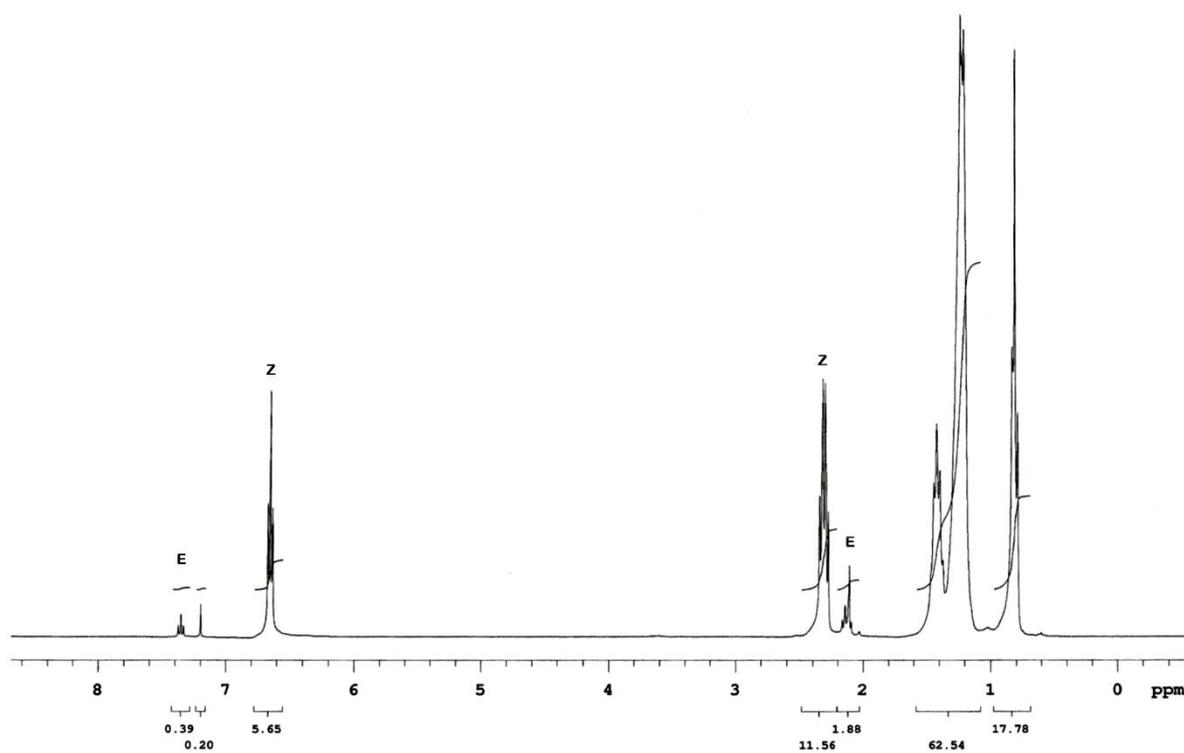
Dados do 5-(4-hidroxifenil)-3-(4-metilfenil)isoxazol (**11d**): Sólido rosado; rendimento: 99%; P.F. 179-181°C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, acetona  $d^6$ )  $\delta$  = 7,80 (m, 4H), 7,33 (d, 2H,  $J$  = 8,4 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,00 (d, 2H,  $J$  = 8,7 Hz), 2,39 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75,5 MHz, acetona  $d^6$ )  $\delta$  = 171,4, 163,6, 160,4, 140,9, 130,5, 128,4, 127,7, 127,5, 120,2, 116,9, 96,7, 21,4.

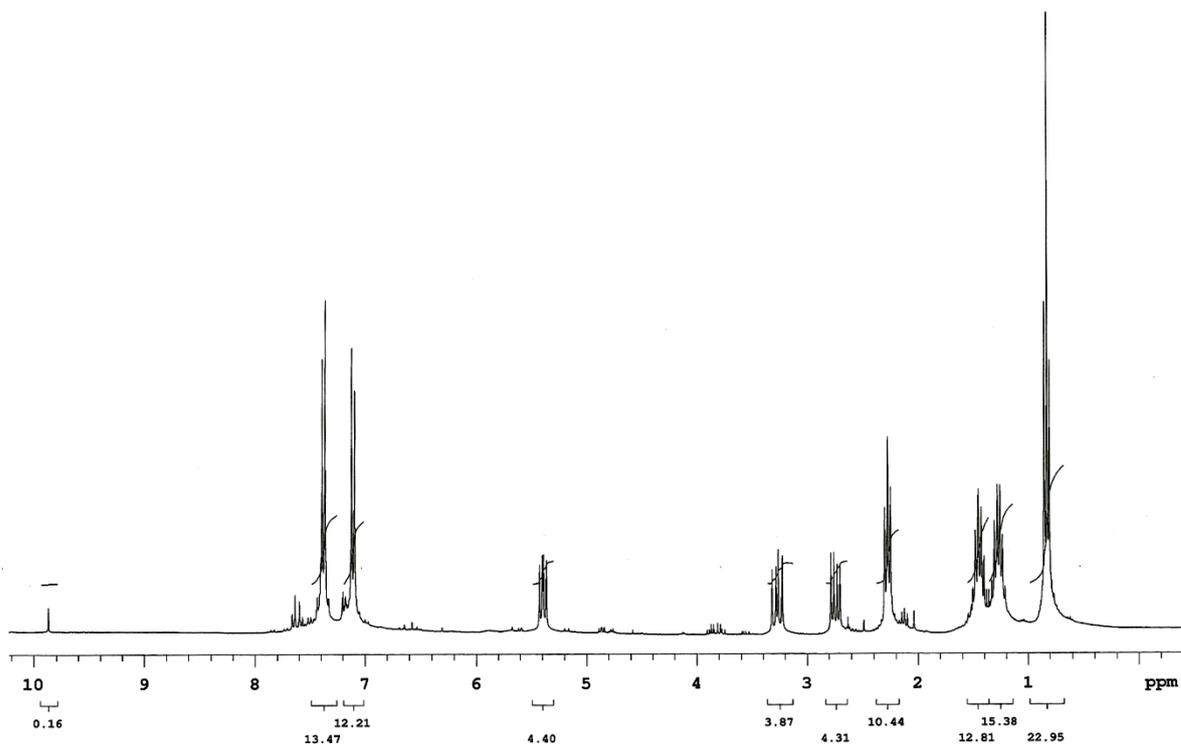
## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Hudlický, T.; Reed, J. *The way of synthesis*, (Wiley-VCH, Weinheim, **2007**), p. 3-128.
2. Correia, C. R. D.; Oliveira, C. C. *Ciência & Cultura*, São Paulo, v. 63, n.1, p. 33-36, Jan. **2011**.
3. Wender, Paul A.; Verma, Vishal A.; Paxton, Thomas J.; Pillow, Thomas H. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 41, 40-49.
4. Tietze, L. F.; Rackelmann, N. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1967-1983.
5. Watanabe, K.; Taniguchi, E. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, 50, 2591-2595.
6. Tavares, A.; Ritter, O. M. S.; Vasconcelos, U. B.; Arruda, B. C.; Schrader, A.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A. *Liq. Cryst.* **2010**, 37, 159-169.
7. Jeddelloh, M. R.; Holden, J. B.; Nouri, D. H.; Kurth, M. J. J. *Comb. Chem.* **2007**, 9, 1041-1045.
8. Tangallapally, R. P.; Yendapally, R.; Daniels, A. J.; Lee, R. E. B.; Lee, R. E. *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, 7, 509-526.
9. Ballistreri, F. P.; Chiacchio, U.; Rescifina, A.; Tomaselli, G.; Toscano, R. M. *Molecules* **2008**, 13, 1230-1237.
10. Bandiera, T.; Grunanger, P.; Albini, F. Marinone. *J. of Heterocyclic Chem.* **1992**, 29, 1423-1428.
11. Kidwai, M.; Kukreja, S.; Thakur, R. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 135-139.
12. Tanaka, M.; Haino, T.; Ideta, K.; Kubo, K.; Mori, A.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron* **2007**, 63, 652-665.
13. Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7301.
14. Vilela, G. D., *Síntese de Intermediários Avançados para Obtenção de Materiais Orgânicos Eletrônicos*, **2010**, 97 f., Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
15. G. C. Levy, G. C.; Lichter, R. L.; Nelson, G. L.; *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Wiley-Interscience, New York, **1980**, p 55-57.
16. Hawkes, G. E.; Herwig, K.; Roberts, J. D. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1017-1028.
17. Sharghi, H.; Sarvari, M. H. *Synlett* **2001**, 99.
18. Kamal, A.; Bharathi, E. V.; Reddy, J. S.; Ramaiah, M. J.; Dastagiri, D.; Reddy, M. K.; Viswanath, A.; Reddy, T. L.; Shaik, T. B.; Pushpavalli S.N.C.V.L.; Bhadra, M. P. *Euro. J. of Med. Chem.* **2011**, 46, 691-703.

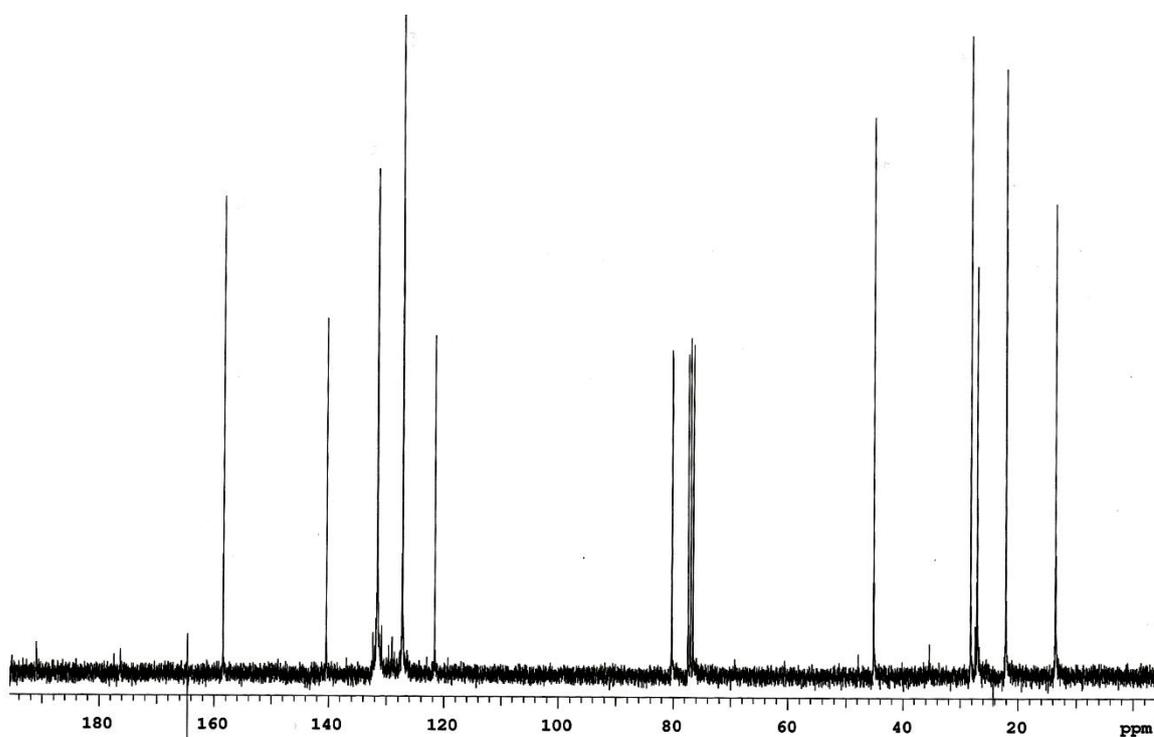
19. Ritter, O. M. S.; Giacomelli, F. C.; Passo, J. A.; Silveira, N. P.; Merlo, A. A. *Polymer Bull.* **2006**, *56*, 549-561.
20. Liu, K.-C.; Shelton, B. R.; Howe, R. K. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3916-3918.
21. Fieser, L. M. and Fieser, M., *Natural Products Related to Phenanthrene*, Reinhold, New York, **1949**, p. 184 ff.
22. McOmie, J. F. W., *Protective Groups in Organic Chemistry*, **1973**, Plenum Press, London and New York.
23. Hajipour, A.R.; Mallakpour, S.E.; Imanzadeh, G. *J. Chem. Research* **1999**, 228.
24. Li, J.-T.; Li, X.-L.; Li, T.-S. *Ultrasonics Sonochem.* **2006**, *13*, 200–202.

## APÊNDICES

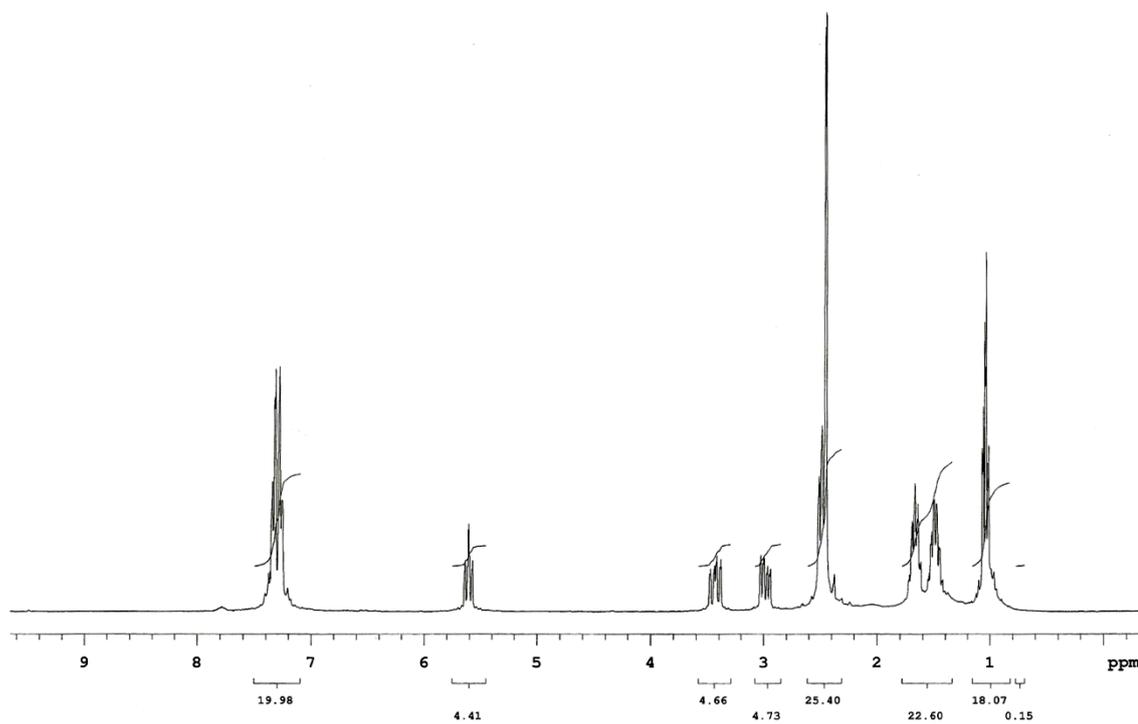
Apêndice 1: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **2a**.Apêndice 2: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **2b**.



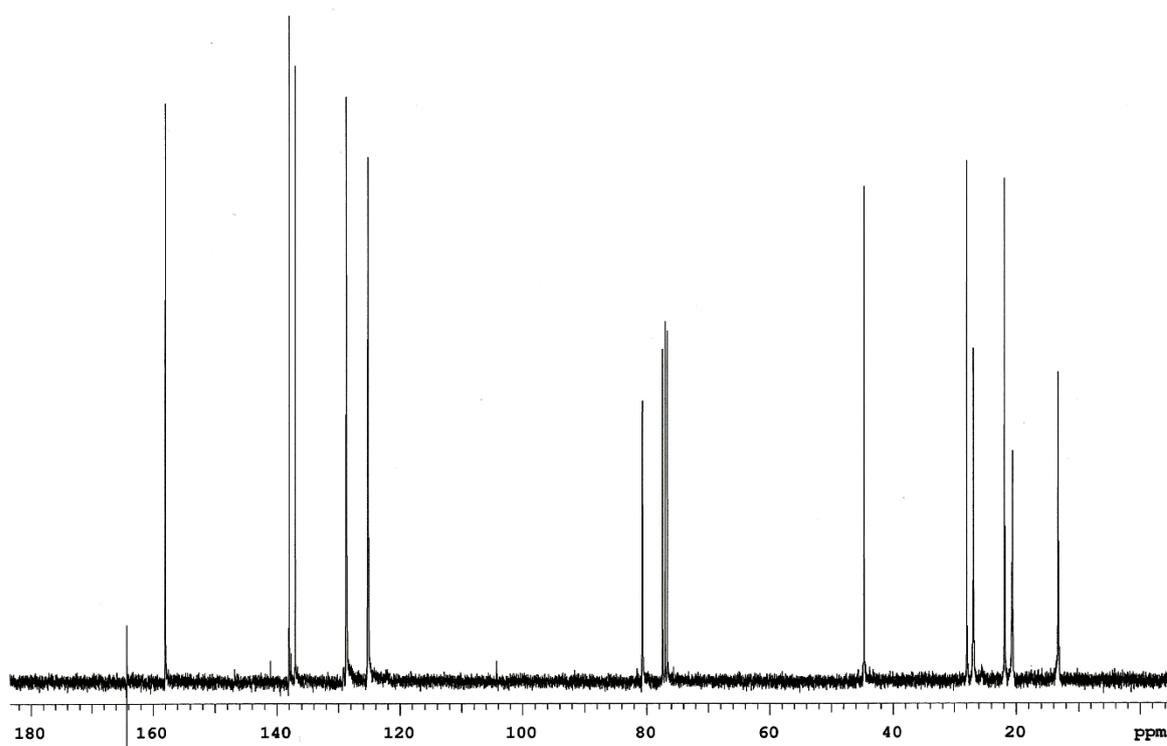
Apêndice 3: Espectro de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **4a**.



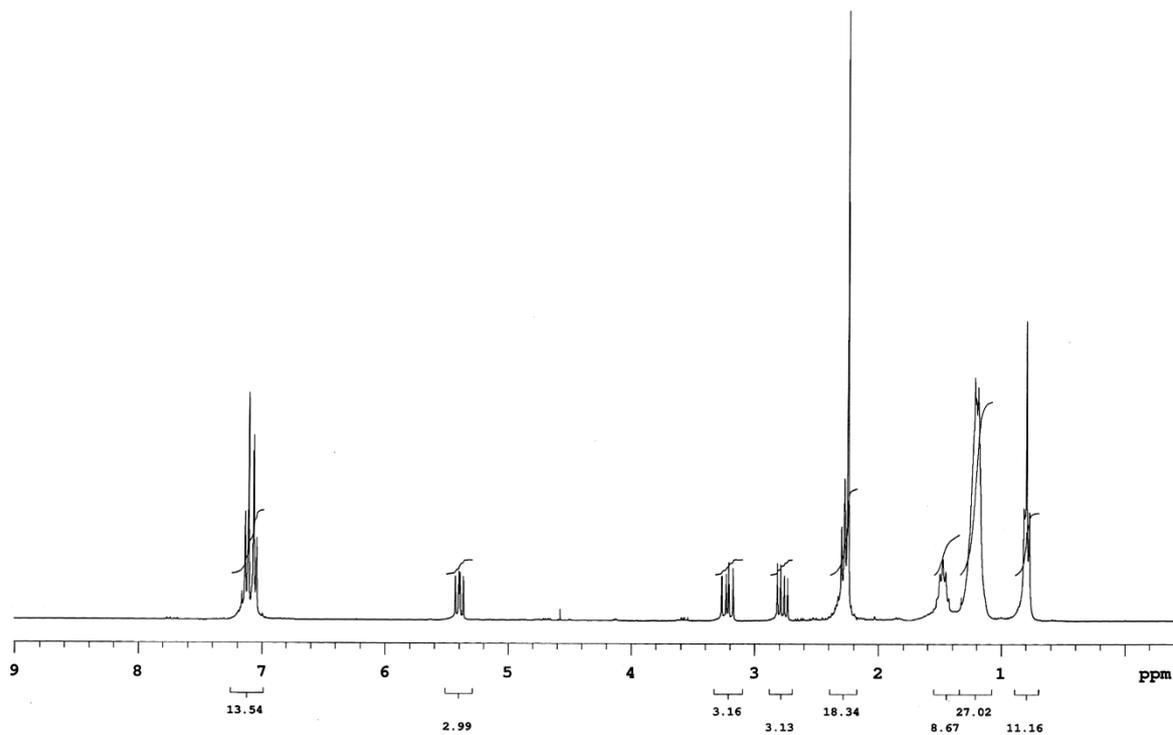
Apêndice 4: Espectro de <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto **4a**.



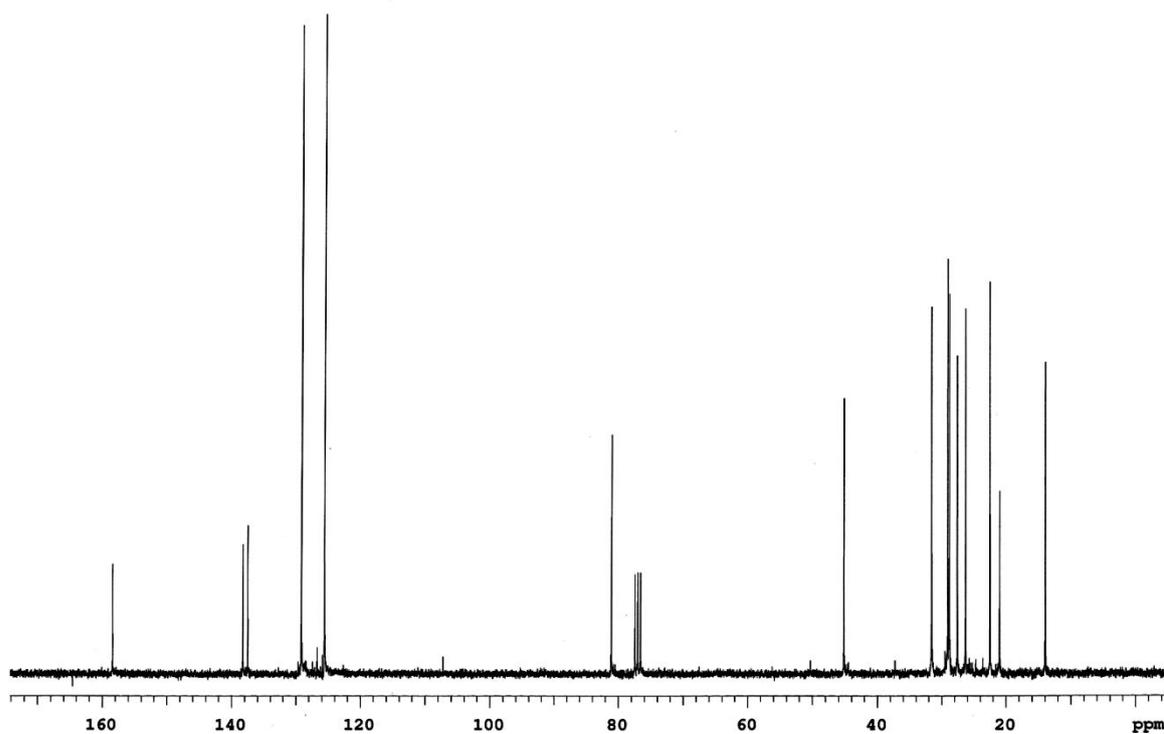
Apêndice 5: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **4b**.



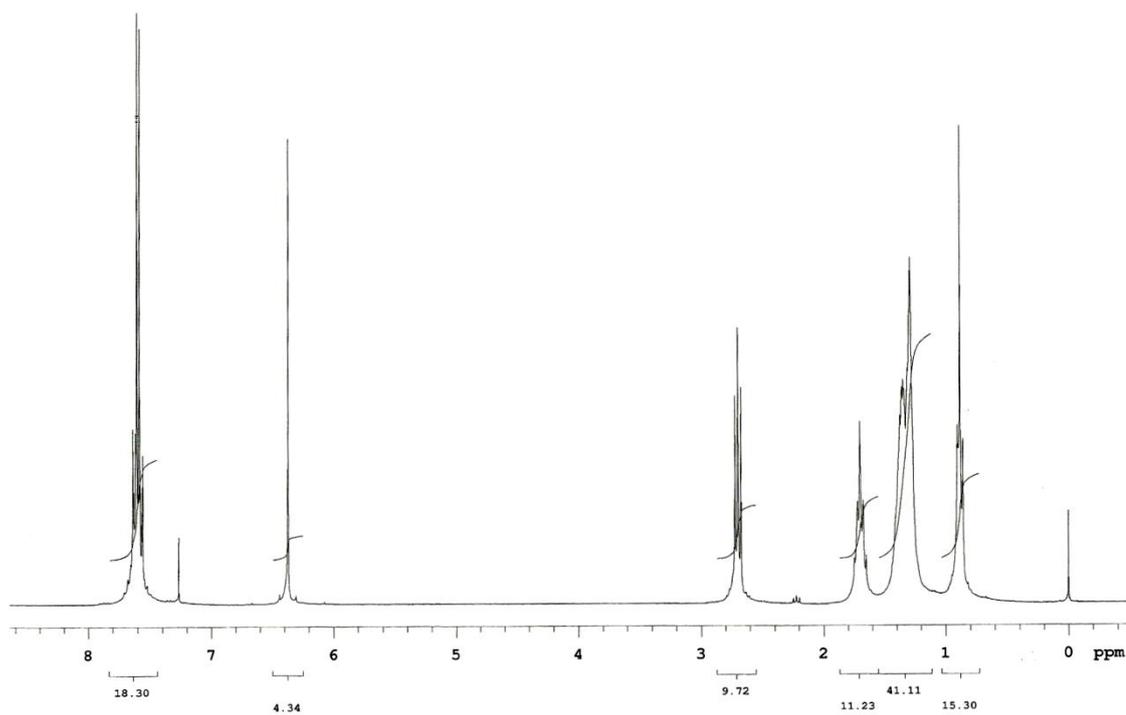
Apêndice 6: Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto **4b**.



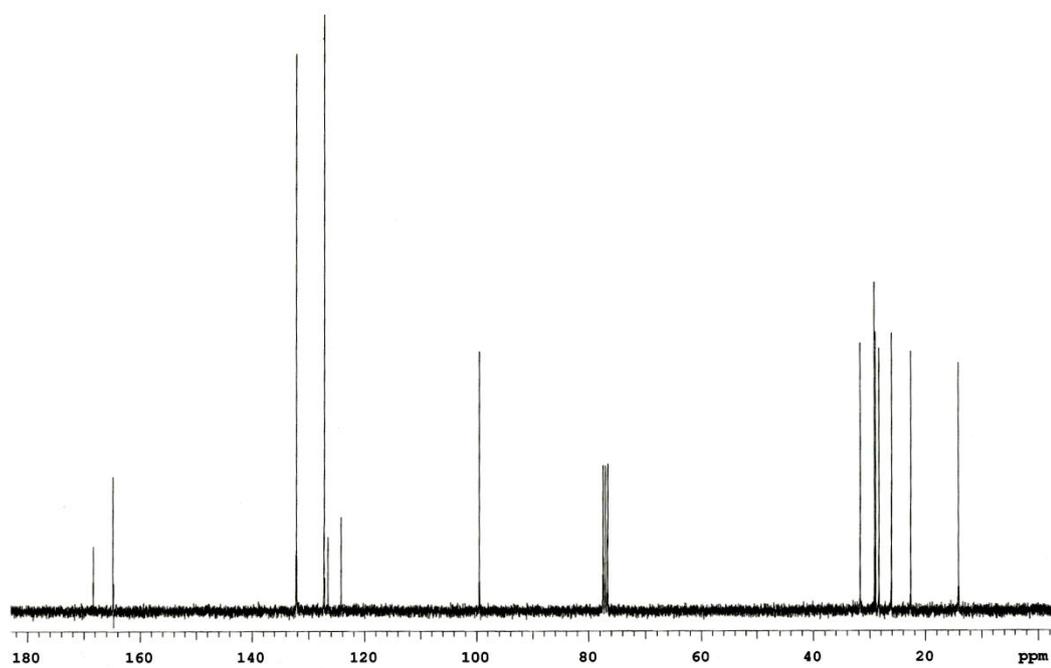
**Apêndice 7:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **4d**.



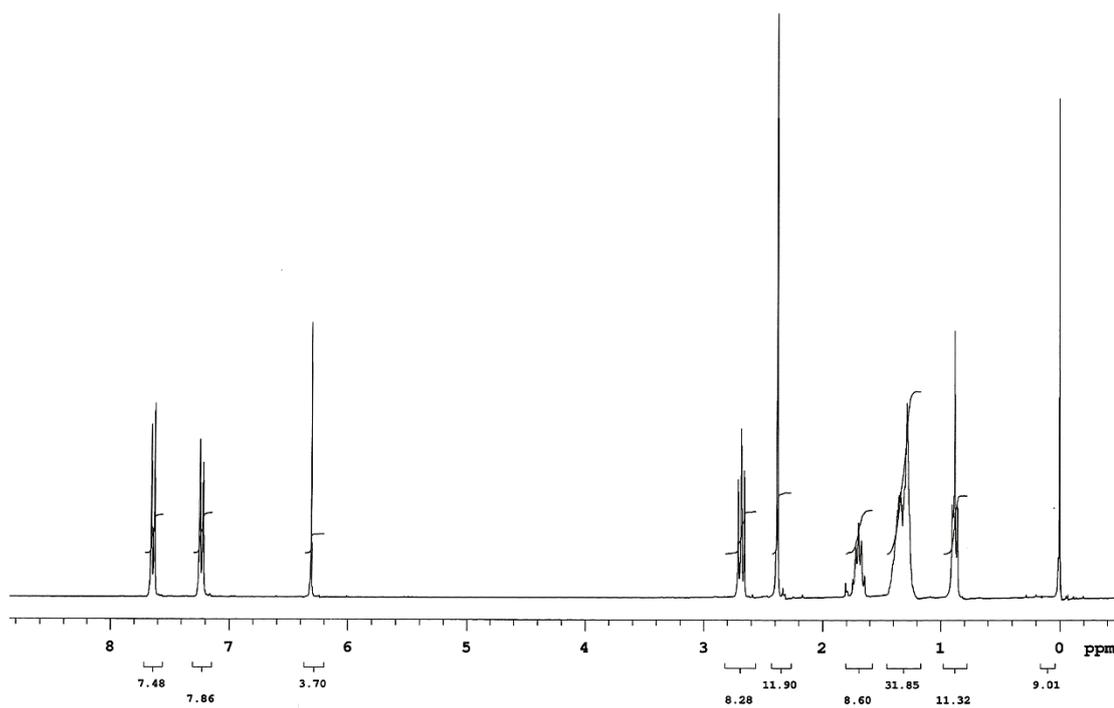
**Apêndice 8:** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto **4d**.



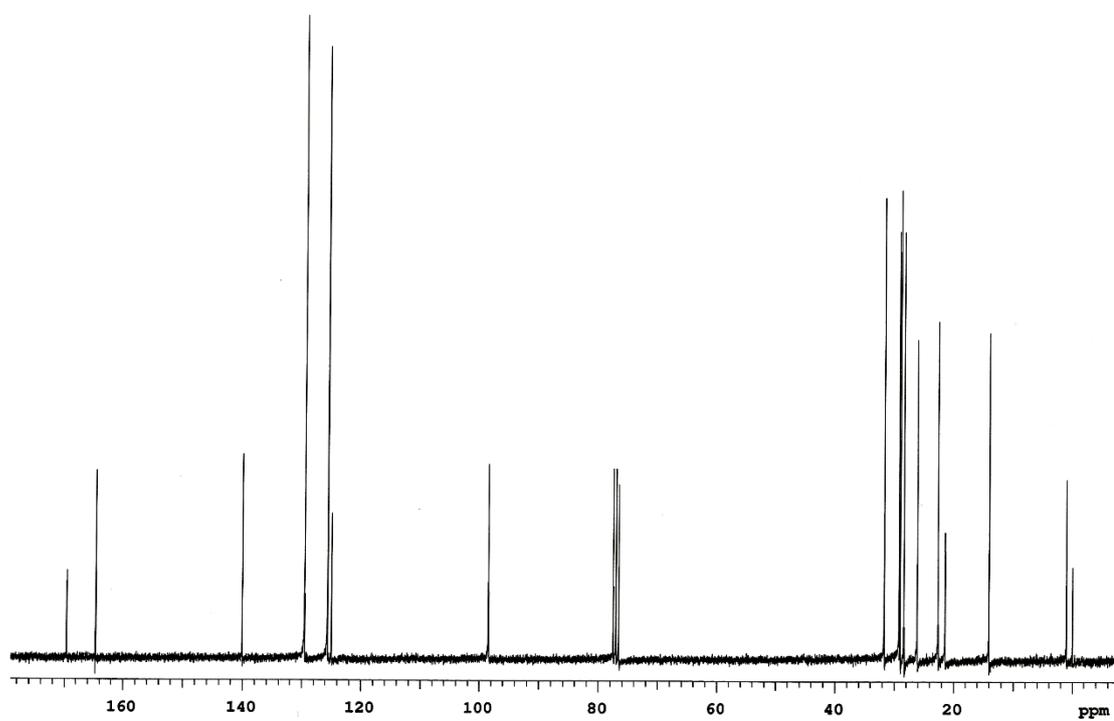
Apêndice 9: Espectro de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto 5c.



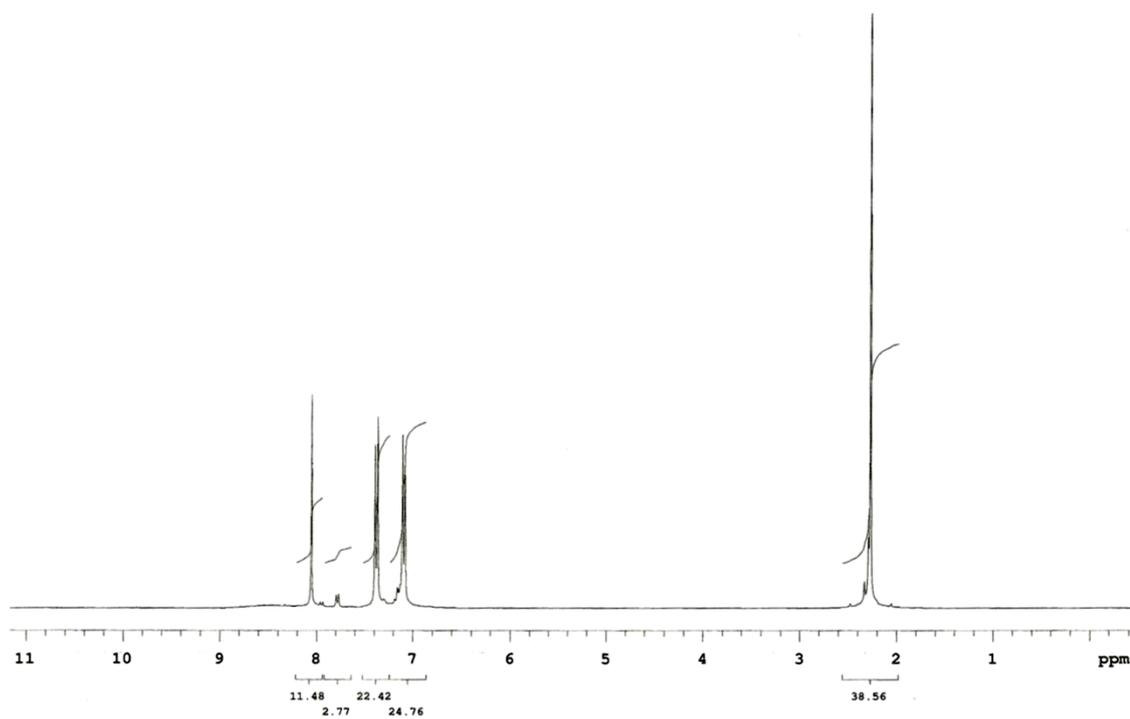
Apêndice 10: Espectro de <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto 5c.



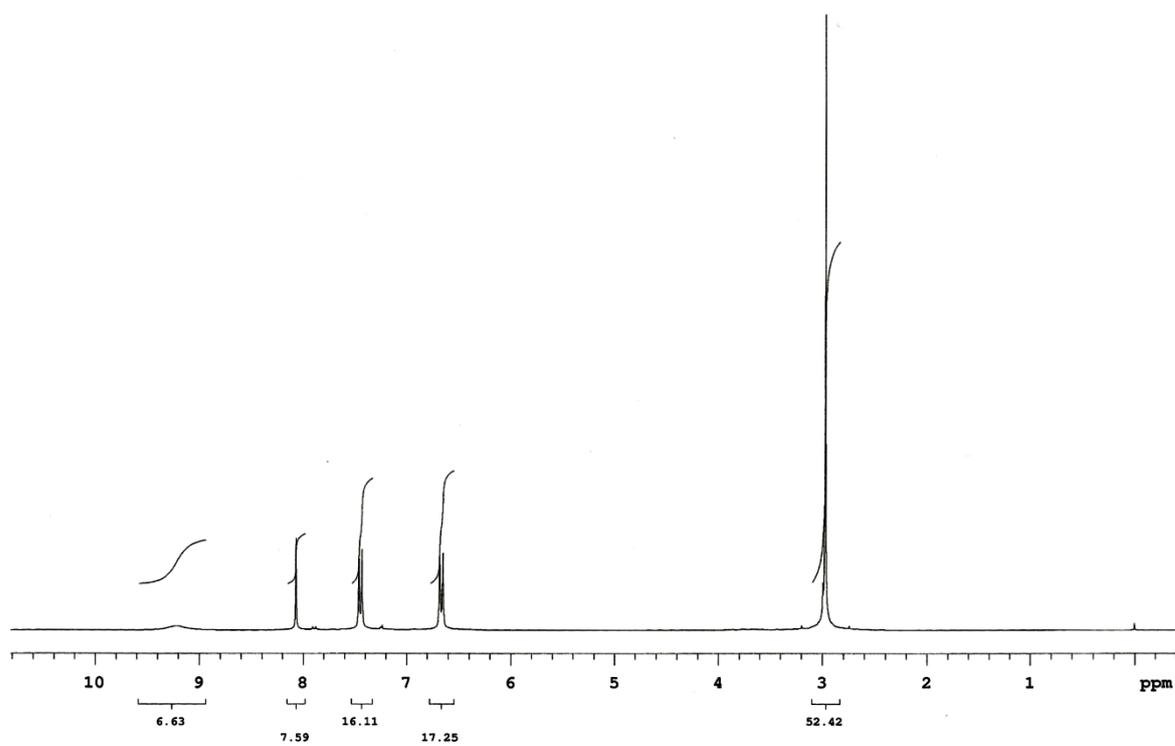
**Apêndice 11:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **5d**.



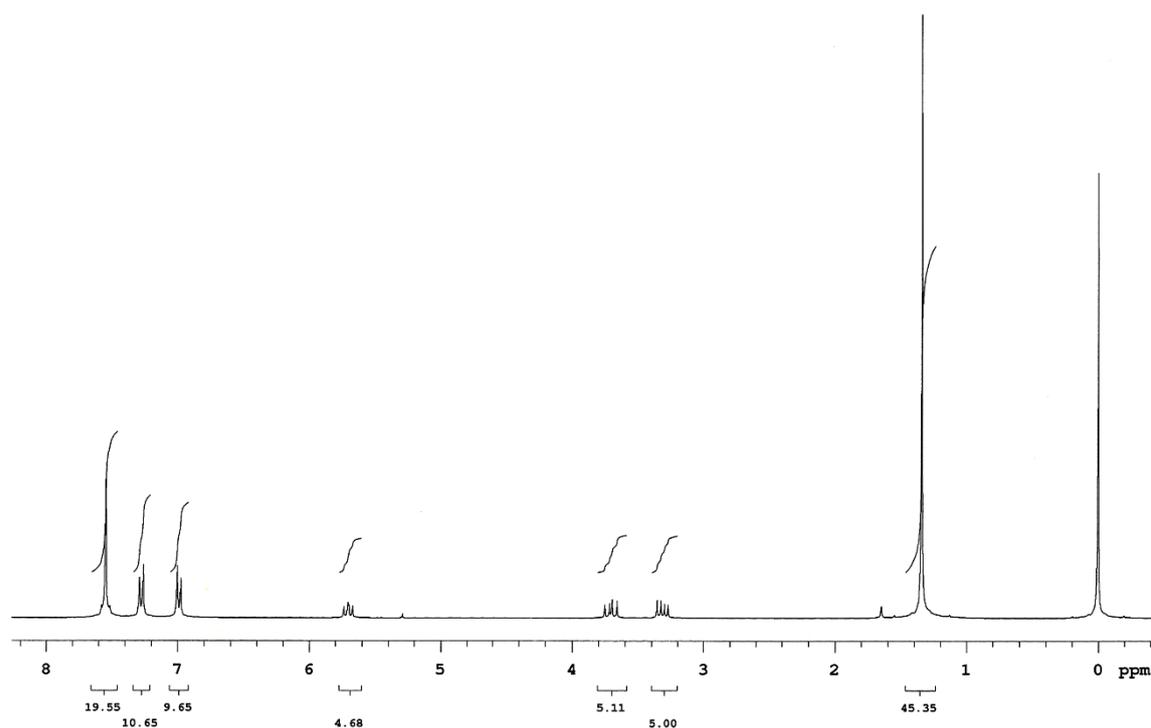
**Apêndice 12:** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto **5d**.



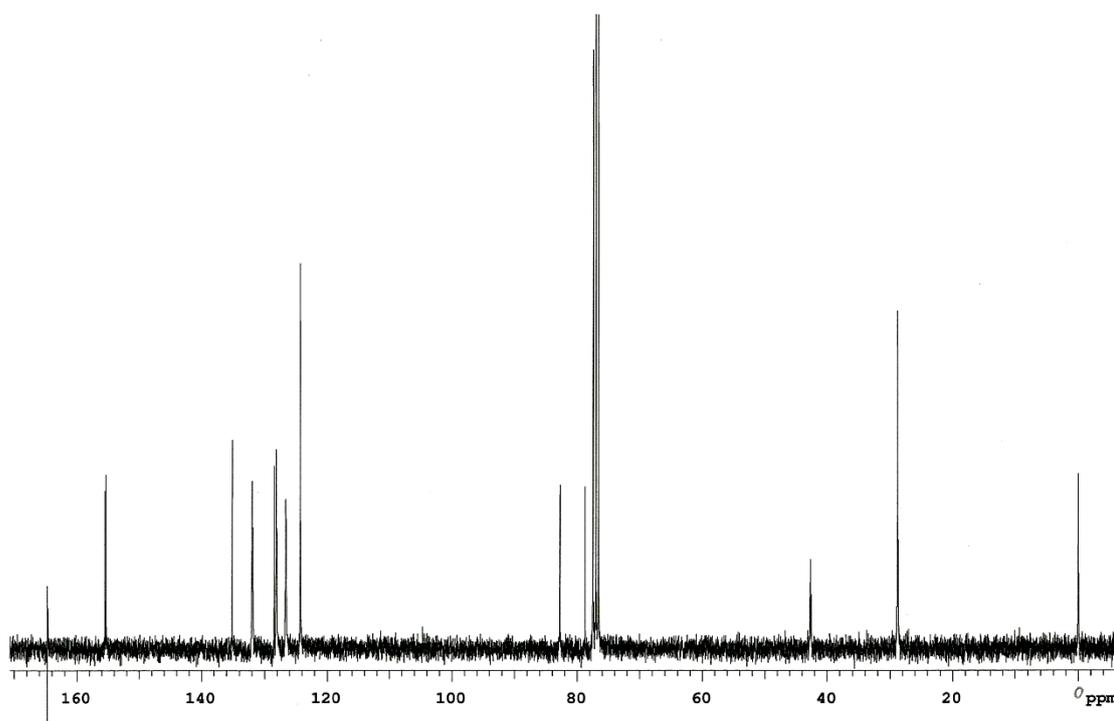
Apêndice 13 Espectro de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto 7d.



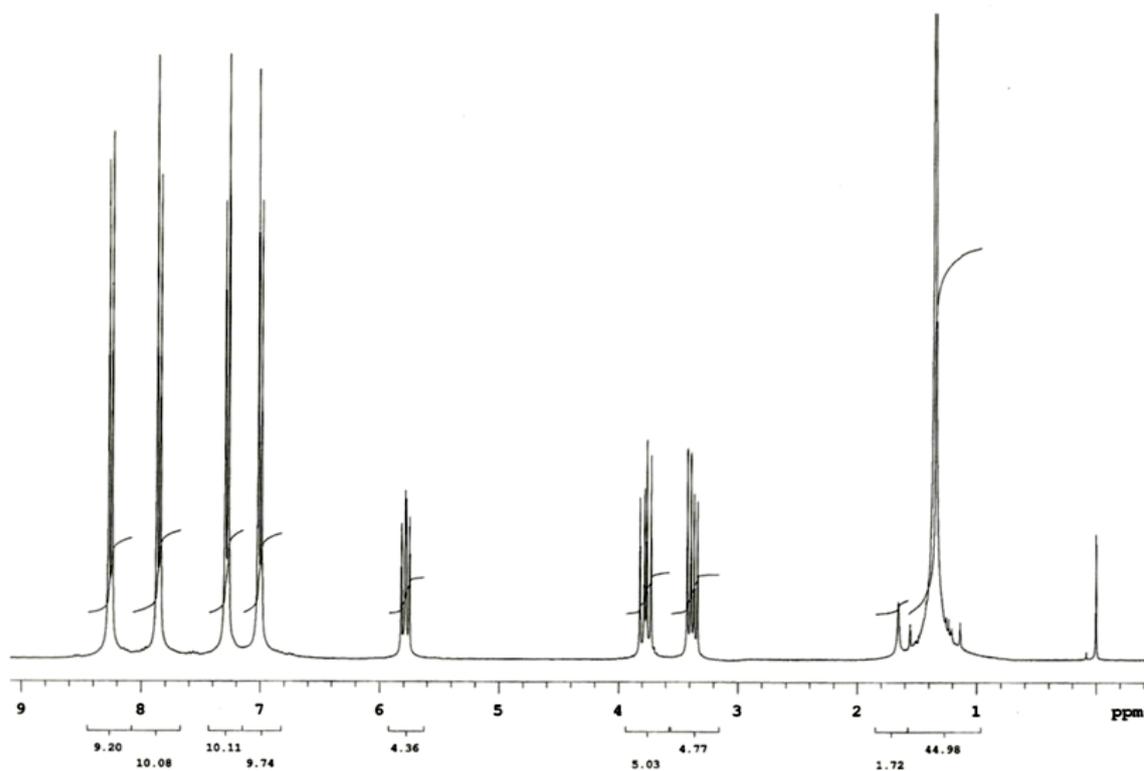
Apêndice 14: Espectro de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto 7e.



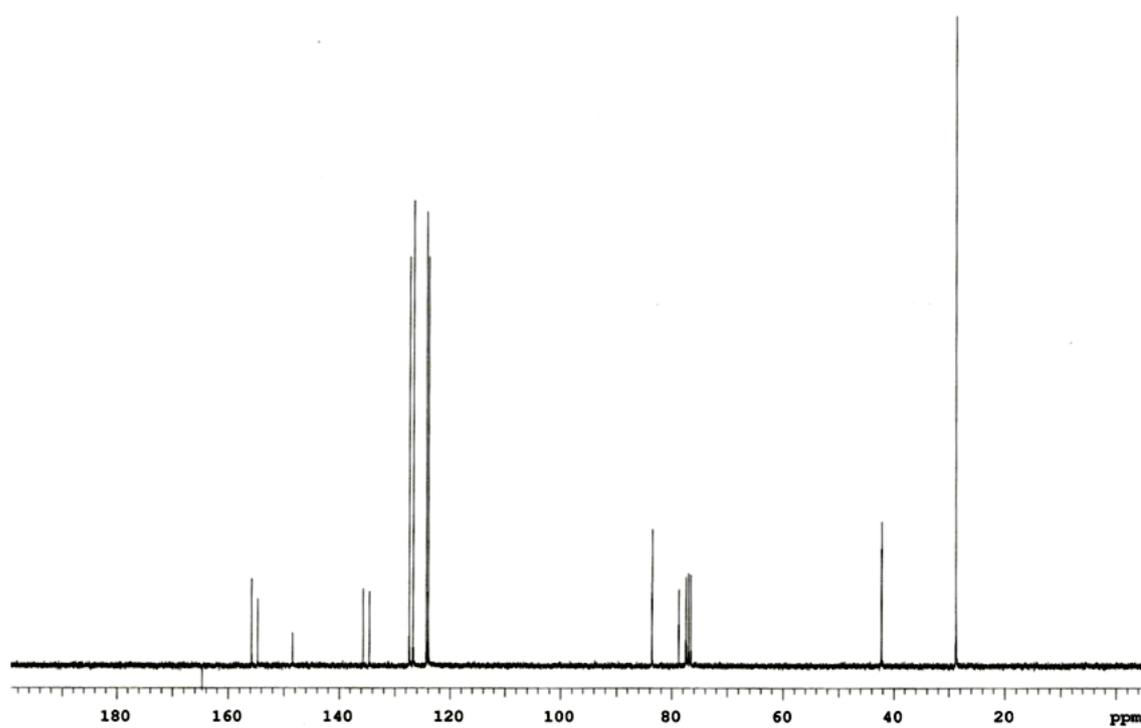
Apêndice 15: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **9a**.



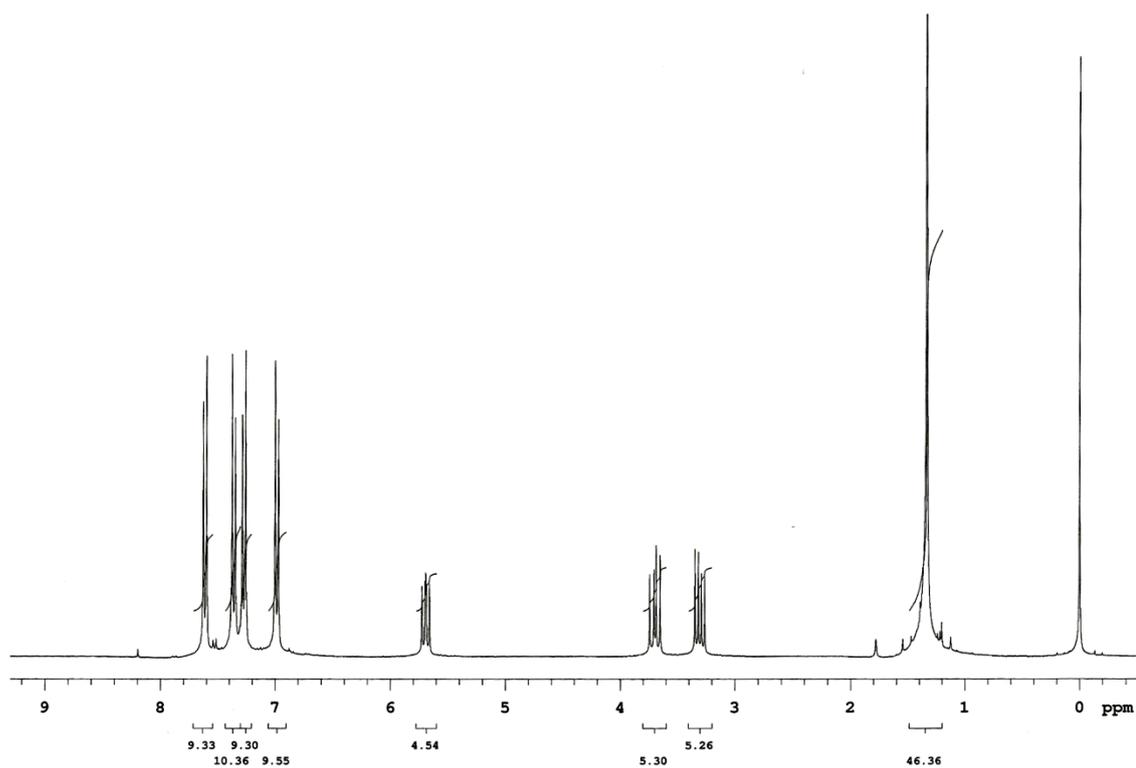
Apêndice 16: Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto **9a**.



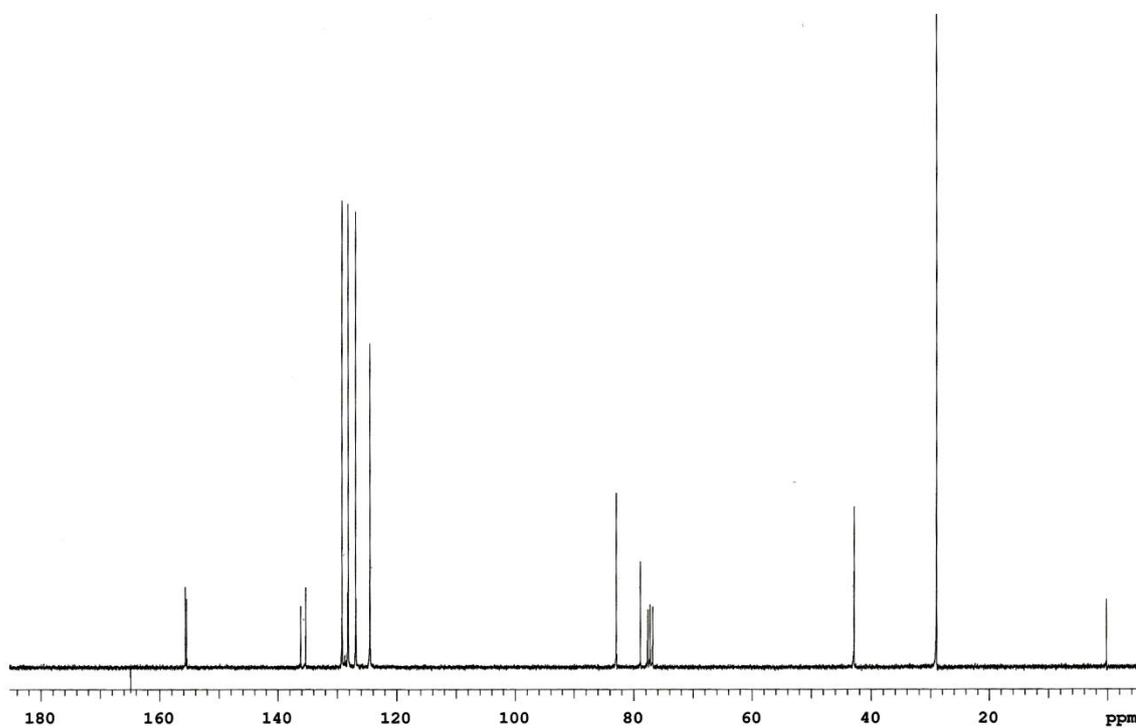
Apêndice 17: Espectro de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **9b**.



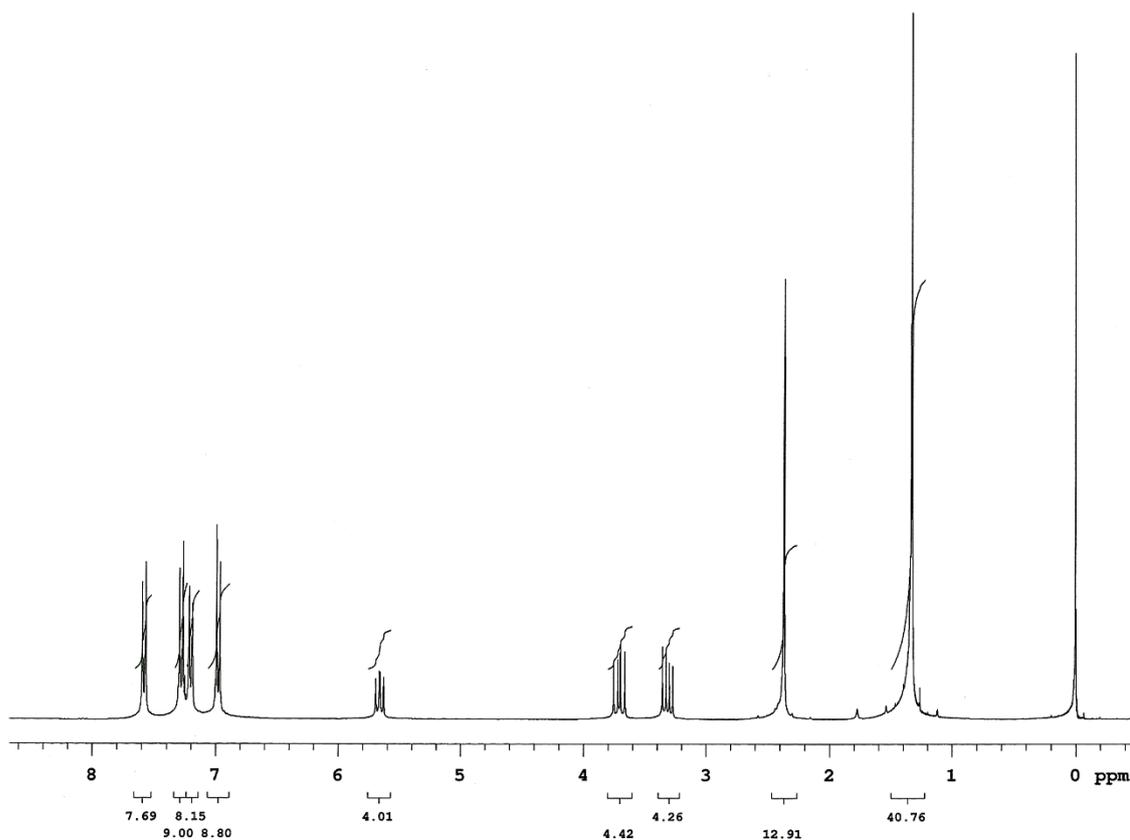
Apêndice 18: Espectro de <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto **9b**.



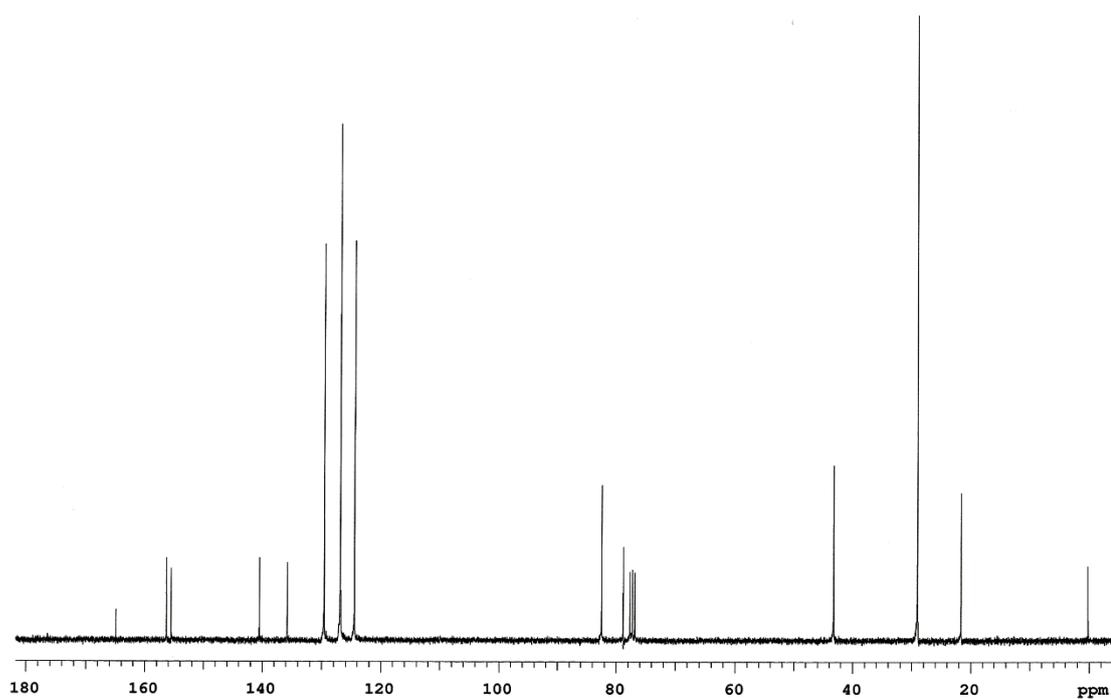
**Apêndice 19:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **9c**.



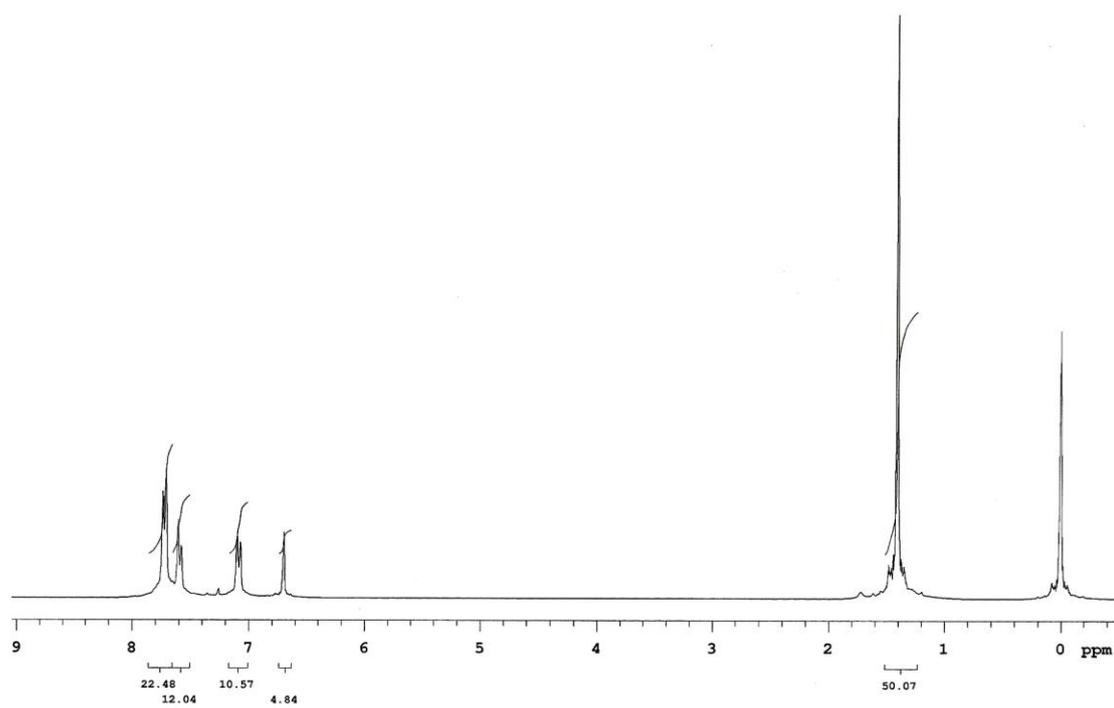
**Apêndice 20:** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto **9c**.



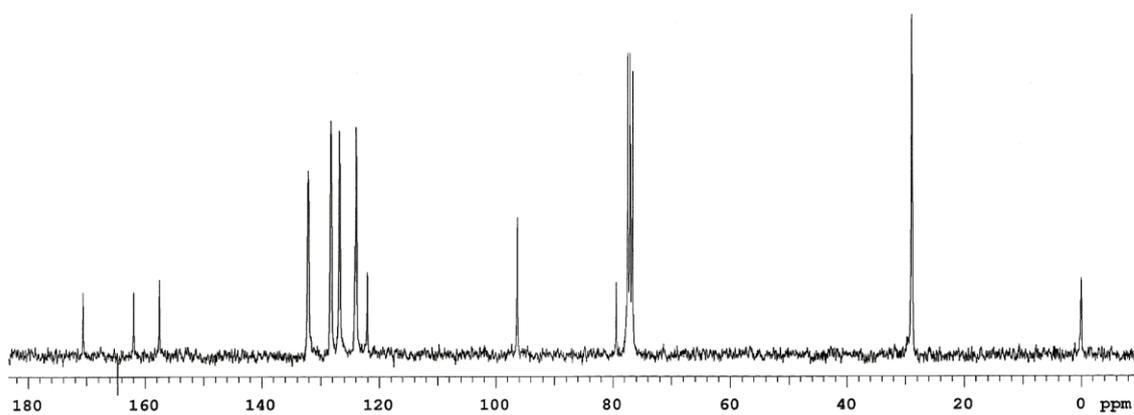
Apêndice 21: Espectro de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **9d**.



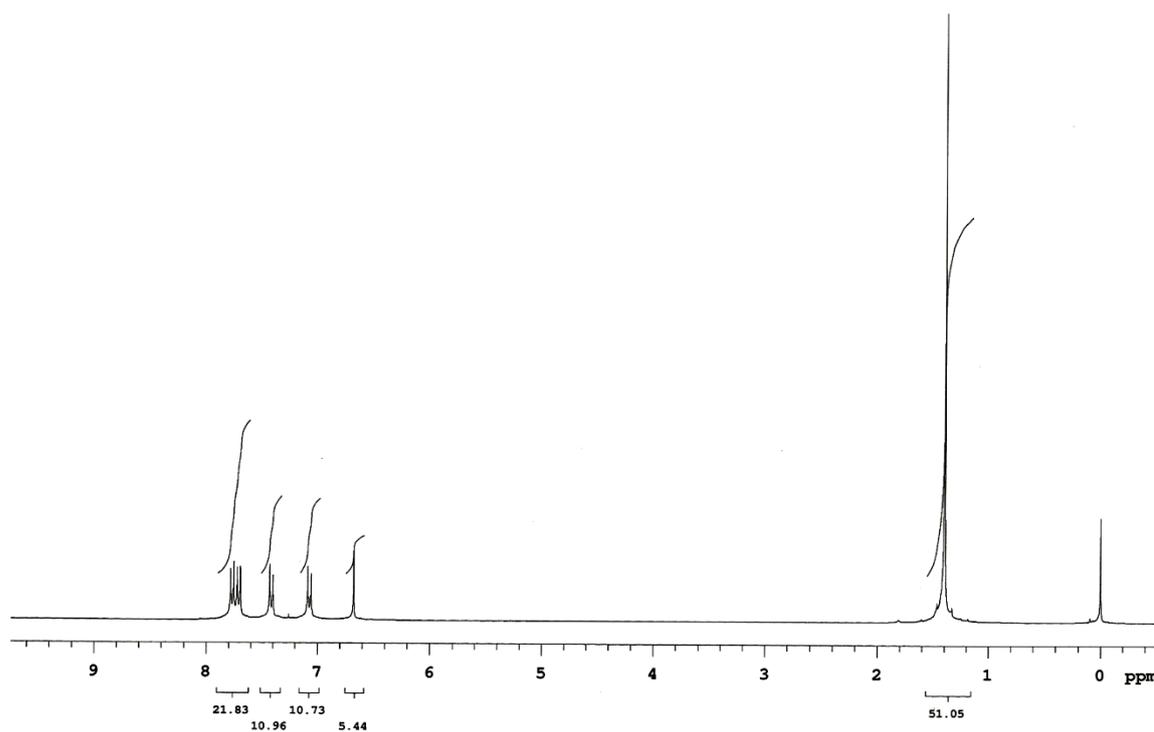
Apêndice 22: Espectro de <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto **9d**.



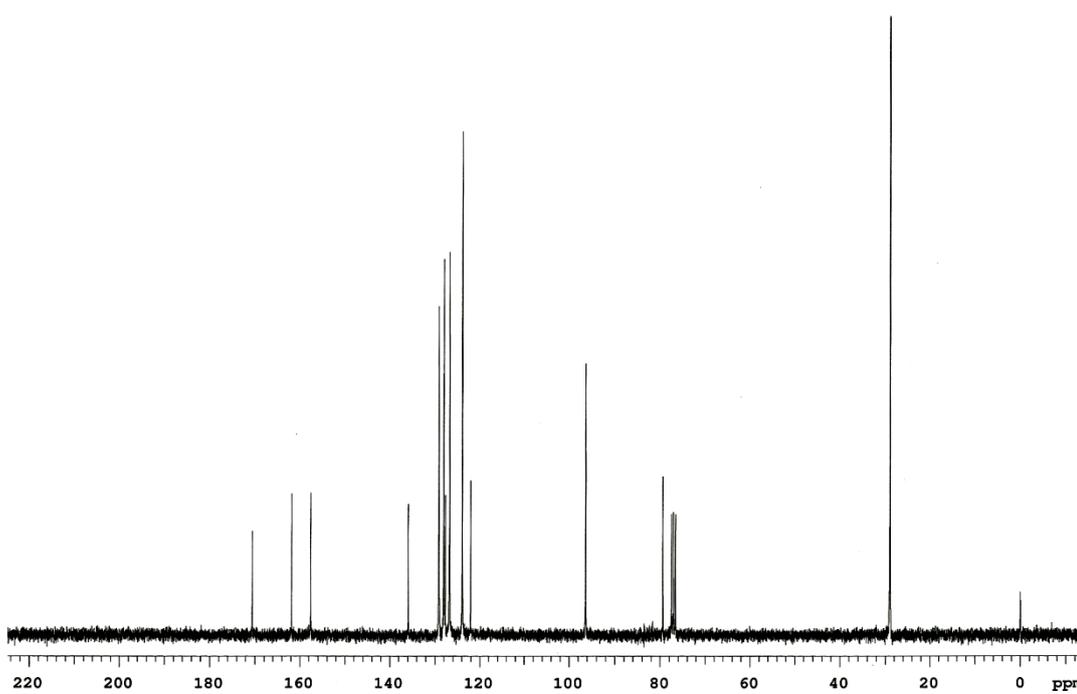
**Apêndice 23:** Espectro de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **10a**.



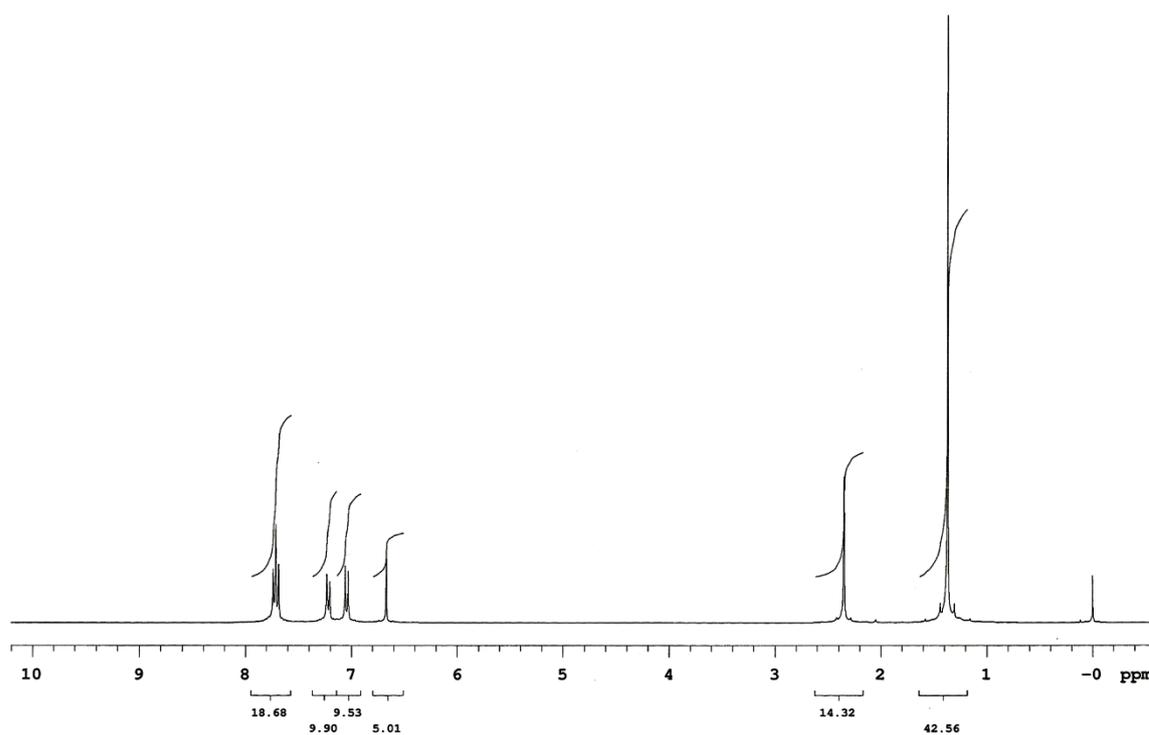
**Apêndice 24:** Espectro de <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto **10a**.



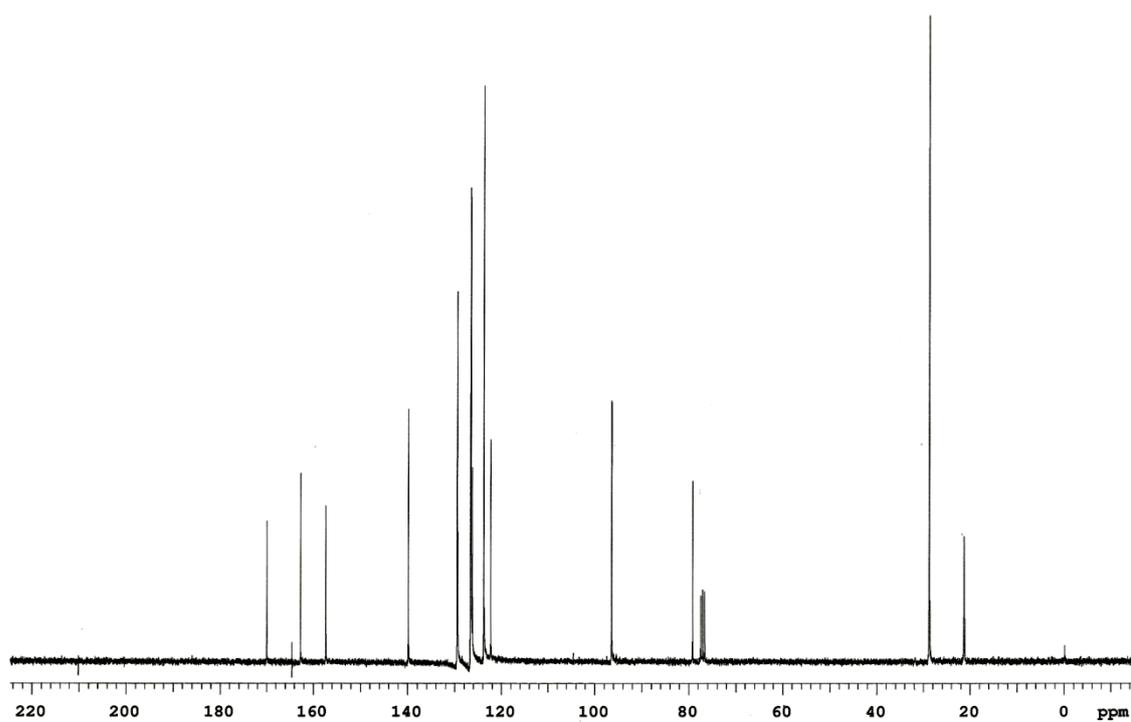
**Apêndice 25:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **10c**.



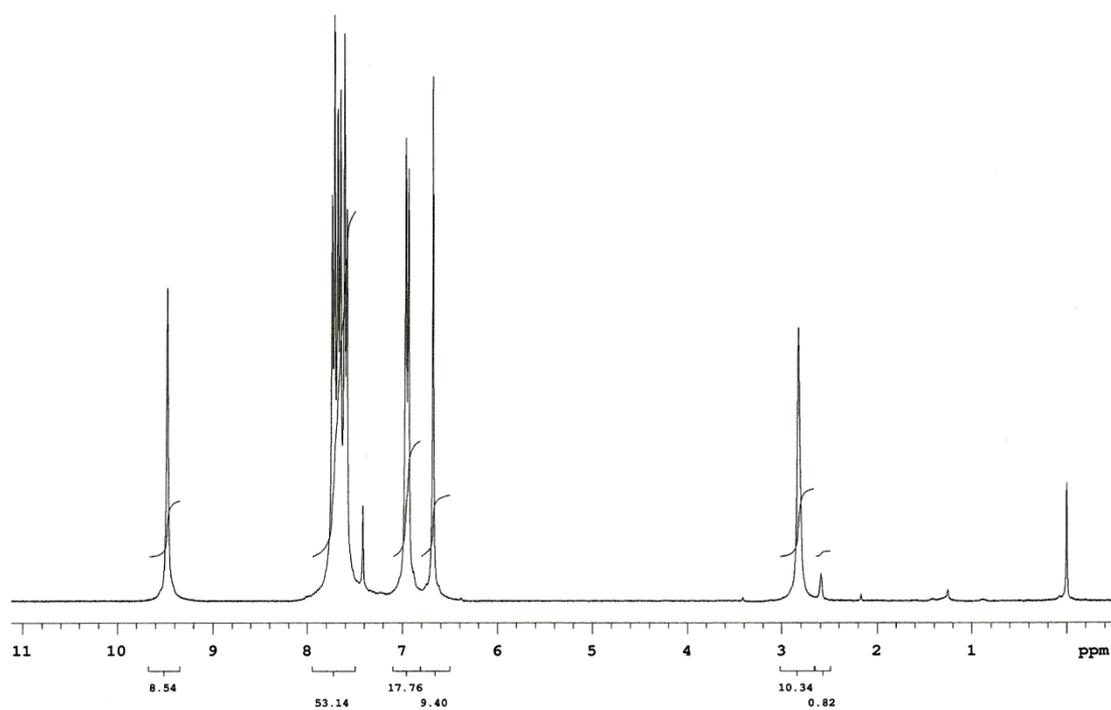
**Apêndice 26:** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto **10c**.



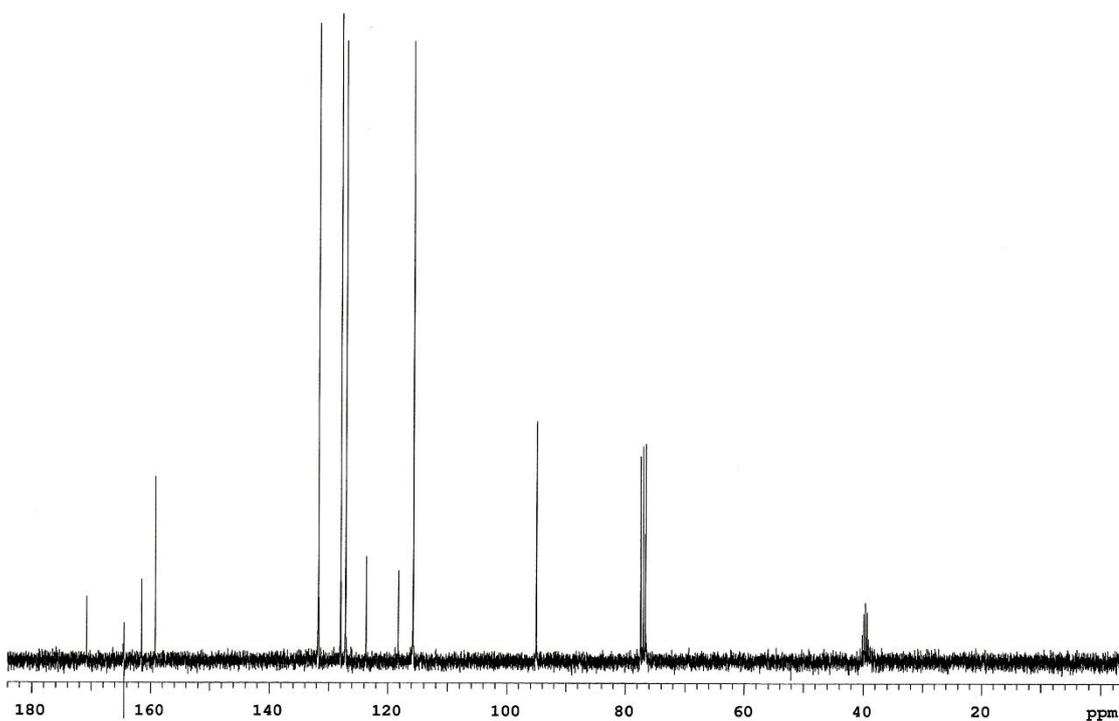
**Apêndice 27:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **10d**.



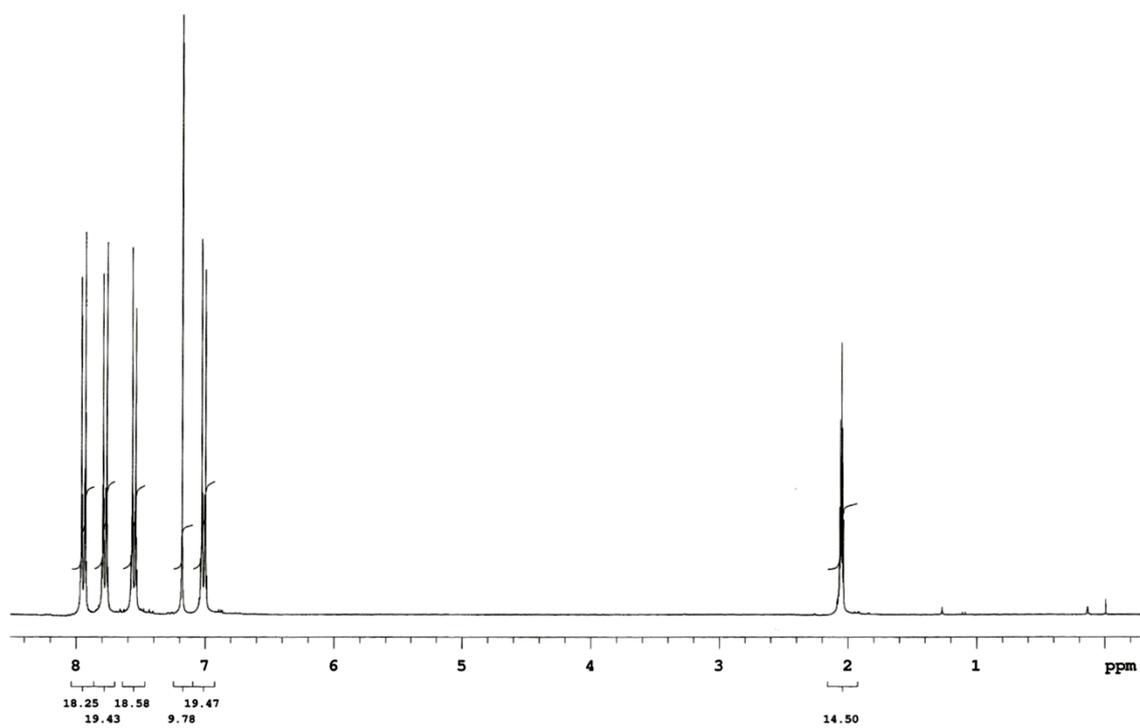
**Apêndice 28:** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz) do composto **10d**.



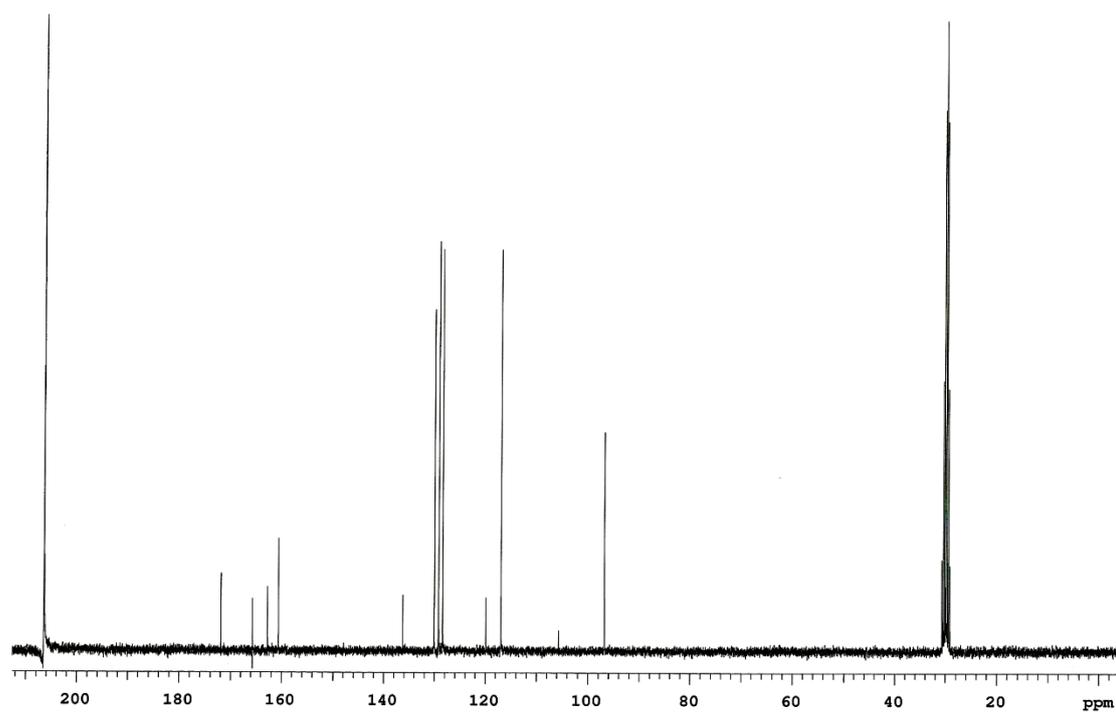
Apêndice 29: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 3 gotas de  $\text{DMSO } d^6$ ) do composto 11a.



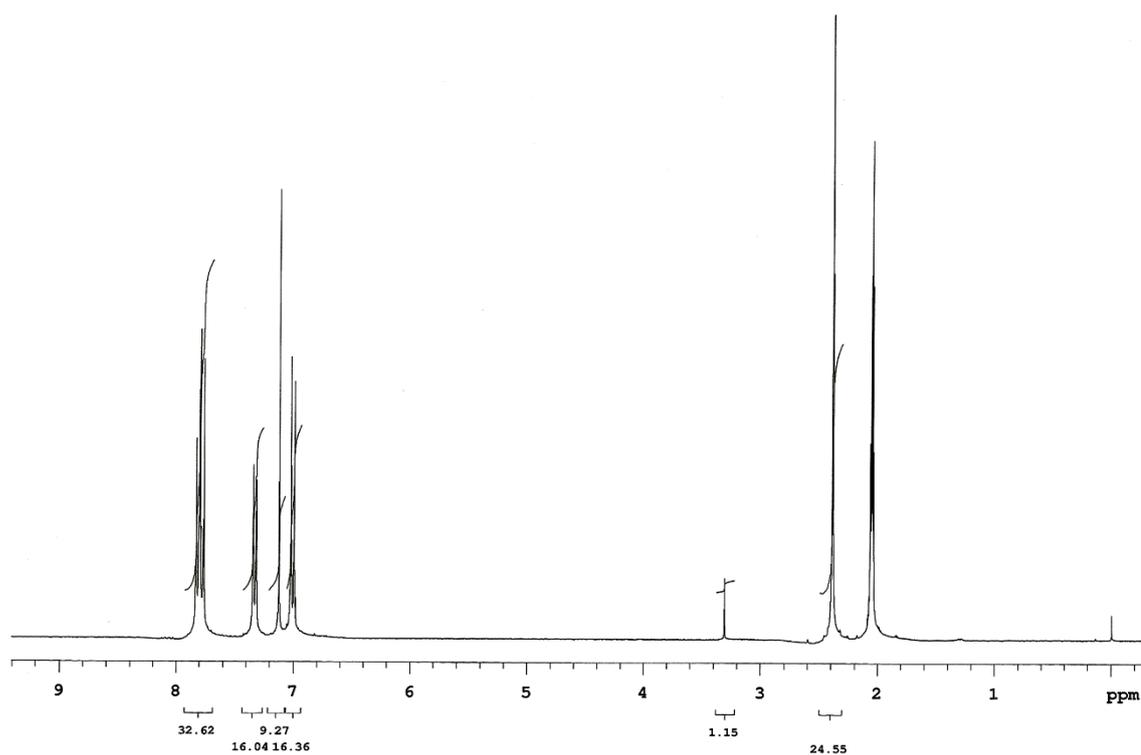
Apêndice 30: Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz, 3 gotas de  $\text{DMSO } d^6$ ) do composto 11a.



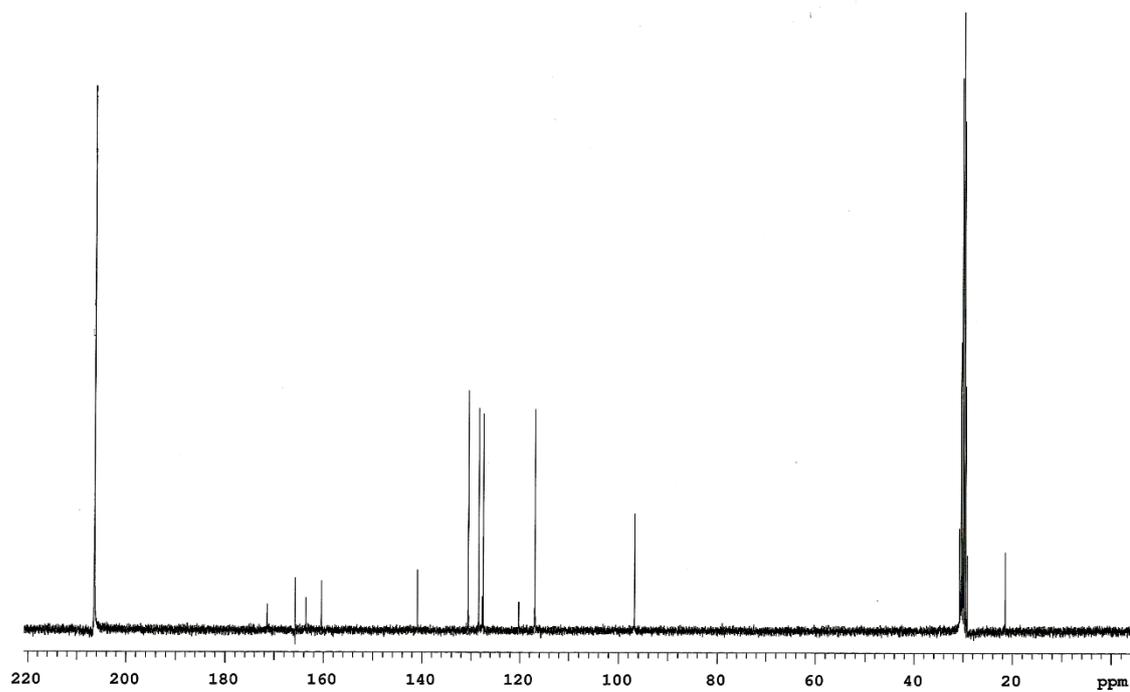
Apêndice 31: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (Acetona  $\text{d}^6$ , 300 MHz) do composto **11c**.



Apêndice 32: Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (Acetona  $\text{d}^6$ , 75,5 MHz) do composto **11c**.



**Apêndice 33:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (Acetona  $d^6$ , 300 MHz) do composto **11d**.



**Apêndice 34:** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (Acetona  $d^6$ , 75,5 MHz) do composto **11d**.