



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“Síntese e Avaliação de Comportamento Térmico de Duas
Novas Famílias de Tiazolinas e Tiazóis Derivados da L-
Cisteína”**

Tese de Doutorado

JULIANA MARIA FORAIN MIOLO SCHNEIDER

Porto Alegre

Junho de 2014.

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

**“Síntese e Avaliação de Comportamento Térmico de Duas
Novas Famílias de Tiazolinas e Tiazóis Derivados da L-
Cisteína”**

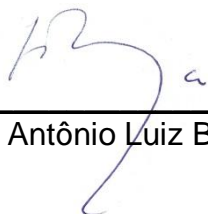
JULIANA MARIA FORAIN MIOLO SCHNEIDER

Tese apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de
Doutor em Química

Orientador: Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo

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

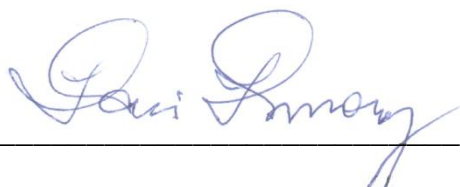
Comissão Examinadora:



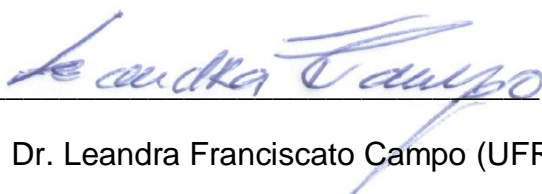
Prof. Dr. Antônio Luiz Braga (UFSC)



Prof. Dr. Nilo Zanatta (UFSM)



Prof. Dr. Dennis Russowsky (UFRGS)



Prof. Dr. Leandra Franciscato Campo (UFRGS)



Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo (Orientador)

“A persistência é o menor caminho do êxito”.

(Charles Chaplin)

*“...and the hope I borrow is, yours.
So won't you let me in, I'm yours
all that I begin is yours
every prize I win is yours
All I am is... yours!”*

(Yours - Blues Traveler)

Dedico esta Tese ao meu companheiro na vida e na ciência,

Paulo H. Schneider

Te amo.

*À minha melhor parte, Bernardo:
muito obrigada, filho. Te amo.*

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Aloir A. Merlo, que foi “a luz polarizada” do meu trabalho. Agradeço de todo o coração aos ensinamentos, à orientação dedicada e principalmente à paciência de um pai.

Ao meu pai, que apesar de não estar mais entre nós, ainda tem responsabilidade direta sobre a minha felicidade e sobre todas as minhas conquistas.

À minha família: minha mãe querida Leticia e meus irmãos Laura e Rubem. São meus “portos seguros”.

Ao outro pedaço da minha família, meus sogros Elirio e Teresinha e cunhados Andrea, Guilherme e Anderson. Muito obrigada por tudo.

Aos amigos Simone, Helena, Ricardo e Carol. Muito obrigada por todos os favores concedidos, amizade e companheirismo ao longo do meu doutorado.

Aos amigos que fiz no laboratório K-202 (LaSOMI): Mariana, Luma, Aline, Rafaela, Luana, Jacqueline, Rodrigo, Sérgio, Daniel, Tiago, Raoni, Guilherme “Doug”, Irwing, Pedro, Joel, Cátia e Schwab: meus agradecimentos por toda a convivência e os muitos momentos legais, essenciais para vencer esse desafio!

Ao amigo Eric, muito obrigada pela dedicação durante a sua iniciação científica, pelos trabalhos em conjunto e troca de conhecimentos.

A todos os funcionários do Instituto de Química da UFRGS, principalmente à Joyce pela parceria e ajuda com meus espectros.

Ao professor Francisco, meu agradecimento pela ajuda com as análises de RMN.

Aos colegas e professores dos laboratórios K-204, K-210 e K-215 pela disponibilidade em ajudar quando precisei de material emprestado!

Aos professores do Instituto de Química que muito contribuíram para completar minha formação.

Aos órgãos de financiadores CAPES, FAPERGS e CNPq, pelo fomento à pesquisa e a CAPES e CNPq pelas bolsas de doutorado.

E a todos que colaboraram, mesmo sem querer, para que esse trabalho fosse levado até o fim. Obrigada!

Índice

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 CRISTAIS LÍQUIDOS.....	2
1.1.1 Classificação dos Cristais Líquidos.....	4
1.1.2 Cristais Líquidos Termotrópicos.....	5
1.1.3 Mesofases de Cristais Líquidos Termotrópicos Calamíticos.....	7
1.1.4 Caracterização das Mesofases.....	12
1.2 HETEROCICLOS – TIAZOLINAS E TIAZÓIS.....	14
1.2.1 Cristais Líquidos Contendo Anéis Heterocíclicos.....	16
1.3 FLÚOR E CADEIAS PERFLUORADAS.....	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	20
2.1. CRISTAIS LÍQUIDOS CONTENDO ANÉIS HETEROCÍCLICOS.....	21
2.2 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE NITRILAS PARA OBTENÇÃO DE 2-TIAZOLINAS.....	26
2.3 OBTENÇÃO DE AMIDAS VIA CATÁLISE COM ÁCIDOS BORÔNICOS.....	28
2.4 ESTERIFICAÇÃO VIA PROTOCOLO EDCI/DMAP.....	31
2.5 DEHIDROGENAÇÃO EMPREGANDO BROMOTRICLOROMETANO.....	35
2.6 CRISTAIS LÍQUIDOS CONTENDO CADEIAS PERFLUORADAS.....	37
3.OBJETIVOS.....	42
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
4.1 OBTENÇÃO DOS PRECURSORES ÁCIDOS TIAZOLÍNICOS.....	47

4.2 SÍNTESE DAS AMIDAS DERIVADAS DOS PRECURSORES ÁCIDOS TIAZOLÍNICOS.....	53
4.2.1 Síntese das Amidas Tiazolínicas 68a-i	53
4.2.2 Oxidação das Amidas Tiazolínicas – Obtenção das Tiazol Amidas 77a-f	65
4.3 SÍNTESE DOS ÉSTERES DERIVADOS DOS PRECURSORES ÁCIDOS TIAZOLÍNICOS.....	72
4.3.1 Síntese dos Ésteres Tiazolínicos 88a-k	72
4.3.2 Oxidação do ÉsteresTiazolínicos – Obtenção dos Tiazol Ésteres 91a-k	79
5. COORIENTAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA.....	91
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	96
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	99
7.1 PROCEDIMENTO GERAL DE ALQUILAÇÃO PARA OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS 58, 59 E 70	102
7.2 PROCEDIMENTO GERAL DE CICLIZAÇÃO PARA OBTENÇÃO DOS PRECURSORES ÁCIDOS TIAZOLÍNICOS 62, 63 E 64	103
7.3 OBTENÇÃO DO ALCINOL <i>4-4-OCTILOXIFENIL-2-METIL-3-BUTIN-2- OL (72)</i>	104
7.4 DESPROTEÇÃO DO ALCINOL 72 – OBTENÇÃO DO PRECURSOR <i>1-ETINIL-4-(OCTILOXI)BENZENO 73</i>	105
7.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DAS AMIDAS TIAZOLÍNICAS 68a-i	106
7.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA ESTERIFICAÇÃO DOS PRECURSORES ÁCIDOS TIAZOLÍNICOS – OBTENÇÃO DOS ÉSTERES TIAZOLÍNICOS 88a-k	110

7.7 PROCEDIMENTO GERAL PARA OXIDAÇÃO DOS DERIVADOS TIAZOLÍNICOS – OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS TIAZOL AMIDAS 77a-f e TIAZOL ÉSTERES 91a-k	115
7.7.1 Tiazol Amidas 77a-f	116
7.7.2 Tiazol Ésteres 91a-c	119
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	124
9. ANEXO.....	130

Lista de Figuras

Figura 1. Friedrich Reinitzer e Otto Lehmann, cientistas pioneiros no estudo de cristais líquidos.....	2
Figura 2. Ilustração esquemática dos arranjos moleculares dos estados físicos cristal, líquido-cristalino e líquido.....	3
Figura 3. Modelo esquemático da estrutura molecular geral de um CL calamítico (tipo bastão).....	6
Figura 4. Ilustração e exemplo de moléculas discóticas que geram mesofases colunares.....	7
Figura 5. Representação esquemática de moléculas na mesofase nemática..	8
Figura 6. Textura <i>Schlieren</i> para uma mesofase nemática. As regiões em destaque são os pontos de descontinuidade.....	9
Figura 7. Representação do possível alinhamento das moléculas em relação ao plano dos vidros na mesofase nemática (a) paralelo; (b) perpendicular e as texturas em cada caso.....	9
Figura 8. Esquema representativo de comparação das posições das moléculas nas mesofases N, SmA e SmC; diferença das texturas observadas para as mesofases SmA e SmC.....	10
Figura 9. (a) Representação esquemática da posição dos mesógenos na mesofase N [*] ; (b) textura mais comumente observada.....	11
Figura 10. Foto do microscópio óptico de luz polarizada do Laboratório de Materiais Poliméricos (LaPol) da UFRGS, usada representativamente.....	12
Figura 11. Exemplos de alguns heterociclos pentagonais; em destaque os anéis 2-tiazolina e tiazol.....	14

Figura 12. Metabólitos naturais contendo anéis 2-tiazolínicos na estrutura.....	15
Figura 13. Exemplos de derivados tiazolínicos com atividade biológica.....	15
Figura 14 . <i>Droplets</i> da mesofase nemática para o composto 5a , observadas no resfriamento.....	22
Figura 15. Estruturas dos mesógenos 15 (a) e 16 (b); momentos de dipolo e temperaturas de transição de fase.....	24
Figura 16. Estruturas dos ácidos <i>S</i> e <i>R</i> diidroaeruginóicos.....	26
Figura 17. Complexo hemiaminal proposto na referência 14.....	29
Figura 18. Estruturas da N,N'- díciclohexilcarbodiimida (DCC) (a) e da ureia derivada desta (b).....	32
Figura 19. Estrutura do EDCI, formas aberta e cíclica (a); ureia derivada deste (b).....	32
Figura 20. Principais texturas das mesofases dos compostos 51a,b e 52a,b ..	40
Figura 21. Derivados tropônicos perfluorados (b) e não perfluorado (a) e transições de fase.....	41
Figura 22. Desenho esquemático dos compostos alvo deste trabalho.....	43
Figura 23. Estruturas dos compostos alvo deste trabalho.....	44
Figura 24. Espectro de RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) do composto 62	52
Figura 25. Espectro de RMN ¹³ C (DMSO-d ₆ , 75,5 MHz) do composto 62	53

Figura 26. RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da amida 68d	56
Figura 27. RMN bidimensional COSY ^1H - ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 68d	57
Figura 28. RMN bidimensional COSY ^1H - ^1H (CDCl_3/DCl em sol. D_2O , 400 MHz) de 68d	58
Figura 29. Textura de esferulitas observada no resfriamento da fase isotrópica do composto 68c	60
Figura 30. Cromatogramas (a) padrão racêmico da amostra 68a ; (b) amostra 68a	61
Figura 31. Esquemática da formação da cruz de Malta.....	64
Figura 32. (a) Textura no resfriamento da fase isotrópica da amida 74 ; (b) padrões de difração de raios-X de 74 obtidos do resfriamento da fase isotrópica.....	65
Figura 33. (a) Estruturas gerais dos mesógenos do trabalho de Kishikawa, et. al; (b) partes de ancoragem e giratórias propostas pelos autores; (c) ligações de hidrogênio intermoleculares laterais.....	68
Figura 34. (a) Proposta de ligação de hidrogênio intramolecular para as amidas 77a-f ; (b) figura da estrutura minimizada em energia simulada no programa ChemBio3D Ultra.	69
Figura 35. RMN ^1H - ^{15}N HMBC (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 68d	70
Figura 36. Estruturas de compostos estudados no trabalho de Afonin, colaboradores.....	70
Figura 37. RMN ^1H - ^{15}N HMBC (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 68d	71

Figura 38. Espectro RMN ^1H - ^{15}N HMBC (CDCl_3 , 400 MHz) da Formamida..	72
Figura 39. Termograma do composto 88i obtido a $10^\circ\text{C}/\text{min}$	78
Figura 40. Crescimento dos <i>bâtonnets</i> (bright) da textura focal cônica da mesofase SmA no resfriamento (a 161°C) da fase isotrópica do composto 88i	78
Figura 41. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do éster tiazolínico 88a	80
Figura 42. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do tiazol éster 91a	80
Figura 43. (a) Crescimento dos <i>bâtonnets</i> (parte clara) da textura focal cônica da mesofase SmA no resfriamento da amostra 91j ; (b) textura típica da mesofase SmA no resfriamento da amostra 91i a 187°C	83
Figura 44. Texturas observadas por MOLP para a amostra 91j no resfriamento (a) a 176°C ; (b) a 152°C e (c) a 131°C	83
Figura 45. (a) DSC do composto 91i ; (b) DSC do composto 91j	84
Figura 46. (a) DSC do composto 91h ; (b) DSC do composto 88i	85
Figura 47. Espectro de IV (KBr) da amostra 91g	87
Figura 48. (a) Representação do rotâmero Z de 91g ; (b) representação do rotâmero E de 91g	87
Figura 49. Proposta de arranjo esmétrico promovido pelo efeito fluorofóbico para os mesógenos.....	89

Lista de Esquemas

Esquema 1. Rota sintética para obtenção dos cristais líquidos 5a-d , 6a,b e 7a,b	22
Esquema 2. Síntese dos precursore bi halogenadostiazolínico 12 e tiazolínico 13	23
Esquema 3. Acoplamentos sequenciais de Sonogashira para obtenção dos mesógenos 15 (51%) e 16 (40%).....	24
Esquema 4. Síntese dos ésteres benzotiazólicos 20 a-m líquido-cristalinos.....	25
Esquema 5. Obtenção de 2-tiazolinas 23a,b , pela reação de ciclização entre nitrila aromática e a cisteína.....	27
Esquema 6. Síntese de análogos dos ácidos <i>S,R</i> diidroaeruginóico 26a-f	28
Esquema 7. Síntese da amida 30 catalisada por diferentes ácidos fenilborônicos.....	29
Esquema 8. Ciclo catalítico proposto por Yamamoto et. al para as reações de formação de amidas catalisadas por ácidos fenilborônicos.....	29
Esquema 9. Mecanismo da reação de ácidos carboxílicos com carbodiimidas formando compostos acilados.....	31
Esquema 10. Síntese de cristais líquidos contendo o núcleo cumarínico, onde no passo final foi empregado acoplamento via EDCI/DMAP.....	33
Esquema 11. Obtenção de bases de Schiff <i>banana-shaped</i> ; emprego do EDCI como agente de acoplamento para síntese do intermediário chave 37	34
Esquema 12. Síntese de análogos perfluorados (44a-c) do 8OCB via reação de Mitsunobu.....	38

Esquema 13. Rota sintética de obtenção dos cristais líquidos 51a-c e 52a-c	39
Esquema 14. Análise retrossintética para os compostos obtidos neste trabalho.....	46
Esquema 15. Alquilação das nitrilas comerciais 55 e 56 para obtenção dos materiais de partida 58 e 59	47
Esquema 16. Tentativa de obtenção dos precursores ácidos via metodologia em meio hidro alcoólico.....	49
Esquema 17. Ciclização das nitrilas alquiladas 58 e 59 e da 4-bromobenzonitrila: obtenção dos precursores ácidos 62 , 63 e 64	49
Esquema 18. Mecanismo proposto para a ciclização entre nitrilas e <i>L</i> -cisteína formando o anel tiazolínico.....	51
Esquema 19. Obtenção das amidas 68a-i a partir dos precursores ácidos 62 , 63 e 64 , e das aminas primárias 65 , 66 e 67	54
Esquema 20. Proposta para a racemização do carbono assimétrico 4 na obtenção das amidas 68a-i	61
Esquema 21. Acoplamento de Sonogashira para obtenção do alcino terminal 73	63
Esquema 22. Síntese de uma tolano amida tiazolínica 74 via acoplamento de Sonogashira.....	63
Esquema 23. Dehidrogenação das amidas tiazólicas 68a-c e 68g-i : obtenção das tiazol amidas 77a-f	66
Esquema 24. Obtenção do éster 81 por Yamamoto, et. al. catalisada pelo ácido 3,4,5-trifluór fenilborônico (80).....	73

Esquema 25. Teste de esterificação empregando o método desenvolvido por Yamamoto, et. al.....	74
Esquema 26. Reação de obtenção dos ésteres tiazólicos 88a-k via protocolo DCC/DMAP.....	74
Esquema 27. Obtenção dos ésteres tiazolínicos 88a-k com a troca da carbodiimida; emprego do EDCI (90).....	75
Esquema 28. Dehidrogenação dos ésteres tiazolínicos 88a-k : obtenção dos tiazol ésteres finais 9a-k	79
Esquema 29. Esquemas de síntese dos intermediários 93a-c , 95a-c e 97a-c	93
Esquema 30. Esquema geral de síntese das quinolinas 98a-e ; estruturas e rendimentos das quinolinas obtidas.....	94
Esquema 31. Proposta de trabalho futuro com a metodologia desenvolvida.....	98

Lista de Tabelas

Tabela 1. Parâmetros de polaridade e tamanho de substituintes comuns em moléculas orgânicas.....	17
Tabela 2. Propriedades do perfluorohexano e hexano.....	18
Tabela 3. Transições de fase para os derivados 5a-d , 6a,b e 7a,b	22
Tabela 4. Alguns exemplos do escopo do trabalho de Tang, P. de obtenção de amidas via catálise com $B(OH)_3$	30
Tabela 5. Condições otimizadas para obtenção de 2,4-oxazóis via metodologia <i>one pot</i> a partir de aldeídos.....	36
Tabela 6. Temperaturas de transição de fases para os compostos 8OCB e 44a-c	38
Tabela 7. Otimização da quantidade de catalisador ácido bórico para a obtenção das amidas tiazolínicas.....	55
Tabela 8. Amidas tiazolínicas 68a-i ; rendimentos e pontos de fusão.....	59
Tabela 9. Amidas tiazólicas: rendimentos e comportamento térmico.....	66
Tabela 10. Temperaturas de transição e rendimentos dos ésteres tiazolínicos 88a-k	76
Tabela 11. Transições de temperatura e rendimentos dos tiazóis 91a-k	81

Lista de Siglas e Abreviaturas

AcOH	Ácido acético
B2	Mesofase “banana” 2
Catal. ou cat.	Quantidade catalítica
Ch	Mesofase colestérica
CL(s)	Cristal(is) líquido(s)
CLAP	Cromatografia líquida de alta performance
Cr	Fase cristalina
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undecano
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	Dimetilaminopiridina
DSC	“Differential Scanning Calorimetry” ¹
EDCI, EDAC ou EDC	1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida
Equiv.	Equivalente
EtOAc	Acetato de etila
EtOH	Etanol
I ou Iso	Fase isotrópica
iPrOH	Isopropanol
LCD(s)	“Liquid Crystal Display” ²
MeOH	Metanol
MOLP	Microscopia óptica de luz polarizada
N	Mesofase nemática
NBS	<i>N</i> -bromo succinimida
Nu	Nucleófilo
Py	Piridina
Ser. OMe. HCl	<i>L</i> -serina metil éster hidrocloreto
Sm A, B, C ... K	Mesofasesesmétricas A, B, C ... K
T.A.	Temperatura ambiente
8 OCB	4-ciano-4'-octiloxibifenil

¹ Tradução para o português – Calorimetria de varredura diferencial

² Tradução para o português – Mostrador de Cristal Líquido

Resumo

O presente trabalho relata a síntese e a caracterização térmica de duas novas famílias de moléculas sintetizadas a partir do aminoácido *L*-cisteína e diferentes nitrilas aromáticas, através de reações de ciclização, esterificação, formação de amidas via catálise com ácido bórico e dehidrogenação de heterociclos. Estas moléculas contém em sua estrutura um núcleo rígido que detém uma unidade heterocíclica tiazolínica ou tiazólica.

Foram sintetizadas quatro séries de compostos inéditos: as amidas *N*-alquil, perfluoroalquil e fenil – 2 - alcóxi (ou bromo) fenil e bifenil tiazolínicas **68a-i**; e tiazólicas **77a-f**; os ésteres alquil, perfluoroalquil e fenil – 2 – alcóxi (ou bromo) fenil e bifenil tiazolínicos **88a-k** e tiazólicos **91a-k**. Seis compostos presentes em duas delas apresentaram comportamento líquido-cristalino, sendo eles o éster tiazolínico **88i** e os tiazol ésteres **91e**, **91f**, **91i**, **91h** e **91j**. A mesofase predominante em todas as amostras destes foi a esmética A, e em dois destes, **91h** e **91j**, uma mesofase de natureza esmética foi detectada, contudo não foi possível a sua identificação.

Todas as amostras foram devidamente caracterizadas através de técnicas espectroscópicas bem como tiveram seus comportamentos térmicos avaliados por microscopia ótica de luz polarizada e, quando necessário, outras técnicas para tal, como por exemplo, Calorimetria de Diferencial de Varredura e Difração de raios-x.

Abstract

The present work describes the synthesis and thermal characterization of two new families of compounds obtained from the natural amino acid *L*-cysteine and different aromatic nitriles. This was achieved via various types of reactions, such as cyclization, esterification, amide bond formation employing boric acid catalysis and heterocycle dehydrogenation. The new molecules display a rigid core bearing a heterocyclic thiazoline or thiazole unit.

Four series of unpublished compounds were synthesized: *N*-alkyl, perfluoroalkyl and phenyl – 2 - alcoxyl (or bromo) phenyl and biphenyl thiazolinic amides **68a-i**, and thiazolic **77a-f**; alkyl, perfluoroalkyl and phenyl – 2 – alcoxyl (or bromo) phenyl and biphenyl thiazolinic esters **88a-k** and thiazolic ones **91a-k**. Six molecules of those exhibited liquid crystal behavior: the thiazolinic ester **88i** (monotropic mesophase) and the thiazole esters **91e**, **91f**, **91i**, **91h** and **91j**. The common mesophase observed in all samples was the smecticA one, and two of them, compounds **91h** and **91j**, displayed an unidentified smectic texture, which was assigned as SmX.

All the obtained compounds were properly characterized employing spectroscopic methods as well as their thermal behaviors were evaluated by optical polarized microscopy and, when necessary, other suitable techniques, like Differential Scanning Calorimetry and x-ray Diffraction.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O presente trabalho compreende o desenvolvimento de uma rota sintética para obtenção de novos cristais líquidos perfluoroalquil substituídos contendo o núcleo tiazólico, bem como de uma nova classe de precursores amida e ésteres tiazolínicos. Para tanto, a introdução desta Tese apresenta os tópicos explicativos para os temas de: cristais líquidos, heterociclos – tiazóis e 2-tiazolinas e influência dos substituintes fluorados em moléculas orgânicas.

1.1 CRISTAIS LÍQUIDOS

A ciência dos cristais líquidos teve início no final do século XIX, mais precisamente em 1888. O botânico austríaco Friedrich Richard Kornelius Reinitzer (Figura 1a) investigava as propriedades físico-químicas de vários derivados do colesterol, quando observou que o benzoato de colesterila apresentava dois pontos de fusão¹: uma a 145°C, quando os cristais fundiam e formavam um “fluído” branco, e outra a aproximadamente 178°C quando tudo se tornava transparente. A partir desta observação, e em trabalho conjunto com o físico alemão Otto Lehmann² (Figura 1b), foi então proposto, em meados de 1900, o termo *flüssige kristalle* (cristal líquido) para descrever o novo fenômeno que haviam observado.

Figura 1. Friedrich Reinitzer e Otto Lehmann, cientistas pioneiros no estudo de cristais líquidos



Friedrich Reinitzer
(1857-1927)



Otto Lehmann
(1855-1922)

Assim, o termo **cristal líquido** ficou, desde então, associado a determinados materiais orgânicos e à fase termodinâmica de existência do fenômeno. A maioria das substâncias apresenta três estados físicos bem conhecidos e determinados: sólido, líquido e gasoso, onde a diferença entre

¹ (a) Reinitzer, F. *Monatsh. Chem.* **1888**, 9, 941. (b) Reinitzer, F. *Liq. Cryst.* **1989**, 5, 7.

² Lehmann, O. *Phys. Chem.* **1889**, 4, 462.

eles está associada aos diferentes graus de ordem e interação entre as moléculas do material. Em um sólido cristalino as moléculas estão organizadas espacialmente, ocupando posição e orientação definidas, com ordenamento orientacional e posicional de curto e longo alcance. No estado sólido existe, portanto, anisotropia (característica que uma substância possui em que uma propriedade física varia com a direção), apresentando o fenômeno de birrefringência. Este fenômeno aparece quando um material apresenta dois índices de refração distintos, sendo um paralelo e outro perpendicular ao seu eixo óptico (eixo de simetria da organização molecular). No estado líquido isto é perdido, sendo caracterizado como isotrópico (substâncias que possuem as mesmas propriedades físicas independentemente da direção considerada), pois as moléculas não possuem ordem alguma, posicional ou orientacional, podendo se mover de forma aleatória. Essa nova fase da matéria, a fase líquido-cristalina (também adequadamente denominada de **mesofase**³), seria o quarto estado físico da matéria, com um grau de ordenamento molecular intermediário entre os estados sólido e líquido. Um cristal líquido, portanto, é um fluido anisotrópico que apresenta ordem molecular intermediária entre as ordens posicional e orientacional dos sólidos cristalinos e a desordem dos líquidos isotrópicos (Figura 2). Apresentam, assim, a birrefringência dos sólidos combinada à fluidez e mobilidade do estado líquido.

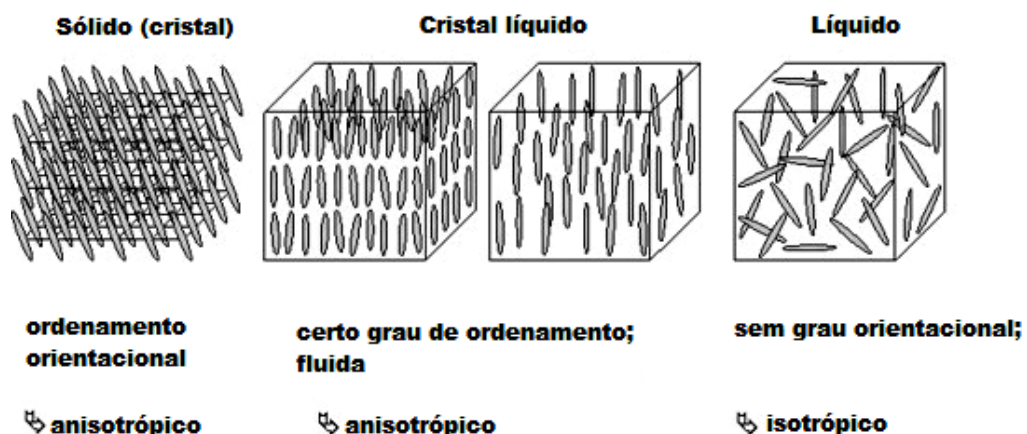




Figura 2. Ilustração esquemática dos arranjos moleculares dos estados físicos cristal, líquido-cristalino e líquido.

³ Do Grego *mesos* = entre; *morphe* = estado, forma.

1.1.1 Classificação dos Cristais Líquidos

A transição de uma fase cristalina para uma líquido-cristalina pode ser induzida tanto pelas interações que ocorrem entre as moléculas como por processos térmicos e/ou concentração de solventes. Assim, os materiais que apresentam mesofases são classificados como **termotrópicos** ou **liotrópicos**, dependendo do parâmetro indutor dessa mesofase, ou seja, do que irá induzir o aparecimento do comportamento líquido-cristalino.

 **Cristais líquidos termotrópicos:** como o próprio nome sugere, o fator indutor da mesofase é a variação da temperatura. Estes cristais líquidos são constituídos por substâncias orgânicas onde a unidade responsável pelo mesomorfismo é a própria molécula, ou uma mistura delas, que deve apresentar uma alta anisotropia de forma (anisometria). Nesta classificação de cristais líquidos, as mesofases podem ainda ser enquadradas como *enantiotrópicas* ou *monotrópicas*. No primeiro caso, a mesofase ocorre reversivelmente nos dois sentidos, ou seja, tanto no ciclo de aquecimento quanto no de resfriamento da substância: quando o cristal líquido é aquecido, as moléculas mudarão de ordenamento permitindo o aparecimento da mesofase. Ao ser atingida a temperatura de isotropização, perde-se toda ordem molecular, porém, ao iniciar-se o resfriamento da amostra, novamente é observada a mesofase, ocorrendo mais uma vez o ordenamento molecular parcial (fase líquido-cristalina). Já no caso de se submeter o material ao mesmo ciclo de temperatura e a mesofase ser observada somente no resfriamento da amostra, esta é classificada como *monotrópica* e é termodinamicamente instável. Os CLs termotrópicos são importantes devido às suas diversas aplicações tecnológicas, como na fabricação de dispositivos eletro-ópticos e sensores de temperatura e pressão.


 **Cristais líquidos liotrópicos:** nesse caso o parâmetro indutor da mesofase depende de uma relação soluto/solvente combinado ou não com variação de temperatura. Não temos aqui substâncias puras, mas sim misturas de moléculas anfifílicas e solventes. Moléculas anfifílicas se caracterizam por apresentarem na mesma estrutura, grupos com polaridades distintas, normalmente posicionados em polos opostos.

Podem possuir, então, uma “cabeça” ou polo polar hidrofílico e uma cauda apolar hidrofóbica. Em solução aquosa, por exemplo, estes compostos podem se organizar em micelas (agregados moleculares), apresentando assim condição necessária para ocorrência de mesofase. Assim, pode-se obter um cristal líquido liotrópico misturando-se um surfactante (sabão), água e álcool. No caso de solventes orgânicos, a micela formada pela molécula anfifílica é reversa. As micelas, são, portanto, a unidade estrutural responsável pela formação de mesofases em cristais líquidos liotrópicos. Estes compostos líquido-cristalinos encontram importante área de pesquisa na biologia e biomedicina, pois assemelham-se bastante à membrana celular e a estruturas do interior das células⁴.

1.1.2 Cristais Líquidos Termotrópicos

Esta Tese engloba compostos líquido-cristalinos onde a mesofase é induzida pela variação de temperatura, portanto, as características dos cristais líquidos termotrópicos serão abordadas em maior detalhamento.

Os cristais líquidos termotrópicos mais comuns são constituídos por compostos em que as moléculas são alongadas, na forma de bastão, chamados assim de *calamíticos*. Há também compostos onde as moléculas têm forma de disco e se auto-organizam por empilhamento, chamados de discóticos.

 **Cristais Líquidos Calamíticos**⁵: A principal característica dessa classe de CLs é que suas moléculas têm forma alongada, como um bastão, sendo por isso também chamadas de moléculas *rodlike*⁶. Seu comprimento (l) é bem maior que o diâmetro (d), apresentando assim anisotropia geométrica em uma direção (Figura 3).

⁴ (a) Brown, G.H.; Wolken, J. J. *Liquid Crystals and Biological Structures*. Academic Press, N. York, 1979.

(b) Burducea, G. *Rom. Rep. Phys.* **2004**, 66.

⁵ Do Grego *Kalamos* = haste; caniço; equivalente em Latim = *Calamus*.

⁶ Do Inglês *rod* = bastão

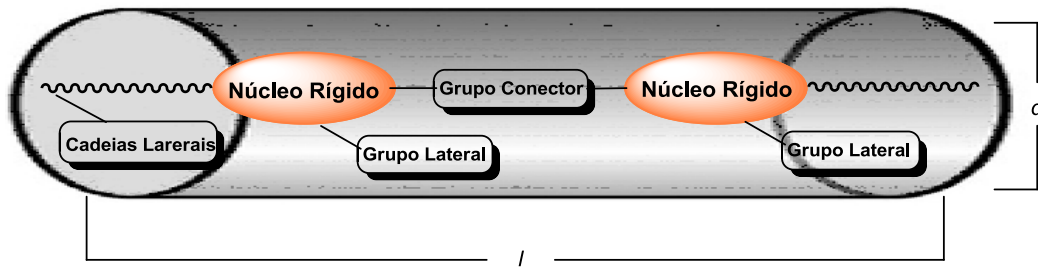



Figura 3. Modelo esquemático da estrutura molecular geral de um CL calamítico (tipo bastão).

Basicamente, as moléculas são formadas por uma parte central constituída de um núcleo rígido, normalmente formado por anéis aromáticos (piridina, benzeno) que por interações do tipo π - π favorecem o alinhamento das moléculas. Estes núcleos rígidos podem estar interligados ou não por um grupo conector, que em geral, são grupos funcionais com ligações múltiplas (grupos com carbonos sp , sp^2 , iminas e ésteres, por exemplo) que restringem livres rotações da molécula mantendo a rigidez e linearidade do sistema. As cadeias laterais terminais posicionadas no eixo molecular conferem flexibilidade bem como ajudam a manter baixo o ponto de fusão, auxiliando assim no aparecimento de mesofases. Essas cadeias são normalmente alquílicas (lineares, ramificadas, contendo ou não centros assimétricos), podendo estar ligadas direta ou indiretamente ao núcleo rígido. Nesse caso, a conexão indireta pode ocorrer via grupamentos éteres, ésteres, aminas e tioéteres, que tendem a aumentar a ressonância no sistema e ainda auxiliar na estabilidade da mesofase. É ainda possível combinar a colocação de cadeias alquílicas flexíveis em uma extremidade com cadeias mais rígidas na outra, como por exemplo, segmentos perfluorados, ou mesmo grupos menores mas altamente polarizáveis

(-CN, -NO₂, -OH e halogênios), desde que não seja alterada a anisotropia molecular.

 **Cristais Líquidos Discóticos:** nessa classe as moléculas têm forma de discos, apresentando anisotropia em duas direções. Assim, cristais líquidos discóticos se auto-organizam por empilhamento (Figura 4), formando mesofases chamadas de colunares.

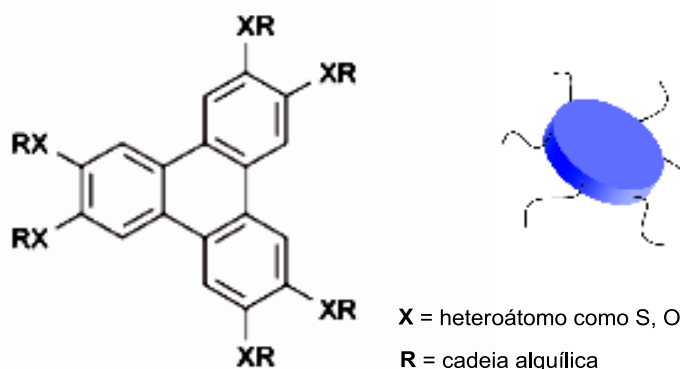


Figura 4. Ilustração e exemplo de moléculas discóticas⁷ que geram mesofases colunares.

Como resultados desse arranjo supramolecular mais organizado, os CLs discóticos podem transportar cargas e têm sido bastante empregados como semi-condutores orgânicos^{8,8}.

1.1.3 Mesofases de Cristais Líquidos Termorópicos Calamíticos

Para os compostos líquido-cristalinos podem existir diferentes graus de ordenamento nas mesofases apresentadas, dando origem aos mais variados arranjos supramoleculares. Cada mesofase pode apresentar uma ou mais texturas, que irão por sua vez, depender de como os mesógenos se organizam. Dentro do grupo de cristais líquidos termotrópicos calamíticos, as mesofases foram caracterizadas e classificadas por Friedel⁹, em 1922, que as padronizou em três grandes grupos, de acordo com suas propriedades ópticas e o grau de ordenamento das moléculas: *mesofase nemática*, *mesofase esmética* e *mesofase colestérica*. Cada uma apresenta um determinado grau de liberdade para as moléculas, ditado pelas simetrias de translação e rotação. As

⁷ Geerts, Y. H.; Pisula, W.; Sergeyev, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1902.

⁸ (a) Na, Z.; Yu, J.; Domercq, B.; Jones, S. C.; Barlow, S.; Kippelen, B.; Marder, S. R.; *J. Mat. Chem.* **2009**, 19, 6688. (b) Gupta, S. K.; Raghunathan, V. A.; Kumar, S. *New J. Chem.* **2009**, 33, 112.

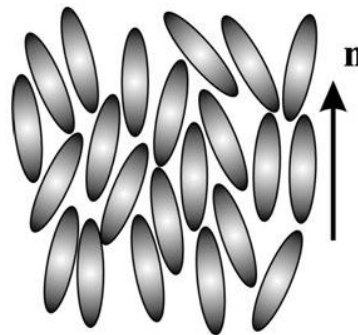
⁹ Friedel, G. *Ann. De Physique*, **1922**, 18, 273.

transições de fase, assim, ocorrem pela ruptura na ordem posicional e/ou orientacional dos mesógenos, aumentando ou diminuindo os graus de liberdade.

A Mesofase Nemática:

A mesofase nemática é a que apresenta o menor nível de ordenamento entre os mesogénos, sendo também a mais observada delas. É, por sua vez, a que mais se aproxima do estado líquido isotrópico, possuindo ordem orientacional somente, e de longo alcance. Essa ordem orientacional é possível pois as moléculas são alongadas e apresentam a anisometria, contudo as interações laterais são fracas nesse caso (Figura 5). Devido à ausência de ordem posicional de curto alcance das moléculas nessa mesofase, há a livre movimentação ao redor do maior eixo molecular, contudo ainda tendendo a ficar paralelas entre si em uma determinada direção preferencial no espaço, definida por um vetor denominado *diretor de fase* (\vec{n}). Devido à alta fluidez das moléculas nessa mesofase, os cristais líquidos nemáticos que apresentam transições de fase próximas à temperatura ambiente são os mais utilizados na fabricação de *LCDs*, isso já desde o final da década de 60.

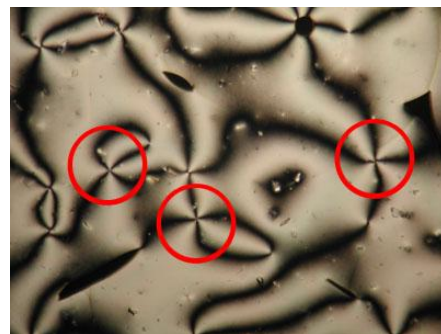
Figura 5. Representação esquemática de moléculas na mesofase nemática.



A caracterização da mesofase nemática é feita visualmente com o uso de um microscópio óptico de luz polarizada. Observando a amostra dessa forma, entre polarizadores cruzados, texturas compostas por diferentes cores e intensidades aparecem como resultado da passagem da luz polarizada através da amostra de cristal líquido birrefringente. Como é o alinhamento das moléculas o fator determinante da textura a ser observada, quando ocorrem defeitos ou descontinuidades (descritos

através de teorias matemáticas) nesses arranjos, estes identificam o tipo de mesofase que se apresenta por aparecerem na textura em forma de pontos de imperfeição. As texturas mais comumente observadas para mesofases nemáticas são as denominadas *Schlieren* (Figura 6). Os pontos semelhantes a cruzes, onde regiões claras e escuras se encontram, são consequência dessas discontinuidades. O centro dessas cruzes é na verdade uma disclinação no cristal líquido, onde nas regiões escuras ao redor, a orientação dos mesógenos é paralela ao polarizador.

Figura 6. Textura *Schlieren* para uma mesofase nemática. As regiões em destaque são os pontos de descontinuidade.



Pode ainda ser observada uma textura denominada *planar* para a mesofase nemática, onde nesse caso, o alinhamento dos mesógenos é paralelo ao plano dos vidros utilizados para dispor a amostra no microscópio (Figura 7a). Quando as moléculas se alinham perpendicularmente ao polarizador e perpendicularmente ao plano dos vidros, a textura se torna *homeotrópica* (Figura 7b).

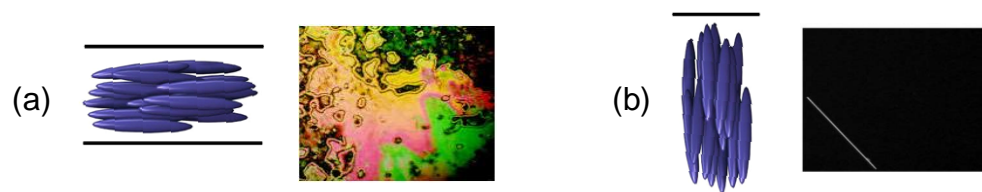
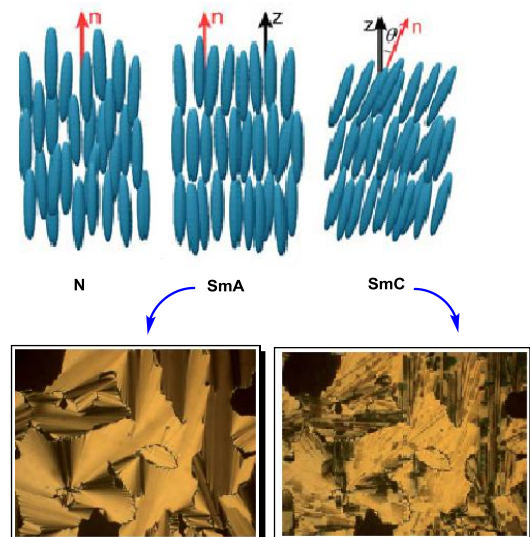


Figura 7. Representação do possível alinhamento das moléculas em relação ao plano dos vidros na mesofase nemática (a) paralelo; (b) perpendicular e as texturas em cada caso.

As Mesofases Esméticas:

As Mesofase esméticas (representadas por Sm), além da ordem orientacional de longo alcance, também possuem ordem posicional de curto alcance ao longo de uma dimensão, o que origina camadas periódicas de moléculas. As camadas formadas pelos mesógenos podem deslizar entre si, garantindo ainda fluidez à fase. As esméticas são mais viscosas que as nemáticas pois possuem ordem na dimensão posicional e assim se aproximam mais do estado sólido, em relação ao ordenamento molecular. Dentre as inúmeras mesofases Sm existentes, (a mesofase Sm é mais ordenada que a N, e considerando que existe apenas uma fase N, isto implica que as fases Sm podem exibir polimorfismo devido a maior possibilidade de estruturas organizacionais), as mais ocorrentes são as esmética A (SmA) e esmética C (SmC). No primeiro caso, os mesógenos se orientam com o eixo longo de simetria perpendicularmente ao plano das camadas, e ainda com uma ordem posicional entre as moléculas da mesma camada. Na SmC, as moléculas também estão arranjadas em camadas, contudo, o eixo molecular maior é inclinado em relação aos planos das camadas. A Figura 8 é uma ilustração esquemática do posicionamento dos mesógenos nessas duas mesofases, comparando ainda com a nemática anteriormente apresentada. Mostra também a diferença existente nas texturas das SmA, focal cônica, em forma de leque (*fan shaped*) e SmC, forma de leque “quebrado” (*broken fan shaped*) observadas por microscopia óptica de luz polarizada.

Figura 8. Esquema representativo de comparação das posições das moléculas nas mesofases N, SmA e SmC; diferença das texturas observadas para as mesofases SmA e SmC.



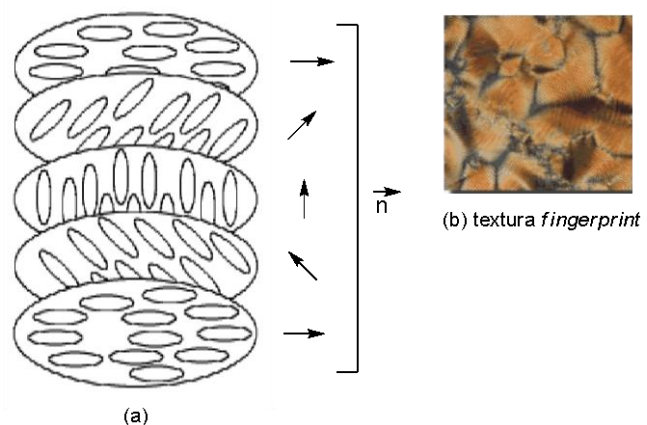
São conhecidos hoje vários tipos diferentes de mesofases esméticas, denominadas de acordo com a ordem cronológica de descoberta das mesmas (SmA, SmB, SmC, ... SmK), e diferenciam-se entre si pelo grau de ordem orientacional e posicional das moléculas dentro da estratificação, bem como pelo ângulo de inclinação θ , quando existente.

Nos CLs termotrópicos, como a transição de fase é dependente da temperatura, várias mesofases podem ocorrer para um meso composto. Uma molécula pode, por exemplo, apresentar transição do estado cristalino para uma mesofase SmC, passar por uma SmA e finalmente para uma N, antes de alcançar o estado isotrópico. O composto é, assim, chamado de polimórfico.

Mesofase Colestérica:

A mesofase colestérica (Ch) é muito parecida com a fase N, diferenciando-se por ser formada por arranjos entre moléculas que contém centro assimétrico. É, portanto, uma mesofase N quiral (N^*). Nesse caso, além das moléculas arranjamem-se paralelamente, ocorre uma torção a partir de uma camada até a próxima, devido à presença do centro assimétrico no mesógeno. Isso resulta em uma periodicidade espacial em formato de hélice, onde o vetor diretor de fase muda de orientação de acordo com essa periodicidade. Este arranjo se reflete em alteração na textura observada por microscopia, diferenciando-se da nemática clássica por apresentar uma textura denominada de *fingerprint* (Figura 9).

Figura 9. (a) representação esquemática da posição dos mesógenos na mesofase N^* ; (b) textura mais comumente observada.



1.3.4 Caracterização das Mesofases

A caracterização das diversas mesofases é feita visualmente e comparada a bancos de dados de texturas já existentes em literatura¹⁰. A técnica mais utilizada para tanto é a microscopia óptica de luz polarizada (MOLP), mostrado na Figura 10. Quando os polarizadores do microscópio estão em posição cruzada, os planos da luz emitida estão perpendiculares entre si e nenhuma luz é transmitida ao observador, exceto se no caminho haja um material que desvie o plano dessa luz polarizada, no caso a amostra birrefringente de cristal líquido. A luz sofre assim, uma defasagem óptica de modo que ocorre transmitância de luz pelo segundo polarizador, e o observador constata as mais diversas texturas que podem se apresentar. A amostra no estado isotrópico não desvia o plano da luz polarizada e uma textura completamente escura é então observada.

Figura 10. Foto do microscópio óptico de luz polarizada do Laboratório de Materiais Poliméricos (LaPol) da UFRGS, usada representativamente.



O MOLP é acoplado a um controlador de temperatura (*hotstage*), que funciona como um pequeno “forno”, capaz de aquecer de maneira bastante precisa e nas mais variadas velocidades, a amostra analisada. O material cristalino é então sujeito a aquecimento e a energia fornecida rompe a rede do cristal, levando à fase líquido-cristalina (mesofase). O comportamento mesomórfico da amostra é então analisado através de vários ciclos de aquecimento e resfriamento, registrando-se via câmera fotográfica as texturas que se apresentam. No *hotstage*, são registradas as temperaturas de transição das fases da amostra. A amostra deve estar com elevado grau de pureza,

¹⁰ (a) Singh, S. *Liquid Crystals Fundamentals*, Word Scientific Publishing, 2002. (b) Demus, D.; Richter, L. *Textures of Liquid Crystals*, Weinheim, VHC, 1978.

podendo-se filtrar anteriormente em papel Milipore[®], e seca, para então ser confinada entre duas lamínulas de vidro e submetida à análise.

Complementarmente à MOLP, tem-se a análise de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)¹¹, que fornece informações mais precisas de temperaturas de transição das fases, bem como de estabilidade térmica da amostra e valores de entalpias e entropia das mudanças de fase. A variação de entalpia é importante por fornecer dados a respeito da estrutura organizacional dos mesógenos naquela fase.

A técnica de difração de raios-X também é bem importante, fornecendo informações sobre a estruturação da mesofase da amostra. Com a incidência dos raios-X no material, estes penetram a rede cristalina ou líquido-cristalina, interagindo com os elétrons presentes nas moléculas, sendo por fim difratados. Há um dispositivo capaz de captar esses raios difratados e traçar o espalhamento destes, dando uma ideia do desenho da rede ou arranjo das moléculas naquela fase.

¹¹ Sigla proveniente do equivalente em inglês, *Differential Scanning Calorimetry*.

1.2 HETEROCICLOS – TIAZOLINAS E TIAZÓIS

Os compostos heterocíclicos compreendem uma enorme fração das substâncias descritas na literatura, provavelmente constituindo a maior e mais variada família de substâncias orgânicas. Heterociclos ocorrem na natureza, por exemplo, em ácidos nucleicos e alcaloides indóis. Seus derivados sintéticos têm os mais variados usos, como herbicidas, fungicidas, inseticidas, corantes, condutores orgânicos e, claro, produtos farmacêuticos¹².

Compostos orgânicos que possuem anéis pentagonais (Figura 11) contendo dois ou mais heteroátomos, como nitrogênio, oxigênio, enxofre e selênio na sua estrutura molecular representam importante classe de precursores para a síntese de novos materiais. Isto se deve às consequências que a presença do heteroátomo traz às propriedades estruturais, físicas e eletrônicas da molécula, pois estes possuem pares de elétrons livres e tem eletronegatividade distinta do carbono. Dentro dessa classe, os anéis 2-tiazolínicos e tiazólicos representam importante grupo, pois muitos dos seus derivados possuem atividades biológicas variadas.

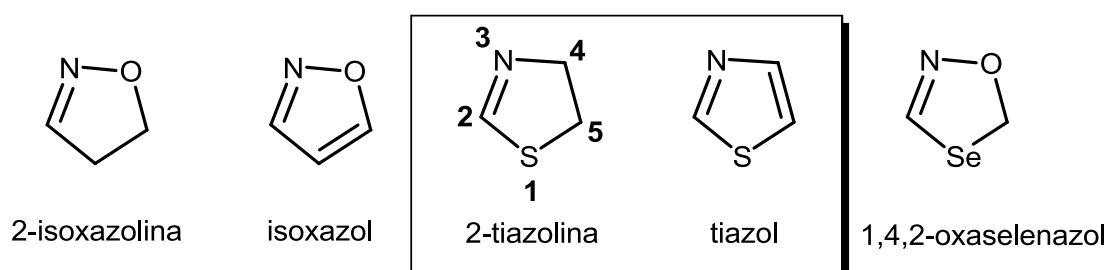


Figura 11. Exemplos de alguns heterociclos pentagonais; em destaque os anéis 2-tiazolina e tiazol.

No caso das 2-tiazolinas (também identificadas como Δ^2 -tiazolinas), relatam-se na literatura atividades como agentes flavorizantes¹³ e feromônios¹⁴, estando também presentes nas estruturas de muitos produtos naturais, como

¹² Davies, D. T. *Aromatic Hetrocyclic Chemistry*, Ed. Oxford Science Publications, London, **1992**, pp 10.

¹³ A. Adams, N. De Kimpe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2299.

¹⁴ J. Brechb_hl, F. Moine, M. Klaey, M. Nenniger-Tosato, N. Hurni, F. Sporkert, C. Giroud, M.-C. Broillet, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 4762.

por exemplo, da *Pulicatin B*¹⁵ (isolada de espécies de *Streptomyces*, Figura 12a) e da *micacocidin*¹⁶ (antibiótico metabólito de *Pseudomonas*, Figura 12b).

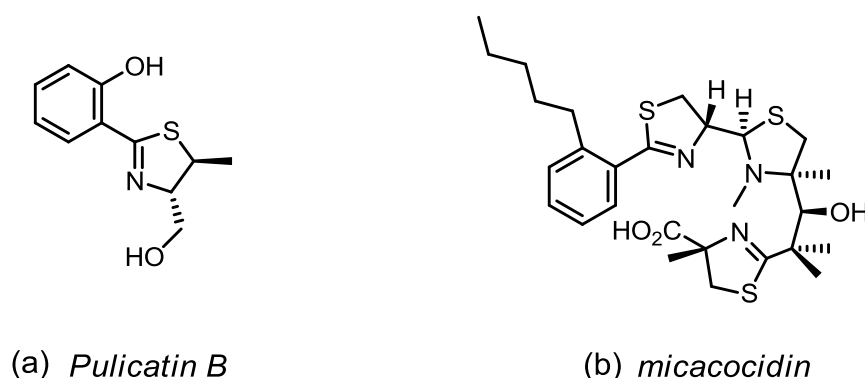


Figura 12. Metabólitos naturais contendo anéis 2-tiazolínicos na estrutura.

O anel equivalente aromático é o tiazol, e é conhecido como sendo componente estrutural chave de uma gama de agentes terapêuticos, incluindo drogas anticonvulsivantes¹⁷, anticâncer¹⁸ e antibacterianas¹⁹. Exemplos são as substâncias abaixo, onde o derivado tiazólico da Figura 13a²⁰ possui atividade biológica antibacteriana para *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina e os outros derivados sintetizados no trabalho de Kannan, T. e colaboradores²¹ Figura 13b) são agentes antimalariais.

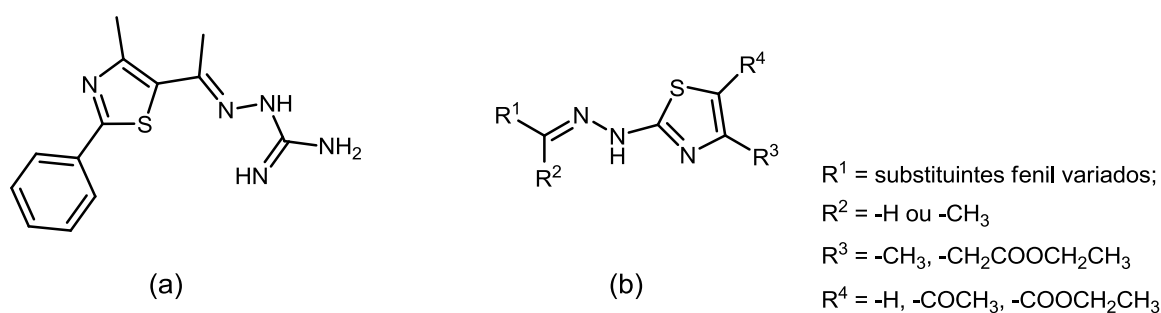


Figura 13. Exemplos de derivados tiazolínicos com atividade biológica.

¹⁵ Z. Lin, R. R. Antemano, R. W. Hughen, M. D. B. Tianero, O. Peraud, M. G. Haygood, G. P. Concepcion, B. M. Olivera, A. Light, E. W. Schmidt, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1922.

¹⁶ A. Ino, A. Murabayashi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1897.

¹⁷ Hays, S. J.; Rice, M. J.; Ortwine, D. F.; Johnson, G.; Schwarz, R. D.; Boyd, D. K.; Copeland, L. F.; Vartanian, M. G.; Boxer, P. A. *J. Pharm. Sci.* **1994**, *83*, 1425.

¹⁸ Das, J.; M., R.; Lin, J.; Liu, C.; Doweyko, A. M.; DeFex, H. F.; Fang, Q.; Pang, S.; Pitt, S.; Shen, D. R.; Schieven, G. L.; Barrish, J. C.; Wityak, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2587.

¹⁹ Shelke, S. H.; Mhaske, P. C.; Nandave, M.; Narkhade, S.; Walhekar, N. M.; Bobade, V. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6373.

²⁰ Seleem, M. N.; Cushman, M.; Alajlouni, R. A.; Soofi, M.; Ghafoor, A.; Mayhoub, A. S.; Mohammad, H. *J. Med. Chem.* **2014**, dx.doi.org/10.1021/jm401905m.

²¹ Kannan, T.; Thakur, P. K.; Makam, P. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2014**, *52*, 138.

Agregam-se a estes compostos, muitos outros com características distintas e atividades em outros campos da ciência.

1.2.1 Cristais Líquidos Contendo Anéis Heterocíclicos

Cada vez mais, materiais orgânicos mesomórficos incorporando heterociclos de 5 ou 6 membros têm sido alvo de estudos²². Isto está relacionado com as amplas possibilidades desses anéis em proporcionar o desenho de novas moléculas mesogênicas como também devido à inserção do heteroátomo influenciar fortemente a formação das mesofases. Os heteroátomos incorporados nos núcleos de cristais líquidos termotrópicos alteram consideravelmente a polaridade, devido à habilidade de transmitir dipolos lateral e/ou longitudinalmente, o que influencia tanto nos tipos de mesofases encontradas quanto nas propriedades dielétricas.

Dentro dessa classe, os heterociclos contendo enxofre, mais precisamente, os núcleos 2-tiazolínico e tiazólico, podem agregar propriedades interessantes, pela facilidade de inserção de substituintes diferentes nas posições 2 e 4 do anel²³, bem como pela presença inerente do centro assimétrico (carbono 4), no caso do anel 2-tiazolínico (ver Figura 11).

Na literatura, encontram-se descritos vários exemplos de 1,3-tiazóis²⁴, obtidos de variadas maneiras, que possuem propriedades líquido-cristalinas. No entanto, propriedades termotrópicas de derivados 2-tiazolínicos são ainda pouco estudadas, e a síntese de novas moléculas que contenham núcleos heterocíclicos desta natureza, bem como a investigação de suas propriedades é um ainda alvo de larga pesquisa e um campo rico em resultados dentro da química orgânica. Na parte de revisão bibliográfica deste trabalho serão abordados mais detalhadamente, exemplos de obtenção de compostos contendo estes anéis em sua estrutura, englobando também suas características e propriedades.

²² (a) Roy, B.; de, N.; Majumdar, K. C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*(46), 1456 (b) Chen, C. J.; Wu, Y. C. Sheu, H. S.; Lee, G. H.; Lai, C. K. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 114. (c) Tschierske, C.; Shanker, G. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8635. (d) Ha, S. T.; Koh, T. M.; Lee, S. L.; Yeap, G. Y. Lin, H. C.; Ong, S. T. *Liq. Cryst.* **2010**, *37*(5), 547.

²³ Gaumont, A. C.; Gulea, M.; Levillain, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1371-1401.

²⁴ Seed, A.J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 2046-2069.

1.3 FLÚOR E CADEIAS PERFLUORADAS

É conhecido que a inserção de grupamentos e fragmentos halogenados em moléculas orgânicas geralmente aprimora as propriedades biológicas existentes, como por exemplo, sabe-se que a presença de grupos trifluormetil em derivados heterocíclicos aumenta o potencial de atividade biológica desses compostos²⁵.

O flúor como substituinte em compostos orgânicos é considerado tão importante devido à combinação de efeitos polares e estéricos e à forte ligação que faz como o átomo de carbono, conferindo estabilidade a derivados flúor-substituídos. A Tabela 1 abaixo mostra alguns parâmetros de polaridade e tamanho de átomos constituintes comuns em moléculas orgânicas, comparativamente aos do átomo de flúor.

Tabela 1. Parâmetros de polaridade e tamanho de substituintes comuns em moléculas orgânicas²⁶:

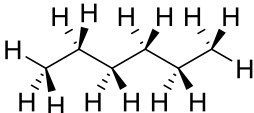
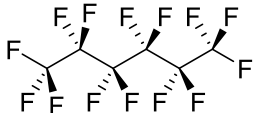
Propriedade de X	H	F	Cl	Br	I	C	N	O
Eletronegatividade	2,20	3,98	3,16	2,96	2,66	2,55	3,00	3,50
Dipolo da ligação	0,4	1,41	1,46	1,38	1,19			
C-X (D)								
Polarizabilidade (10 ⁻²⁵ cm ⁻¹)	6,67	5,57	21,8	30,5	47,0			
Raio de van der Waals (Å)	1,20	1,47	1,75	1,85	1,98	1,70	1,55	1,52
Tamanho da ligação C-X (Å)	1,09	1,38	1,77	1,94	2,13			
Força da ligação C-X (Kcal/mol)	98,0	115,7	77,2	64,3	50,7			

²⁵ (a) Wuest, F.; Wuest, M.; Marshall, A.; Way, J.; Kaur, J.; Sharma, S. K.; Tietz, O. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8052. (b) Haydon, D.J.; Czaplewski, L.G.; Srivastava, A.; Yadav, A.; Singh, M.; Pitt, G. R. W.; Nayal, Y. N.; Nayal, N.; Mitchell, J. P.; Mahajan, A.; MacLeod, L.; Macdonald, R.; Lancett, P.; Kumar, D.; Gavade, M.; Davies, D. T.; Collins, I.; Chauhan, P. K.; Bennett, J. M.; Baker, N.; Stokes, N. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 353.

²⁶(a) Nagel, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4740. (b) Bondi, A. *J. Phys. Chem.*, **1964**, *68*, 441.

O flúor é o mais eletronegativo dos elementos, e assim, como substituinte confere um alto momento de dipolo na ligação C-F. No entanto, apesar dessa polaridade elevada, o substituinte flúor tem baixa polarizabilidade o que resulta em baixas interações intermoleculares. Esse átomo é o menor depois do hidrogênio, e por isso seu efeito estérico como substituinte não é drástico, não alterando significativamente a estrutura estilizada da molécula, o que permite com que seja utilmente incorporado em substratos para modificações benéficas de propriedades. Esses efeitos são melhor visualizados quando são comparadas as propriedades do hexano com o perfluorohexano. Esse último tem um ponto de ebulição menor que o hexano, e é ainda menos polar (apesar da maior polaridade do flúor), como pode ser visto pelos valores das constantes dielétricas na Tabela 2. Isto está relacionado com a simetria do sistema perfluorado, que causa um “cancelamento” dos dipolos locais, deixando um sistema total não-polar. Já os valores maiores de viscosidade e densidade dos compostos perfluorados em relação aos hidrogenados têm relação com o fato da rigidez dessas cadeias ser maior, pois mesmo sendo pequenos, vários átomos de flúor próximos entre si resultam em interações estéricas que limitam a flexibilidade conformacional da molécula²⁷.

Tabela 2. Propriedades do perfluorohexano e hexano.

Composto		
	Hexano	Perfluorohexano
Propriedades		
Ponto de ebulição (°C)	69	57
Densidade (a 25°C; g/mL)	0,655	1,672
Viscosidade (mPa s)	0,29	0,66
Tensão superficial (dyn cm ⁻¹)	17,9	11,4
Índice de refração (a 25°C)	1,372	1,252
Constante dielétrica	1,89	1,69

²⁷ Hird, M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 2070.

Substituintes fluorados têm sido amplamente incorporados em moléculas líquido-cristalinas com bastante sucesso devido à combinação de tamanho reduzido e alta polaridade do átomo de flúor, bem como pela forte ligação que este faz com o carbono, conferindo estabilidade a estes compostos. Isso contribui enormemente para ajudar na manutenção da natureza mesomórfica existente de uma molécula, como também por vezes melhora esse comportamento, trazendo também alterações quanto à morfologia da mesofase, transições de temperatura, e muitas outras propriedades físicas essenciais de cristais líquidos.

Como são bastante variadas as morfologias de moléculas mesógenas, há diversas locações para incorporação de substituintes fluorados nestas, e existem inúmeros exemplos de moléculas calamíticas, discóticas e poliméricas contendo substituintes desta natureza.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

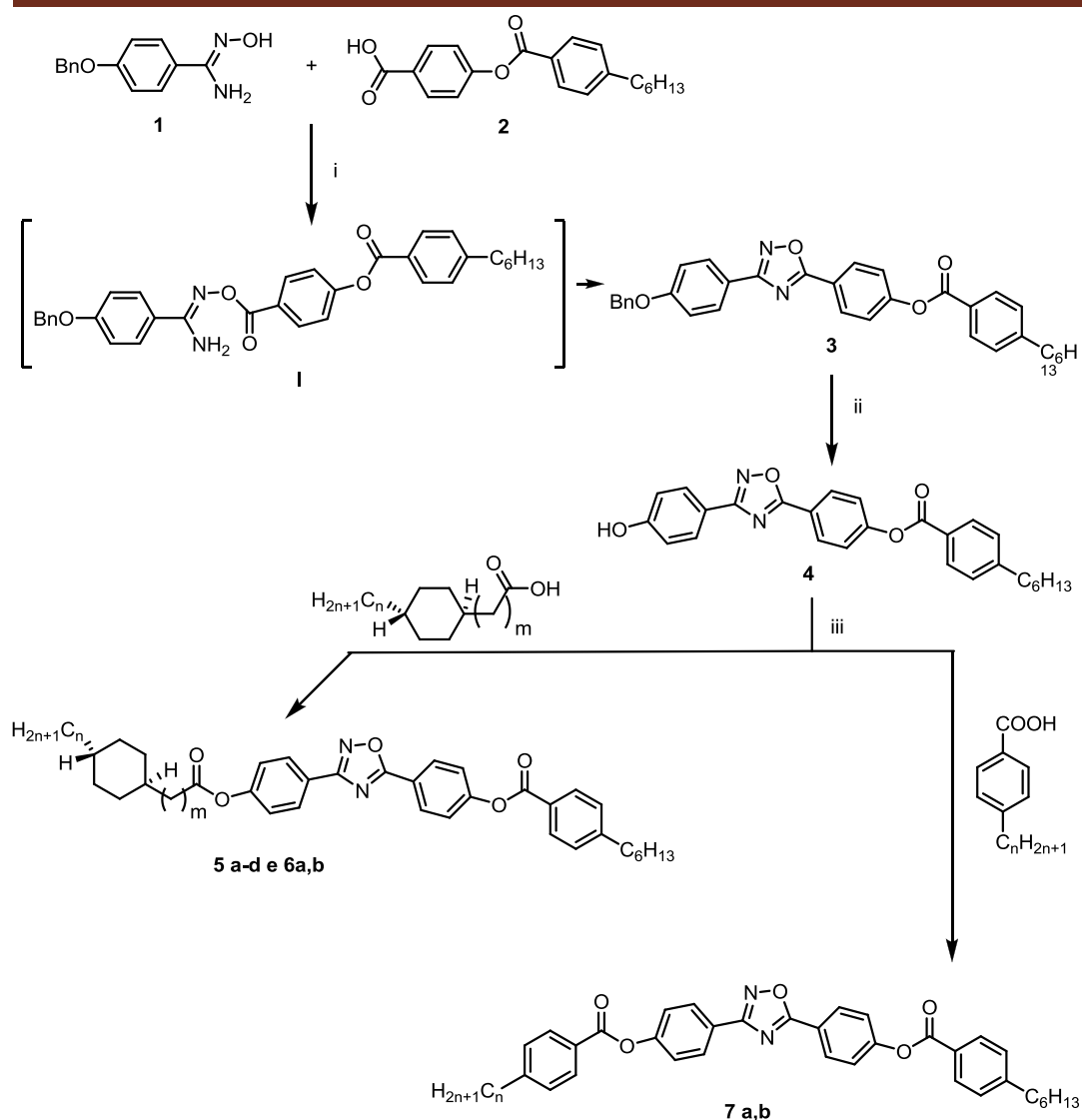
Nesta parte de revisão bibliográfica do trabalho, serão relatadas sínteses de compostos com propriedades líquido-cristalinas, principalmente, exemplos destes contendo anéis heterocíclicos em sua estrutura, exemplos contendo cadeias perfluoradas bem como serão abordados trabalhos de metodologias sintéticas que foram também empregadas na construção das novas moléculas relatadas nesta Tese.

2.1. CRISTAIS LÍQUIDOS CONTENDO ANÉIS HETEROCÍCLICOS

Como já é sabido, um grande número de substâncias mesomórficas contendo unidades heterocíclicas tem sido sintetizado, e o interesse nessas estruturas ainda cresce. Isto não está somente relacionado as inúmeras possibilidades no desenho de novos mesógenos a partir de heterociclos, mas também devido à influência que estes heteroátomos conferem na formação das mesofases.

Em 2011, Tschierske e colaboradores²⁸, relataram a obtenção de cristais líquidos curvos derivados do anel 1,2,4-oxadiazólico, substituído de maneira não-simétrica. Após otimização da síntese do precursor-chave **4**, vários derivados foram obtidos, conforme descrito no esquema 1, e suas propriedades mesomórficas identificadas. O ácido benzoico **2** foi ativado com DCC e reagiu com a 4-hidroxibenzamidoxima protegida **1**, levando ao intermediário **I** não isolado, que imediatamente cicliza sob refluxo para o derivado oxadiazólico **3**. A desproteção deste foi efetuada empregando paládio suportado em carbono, levando ao intermediário **4**, que com a hidroxila livre pode reagir via acoplamento empregando DCC/DMAP com os dois diferentes ácidos mostrados no Esquema 1. Os produtos finais foram submetidos a análises de comportamento mesomórfico, com os resultados mostrados na Tabela 3, e na Figura 14 tem-se a textura da mesofase nemática para o composto **5a**.

²⁸ Tschierske, C.; Govindaswamy, S. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8635.



Esquema 1. Rota sintética para obtenção dos cristais líquidos **5a-d**, **6a,b** e **7a,b**. (i) DCC, 1,4-dioxano, refluxo, 8h, 75% (ii) THF/EtOAc, (3:7), Pd/C 100 kPa, 6h, 65%. (iii) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 12h, 65-71%.

Tabela 3. Transições de fase para os derivados **5 a-d**, **6a,b** e **7 a,b**.

Composto	m	n	Transições de fase (°C)
5a	0	3	Cr 149 N 305 Iso
5b	0	4	Cr 120 N 293 Iso
5c	0	5	Cr 129 N 296 Iso
5d	0	7	Cr 124 N 283 Iso
6a	1	3	Cr 127 N 250 Iso
6b	1	5	Cr 123 N 245 Iso
7a	-	4	Cr 146 N 294 Iso
7b	-	5	Cr 154 N 285 Iso

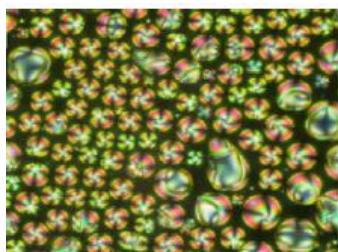
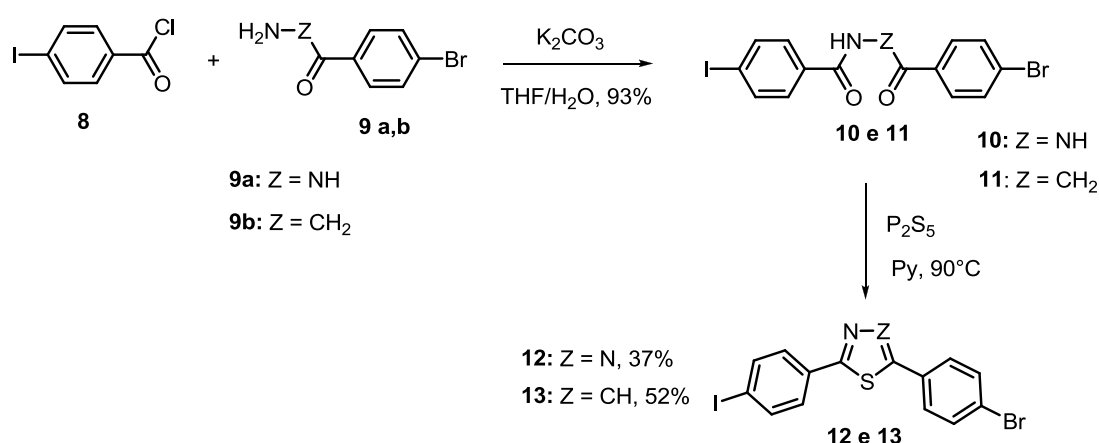


Figura 14. Droplets da mesofase nemática para o composto **5a**, observadas no resfriamento.

Todos os derivados sintetizados no trabalho apresentaram mesofase nemática somente, contudo dentro de um amplo intervalo de temperatura.

Na literatura, são inúmeros os exemplos de trabalhos envolvendo a síntese de derivados contendo o anel tiazólico em sua estrutura possuindo as mais diversas atividades, como a biológica (anteriormente mencionada na introdução deste trabalho), e outras ainda no campo da ciência de materiais.²⁴

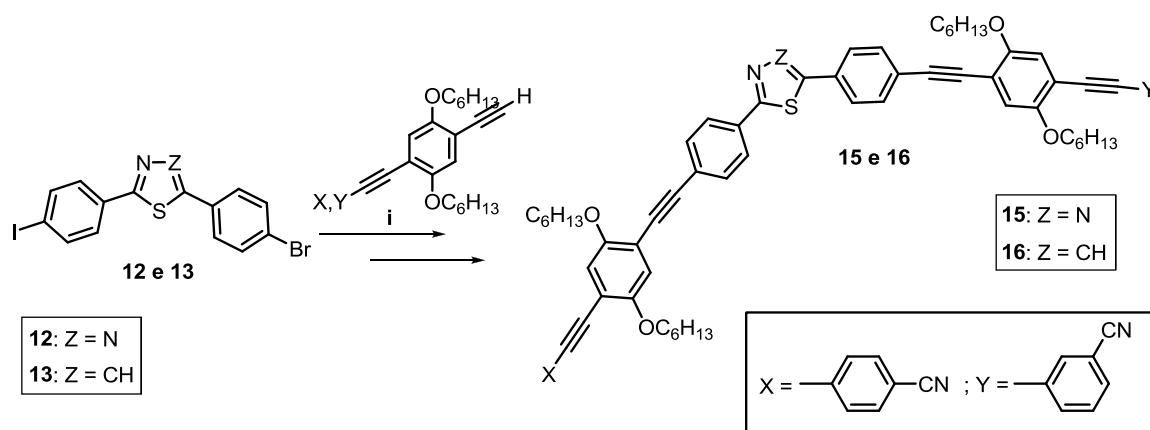
Lehmann, M. e colaboradores²⁹ realizaram a síntese de nematógenos *v-shaped* contendo heterocíclis tiazólicos e tiadiazólicos como unidades curvadoras da molécula. A síntese desses compostos se dá por uma reação inicial de acilação entre o cloreto **8** e a amina **9**. Os intermediários isolados **10a,b** e **11a,b** são submetidos a reações com pentassulfeto de fósforo levando aos precursores ciclizados **12a,b** e **13a,b** (Esquema 2).



Esquema 2. Síntese dos precursores bi halogenados tiadiazolínico **12** e tiazolínico **13**.

Através de duas reações sequenciais de acoplamento de Sonogashira, os produtos finais **15** e **16** são finalmente obtidos em bons rendimentos (Esquema 3).

²⁹ Lehmann, M. Seltmann, J.; Auer, A. A.; Prochnow, E.; Benedikt, U. *J. Mat. Chem.* **2009**, *19*, 1978.



Esquema 3. Acoplamentos sequenciais de Sonogashira para obtenção dos mesógenos **15** (51%) e **16** (40%). (i) Pd(PPh₃)₄, CuI, Piperidina, T. A.

Os dipolos destes heterociclos apontam para o átomo de enxofre, e os ângulos de curvatura das ligações onde estão os substituintes são os mesmos. Os valores dos momentos dipolares para os dois exemplos escolhidos estão mostrados na Figura 15, bem como as temperaturas de transição de cada um (Figura 15a, produto **15** e Figura 15b, produto **16**). Esses valores diferentes de momentos de dipolo para os dois núcleos tem como consequência, menores valores de temperatura e menor intervalo de transição para a mesofase nemática do produto **15**.

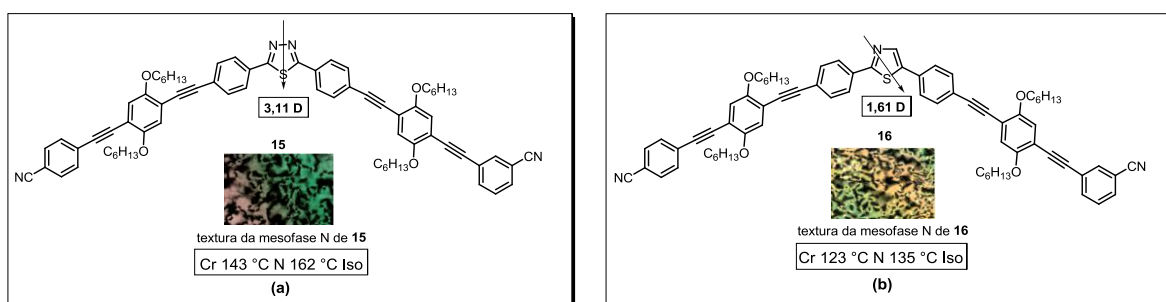
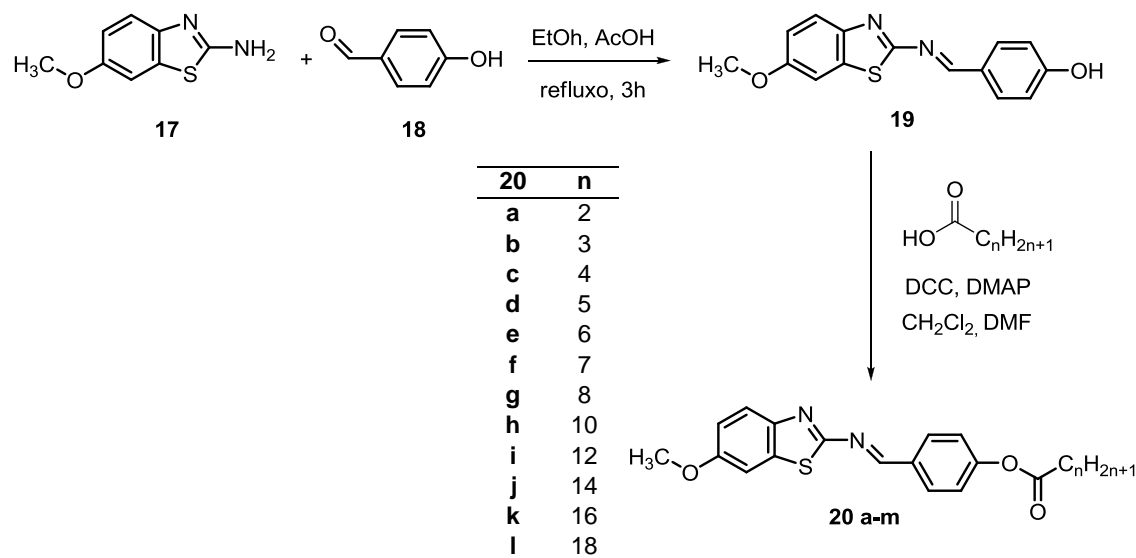


Figura 15. Estruturas dos mesógenos **15** (a) e **16** (b); momentos de dipolo e temperaturas de transição de fase.

Outro exemplo de cristais líquidos contendo o anel tiazol foi reportado em 2010 por Ha, S. -T. *et. al.*³⁰. Neste trabalho, novos ésteres derivados de bases de Schiff contendo um núcleo benzotiazólico foram sintetizados e tiveram suas propriedades mesomórficas detalhadas.

³⁰ Ha, S. -T.; Koh, T. -M.; Lee, S. -L.; Yeap, G. -Y.; Lin, H. -C.; Ong, S. -T. *Liquid Crystals*, **2010**, *37*, 547,

A formação da base de Schiff **19** ocorre pela reação da amina benzotiazólica **17** com o aldeído aromático *p*-hidroxilado **18**, sob refluxo em etanol e meio ácido, com 86% de rendimento. Uma subsequente reação de acoplamento da hidroxila livre, empregando DCC e DMAP fornece o substituinte acilado levando aos compostos finais **20 a-l** contendo cadeias alquílicas longas, que variaram de 2 a 18 carbonos, com rendimentos na faixa de 28-68% (Esquema 4).



Esquema 4. Síntese dos ésteres benzotiazólicos **20 a-m** líquido-cristalinos.

Os produtos onde $n = 2$ e 3 (**20a,b**) não apresentaram comportamento mesomórfico. Todos os demais mostraram mesofase nemática, sendo que, os derivados de cadeias mais longas, de 10 a 18 (**20h-l**) carbonos, tiveram ainda o aparecimento da mesofase SmC, e no composto **20h**, esta foi monotrópica. Para os produtos **20e** e **20j** foram observadas também duas formas cristalinas.

2.2 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE NITRILAS PARA OBTENÇÃO DE 2-TIAZOLINAS

A obtenção de anéis 2-tiazolínicos pode ser efetuada das mais diversas maneiras e empregando variados materiais de partida²³. Há na literatura alguns trabalhos mais recentes de novos métodos de obtenção desses anéis, como a ciclodesidratação de β -hidroxi sulfonamidas³¹ e a reação de amino álcoois com α,α -difluoralquilaminas³². No entanto, as metodologias que empregam nitrilas como eletrófilos na ciclização tem a vantagem de possuírem condições mais brandas de reação. Aliado a isso, essa metodologia normalmente emprega como substrato coadjuvante o aminoácido natural *L*-cisteína como entidade de onde são provenientes os átomos de enxofre e nitrogênio do heterociclo. Assim fica garantido também, controle sobre o centro estereogênico presente no anel, uma vez que é inerente ao material de partida. Essas reações foram muito exploradas no início dos anos 2000, pois são um meio fácil para obtenção de derivados sintéticos do produto natural ácido diidroaeruginóico (Figura 16), isolado de *Pseudomonas fluorescens*³³. O isômero *S* possui atividade antibiótica, enquanto que o enantiômero *R* tem atividade anticancerígena³⁴.

(a) - (+)-*S*-ácido diidroaeruginóico(b) - (-)-*R*-ácido diidroaeruginóico

Figura 16. Estruturas dos ácidos *S* e *R* diidroaeruginóicos

Um exemplo de emprego de reações de ciclização entre nitrilas e cisteína é o trabalho de Miller, D. D. e colaboradores³⁵, que utilizaram uma metodologia empregando meio hidro-alcoólico tamponado, para obtenção de intermediários-chave **23a** e **23b**. Estes foram então utilizados na síntese de

³¹ Tian, W.; Yu, Z.; Guan, C.; Yan, Z. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5788.

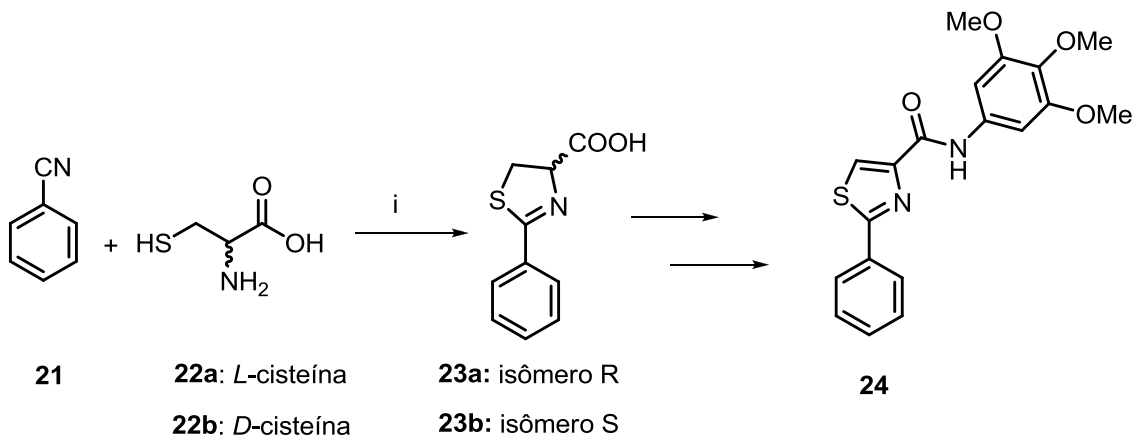
³² Hara, S.; Hasegawa, C.; Fukuhara, T. *Synthesis*, **2007**, 1528.

³³ Carmi, R.; Carmelie, S.; Levy, E.; Gough, F. J. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1200.

³⁴ Elliot, G. T.; Kelly, K. F.; Bonna, R. L.; Wardlaw, T. R.; Burns, E. R. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1988**, *21*, 233.

³⁵ Miller, D. D.; Dalton, J. T.; Chen, J.; Ross, C. R.; Wang, Z.; Li, C. -M.; Lu, Y. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1701.

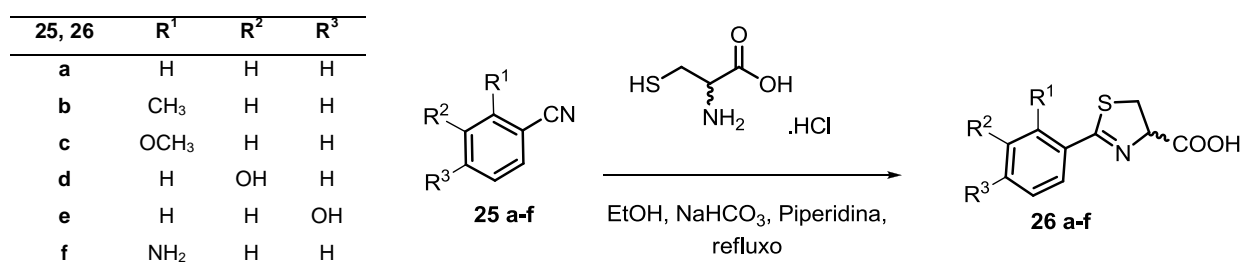
derivados 2-tiazolínicos e de um composto final **24** contendo o anel tiazol, os quais foram usados nos testes preteridos da publicação (Esquema 5). Estes produtos atuaram como agentes antiproliferativos contra células de câncer de próstata e melanoma.



Esquema 5. Obtenção de 2-tiazolinas **23a,b**, pela reação de ciclização entre nitrila aromática e a cisteína. Condições de reações: (i) MeOH, tampão fosfato pH = 6,4, T. A., 3 dias, 53 e 58%

Em 2000, Loughlin, W. A. *et. al*³⁶. publicaram a síntese de derivados dos ácidos *S* e *R* diidroaeruginóico onde também faziam a reação de nitrilas aromáticas **25a-f** e a cisteína, (*D* ou *L*), mas utilizando uma metodologia um pouco distinta, conforme descrito no Esquema 6. Neste caso, a reação foi feita empregando o hidrocloreto do aminoácido em meio básico e etanol como solvente, fornecendo os produtos **26a-f** em rendimentos que variaram de 20 a 95%, e em 16h de tempo reacional, intervalo de tempo bem menor que o do exemplo anterior.

³⁶ Loughlin, W. A.; Knevitt, S. A.; Hosking, R. E.; Marshall, R. L. *Austr. J. Chem.* **2000**, 53, 457.



Esquema 6. Síntese de análogos dos ácidos *S,R* diidroaeruginóico **26a-f**.

2.3 OBTENÇÃO DE AMIDAS VIA CATÁLISE COM ÁCIDOS BORÔNICOS

A ligação amida tem papel de grande destaque dentro da química orgânica; basta lembrar que constitui o elo entre os aminoácidos naturais formando as tão importantes proteínas. Inúmeros são os procedimentos para formação de amidas encontrados na literatura³⁷. O método mais explorado é o que utiliza cloretos de acila como eletrófilos reagindo com aminas. A desvantagem deste método é o emprego de reagentes tóxicos no preparo dos cloretos de acila a partir dos respectivos ácidos carboxílicos. Outro método bem comum é o uso de pré-ativadores dos ácidos carboxílicos, como as carbodiimidas (que será discutido de maneira mais ampla no próximo item, 2.4), mas traz consigo alguns problemas envolvendo seletividade e no caso de uma aplicação em maior escala isto se torna inviável³⁸.

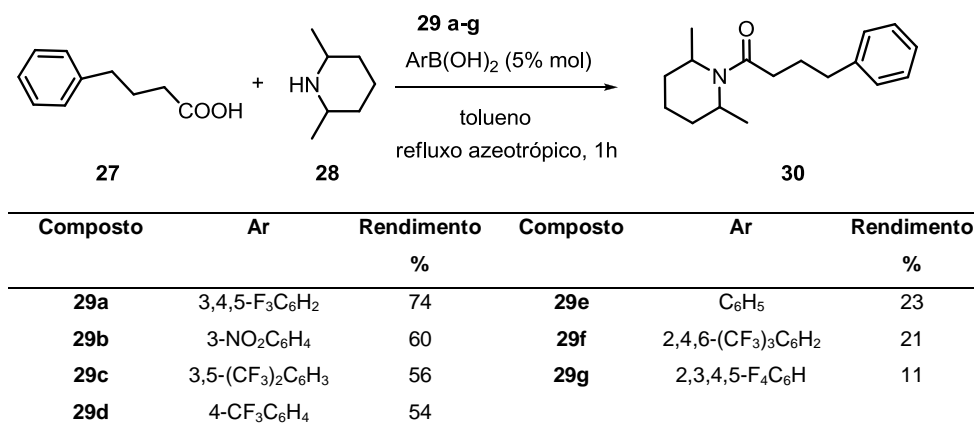
Em 1996, Yamamoto et. al. reportaram o primeiro método catalisado por reagentes de boro que permitia a formação direta de amidas a partir de ácidos carboxílicos e aminas³⁹. Ele empregou ácidos fenilborônicos com substituintes retiradores de elétrons (Esquema 7). No trabalho, os autores utilizaram a reação do ácido fenil butírico **27** com a 3,5-dimetil piperidina **28** como ferramenta de escolha do catalisador com melhor desempenho. O ácido 3,4,5-

³⁷ (a) Pattabiramaran, V. R.; Vijaya, R.; Bode, J. W. *Nature*, **2011**, 480 (7378), 471. (b) Allen, C. L.; Williams, J. M. J.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3405. (c) Joulie, M.; Lassen, K. M.; *ARKIVOC*, **2010**, 8, 189. (d) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10827.

³⁸ Bandichhor, R.; Bhattacharya, A.; Koilkonda, P.; Veeramalla, R.; Kolla, N.; Kondaiah, G. C. M.; Mylavarapu, R. K. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 1065.

³⁹ Yamamoto, H. J.; Ishihara, k.; Ohara, S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4196.

trifluor fenilborônico (**29a**) forneceu, nessas condições, a amida final com maior rendimento (74%).



Esquema 7. Síntese da amida **30** catalisada por diferentes ácidos fenil borônicos.

Foi proposto neste trabalho pioneiro um mecanismo plausível para o ciclo catalítico envolvido na formação das amidas (Esquema 8). A reação passa pela formação de uma ligação B-O a partir de uma espécie trimérica do catalisador borônico (**I**), formando o intermediário **II**, que foi detectado por técnicas espectroscópicas. O subsequente ataque da amina a esse intermediário com perda de um equivalente de água leva à formação das amidas. Apesar de há época os autores sugerirem ser a formação da espécie **II** o passo determinante da reação, estudos mais recentes mostram que o passo mais oneroso energeticamente seria a desidratação do complexo intermediário hemiaminal (Figura 17), formado após o ataque da amina a ao substrato **II**⁴⁰.

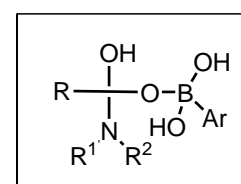
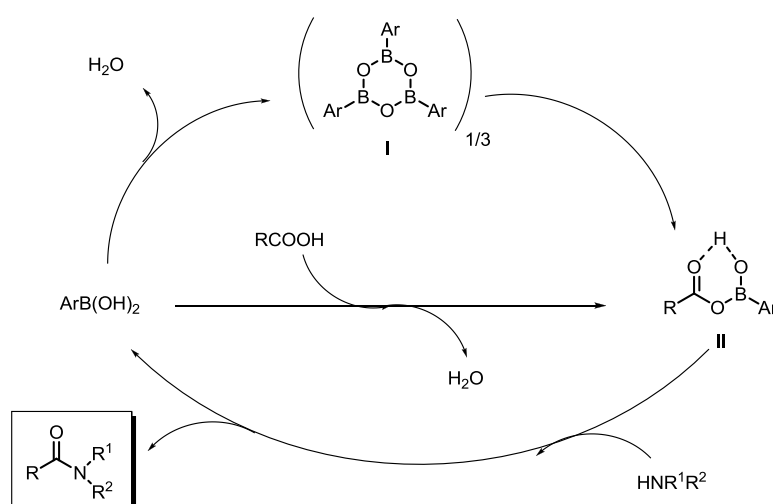


Figura 17. Complexo hemiaminal proposto na referência 40.

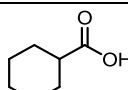
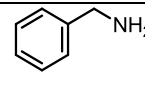
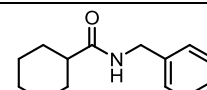
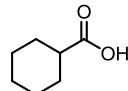

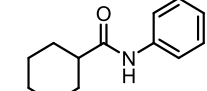
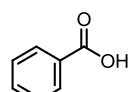

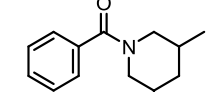
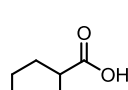

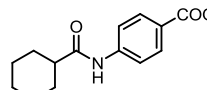
Esquema 8. Ciclo catalítico proposto por Yamamoto et. al para as reações de formação de amidas catalisadas por ácidos fenil borônicos.

⁴⁰ Marcelli, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6840.

Tang, P. publicou uma inovação desta metodologia⁴¹, onde uma gama de amidas derivadas da reação direta entre os mais diferentes ácidos carboxílicos e aminas foi obtida, empregando como catalisador o ácido bórico, B(OH)₃. A vantagem desse procedimento é utilizar o catalisador muito mais barato, facilmente acessível, atóxico e ambientalmente correto. Este se mostrou, para os substratos relatados no trabalho, ser tão eficaz quanto os análogos aromáticos até então estudados. O autor relata que na maioria dos casos, foi necessária a quantidade de 5 mol% somente, para o caso de aminas alifáticas e a benzilamina, mais nucleofílicas. Mesmo aminas aromáticas com substituintes retiradores de elétrons reagiram via essa metodologia, contudo a quantidade de catalisador teve que ser aumentada para 25 mol%. A Tabela 4 mostra alguns exemplos retirados da publicação em questão que evidenciam a viabilidade do procedimento.

Tabela 4. Alguns exemplos do escopo do trabalho de Tang, P. de obtenção de amidas via catálise com B(OH)₃.

$$\text{Ácido Carboxílico} + \text{Amina} \xrightarrow[\text{refluxo azeotrópico}]{\text{B(OH)}_3 \text{ catal.}} \boxed{\text{Amida}}$$

Entrada	Ácido carboxílico	Amina	Produto	Solvente	Quantidade de B(OH) ₃ (mol %)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1				tolueno	5	15	95
2				tolueno	25	15	83
3				o-xileno	5	20	85
4				tolueno	25	15	60

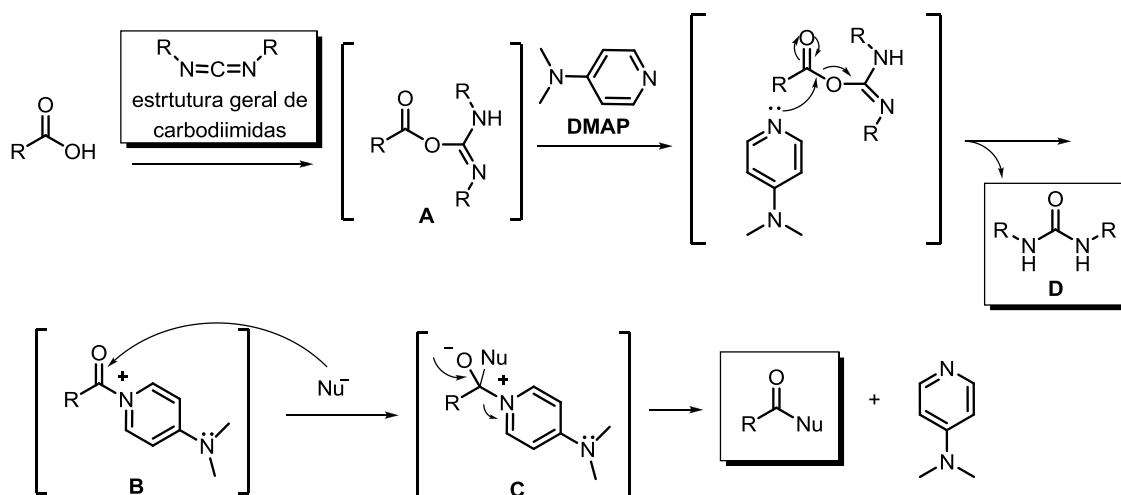
As reações procederam de forma limpa, sem formação de subprodutos. Em alguns casos, como na entrada 3, fez-se necessária a troca do solvente

⁴¹ Tang, P. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 262.

utilizado a fim de se atingir uma temperatura de refluxo maior e otimizar o rendimento.

2.4 ESTERIFICAÇÃO VIA PROTOCOLO EDCI/DMAP

As reações para obtenção de ésteres via formação de anidridos mistos no meio reacional são de longa data aplicadas em laboratório. Estas são efetuadas ativando-se ácidos carboxílicos com carbodiimidas (Esquema 9), onde esses anidridos mistos (**A**) são formados *in situ*. Estes sofrem ataque da 4-dimetil aminopiridina (DMAP), presente em quantidade catalítica, formando um segundo intermediário (**B**) estabilizado por ressonância e que possui um melhor grupo abandonador. Este por sua vez, reage rapidamente com um nucleófilo (**C**), (no caso de alcoóis, levando a ésteres como produtos finais), regenerando ainda, o DMAP no meio reacional. É possível também obterem-se amidas através dessa metodologia, utilizando-se para tanto, aminas como agentes nucleofílicos. Nesse mecanismo, há sempre a formação de um equivalente da ureia (**D**) derivada da carbodiimida como produto secundário.



Esquema 9. Mecanismo da reação de ácidos carboxílicos com carbodiimidas formando compostos acilados.

Uma das primeiras carbodiimidas desenvolvidas⁴² para esta finalidade foi a *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (Figura 18a), comumente conhecida pela sua sigla DCC. Atingiu sua popularidade devido aos altos rendimentos dos produtos

⁴² Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, *17*, 522.

nas reações onde é empregada e também por ser um reagente relativamente barato. No entanto, seu uso é em muitos casos evitado pois a ureia derivada desta (Figura 18b) formada no meio reacional é de muito difícil remoção, dificultando bastante a purificação do produto final.

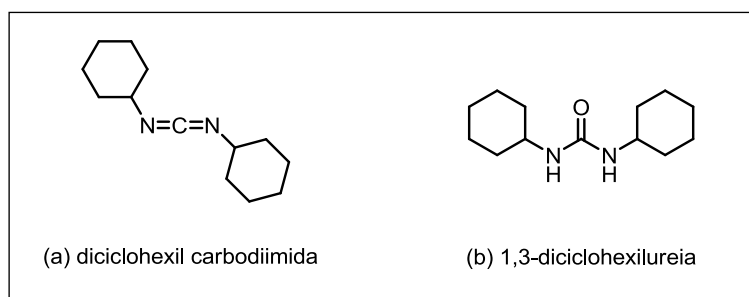


Figura 18. Estruturas da *N,N'*- diciclohexil carbodiimida (DCC) (a) e da ureia derivada desta (b).

O reagente 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (conhecido pelas siglas EDCI, EDAC ou EDC) é uma carbodiimida hidrossolúvel usualmente comercializada na forma do seu hidrocloreto, e a temperatura ambiente encontra-se em equilíbrio com a sua forma cíclica (Figura 19a). Esta vem sendo escolhida como substituinte ideal para o DCC, uma vez que a ureia formada como produto secundário a partir dela (Figura 19b) é facilmente removida através de lavagens do meio reacional com água. A grande maioria dos trabalhos de síntese orgânica, onde nas rotas sintéticas há algum passo reacional de esterificação, emprega o uso desta carbodiimida em conjunto com DMAP.

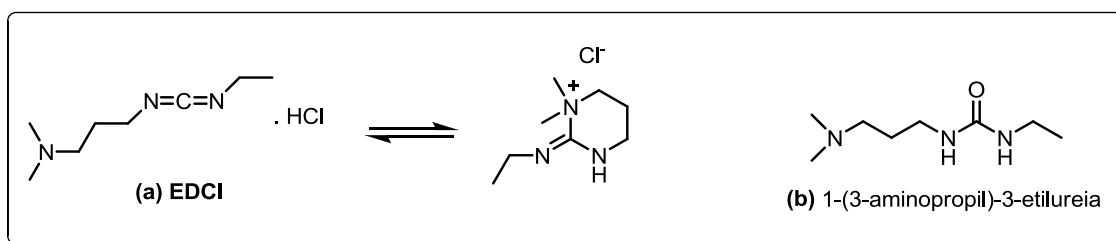
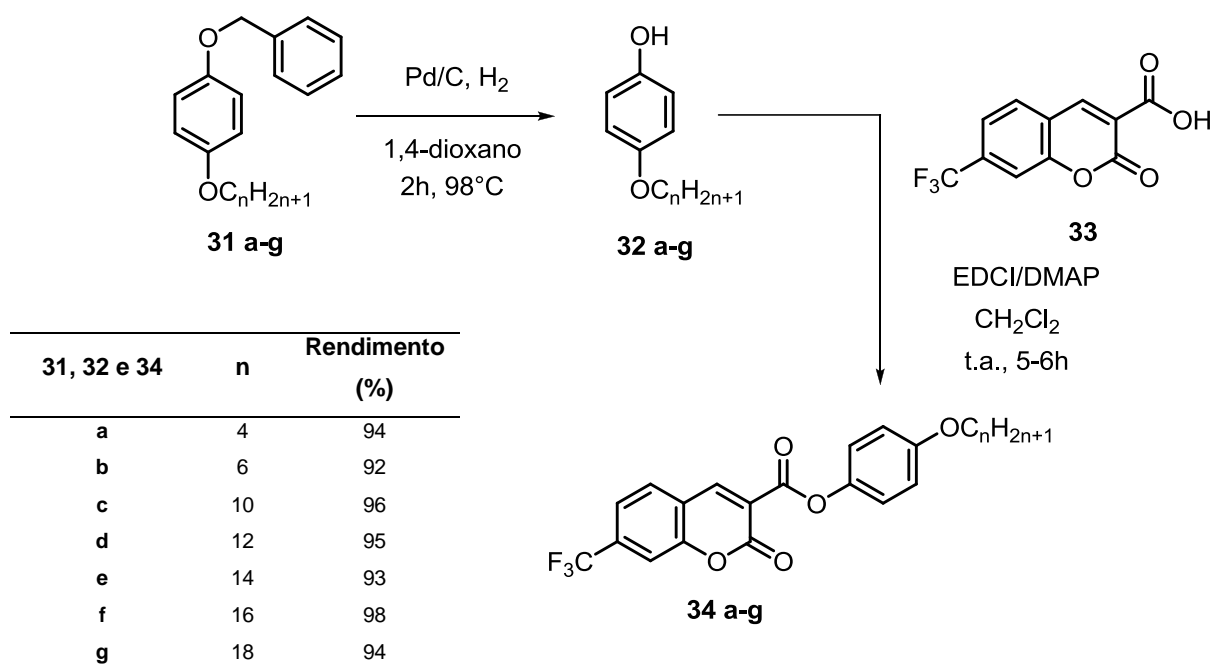


Figura 19. Estrutura do EDCI, formas aberta e cíclica (a); ureia derivada deste (b).

Como na síntese de cristais líquidos é muito comum o acoplamento de porções alcoólicas e fenólicas contendo cadeias alquílicas longas a porções possuindo uma função ácida livre, este tipo de protocolo é bastante utilizado

em rotas sintéticas nos trabalhos dessa área. Um exemplo disso é o trabalho de Mahadeva, K. e colaboradores⁴³, que empregaram este método na etapa final de obtenção de cristais líquidos derivados da cumarina (Esquema 10). Após a alquilação inserindo cadeias de diferentes tamanhos no reagente 4-(benziloxi)fenol, os precursores **31a-g** foram isolados e submetidos à debenzilação por redução empregando Pd/C, levando aos compostos **32a-g** contendo a hidroxila livre. A reação final de acoplamento deste com o ácido derivado da cumarina **33** utilizando EDCI e DMAP forneceu os cristais líquidos **34a-g** em excelentes rendimentos.



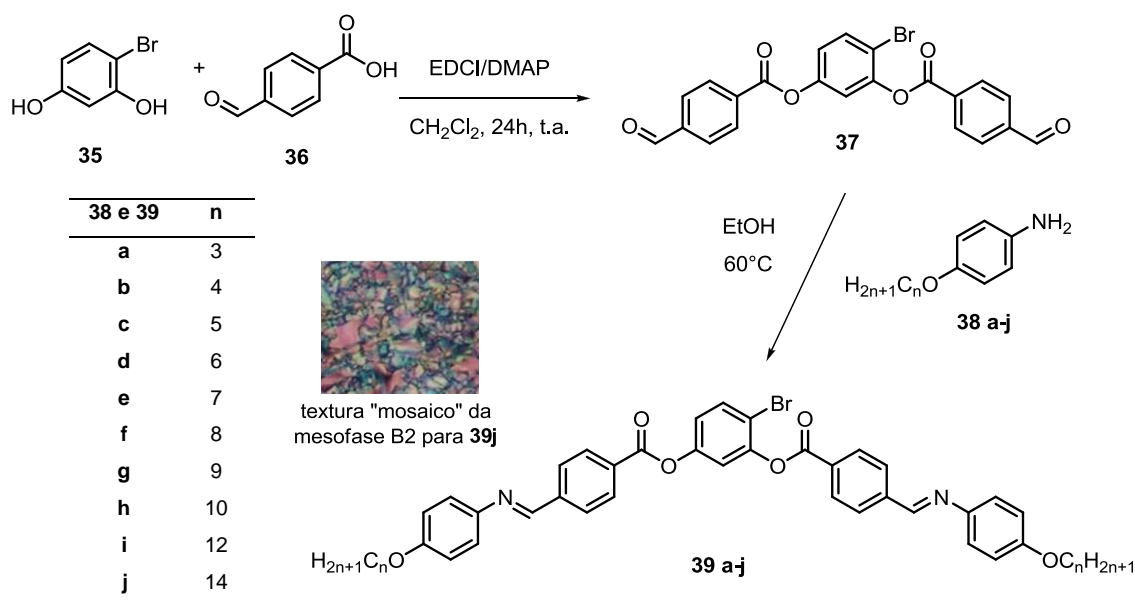
Esquema 10. Síntese de cristais líquidos contendo o núcleo cumarínico, onde no passo final foi empregado acoplamento via EDCI/DMAP.

Os autores ressaltam que apesar dos produtos finais terem tido um comportamento mesomórfico não muito satisfatório (os intervalos da mesofase SmA foram curtos), o trabalho foi principalmente focado na viabilidade da rota sintética em um primeiro momento, e estudos quanto ao aprimoramento das características líquido-cristalinas estão em andamento.

Outro exemplo de rota sintética para obtenção de cristais líquidos onde emprega-se o acoplamento via EDCI/DMAP é o trabalho de Watanabe, J. *et. al.*

⁴³ Mahadevan, K. M.; Harishkumar, H. N.; Masagalli, J. N.; Srinivasa, H. T. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2013**, *570*, 20.

*al*⁴⁴. Nele, são construídas moléculas *banana-shaped* onde o passo chave que confere a inserção dos braços moleculares ao núcleo rígido é uma reação de acoplamento entre o composto di-hidroxilado **35** e o ácido 4-formil benzoico **36** utilizando EDCI (Esquema 11). A anisotropia final dos produtos é alcançada pela reação do intermediário **37** com diferentes anilinas (**38a-j**), gerando as bases de Schiff finais **39a-j**.



Esquema 11. Obtenção de bases de Schiff *banana-shaped*; emprego do EDCI como agente de acoplamento para síntese do intermediário chave **37**.

Uma mesofase esmétrica B2 mais fluída⁴⁵ aparece no resfriamento para os derivados contendo substituintes O-álquil de cadeias mais longas ($n = 9, 10, 12, 14$), transformando-se no ciclo de resfriamento, em uma mais ordenada que os autores denominaram de X1. Nos produtos com cadeias menores, essa mesofase banana não foi detectada.

⁴⁴ Kang, S.; Thisayukta, J.; Takezoe, H.; Watanabe, J. *Liq. Cryst.* **2004**, *31*, 1323.

⁴⁵ Mettout, B. *Phys. Rev. E*, **2007**, *75*, 011706. DOI: 10.1103/PhysRevE.75.011706

2.5 DEHIDROGENAÇÃO EMPREGANDO BROMOTRICLOROMETANO

A produção de anéis heteroaromáticos via desidrogenação de seus análogos diidro é de fundamental importância. Na natureza, essas unidades aromáticas estão presentes em diversos metabólitos, e esta encontra na catálise enzimática um meio fácil para tal transformação. Em laboratório, contudo, a realização de tais oxidações é um pouco mais complicada, e as metodologias variam bastante conforme o tipo de heterociclo. Isso se complica ainda mais quando essa oxidação tem que ser feita de maneira seletiva, não interferindo nas outras funções orgânicas presentes nos substituintes do anel. Neste contexto, a utilização da combinação de bromotriclorometano (BrCCl_3) e a base 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undecano, conhecida pela sigla DBU para tal finalidade veio como uma metodologia inovadora de desidrogenação de heterociclos, e se tornou o método mais escolhido entre os pesquisadores para essa reação. Comparativamente a métodos que empregam MnO_2 ⁴⁶, peróxido de níquel⁴⁷ ou NBS/hv⁴⁸, essa técnica traz vantagens por ser muito mais branda (reações por vezes efetuadas a 0°C), tolerante a diversos grupos funcionais, mais limpa e confere maiores rendimentos aos produtos. Um dos estudos pioneiros deste método é o de Williams, D. R. e colaboradores⁴⁹, onde reportaram o uso dessa combinação como via de otimização para reações de oxidação de heterociclos em sínteses totais previamente publicadas. Conseguem, na maioria dos casos, melhores rendimentos dos heteroaromáticos finais bem como maior pureza ou facilidade de purificação destes.

Um exemplo de como este método é eficiente é o trabalho de Graham, T. H., pesquisador dos laboratórios da *Merck & Co. Inc.* que desenvolveu um procedimento *one pot* para síntese de oxazóis diretamente de aldeídos, sendo o passo final de oxidação a combinação de DBU/ BrCCl_3 ⁵⁰. Sabe-se que 2,4-oxazóis são incorporados em produtos naturais via ciclização de peptídeos contendo *L*-serina, através de catálise enzimática. Similarmente, em

⁴⁶ Yu, Y. B.; Chen, H. L.; Wang, L. Y. Chen, X. Z.; Fu, B. *Macromol.* **2009**, *14*, 4858.

⁴⁷ Knight, D.W.; Pattenden, G.; Rippon, D.E. *Synlett*, **1990**, 36.

⁴⁸ Meyers, A. I.; Tavares, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2481.

⁴⁹ Williams, D. R.; Lowder, P. D.; Gu, Y. G.; Brooks, D. A. *Tetrahedron. Lett.* **1997**, *38*(3), 331.

⁵⁰ Graham, T. H.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3614.

laboratório, uma rota bastante comum de obtenção destes heterociclos se baseia na ciclização envolvendo ácidos carboxílicos e amino-álcoois⁵¹. Contudo, no caso do trabalho em questão, o autor consegue a obtenção de 2,4-oxazóis em um único passo reacional. As condições otimizadas para essa reação estão descritas abaixo: o hidrocloreto do éster metílico da *L*-serina é misturado com diferentes aldeídos em meio básico empregando CH₂Cl₂ ou *N,N*-dimetilacetamida (DMA) como solventes. Após 12h de agitação, DBU e BrCCl₃ são adicionados em sequência, formando os oxazóis finais (**41a-e**), e os rendimentos de alguns exemplos retirados do trabalho estão listados na Tabela 5. Tanto aldeídos (**40a-e**) aromáticos com substituintes retiradores e doadores de elétrons reagiram bem sob as condições reacionais (Entradas 1 e 3), bem como aldeídos heteroaromáticos (Entrada 2). A metodologia funcionou da mesma forma para sistemas alílicos e acetilênicos, gerando os produtos **41d**, derivado do cinamaldeído e **41e**. (Entradas 4 e 5).

Tabela 5. Condições otimizadas para obtenção de 2,4-oxazóis via metodologia *one pot* a partir de aldeídos.

40 a-e
41 a-e

Entrada	40 e 41	R	Rendimento ^a (%)
1	a		53
2	b		57
3	c		60
4	d		72
5	e		61

i: Ser.OMe.HCl (1 equiv.), K₂CO₃ (2 equiv.), DMA, t.a., 12h então DBU (3 equiv.), BrCCl₃ (3 equiv.), 0°C – t.a., 12h. ^a rendimentos isolados, após purificação por coluna em sílica.

⁵¹ Li, Z.; Xu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6838.

O método emprega condições de reação relativamente brandas, utilizando reagentes prontamente disponíveis comercialmente e não requer purificação de intermediários.

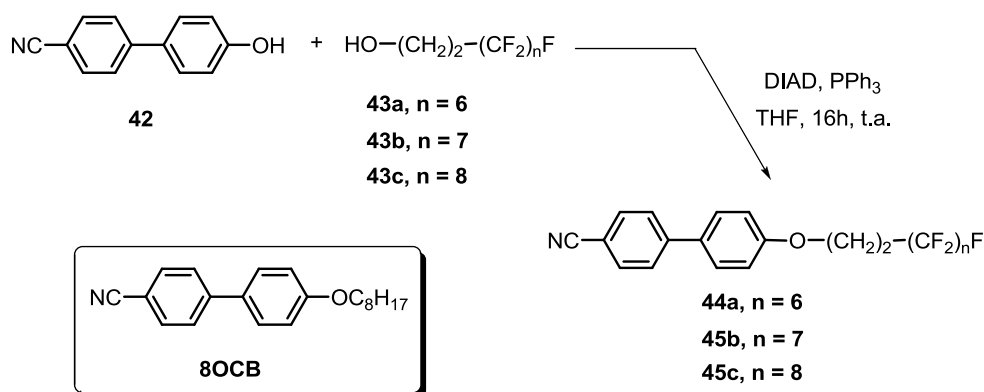
2.6 CRISTAIS LÍQUIDOS CONTENDO CADEIAS PERFLUORADAS

Como já foi descrito na parte introdutória deste trabalho, sabe-se então que a inserção de segmentos perfluorados em cristais líquidos calamíticos ou discóticos convencionais pode significativamente estabilizar as mesofases esmélicas ou colunares já existentes. É a combinação de fatores como o tamanho reduzido do átomo de flúor, alta polaridade e forte ligação C-F que confere esse aumento na estabilidade. Outros fatores que advém da introdução dessas unidades perfluoradas são baseados nas reduzidas miscibilidade e interação entre partes perfluoradas com outras partes da molécula, o chamado *efeito fluorofóbico*. Essa incompatibilidade leva a propriedades anfífilas, e é causada pela alta rigidez e maior linearidade da cadeia perfluorada em relação à alquílica comum⁵².

Há na literatura vários trabalhos que analisam as diferenças de propriedades entre moléculas mesomórficas análogas contendo cadeias alquílicas perfluoradas e hidrocarbônicas. Park e colaboradores^{53a} sintetizaram quatro diferentes mesógenos (**44a-c**) contendo segmentos perfluorados, através da reação de Mitsunobu entre o 4-ciano-4'-hidroxibifenil (**42**) e os alcoóis perfluorados **43a-c** (Esquema 12). Os cristais líquidos obtidos tiveram seu comportamento termotrópico avaliado em comparação ao do composto líquido-cristalino com cadeia hidrocarbônica **8OCB** (4-octiloxi-4'-cianobifenil) previamente relatado⁵³.

⁵² Krafft, M. P.; Riess, J. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1714.

⁵³ (a) Jang, J. Y.; Park, Y. W. *Liq. Cryst.* **2013**, *40*, 511. (b) Dark, M. L.; Moore, M. H.; Shenoy, D. K.; Shashidhar, R. *Liq. Cryst.* **2006**, *33*, 67.



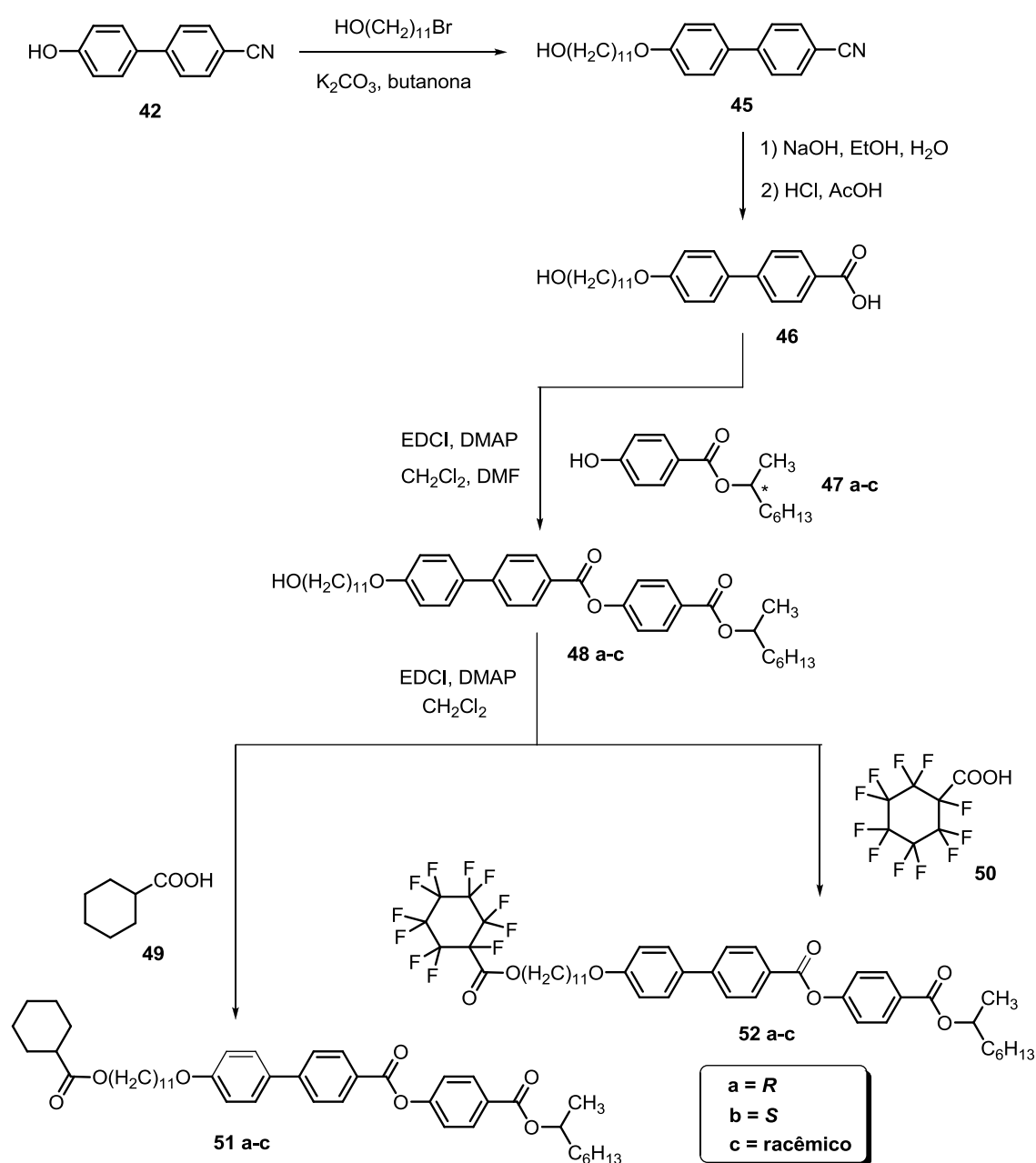
Esquema 12. Síntese de análogos perfluorados (**44a-c**) do **8OCB** via reação de Mitsunobu.

As propriedades mesomórficas foram investigadas por DSC e MOLP, e estão relatadas na Tabela 6. Note-se que as transições de temperatura para os compostos **44a** e **44c** foram substancialmente maiores que as do **8OCB**, que funde a 54,5°C para a mesofase SmA, enquanto que **44a** e **44c** fundem a 89,4°C e 103,7°C respectivamente. Estes mostraram ainda polimorfismo de mesofases, passando por esméticas C e A. É maior também a faixa de intervalo de mesofases para estes compostos, o que está relacionado à maior rigidez da cadeia perfluorada em relação à alquílica comum. Nota-se além disso, que o composto **8OCB** apresenta a mesofase N, que desaparece para os análogos perfluorados. A transição de temperatura do derivado **44b** foi de 75°-144°C, menor que a de **44a**, tendo uma SmA somente. Essa pequena diferença advém do efeito par-ímpar das cadeias destes, sendo que geralmente, cadeias de números pares apresentam maiores transições de temperatura.

Tabela 6. Temperaturas de transição de fases para os compostos **8OCB** e **44a-c**:

Composto	Temperaturas de transição (°C)
8OCB	Cr 54,5 SmA 67 N 80 Iso
44b	Cr 75 SmA 144 Iso
44a	SmK 89,4 SmC 162 SmA 162,7 Iso
44c	SmK 103,7 SmC 182,1 SmA 182,9 Iso

Cowling, S. J. e colaboradores⁵⁴ em 2011, sintetizaram duas moléculas análogas contendo grupos terminais volumosos ciclohexila, um perfluorado outro não. Os autores esperavam com isso diferenciar propriedades relacionadas com a escolha adequada de grupos terminais, diferentes de cadeias alquílicas abertas e comparar a influência do substituinte fluorado. A rota sintética está descrita no Esquema 13.



Esquema 13. Rota sintética de obtenção dos cristais líquidos **51a-c** e **52a-c**.

⁵⁴ Cowling, S. J.; Hall, A. W.; Goodby, J. W. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 9031.

A partir da alquilação do reagente 4-ciano-4'-hidroxibifenil (**42**), obtém-se a nitrila alquilada **45** que é hidrolisada ao ácido **46**. Este reage via um primeiro acoplamento com os fenóis substituídos na posição 4 com grupos quirais (*R,S*) e um análogo racêmico (**47a-c**). Os intermediários obtidos nessa etapa (**48a-c**) reagem via acoplamentos subsequentes pelo protocolo EDCI/DMAP novamente, com os ácidos ciclohexanocarboxílico **49** e 1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-perfluorociclohexanocarboxílico **50**, levando aos cristais líquidos finais **51a-c** e **52a-c**.

Interessantemente, os compostos **51a** e **51b** exibem mesofase SmC^* somente (Figura 20a), enquanto que o racêmico **51c** apresentou a SmA adicionalmente a SmC^* . Já os compostos perfluorados **52a** e **52b** possuem um polimorfismo mais rico, exibindo ambas, SmA e SmC^* juntamente com a fase SmC antiferroelétrica. A SmC^* é identificada pelo aparecimento de estrias nos leques da textura (Figuras 20b e 20c), e a transição para a SmC antiferroelétrica (Figura 20d) é notada pela perda dessas estrias e o aparecimento de defeitos parabólicos na região focal cônica.

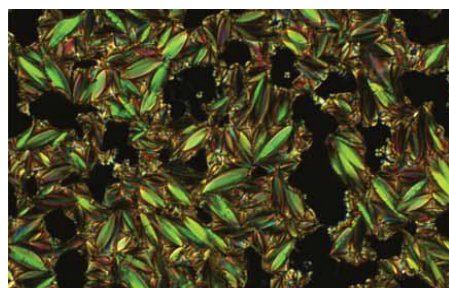
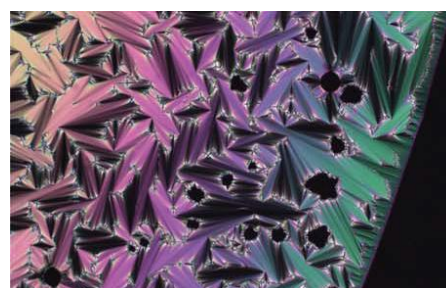
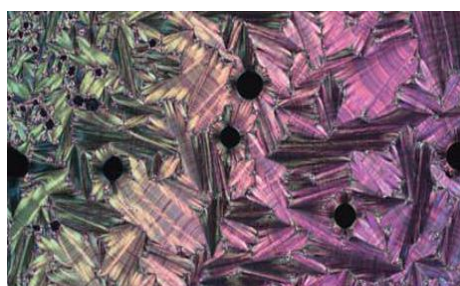
(a) textura da SmC^* para 51a e 51b(b) SmA para 52a e 52b(c) textura SmC^* para 52a e 52b(d) SmC antiferroelétrica

Figura 20. Principais texturas das mesofases dos compostos **51a,b** e **52a,b**.

Os compostos menos polares da série **51a-c** têm pontos de clareamento com entalpias de transição mais baixas (entre 1,00 e 2,22 J/g), comparadas aos valores dos análogos perfluorados **52a-c**, que ficam na faixa de 6,60 a 6,93 J/g. Isso está de acordo com as interações polares causadas pela introdução dos substituintes flúor no anel terminal ciclohexano, sugerindo que há relações interfaciais entre as camadas esmélicas bem mais fortes nesses derivados.

Mori, A. et. al⁵⁵, em 2005, reportaram dados comparativos de variados derivados troponóides monocíclicos contendo cadeias perfluoradas com seus análogos não perfluorados. No trabalho, fica evidente a influência dos segmentos perfluorados na estabilidade das mesofases esmélicas apresentadas. A síntese dos mesmos foi feita via reação de Mitsunobu para inserção das cadeias perfluoradas nos núcleos tropônicos, conforme prévio trabalho do grupo⁵⁶. A Figura 21 mostra as transições de temperatura para dois análogos retirados como exemplo desta publicação; enquanto o composto **53** (Figura 21a) apresenta a mesofase SmA monotrópica somente, o derivado perfluorado **54** (Figura 21b) tem uma transição em uma faixa mais ampla, ou seja, uma SmA bem mais estável e enantiotrópica.

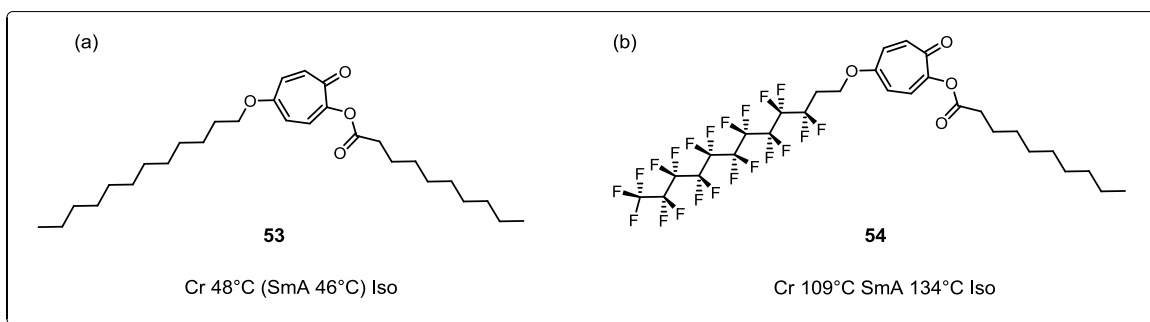


Figura 21. Derivados tropônicos perfluorado (b) e não perfluorado (a) e transições de fase.

⁵⁵ Mori, A.; uno, K.; Takeshita, H.; Takematsu, S. *Liq. Cryst.* **2005**, *32*, 107.

⁵⁶ (a) Mori, A. Takeshita, H.; Kida, K.; Uchida, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8635. (b) Kida, K.; Mori, A.; Takeshita, H. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1991**, *199*, 387.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

A junção de diversas propriedades em um único material é cada vez mais almejada no desenho e síntese de novos compostos líquido-cristalinos. Esta união pode proporcionar diferentes aplicações, bem como o aperfeiçoamento de características interessantes do ponto de vista tecnológico. Com relação aos materiais líquido-cristalinos, o agrupamento de propriedades mesomórficas com características fotoluminescentes proporcionam a aplicação destes compostos em dispositivos ópticos, tais como displays líquido-cristalinos emissores de luz, lasers orgânicos polarizados e OLED's anisotrópicos. Agregando os mencionados benefícios da presença dos heterociclos descritos na Introdução deste trabalho com a presença de cadeias perfluoradas, temos como objetivo geral o desenho, síntese, caracterização estrutural e térmica de novos compostos contendo o anel tiazolínico, bem como de seus análogos oxidados, derivados do anel tiazólico (Figura 22).

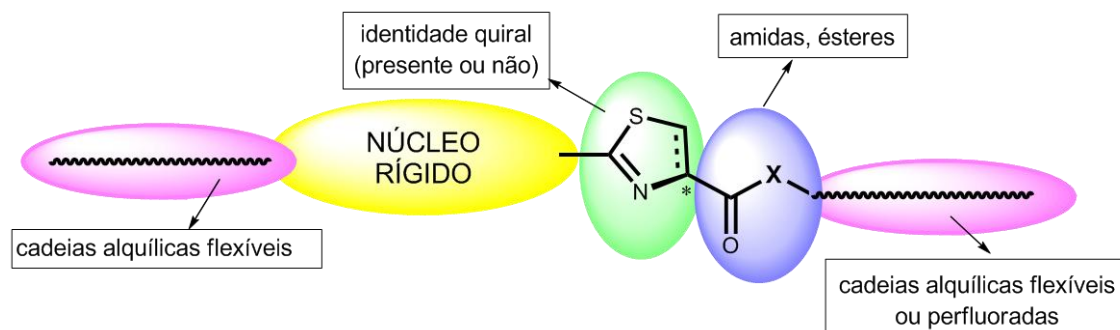


Figura 22. Desenho esquemático dos compostos alvo deste trabalho.

De uma maneira mais específica, faremos a descrição das síntese e caracterização de uma série de compostos como os demonstrados na Figura 23, os quais serão analisados quanto à influência de diferentes grupos ligados as posições 2 e 4 do anel. Esses grupos vão tanto de cadeias alquílicas simples, quanto a cadeias perfluoradas, e grupos bifenílicos.

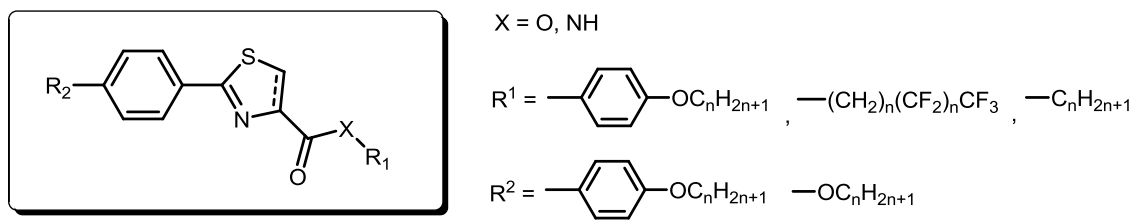


Figura 23. Estruturas dos compostos alvo deste trabalho.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

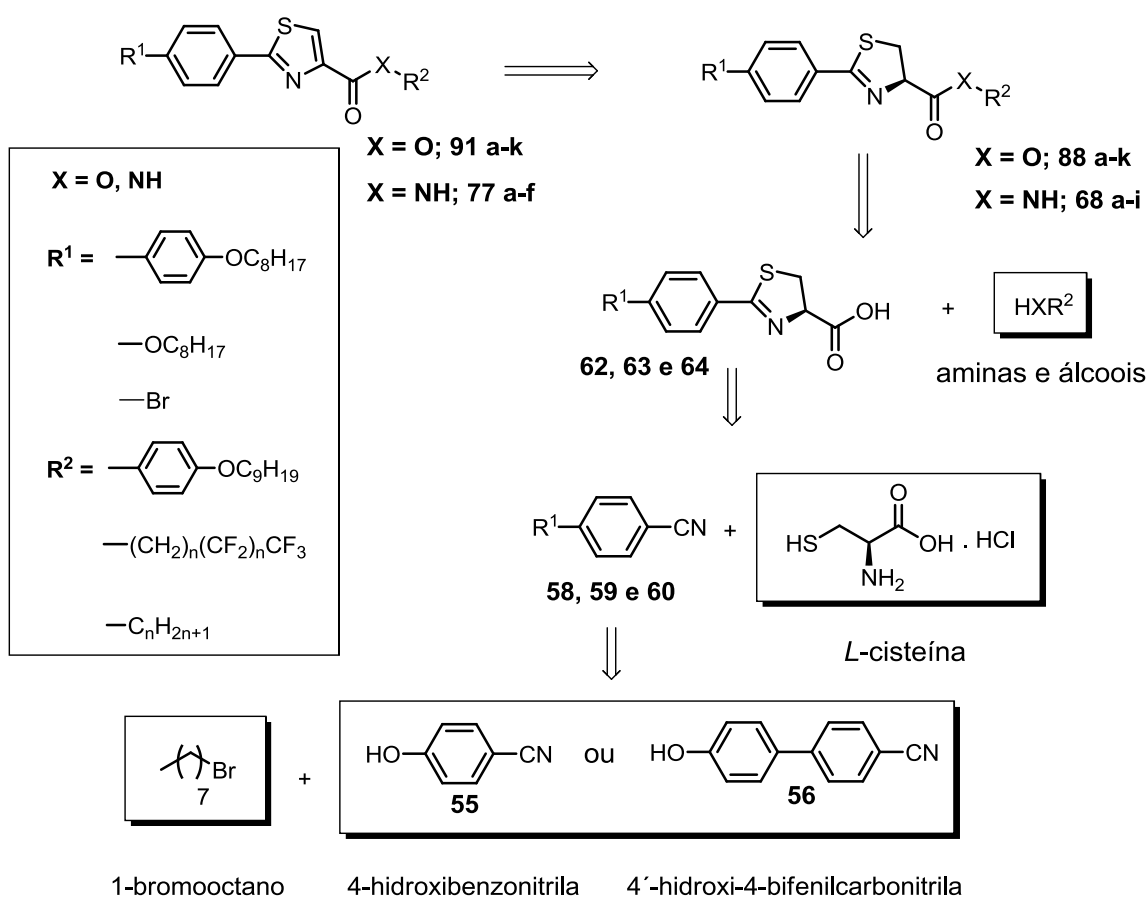
- Sintetizar via ciclização de precursores nitrila com *L*-cisteína, bem como caracterizar intermediários tiazolínicos, para posterior obtenção de possíveis mesógenos;
- Derivatizar e caracterizar por de técnicas espectroscópicas os precursores obtidos, através de reações de esterificação e formação de amidas;
- Oxidar o anel heterocíclico tiazolina e analisar os compostos finais quanto ao seu comportamento mesomórfico, como também fazer suas caracterizações estruturais.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As moléculas no esquema de retrosíntese apresentado como introdutório para a discussão dos resultados dessa tese estão numeradas de acordo com os esquemas que serão apresentados futuramente neste capítulo, e isso foi feito para uma melhor visualização dos compostos obtidos.

Através da análise retrosintética aqui mostrada (Esquema 14), observamos que os compostos finais tiazóis ésteres **91a-k** e tiazóis amidas **77a-f** poderiam ser obtidos da reação de oxidação dos derivados tiazolínicos ésteres **88a-k** e amidas **68a-i**, que por sua vez, poderiam ser sintetizados via reação de diferentes aminas e álcoois com os precursores **62**, **63** e **64**.



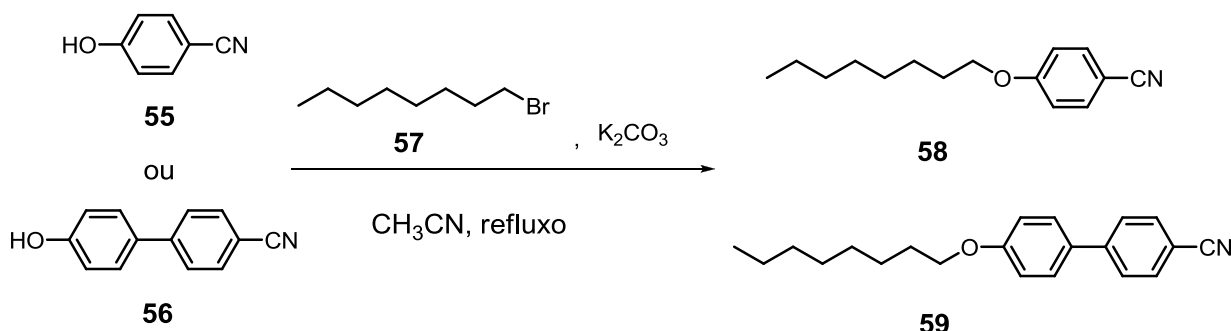
Esquema 14. Análise retrosintética para os compostos obtidos neste trabalho

Estes precursores são obtidos da ciclização entre o aminoácido natural *L*-cisteína (disponível na forma do seu cloreto monohidratado) e as nitrilas **58**,

59 e 60. Já as alcóxi nitrilas são provenientes de uma alquilação empregando 1-bromooctano e os reagentes comerciais 4-hidroxibenzonitrila (**55**) e 4'-hidróxi-4-bifenilcarbonitrila (**56**).

4.1 OBTENÇÃO DOS PRECURSORES ÁCIDOS TIAZOLÍNICOS

As nitrilas possuindo substituintes alcóxila **58** e **59**, materiais de partida para os precursores ácidos tiazolínicos, foram obtidas através da reação de alquilação mostrada no Esquema 15. Assim, tanto a hidroxibenzonitrila **55** quanto a 4'-hidróxi-4-bifenilcarbonitrila **56**, ambas reagentes comerciais, foram alquiladas empregando condições já bastante conhecidas (com acetonitrila como solvente, meio básico promovido por K_2CO_3 , e temperatura de refluxo), e 1-bromooctano (**57**), levando às nitrilas **58** e **59** em rendimentos praticamente quantitativos.



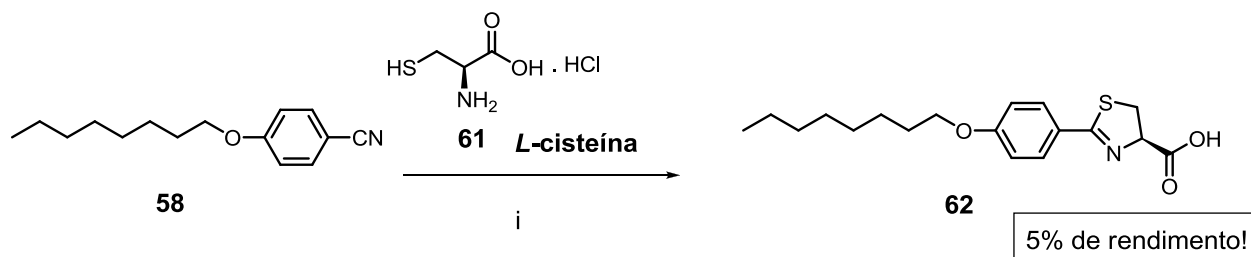
Esquema 15. Alquilação das nitrilas comerciais **55** e **56** para obtenção dos materiais de partida **58** e **59**.

Há na literatura diversos métodos disponíveis para obtenção de anéis tiazolínicos, sendo mais comuns os que empregam β -amino tióis com os mais diversos eletrófilos, como nitrilas e derivados de ácidos carboxílicos²³. No entanto, o acesso restrito a uma variedade sortida de β -amino tióis com substituintes diferentes, e especialmente nas suas formas enantiomericamente puras é uma limitação considerável deste método. Ademais, essas metodologias levam, em sua maioria, a um substituinte na posição 4 do anel diferente da função ácido carboxílica, que para nós, se fez fundamental nas derivatizações seguintes e obtenção dos compostos finais.

Assim sendo, foi escolhido um método que utiliza o amino ácido natural *L*-cisteína na forma do seu hidrocloreto, e nitrilas como eletrófilos. O uso do aminoácido abre uma enorme vantagem, uma vez que é comercializado já na sua forma enantiomericamente pura, é consideravelmente mais barato e leva ao precursor tiazolínico com a função ácida almejada na posição 4. Importante ressaltar aqui, que, a princípio, foi planejada a síntese de compostos tiazolínicos com o centro assimétrico preservado, já que a influência deste em um possível comportamento mesomórfico seria também alvo de estudo. Além disso, o emprego de nitrilas como eletrófilos nessa ciclização dispensa o uso de protetores de grupos nas derivatizações necessárias desses materiais de partida.

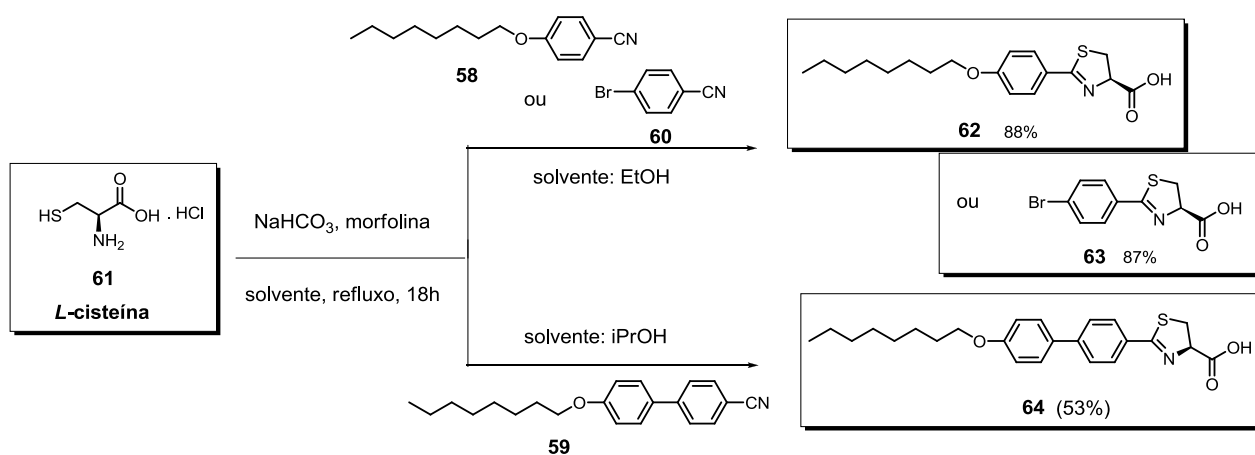
A estratégia de ciclização com esses reagentes mais conhecida é a desenvolvida por Bergeron e colaboradores, para obtenção de uma gama de derivados tiazolínicos quelantes com atividades terapêuticas⁵⁷. Neste método, os reagentes são adicionados em solução hidro alcoólica tamponada, e o sistema reacional é aquecido durante um tempo prolongado, que pode em alguns casos, levar até 5 dias dependendo do substrato. Este recurso foi testado com a nitrila **58** para a obtenção dos precursores ácidos utilizados nesse trabalho. No entanto, observou-se a formação de produto ciclizado **62** apenas após cinco dias de reação, e em somente 5% de rendimento. Dessa forma, essa metodologia se mostrou inviável para o desenvolvimento da nossa rota sintética, uma vez que do ponto de vista prático seria muito desvantajoso aplicarmos uma reação de vários dias e que nos geraria rendimentos irrisórios, em se tratando de precursores iniciais (Esquema 16).

⁵⁷ (a) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Wollenweber, M.; McManis, J. S.; Algee, S. E.; Ratliff-Thompson, K. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1575. (b) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; McManis, J. S.; McCosar, B. H.; Weimar, W. R.; Brittenham, G. M.; Smith, R. E. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2432. (c) Bergeron, R. J.; Jan Wiegand, J.; McManis, J. S.; Bussenius, J.; Smith, R. E.; Weimar, W. R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1470. (d) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Bharti, N.; McManis, J. S. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7090.



Esquema 16. Tentativa de obtenção dos precursores ácidos via metodologia em meio hidro alcoólico. (i) NaHCO_3 , CH_3OH , tampão fosfato 0,1M pH 6, 75°C , 5 dias.

Deste modo, buscamos estratégia alternativa para a ciclização das nitrilas; uma que nos fornecesse os precursores ácidos tiazolínicos em melhores rendimentos e em que ainda pudéssemos ter preservado o centro assimétrico proveniente do aminoácido. Obtivemos sucesso empregando as condições descritas por Loughlin, et. al. como mencionado na seção da revisão bibliográfica deste trabalho³⁶. Nela, as nitrilas aromáticas reagem com o aminoácido natural *L*-cisteína (na forma do seu hidrocloreto) em condições de tamponamento (pH fixo), solvente alcoólico e temperatura de refluxo, e em tempos de reação bem inferiores aos relatados nos trabalhos de Bergeron. Através desse protocolo, obtivemos os precursores ácidos tiazolínicos **62**, **63** e **64** em excelentes rendimentos (Esquema 17).



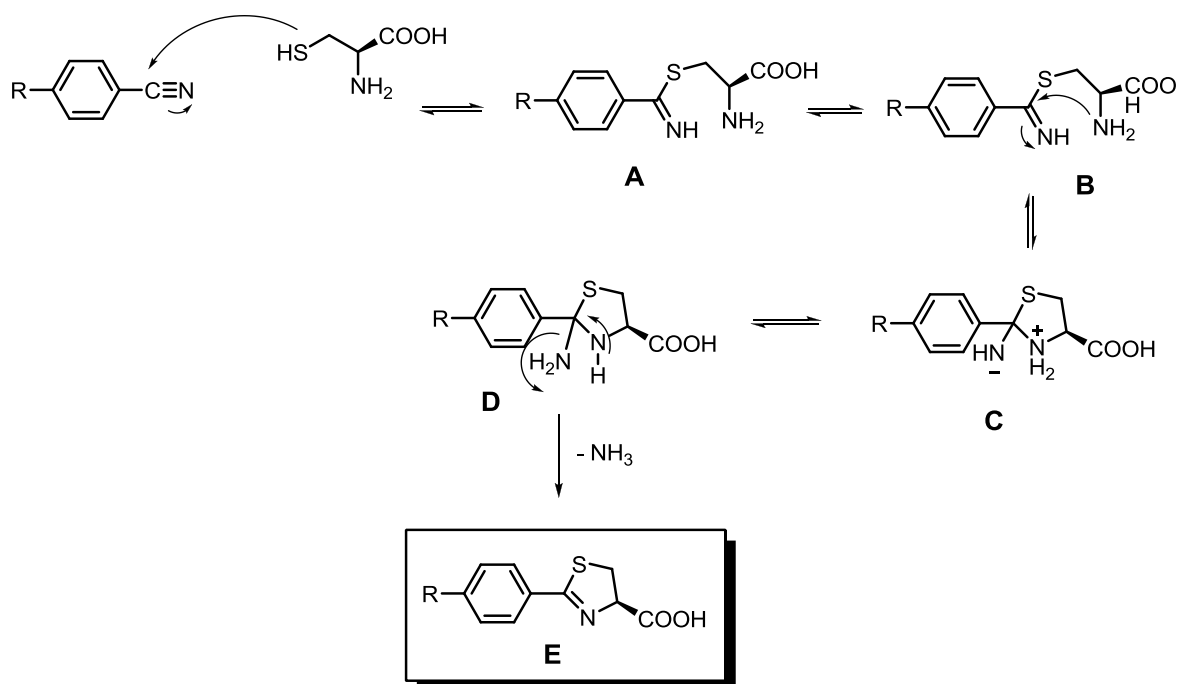
Esquema 17. Ciclização das nitrilas alquiladas **58** e **59** e da 4-bromobenzonitrila: obtenção dos precursores ácidos **62**, **63** e **64**.

Notar que, para a ciclização da nitrila bifenílica **59**, foi necessária a troca do álcool etanol para um que apresentasse ponto de ebulição um pouco mais elevado, para que obtivéssemos o produto ácido em rendimento comparável ao análogo com um anel benzênico. Nesse caso, foi utilizado o isopropanol como solvente da reação.

Foram realizadas várias tentativas de medição da rotação óptica dos ácidos precursores obtidos. As amostras destes foram preparadas em um concentração de aproximadamente 1% em diversos solventes, sendo eles acetato de etila, diclorometano, clorofórmio, metanol e mesmo em uma solução de MeOH/HCl 6M 2%, conforme sugerido em uma publicação⁵⁸. Em todos os casos não conseguimos realizar a medição no aparelho disponível em nosso Instituto (polarímetro Perkin Elmer Polarimeter 341). As leituras não puderam ser feitas já que todo o tempo ocorreram oscilações de valores de rotações ópticas, não havendo estabilização. Assumimos, assim, que o centro assimétrico estava preservado até aqui, pois não foi modificado o meio reacional daquele descrito na publicação, e os autores nesta destacam a manutenção do centro quiral, uma vez que o pH do meio reacional mantido constante em 8 durante a reação não promoveria a epimerização.

O mecanismo proposto para este passo reacional começaria com o ataque do enxofre da *L*-cisteína (liberada da sua forma hidrocloreica pela ação do NaHCO₃) ao carbono do grupamento nitrila (**A**). Na sequência, o ataque agora intramolecular do grupo amino (**B**) leva ao fechamento do ciclo de cinco membros (**C**) e a perda de um equivalente de amônia (**D**) forma o anel tiazolínico (**E**), conforme descrito no Esquema 18 abaixo. Importante ressaltar que, mesmo havendo a liberação de amônia, foi feito o monitoramento do pH do meio reacional, e este manteve-se sempre em torno de 7.5.

⁵⁸ Zamri, A.; Abdallah, M. A. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 249.



Esquema 18. Mecanismo proposto para a ciclização entre nitrilas e *L*-cisteína formando o anel tiazolínico.

Nas Figuras 24 e 25, são mostrados os espectros de RMN ¹H e ¹³C de um dos precursores ácidos sintetizados, o composto **62**. No espectro de RMN ¹H desse composto, vemos o conjunto de sinais na faixa de 3,5 a 3,7 ppm que nos indica ter havido a ciclização formando o anel heterocíclico. Esse conjunto de sinais, que na ampliação é possível verificar que se trata de dois duplos dubletos, é característico de sistemas ABX, ou seja, de hidrogênios diastereotópicos de anéis desse tipo, estando relacionados aos hidrogênios 1 da estrutura. Em 4,0 ppm tem-se o tripleto dos hidrogênios 3 da cadeia alquílica, ligados ao carbono ligado diretamente ao oxigênio, e em 5,2 ppm o tripleto do hidrogênio 2 ligado ao carbono assimétrico. A constante de acoplamento deste hidrogênio é de mesma magnitude para o acoplamento entre ele e os dois hidrogênios vizinhos no anel. Isso nos leva a concluir que o grupamento metilênico da tiazolina estaria fora do plano desse anel. Se houvesse coplanaridade o sinal seria na forma de um duplo dubleto, pois esse hidrogênio ligado ao carbono assimétrico apresentaria diferentes valores de constantes de acoplamento com os hidrogênios metilênicos, que estariam em relação *cis* e *trans* com ele.

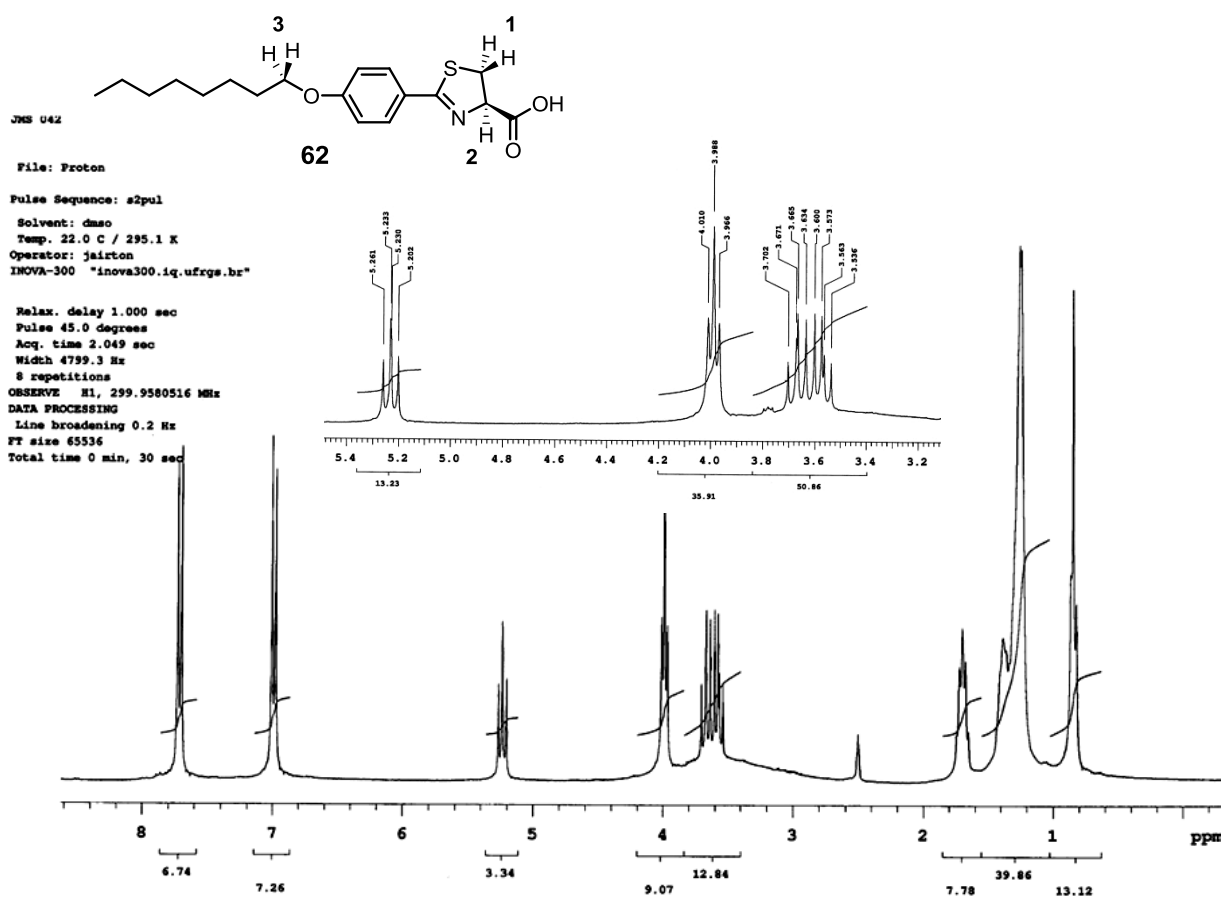


Figura 24. Espectro de RMN¹H (DMSO-d₆, 300MHz) do composto **62**.

Já a Figura 25 representa o espectro de RMN ¹³C desse mesmo composto, onde estão assinalados os sinais de carbonos mais representativos. O carbono 1 aparece em 168 ppm, enquanto que os outros carbonos do heterociclo tem seus sinais em 79 ppm (2) e 37 ppm (3). Em 69 ppm há o sinal referente ao carbono da cadeia alquílica ligado ao oxigênio. O carbono da carbonila ácida aparece em 173 ppm, e os carbonos substituídos do anel aromático tem sinais em 125 ppm (carbono 5) e 161 ppm (carbono ligado ao oxigênio, 6).

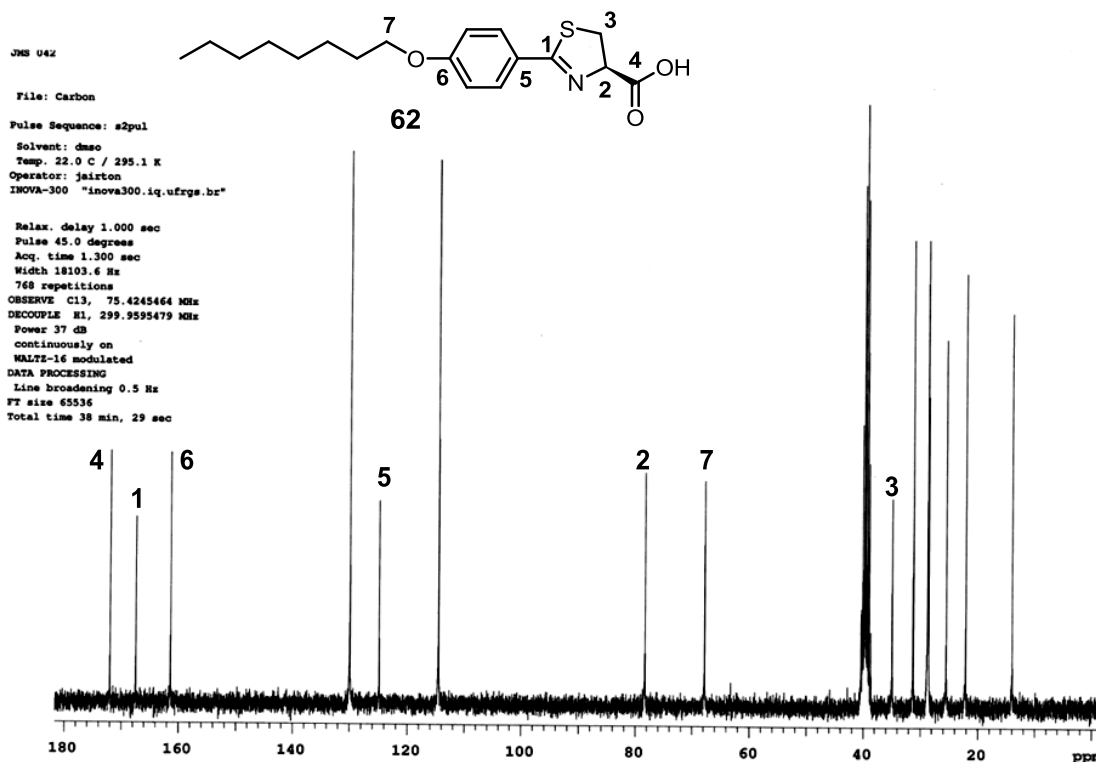


Figura 25. Espectro de RMN¹³C (DMSO-d₆, 75,5 MHz) do composto **62**.

4.2 SÍNTESE DAS AMIDAS DERIVADAS DOS PRECURSORES ÁCIDOS TIAZOLÍNICOS

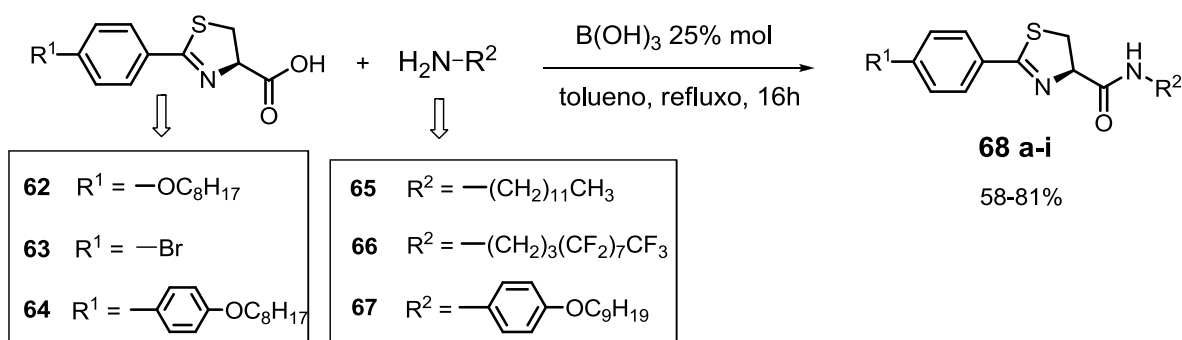
4.2.1 Síntese das Amidas Tiazolínicas 68a-i

Como já colocado na revisão bibliográfica deste trabalho, a obtenção de amidas catalisada por ácidos borônicos traz consigo muitas vantagens em relação a métodos, digamos, mais clássicos. O mais amplamente praticado para síntese de amidas é o que emprega cloretos de acila como eletrófilos reagindo com aminas. Apesar do escopo amplo que se pode ter com essa metodologia, a estabilidade limitada de vários desses cloretos de acila e a necessidade de reagentes tóxicos no preparo deles são os principais fatores desvantajosos. Ademais, quase a totalidade dos outros grupos funcionais presentes no substrato necessita de pré-proteção para garantir a formação quimiosseletiva da amida. A síntese a partir de ácido carboxílicos normalmente é feita com a ativação destes empregando carbodiimidas (Figuras 18 e 19 da revisão bibliográfica), obtendo-se assim intermediários anidridos mistos no

meio reacional, que são eletrófilos mais reativos. A carbodiimida mais empregada é a diciclohexil carbodiimida (DCC, Figura 18). No entanto, como mencionado já anteriormente, esse método traz desvantagens relacionadas à baixa seletividade, baixa solubilidade dos materiais de partida usados, a hidrólise competitiva do grupo carboxílico ativado e a difícil remoção do produto secundário diciclohexiluréia, no caso do uso do DCC.

Um método surgido nos anos 90, publicado por Yamamoto e colaboradores¹³ também possibilita a obtenção de amidas diretamente a partir de ácidos carboxílicos, utilizando para isso catalisadores no meio reacional, derivados de ácidos fenilborônicos. Essa metodologia abriu caminho para a alternativa futura, de empregar o reagente ambientalmente amigável e extremamente barato, ácido bórico ($B(OH)_3$). Esse recurso se mostrou bastante viável para a síntese das amidas propostas neste trabalho. Desse modo, diversas amidas foram obtidas a partir dos precursores ácidos descritos, sem que precisássemos empregar a metodologia das carbodiimidas. O processo via catálise com ácido bórico, além de menos dispendioso, ofereceu maiores rendimentos para os produtos obtidos e melhores condições de purificação destes.

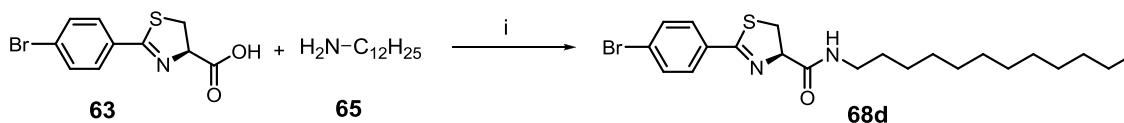
Assim sendo, a reação para a obtenção de amidas a partir dos ácidos tiazolínicos (Esquema 19) foi efetuada colocando os reagentes (ácidos e aminas primárias) em tolueno e adicionando quantidade catalítica de ácido bórico e deixando-se o sistema sob refluxo azeotrópico para remoção da água formada.



Esquema 19. Obtenção das amidas **68a-i** a partir dos precursores ácidos **62**, **63** e **64**, e das aminas primárias **65**, **66** e **67**.

A quantidade de catalisador foi otimizada através de testes entre o ácido tiazolínico **63** e a 1-dodecilamina **65**. Quatro testes foram feitos com concentrações distintas de ácido bórico, chegando-se a uma concentração ótima de 25% mol de $B(OH)_3$, que na reação testada, levou à amida **68d** em 81% de rendimento. Estas condições foram assim, estendidas aos outros reagentes (Tabela 7).

Tabela 7. Otimização da quantidade de catalisador ácido bórico para a obtenção das amidas tiazolínicas.



$B(OH)_3$ (% mol)	Rend. da amida 68d (%)
5	40
10	53
25	81
40	83

i: $B(OH)_3$ catal., tolueno e refluxo azeotrópico por 16h.

A Figura 26 abaixo mostra um espectro de RMN 1H representativo de um dos compostos dessa classe, a amida **68d**. Nele, podemos notar os sinais relacionados ao anel heterocíclico, em 3,75 ppm aproximadamente e 5,3 ppm. Esses picos correspondem aos hidrogênios diastereotópicos 1 e ao hidrogênio 2 ligado ao carbono assimétrico, respectivamente. Os hidrogênios do anel aromático têm seus sinais como dois dubletos, em 7,6 e 7,75 ppm característicos de um padrão de substituição 1,4. O sinal do hidrogênio 3 ligado ao nitrogênio aparece como um singlete alargado em 6,8 ppm. Há ainda, um conjunto de picos bastante peculiar relacionado aos hidrogênios 4, ligados ao carbono vizinho ao nitrogênio do grupo amida. Na ampliação que acompanha a figura, fica bem claro que se trata de um conjunto de 2 sinais com uma grande multiplicidade, na faixa de 3,2 a 3,4 ppm.

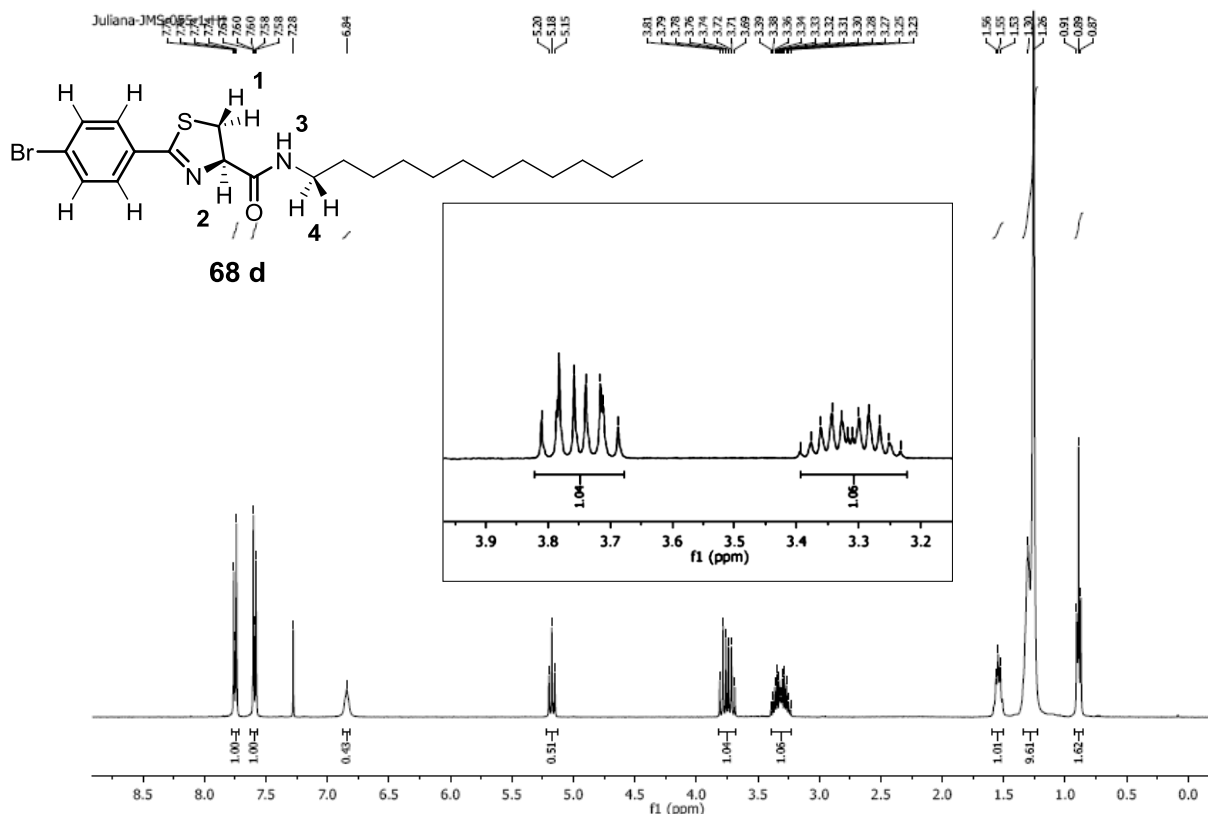


Figura 26. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da amida **68d**.

Adicionalmente, foi realizado um experimento de RMN bidimensional COSY ^1H - ^1H (Figura 27). Neste, podemos observar o acoplamento entre o hidrogênio ligado ao carbono quiral (5,3 ppm) com os hidrogênios diastereotópicos ligados ao carbono metilênico do heterociclo. Além do mais, observamos o acoplamento dos hidrogênios ligados ao primeiro carbono da cadeia alquílica com o hidrogênio ligado ao nitrogênio e com os hidrogênios ligados ao carbono vizinho. Uma vez que estes hidrogênios estão vizinhos a somente três outros, pode-se afirmar que a multiplicidade de sinais vista no espectro é consequência da natureza diastereotópica dos mesmos.

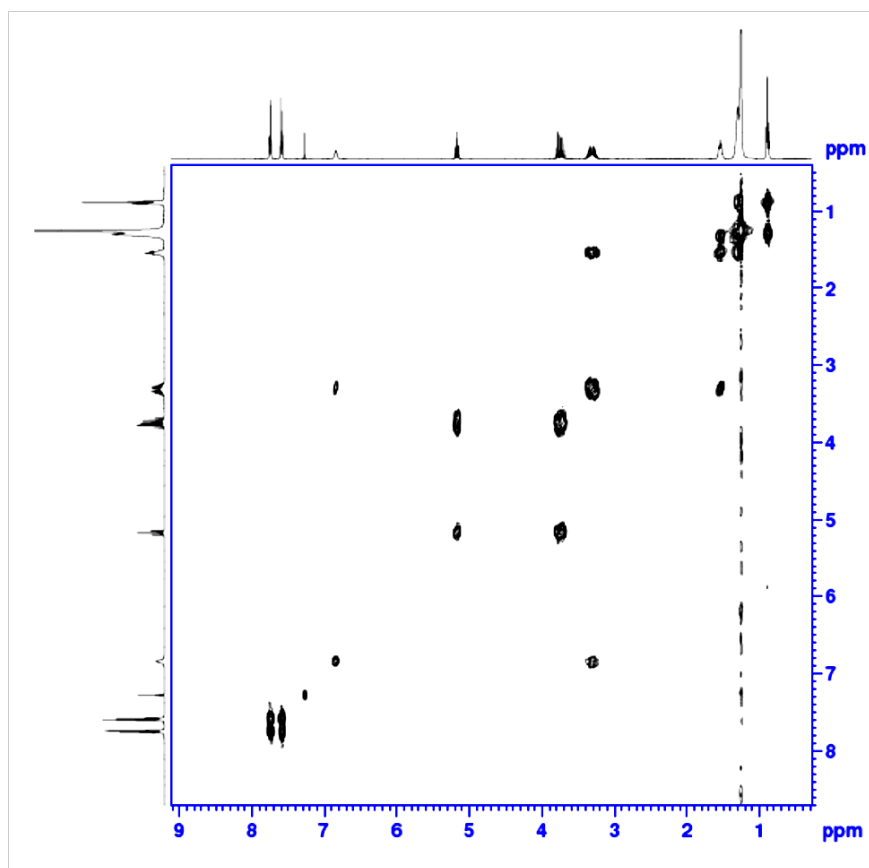


Figura 27. RMN bidimensional COSY ^1H - ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **68d**.

Por fim, para complementar o estudo acerca dos sinais dos hidrogênios desta nova molécula, foi adicionado ao tubo de RMN contendo a amostra gotas de uma solução de DCl (ácido clorídrico deuterado) em D_2O , com o objetivo de realizar a troca do hidrogênio da amida por deutério e com isso avaliar novamente a multiplicidade dos sinais dos hidrogênios ligados ao primeiro carbono da cadeia alquílica. No espectro da Figura 28, notamos que esses hidrogênios agora acoplam somente com os hidrogênios do carbono vizinho, porém mantém uma complexa multiplicidade, confirmando sua essência diastereotópica.

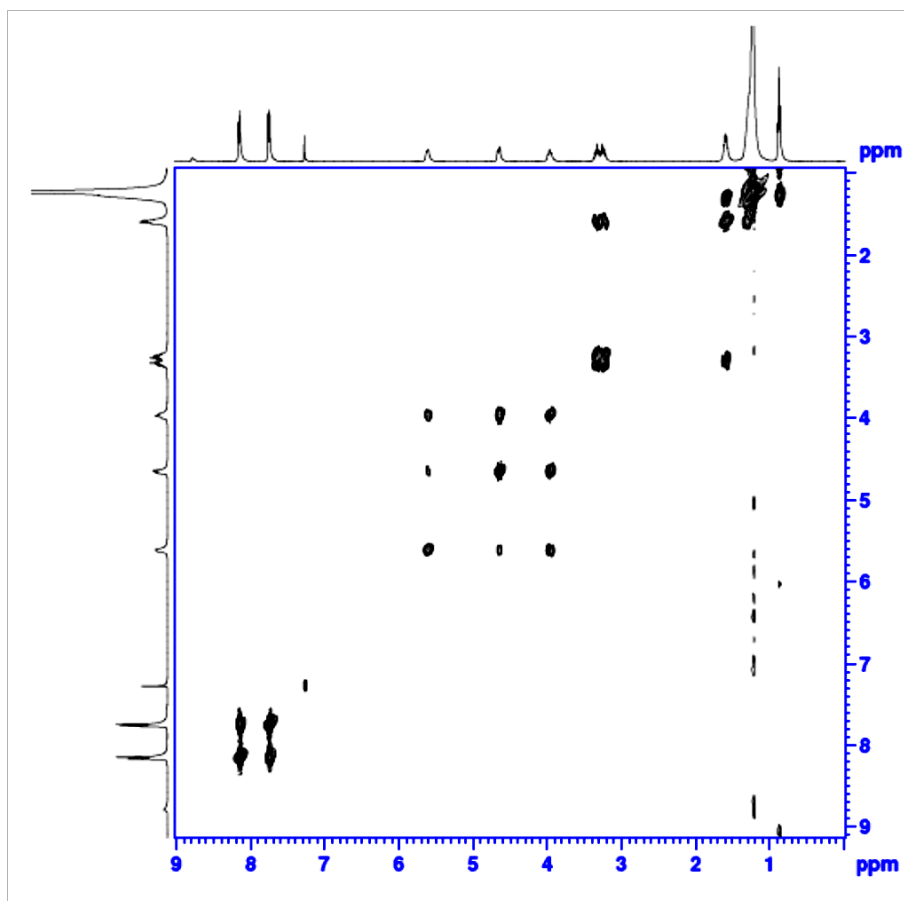
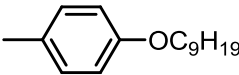
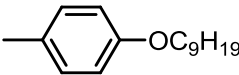
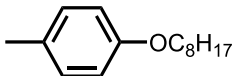
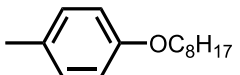
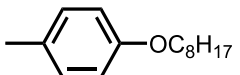
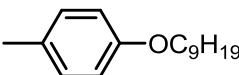


Figura 28. RMN bidimensional COSY ^1H - ^1H (CDCl_3/DCl em sol. D_2O , 400 MHz) de **68d**.

Na Tabela 8 estão descritas as amidas tiazolínicas **68a-i** sintetizadas com os respectivos dados de transições de fases cristal para líquida. Nenhuma das amidas apresentou comportamento mesomórfico. Já os valores de pontos de fusão estão de acordo com o esperado dentro dos exemplos obtidos: temos valores mais elevados para as amidas **68b**, **68e** e **68h** com substituintes perfluorados, uma vez que nestas as interações entre as unidades moleculares é mais forte, comparativamente às suas análogas não perfluoradas. Valores perto ou acima de 100°C foram encontrados para os compostos com núcleo rígido maior, ou seja, os derivados bifenílicos **68g-i**.

Tabela 8. Amidas tiazolínicas **68a-i**; rendimentos e pontos de fusão.

Amida	R ¹	R ²	Comportamento térmico	Rend ^a . (%)
68 a	—OC ₈ H ₁₇	—(CH ₂) ₁₁ CH ₃	Cr 60,8°C I I 26,8°C Cr	58
68 b	—OC ₈ H ₁₇	—(CH ₂) ₃ (CF ₂) ₇ CF ₃	Cr 70,4°C I I 65°C Cr	76
68 c	—OC ₈ H ₁₇		Cr 104°C I I 79°C Cr	77
68 d	—Br	—(CH ₂) ₁₁ CH ₃	Cr 68,4°C I I 29,7°C Cr	81
68 e	—Br	—(CH ₂) ₃ (CF ₂) ₇ CF ₃	Cr 70,3°C I I 66,4°C SmX 53,7°C Cr	75
68 f	—Br		Cr 113°C I I 94°C Cr	79
68 g		—(CH ₂) ₁₁ CH ₃	Cr 125°C I b	89
68 h		—(CH ₂) ₃ (CF ₂) ₇ CF ₃	Cr 168°C I I 162,8°C Cr	75
68 i			Cr 137°C I I 110°C Cr	67

Cr = fase cristalina; Sm X = possível mesofase esmética; I = fase isotrópica. ^a rendimentos dos produtos isolados; ^b não foi observada recristalização.

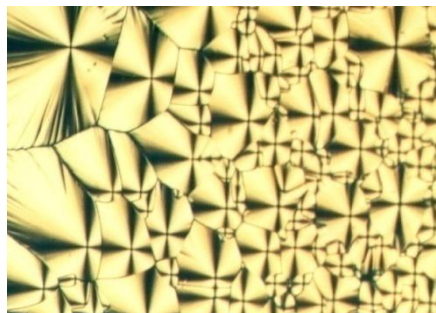
Em um primeiro momento, os compostos desta classe foram submetidos à análise térmica na qual as amostras são submetidas a ciclos de aquecimento e resfriamento, acompanhada por microscopia ótica de luz polarizada, com intuito de verificar possíveis comportamentos mesomórficos induzidos por temperatura. Infelizmente, nenhum desses derivados apresentou mesofase. Isto foi evidenciado também pelas análises térmicas dos dados obtidos da calorimetria de varredura diferencial⁵⁹ dos mesmos. No entanto, essas amidas apresentaram comportamento bastante interessante no resfriamento de sua fase isotrópica, onde foi observado o crescimento uniforme de esferulitas⁶⁰. A Figura 29 um exemplo disso, e mostra a textura observada para a amida **68c**.

⁵⁹ Sigla em inglês – DSC (Differential Scanning Calorimetry).

⁶⁰ Em inglês: spherulites; do grego *sphaira* = bola; *lithos* = pedra.

Este resultado certamente será alvo de estudo e investigação, uma vez que estas estruturas têm sido foco de bastante pesquisa nos últimos anos⁶¹.

Figura 29. Textura de esferulitas observada no resfriamento da fase isotrópica do composto **68c**.



Cabe ressaltar que também não foi possível a leitura da rotação óptica dos derivados amida obtidos até aqui. No entanto, foi executável uma análise de Cromatografia Líquida de Alta Performance (CLAP) com uma amostra da amida **68a***. Nos cromatogramas obtidos (Figura 30), podemos observar que houve, em algum momento, a racemização do centro assimétrico presente no anel tiazolínico. Como não foi praticável a leitura da rotação óptica dos ácidos precursores, não podemos afirmar ao certo se a racemização ocorreu na ciclização para obtenção destes ou no passo reacional de formação das amidas. Como os autores do trabalho³⁶ em que foi baseada a síntese das tiazolinas de partida afirmam que a metodologia não leva à epimerização do carbono 4 do anel, supomos que a reação catalisada por B(OH)₃ para a obtenção das amidas tenha levado a isso.

⁶¹ (a) Shtukenberg, A. G.; Punin, Y. O.; Gunn, E.; Kahr, B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*(3), 1805-1838. (b) Para estudo pioneiro, ver: Keith, H. D.; Padden, J. J. *J. Appl. Phys.*, **1963**, *34*(8), 2409-2421.

* o padrão racêmico foi sintetizado a partir da ciclização da nitrila **58** com a *D,L*-cisteína e posterior reação do ácido obtido com a dodecilamina **65**.

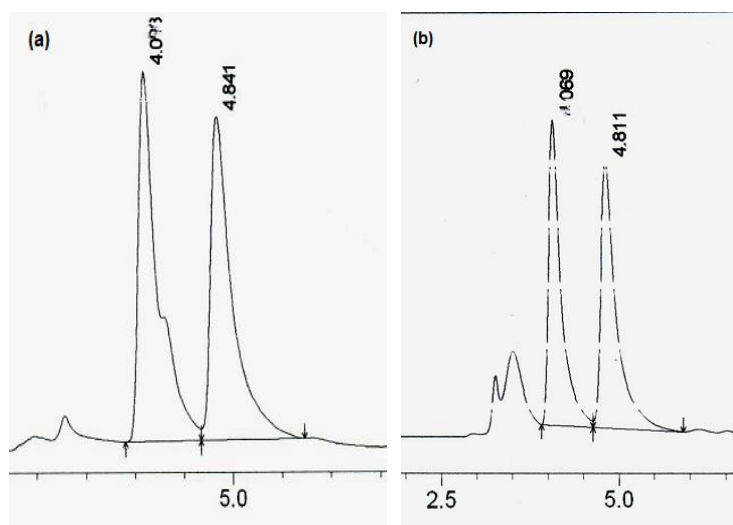
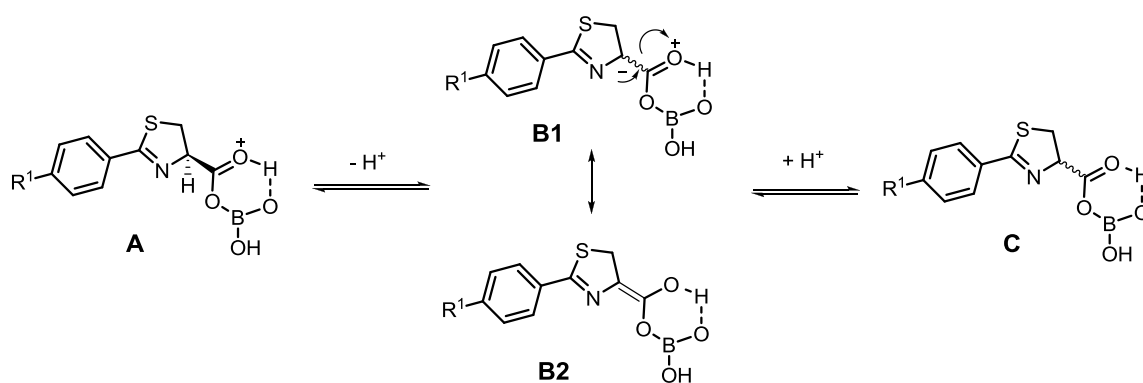


Figura 30. Cromatogramas (a) padrão racêmico da amostra **68a**; (b) amostra **68a**.

No mecanismo mostrado na parte de revisão bibliográfica desta tese (Esquema 8), pode ser observado que, para as proposições de ciclo catalítico existentes, o catalisador borônico se complexa ao ácido carboxílico previamente ao ataque da amina. Sugerimos assim, que ocorrendo isso (**A**), o hidrogênio ligado ao carbono 4 do anel tem sua acidez aumentada, e um equilíbrio ceto-enólico (**B1** e **B2**) seria o responsável pela racemização do centro assimétrico (**C**).



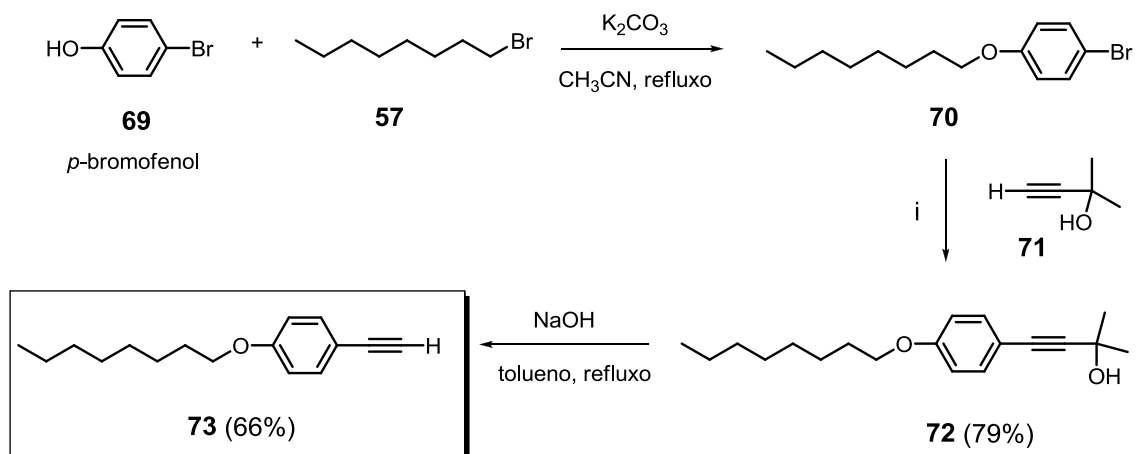
Esquema 20. Proposta para a racemização do carbono assimétrico 4 na obtenção das amidas **68a-i**.

Apesar desse resultado, que parece em um primeiro momento adverso, não nos esforçamos em buscar condições reacionais que preservassem o centro assimétrico visto que nenhum comportamento líquido cristalino significativo foi verificado para essas amidas. Apesar da ausência de mesofases nessa série de amidas apresentada, seria muito interessante avaliar a natureza de mesofases em moléculas quirais como as descritas na Tabela 8. Futuros estudos devem ser feitos na direção de planejar novas moléculas tiazolínicas, na tentativa de observar alguma mesofase característica de compostos quirais.

Considerando que nenhuma das amidas da Tabela 8 teve tal comportamento, mesmo aquelas em que a anisotropia nos parecia apropriada, tivemos o intuito de aumentar a anisotropia geométrica molecular em uma tentativa de induzir comportamento mesomórfico, através da inserção de uma ligação tripla entre grupos fenílicos (grupo chamado de difenilacetileno ou tolano).

Foi planejada, assim, a obtenção de uma amida contendo o grupo difenilacetileno, derivada da amida **68f**. Uma vez que esta amida possui um átomo de bromo ligado ao anel benzênico podemos obter a partir dela, através de uma reação de acoplamento de Sonogashira, a tolano amida **74**. Para isso, foi necessária preparação prévia do alcino terminal **73**. Isso foi feito via um primeiro acoplamento de Sonogashira entre o regente comercial Mebinol (**71**) (2-metil-3-butin-2-ol) e o brometo alquilado **70**, proveniente em rendimentos praticamente quantitativos, de simples alquilação entre o bromooctano (**57**) e p-bromofenol (**69**). Esse acoplamento foi efetuado em condições de catálise por paládio, em meio básico promovido por trietilamina e THF como solvente, em temperatura de refluxo, gerando o produto de acoplamento alcinol **72** em excelente rendimento. Subsequente desproteção da porção alcoólica, empregando NaOH, em tolueno e refluxo⁶², e purificação do produto por uma rápida filtração em sílica gel, gera o alcino terminal desejado **73** (Esquema 21):

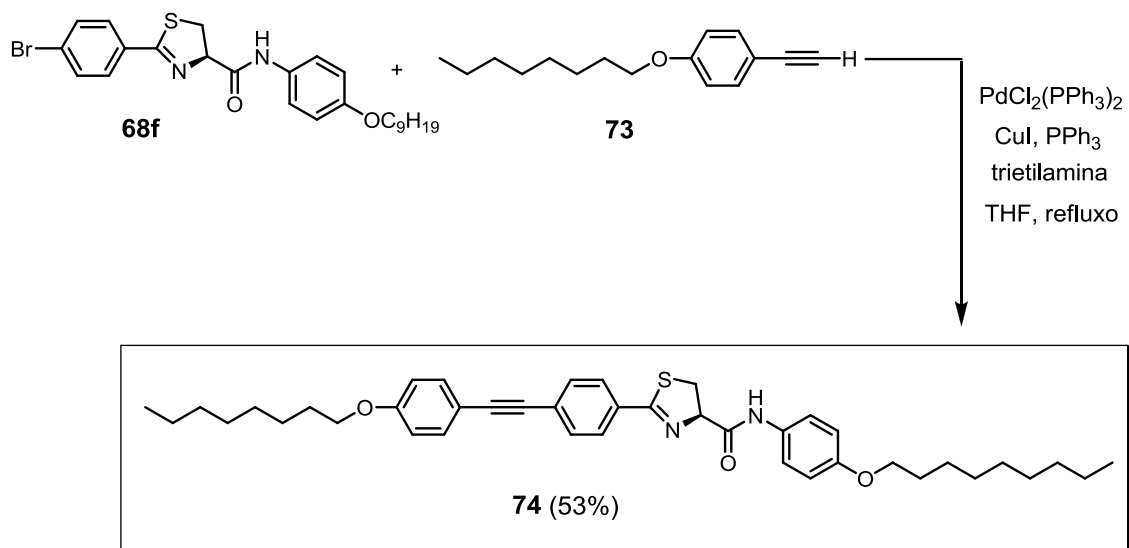
⁶² Novak, Z.; Nemes, P.; Kotschy, A. *Org. Lett.*, **2004**, 6(26), 4917-4920.



i: $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ catal., CuI, PPh_3 , trietilamina, THF, refluxo

Esquema 21. Acoplamento de Sonogashira para obtenção do alcino terminal **73**.

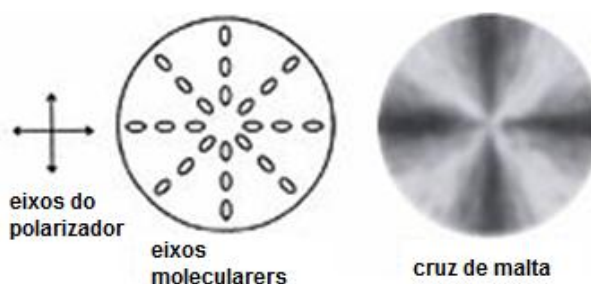
Esse precursor **73** foi então utilizado em novo acoplamento de Sonogashira com a amida **68f**, rendendo a amida **74** contendo uma porção tolano ligada a posição 2 do anel tiazolínico (Esquema 22). E, mais uma vez, observamos na microscopia ótica de luz polarizada, a formação de esferulitas no resfriamento da fase isotrópica e nenhuma mesofase líquido cristalina para esse produto **74**.



Esquema 22. Síntese de uma tolano amida tiazolínica **74** via acoplamento de Sonogashira.

Sabemos que fenômeno de cristalização é uma importante característica de sólidos, e consiste tipicamente de dois passos consecutivos: nucleação e crescimento cristalino. Esse último, predominantemente determina a estrutura e orientação do crescimento do cristal e em particular das esferulitas⁴. Essas estruturas não são muito comuns em sólidos cristalinos derivados de moléculas orgânicas pequenas, sendo no entanto bem corriqueiras em polímeros como o polietileno⁶³. Nesses casos, o aparecimento das esferulitas se dá pelo crescimento radial das cadeias poliméricas a partir dos sítios de nucleação, enquanto o polímero cristaliza. No resfriamento, as cadeias poliméricas adotam ordem configuracional alinhando-se em lamelas (camadas). A chamada “cruz de Malta” observada na microscopia ótica de luz polarizada e que caracteriza a esferulita, consiste em quatro cones negros perpendiculares divergindo da origem. Se a direção dessas cadeias em camadas coincide com o ângulo dos polarizadores cruzados, pouca ou nenhuma luz é transmitida; a transmissão é aumentada quando as cadeias formam ângulos diferentes de zero com os polarizadores (Figura 31).

Figura 31. Esquemática da formação da cruz de Malta.



A auto-organização em lamelas das amidas (**68a-i** e **74**), que apresentaram as texturas cristalinas na forma de esferulitas (Figura 32a) foi evidenciada por análises de difração de raio-X, onde na Figura 32b podemos observar que os padrões de difração para a amida **74** mostraram 4 reflexões em distâncias periódicas, indicando estruturação lamelar, com espaçamento entre camadas (**A**) de $2\theta = 38,8 \text{ \AA}$. Suas reflexões de segunda (**B**), terceira (**C**) e quinta (**D**) ordens ($38,8 \text{ \AA} / n$; $n = 2, 3 \text{ e } 5$) aparecem em 19.45, 12.99 e 7.83 \AA respectivamente.

⁶³ Wang, X.; Liu, R.; Wu, M.; Wang, Z.; Huang, Y. *Polymer*, **2009**, 50, 5824.

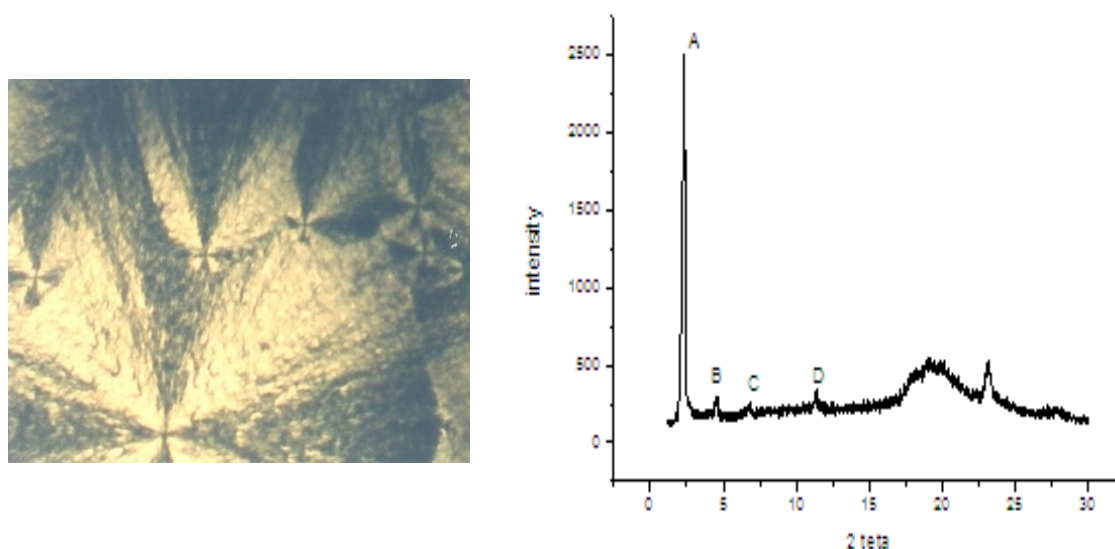


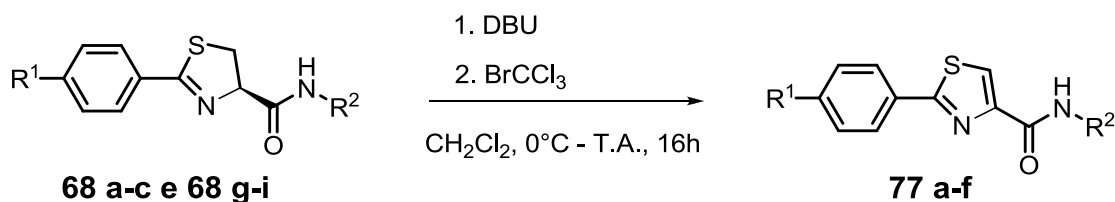
Figura 32. (a) Textura no resfriamento da fase isotrópica da amida **74**; (b) padrões de difração de raios-X de **74** obtidos do resfriamento da fase isotrópica.

4.2.2 Oxidação das Amidas Tiazolínicas – Obtenção das Tiazol Amidas **77**

Com o objetivo de induzir o comportamento mesomórfico dos compostos propostos nesse trabalho, planejamos e efetuamos a oxidação do anel tiazolínico presente na estrutura dessas moléculas. Isso foi efetuado com a finalidade de aumentar a anisotropia molecular, já que com o anel heterocíclico oxidado e aromático, temos uma maior planaridade e rigidez do mesógeno, características conhecidamente determinantes de comportamento líquido-cristalino.

Dessa forma, as amidas tiazolínicas **68a-i** foram submetidas à metodologia de oxidação que emprega a combinação de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undecano (**75**) (DBU) e bromotriclorometano (**76**) (BrCCl_3), em diclorometano como solvente⁴⁹. Comparativamente a métodos que empregam MnO_2 ⁴⁶, peróxido de níquel⁴⁷ ou NBS/hv⁴⁸, essa técnica traz vantagens por ser muito mais branda (reações por vezes efetuadas a 0°C), tolerante a diversos grupos funcionais, mais limpa e confere maiores rendimentos aos produtos obtidos^{9a}. Essas amidas **68a-i** foram submetidas à dehidrogenação conforme apresentado no Esquema 23, gerando os

respectivos derivados oxidados **77** em ótimos rendimentos, e esta metodologia é tão prática que para purificar os produtos finais, foi necessária somente uma filtração em pequena quantidade de sílica gel, com clorofórmio como eluente.



Esquema 23. Dehidrogenação das amidas tiazólicas **68a-c** e **68g-i**: obtenção das tiazol amidas **77 a-f**.

A Tabela 9 mostra as estruturas das amidas oxidadas, seus pontos de fusão e rendimentos obtidos, respectivamente.

Tabela 9. Amidas tiazólicas: rendimentos e comportamento térmico.

Tiazol amida	R ¹	R ²	Comportamento térmico	Rend (%)
77a	—OC ₈ H ₁₇	—(CH ₂) ₁₁ CH ₃	Cr 77°C I I 62°C Cr	79
77b	—OC ₈ H ₁₇	—(CH ₂) ₃ (CF ₂) ₇ CF ₃	Cr 115°C I I 90°C Cr	55
77c	—OC ₈ H ₁₇	—OC ₉ H ₁₉	Cr 83°C I I 58°C Cr	68
77d	—OC ₈ H ₁₇	—(CH ₂) ₁₁ CH ₃	Cr 132°C I I 125°C Cr	69
77e	—OC ₈ H ₁₇	—(CH ₂) ₃ (CF ₂) ₇ CF ₃	Cr 185°C I I 182°C Cr	83
77f	—OC ₈ H ₁₇	—OC ₉ H ₁₉	Cr 132°C I I 110°C Cr	56

Cr = fase cristalina

As amidas **68d-f**, contendo um substituinte bromo no anel benzênico não foram submetidas à oxidação. Não nos detivemos em preparar esses derivados tiazólicos pois, como se pode observar na tabela 9 acima, as amidas oxidadas (tiazólicas) também não apresentaram comportamento mesomórfico. Esses resultados foram bastante surpreendentes dentro do contexto da proposta de síntese. Esperávamos que ao menos as amidas **77b** e **77e** apresentassem alguma mesofase líquido cristalina, já que possuem a cadeia perfluorada, que de acordo com dados da literatura é indutora de tal comportamento²⁷. Ademais, há muitos exemplos na literatura de moléculas tipo bastão possuindo sítios com ligações de hidrogênio que se auto-organizam de diferentes maneiras, como linearmente (dimerização)⁶⁴ e lateralmente⁶⁵. As ligações de hidrogênio também podem representar as forças que direcionam a auto-organização de mesógenos levando a estruturas supramoleculares colunares⁶⁶. Kishikawa e colaboradores sintetizam em seu trabalho⁶⁵ moléculas líquido cristalinas calamíticas (figura 33a) que possuem duas partes principais: a parte de “ancoragem” e a parte “giratória” (“*spinning part*”) (figura 31b). Eles alegam que a parte de ancoragem atuaria como um freio para o giro livre da molécula ao longo de seu eixo principal. Assim, como mostra a Figura 33, foram sintetizados por eles mesógenos contendo as funções amida e éster, e todos foram cristais líquidos possuindo mesofases esmética A e nemática. O papel das ligações de hidrogênio, laterais e intermoleculares (Figura 33c), foi fundamental para o aparecimento de uma segunda mesofase esmética (SmC), presente somente para os derivados amida, bem como para a estabilidade maior destas em relação aos ésteres, que decompunham ao alcançarem o ponto de clareamento.

⁶⁴ Kölbl, M.; Beyersdorff, T.; Cheng, X. H.; Tschierske, C.; Kain, J.; Diele, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6809.

⁶⁵ Kajitani, T.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Kishikawa, K.; *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 3449.

⁶⁶(a) Vera, F.; Tejedor, M. R.; Romero, P.; Barbera, J.; Ros, M. B.; Serrano, J.L.; Sierra, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1873. (b) Park, S. J.; Hwang, S. H.; Kim, N.; Kuo, S. W.; Kim, H. Y.; Park, S. K.; Kim, Y. j.; Changwoon, N.; Lee, J. H.; Jeong, K. U. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 13499. (c) Vera, F.; Barbera, J.; Romero, P.; Serrano, J. L.; Ros, M. B.; Sierra, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4910.

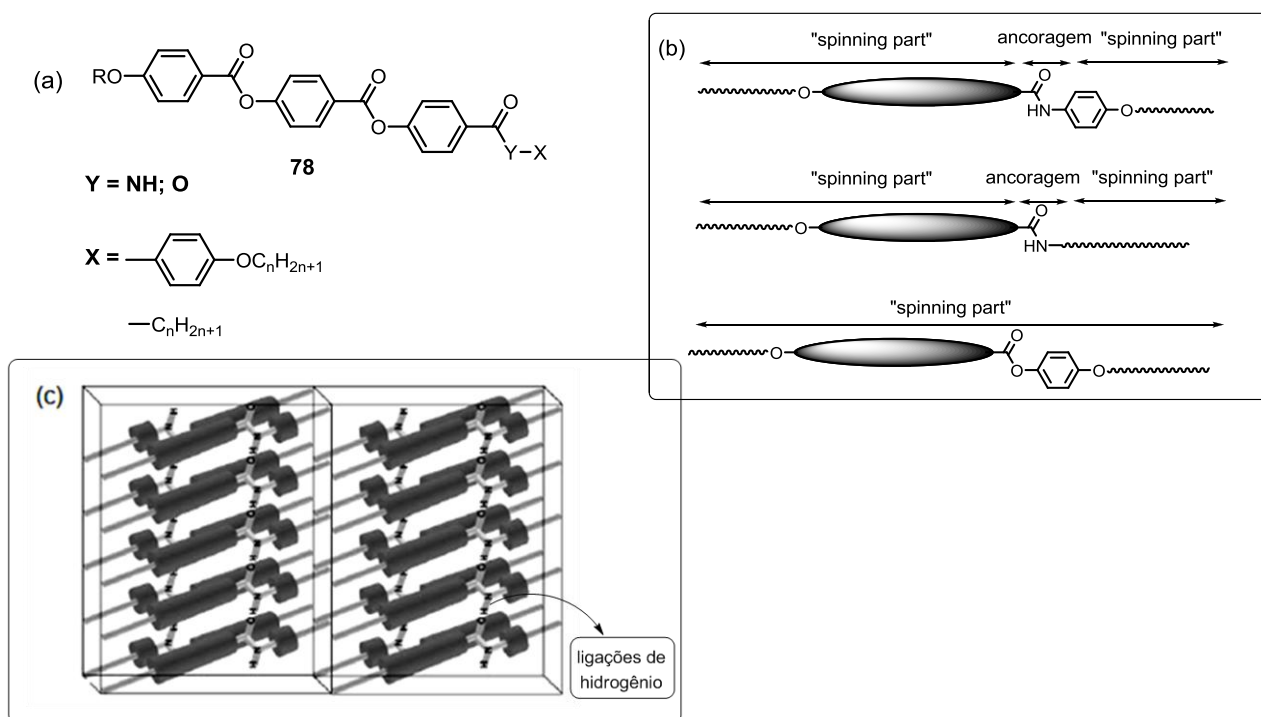


Figura 33. (a) Estruturas gerais dos mesógenos do trabalho de Kishikawa, et. al; (b) partes de ancoragem e giratórias propostas pelos autores; (c) ligações de hidrogênio intermoleculares laterais.

Considerando esses resultados propomos então, que para o caso das moléculas sintetizadas nesta tese, esteja ocorrendo a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular (Figura 34a), o que minimizaria bastante a possibilidade de interações intermoleculares dessa natureza, já que é sabido que as forças intermoleculares (dipolos permanentes e ligações de hidrogênio) favorecem o empacotamento na fase sólida e uma interação entre mesógenos na fase líquido-cristalina. Adicionalmente, isso causaria uma perda significativa da linearidade (Figura 34b). Uma estrutura mais dobrada é proposta se a ligação de hidrogênio atua em tal intensidade. Cálculos teóricos mais refinados necessitam ser feitos nessa direção. Além dessa dobra molecular, o desvio da unidade heterocíclica da planaridade molecular bem como um fechamento do ângulo formado pelos substituintes do heterociclo, desfavorecem a ocorrência da mesofase líquido-cristalina⁶⁷.

⁶⁷ Serrano, J. L.; Sierra, T.; Gonzalez, Y.; Bolm, C.; Weickhardt, K.; Magnus, A.; Moll, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8312.

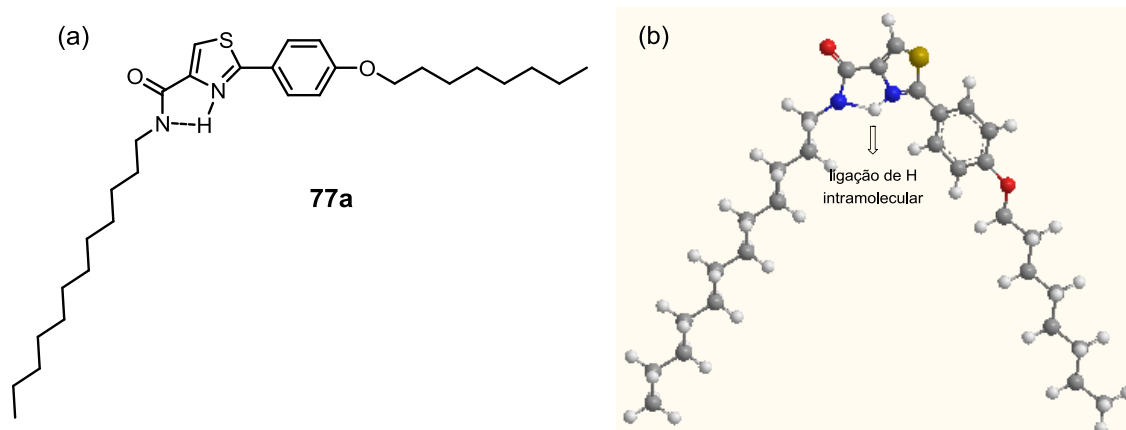


Figura 34. (a) Proposta de ligação de hidrogênio intramolecular para as amidas **77a-f**; (b) figura da estrutura minimizada em energia para a amida **77a** simulada no programa ChemBio3D Ultra.

Experimentos de RMN foram realizados com uma das amidas obtidas para corroborar esta hipótese. Por questões práticas relacionadas à solubilidade das amidas oxidadas (tiazólicas), que são insolúveis à temperatura ambiente em solventes orgânicos, esses experimentos foram feitos com uma das amidas tiazolínicas, a amida **68d**.

Pensamos na possibilidade de obter medidas de $^1J_{NH}$ da ligação N-H, uma vez que é sabido pela literatura⁶⁸ que a partir da formação de ligações de hidrogênio intramoleculares há um ligeiro, mas mensurável, aumento na constante de acoplamento dessa ligação. Primeiramente, escolhemos a técnica de ^1H - ^{15}N HMBC* para identificar os sinais relacionados aos nitrogênios presentes na molécula. Analisando o espectro da Figura 35, nota-se que o sinal em 51 ppm pertence ao nitrogênio do anel tiazolidínico, pois observa-se acoplamento ao longo de quatro ligações ($^4J_{NH}$) deste com os hidrogênios em posição *orto* do anel aromático. Também observa-se acoplamento ao longo de três ligações entre o mesmo nitrogênio e os hidrogênios vizinhos ao enxofre do anel heterocíclico ($^3J_{NH}$). Já o sinal em 118 ppm está relacionado ao nitrogênio do grupo amida, uma vez que é detectado no espectro o acoplamento $^1J_{NH}$

⁶⁸ Afonin, A. V.; Ushakov, I. A.; Vashchenko, A. V.; Kondrashov, E. V.; Rulev, A. Y. *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48*, 661.

* HMQC = Heteronuclear Multiple Quantum Correlation.

bem como o acoplamento ao longo de duas ligações ($^2J_{NH}$) deste com os dois hidrogênios ligados ao carbono da cadeia alquílica.

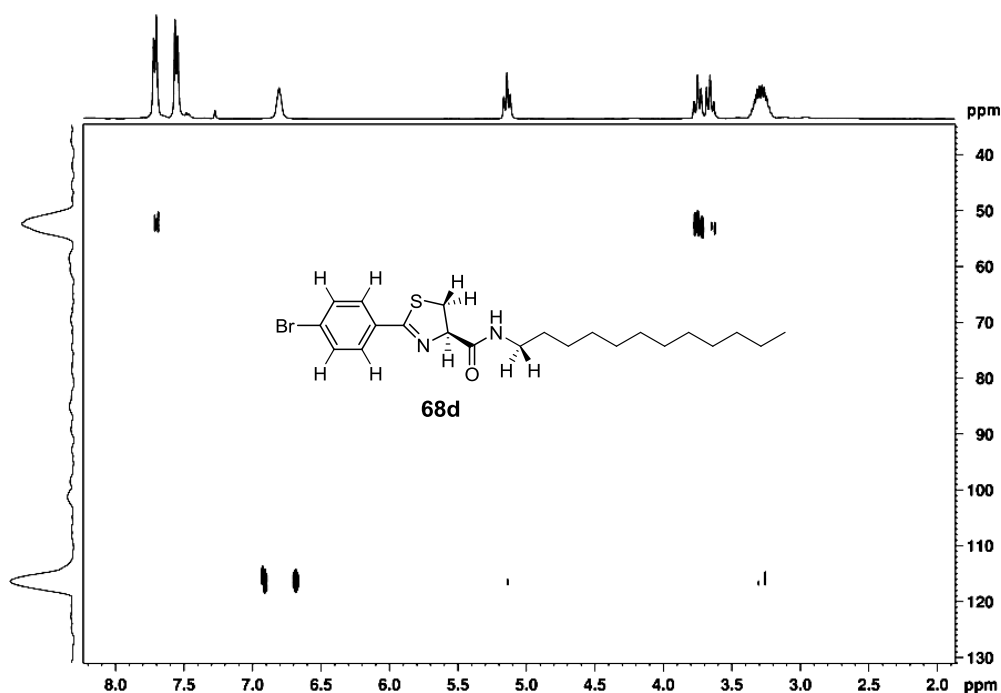


Figura 35. RMN ^1H - ^{15}N HMBC (CDCl_3 , 400MHz) do composto **68d**.

No trabalho de Afonin e colaboradores⁶⁸ foram feitos vários experimentos de RMN ^1H - ^{15}N HMBC onde observaram a influência da ligação de hidrogênio intramolecular na constante de acoplamento $^1J_{NH}$. De uma maneira geral, os valores de constantes de acoplamento de amidas recaem na faixa de 88 Hz em sistemas não-quelados, ou seja, onde não há ocorrência de ligação de hidrogênio intramolecular, enquanto que para sistemas quelados os autores relatam valores de aproximadamente 91 Hz (Figura 36).



Figura 36. Estruturas de alguns dos compostos estudados no trabalho de Afonin, colaboradores.

Na ampliação mostrada na Figura 37 foi possível determinar a magnitude da constante de acoplamento da ligação N-H da amida **68d**, onde foi calculado um valor de 91,15 Hz. Isto pode ser um indicativo de que no nosso caso, a suposta ligação de hidrogênio intramolecular esteja de fato ocorrendo.

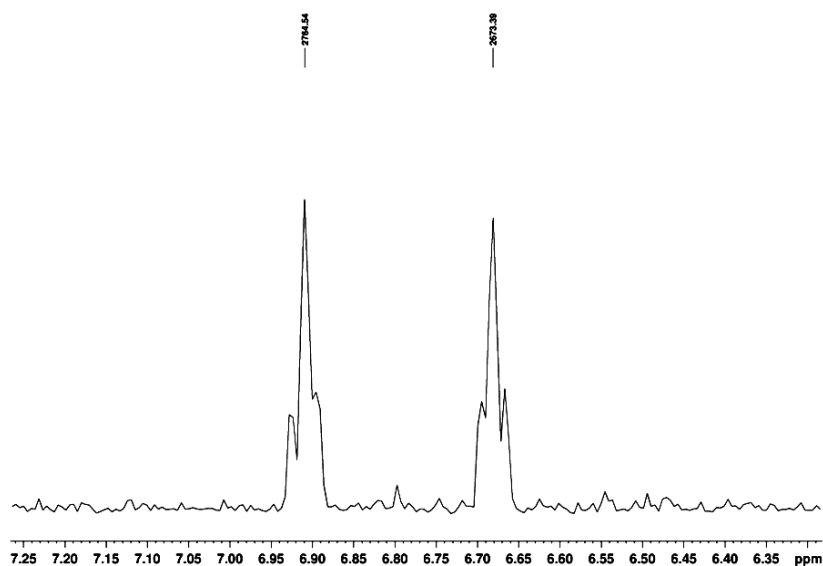


Figura 37. RMN ^1H - ^{15}N HMBC (CDCl_3 , 400MHz) do composto **68d** (ampliação).

Visando corroborar os dados da literatura citada, realizamos um experimento adicional de RMN ^1H - ^{15}N HMBC da Formamida (Figura 38), onde pode-se confirmar a constante de acoplamento da ligação N-H deste composto, que foi de 88,57 Hz. Este valor está de acordo com os encontrados para compostos não-quelados, isto é, compostos onde ligações de hidrogênio intramoleculares são ausentes.

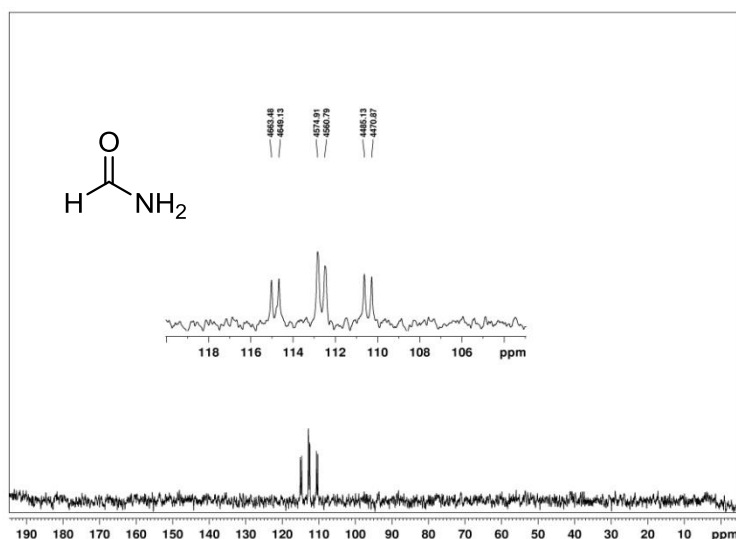


Figura 38. Espectro RMN ^1H - ^{15}N HMBC (CDCl_3 , 400MHz) da Formamida.

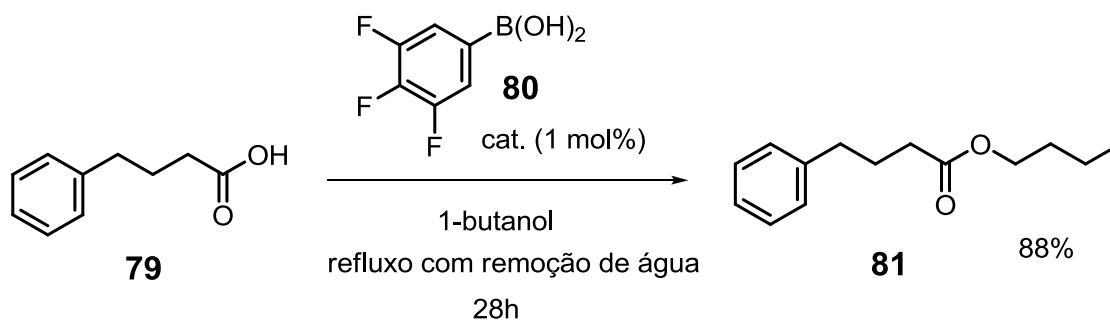
4.3 SÍNTESE DOS ÉSTERES DERIVADOS DOS PRECURSORES ÁCIDOS TIAZOLÍNICOS

4.3.1 Síntese dos Ésteres Tiazolínicos 88a-k

Os precursores sintetizados nesse trabalho permitem a obtenção de diferentes derivados a partir da função ácida presente como substituinte na posição 4 do anel tiazolínico. Pensando em obter moléculas com mesofases líquido cristalinas e que nos fornecessem dados comparativos ao papel das ligações de hidrogênio presentes nas amidas descritas na seção anterior, partimos para a síntese de derivados ésteres a partir dos mencionados precursores ácidos.

Há na literatura uma gama de metodologias para a esterificação da função ácido carboxílica. No entanto, com o intuito de seguir com o mesmo recurso descrito para as amidas de obtenção de derivados de ácidos carboxílicos via catálise com ácidos borônicos, foram realizados testes de esterificação dos precursores ácidos empregando alguns catalisadores de boro. Isso foi feito já que Yamamoto et al. relataram a possibilidade de se obter ésteres via essa estratégia¹³. Nesse trabalho, os autores descrevem a reação

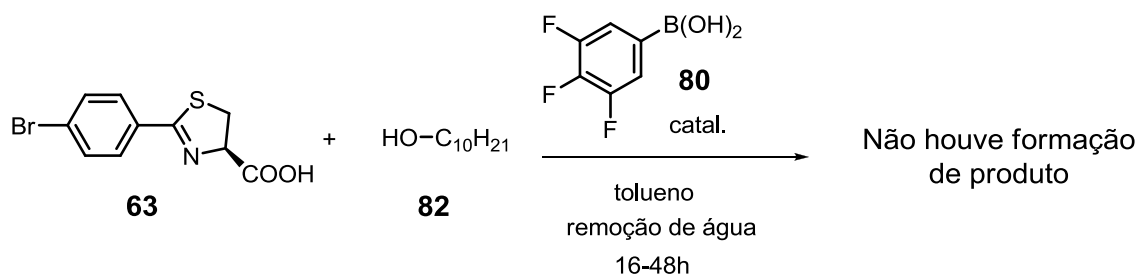
entre o ácido fenilbutírico (**79**) e *n*-butanol, sendo o álcool o próprio solvente da reação, catalisada pelo ácido 3,4,5-trifluór fenil borônico (**80**), obtendo o éster **81**, conforme o Esquema 24:



Esquema 24. Obtenção do éster **81** por Yamamoto, et. al. catalisada pelo ácido 3,4,5-trifluór fenilborônico (**80**).

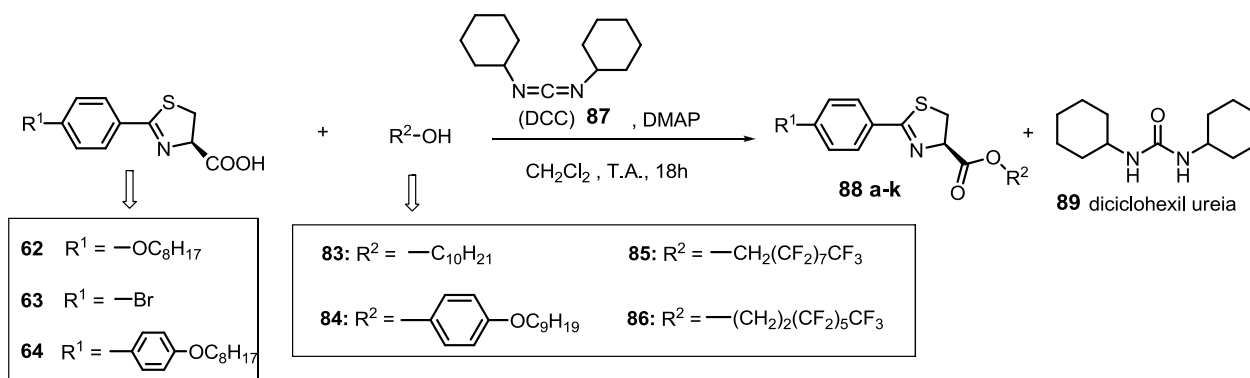
Na reação de esterificação mediada pelo derivado borônico, a remoção da água formada no meio reacional é fundamental para a obtenção do produto. Um aspecto prático interessante colocado pelos autores desse método, é que é possível a remoção da água formada improvisando um sistema semelhante a um extrator de Soxhlet, utilizando para isso um funil de adição conectado ao balão de reação, carregado com peneiras moleculares 4Å.

Empregamos assim, esse mesmo recurso na tentativa de obter ésteres derivados dos nossos ácidos carboxílicos. Contudo, não foi possível utilizar os alcoóis almejados como solventes diretos da reação, já que estes tinham um ponto de ebulição muito elevado. O teste foi feito então com tolueno como solvente, em um sistema adaptado daquele descrito por Yamamoto, também com um funil de adição contendo peneiras moleculares fazendo papel de extrator de água do meio. O refluxo azeotrópico clássico (com aparato de Dean-Stark) foi descartado para evitar perdas do álcool no curso da reação. Para este teste, foi escolhido o ácido tiazolínico **63** e o álcool 1-decanol (**82**), colocado em excesso de 10 equivalentes em relação ao ácido. Foi usado como catalisador, em um primeiro momento, o mesmo ácido fenil borônico **80** empregado por Yamamoto (Esquema 25). No entanto, mesmo após 48h de reação, e mesmo aumentando a carga do catalisador no meio reacional (foram testados 5% mol, 15% mol e 30% mol), não foi observada a formação de produto, recuperando intactos os materiais de partida.



Esquema 25. Teste de esterificação empregando o método desenvolvido por Yamamoto, et. al.

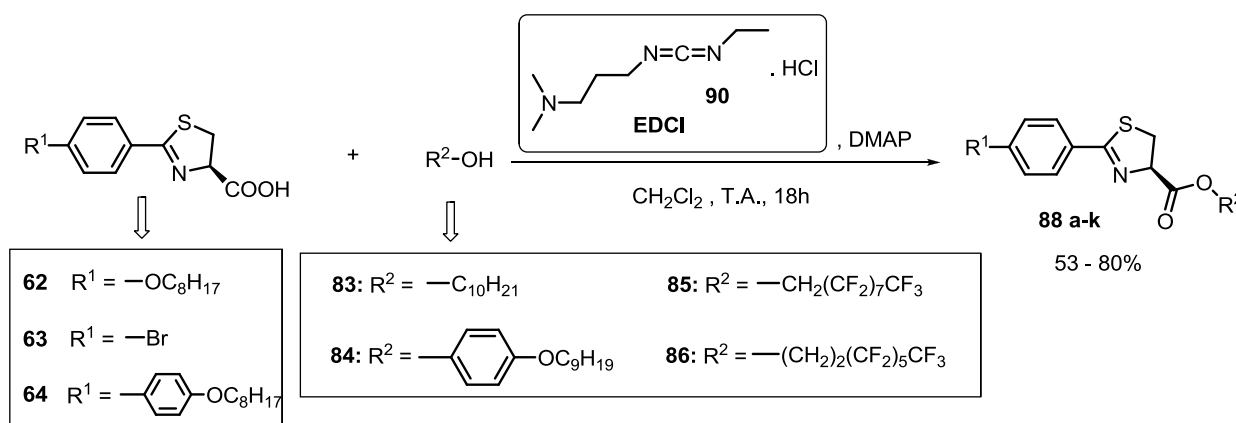
Optamos desse modo, pela obtenção dos ésteres **88a-k** via a clássica metodologia que utiliza a diciclohexil carbodiimida **87** (DCC)¹⁶. Todos os ésteres tiazolínicos propostos foram obtidos via este protocolo (Esquema 26).



Esquema 26. Reação de obtenção dos ésteres tiazólicos **88a-k** via protocolo DCC/DMAP.

Todavia, a ureia (**89**) derivada do DCC (Figura 18 da revisão bibliográfica) que é formada como produto secundário nessa reação, se mostrou um sério obstáculo para a purificação dos produtos. Mesmo após recristalizações sucessivas, e empregando diferentes solventes para isso, a diciclohexil ureia se mantinha presente como contaminante, fato evidenciado pelas análises espectroscópicas de RMN. A purificação por coluna cromatográfica se tornou inviável para alguns dos ésteres tiazolínicos, pois principalmente os derivados fenólicos, rapidamente sofriam hidrólise quando submetidos a esse recurso de purificação. Este problema foi contornado com a utilização do reagente 1-etil-3-(dimetilaminopril)carbodiimida (**90**) (EDCI).

De acordo com a discussão apresentada na revisão bibliográfica deste trabalho, essa carbodiimida forma como produto secundário uma ureia (Figura 19 da revisão bibliográfica) bastante hidrossolúvel, e facilmente removida do material bruto reacional no passo de extração. Assim, conseguimos a síntese dos ésteres **88a-k** empregando esse sistema de reação, conforme descrito no Esquema 27, e os ésteres foram obtidos com excelentes rendimentos, isolados após purificação por recristalização em hexano.

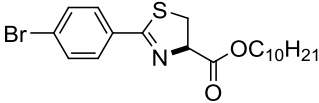
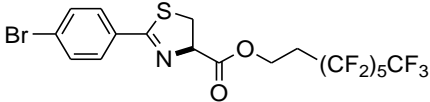
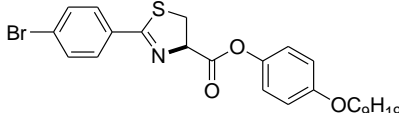
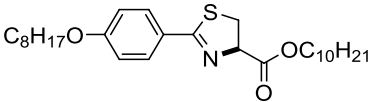
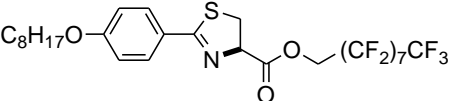
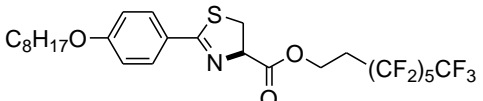
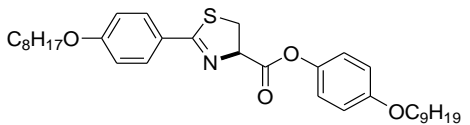
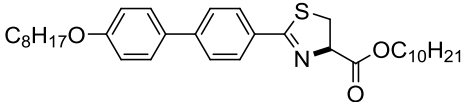
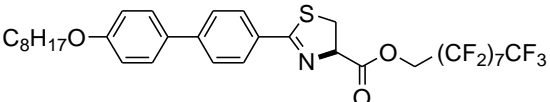
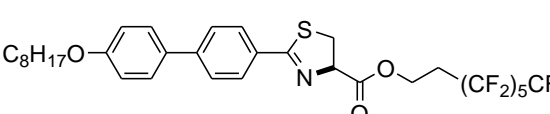
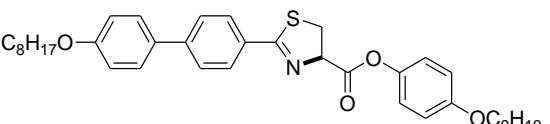


Esquema 27. Obtenção dos ésteres tiazolínicos **88a-k** com a troca da carbodiimida; emprego do EDCI (**90**).

A Tabela 10 mostra os ésteres obtidos até aqui, bem como seus rendimentos e comportamentos térmicos.

O núcleo rígido dessas moléculas contém pelo menos um grupo fenílico ligado a unidade heterocíclica, e esses ésteres são compostos de cadeias alquílicas (ligadas tanto aos grupamentos na posição 2 quanto 4 do anel heterocíclico), como cadeias perfluoradas. Os ésteres tiazolínicos listados na Tabela 10 não são cristais líquidos, exceto o composto **88i**, que apresentou uma mesofase esméctica A de faixa de temperatura muito pequena e monotrópica. São sólidos cristalinos, em sua maioria, e com pontos de fusão variando de 40°C a 140°C, sendo que os pontos de fusão foram dependentes do quão flexível é a cadeia alifática do éster. Como pode se observar na tabela 10, o éster **88a** é líquido enquanto **88b** e **88c** são sólidos, e **88c** tem o maior ponto de fusão por ser mais anisotrópico, no entanto, não apresentou comportamento líquido cristalino.

Tabela 10. Temperaturas de transição e rendimentos dos ésteres tiazolínicos **88a-k**.^a

Éster Tiazolínico	Estrutura	Rend. (%)	Comportamento Térmico
88a		71	óleo
88b		70	Cr 56°C I I 30°C Cr
88c		62	Cr 107°C I I 91°C Cr
88d		78	Cr 43°C I b
88e		60	Cr 97°C I I 87°C Cr
88f		58	Cr 62°C I I 43°C Cr
88g		83	Cr 104°C I I 86°C Cr
88h		56	Cr 108°C I I 95°C Cr
88i		76	Cr 168°C I I 163°C SmA 161°C Cr
88j		72	Cr 139°C I I 131°C Cr
88k		80	Cr 153°C I I 145°C Cr

^a. Dados adquiridos via MOLFP; Cr = fase cristalina, SmA = mesofase esméctica; ^b não foi observada recristalização.

Essa tendência para os pontos de fusão se estende para todos os ésteres tiazolínicos listados na tabela 10. A cadeia perfluorada colabora para o aumento da rigidez estrutural bem como o grupo fenila, como é o caso dos

ésteres **88c**, **88g** e **88k**. A introdução de mais um grupamento fenila ao núcleo rígido (**88i-k**) aumenta a anisotropia deste e por consequência, as temperaturas de fusão. Adicionalmente, **88d**, **88e** e **88f** são bons exemplos para comparar os efeitos de rigidez causados pela cadeia perfluorada: o maior ponto de fusão é detectado para a tiazolina mais rígida **88e**. Os grupos fenílicos adicionais tem uma maior contribuição para a rigidez molecular geral; conforme se observa contrapondo **88d** e **88g**, **88d** e **88h** e **88g** com **88k**. Isto não está, no entanto, associado com a posição relativa do grupo fenila no núcleo rígido. Este comportamento foi observado mesmo para o derivado mais longo e anisotrópico **88k**, que não foi capaz de apresentar nenhuma evidência de comportamento líquido cristalino.

O composto **88i** apresenta, como já mencionado, uma mesofase SmA monotrópica e de pequeno intervalo de temperatura ($\Delta T = 2^\circ\text{C}$). Acreditamos que o aparecimento pode estar associado ao efeito da cadeia perfluorada adicionado ao fato desta estar mais próxima ao anel tiazolínico. A segregação molecular é a força motriz para a formação da mesofase observada nesse caso. A incompatibilidade entre cadeia alquílica totalmente flexível, núcleo rígido anisométrico e cadeia semiperfluorada seria responsável para a formação de uma fase líquido-cristalina com ordem posicional dentro das camadas. No entanto, o desvio de linearidade e não coplanaridade do anel tiazolínico (presença de carbonos sp^3 e com isso, quebra de anisotropia) é a principal razão para a ausência de mesofases para os compostos desta série.

A Figura 39 mostra o termograma do composto **88i** obtido a $10^\circ\text{C}/\text{min}$ com ciclo de aquecimento (para cima) e resfriamento (para baixo). A transição da fase líquida para a mesofase SmA é observada apenas no ciclo de resfriamento. No aquecimento são observados as transições entre fases cristalinas. Na seção do tiazóis voltaremos a discutir com mais detalhes os termogramas obtidos para essas tiazolina e os correspondentes tiazóis.

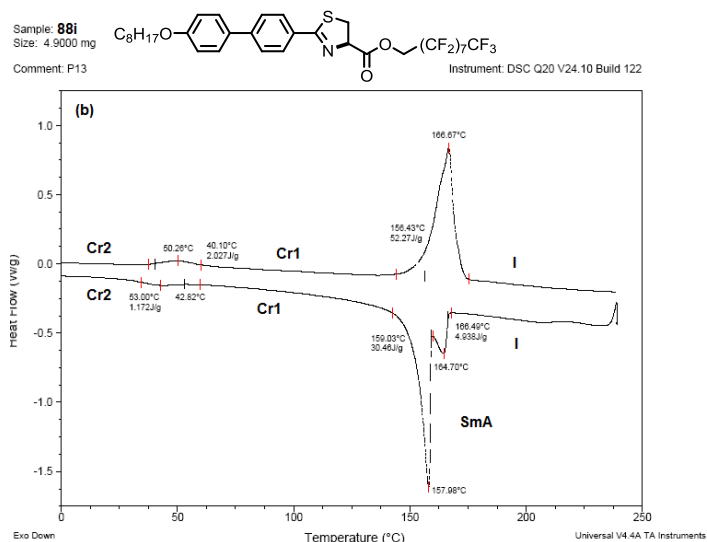


Figura 39. Termograma do composto **88i** obtido a 10°C/min.

A Figura 40 mostra o crescimento típico dos *bâtonnets* a partir da fase isotrópica (fundo preto) no ciclo de resfriamento (161°C) da tiazolina **88i**. A medida que a amostra resfia e entra na mesofase SmA, os *bâtonnets* formarão textura uniforme focal cônica típica da mesofase esmética A⁶⁹. Por vezes, as áreas escuras do estado isotrópico permanecem escuras devido à orientação perpendicular das moléculas em relação às lâminas de vidro.

Figura 40. Crescimento dos *bâtonnets* (parte clara) da textura focal cônica da mesofase SmA no resfriamento (a 161°C) da fase isotrópica do composto **88i**.

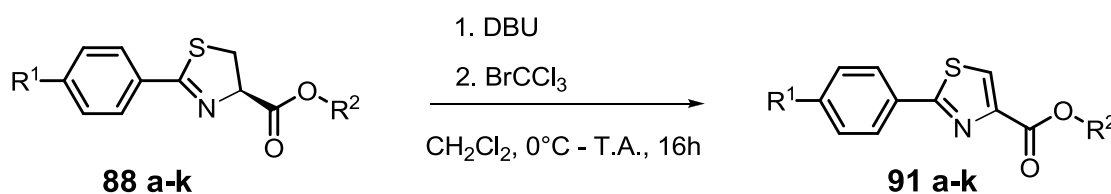


⁶⁹ Diekering, I. Texture of Liquid Crystals WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim pp 91-97, 2003.

4.3.2 Oxidação do Ésteres Tiazolínicos – Obtenção dos Tiazol Ésteres 91a-k

Assim como realizado para os derivados amida tiazolínicos, e com o mesmo intuito de conferir uma maior rigidez ao núcleo primitivo das moléculas obtidas anteriormente buscando uma melhora no comportamento mesomórfico destas, foi realizado o mesmo procedimento para a oxidação do anel heterocíclico. Isto originou uma série de derivados tiazol ésteres finais.

Dessa forma, o núcleo tiazólico 2,4-dissubstituído foi obtido empregando o mesmo recurso descrito para as tiazol amidas, conforme mostra o Esquema 28. A desidrogenação oxidativa dos derivados tiazolínicos **88a-k** foi realizada utilizando-se uma mistura do bromotriclorometano (BrCCl_3) e DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno). A desprotonação dos compostos **88** com DBU seguida da reação com o BrCCl_3 levou aos compostos finais **91a-k** em rendimentos que variaram de bons a excelentes. Como também já mencionado anteriormente, essa reação traz consigo a praticidade de purificação dos produtos, e aqui também os tiazol ésteres **91** foram purificados facilmente por uma filtração em pequeno “plug” de sílica e clorofórmio como eluente.



Esquema 28. Dehidrogenação dos ésteres tiazolínicos **88a-k**: obtenção dos tiazol ésteres finais **91a-k**.

Pela análise comparativa de RMN ^1H para os ésteres tiazolínicos **88** e tiazólicos **91** notamos que fica bastante evidente a transformação ocorrida nas moléculas. Nas Figuras 34 e 35 abaixo, tem-se os espectros de RMN ^1H de dois compostos colocados como exemplo para isto, a tiazolina **88a** (Figura 41) e o análogo tiazólico **91a** (Figura 42). No primeiro caso, notam-se os sinais relacionados ao anel tiazolínico: em 3,7 ppm os dois duplos dubletos dos hidrogênios 1 assinalados na molécula, e em 5,3 ppm o tripleto relacionado ao hidrogênio 2 ligado ao carbono assimétrico. No espectro do composto **91a**,

Figura 42, é notório o desaparecimento desses sinais, e a presença de um singlete em 8,07 ppm com integral correspondente a um hidrogênio, sendo esse o pico do hidrogênio 3 remanescente no heterociclo após a reação de dehidrogenação.

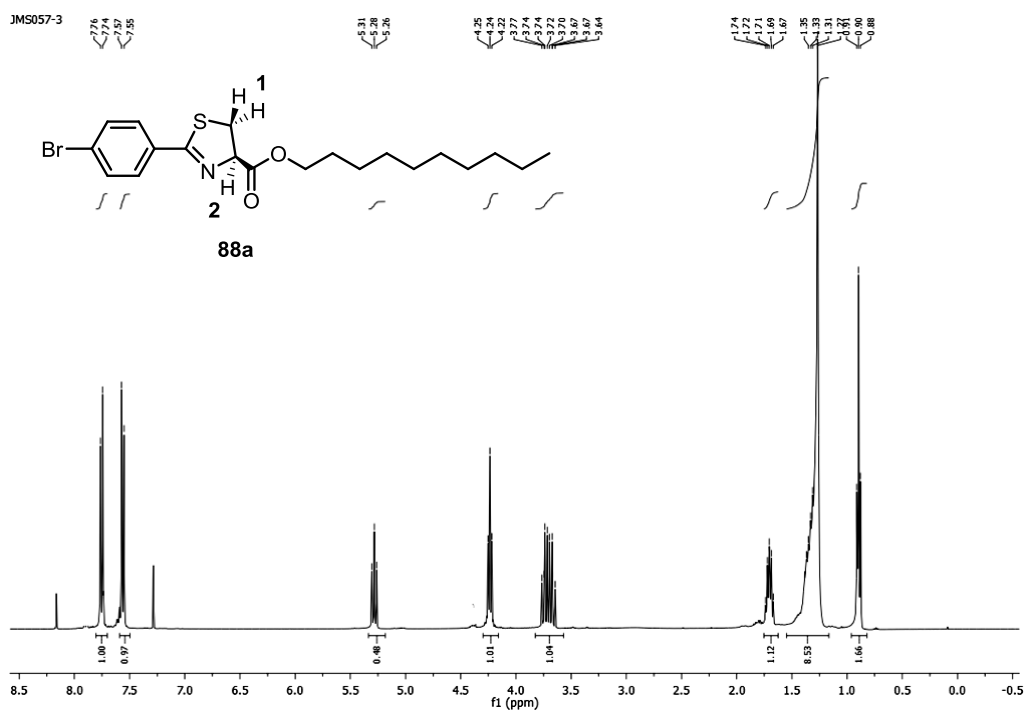


Figura 41. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do éster tiazolínico **88a**.

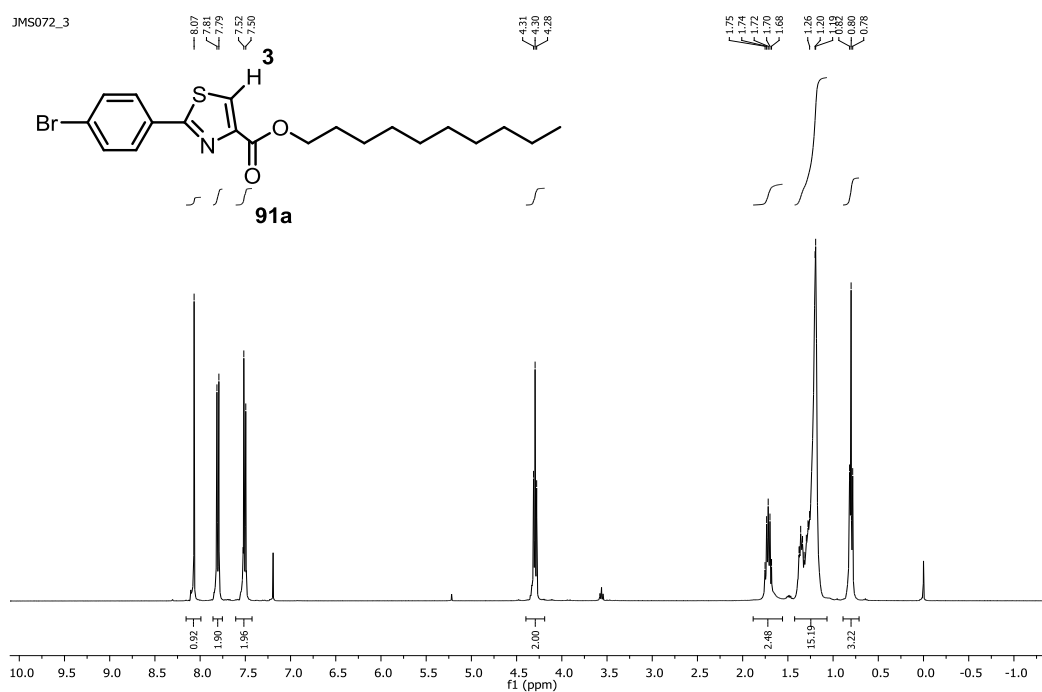
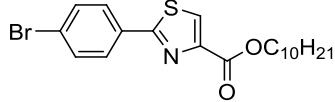
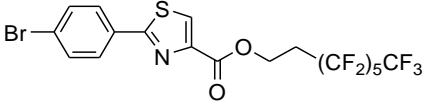
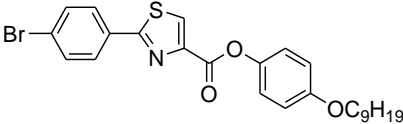
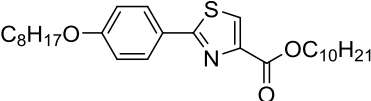
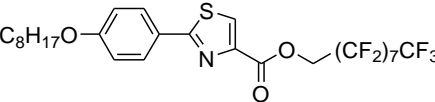
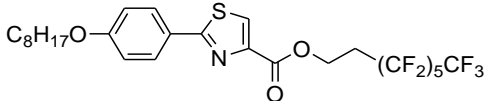
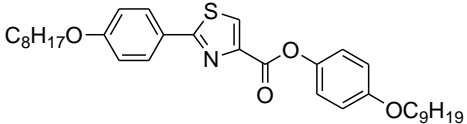
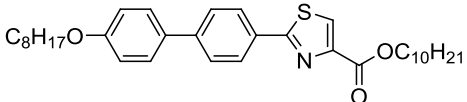
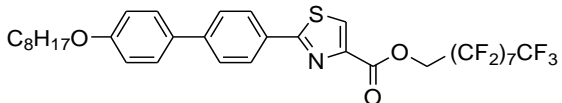
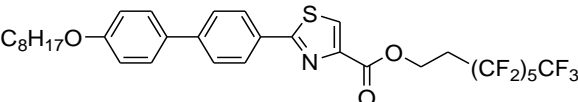
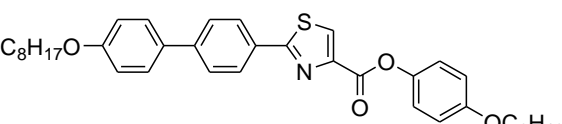


Figura 42. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do tiazol éster **91a**.

A Tabela 11 sumariza os compostos tiazol ésteres finais, com seus rendimentos e temperaturas de transição.

Tabela 11. Transições de temperatura e rendimentos dos tiazóis **91a-k**.

Tiazol Ésteres	Estrutura	Rend. (%)	Temperaturas de Transição ^a
91a		82	Cr 65°C I I 49°C Cr
91b		66	Cr 109°C I I 81°C Cr
91c		51	Cr 128°C I I 114°C Cr
91d		74	Cr 62°C I I 46°C Cr
91e		74	Cr 119°C SmA 129°C I I 126°C SmA 117°C Cr
91f		76	Cr 78°C SmA 85°C I I 80°C SmA 65°C Cr
91g		50	Cr 108°C I I 95°C Cr
91h		70	Cr 119°C I I 115°C SmX 109°C Cr
91i		73	Cr 175°C SmA 205°C I I 197°C SmA 163°C Cr
91j		75	Cr 142°C SmX 152°C SmA 191°C I I 181°C SmA 154°C SmX 128°C Cr
91k		58	Cr 143°C I I 135°C Cr

^a Dados adquiridos via MOLP; Cr = fase cristalina, SmA = mesofase esmética A; SmX = mesofase esmética não identificada.

Como esperado, alguns dos tiazóis ésteres apresentaram comportamento líquido cristalino, como evidenciado pelas texturas observadas na microscopia ótica de luz polarizada (MOLP). As temperaturas de transição de fases foram determinadas por MOLP e experimentos de DSC. Não foram observadas mesofases para os quatro primeiros compostos da Tabela 11, os tiazóis **91 a-d**. Mesmo para o **91c**, o mais anisotrópico deles, foi evidenciada somente transição de fase cristalina para isotrópica a 128°C. Para o composto análogo não oxidado, o éster tiazolínico **88c** (Tabela 10), o ponto de fusão tem uma diferença de 21°C para menos, mostrando que no estado cristalino o empacotamento das moléculas para os tiazóis é mais efetivo que para os correspondentes tiazolínicos^{70a}. Aumentos nos pontos de fusão também são observados para **91 a-d** em comparação a **88 a-d**. Essa tendência geral é da mesma forma aparente para todos os compostos análogos sintetizados. No entanto, os produtos **91e**, **91f**, **91h**, **91i** e **91j** possuem também uma mesofase adicional intercalada entre as fases cristalina e isotrópica. Esses tiazóis líquido-cristalinos se auto-organizam em camadas ortogonalmente estruturadas, e esta mesofase foi caracterizada como sendo esméctica A, de acordo com a textura observada por MOLP. A fase fluídica esméctica A é definida pela ordem posicional dos centros de massa das moléculas em uma dimensão adicionada de uma ordem orientacional de longo alcance do diretor de fase, que é paralelo ao eixo molecular mais longo.

A Figura 43a mostra o crescimento dos *bâtonnets* característicos da textura focal cônica da mesofase SmA no a 176°C no resfriamento da amostra **91j**. Já a figura 43b apresenta a típica textura da SmA presente para o tiazol **91i** no resfriamento, a 187°C.

⁷⁰ (a) Um forte empacotamento do tipo π -stacking é observado na fase cristalina, com distância entre dois anéis tiazol adjacentes de 3,73 Å, no trabalho de Credico, B.; Reginato, G.; Gonsalvi, L.; Peruzzini, M.; Rossin, A. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 267.

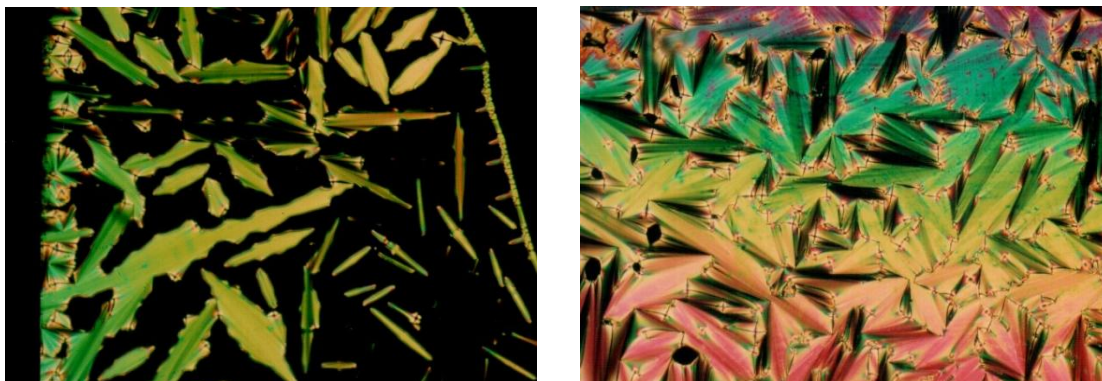


Figura 43. (a) Crescimento dos *batonnets* (parte clara) da textura focal cônica da mesofase SmA no resfriamento da amostra **91j**; (b) textura típica da mesofase SmA no resfriamento da amostra **91i** a 187°C.

A amostra **91j** apresenta uma nítida mudança na textura a 154°C no resfriamento como mostra a Figura 44a quando analisada por MOLP. Atribuímos em um primeiro momento, como sendo transição entre duas mesofases esmélicas distintas, por isso foi atribuída à textura predominante na faixa de temperatura mais baixa, a denominação SmX (Tabela 11). No entanto, como se pode observar na Figura 45b, o termograma dessa amostra não traz nenhuma variação de entalpia que evidencie esse fato, apesar da nítida evidência óptica. Isto pode estar relacionado ao fato da natureza desta transição ser de segunda ordem, ou ainda, a esta textura ser uma manifestação paramórfica da mesofase esmélica A que persiste mesmo na fase cristalina do material.

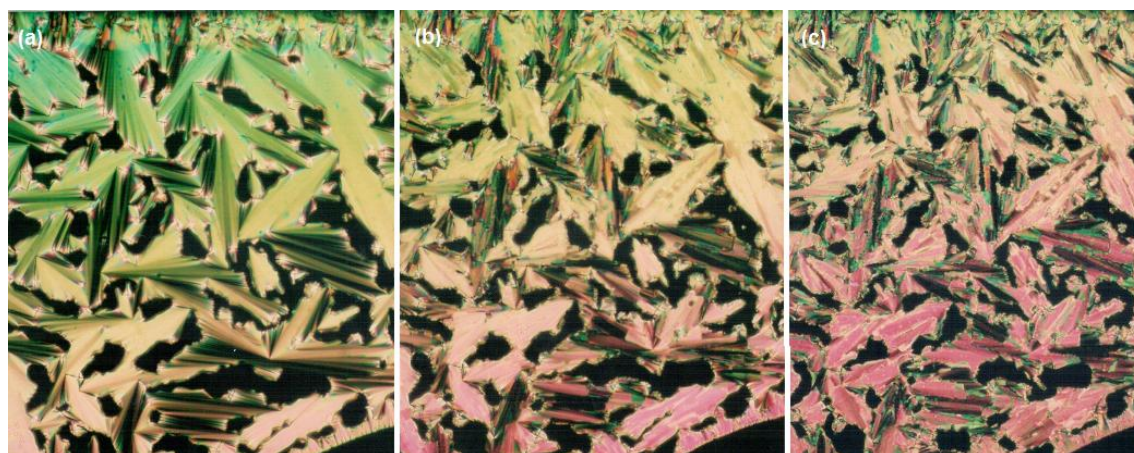


Figura 44. Texturas observadas por MOLP para a amostra **91j** no resfriamento (a) a 176°C; (b) a 152°C e (c) a 131° C.

As análises das curvas de DSC de algumas amostras obtidas nesse trabalho ajudam a elucidar o efeito que as cadeias semiperfluoradas causam em mesógenos. Comparando-se, em um primeiro momento, os termogramas de **91i** e **91j** (Figura 45 a e b, respectivamente), notamos um maior ponto de clareamento, que é a temperatura em que a amostra passa para a fase isotrópica (T_i), para o tiazol **91i**. Isso está de acordo com o efeito par-ímpar de carbonos na cadeia, bem como com o fato de **91j** possuir 2 grupos CH_2 espaçadores em seu segmento semiperfluorado. Cadeias com números ímpares de carbonos têm melhor empacotamento em fases cristalinas, e portanto, uma maior temperatura na transição destas para uma fase menos organizada. **91j** tem uma menor T_i devido a esse fator e também à existência de um grupo metilênico a mais em sua cadeia perfluorada^{70b}, o que confere uma maior mobilidade a este segmento em comparação ao de **91i**.

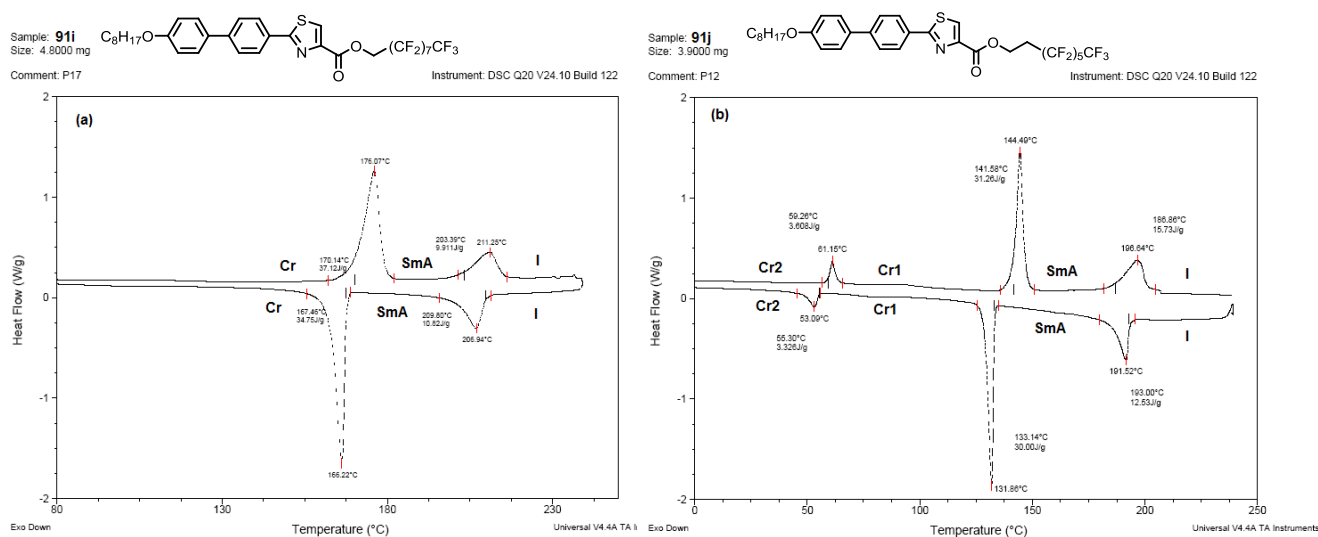


Figura 45. (a) DSC do composto **91i**; (b) DSC do composto **91j**.

O tiazol não perfluorado que apresenta mesofase é o composto **91h**. Comparando-se as variações de entalpias envolvidas nas transições de fase para **91h**, **91i** e **91j**, podemos notar um aumento significativo desta variação nas formações de mesofase dos dois últimos compostos (perfluorados) em relação ao análogo **91h** (Figura 46a), que, além de apresentar uma menor variação de entalpia na transformação $\text{I} \rightarrow \text{SmA}$ ($\Delta H = 5,7 \text{ J/g}$), possui esta mesofase muito menos estável, de curta duração, além de monotrópica. Os compostos com cadeias semiperfluoradas, por sua vez, mostram variações de

entalpia para a transformação I \rightarrow SmA maiores que 10 J/g (**91i**; $\Delta H = 10,8$ J/g e **91j** $\Delta H = 12,5$ J/g), realçando a maior interação intermolecular existente entre esses segmentos pelos fatores já mencionados nessa discussão.

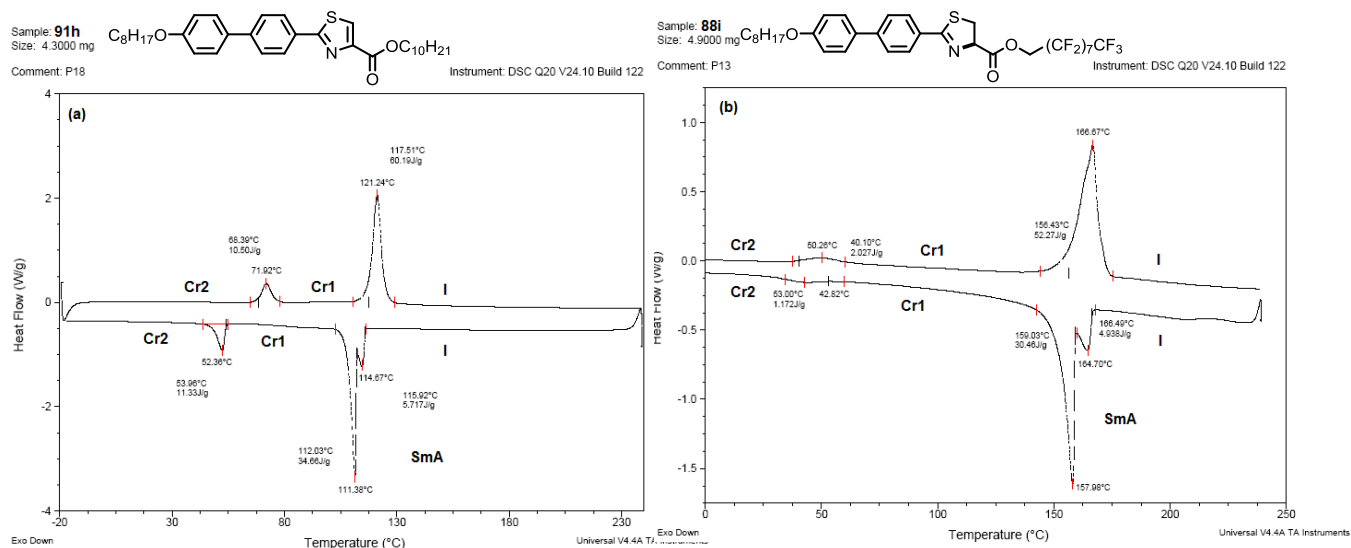


Figura 46. (a) DSC do composto **91h**; (b) DSC do composto **88i**.

Já as curvas de DSC para o composto **88i** (Figura 46b) evidenciam a influência do carbono sp^3 no anel heterocíclico. Esta tiazolina apresenta uma pequena faixa de mesofase, com intervalo de apenas 2°C, e isto se deve à presença da cadeia perfluorada. No entanto, esta mesofase SmA é monotrópica e a variação de entalpia da transição I \rightarrow SmA é de 4,9 J/g, valor semelhante ao do composto **91h** (Figura 46a). A não planaridade da unidade heterocíclica compromete as interações entre as camadas esmélicas, desestabilizando a mesofase. Isto nos leva a deduzir que, mesmo que tivéssemos um centro assimétrico puro preservado, não teríamos um comportamento líquido-cristalino significativo para esses derivados tiazolínicos.

Ainda, as curvas de DSC para as amostras **91h** (Figura 46a), **91j** (Figura 45b) e **88i** (figura 41b) mostram transições envolvendo variações de entalpia de $\Delta H = 3,3$ J/g, 11,3 J/g e 1,1 J/g respectivamente, atribuídas como sendo transformações entre fases cristalinas, ou seja transições Cr \rightarrow Cr. No entanto, essas transições não foram evidenciadas por MOLP, ou seja, não foram observadas quaisquer alterações nítidas nas texturas desses compostos após a primeira cristalização (no resfriamento das amostras).

Como presumido, as propriedades líquido cristalinas dos tiazóis são afetadas principalmente pela planaridade e coplanaridade do anel heterocíclico. Sem dúvida, para ser um cristal líquido clássico calamítico o formato da estrutura molecular deve ser o mais alongado possível, para compensar a “dobra” proporcionada pelo heterociclo⁷¹. A natureza da mesofase é também dependente do grupamento terminal conectado ao núcleo rígido e anisométrico. No presente trabalho, a mesofase SmA apresenta-se para os tiazóis citados particularmente devido à presença de duas cadeias alifáticas com naturezas químicas distintas. Podemos notar na Tabela 11 a predominância de mesofase esméctica A ortogonal para esses compostos citados. A significância da cadeia alquílica perfluorada fica clara quando comparamos os tiazóis **91a**, **91d** e **91h**, sendo que os dois últimos possuem cadeias alquílicas hidrogenadas em ambos os lados da unidade aril tiazólica. Para **91h**, com a unidade aromática mais longa, e que favoreceria em um primeiro momento o aparecimento de mesofase estável, observamos somente uma mesofase que acreditamos ser SmA, e monotrópica. Normalmente, moléculas com comprimentos maiores tendem a ser mais anisotrópicas, e sabe-se que sistemas bifenílicos favorecem a formação de mesofases esmécticas, principalmente A e C⁷². O resultado encontrado em **91h** definitivamente enfatiza o papel que cadeia semiperfluorada tem nas propriedades mesomórficas desse estudo. Para os ésteres tiazólicos **91c**, **91g** e **91k** (sendo este último o que possui um núcleo rígido mais anisométrico), nenhuma mesofase foi observada. Poderia se assumir, em um primeiro momento, que a ausência de mesofase nesses casos estivesse relacionada com um possível equilíbrio *E* e *Z* entre rotâmeros, que pode ocorrer em ésteres quando alcançam a mesofase, similarmente ao comportamento de dímeros líquido-cristalinos onde as mesofases são governadas pelas populações de unidades lineares e curvas⁷³. No entanto, não foi possível até o momento obtermos dados que possam correlacionar os resultados de IV com a ausência de comportamento líquido cristalino nessas

⁷¹ (a) Seed, A. J.; Toyone, K. J.; Goodby, J. W.; *J. Mater. Chem.* **1995**, *5*, 653. (b) Matharu, A. S.; Karadov, P. B.; Cowling, S. J.; Hedge, G.; Konitov, L. *Liq. Cryst.* **2011**, *38*, 207.

⁷² Tariq, M.; Hameed, S.; Bechtold, I. V.; Bortoluzzi, A. J.; Merlo, A. A. *J. Mat. Chem.* **2013**, *1*, 5583.

⁷³ (a) Imrie, C. T.; Luckhurst, G. R.; in *Handbook of Liquid Crystals*, ed. (b) D. Demus, J. W. Goodby, G. W. Gray, H. W. Spiess and V. Vill, Wiley-VCH, Weinheim, pp 801-833, 1998; (c) Imrie, C. T.; Henderson, P. A.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 2096.

amostras. Em uma análise comparativa dos espectros de IV em estado sólido dos compostos **88c/91c**, **88g/91g** e **88k/91k**, a banda do grupamento carbonila dessas amostras aparece forte e aguda, como no exemplo da Figura 47 (espectro de IV de **91g**, $\nu_{\text{C=O}} = 1745 \text{ cm}^{-1}$). Assim, não foi possível afirmar que o não aparecimento de mesofase para esses compostos estaria relacionado a um equilíbrio entre os rotâmeros *Z*, mais anisotrópico e *E*, menos anisotrópico (Figura 48).

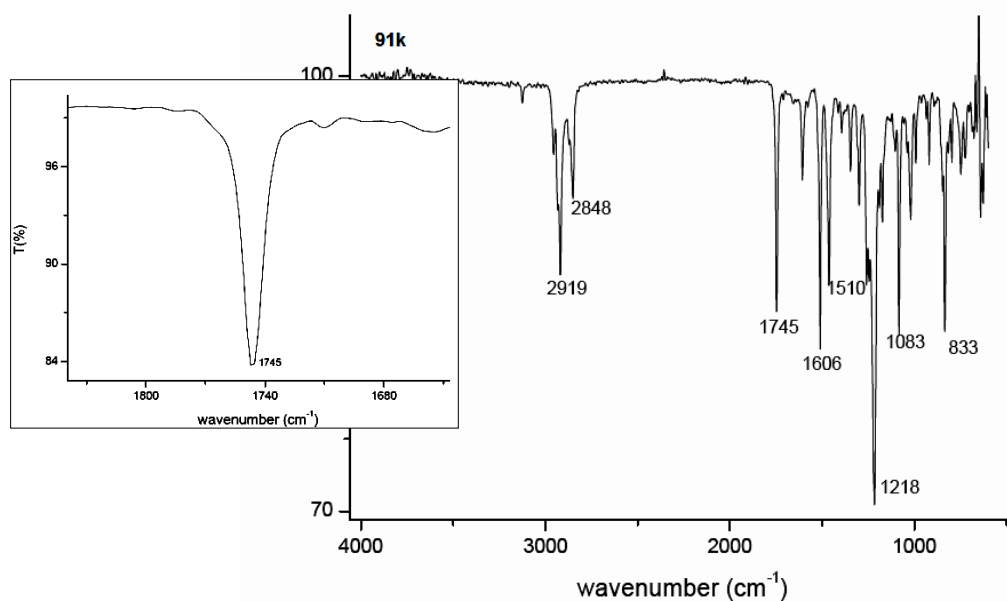


Figura 47. Espectro de IV (KBr) da amostra **91g**.

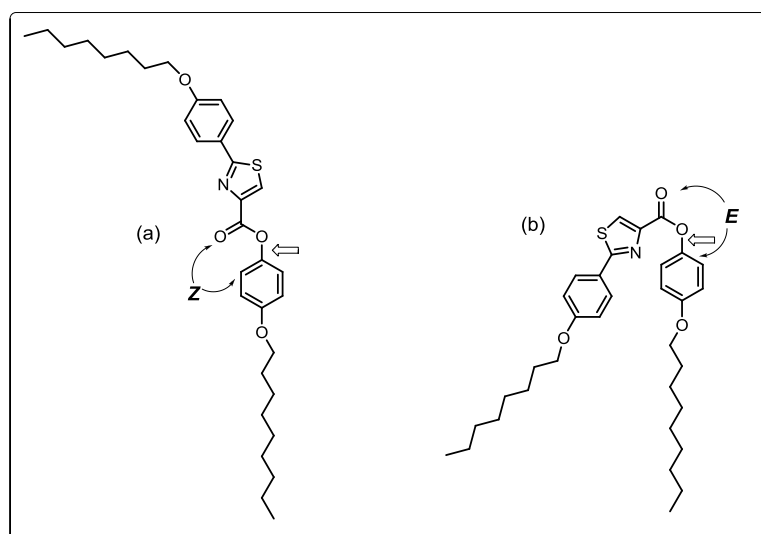


Figura 48. (a) Representação do rotâmero *Z* de **91g**; (b) representação do rotâmero *E* de **91g**.

Já os produtos **91e**, **91f**, **91i** e **91j** contêm uma cadeia alquílica semiperfluorada conectada ao grupo carbonílico na posição 4 do anel tiazólico, e uma cadeia alquílica flexível no lado oposto. São cristais líquidos com mesofase SmA como esperado, considerando-se que esses mesógenos possuem grupos específicos que repelem-se ou atraem-se uns aos outros fortemente. Este efeito se inicia entre poucas unidades moleculares e aos poucos, no curso do resfriamento, se amplifica a uma maior escala, até que a segregação em nanoescala torna-se a força motriz. A agregação então promovida por esses grupamentos favorece um arranjo esmético. Grupos terminais silanos, fluorados e até dióis favorecem esse ordenamento em camadas⁷⁴. Segmentos fluorados são considerados segregadores de microfase pois os grupamentos fluorados preferem separar-se das cadeias flexíveis alquílicas terminais. Isso é conhecido como *efeito fluorofóbico*⁷⁵. Esta intrínseca incompatibilidade entre cadeias perfluoradas e hidrocarbônicas leva a uma separação em nanoescala desses componentes quimicamente distintos que resulta em uma estrutura arranjada em camadas (esmética) composta de estratos ricos em segmentos fluor-carbônicos e hidro-carbônicos. Dessa forma, pode-se imaginar um empacotamento molecular parecido com o descrito na Figura 49, onde foi utilizado como exemplo um arranjo esquemático com mesógeno **91i**. As cadeias perfluoradas atraem-se, e por haver incongruência com o segmento alquílico hidrocarbônico da molécula, estes últimos se projetam para a superfície da camada.

⁷⁴(a) N.; Giesselmann, F.; *Phys. Rev. E* **2008**, *78*, 062701; (b) Roberts, J.; Kapernaum, N.; Song, Q.; Nonnemacher, D.; Ayub, K.; Giesselmann, F.; Lemieux, R. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 364; (c) Roberts, J. C.; Kapernaum, N.; Giesselmann, F.; Lemieux, R. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13842; (d) Chattham, N.; Zhu, C.; Cheng, X.; Limtrakul, J.; Tschierske, C.; Maclennan, J. E.; Clark, N. A.; *Soft Matter*, **2011**, *7*, 9978; (e) Hentrich, F.; Tschierske, C.; Siegmund Diele, S.; Saue, C.; *J. Mater. Chem.* **1994**, *4*, 1547.

⁷⁵ Van Houtem, M. H. J. C.; Benaskar, F.; Fitié, C. F.; Martin-Rapún, R.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5898.

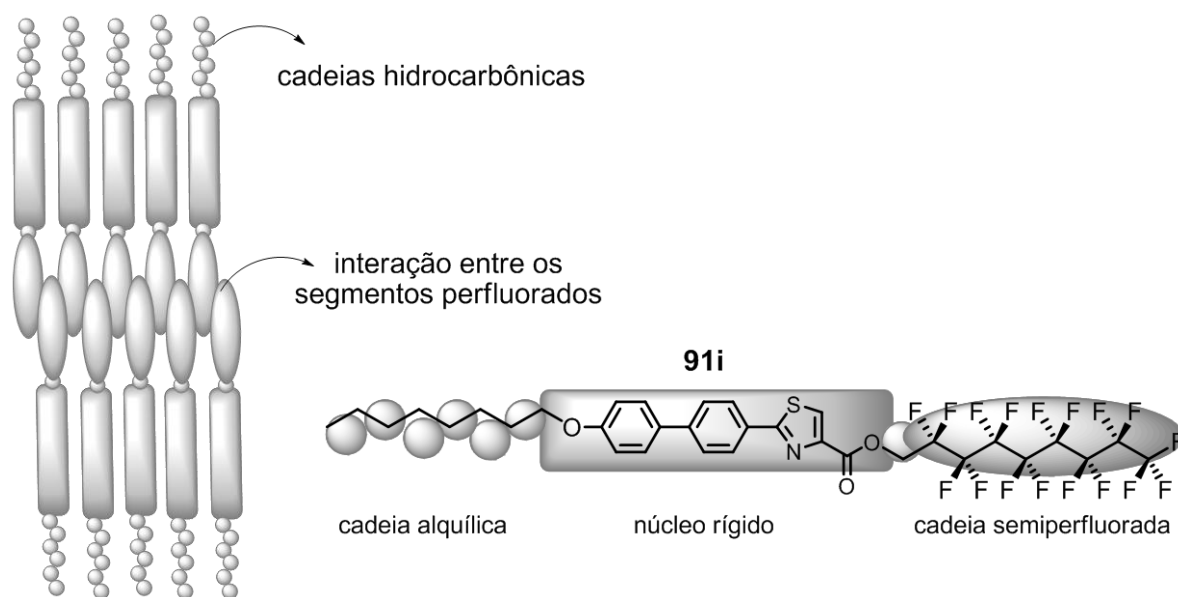


Figura 49. Proposta de arranjo esmétrico A promovido pelo efeito fluorofóbico para os mesógenos.

A faixa de mesofase para os compostos **91i** e **91j** é maior que a faixa dos tiazóis **91e** e **91f** devido ao grupo bifênica, que confere uma maior anisotropia ao núcleo rígido das moléculas: **91i** tem uma faixa de 30°C enquanto **91e** possui uma faixa de apenas 10°C. As temperaturas de transição associadas às transformações $Cr \rightarrow SmA$ e $SmA \rightarrow I$ estão relacionadas à proximidade do segmento semiperfluorado ao grupo carbonílico. Comparando-se **91i** com **91j** e **91e** com **91f**, nota-se que **91i** e **91e** apresentam maiores temperaturas de transição da fase cristalina para a mesofase SmA e desta para a fase isotrópica. Somente **91j** possui uma segunda transição, $Cr \rightarrow Cr_x$ e possui ainda o maior intervalo de mesofase, de 39°C. O comportamento térmico de compostos perfluorados pode ser melhor entendido em termos de aspectos conformacionais das cadeias hidrocarbônicas e semiperfluoradas. Cadeias alquílicas tendem a ser mais amórficas no estado mesomórfico enquanto que cadeias perfluoradas tem a tendência de ser mais organizadas (são mais rígidas), o que claramente afeta as transições térmicas. No estado sólido, ambas as cadeias se auto-organizam de maneira cristalina. A cadeia hidrocarbônica assume predominantemente a conformação estendida “*all-trans*” enquanto que a perfluorada tem propensão a ser torcida devido ao efeito

*gauche*⁷⁶. Quando o então cristal entra na mesofase, a porção hidrocarbônica adquire liberdade e fluidez de líquidos, ao passo que a cadeia perfluorada se comporta como segmento molecular mais rígido, devido também à sua natureza mais polar. Em razão dessa rigidez maior, as cadeias perfluoradas empacotam-se regularmente no estado sólido, o que aumenta o ponto de fusão e também de clareamento do composto. Por outro lado, quando a amostra resfria e passa do estado isotrópico para a mesofase, a desordem conformacional dos segmentos hidrocarbônicos nessa transição é maior comparada à da parte perfluorada, e a agregação molecular é mais rápida nesta última parte da estrutura. Os segmentos menos rígidos na mesofase estão ainda desordenados conformacionalmente, o que ajuda a conferir a fluidez desta. Dessa maneira, o comportamento distinto para os pontos de fusão observados entre os tiazóis **91e**, **91f**, **91i** e **91j** está relacionado com a presença de um carbono hidrogenado a mais no segmento perfluorado (**91f** e **91j**), que confere um ligeiro abrandamento na rigidez total destas moléculas.

⁷⁶,(a) Lemal, D. M.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1 (b) Goodman, L.; Gu, H.; Pophristic, V. *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, 1223.

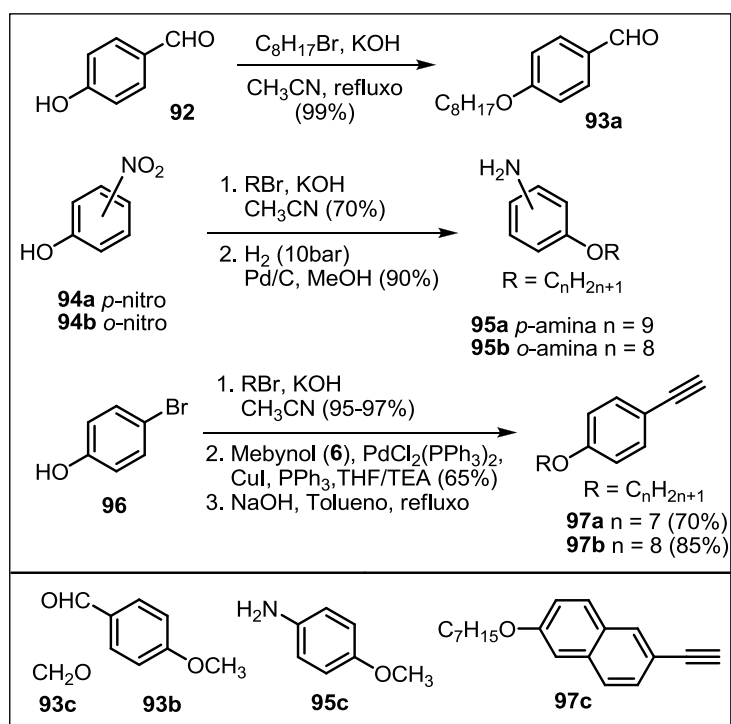
5. COORIENTAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

5. COORIENTAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

Durante o curso desse trabalho de doutorado, foi permitida por parte do orientador a coorientação de um aluno, à época, de iniciação científica. Essa experiência rendeu, além de saberes relacionados ao convívio e ao ensino direto, um trabalho em vias de publicação que engloba a síntese via reação multicomponente de quinolinas alcóxi substituídas e estudos fotofísicos desta. A seguir, um breve resumo do trabalho realizado pelo aluno Eric S. Sales.

“Quinolinas via Reação Multicomponente – Síntese e Estudos Fotofísicos”

A preparação dos intermediários-chave para a metodologia tricomponente de síntese das quinolinas **98a-e** está descrita no Esquema 29. O aldeído **93a** foi facilmente obtido da alquilação de **92** com 1-bromooctano em rendimento praticamente quantitativo. As aminas **95a-b** foram preparadas em dois passos reacionais: alquilação dos fenóis **94a-b** seguida de redução do grupo nitro utilizando $H_2/Pd/C$ em metanol. Os aldeídos **93b** e **93c** e a anilina **95c** são comerciais. Já os alcinos terminais **97a-b** foram obtidos em três etapas, partindo-se do 4-bromo fenol **96**. Em um primeiro momento, realizou-se a alquilação deste, e em seguida foram feitas reações de Sonogashira, levando finalmente aos alcinos **97a** e **97b** em bons rendimentos. O Alcino **97c** foi preparado de maneira similar, partindo-se do 6-bromo-2-naftol.

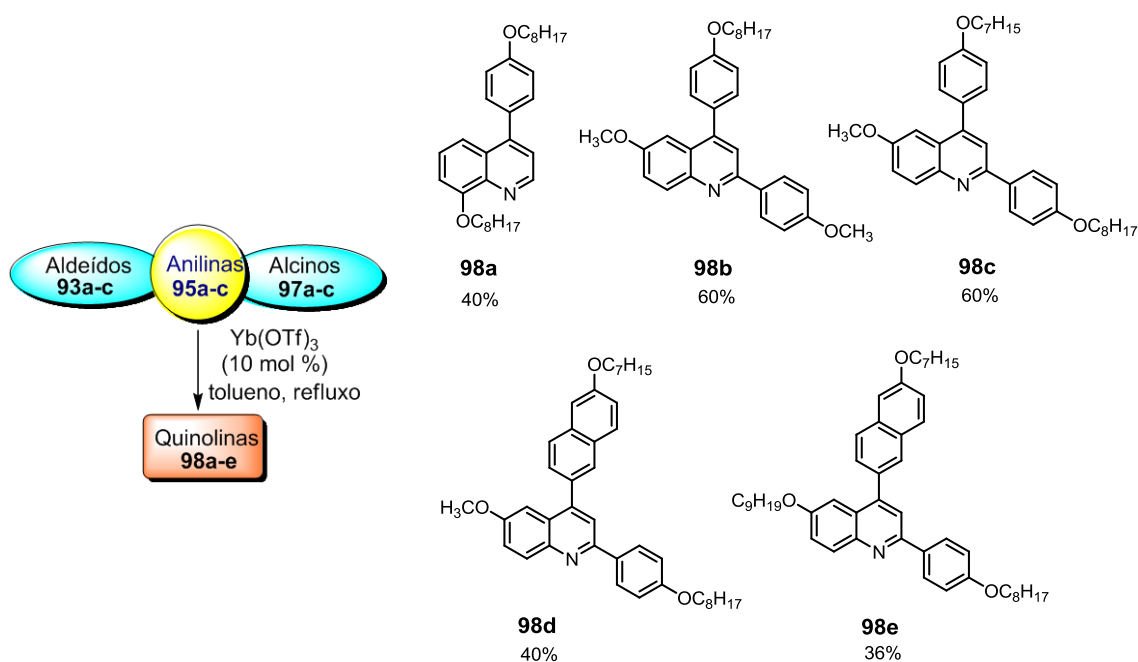


Esquema 29. Esquemas de síntese dos intermediários **93a-c**, **95a-c** e **97a-c**.

Com esses materiais em mãos, a reação multicomponente foi realizada conforme descreve o Esquema 30. Dois ácidos de Lewis foram testados como catalisadores, FeCl_3 e $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. O cloreto férrico foi a primeira escolha devido ao seu baixo custo, baixa toxicidade e por ser ambientalmente amigável⁷⁷. No entanto, apesar dessas vantagens mencionadas, não conseguimos rendimentos e condições reacionais reprodutíveis utilizando o reagente FeCl_3 que tínhamos disponível. Rendimentos muito baixos (**98a** (12 %), **98b** (15 %) and **98c** (13 %)) foram alcançados com esse catalisador. Em um trabalho de Furukawa e colaboradores é relatado que $\text{Yb}(\text{III})$ é um catalisador eficiente para esse tipo de reação⁷⁸. Seguindo então esse procedimento, as quinolinas **98 a-e** foram obtidas em melhores rendimentos, em reação que utilizou 10 % mol de catalisador $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

⁷⁷ Bolm C, Legros J, Paih JL, Zani L. *Chem Rev* **2004**; *104*, 6217;

⁷⁸ Sueki S, Okamoto C, Shimizu I, Seto K, Furukawa Y. *Bull Chem Soc Jpn*, **2010**, *83*, 385.



Esquema 30. Esquema geral de síntese das quinolinas **98a-e**; estruturas e rendimentos das quinolinas obtidas.

O protocolo de três componentes aplicado nesse estudo permite o preparo de novas quinolinas, que são anisotrópicas por natureza. A escolha das aminas, dos aldeídos e dos alcinos de partida é crucial para alcançar as moléculas com o formato anisométrico. No entanto, no que diz respeito a comportamento mesomórfico, essas quinolinas não são cristais líquidos. Nenhuma formação de mesofase foi evidenciada por MOLP. Estas cristalizam ainda, muito lentamente a partir das suas fases isotrópicas. Nem mesmo a adição de um segundo grupo arila (**98c** e **98c** em relação a **98a**), ou a adição de grupos naftila (**98d** e **98e**) levou a comportamento líquido cristalino.

Uma particularidade na estrutura obtida da análise por difração de raio-x da quinolina **98e** está relacionada ao grupo naftila substituído no núcleo quinolínico. Este está torcido em $65,2^\circ$ em relação ao plano deste núcleo quinolínico. Ademais, a cadeia alquílica ligada a este grupo naftila está “enovelada” aleatoriamente. Isto indica que a planaridade dessa molécula ficou comprometida, e assim o empacotamento fica desfavorecido. Apesar da ausência de comportamento mesomórfico desses derivados, as suas propriedades fotofísicas foram estudadas.

Podemos colocar alguns resultados do estudo fotofísico de uma maneira resumida, a fim de exemplificar somente, o trabalho desenvolvido. Os

espectros de absorção na região do UV-visível das quinolinas sintetizadas mostraram que a presença de grupo arila na posição 2 do sistema quinolínico afeta a banda de absorção presente em aproximadamente 230 nm. A quinolina **98a** tem espectro bastante similar ao da quinolina, assim sendo, o grupo arila na posição 4 do sistema não afeta as características cromóforas. As bandas presentes em 230-320 nm estão relacionadas a transições $\pi-\pi^*$ e solventes polares afetaram essas bandas, deslocando-as para o vermelho. Já as bandas em 320-450 nm, referentes a transições $n-\pi^*$ não sofrem influência do solvente.

O estudo abrangeu algumas outras análises dos produtos obtidos, como voltametria cíclica, cálculos de rendimentos quânticos, emissões de fluorescência e fosforescência mostrando as diversas propriedades desses novos compostos.

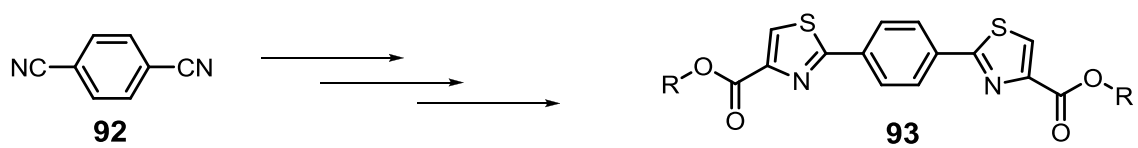
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Foram descritas nesse trabalho as sínteses e caracterizações de novos compostos tiazolínicos e tiazólicos, derivados da *L*-cisteína. Estes produtos foram divididos em duas séries, sendo que a primeira relatada foi composta de amidas derivadas destes anéis heterocíclicos, compreendendo os produtos **68a-i** e **77a-f**. Já a segunda, é constituída por ésteres derivados destes heterociclos, e abrange os produtos **88a-k** e **91a-k**. Estes produtos finais descritos foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a excelentes.

O comportamento mesomórfico de todos os derivados obtidos nesta tese foi avaliado, e não foi constatada formação de mesofase para as amidas sintetizadas. A razão para isto foi proposta nos resultados do presente trabalho, e são necessárias análises adicionais para que este fato se comprove. Por outro lado, seis dos ésteres obtidos apresentaram comportamento líquido-cristalino, sendo que o éster tiazolínico **88i** e o tiazol éster **91h** tiveram mesofases esmétricas monotrópicas, A e X respectivamente. Os outros ésteres que manifestaram mesofases foram os derivados tiazólicos **91e**, **91f**, **91i** e **91j**. Estas foram de natureza enantiotrópica, sendo que o composto **91j** mostrou ainda uma textura a mais, que foi caracterizada como sendo uma outra mesofase esmétrica, denominada como X. Estas mesofases foram comprovadas por análises de MOLP e DSC, e a análise de difração por raios-x desses produtos seria interessante para comprovar a natureza das mesofases, bem como nos fornecer uma noção mais nítida desse arranjo em camadas. Isto certamente será providenciado.

A versatilidade da rota sintética descrita para obtenção dos produtos abre caminhos para síntese de moléculas análogas, passíveis de estudo quanto à sua natureza líquido-cristalina. Uma série de novos compostos simétricos como mostrado no Esquema 31 abaixo pode ser construída a partir do reagente 1,4-diciano benzeno (**92**) pela mesma metodologia exposta. Isso abre possibilidade de obtenção de uma nova família de compostos líquido-cristalinos em potencial. Cabe ressaltar que um exemplo derivado desse método foi obtido e apresentou duas mesofases ainda em fase de caracterização.



Esquema 31. Proposta de trabalho futuro com a metodologia desenvolvida.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7. PARTE EXPERIMENTAL

Os experimentos deste trabalho foram desenvolvidos no LASOMI – Laboratório de Síntese de Materiais Inteligentes, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Os seguintes reagentes: 4-bromofenol, 1-bromooctano, 2-metil-3-butin-2-ol (Mebinol), K_2CO_3 , trifenilfosfina (PPh_3), CuI , 4-cianofenol, 4-bromobenzonitrila, cloridrato de *L*-cisteína, $NaHCO_3$, morfolina, dicitclohexil-carbodiimida (DCC), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), dimetil aminopiridina (DMAP), 1-dodecanol, 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-heptadecafluoronon-1-ol, 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctan-1-ol, $B(OH)_3$, 1-dodecilamina, 4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluorundecan-1-amina, paládio suportado em carbono (Pd/C), NaOH, 4'-hidroxi-4-bifenilcarbonitrila, 1,5-diazabiciclo[5.4.0]undecano (DBU), bromotriclorometano ($BrCCl_3$), foram utilizados sem purificação prévia. Os solventes: trietil amina, acetonitrila, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano (THF), tolueno, metanol, diclorometano, clorofórmio, hexano e acetato de etila foram purificados, quando necessário, via métodos descritos na literatura⁷⁹. A amina aromática **67** alquilada e o fenol alquilado **84**, citados nesse trabalho, foram previamente preparados para serem usados como material de partida, e as suas sínteses estão descritas na literatura⁸⁰.

As reações foram acompanhadas por análise cromatográfica em camada fina (TLC) Merck com 0.2 mm de sílica gel 60 F₂₅₄.

As análises de Ressonância Magnética Nuclear de 1H , ^{13}C , ^{19}F e ^{15}N foram realizadas utilizando espectrômetros Varian-300 e Inova-300, tendo como solvente clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) ou dimetilsulfóxido deuterado ($DMSO-d_6$) e trimetilsilano (TMS) como padrão interno, ou, nos casos das análises de ^{19}F e ^{15}N , ácido trifluoracético e dimetil formamida respectivamente.

⁷⁹ Amarengo, W. L. F. and Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, fifth edition, Bodmin UK, Butterworth-Heinemann, **2003**.

¹⁶ (a) Liotta, D. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 28-34. (b) Reich, H. J.; Regna, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 543.

⁸⁰ (a) Frey, W.; Laschat, S.; Bitschies, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*(10), 3014. (b) De, S.; Askwal, V. K. Ramakrishnan, S. *Langmuir*, **2010**, *26*(23), 17882.

Os comportamentos mesomórficos dos compostos foram analisados utilizando-se microscópio de luz polarizada Olympus BX-43 para a caracterização das texturas das mesofases.

Os experimentos de difração de raio-X foram realizados no Departamento de Física da Universidade Federal de Santa Catarina, utilizando um difratômetro X'Pert-PRO (PANalytical) com feixe Cu K α 1 linear monocromático ($\lambda = 1,5405 \text{ \AA}$). As análises foram realizadas de forma contínua de 2° a 30° (ângulo 2θ), e a radiação difratada foi coletada em um detector X'Celerator.

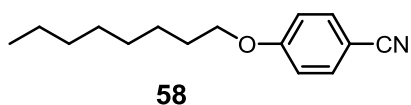
A análise de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foi feita em um cromatógrafo Shimadzu LC-20AT, utilizando fase estacionária quiral (colunas Chiracel AD-H ou OD-H).

Os pontos de fusão e as temperaturas de transição das amostras que apresentaram comportamento líquido-cristalino foram coletadas utilizando-se um calorímetro diferencial de varredura (DSC) Mettler Toledo P82H-FP90, série DSC Q-2000 da TA Instruments.

Para as análises de HRMS (High-resolution Mass Spectrometry): as amostras foram dissolvidas em uma solução 50% v/v de acetonitrila em água e 0,1% de ácido fórmico, grau cromatográfico. As soluções foram injetadas individualmente na fonte ESI por seringa em fluxo de $10 \mu\text{L min}^{-1}$. O espectros foram adquiridos em um espectrômetro híbrido de alta resolução e alta precisão (5 $\mu\text{L/L}$) MicroTOF-Q II (Bruker Daltonics) nas seguintes condições: voltagens capilares e de cone fixas em +3500 V e = 40 V respectivamente, com temperatura de de-solvatação em 200°C . Para experimentos de ESI(+)-MS/MS, a energia de dissociação induzida por colisão foi otimizada para cada amostra. Íons de diagnóstico foram identificados por comparação dos seus padrões de dissociação ESI(+)-MS/MS com dados teóricos de massas. Para processamento e aquisição de dados, o software Micro-TOF (Bruker Daltonics) foi utilizado. Os dados foram coletados em uma faixa de 50-800 m/z na velocidade de dois scans por minuto, proporcionando uma resolução de 50.000 (FWHM) em m/z 200.

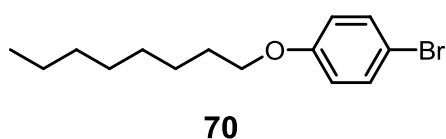
7.1 PROCEDIMENTO GERAL DE ALQUILAÇÃO PARA OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS 58, 59 E 70

Em balão de duas bocas, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, foram colocados 30 mmol dos fenóis de partida (4-hidroxibenzonitrila para obtenção de **58**; 4-bromo fenol para obtenção de **70** e 4'-hidroxi-4-bifenilcarbonitrila para obtenção de **59**), 60 mL de acetonitrila e K_2CO_3 (45 mmol). Adicionou-se sobre essa suspensão, o reagente 1-bromooctano (30 mmol), e a reação ficou sob agitação e refluxo por 8h. Removeu-se a acetonitrila em rotaevaporador, e dissolveu-se o restante em água destilada. Extraiu-se essa fase aquosa com diclorometano, secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 e filtrou-se, removendo o solvente em rotaevaporador. Os produtos são obtidos com pureza suficiente para utilização nos passos posteriores.



- 4-(octiloxi)benzonitrila (**58**):

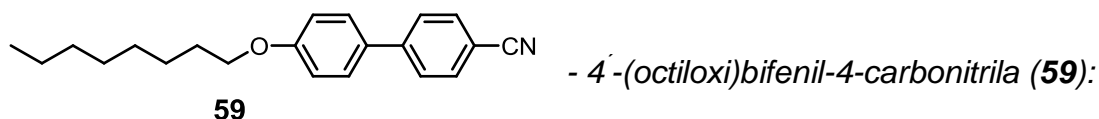
óleo transparente;; rendimento: 95% (composto já descrito em literatura)⁸¹



-1-bromo-4-(octiloxi)benzeno (**70**):

óleo transparente; obtidos: 7,78g; rendimento: 91%. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ (ppm): 0,88 (t, 3H, CH₃); 1,28 (m, 10H, (CH₂)₅); 1,72 (m, 2H, CH₂CH₂O); 3,83 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂O); 6,71 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar); 7,3 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar). **RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃):** δ (ppm): 14,03; 22,6; 25,9; 29,1; 29,2; 29,3; 31,7; 68,1; 112,4; 116,1; 117,2; 132,0; 132,2; 158,1.

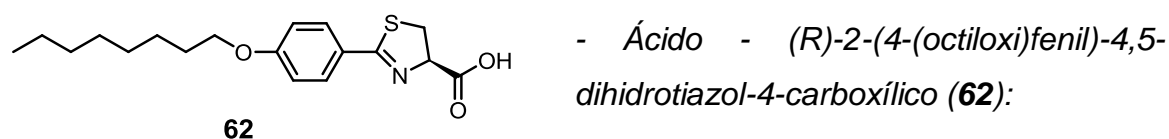
⁸¹ Fischer, G. M. Krondahl, M. I.; Schnetmann, I. G.; Daltrozzo, E.; Zumbusch, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*(19), 4857.



sólido branco; rendimento: 92%; PF: 51-77°C (composto já descrito em literatura)⁸²

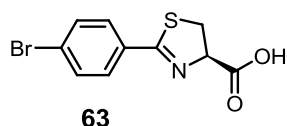
7.2 PROCEDIMENTO GERAL DE CICLIZAÇÃO PARA OBTENÇÃO DOS PRECURSORES ÁCIDOS TIAZOLÍNICOS **62**, **63** E **64**

Uma solução das nitrilas (20 mmol), cloridrato de *L*-cisteína (60 mmol) e NaHCO₃ (60 mmol) em etanol ou isopropanol, no caso da obtenção de **64**, (85 mL) foi refluxada por 30 minutos. Em seguida, o pH do meio reacional foi ajustado para 7,5, aproximadamente, adicionando-se gotas de morfolina. A reação foi então aquecida sob refluxo novamente por 12h. Removeu-se o solvente no rotaevaporador e dissolveu-se o resíduo em H₂O destilada. O pH dessa fase aquosa foi ajustado para 1,5 utilizando-se gotas de HCl conc. Extraíu-se com diclorometano e as fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e o solvente removido em rotaevaporador. Os produtos dessa ciclização são obtidos sem a necessidade de purificação posterior.



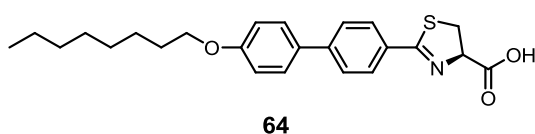
Rendimento: 88%; sólido bege; PF: 153°C ; **RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 0,84 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,38 – 1,24 (m, 10H), 1,72 – 1,65 (m, 2H), 3,63 – 3,60 (dd, 2H), 3,99 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,23 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H). **RMN ¹³C (75.5 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 171,96, 167,45, 161,38, 129,91, 124,82, 114,48, 78,25, 67,77, 34,94, 31,25, 28,74, 28,67, 28,57, 25,47, 22,09, 13,93.

⁸² Puterova, Z.; Romiszewski, J.; Mieczowski, J.; Gorecka, E. *Tetrahedron*, **2012**, 68(39), 8172.



- Ácido - (R)-2-(4-bromofenil)-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico (**63**):

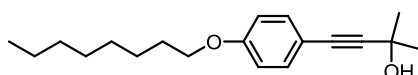
Rendimento: 86%; sólido rosado; PF: 183°C **RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 3,68 – 3,71 (m, 2H), 5,31 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 – 7,68 (m, 4H). **RMN ¹³C (75.5 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm): 172,12, 167,86, 132,39, 131,90, 130,48, 125,88, 78,83, 35,73.



- Ácido - (R)-2-(4'-(octiloxi)bifenil-4-il)-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico (**64**):

Rendimento: 53%; sólido bege; PF: 186°C; **RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ** 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,32 (dd, *J* = 9,4, 8,2 Hz, 1H), 4,00 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,68 (m, 2H), 1,81 – 1,62 (m, 2H), 1,52 – 1,13 (m, 10H), 0,96 – 0,76 (m, 3H).

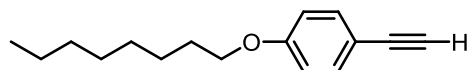
7.3 OBTENÇÃO DO ALCINOL 4-4-OCTILOXIFENIL-2-METIL-3-BUTIN-2-OL (**72**)



Em um balão de Schlenk pré-flambado e sob atmosfera inerte de argônio, foram adicionados os solventes THF e trietilamina (24 e 6 mL, respectivamente), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,2 mmol), PPh₃ (0,8 mmol), CuI (0,4 mmol), 2-metil-3-butin-2-ol **71** (Mebinol) (20 mmol) e o material de partida **70** (10 mmol). A reação foi aquecida a temperatura de refluxo e ficou sob agitação por 16h. O conteúdo reacional foi filtrado em celite e o filtrado foi transferido para um funil de extração, onde adicionou-se éter etílico e fez-se lavagem dessa fase orgânica com NH₄Cl sat., H₂O dest. e NaCl sat. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel e hexano/acetato de etila

como eluentes. Produto como sólido amarelo; PF: 60,2°C; obtidos: 1,87g; rendimento: 65%. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ (ppm): 0,89 (t, 3H, CH₃); 1,3 (m, 10H, (CH₂)₅); 1,6 (s, 6H, CH₃); 1,8 (m, 2H, CH₂CH₂O); 2,2 (s, 1H, OH); 3,9 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂O); 6,8 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar); 7,3 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar). **RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃):** δ (ppm): 14,0; 22,6; 25,9; 29,1; 29,2; 29,3; 31,5; 31,8; 65,7; 68,0; 76,6; 77,0; 77,4; 82,1; 92,2; 114,4; 114,5; 133,0; 159,1.

7.4 DESPROTEÇÃO DO ALCINOL 72 – OBTENÇÃO DO PRECURSOR 1-ETINIL-4-(OCTILOXI)BENZENO 73

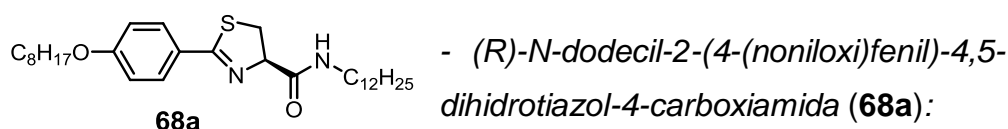


73

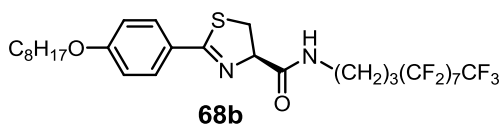
Sobre uma solução do alcinol **72** (5 mmol) em tolueno seco (10 mL), foi adicionado NaOH em um pequeno excesso (6 mmol) e o sistema ficou sob refluxo e agitação. O tempo reacional foi acompanhado por TLC. O solvente foi então removido em rotaevaporador, e o resíduo dissolvido em CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com H₂O dest. e NaCl sat., seca com Na₂SO₄ e filtrada. O solvente foi removido em rotaevaporador, e o bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, com hexano como eluente, gerando o alcino terminal como um óleo transparente; rendimento: 60%. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ (ppm): 0,9 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,3 (m, 10H, CH₂); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,0 (s, 1H, CH); 3,9 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, OCH₂); 6,8 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 7,4 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar). **RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃):** δ (ppm): 159,5; 135,5; 114,4; 113,8; 83,7; 75,6; 68,0; 31,9; 29,5; 29,2; 25,9; 22,6; 14,0.

7.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DAS AMIDAS TIAZOLÍNICAS 68a-i

Em balão de reação com um sistema de Dean-Stark para refluxo azeotrópico, foram colocados 1 mmol dos precursores ácidos tiazolínicos **62**, **63** e **64**, 0,3 mmol de B(OH)₃, tolueno (6 mL) e 1 mmol das aminas correspondentes 1-dodecilamina (**65**), 4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluorundecan-1-amina (**66**) e 4-nonilóxi anilina (**67**). A reação ficou em refluxo por 6h, e após, o tolueno foi removido em rotaevaporador. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e essa fase orgânica lavada com H₂O dest. e NaCl sat. Após, secou-se a mesma com Na₂SO₄, filtrou-se e removeu-se o solvente em rotaevaporador. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, em acetato de etila/hexano como eluente.

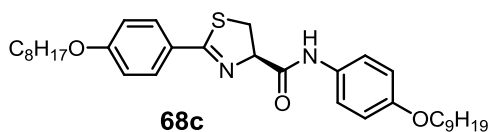


sólido branco; PF: 60,8°C; rendimento: 58%. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,06 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,65 (dd, *J* = 11,2, 9,6 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 11,2, 9,2 Hz, 1H), 3,31 – 3,12 (m, 2H), 1,81 – 1,64 (m, 2H), 1,51 – 1,33 (m, 4H), 1,33 – 1,07 (m, 26H), 0,81 (m, 6H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ:** 171,23, 170,47, 162,14, 130,10, 125,03, 114,34, 79,01, 68,21, 39,39, 35,67, 31,86, 31,75, 29,59, 29,57, 29,51, 29,47, 29,30, 29,27, 29,21, 29,16, 29,07, 26,84, 25,94, 22,63, 22,60, 14,06, 14,04. **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 2917; 2848; 1517; 1459; 719.



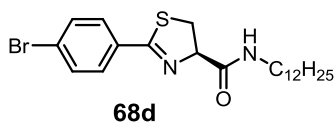
-(R)-N-
(4,4,5,5,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-
heptafluoroundecil)-2-(4-
(octiloxi)fenil)-4,5-dihidrotiazol-4-
carboxiamida (68b):

sólido branco; PF: 70,4°C; rendimento: 76%. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,03 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,10 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,66 (dd, *J* = 11,3, 9,5 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 11,3, 8,9 Hz, 1H), 3,46 – 3,18 (m, 2H), 2,18 – 1,88 (m, 2H), 1,86 – 1,61 (m, 4H), 1,49 – 1,32 (m, 2H), 1,32 – 1,10 (m, 8H), 0,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ:** 171,69, 171,59, 162,44, 130,66, 130,27, 124,67, 114,46, 78,50, 77,34, 68,30, 38,48, 35,49, 34,96, 31,79, 29,31, 29,20, 29,09, 28,62, 28,40, 28,18, 25,96, 22,63, 20,82, 14,04. **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 3303; 2929; 2852; 1652; 1604; 1508; 1201; 1147; 1031; 833; 663; 647.



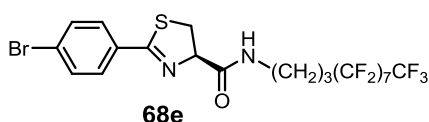
-(R)-N-(4-(noniloxi)fenil)-2-(4-(octiloxi)fenil)-
4,5-dihidrotiazol-4-carboxiamida (68c):

sólido branco; PF: 104°C; rendimento: 77%. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,72 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,29 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,79 (dd, *J* = 9,4, 5,1 Hz, 2H), 1,89 – 1,67 (m, 4H), 1,58 – 1,38 (m, 4H), 1,38 – 1,13 (m, 18H), 1,00 – 0,77 (m, 6H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ** 166,17, 164,12, 156,09, 131,58, 130,58, 125,51, 121,52, 115,26, 114,98, 114,65, 68,60, 68,20, 33,90, 31,84, 29,49, 29,37, 29,29, 29,26, 29,23, 28,95, 25,98, 25,89, 22,64, 14,09. **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 3293; 2919; 2852; 1656; 1596; 1527; 1475; 1247; 1185; 1029; 933; 829; 719.



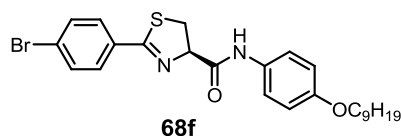
-(R)-2-(4-bromofenil)-N-dodecil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxiamida (68d):

sólido branco; PF: 68,3°C; rendimento: 81%. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,08 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 11,2, 9,8 Hz, 1H), 3,65 – 3,54 (m, 1H), 3,35 – 3,09 (m, 2H), 1,57 – 1,37 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 17,4 Hz, 18H), 0,80 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170,80, 169,82, 131,77, 131,50, 129,73, 126,40, 79,38, 39,42, 35,86, 31,84, 29,58, 29,56, 29,50, 29,46, 29,28, 29,19, 26,82, 22,63, 14,07. **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 3280; 2921; 2850; 1644; 1602; 1550; 1481; 1245; 1010; 935; 829; 711.



-(R)-2-(4-bromofenil)-N-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluorundecil)-4,5-dihidrotiazol-4-carboxiamida (68e):

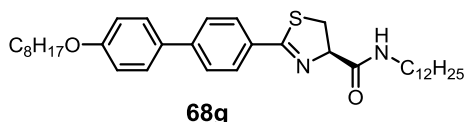
sólido branco; PF: 70,3°C; rendimento: 75%. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (sa, 1H), 5,21 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 2,1, 1,9 Hz, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,88 (m, 2H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170,72, 137,08, 135,53, 132,02, 129,96, 127,29, 120-110 (6C) 78,19, 38,57, 35,43, 28,35 (t, *J* = 22,5 Hz), 20,77. **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 3293; 1652; 1548; 1201; 1147; 1027; 825; 705; 653.



-(R)-2-(4-bromofenil)-N-(4-(noniloxi)fenil)-4,5-dihidrotiazol-4-carboxiamida (68f):

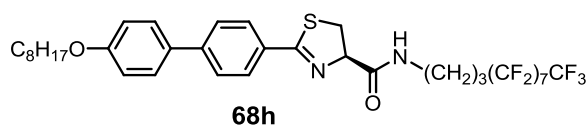
sólido branco; PF: 113°C; rendimento: 79%. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,51 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 5,29 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,80 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,27 (m, 14H), 0,88 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171,42, 169,11, 162,34, 156,09, 130,34, 130,30, 124,68,

121,57, 114,74, 114,45, 78,94, 77,42, 76,99, 76,57, 68,28, 68,24, 35,40, 31,86, 29,52, 29,38, 29,33, 29,28, 29,24, 29,07, 25,99, 25,95, 22,65, 14,09. **IV (KBr) ν (cm^{-1}):** 3268; 2919; 2852; 1654; 1598; 1533; 1509; 1475; 1396; 1292; 1236; 1012; 935; 825; 715.



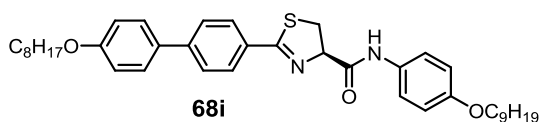
-(R)-N-dodecil-2-(4'-(octiloxi)bifenil-4-il)-4,5-dihidrotiazol-4-carboxiamida (68g):

sólido branco; PF: 125°C; rendimento: 89%. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ** 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,14 – 7,00 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,17 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,81 – 3,65 (m, 2H), 3,37 – 3,11 (m, 2H), 1,80 – 1,66 (m, 2H), 1,55 – 1,36 (m, 4H), 1,36 – 1,07 (m, 26H), 0,91 – 0,73 (m, 6H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 159,55, 131,77, 129,20, 128,23, 127,89, 126,72, 126,65, 114,97, 114,90, 68,14, 39,65, 35,18, 31,89, 31,80, 29,64, 29,62, 29,56, 29,52, 29,44, 29,34, 29,25, 29,23, 26,90, 26,03, 22,67, 22,65, 14,11, 14,10. **IV (KBr) ν (cm^{-1}):** 3311; 2919; 2850; 1643; 1585; 1529; 1465; 1251; 1199; 1031; 827; 721.



-(R)-N-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluorundecil)-2-(4'-(octiloxi)bifenil-4-il)-4,5-dihidrotiazol-4-

sólido branco; PF: 168°C; rendimento: 75%. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ** 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,15 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,93 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,81 – 3,52 (m, 2H), 3,50 – 3,19 (m, 2H), 2,18 – 1,87 (m, 2H), 1,87 – 1,56 (m, 4H), 1,55 – 1,05 (m, 10H), 0,82 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 172,09, 171,27, 159,49, 144,73, 131,87, 130,09, 129,01, 128,20, 126,68, 114,95, 78,39, 68,14, 38,51, 35,36, 31,81, 31,02, 29,35, 29,24, 28,39 (t, $J = 22,5$ Hz), 26,94, 26,04, 22,65, 20,87. **IV (KBr) ν (cm^{-1}):** 2925; 2854; 1641; 1548; 1199; 1147; 1029; 819; 663.

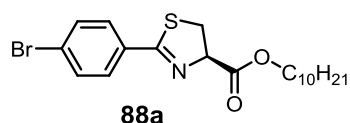


-(R)-2-(4'-(octiloxi)bifenil-4-il)-N-(4-(noniloxi)fenil)-4,5-dihidrotiazol-4-

sólido branco; PF: 137°C; rendimento: 67%. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,54 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,26 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 3,80 – 3,59 (m, 4H), 1,79 – 1,55 (m, 4H), 1,48 – 1,10 (m, 22H), 0,90 – 0,77 (m, 6H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171,40, 169,29, 159,44, 156,18, 144,47, 132,03, 130,68, 128,95, 128,22, 126,69, 121,68, 115,56, 115,06, 114,94, 79,56, 68,30, 68,17, 35,57, 31,88, 31,83, 29,54, 29,42, 29,38, 29,27, 26,06, 26,04, 22,68, 14,12. **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 3295; 2921; 2852; 1654; 1598; 1513; 1392; 1251; 1043; 827.

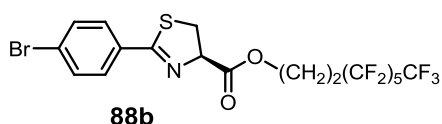
7.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA ESTERIFICAÇÃO DOS PRECURSORES ÁCIDOS TIAZOLÍNICOS – OBTENÇÃO DOS ÉSTERES TIAZOLÍNICOS 88 a-k

Em balão de duas bocas, foi colocado o devido precursor ácido tiazolínico **62**, **63** ou **64**, (2,0 mmol) e 8 mL de CH₂Cl₂ seco. Adicionou-se em seguida, 2 mmol do o álcool correspondente **83**, **84**, **85** ou **86**, a 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (2,0 mmol) e a dimetilaminopiridina (DMAP) em quantidade catalítica. A reação ficou sob agitação em atmosfera inerte de argônio, a temperatura ambiente por 20h. Adicionou-se um pouco mais de CH₂Cl₂ e essa fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ sat, e H₂O dest. Após secagem com Na₂SO₄ e filtragem, removeu-se o CH₂Cl₂ no rotaevaporador. Os produtos foram purificados por recristalização em hexano.



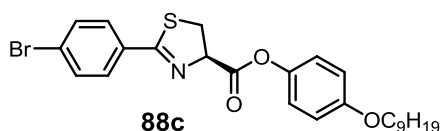
- (*R*)-decil-2-(4-bromofenil)-4,5-dihidrotiazol-4-carboxilato (**88a**):

Rendimento 71%; óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,28 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,80 – 3,62 (m, 2H), 1,76 – 1,64 (m, 2H), 1,41 – 1,20 (m, 14H), 0,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 170,55, 170,02, 131,69, 131,42, 130,05, 126,35, 78,36, 65,97, 35,67, 31,83, 29,50, 29,46, 29,26, 29,16, 28,47, 25,77, 22,64, 14,08. **IV (filme) ν (cm⁻¹):** 2923; 2856; 1737; 1604; 1508; 1232; 1174; 1141; 836; 700.



- (*R*)-3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctil-2-(4-bromofenil)-4,5-dihidrotiazol-4-carboxilato (**88b**):

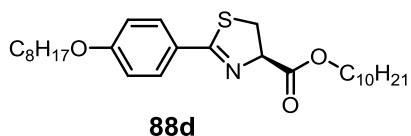
Rendimento: 70%; sólido branco. PF: 56 °C. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,28 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,63 – 4,46 (m, 2H), 3,75 – 3,60 (m, 2H), 2,67 – 2,44 (m, 2H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:** 170,39, 170,23, 131,75, 131,40, 130,03, 126,44, 120,00-107,00 (4C), 78,17, 57,55 (t, *J* = 4,6 Hz), 35,51, 30,38, (t, *J* = 21,8 Hz). **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 2929; 2854; 1737; 1587; 1232; 1182; 1141; 700; 649.



- (*R*)-4-nonilóxifenil-2-(4-bromofenil)-4,5-dihidrotiazol-4-carboxilato (**88c**):

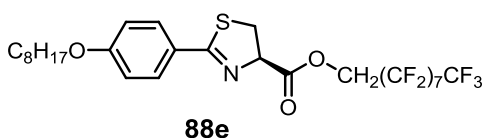
Rendimento: 62%; sólido branco; PF: 107 °C. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ** 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 5,49 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,89 – 3,72 (m, 2H), 1,89 – 1,70 (m, 2H), 1,54 – 1,19 (m, 12H), 0,88 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ** 170,32, 169,56, 157,03, 143,80, 131,75, 131,48, 130,08, 126,41, 121,99, 114,98, 78,48, 68,35, 35,69, 31,84, 29,50, 29,36, 29,23, 29,21,

25,99, 22,65, 14,10. **IV (KBr) ν (cm^{-1}):** 2917; 2848; 1760; 1592; 1504; 1197; 1172; 1012; 937; 829.



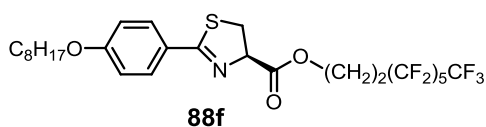
-(R)-decil-4,5-dihidro-2-(4-(octiloxi)fenil)tiazol-4-carboxilato (88d):

Rendimento: 43%; sólido branco; PF: 43 °C. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ** 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,28 (dd, $J = 9,1, 8,2$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,79 – 3,56 (m, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,56 – 1,19 (m, 26H), 0,96 – 0,84 (m, 6H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 170,83, 162,48, 131,40, 130,78 126,44, 114,34, 68,24, 65,97, 35,38, 31,86, 31,77, 29,49, 29,30, 29,28, 29,20, 29,19, 29,09, 28,29, 28,49, 28,31, 25,95, 25,79, 22,66, 22,63, 14,10, 14,08. **IV (KBr) ν (cm^{-1}):** 3293; 2921; 2854; 2364; 1654; 1511; 1238; 823.



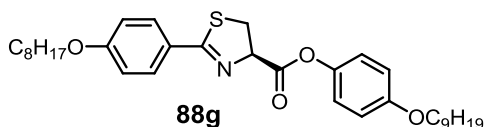
-(R)-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-heptafluorodecyl-4,5-dihidro-2-(4-(octiloxi)fenil)tiazol-4-carboxilato (88e)

Rendimento: 60%; sólido branco;. PF: 97 °C. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ** 7,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,38 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,89 – 4,60 (m, 2H), 4,01 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,73 – 3,63 (m, 2H), 1,90 – 1,70 (m, 2H), 1,59 – 1,19 (m, 10H), 0,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 171,55, 169,58, 162,22, 130,44, 124,80, 114,31, 60,40(t, $J = 4,6$ Hz), 59,86, 35,32, 31,88, 29,54, 29,53, 29,35, 29,30, 29,10, 25,96, 22,66, 14,09. **IV (KBr) ν (cm^{-1}):** 3299; 2919; 2852; 1648; 1546; 1249; 1025; 831; 671.



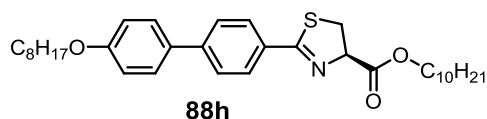
-(R)-3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctil-4,5-dihidro-2-(4-(octiloxi)fenil)thiazol-4-carboxilato (88f):

Rendimento: 58%; sólido branco; PF: 62 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,26 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,57 – 4,47 (m, 2H), 3,98 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,72 – 3,53 (m, 2H), 2,68 – 2,45 (m, 2H), 1,85 – 1,71 (m, 2H), 1,55 – 1,16 (m, 10H), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170,72, 170,59, 162,09, 130,35, 124,99, 120,00-107,00 (6C), 114,23, 77,93, 68,14, 57,36, 35,20, 31,84, 30,38(t, *J* = 21,7 Hz), 29,51, 29,50, 29,32, 29,27, 29,07, 25,93, 22,62, 13,99. **IV (KBr) v (cm⁻¹):** 2921; 2852; 1737; 1604; 1174; 1141; 1018; 836; 700; 651.



-(R)-4-(noniloxi)fenil-4,5-dihidro-2-(4-(octiloxi)fenil)thiazol-4-carboxilato (88g):

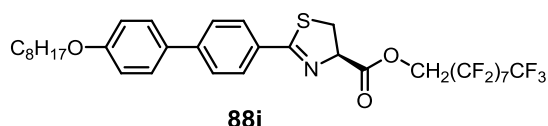
Rendimento: 83%; sólido branco; PF: 104 °C. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 6,99 – 6,82 (m, 4H), 5,52 – 5,38 (m, 1H), 4,11 – 3,87 (m, 4H), 3,87 – 3,65 (m, 2H), 1,93 – 1,69 (m, 4H), 1,55 – 1,17 (m, 22H), 1,02 – 0,81 (m, 6H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 170,60, 169,97, 162,03, 156,98, 143,93, 130,39, 125,13, 122,06, 115,50, 114,97, 114,26, 78,33, 68,36, 68,18, 35,49, 31,85, 31,78, 29,51, 29,37, 29,31, 29,23, 29,20, 29,10, 26,00, 25,96, 22,65, 22,63, 14,09. **IV (KBr) v (cm⁻¹):** 2919; 2854; 1762; 1594; 1506; 1473; 1255; 1203; 1178; 1018; 836.



-(R)-decil-4,5-dihidro-2-(4-(octiloxi)bifenil)thiazol-4-carboxilato (88h):

Rendimento: 56%; sólido branco; PF: 108 °C. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,67 – 7,47 (m, 4H), 6,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,29 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,00 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,68 (dd, *J* = 11,2, 9,0

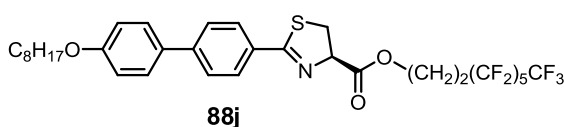
Hz, 2H), 1,89 – 1,57 (m, 4H), 1,57 – 1,10 (m, 24H), 0,88 (q, $J = 6,8$ Hz, 6H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ** 170,79, 159,32, 153,66, 144,12, 131,93, 130,42, 128,84, 128,10, 126,47, 114,85, 78,57, 68,06, 55,74, 34,07, 32,78, 32,74, 32,00, 31,83, 31,76, 31,34, 29,57, 29,39, 29,30, 26,06, 25,40, 25,35, 24,59, 22,60, 14,05. **IV (KBr) ν (cm^{-1}):** 2929; 2852; 1704; 1666; 1598; 1536; 1496; 1390; 1236; 1191; 819.



88i

- (*R*)-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-heptafluorononil-4,5-dihidro-2-(4-(octiloxi)bifenil)tiazol-4-carboxilato (**88i**)

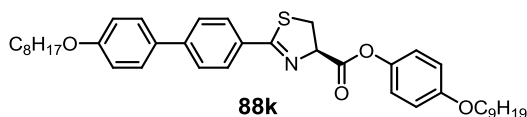
Rendimento: 76%; sólido branco; PF: 168 °C. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ** 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 – 7,40 (m, 4H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,34 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,85 – 4,49 (m, 2H), 3,93 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,63 (dd, $J = 8,9, 1,5$ Hz, 2H), 1,85 – 1,60 (m, 2H), 1,26 (dd, $J = 36,9, 29,0$ Hz, 8H), 0,82 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 172,07, 169,37, 159,38, 144,46, 132,04, 130,35, 129,20, 128,19, 126,57, (120,00 – 107,00 (8C), 114,90, 68,12, 60,18 (t, $J = 21,7$ Hz) , 35,30, 31,80, 29,68, 29,34, 29,22, 26,02, 22,64, 14,08. **IV (KBr) ν (cm^{-1}):** 3303; 2919; 2852; 1648; 1598; 1548; 1508; 1469; 1245; 1184; 1027; 933; 829.



88j

- (*R*)-3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctil-4,5-dihidro-2-(4-(octiloxi)bifenil)tiazol-4-carboxilato (**88j**)

Rendimento: 72%; sólido branco; PF: 108 °C. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ** 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,72 – 7,52 (m, 4H), 7,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,34 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,64 – 4,51 (m, 2H), 4,03 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,80 – 3,61 (m, 2H), 2,75 – 2,48 (m, 2H), 1,92 – 1,75 (m, 2H), 1,60 – 1,21 (m, 10H), 0,92 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ** 171,46, 170,41, 159,35, 144,32, 132,07, 130,50, 129,16, 128,18, 126,54, 120,00-107,00 (5C), 114,89, 77,90, 68,12, 57,51, 35,25, 31,80, 30,43(t, $J = 21,7$ Hz), 29,35, 29,30, 29,23, 26,03, 22,65, 14,09. **IV (KBr) ν (cm^{-1}):** 2925; 2850; 1737; 1600; 1494; 1232; 1184; 1148; 829; 700; 655.



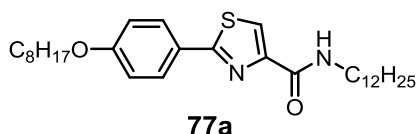
- *(R)*-4-(noniloxi)phenyl-4,5-dihidro-2-(4-(octiloxi)bifenil)tiazol-4-carboxilato
(**88k**):

Rendimento: 80%; sólido branco; PF: 108 °C. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 5,53 (dd, *J* = 9,2, 8,6 Hz, 1H), 4,00 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,82 (dd, *J* = 11,3, 8,9 Hz, 2H), 1,89 – 1,70 (m, 4H), 1,36 (ddd, *J* = 13,1, 10,5, 4,5 Hz, 22H), 0,96 – 0,81 (m, 6H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171,32, 169,78, 159,32, 157,02, 144,26, 143,90, 132,11, 130,65, 129,19, 128,19, 126,55, 122,05, 115,06, 114,99, 114,89, 78,29, 68,38, 68,12, 35,47, 33,85, 31,85, 31,80, 31,79, 29,50, 29,36, 29,34, 29,22, 26,02, 26,00, 25,56, 24,89, 22,64, 14,09. **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 2919; 2856; 1752; 1592; 1508; 1475; 1255; 1203; 1018; 939; 825.

7.7 PROCEDIMENTO GERAL PARA OXIDAÇÃO DOS DERIVADOS TIAZOLÍNICOS – OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS TIAZOL AMIDAS 77a-f e TIAZOL ÉSTERES 91a-k

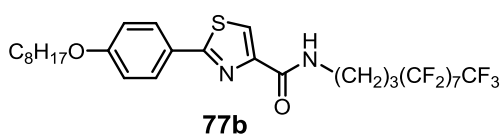
Em um balão de duas bocas, pré-flambado, sob atmosfera inerte de argônio e com agitação magnética, foi adicionado 1 mmol da amida ou do éster tiazolínico precursor e o solvente CH₂Cl₂ (5 mL) seco. O balão foi resfriado a 0°C com banho de gelo, adicionou-se o 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undecano (DBU) (2,0 mmol) e deixou-se o sistema sob agitação por 20 minutos. Em seguida, adicionou-se 2mmol do bromotricloroetano (BrCCl₃) e removeu-se o banho de gelo, deixando o sistema atingir a temperatura ambiente. Após agitação por 16h, adicionou-se NH₄Cl sat. e esse conteúdo foi transferido para um funil de extração. A fase orgânica foi lavada com H₂O dest. e NaCl sat. e seca com Na₂SO₄. Filtrou-se e o solvente foi removido em rotaevaporador. Os produtos foram purificados por uma rápida filtração através de pequena quantidade de sílica gel, empregando pressão e clorofórmio como eluente.

7.7.1 Tiazol Amidas 77a-f



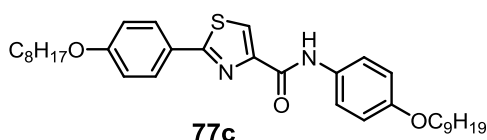
-N-dodecil-2-(4-(octiloxi)fenil)tiazol-4-carboxamida (77a):

Rendimento: 79%; sólido branco; PF: 77°C; **RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN)** δ 8,04 – 7,90 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,48 – 3,27 (m, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 2H), 1,73 – 1,59 (m, 2H), 1,59 – 1,22 (m, 28H), 1,03 – 0,83 (m, 6H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 173,23, 166,65, 166,11, 156,48, 133,35, 131,03, 126,76, 120,41, 73,64, 44,24, 36,86, 36,77, 34,65, 34,55, 34,50, 34,47, 34,24, 34,15, 31,93, 30,93, 27,56, 27,54, 18,50. **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 3303; 2915; 2850; 1650; 1602; 1542; 1482; 1459; 1295; 1255; 1170; 835; 719; 642. **HRMS (ESI):** calculado para C₃₀H₄₉N₂O₂S [M + H⁺]: 501, 3515 *m/z*, encontrado: 501,3499 *m/z*.



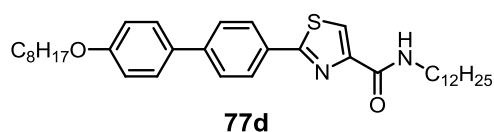
-N-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluorundecil)-2-(4-(octiloxi)fenil)tiazol-4-carboxamida (77b):

Rendimento: 55%; sólido branco; PF: 115°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,60 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,36 – 2,11 (m, 2H), 2,11 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 2H), 1,56 – 1,45 (m, 2H), 1,45 – 1,25 (m, 8H); 0,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 168,32, 161,55, 161,28, 150,16, 128,14, 125,43, 122,23, 120-110 (7C) 114,90, 68,27, 38,41, 31,81, 29,40, 29,35, 29,24, 29,16, 28,69 (t, *J* = 22,5 Hz), 26,01, 22,66, 14,10. **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 3370; 2927; 2854; 1650; 1604; 1538; 1459; 1199; 1151; 831; 655. **HRMS (ESI):** calculado para C₂₉H₃₀F₁₇N₂O₂S [M + H⁺]: 793,1757 *m/z*, encontrado: 793,1760 *m/z*.



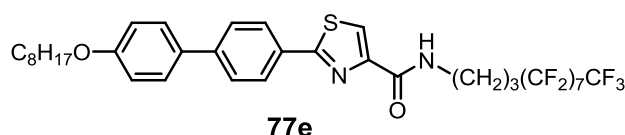
-N-(4-(nonyloxi)fenil)-2-(4-(octiloxi)fenil)tiazol-4-carboxamida (77c):

Rendimento: 68%; sólido branco; PF: 83°C; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 9,20 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,12 – 6,84 (m, 4H), 4,16 – 3,85 (m, 4H), 1,96 – 1,72 (m, 4H), 1,62 – 1,19 (m, 28H), 1,08 – 0,79 (m, 6H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 168,15, 161,26, 158,80, 156,01, 150,63, 130,66, 128,16, 125,34, 122,38, 121,42, 114,88, 114,80, 68,25, 31,86, 31,82, 31,79, 29,65, 29,54, 29,53, 29,40, 29,33, 29,28, 29,25, 29,22, 29,14, 26,03, 25,99, 22,66, 14,11. **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 3338; 2919; 2854; 1654; 1596; 1538; 1515; 1465; 1253; 1234; 1168; 1108; 1041; 821; 653. **HRMS (ESI):** calculado para C₃₃H₄₇N₂O₃S [M + H⁺]: 551,3307 *m/z*, encontrado: 551,3285 *m/z*.



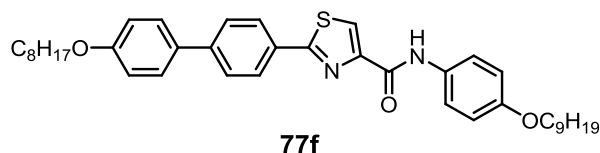
-N-dodecil-2-(4'-(octiloxi)bifenil-4-il)tiazol-4-carboxamida (77d):

Rendimento: 69%; sólido branco; PF: 132°C; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,50 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,58 – 3,40 (m, 2H), 1,91 – 1,74 (m, 2H), 1,74 – 1,55 (m, 2H), 1,55 – 1,12 (m, 28H), 0,99 – 0,77 (m, 6H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 167,83, 161,09, 159,25, 150,98, 143,00, 132,11, 131,07, 128,04, 127,05, 126,99, 122,46, 114,90, 68,12, 39,44, 31,89, 31,80, 29,73, 29,62, 29,53, 29,34, 29,23, 27,00, 26,03, 22,66, 14,10. **HRMS (ESI):** calculado para C₃₆H₅₃N₂O₂S [M + H⁺]: 577,3828 *m/z*, encontrado: 577,3800 *m/z*.



-N-
(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluoroundecil)-2-(4'-(octiloxi)bifenil-4-il)tiazol-4-carboxamida
(77e):

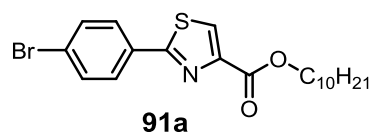
Rendimento: 83%; sólido branco; PF: 185 °C. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,70 – 3,55 (m, 2H), 2,36 – 2,09 (m, 2H), 2,09 – 1,89 (m, 2H), 1,89 – 1,56 (m, 4H), 1,56 – 1,16 (m, 8H), 1,05 – 0,77 (m, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 168,19, 161,42, 159,42, 150,57, 143,27, 132,18, 131,03, 128,08, 127,13, 127,07, 122,88, 120-110 (7C), 115,05, 68,24, 38,51, 31,82, 29,49, 29,36, 29,29, 29,24, 28,69 (t, *J* = 22,5 Hz), 26,07, 22,65, 21,16, 14,05 **IV (KBr) v (cm⁻¹):** 3289; 2913; 2848; 1680; 1544; 1467; 1266; 1245; 1195; 823; 717; 640. **IV (KBr) v (cm⁻¹):** 3301; 2925; 2850; 1643; 1550; 1197; 1145; 817; 659.



-N-(4-(noniloxi)fenil)-2-(4'-(octiloxi)bifenil-4-il)tiazol-4-carboxamida (77f):

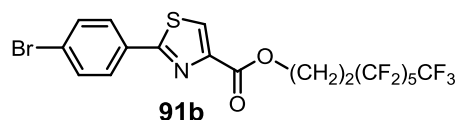
Rendimento: 56%; sólido branco: PF: 132°C; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 9,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,5, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,01 (m, 4H), 1,94 – 1,66 (m, 4H), 1,61 – 1,17 (m, 22H), 0,91 (m, 6H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 168,02, 159,31, 158,71, 156,08, 150,95, 143,20, 132,08, 130,88, 130,62, 128,07, 127,11, 127,08, 123,12, 121,48, 114,94, 114,84, 68,28, 68,14, 31,86, 31,80, 31,76, 29,60, 29,53, 29,50, 29,40, 29,35, 29,32, 29,29, 29,24, 29,15, 26,04, 22,65, 14,10. **IV (KBr) v (cm⁻¹):** 3251; 2919; 2852; 1648; 1602; 1530; 1509; 1465; 1251; 1024; 997; 827; 727; 640. **HRMS (ESI):** calculado para C₃₈H₄₉N₂NaO₃S [M + Na⁺]: 638,3362 *m/z*, encontrado: 638,3364 *m/z*.

7.7.2 Tiazol Ésteres 91a-c



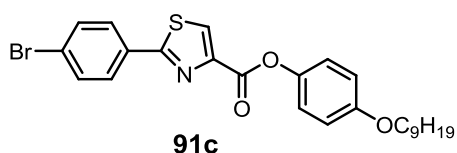
-decil -2-(4-bromofenil)tiazol-4-carboxilato (**91a**):

Rendimento: 82%; sólido branco; PF: 65°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ**: 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,88 – 1,56 (m, 2H), 1,43 – 1,07 (m, 16H), 0,80 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ**: 167,51, 161,33, 148,30, 132,18, 131,74, 128,36, 127,11, 125,10, 65,71, 31,89, 29,53, 29,52, 29,30, 29,27, 28,69, 25,94, 22,67, 14,11. **IV (KBr) ν (cm⁻¹)**: 2919, 2850, 1718, 1454, 1338, 1249, 1218, 1105, 1070, 998, 840, 796, 767. **HRMS (ESI)**: calculado para C₂₀H₂₇BrNO₂S [M + H⁺]: 424,0940 *m/z*, encontrado: 424,0901 *m/z*.



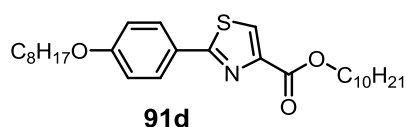
-3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorocetil 2-(4-bromofenil)tiazol-4-carboxilato (**91b**):

Rendimento; 66%; sólido branco; PF: 109°C; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ**: 8,11 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,62 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,80 – 2,34 (m, 2H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ**: 167,86, 160,62, 147,14, 132,23, 131,48, 128,33, 128,04, 125,28, 122-106 (6C), 57,24, 30,55 (t, *J* = 21,7 Hz). **IV (KBr) ν (cm⁻¹)**: 2919, 2850, 2364, 1745, 1509, 1454, 1344, 1245, 1211, 1072, 1014, 827, 634. **HRMS (ESI)** calculado para: C₁₈H₁₀BrF₁₃NO₂S [M + H⁺]: 629,9408 *m/z*, encontrado: 629,9404 *m/z*.



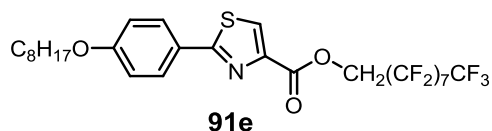
-4-(nonyloxi)fenil-2-(4-bromofenil)tiazol-4-carboxilato (91c):

Rendimento: 51%; sólido branco; PF: 128°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,32 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,82 – 1,66 (m, 2H), 1,38 – 1,19 (m, 12H), 0,86 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 167,84, 159,98, 157,10, 147,51, 143,91, 132,26, 131,64, 128,54, 128,41, 125,28, 122,29, 115,14, 68,46, 31,85, 29,51, 29,37, 29,27, 29,23, 26,03, 22,64, 14,06. **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 2927, 2850, 1729, 1623, 1569, 1311, 1243, 1207, 1141, 1087, 646. **HRMS (ESI):** calculado para C₂₅H₂₉BrNO₃S [M + H⁺]: 502,1052 *m/z*, encontrado: 502,0942 *m/z*.



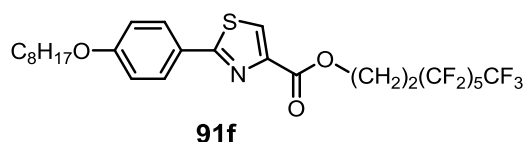
-decil-2-(4-(octiloxi)fenil)tiazol-4-carboxilato (91d):

Rendimento: 74%; sólido branco; PF: 62°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,98 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,28 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,79 – 1,63 (m, 4H), 1,43 – 1,31 (m, 4H), 1,31 – 1,12 (m, 20H), 0,87 – 0,75 (m, 6H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ:** 168,77, 161,53, 161,22, 147,77, 128,45, 126,00, 125,45, 114,71, 68,16, 65,50, 31,84, 31,76, 29,50, 29,49, 29,48, 29,37, 29,30, 29,26, 29,24, 29,18, 29,13, 28,66, 25,96, 25,90, 22,63, 22,61, 14,06, 14,05. **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 2915, 2850, 1722, 1606, 1459, 1297, 1253, 1209, 1172, 1105, 838, 763, 721, 632. **HRMS (ESI):** calculado para C₂₈H₄₄NO₃S [M + H⁺]: 474,3042 *m/z*, encontrado: 474,3089 *m/z*.

**91e**

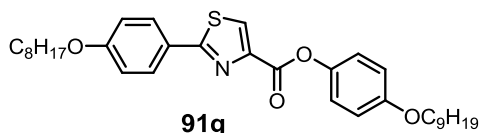
-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-heptafluorononil-2-(4-(octiloxi)fenil)tiazol-4-carboxilato (**91e**):

Rendimento: 74%; sólido branco; PF: 119 – 129°C; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,79 (t, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,85 – 1,57 (m, 2H), 1,49 – 0,97 (m, 10H), 0,80 (t, *J* = 5,8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ: 169,38, 161,50, 159,39, 145,48, 128,53, 127,99, 125,15, 114,83, 120-107 (3C), 77,42, 68,24, 60,04 (t, *J* = 21,6 Hz), 31,89, 29,70, 29,56, 29,54, 29,37, 29,31, 29,15, 26,00, 22,67, 14,07. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ: -80,85 (t, *J* = 9,9 Hz), -119,28, -121,93 (3 x CF₂), -122,75, -123,21, -126,18. **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 2917, 2850, 2362, 1724, 1467, 1249, 1209, 1141, 1101, 827, 765, 707.

**91f**

-3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctil-2-(4-(octiloxi)fenil)tiazol-4-carboxilato (**91f**):

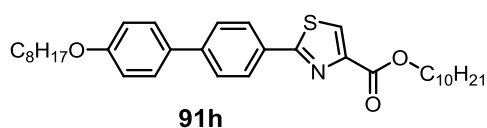
Rendimento: 76%; sólido branco; PF: 78 – 85°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 8,01 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,59 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,71 – 2,44 (m, 2H), 1,80 – 1,64 (m, 2H), 1,45 – 1,33 (m, 2H), 1,33 – 1,11 (m, 8H), 0,80 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 169,16, 161,41, 160,89, 146,74, 128,51, 127,01, 125,30, 120-107 (5C) 114,81, 68,24, 57,11, 31,89, 30,63 (t, *J* = 21,6 Hz), 29,55, 29,38, 29,31, 29,16, 26,00, 22,67, 14,08. **IV (KBr) ν (cm⁻¹):** 12917, 2850, 1747, 1509, 1461, 1214, 1083, 1018, 835, 640.

**91g**

-4-(noniloxi)fenil-2-(4-(octiloxi)fenil)tiazol-4-carboxilato (**91g**):

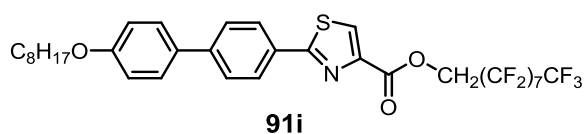
Rendimento: 50%; sólido branco; PF: 108°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 8,19 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,93 – 6,80 (m,

4H), 3,93 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,78 – 1,62 (m, 4H), 1,45 – 1,33 (m, 4H), 1,33 – 1,12 (m, 18H), 0,87 – 0,76 (m, 6H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 169,16, 161,39, 160,27, 157,00, 146,98, 143,96, 128,56, 127,61, 125,37, 122,38, 115,08, 114,83, 68,42, 68,25, 31,90, 31,89, 29,57, 29,55, 29,41, 29,39, 29,32, 29,29, 29,27, 29,18, 26,05, 26,01, 22,68, 14,12. **IV (KBr) ν (cm^{-1}):** 2927, 2850, 1623, 1571, 1311, 1243, 1087, 829, 644 **HRMS (ESI):** calculado para: $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NNaO}_4\text{S}$ [$\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9$] Na^+ : 517,2263 m/z ; encontrado: 517,2285 m/z .



-decil-2-(4'-(octiloxi)bifenil-4-il)tiazol-4-carboxilato (91h):

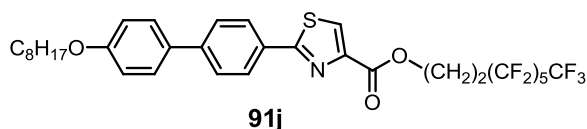
Rendimento: 70%; sólido branco; PF: 119°C; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :** 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,38 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,91 – 1,72 (m, 4H), 1,60 – 1,18 (m, 24H), 0,99 – 0,80 (m, 6H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :** 168,63, 161,50, 159,22, 148,08, 143,06, 132,14, 130,99, 128,05, 127,35, 126,93, 126,71, 114,87, 68,10, 65,61, 31,88, 31,80, 29,52; 29,51, 29,38; 29,35, 29,30, 29,28; 29,27, 29,25; 29,24; 29,23, 28,68, 26,03, 25,93, 22,66, 22,65, 14,10. **IV (KBr) ν (cm^{-1}):** 2921, 2852, 1722, 1459, 1247, 1199, 1097, 823. **HRMS (ESI):** calculado para: $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 549,3277 m/z ; encontrado: 549,3303 m/z .



-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-heptafluoronil-2-(4'-(octiloxi)bifenil-4-il)tiazol-4-carboxilato (91i):

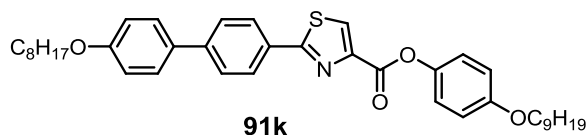
Rendimento: 73%; sólido branco; PF: 175 – 205°C; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :** 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,88 (t, $J = 13,4$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,92 – 1,73 (m, 2H), 1,55 – 1,23 (m, 10H), 0,90 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :** 169,28, 159,42, 159,37, 145,85, 143,50, 132,16, 130,76, 128,57, 128,11, 127,44, 127,08, 120-107 (7C) 115,03, 68,23, 60,14 (t, $J = 27,5$ Hz), 59,78, 31,82, 29,36, 29,29; 29,23, 26,07, 22,65, 14,05. **IV (KBr) ν (cm^{-1}):**

2921, 2852, 1727, 1600, 1463, 1241, 1199, 1141, 1101, 823, 698, 647. **HRMS (ESI)**: calculado para: $C_{33}H_{28}F_{74}NO_3S$ $[M + H]^+$: 841,1518 m/z ; encontrado: 841,1591 m/z .



-3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-
tridecafluorooctil-2-(4'-(octiloxi)bifenil-4-
il)tiazol-4-carboxilato (**91j**):

Rendimento: 75%; sólido branco; PF: 142 – 191°C; **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ : 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,70 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,78 – 2,53 (m, 2H), 1,91 – 1,71 (m, 2H), 1,52 – 1,23 (m, 10H), 0,89 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)** δ : 169,00, 160,82, 159,28, 146,98, 143,26, 132,07, 130,79, 128,08, 127,68, 127,37, 127,00, 120-107 (5C), 114,89, 68,12, 57,18, 31,81, 30,58 (t, $J = 21,7$ Hz), 29,69, 29,36, 29,25, 29,24, 26,04, 22,66, 14,10. **IV (KBr) ν (cm^{-1})**: 2919, 2850, 1747, 1602, 1508, 1459, 1344, 1216, 1083, 1020, 831, 746.



-4-(noniloxi)fenil-2-(4'-(octiloxi)bifenil-4-
il)tiazol-4-carboxilato (**91k**):

Rendimento: 58%; sólido branco; PF: 143°C; **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ : 8,35 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,08 – 6,90 (m, 4H), 4,12 – 3,95 (m, 4H), 1,95 – 1,73 (m, 4H), 1,63 – 1,21 (m, 22H), 1,03 – 0,85 (m, 6H). **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)** δ : 168,99, 160,15, 159,42, 157,12, 147,47, 144,14, 143,38, 132,28, 131,06, 128,11, 128,06, 127,48, 127,07, 122,35, 115,22, 115,08, 68,57, 68,28, 31,88, 31,82, 29,53, 29,40, 29,36 (2C), 29,33 (2C), 29,32 (2C), 29,24 (2C), 29,23 (2C), 26,08, 22,65, 22,64, 14,03. **IV (KBr) ν (cm^{-1})**: 2933, 2852, 1745, 1602, 1463, 1199, 1145, 825, 655. **HRMS (ESI)**: calculado para: $C_{34}H_{39}NNaO_4S$ $[M - C_4H_9]Na^+$: 580,2497 m/z ; encontrado: 580,2495 m/z .

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Reinitzer, F. *Monatsh. Chem.* **1888**, 9, 941. (b) Renitzer, F. *Liq. Cryst.* **1989**, 5, 7.
2. Lehmann, O. *Phys. Chem.* **1889**, 4, 462.
4. (a) Brown, G.H.; Wolken, J. J. *Liquid Crystals and Biological Structures*. Academic Press, N. York, 1979. (b) Burducea, G. *Rom. Rep. Phys.* **2004**, 66.
7. Geerts, Y. H.; Pisula, W.; Sergeyev, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1902.
8. (a) Na, Z.; Yu, J.; Domercq, B.; Jones, S. C.; Barlow, S.; Kippelen, B.; Marder, S. R.; *J. Mat. Chem.* **2009**, 19, 6688. (b) Gupta, S. K.; Raghunathan, V. A.; Kumar, S. *New J. Chem.* **2009**, 33, 112.
9. Friedel, G. *Ann. De Physique*, **1922**, 18, 273.
10. (a) Singh, S. *Liquid Crystals Fundamentals*, Word Scientific Publishing, 2002. (b) Demus, D.; Richter, L. *Textures of Liquid Crystals*, Weinheim, VHC, 1978.
12. Davies, D. T. *Aromatic Hetrocyclic Chemistry*, Ed. Oxford Science Publications, London, **1992**, pp 10.
13. A. Adams, N. De Kimpe, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2299.
14. Brechb, J.; Moine, F.; M. Klaey, M. Nenniger-Tosato, N. Hurni, F. Sporkert, C. Giroud, M.-C. Broillet, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, 110, 4762.
15. Lin, Z.; Antemano, R. R.; Hughen, R. W.; Tianero, M. D. B.; Peraud, O., Haygood, M. G.; Concepcion, G. P.; Olivera, B. M.; Light, A.; Schmidt, E. W. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 1922.
16. Ino, A.; Murabayashi, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1897.
17. Hays, S. J.; Rice, M. J.; Ortwine, D. F.; Johnson, G.; Schwarz, R. D.; Boyd, D. K.; Copeland, L. F.; Vartanian, M. G.; Boxer, P. A. *J. Pharm. Sci.* **1994**, 83, 1425.
18. Das, J.; M., R.; Lin, J.; Liu, C.; Doweiko, A. M.; DeFex, H. F.; Fang, Q.; Pang, S.; Pitt, S.; Shen, D. R.; Schieven, G. L.; Barrish, J. C.; Wityak, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2587.
19. Shelke, S. H.; Mhaske, P. C.; Nandave, M.; Narkhade, S.; Walhekar, N. M.; Bobade, V. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6373.
20. Seleem, M. N.; Cushman, M.; Alajlouni, R. A.; Soofi, M.; Ghafoor, A.; Mayhoub, A. S.; Mohammad, H. *J. Med. Chem.* **2014**, dx.doi.org/10.1021/jm401905m.
21. Kannan, T.; Thakur, P. K.; Makam, P. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2014**, 52, 138.

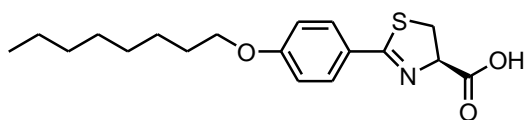
22. (a) Roy, B.; de, N.; Majumdar, K. C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*(46), 1456 (b) Chen, C. J.; Wu, Y. C. Sheu, H. S.; Lee, G. H.; Lai, C. K. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 114. (c) Tschierske, C.; Shanker, G. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8635. (d) Ha, S. T.; Koh, T. M.; Lee, S. L.; Yeap, G. Y. Lin, H. C.; Ong, S. T. *Liq. Cryst.* **2010**, *37*(5), 547.
23. Gaumont, A. C.; Gulea, M.; Levillain, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1371-1401.
24. Seed, A.J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 2046-2069.
25. (a) Wuest, F.; Wuest, M.; Marshall, A.; Way, J.; Kaur, J.; Sharma, S. K.; Tietz, O. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8052. (b) Haydon, D.J.; Czaplowski, L.G.; Srivastava, A.; Yadav, A.; Singh, M.; Pitt, G. R. W.; Nayal, Y. N.; Nayal, N.; Mitchell, J. P.; Mahajan, A.; MacLeod, L.; Macdonald, R.; Lancett, P.; Kumar, D.; Gavade, M.; Davies, D. T.; Collins, I.; Chauhan, P. K.; Bennett, J. M.; Baker, N.; Stokes, N. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 353.
26. (a) Nagel, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4740. (b) Bondi, A. *J. Phys. Chem.*, **1964**, *68*, 441.
27. Hird, M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 2070.
28. Tschierske, C.; Govindaswamy, S. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8635.
29. Lehmann, M. Seltmann, J.; Auer, A. A.; Prochnow, E.; Benedikt, U. *J. Mat. Chem.* **2009**, *19*, 1978.
30. Ha, S. -T.; Koh, T. -M.; lee, S. -L.; Yeap, G. -Y.; Lin, H. -C.; Ong, S. -T. *Liquid Crystals*, **2010**, *37*, 547,
31. Tian, W.; Yu, Z.; Guan, C.; Yan, Z. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5788.
32. Hara, S.; Hasegawa, C.; Fukuhara, T. *Synthesis*, **2007**, 1528.
33. Carmi, R.; Carmelie, S.; Levy, E.; Gough, F. J. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1200.
34. Elliot, G. T; Kelly, K. F.; Bonna, R. L.; Wardlaw, T. R.; Burns, E. R. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1988**, *21*, 233.
35. Miller, D. D.; Dalton, J. T.; Chen, J.; Ross, C. R.; Wang, Z.; Li, C. -M.; Lu, Y. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1701.
36. Loughlin, W. A.; Knevitt, S. A.; Hosking, R. E.; Marshall, R. L. *Austr. J. Chem.* **2000**, *53*, 457.
37. (a) Pattabiramaran, V. R.; Vijaya, R.; Bode, J. W. *Nature*, **2011**, *480* (7378), 471. (b) Allen, C. L.; Williams, J. M. J.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3405. (c) Joulie, M.; Lassen, K. M.; *ARKIVOC*, **2010**, *8*, 189. (d) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827.

38. Bandichhor, R.; Bhattacharya, A.; Koilkonda, P.; Veeramalla, R.; Kolla, N.; Kondaiah, G. C. M.; Mylavarapu, R. K. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 1065.
39. Yamamoto, H. J.; Ishihara, k.; Ohara, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196.
40. Marcelli, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6840.
41. Tang, P. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 262.
42. Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, *17*, 522.
43. Mahadevan, K. M.; Harishkumar, H. N.; Masagalli, J. N.; Srinivasa, H. T. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2013**, *570*, 20.
44. Kang, S.; Thisayukta, J.; Takezoe, H.; Watanabe, J. *Liq. Cryst.* **2004**, *31*, 1323.
45. Mettout, B. *Phys. Rev. E*, **2007**, *75*, 011706. DOI: 10.1103/PhysRevE.75.011706
46. Yu, Y. B.; Chen, H. L.; Wang, L. Y. Chen, X. Z.; Fu, B. *Macromol.* **2009**, *14*, 4858.
47. Knight, D.W.; Pattenden, G.; Rippon, D.E. *Synlett*, **1990**, 36.
48. Meyers, A. I.; Tavares, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2481.
49. Williams, D. R.; Lowder, P. D.; Gu, Y. G.; Brooks, D. A. *Tetrahedron. Lett.* **1997**, *38(3)*, 331.
50. Graham, T. H.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3614.
51. Li, Z.; Xu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6838.
52. Krafft, M. P.; Riess, J. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1714.
53. Dark, M. L.; Moore, M. H.; Shenoy, D. K.; Shashidhar, R. *Liq. Cryst.* **2006**, *33*, 67.
54. Cowling, S. J.; Hall, A. W.; Goodby, J. W. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 9031.
55. (a) Mori, A. Takeshita, H.; Kida, K.; Uchida, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8635. (b) Kida, K.; Mori, A.; Takeshida, H. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1991**, *199*, 387.
56. Mori, A.; uno, K.; Takeshita, H.; Takematsu, S. *Liq. Cryst.* **2005**, *32*, 107.
57. (a) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Wollenweber, M.; McManis, J. S.; Algee, S. E.; Ratliff-Thompson, K. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1575. (b) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; McManis, J. S.; McCosar, B. H.; Weimar, W. R.; Brittenham, G. M.; Smith, R. E. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2432. (c) Bergeron, R. J.; Jan Wiegand, J.; McManis, J. S.; Bussenius, J.; Smith, R. E.; Weimar, W. R. *J. Med.*

- Chem.* **2003**, *46*, 1470. (d) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Bharti, N.; McManis, J. *S. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7090.
58. Zamri, A.; Abdallah, M. A. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 249.
61. (a) Shtukenberg, A. G.; Punin, Y. O.; Gunn, E.; Kahr, B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*(3), 1805-1838. (b) Para estudo pioneiro, ver: Keith, H. D.; Padden, J. J. *J. Appl. Phys.* , **1963**, *34*(8), 2409-2421.
62. Novak, Z.; Nemes, P.; Kotschy, A. *Org. Lett.*, **2004**, *6*(26), 4917-4920.
63. Wang, X.; Liu, R.; Wu, M.; Wang, Z.; Huang, Y. *Polymer*, **2009**, *50*, 5824.
64. Kölbel, M.; Beyersdorff, T.; Cheng, X. H.; Tschierske, C.; Kain, J.; Diele, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6809.
65. Kajitani, T.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Kishikawa, K.; *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 3449.
66. (a) Vera, F.; Tejedor, M. R.; Romero, P.; Barbera, J.; Ros, M. B.; Serrano, J.L.; Sierra, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1873. (b) Park, S. J.; Hwang, S. H.; Kim, N.; Kuo, S. W.; Kim, H. Y.; Park, S. K.; Kim, Y. j.; Changwoon, N.; Lee, J. H.; Jeong, K. U. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 13499. (c) Vera, F.; Barbera, J.; Romero, P.; Serrano, J. L.; Ros, M. B.; Sierra, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4910.
67. Serrano, J. L.; Sierra, T.; Gonzalez, Y.; Bolm, C.; Weickhardt, K.; Magnus, A.; Moll, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8312.
68. Afonin, A. V.; Ushakov, I. A.; Vashchenko, A. V.; Kondrashov, E. V.; Rulev, A. Y. *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48*, 661.
69. Diekering, I. *Texture of Liquid Crystals* WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim pp 91-97, 2003.
71. (a) Seed, A. J.; Toyone, K. J.; Goodby, J. W.; *J. Mater. Chem.* **1995**, *5*, 653. (b) Matharu, A. S.; Karadov, P. B.; Cowling, S. J.; Hedge, G.; Konitov, L. *Liq. Cryst.* **2011**, *38*, 207.
72. Tariq, M.; Hameed, S.; Bechtold, I. V.; Bortoluzzi, A. J.; Merlo, A. A. *J. Mat. Chem.* **2013**, *1*, 5583.
73. (a) Imrie, C. T.; Luckhurst, G. R.; in *Handbook of Liquid Crystals*, ed. (b) D. Demus, J. W. Goodby, G. W. Gray, H. W. Spiess and V. Vill, Wiley-VCH, Weinheim, pp 801-833, 1998; (c) Imrie, C. T.; Henderson, P. A.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 2096.

74. (a) N.; Giesselmann, F.; *Phys. Rev. E* **2008**, *78*, 062701; (b) Roberts, J.; Kapernaum, N.; Song, Q.; Nonnemacher, D.; Ayub, K.; Giesselmann, F.; Lemieux, R. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 364; (c) Roberts, J. C.; Kapernaum, N.; Giesselmann, F.; Lemieux, R. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13842; (d) Chattham, N.; Zhu, C.; Cheng, X.; Limtrakul, J.; Tschierske, C.; Maclennan, J. E.; Clark, N. A.; *Soft Matter*, **2011**, *7*, 9978; (e) Hentrich, F.; Tschierske, C.; Siegmund Diele, S.; Saue, C.; *J. Mater. Chem.* **1994**, *4*, 1547.
75. Van Houtem, M. H. J. C.; Benaskar, F.; Fitié, C. F.; Martin-Rapún, R.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5898.
76. (a) Lemal, D. M.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1 (b) Goodman, L.; Gu, H.; Pophristic, V. *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, 1223.
77. Bolm C, Legros J, Paih JL, Zani L. *Chem Rev* **2004**; *104*, 6217;
78. Sueki S, Okamoto C, Shimizu I, Seto K, Furukawa Y. *Bull Chem Soc Jpn*, **2010**, *83*, 385.
79. Amarengo, W. L. F. and Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, fifth edition, Bodmin UK, Butterworth-Heinemann, **2003**.
80. (a) Frey, W.; Laschat, S.; Bitschies, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*(10), 3014. (b) De, S.; Askwal, V. K. Ramakrishnan, S. *Langmuir*, **2010**, *26*(23), 17882.
81. Fischer, G. M. Krondahl, M. I.; Schnetmann, I. G.; Daltrozzo, E.; Zumbusch, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*(19), 4857.
82. Puterova, Z.; Romiszewski, j.; Mieczowski, J.; Gorecka, E. *Tetrahedron*, **2012**, *68*(39), 8172.

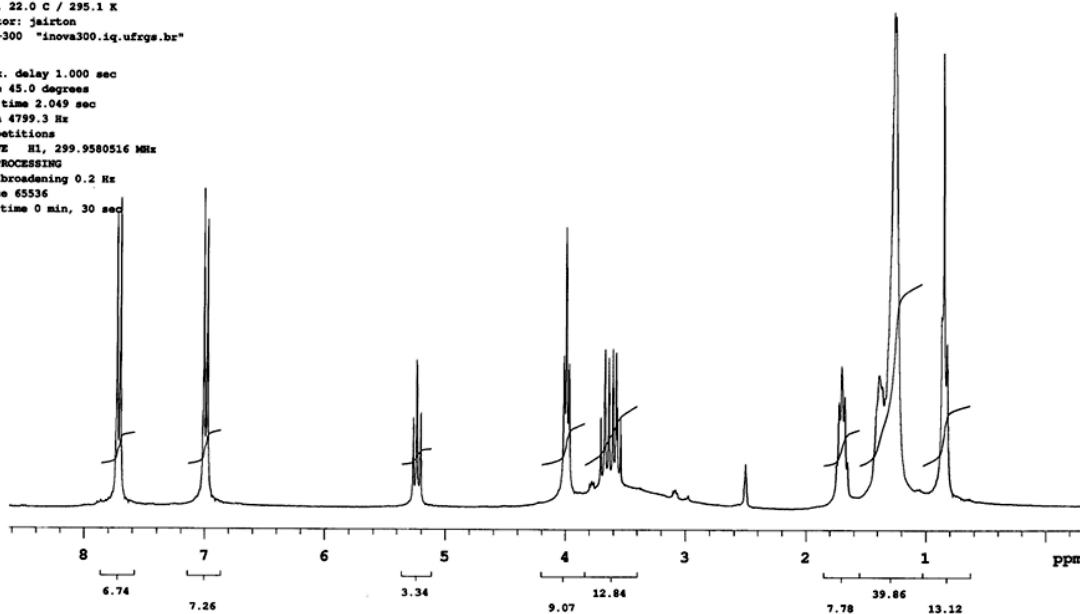
9. ANEXOS



JMS 042

File: Proton
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: dmsc
 Temp. 22.0 C / 295.1 K
 Operator: jairton
 INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.049 sec
 Width 4799.3 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9580516 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 65536
 Total time 0 min, 30 sec

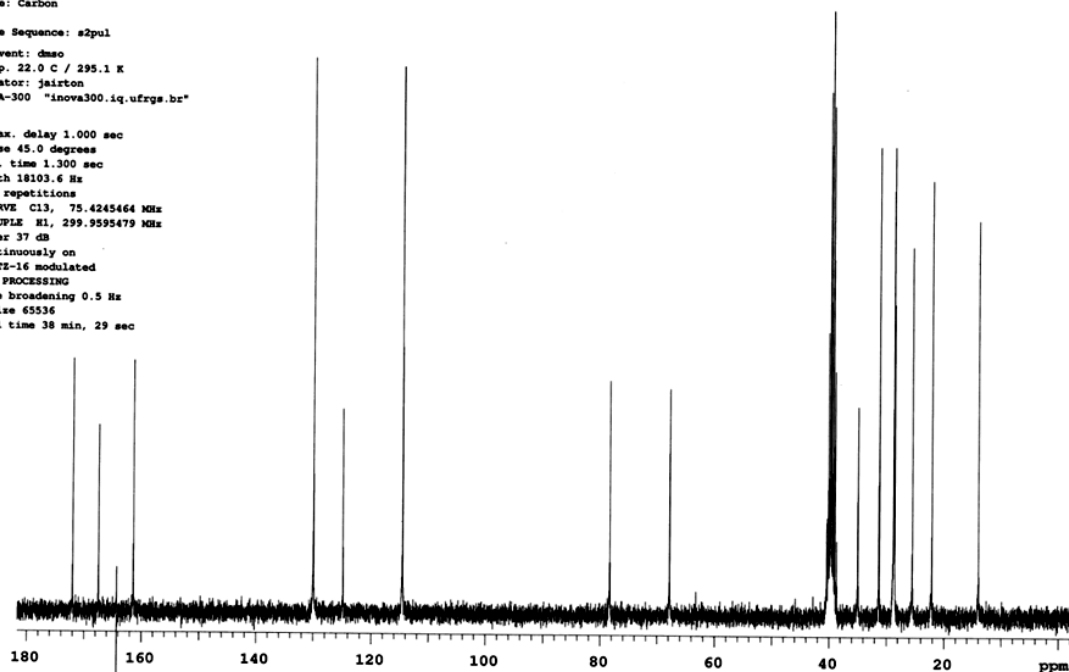


Espectro de RMN ¹H do composto **62** em DMSO-d₆ a 300 MHz

JMS 042

File: Carbon
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: dmsc
 Temp. 22.0 C / 295.1 K
 Operator: jairton
 INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.300 sec
 Width 18103.6 Hz
 768 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4245464 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9595479 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 38 min, 29 sec



Espectro de RMN ¹³C do composto **62** em DMSO-d₆ a 75,5 MHz

JMS 043

File: Proton

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: dmsc

Temp: 20.0 C / 293.1 K

Operator: jailton

INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.049 sec

Width 4799.3 Hz

16 repetitions

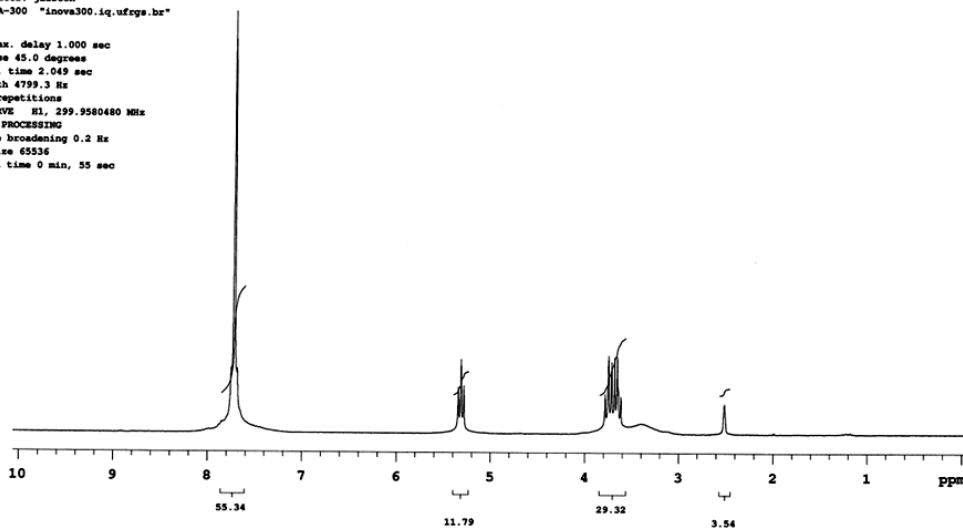
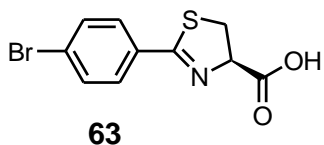
OBSERVE H1, 299.9580480 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

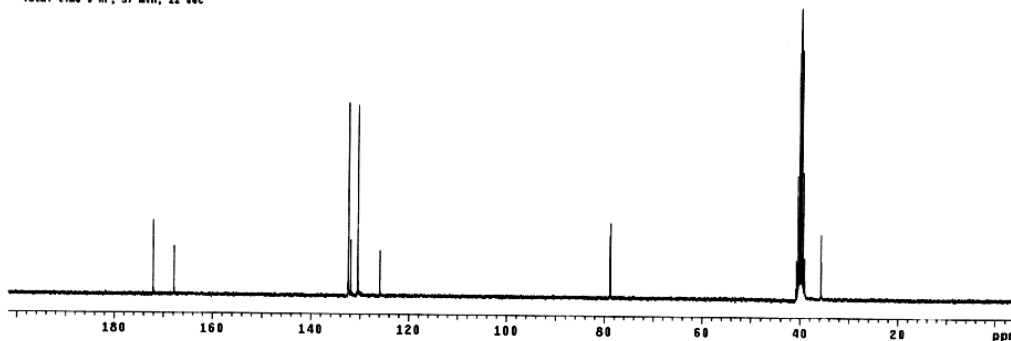
FT size 65536

Total time 0 min, 55 sec

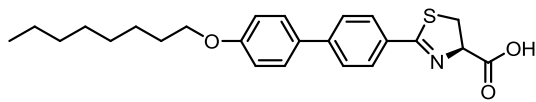


Espectro de RMN ^1H do composto **63** em DMSO- d_6 a 300 MHz

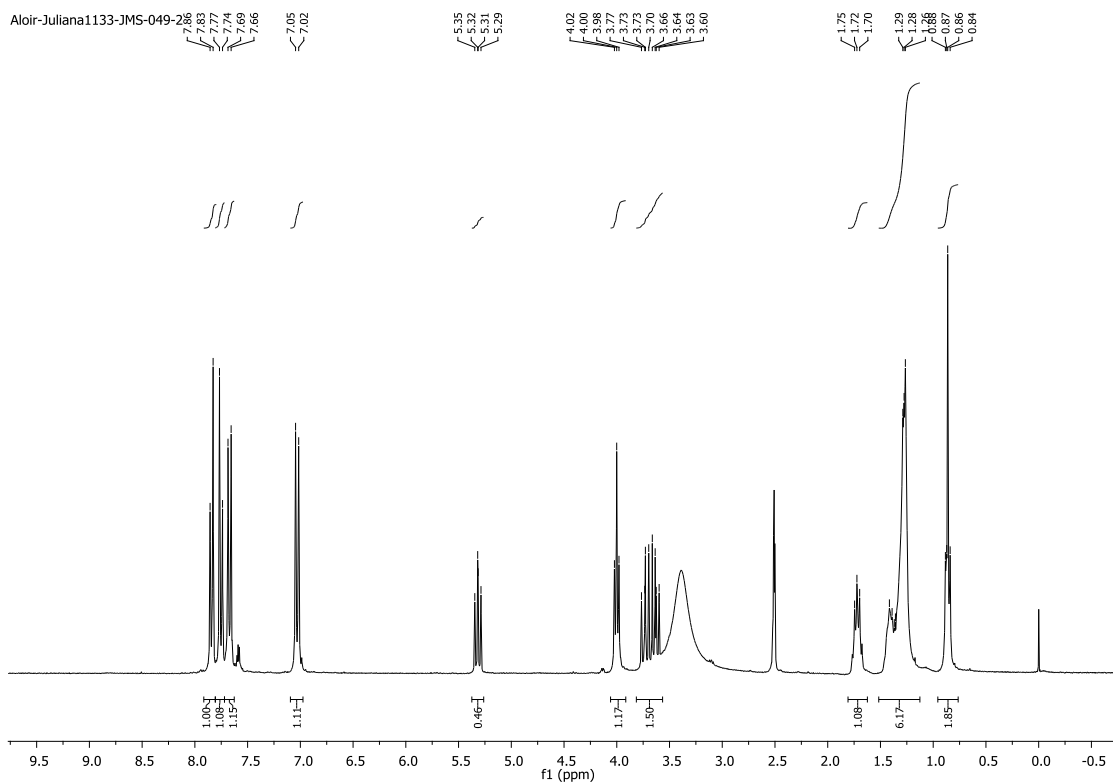
File: exp
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: dmsc
Temp: 22.0 C / 295.1 K
Operator: paulo
VNMRS-300 "vnmrs.iq.ufrgs.br"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.203 sec
Width 3815.8 Hz
2394 repetitions
OBSERVE C13, 75.4358775 MHz
DECOUPLE H1, 300.8051487 MHz
Power 36 dB
Continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 9 hr, 37 min, 22 sec



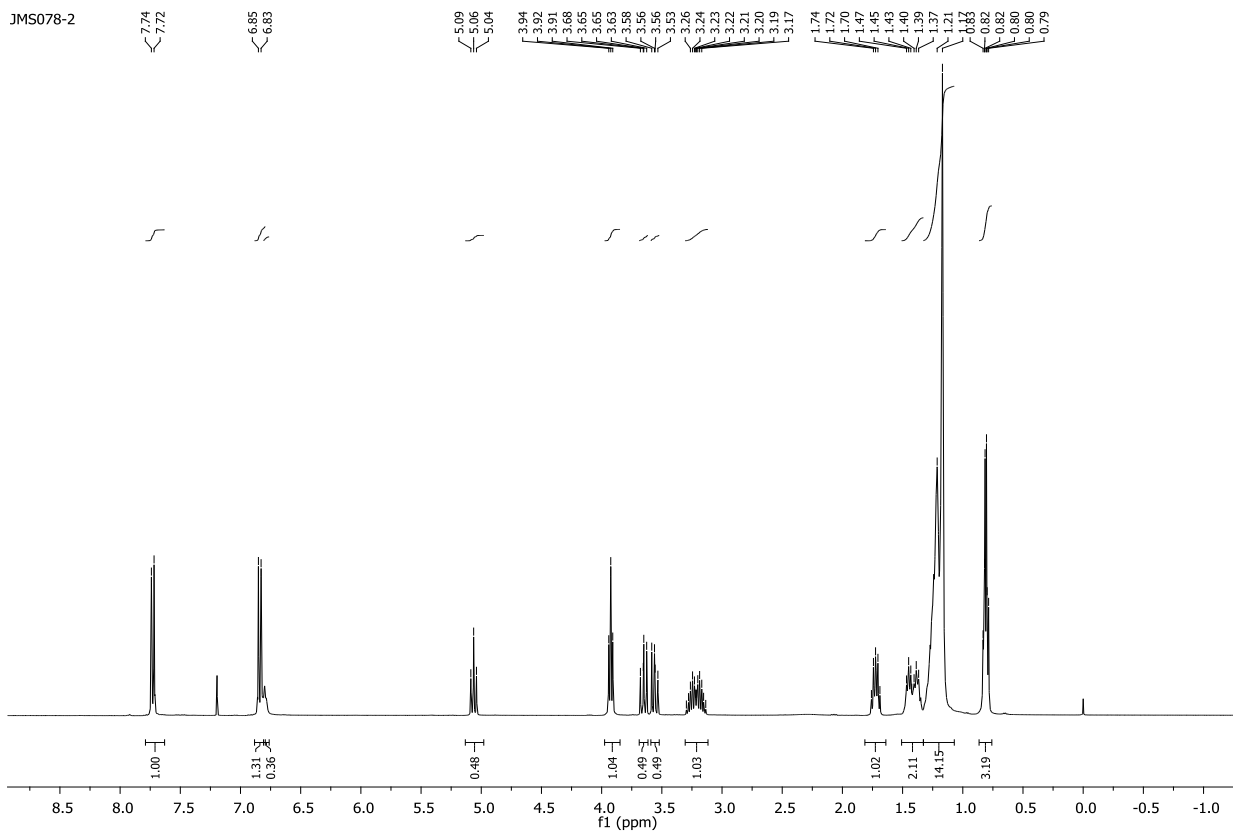
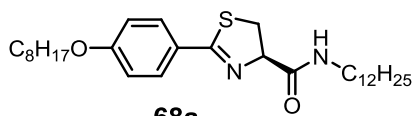
Espectro de RMN ^{13}C do composto **63** em DMSO- d_6 a 75,5 MHz



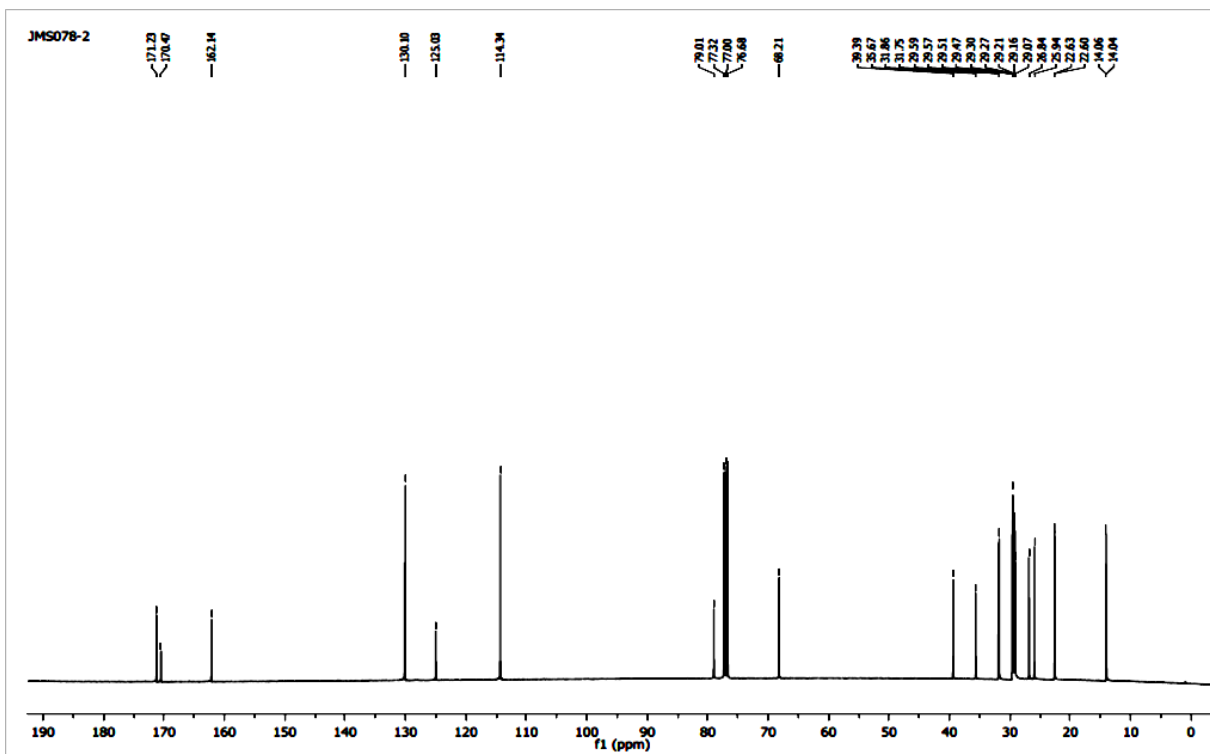
64



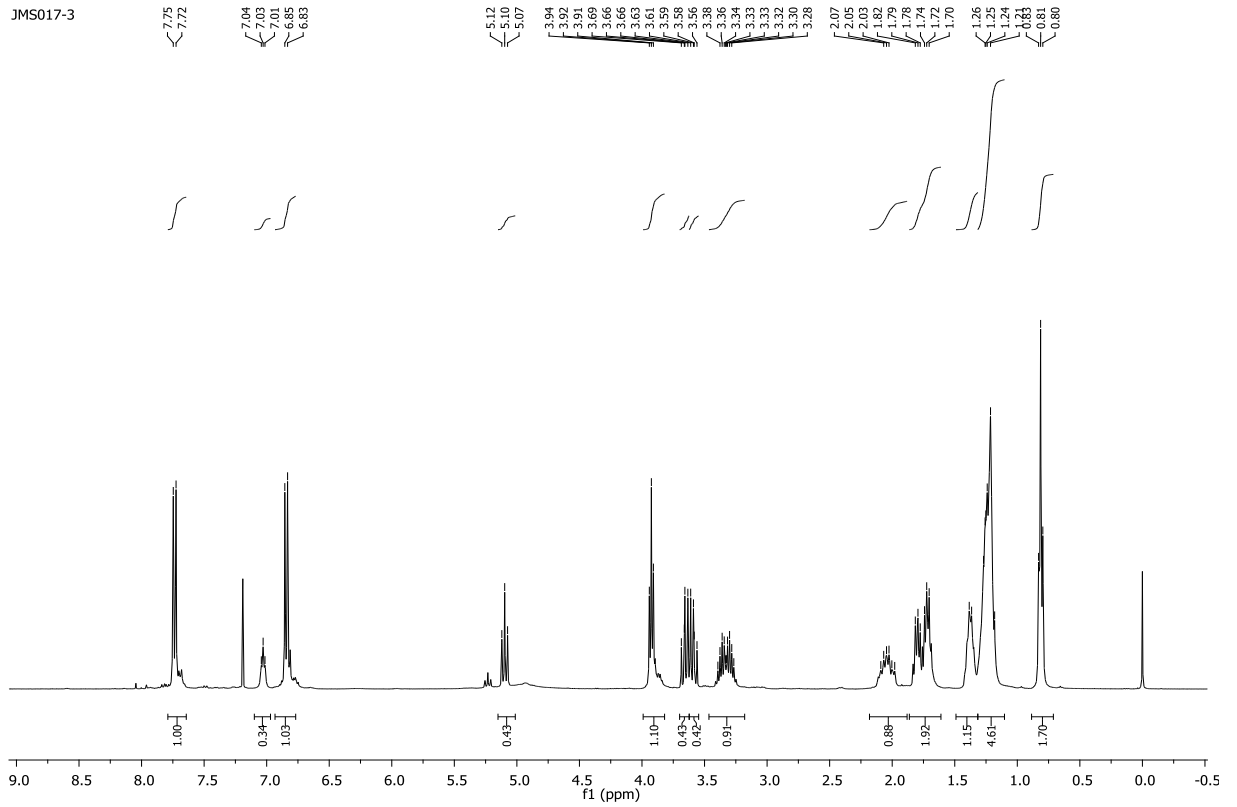
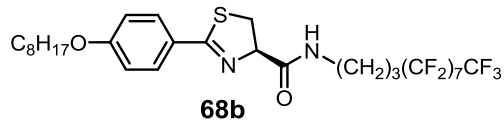
Espectro de RMN ^1H do composto **64** em $\text{DMSO } d_6$ a 300 MHz



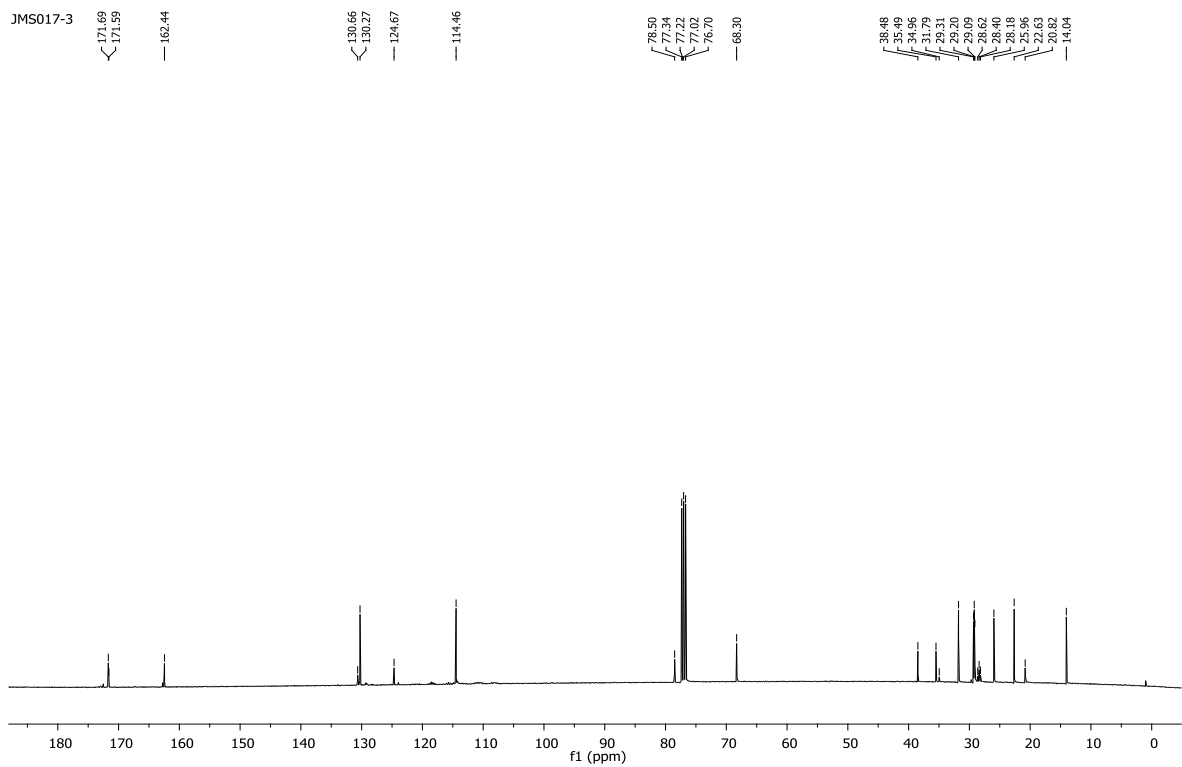
Espectro de RMN ^1H do composto **68a** em CDCl_3 a 400 MHz



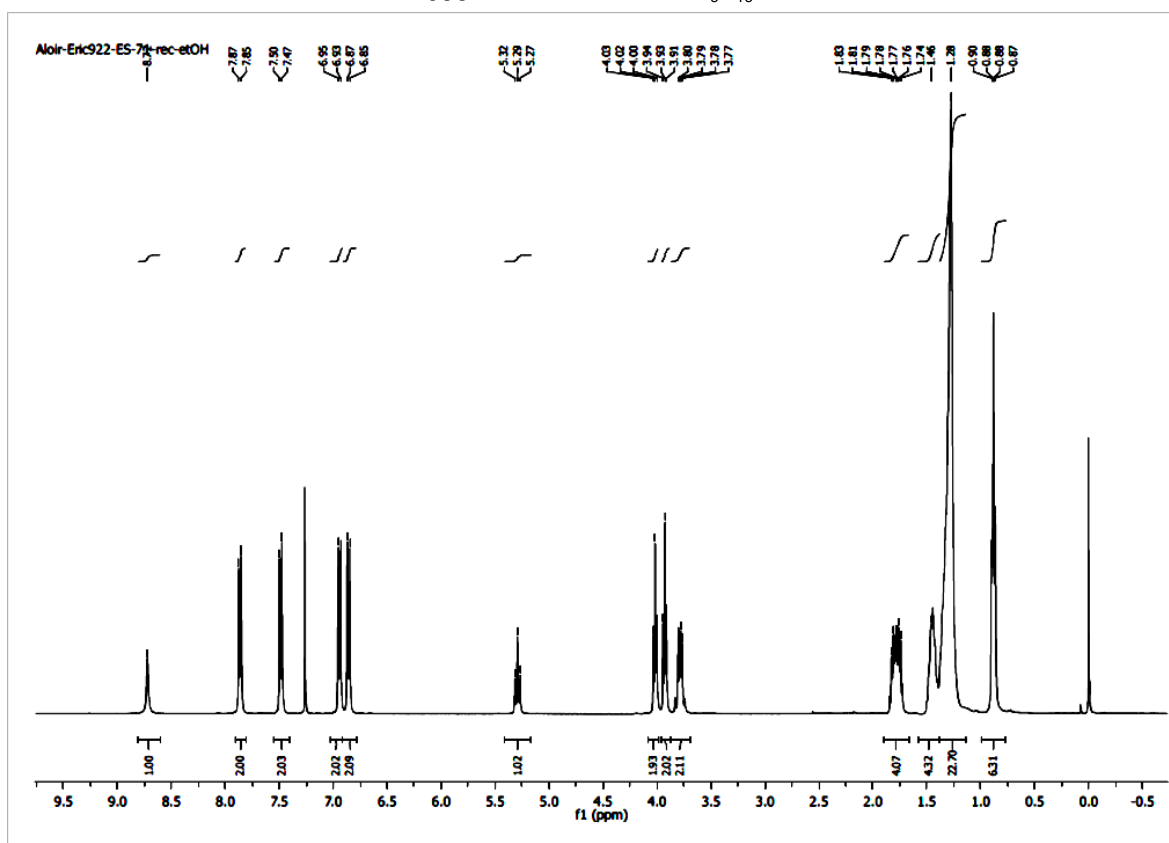
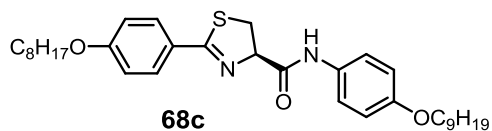
Espectro de RMN ^{13}C do composto **68a** em CDCl_3 a 100 MHz



Espectro de RMN ^1H do composto **68b** em CDCl_3 a 400 MHz



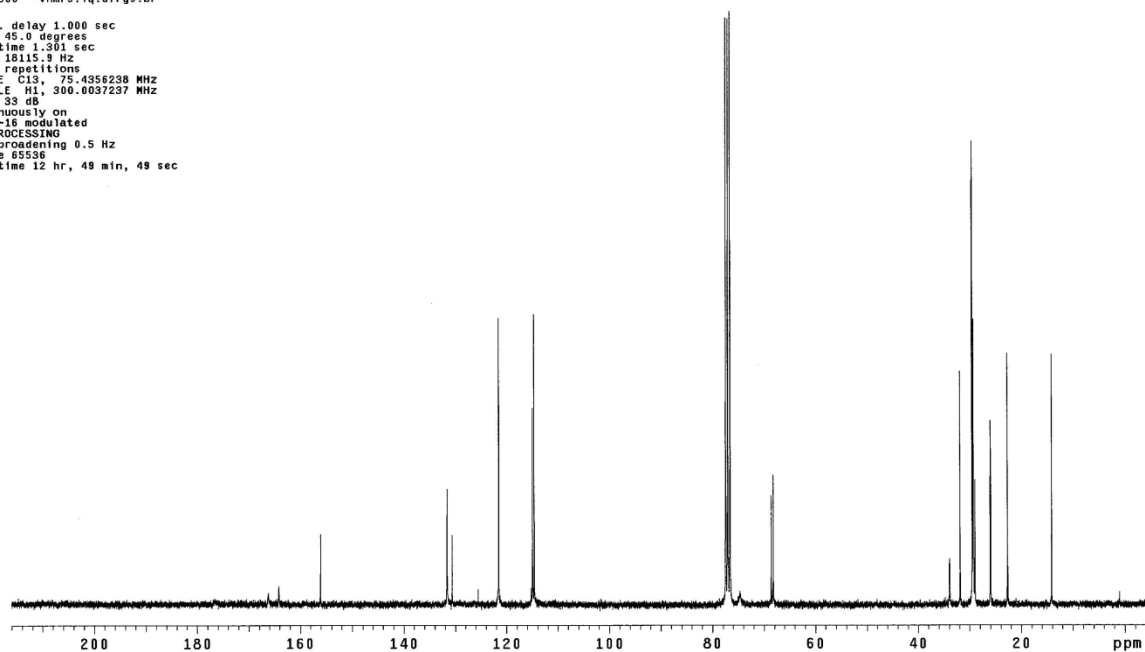
Espectro de RMN ^{13}C do composto **68b** em CDCl_3 a 100 MHz



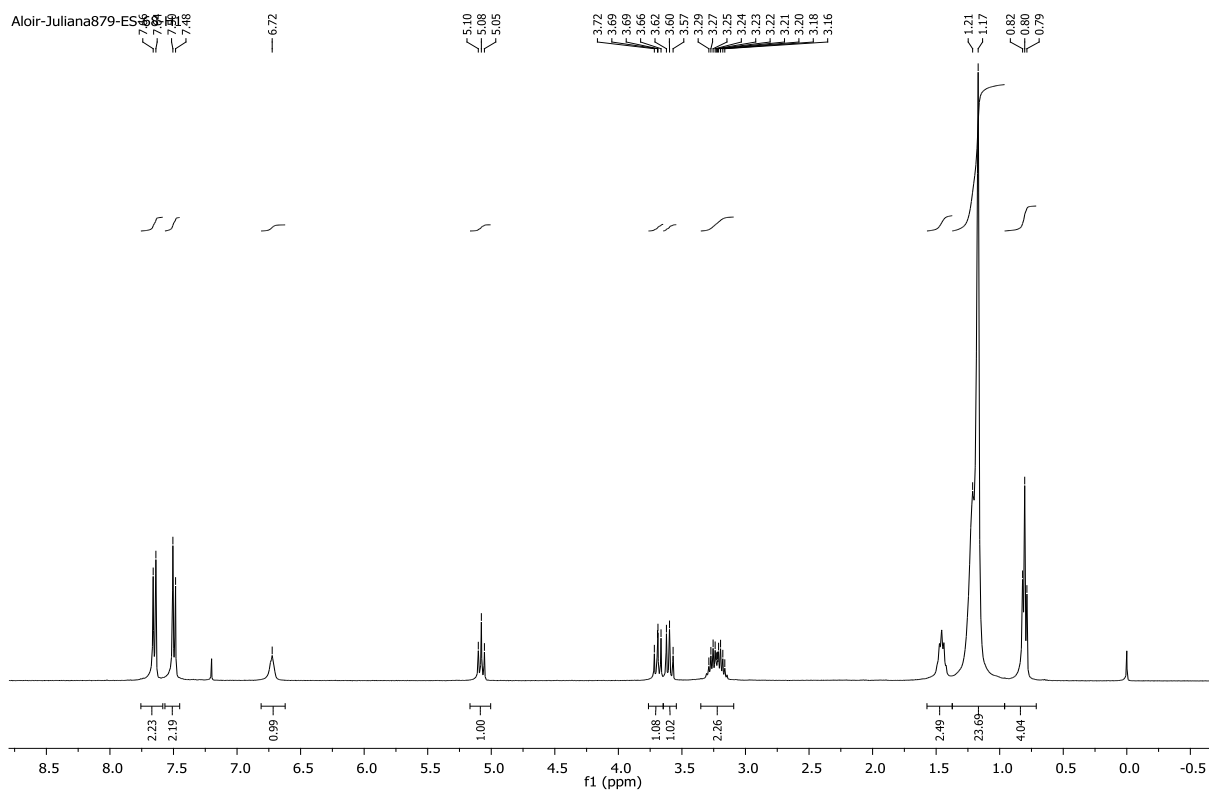
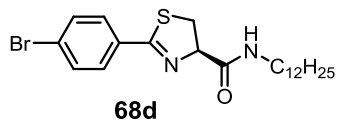
Espectro de RMN ^1H do composto **68c** em CDCl_3 a 400 MHz

File: exp
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: cdc13
Temp: 20.0 C / 293.1 K
Operator: joyce
VNMR5-300 "vnmrs.iq.ufrgs.br"

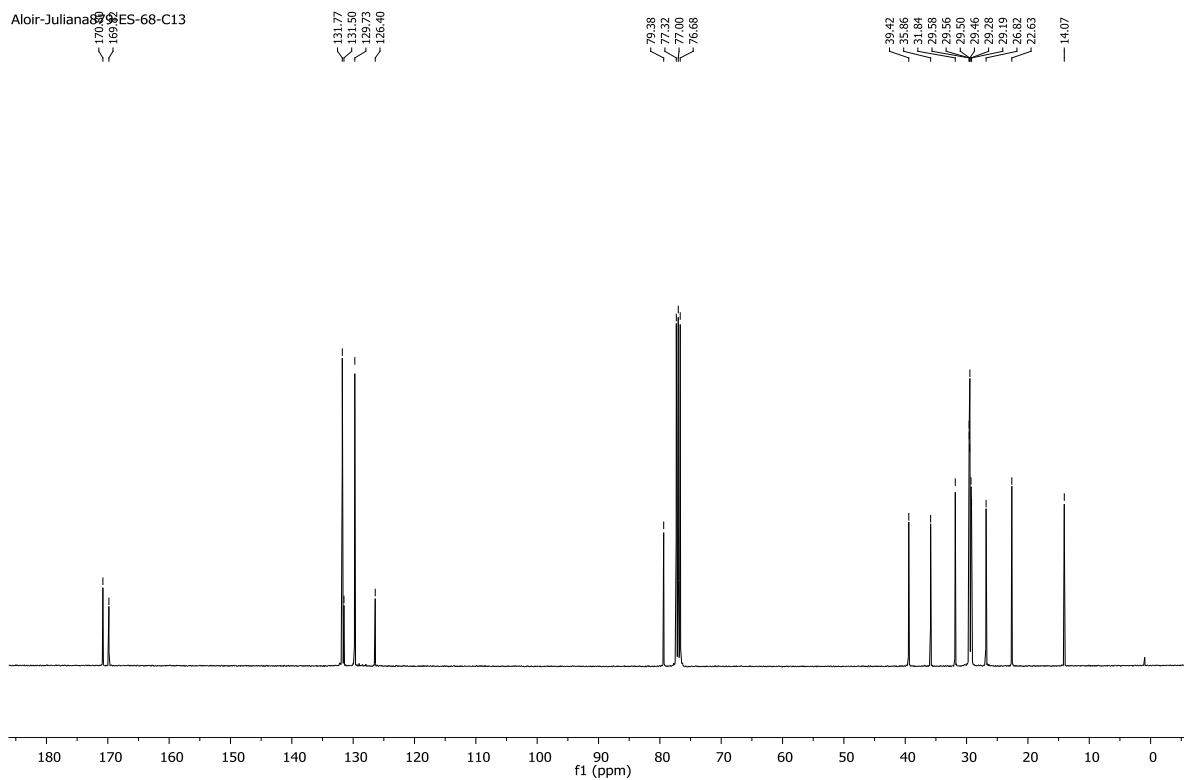
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.501 sec
Width 18115.9 Hz
20000 repetitions
OBSERVE c13, 75.4356238 MHz
DECOUPLE H1, 300.0037237 MHz
Power 33 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 12 hr, 49 min, 49 sec



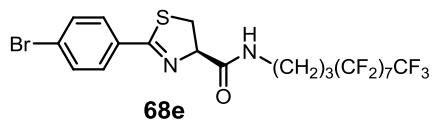
Espectro de RMN ^{13}C do composto **68b** em CDCl_3 a 75,5 MHz



Espectro de RMN ^1H do composto **68d** em CDCl_3 a 400 MHz

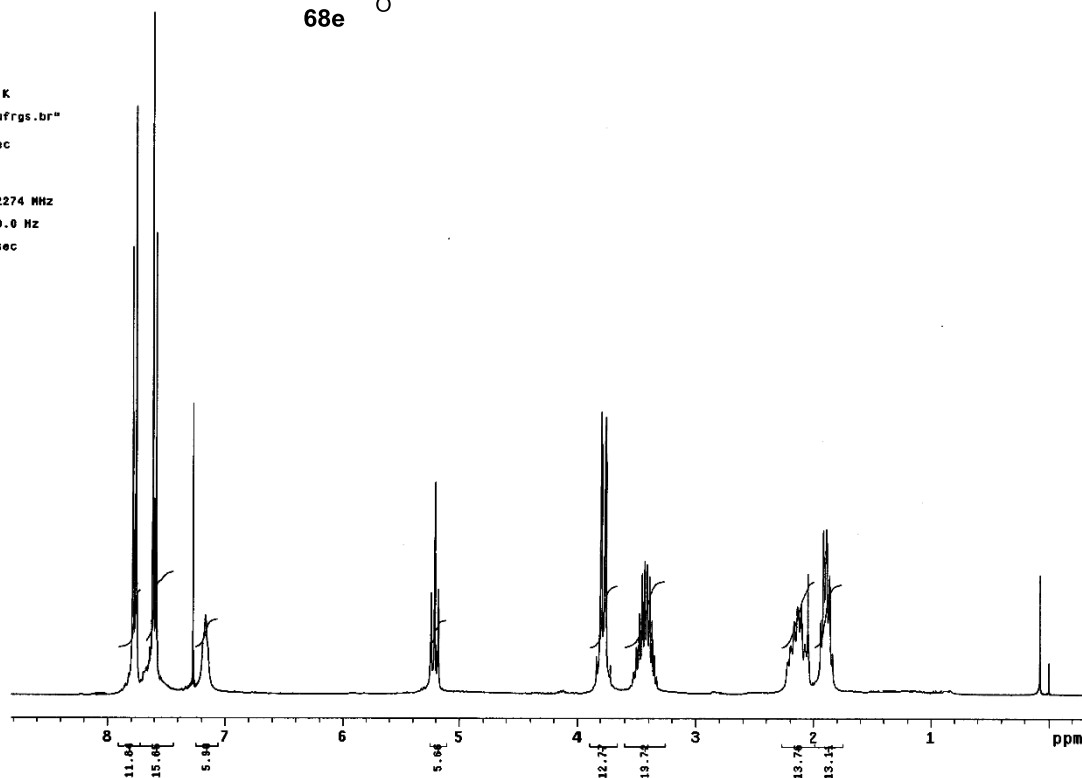


Espectro de RMN ^{13}C do composto **68d** em CDCl_3 a 100 MHz



File: exp
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: cdc13
 Temp. 20.0 C / 293.1 K
 Operator: Joyce
 VNMRS-300 "vnmrs.iq.ufrgs.br"

 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.040 sec
 Width 6807.7 Hz
 S2 repetitions
 OBSERVE H1, 300.002274 MHz
 DATA PROCESSING
 Resol. enhancement -0.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 min, 44 sec



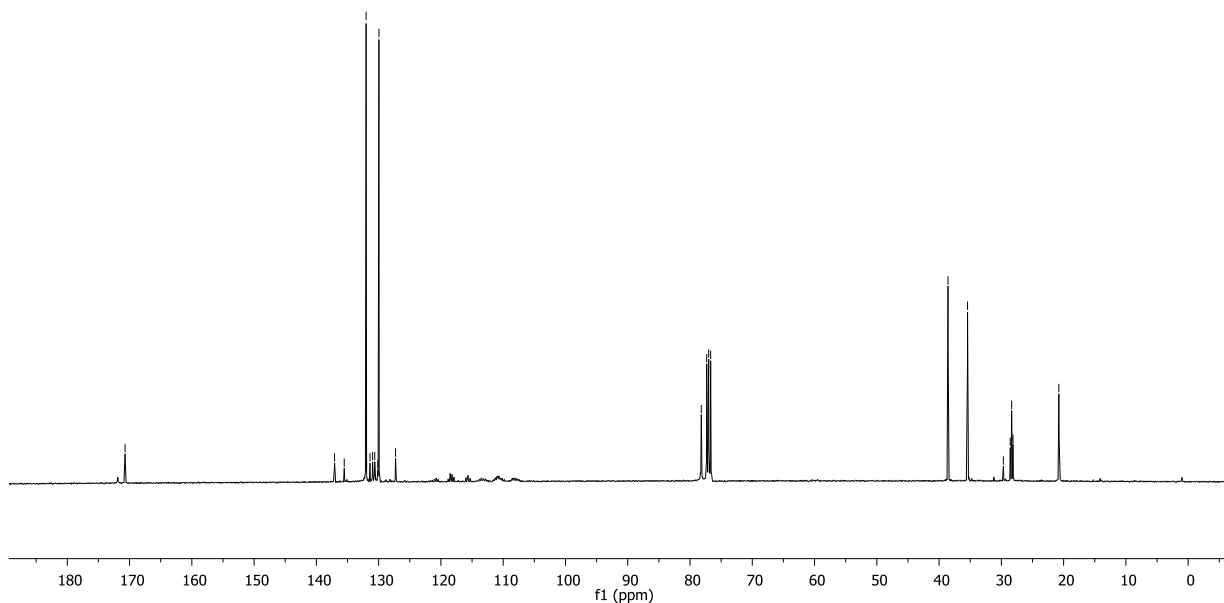
Espectro de RMN ¹H do composto **68e** em CDCl₃ a 300 MHz

Juliana JMS067
 Juliana JMS06 C

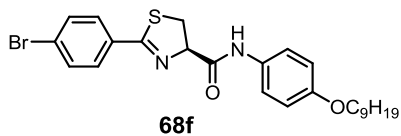
137.08
 135.53
 132.02
 131.96
 131.39
 130.97
 130.62
 130.13
 129.96
 127.29

78.19
 77.32
 77.20
 77.00
 76.80
 76.68

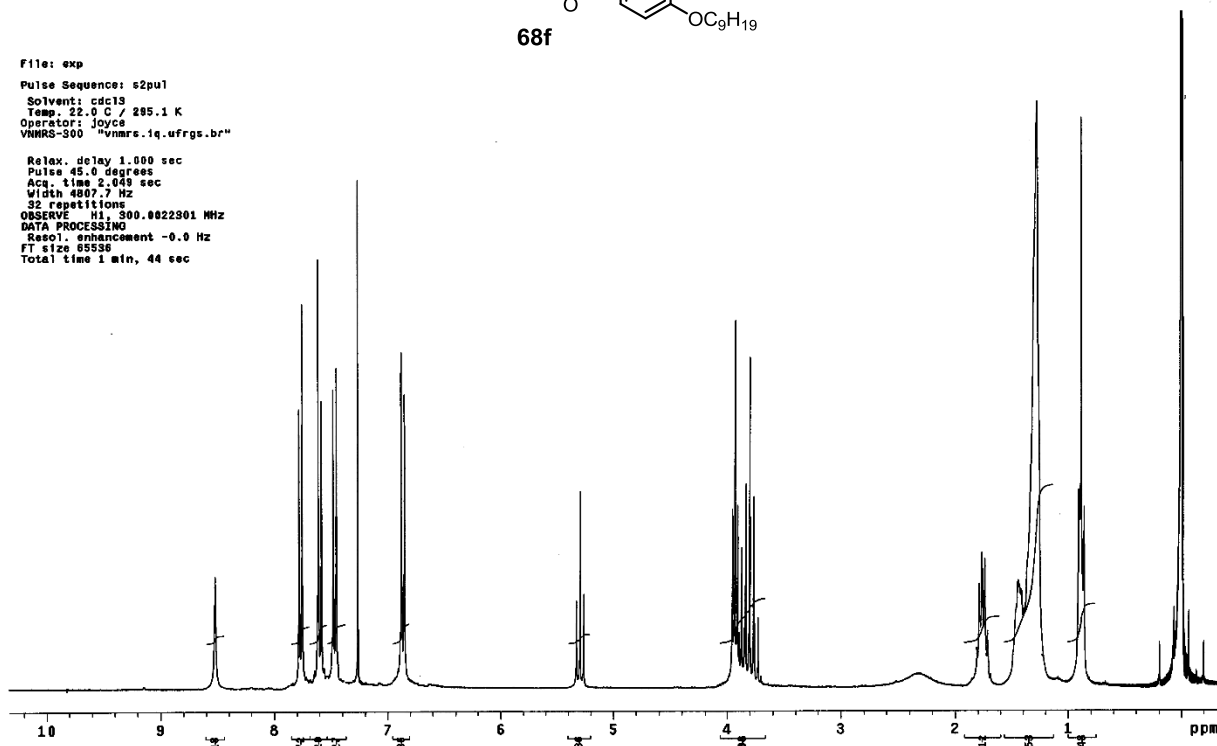
38.57
 35.43
 29.68
 28.57
 28.35
 28.13
 20.77



Espectro de RMN ¹³C do composto **68e** em CDCl₃ a 100 MHz



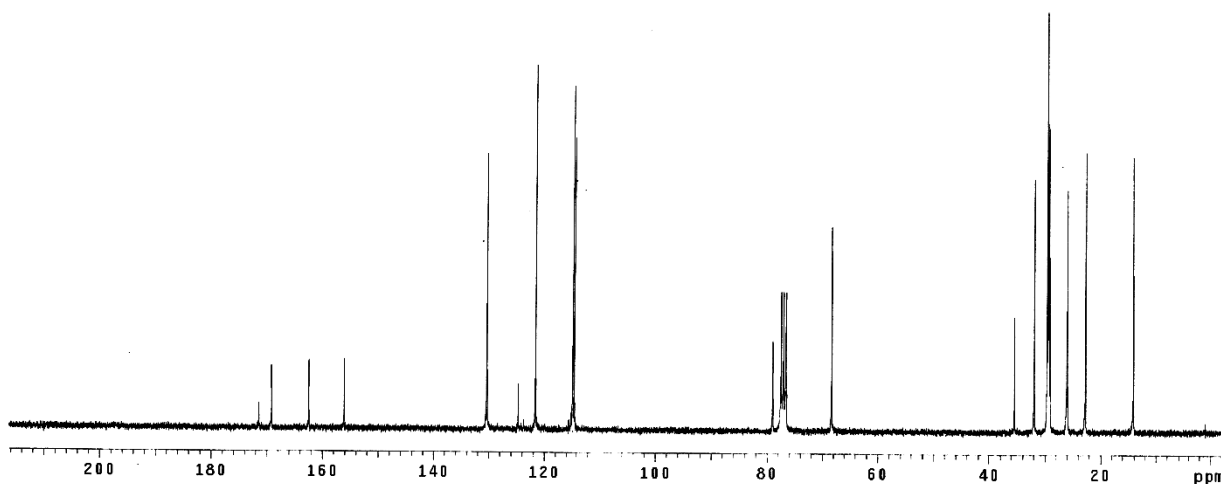
File: exp
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: cdcl3
 Temp: 22.0 C / 285.1 K
 Operator: Joyce
 VNMR-300 "vnmrc.iq.ufrgs.br"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.049 sec
 Width 4807.7 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0022301 MHz
 DATA PROCESSING
 Resol. enhancement -0.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 min, 44 sec



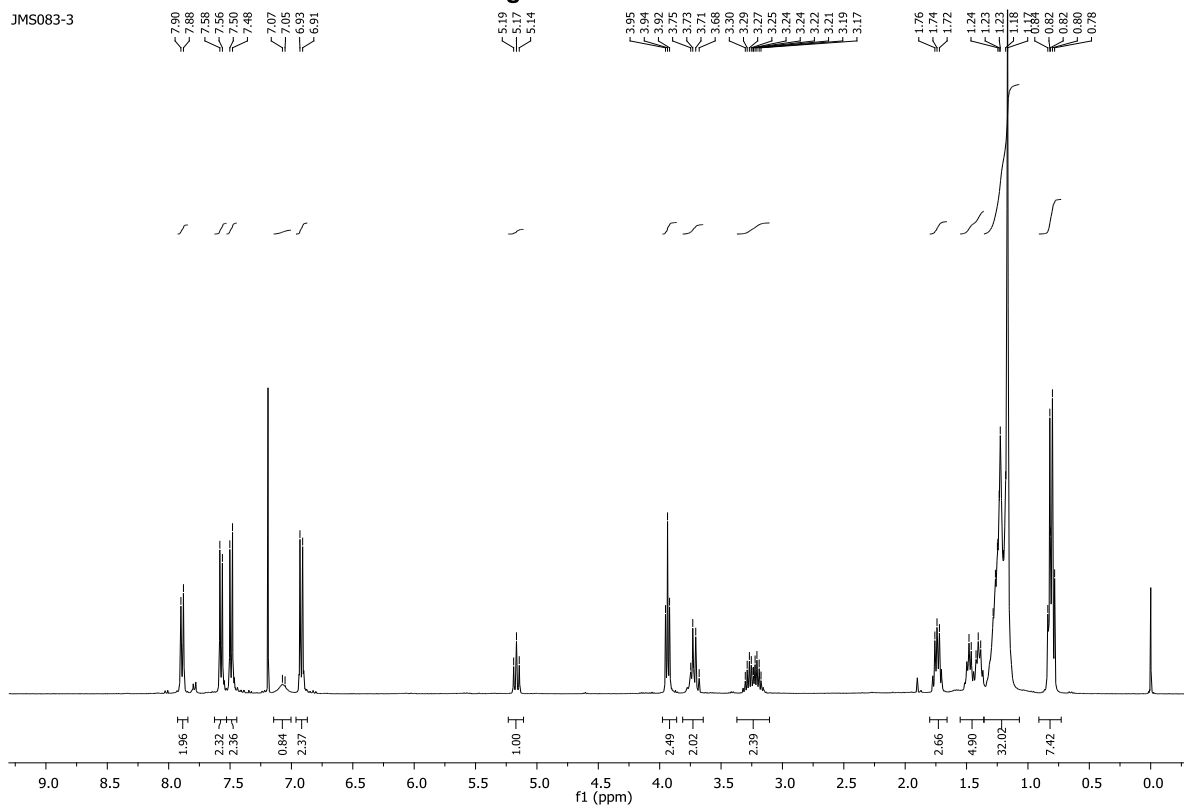
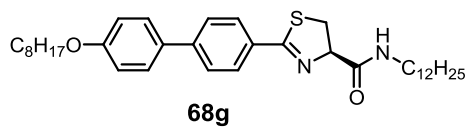
68f

Espectro de RMN ¹H do composto **68f** em CDCl₃ a 300 MHz

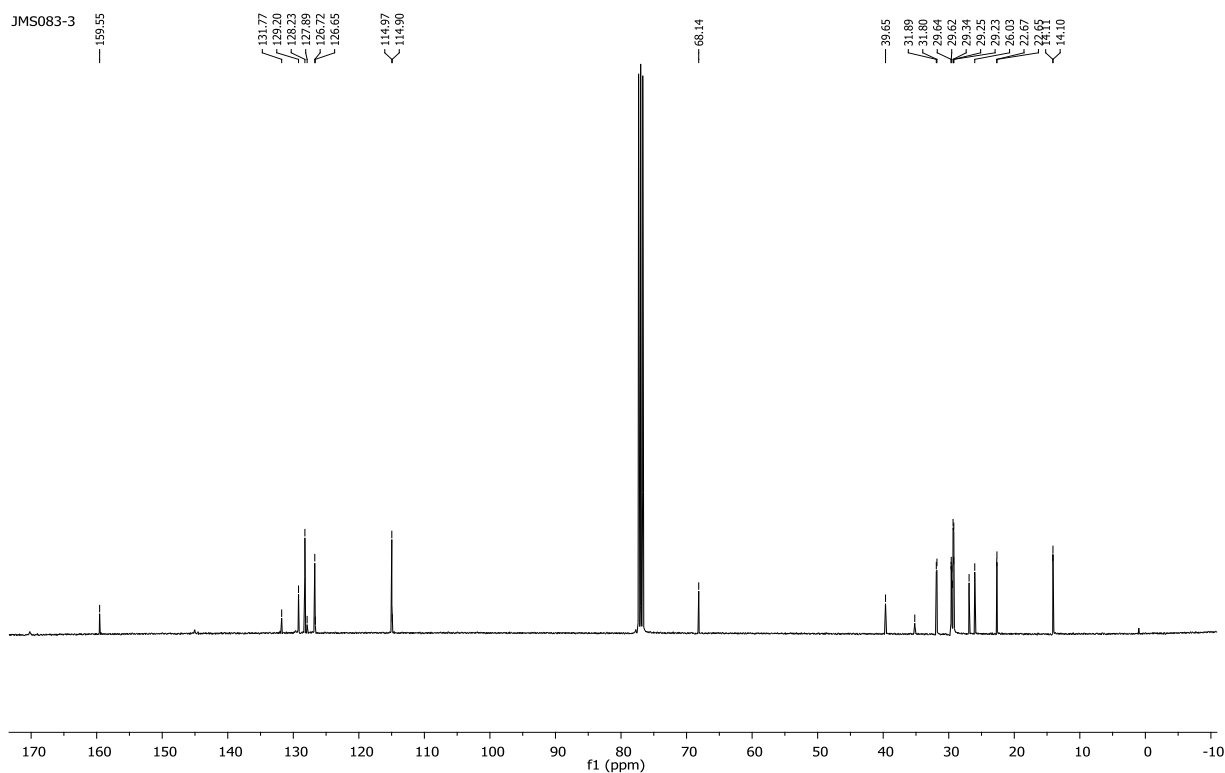
File: exp
 Pulse Sequence:
 Solvent: cdcl3
 Temp: 22.0 C /
 Operator: joyce
 VNMR-300 "vnm"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.301 sec
 Width 18115.9 Hz
 12608 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4356231 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0037237 MHz
 Power 33 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 12 hr, 49 min, 49 sec



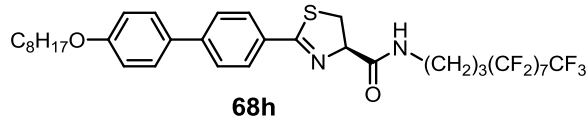
Espectro de RMN ¹³C do composto **68f** em CDCl₃ a 75,5 MHz



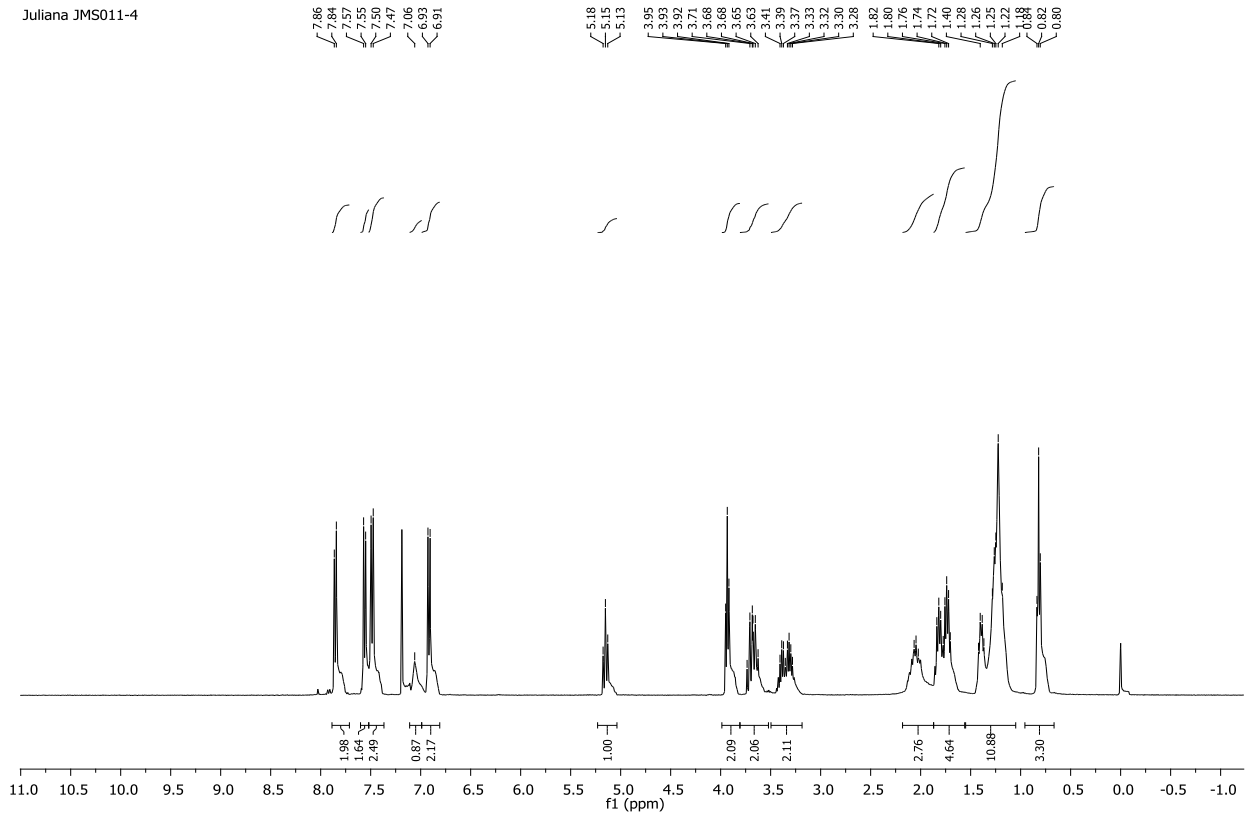
Espectro de RMN ^1H do composto **68g** em CDCl_3 a 400 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **68g** em CDCl_3 a 100 MHz

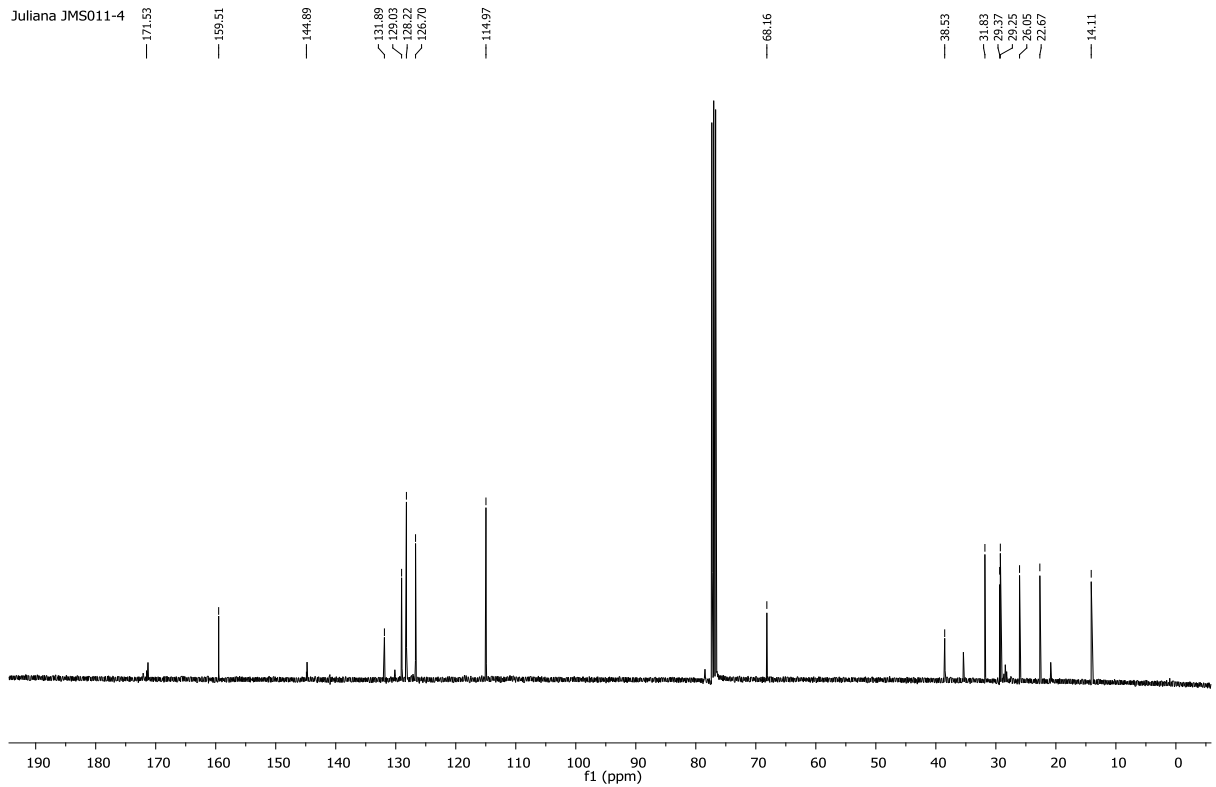


Juliana JMS011-4

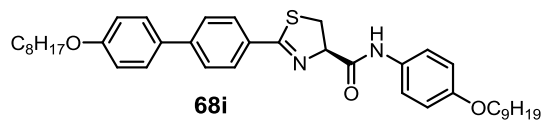


Espectro de RMN ¹H do composto **68h** em CDCl₃ a 400 MHz

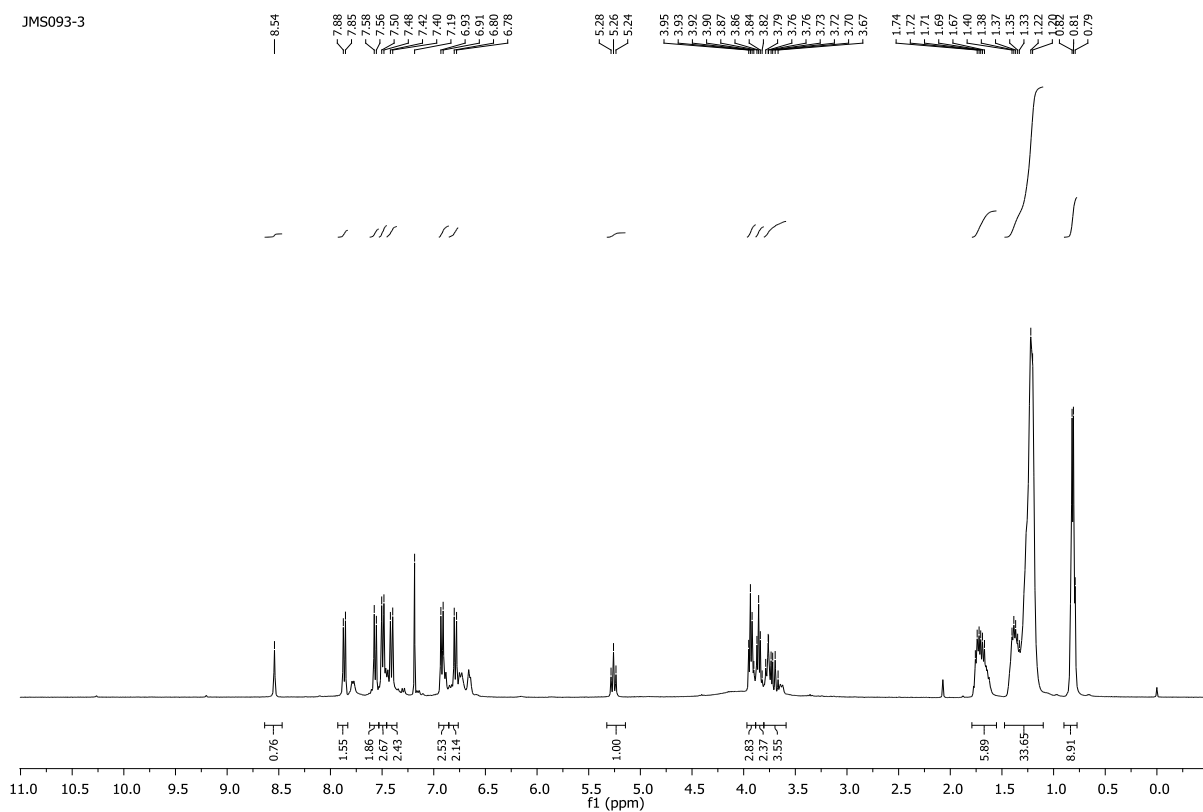
Juliana JMS011-4



Espectro de RMN ¹³C do composto **68h** em CDCl₃ a 100 MHz

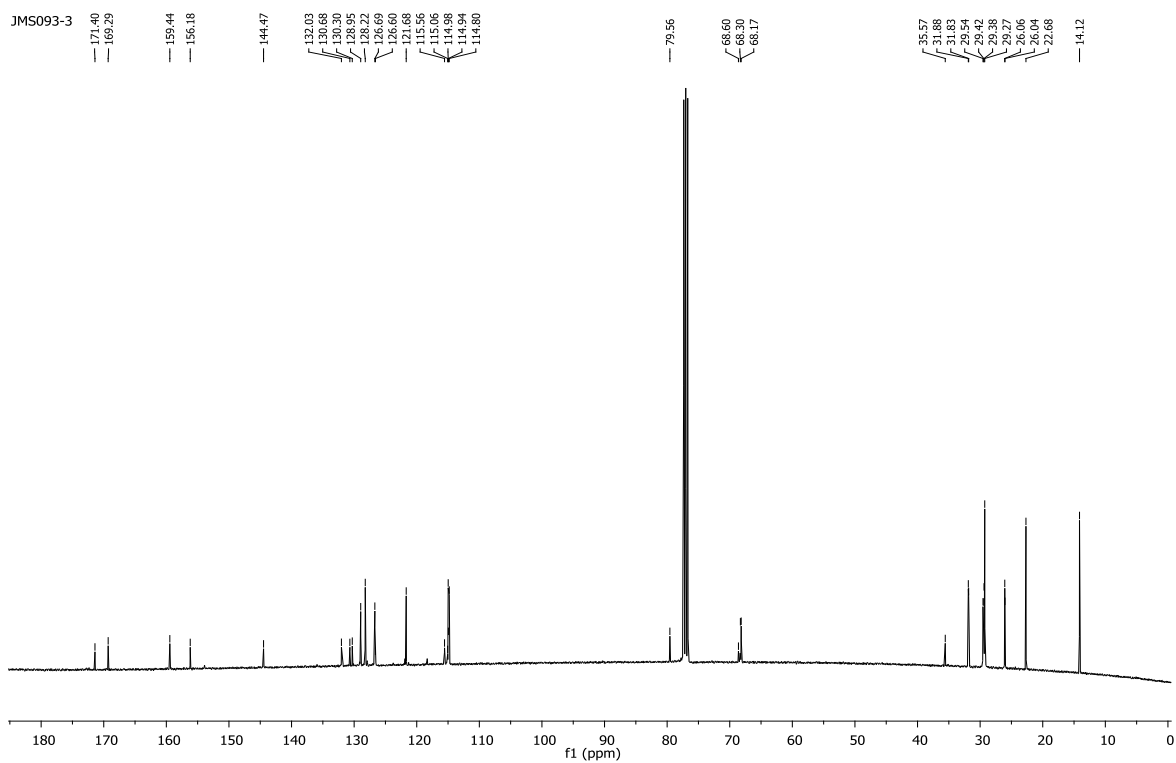


JMS093-3

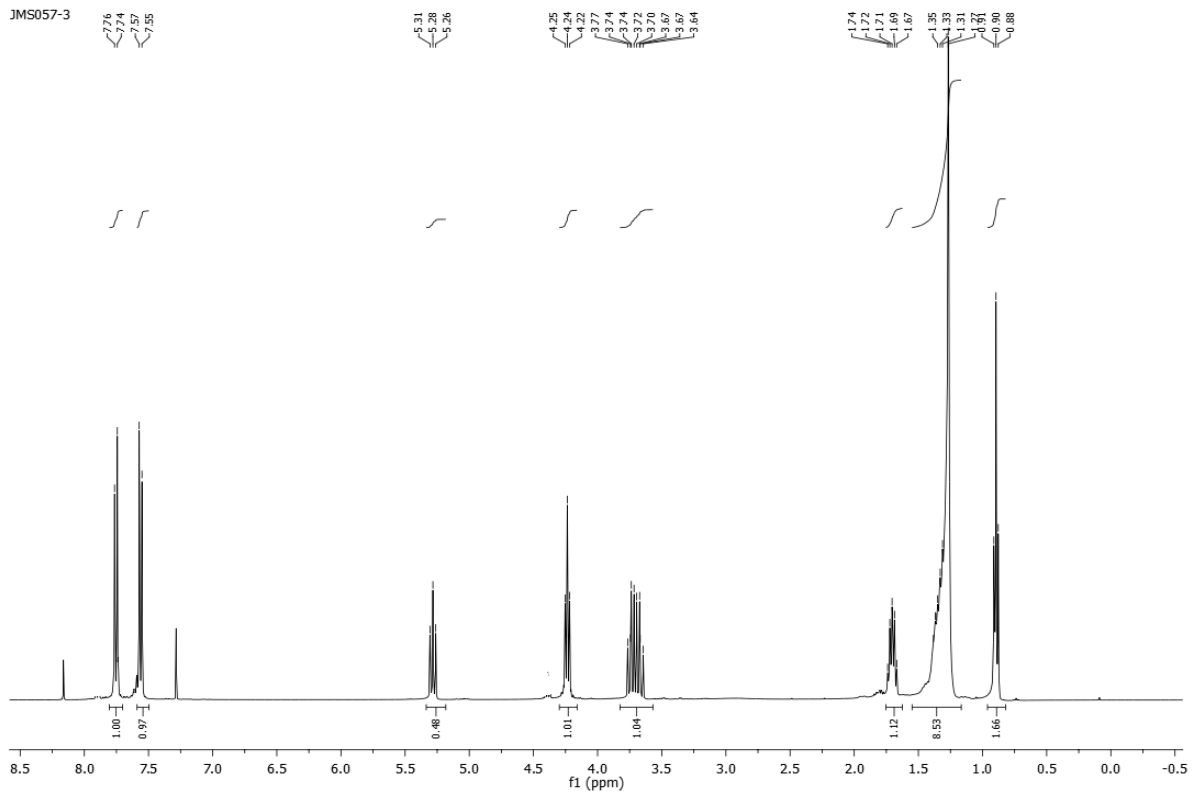
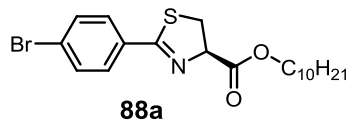


Espectro de RMN ^1H do composto **68i** em CDCl_3 a 400 MHz

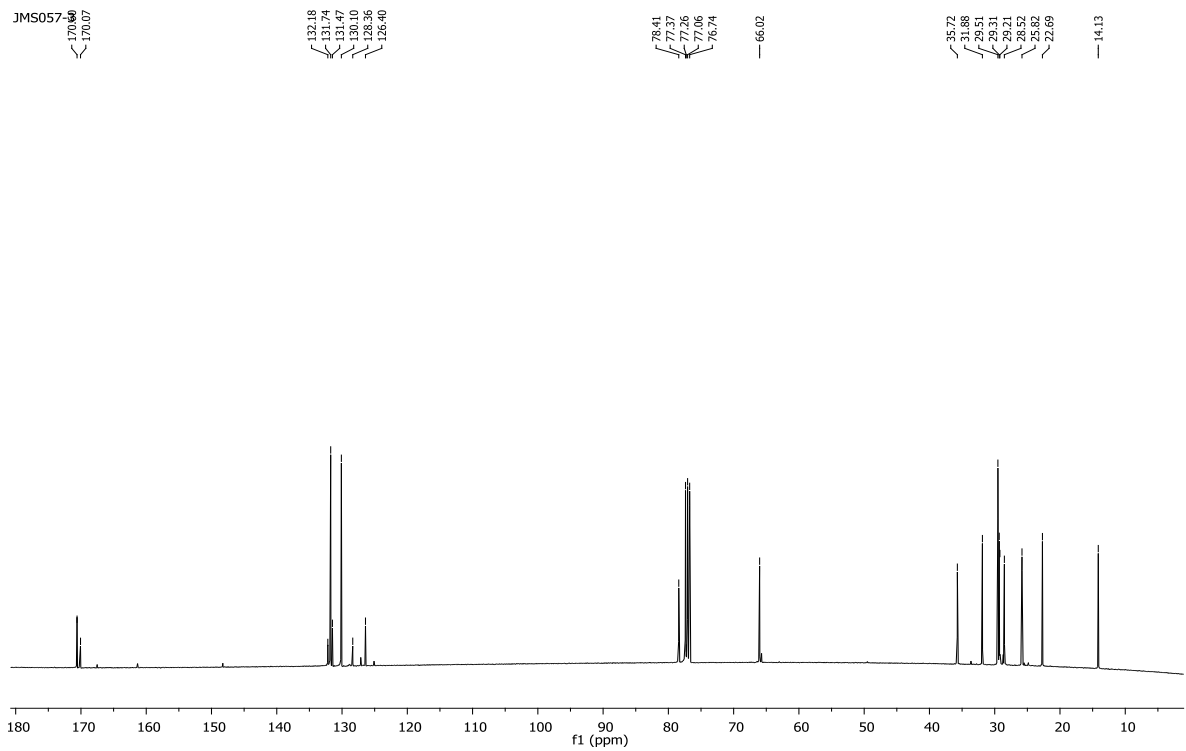
JMS093-3



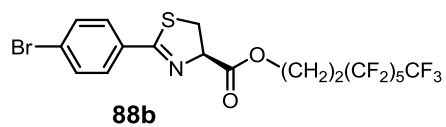
Espectro de RMN ^{13}C do composto **68i** em CDCl_3 a 100 MHz



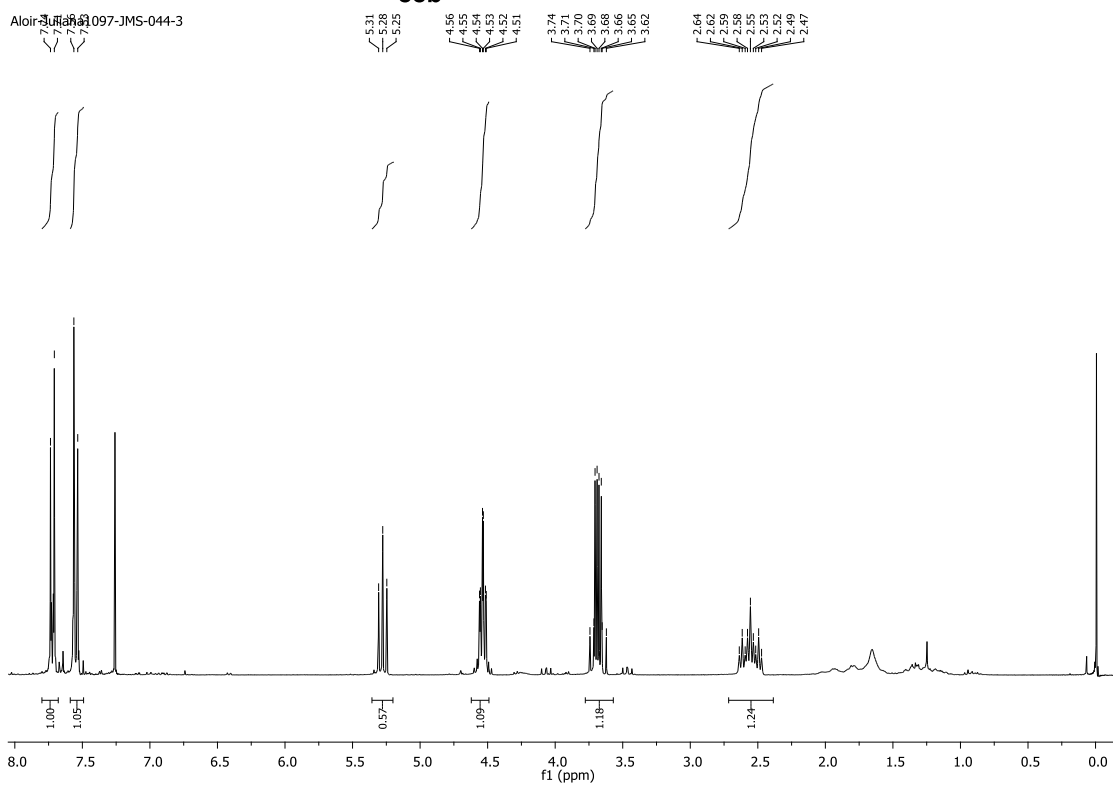
Espectro de RMN ^1H do composto **88a** em CDCl_3 a 400 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **88a** em CDCl_3 a 100 MHz

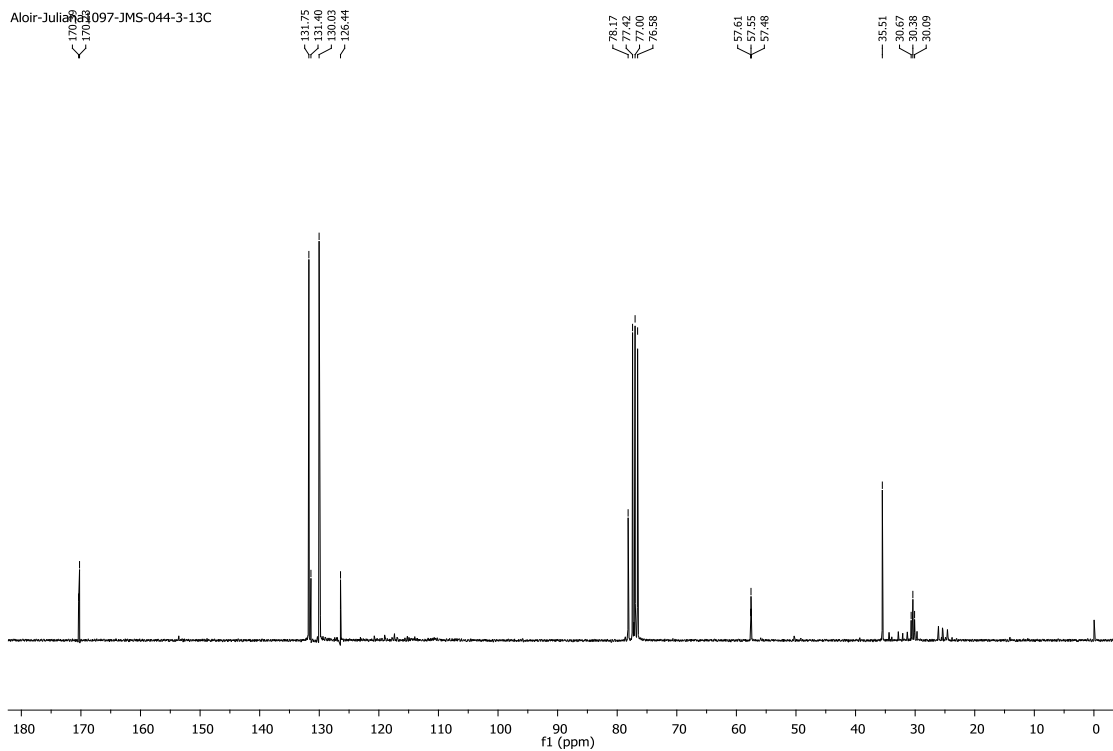


Aloir-Julien 1097-JMS-044-3

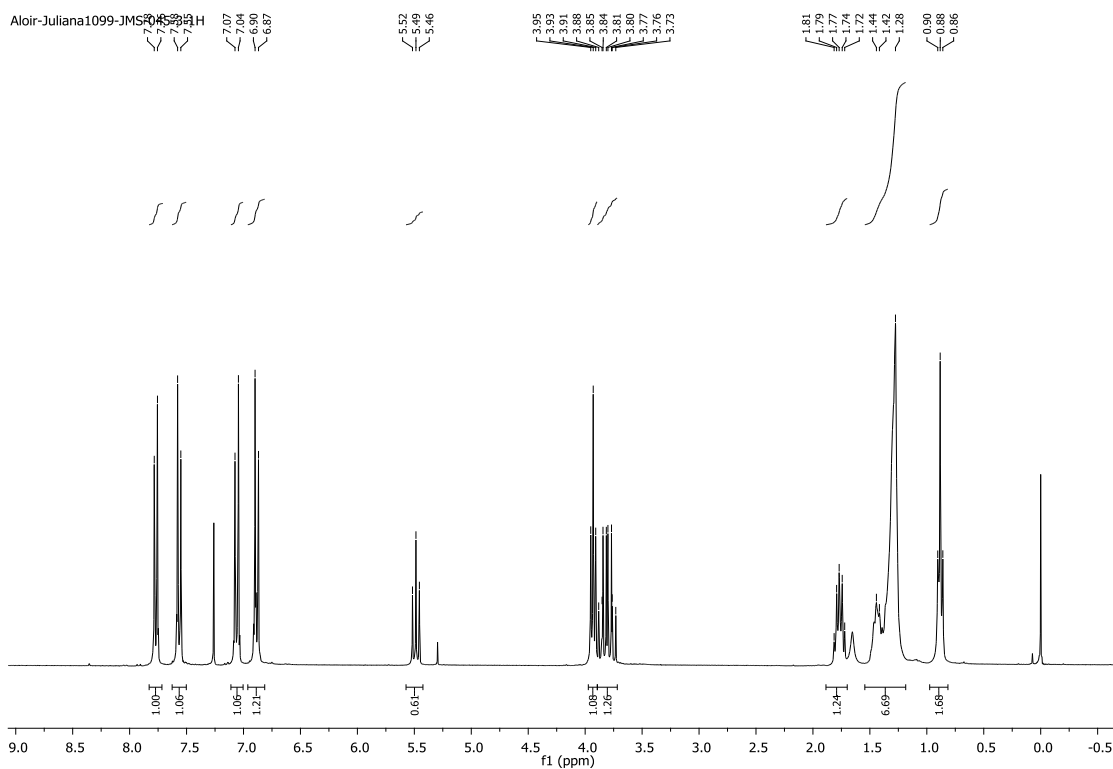
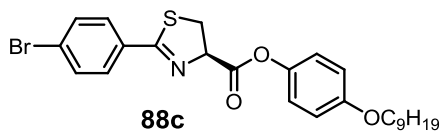


Espectro de RMN ^1H do composto **88b** em CDCl_3 a 300 MHz

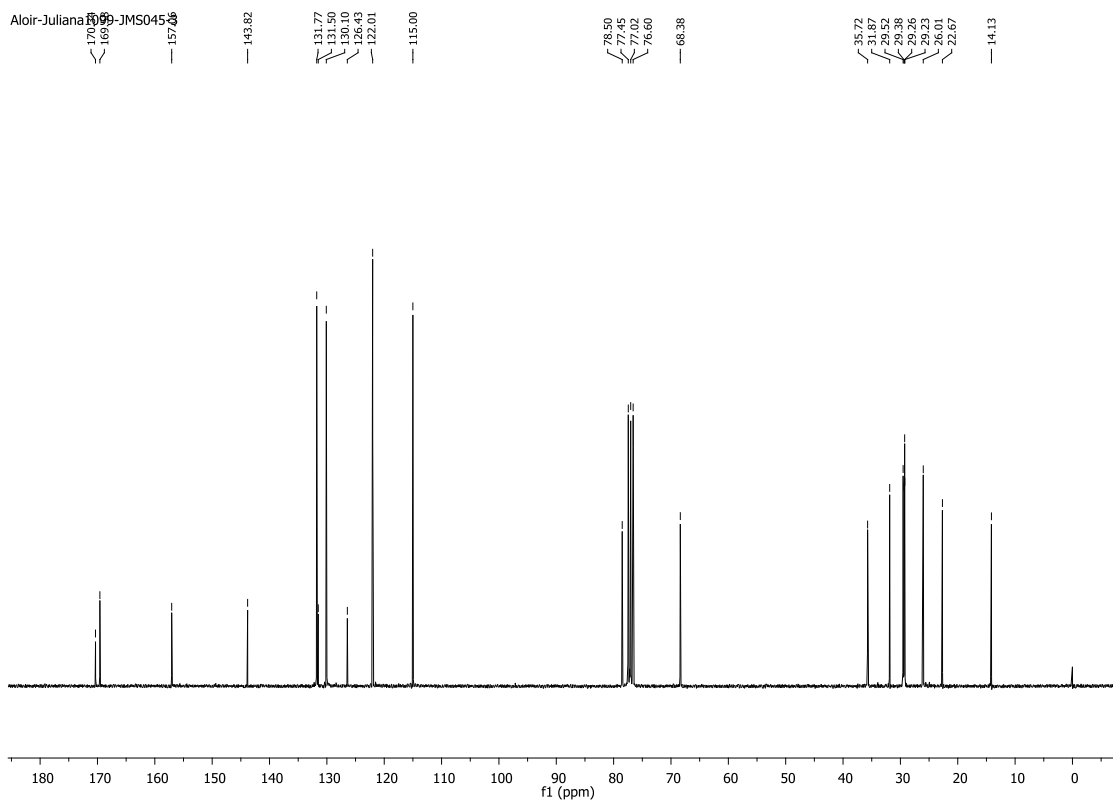
Aloir-Julien 1097-JMS-044-3-13C



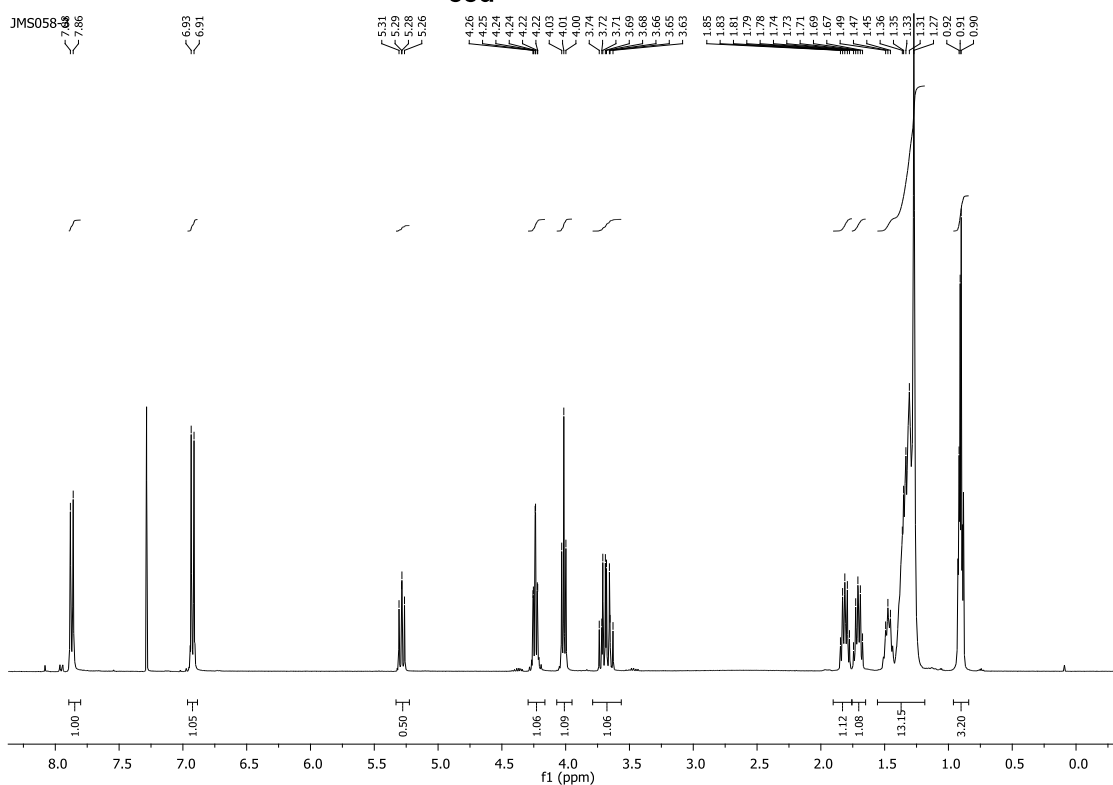
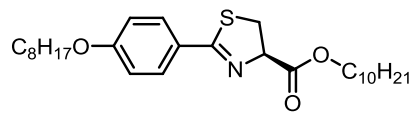
Espectro de RMN ^{13}C do composto **88b** em CDCl_3 a 75,5 MHz



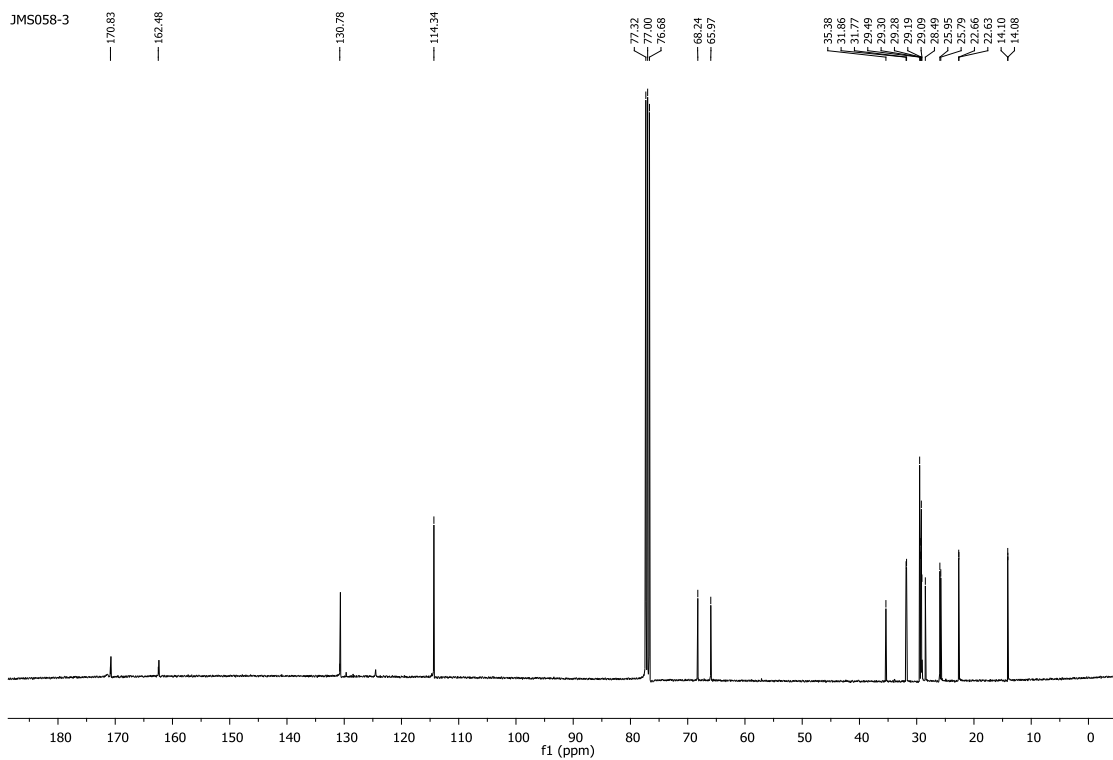
Espectro de RMN ^1H do composto **88c** em CDCl_3 a 300 MHz



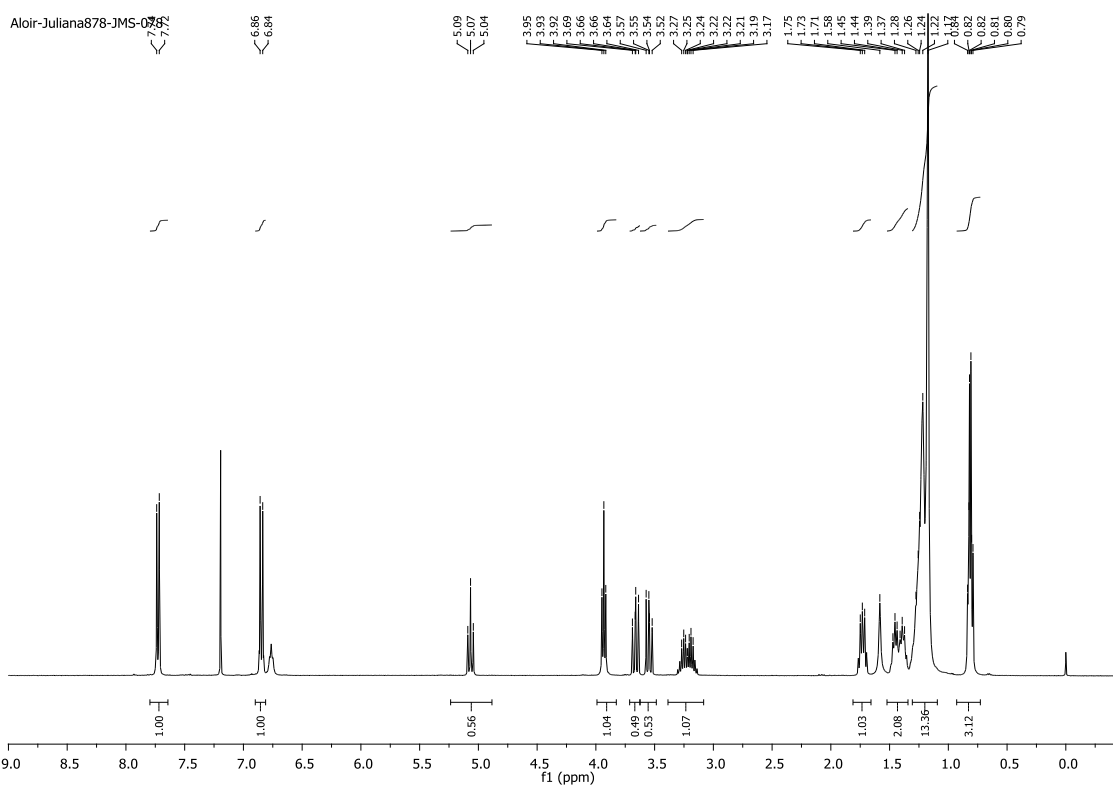
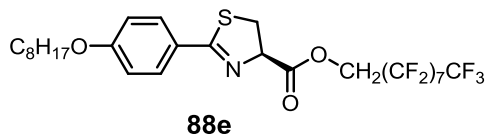
Espectro de RMN ^{13}C do composto **88c** em CDCl_3 a 75,5 MHz



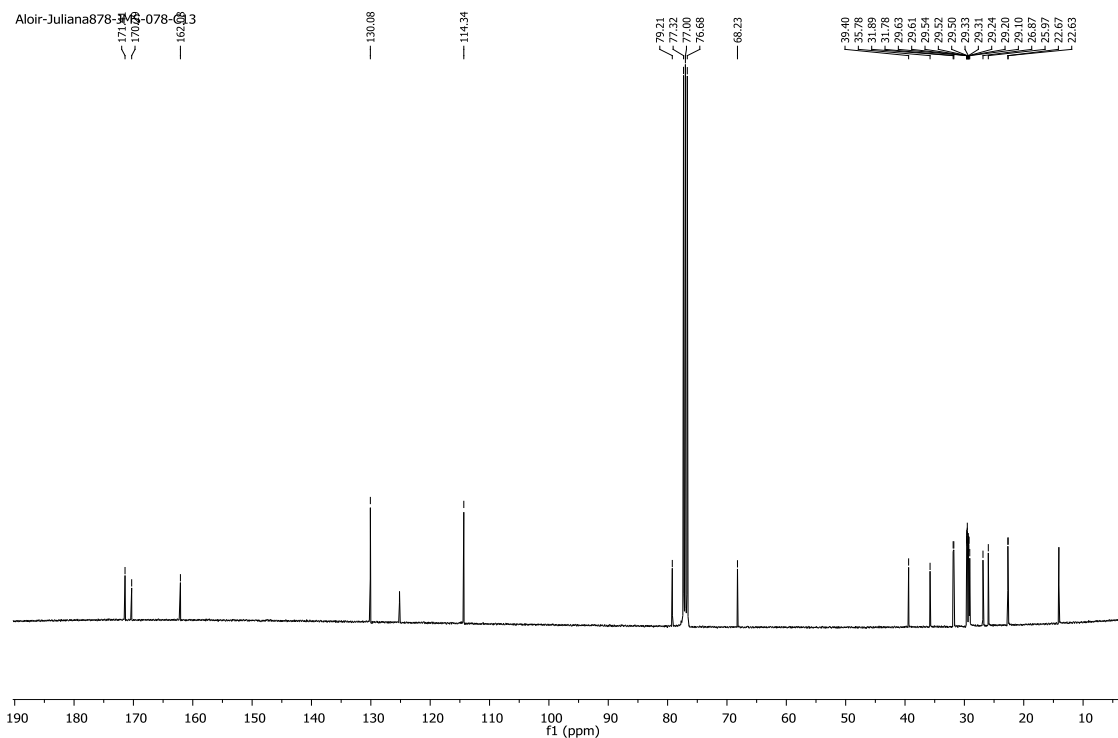
Espectro de RMN ^1H do composto **88d** em CDCl_3 a 400 MHz



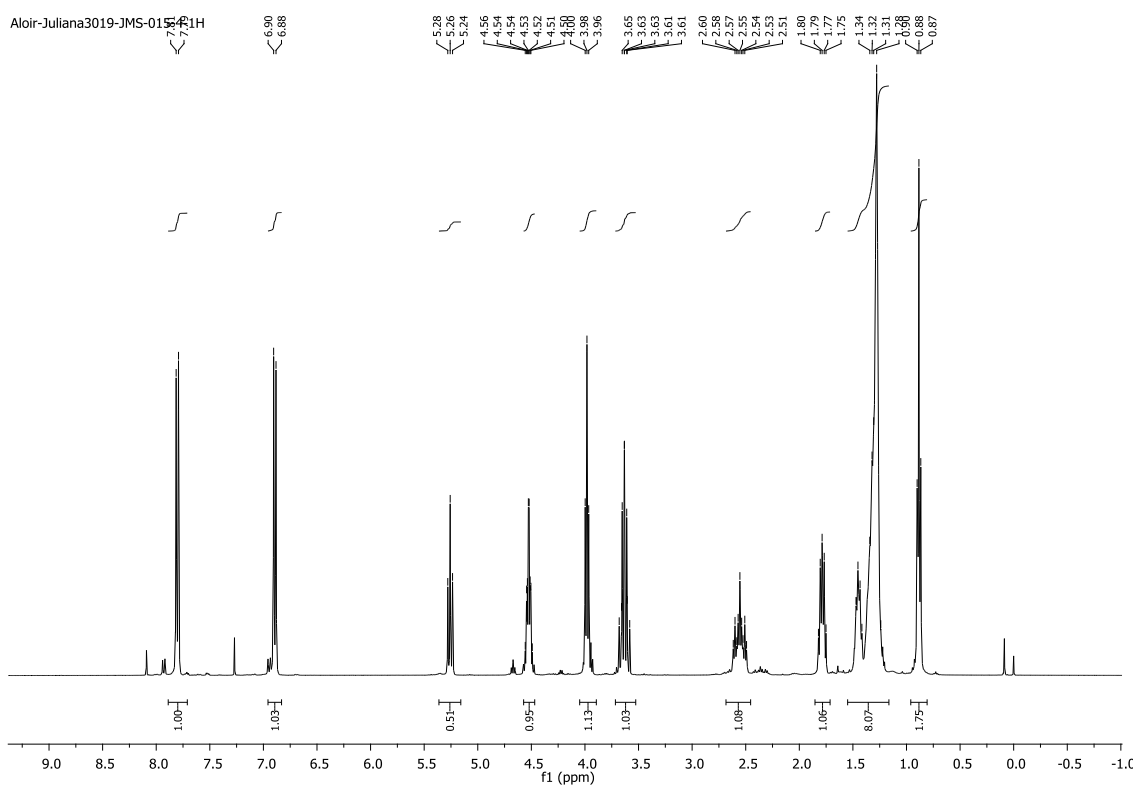
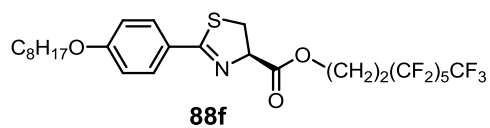
Espectro de RMN ^{13}C do composto **88d** em CDCl_3 a 100 MHz



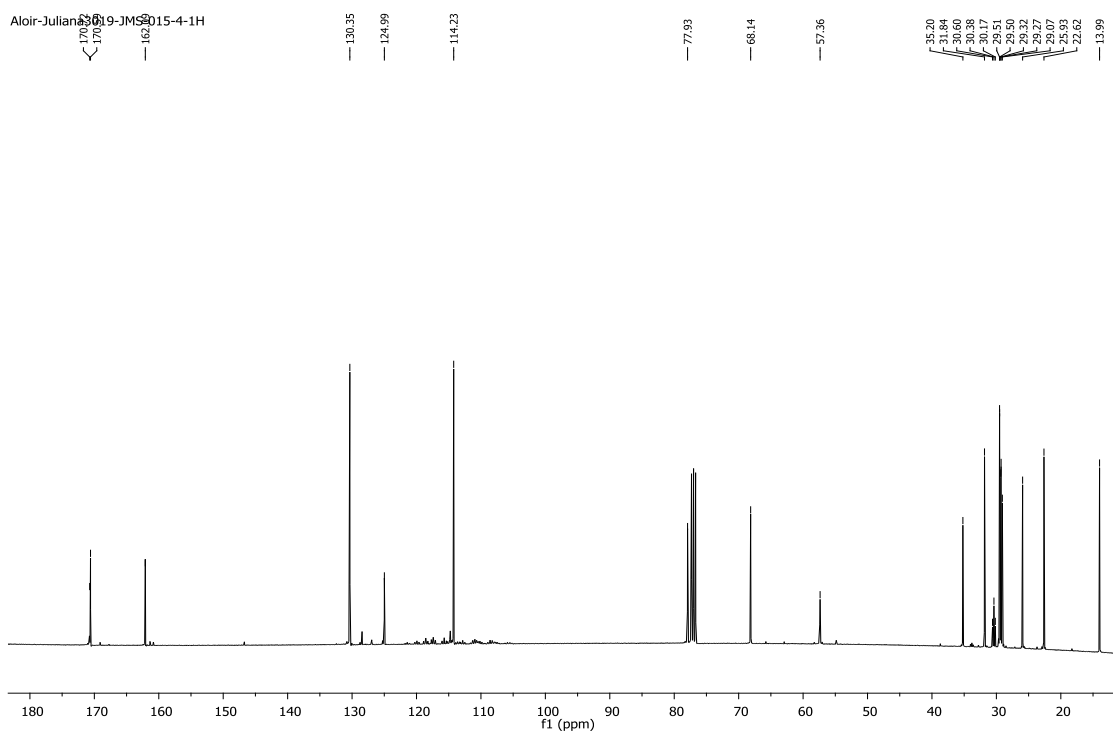
Espectro de RMN ¹H do composto **88e** em CDCl₃ a 400 MHz



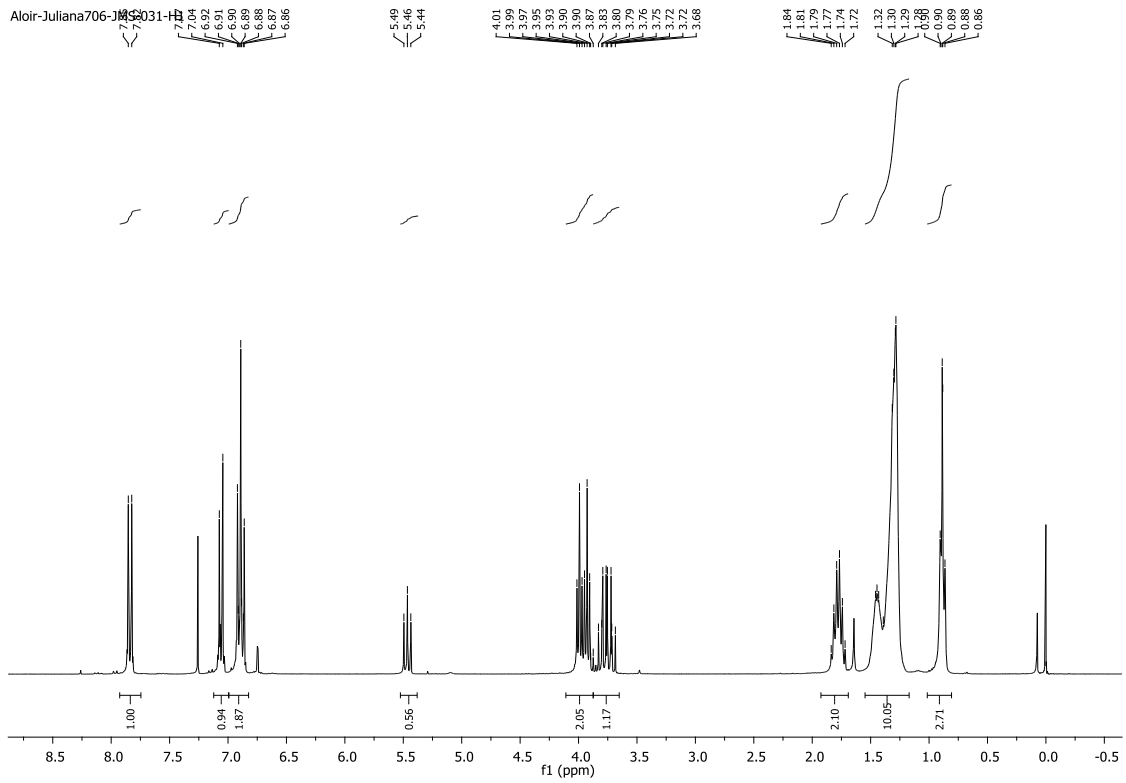
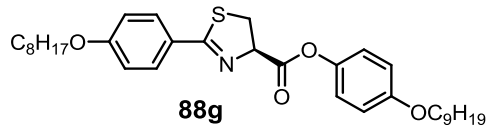
Espectro de RMN ¹³C do composto **88e** em CDCl₃ a 100 MHz



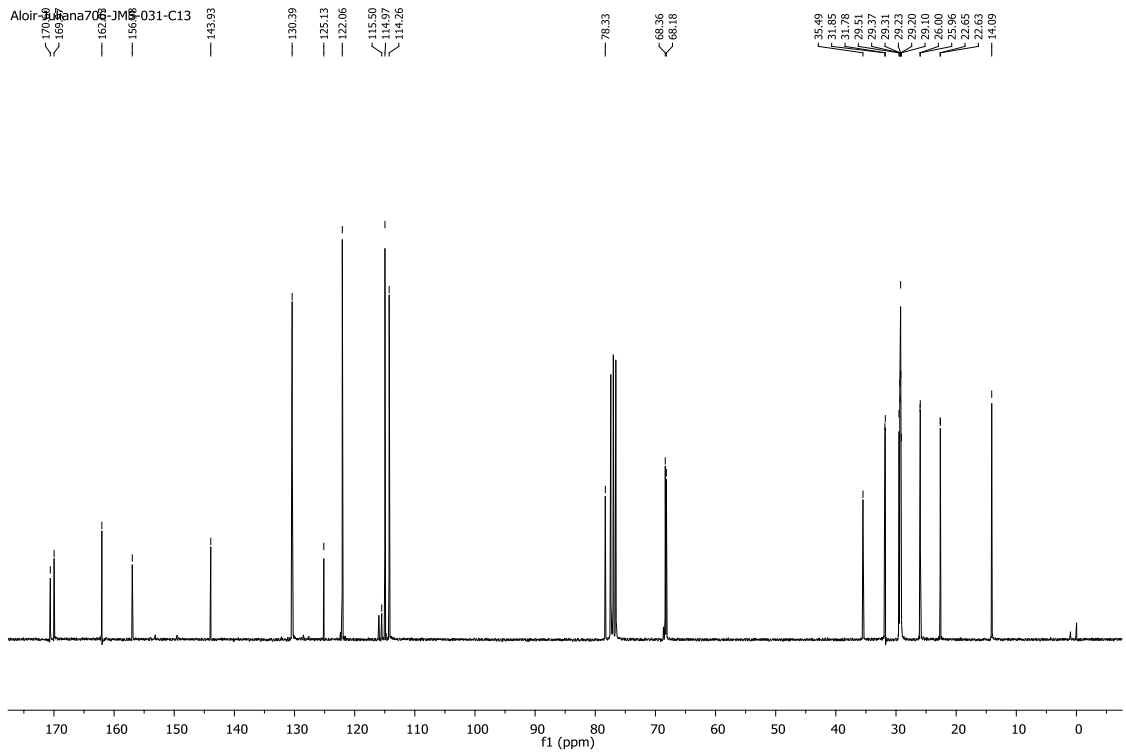
Espectro de RMN ¹H do composto **88f** em CDCl₃ a 400 MHz



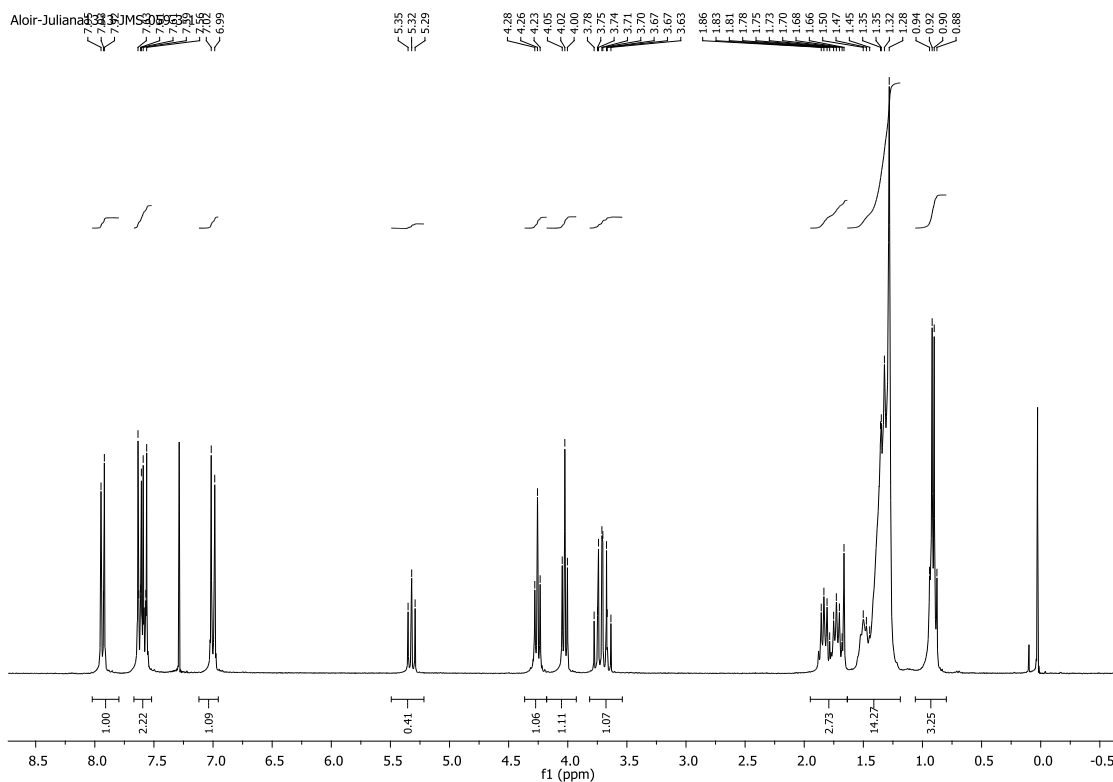
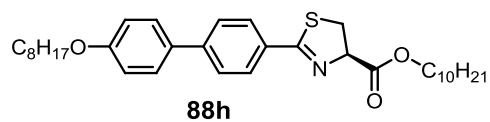
Espectro de RMN ¹³C do composto **88f** em CDCl₃ a 100 MHz



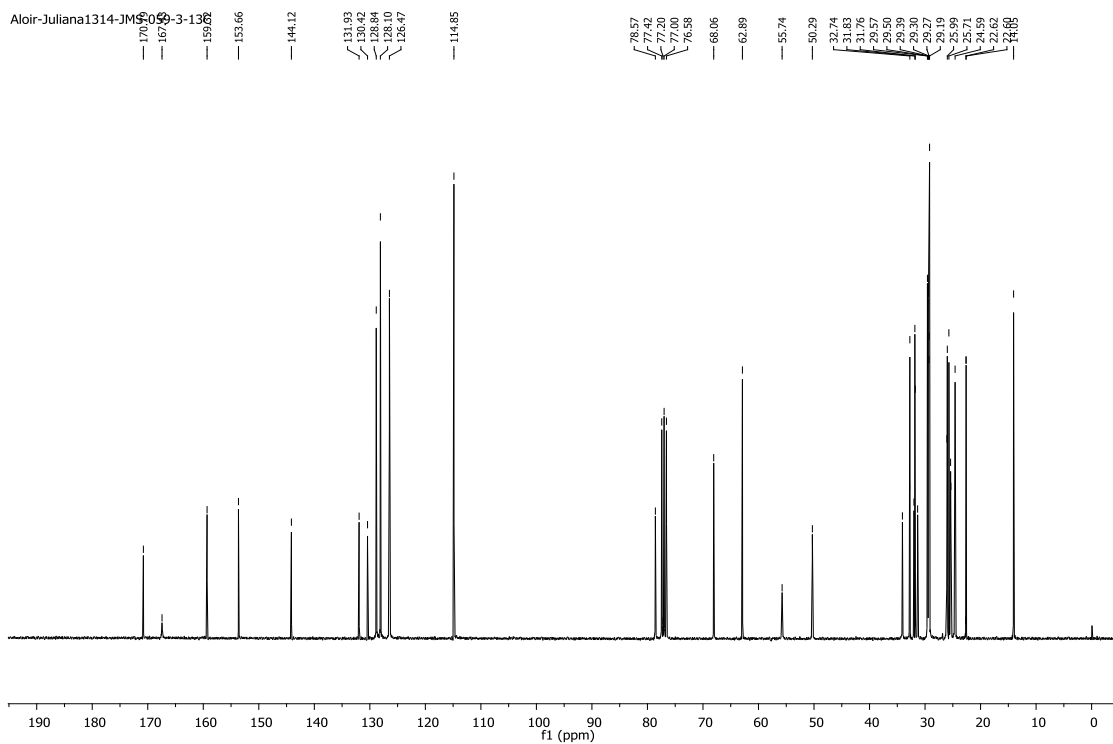
Espectro de RMN ^1H do composto **88g** em CDCl_3 a 300 MHz



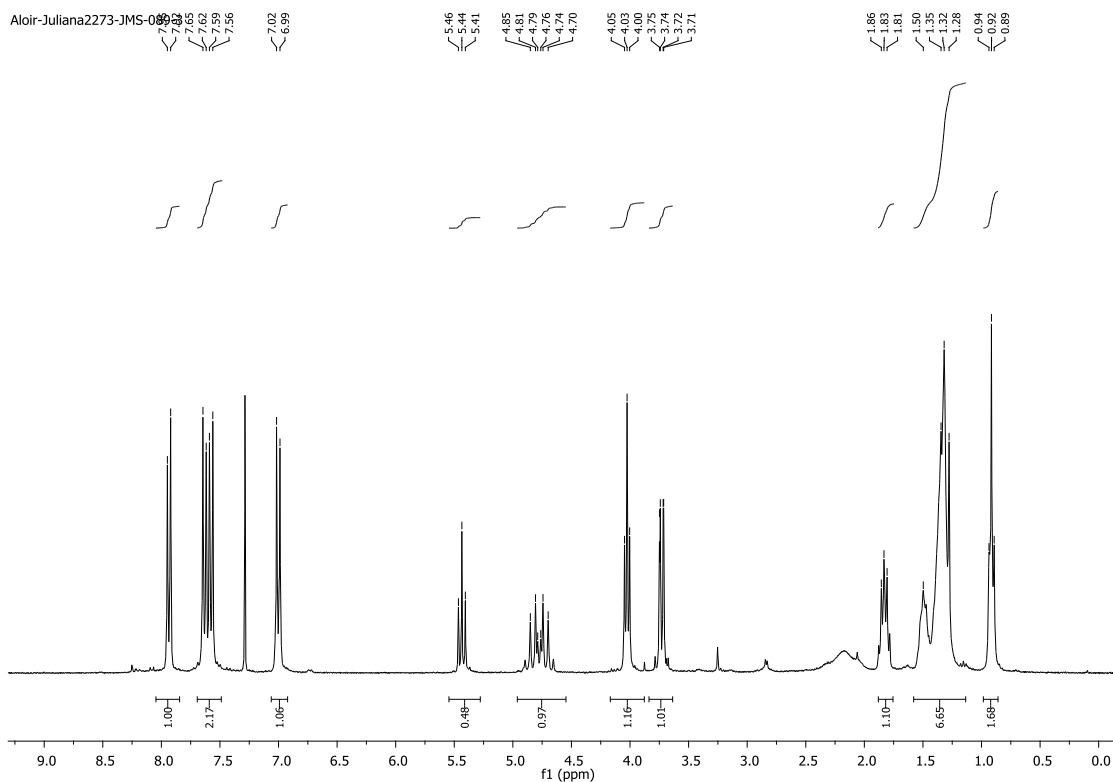
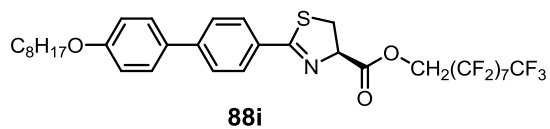
Espectro de RMN ^{13}C do composto **88g** em CDCl_3 a 75,5 MHz



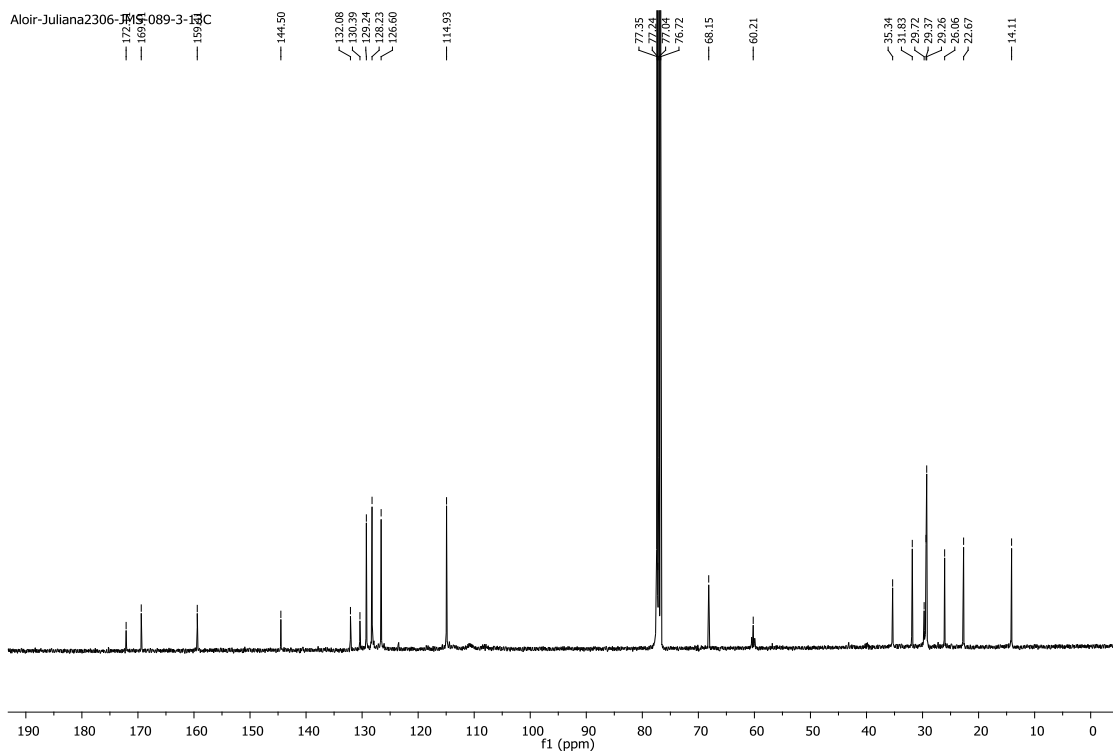
Espectro de RMN ^1H do composto **88h** em CDCl_3 a 300 MHz



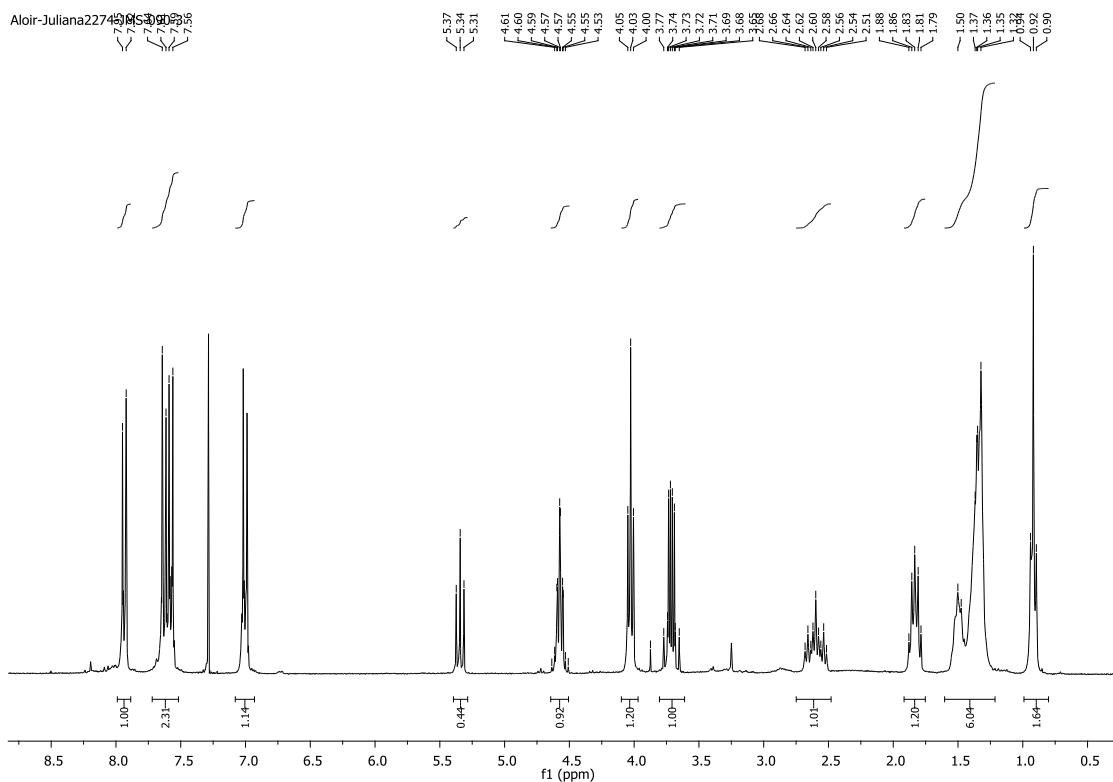
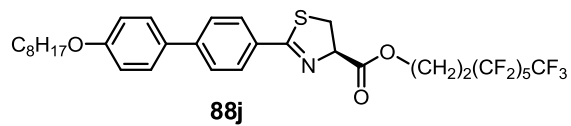
Espectro de RMN ^{13}C do composto **88h** em CDCl_3 a 75,5 MHz



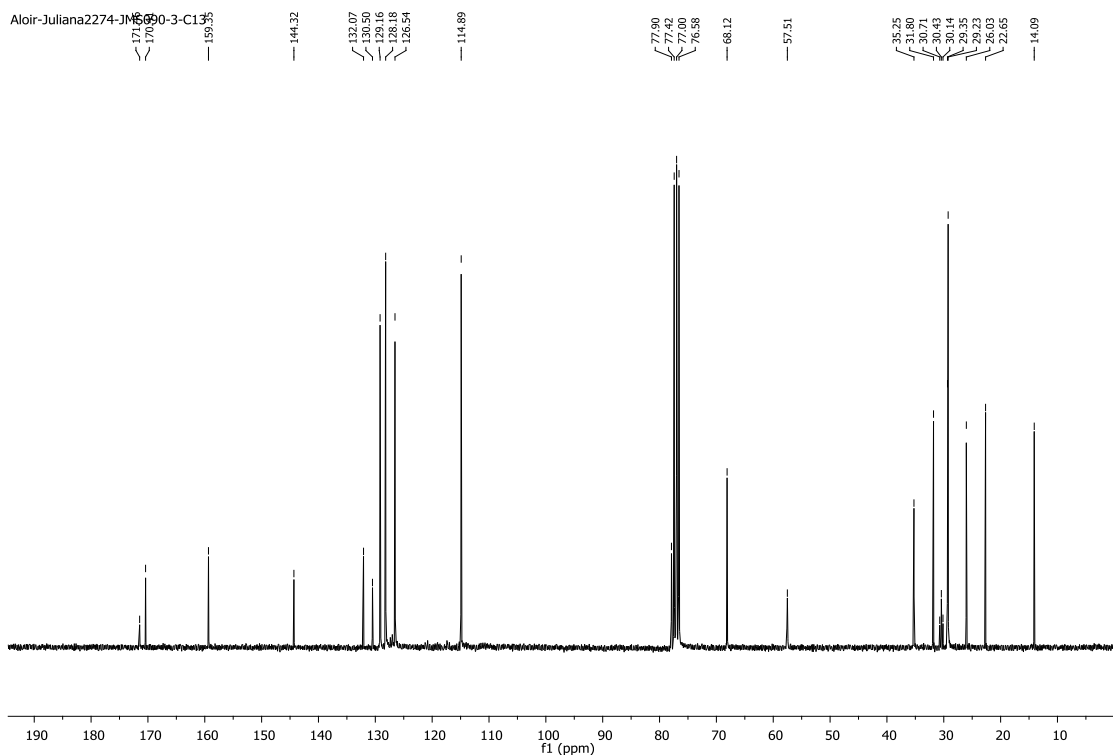
Espectro de RMN ¹H do composto **88i** em CDCl₃ a 300 MHz



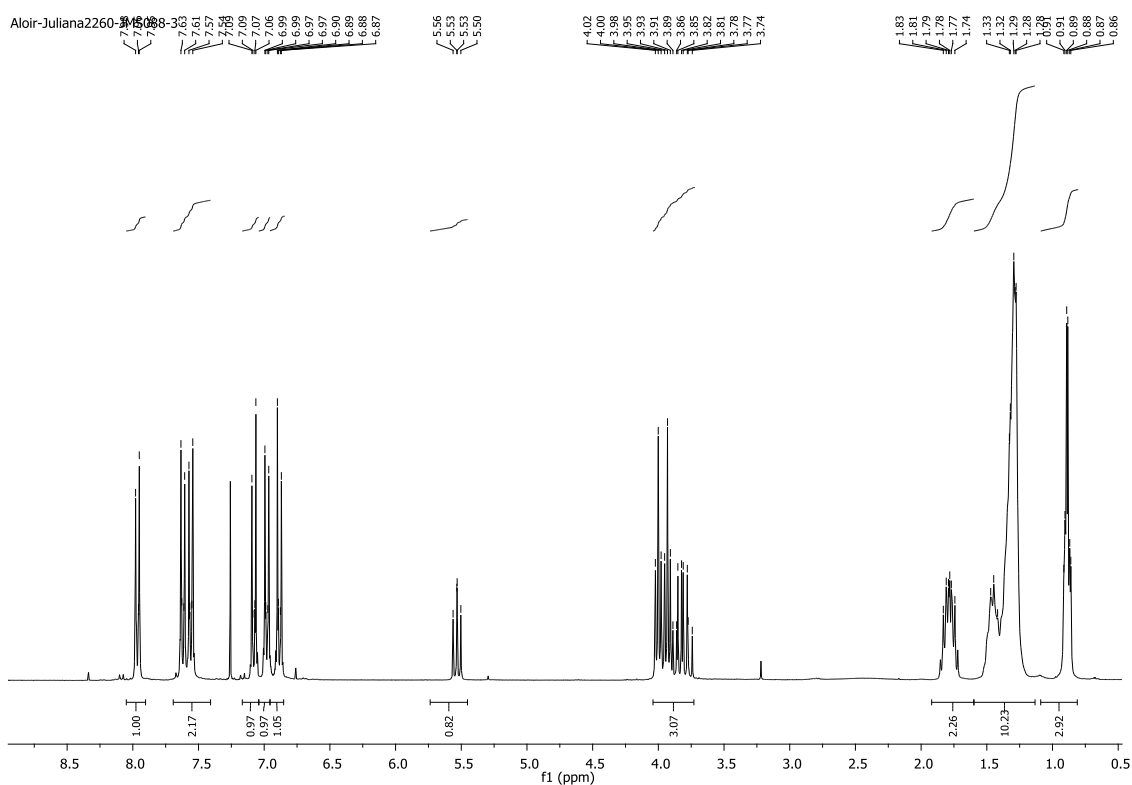
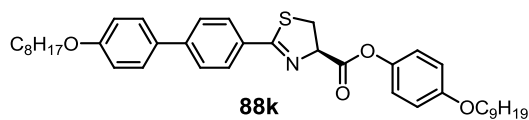
Espectro de RMN ¹³C do composto **88i** em CDCl₃ a 75,5 MHz



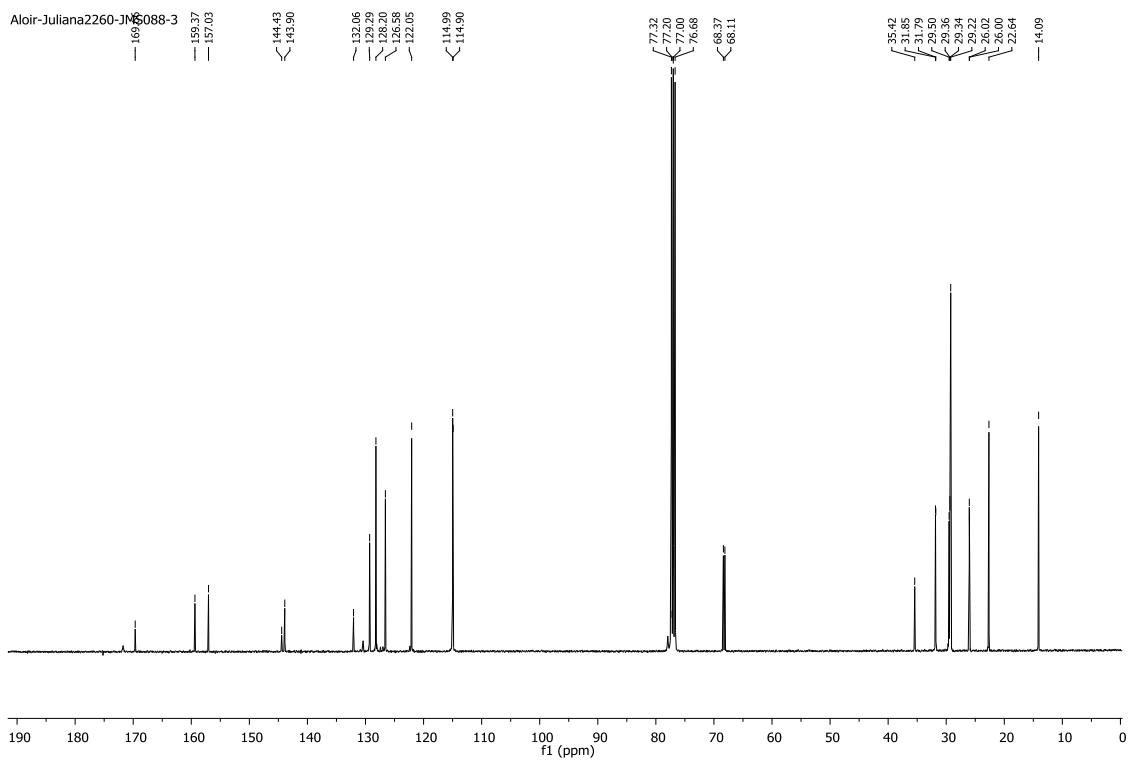
Espectro de RMN ¹H do composto **88j** em CDCl₃ a 300 MHz



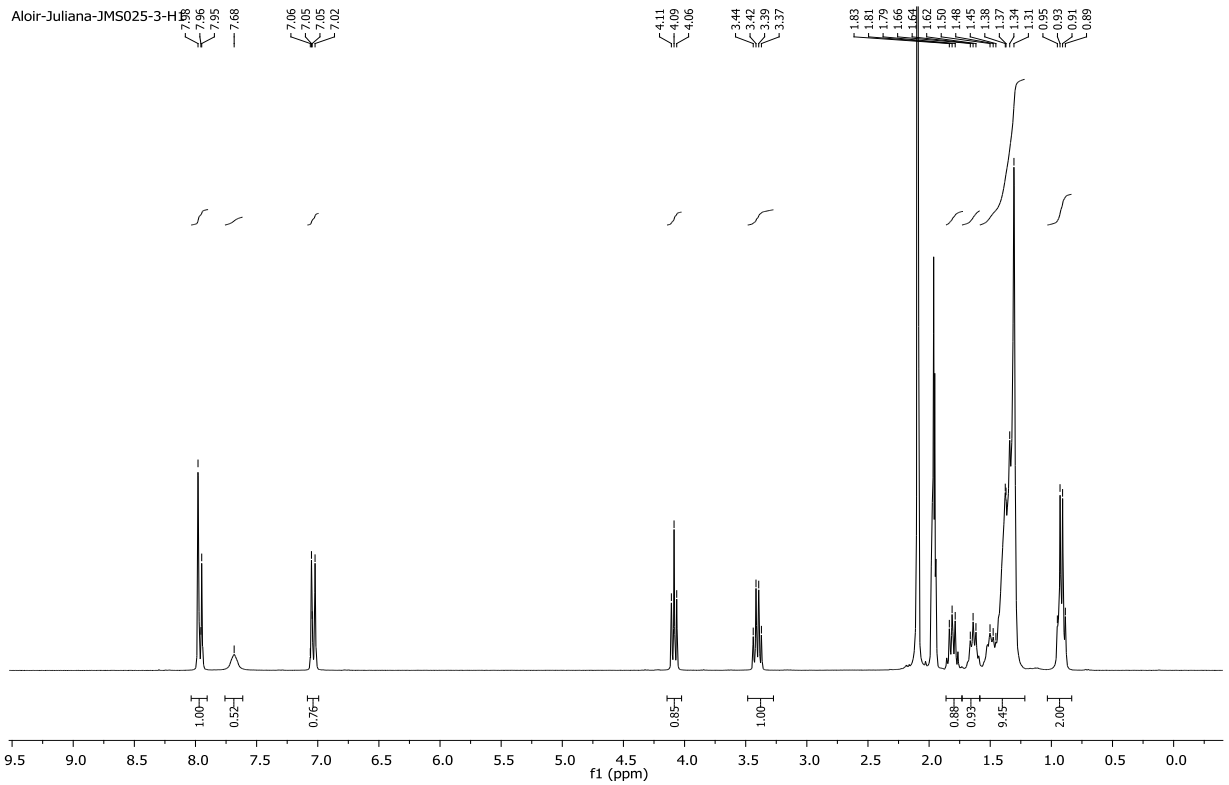
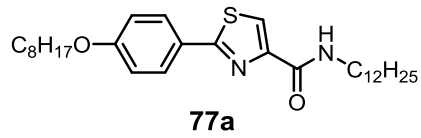
Espectro de RMN ¹³C do composto **88j** em CDCl₃ a 75,5 MHz



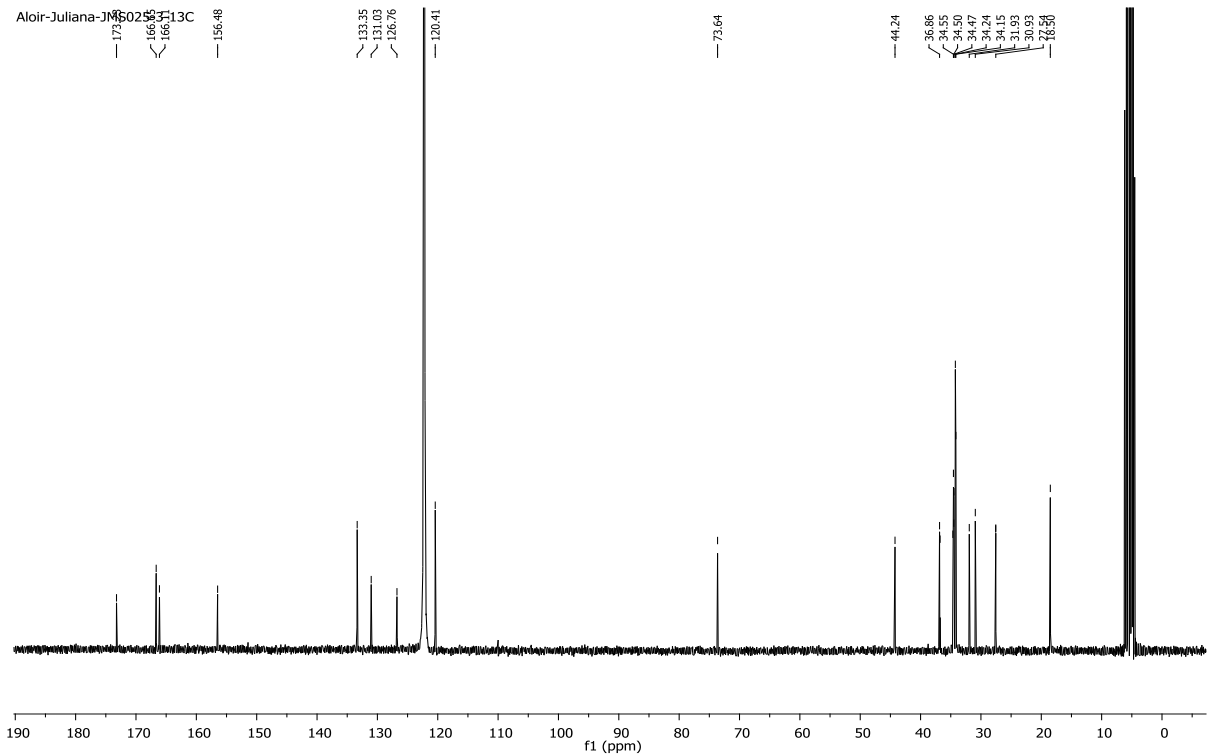
Espectro de RMN ^1H do composto **88k** em CDCl_3 a 300 MHz



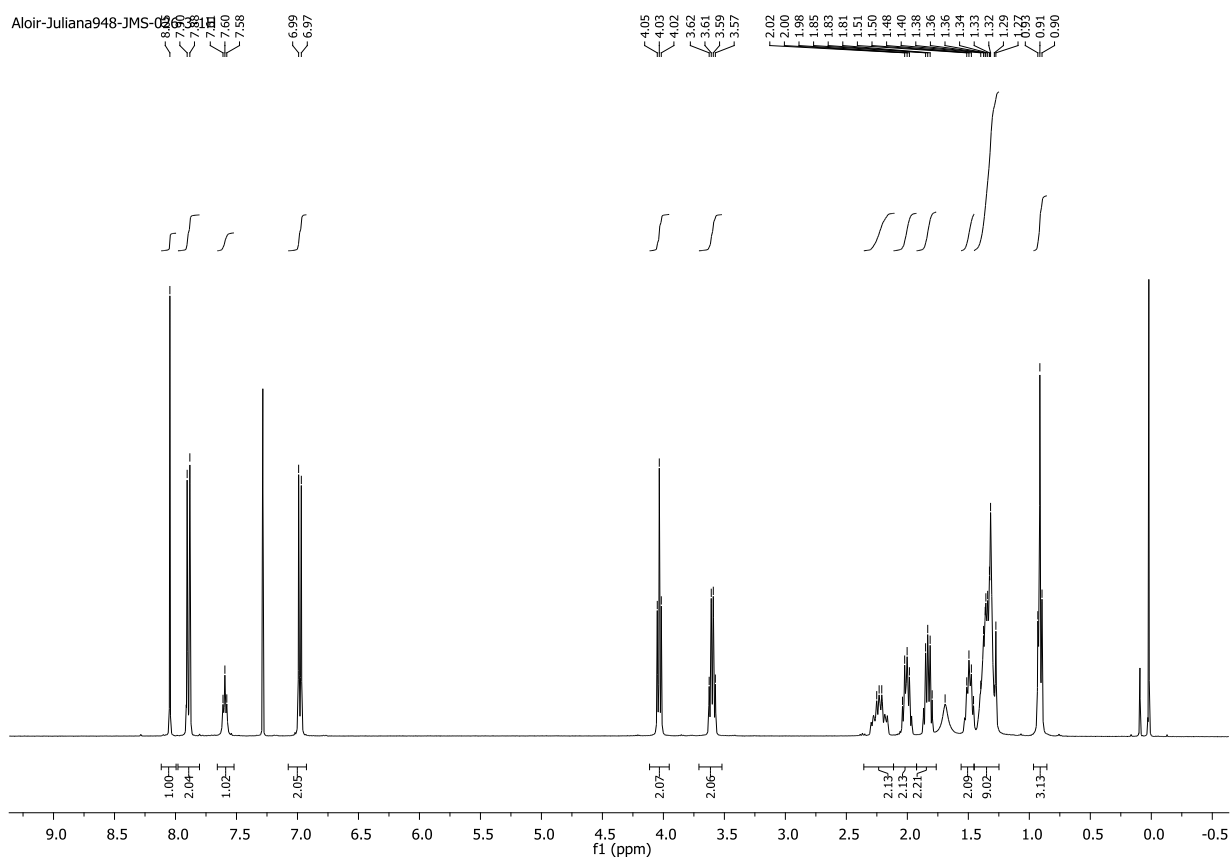
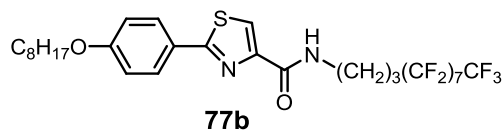
Espectro de RMN ^{13}C do composto **88k** em CDCl_3 a 75,5 MHz



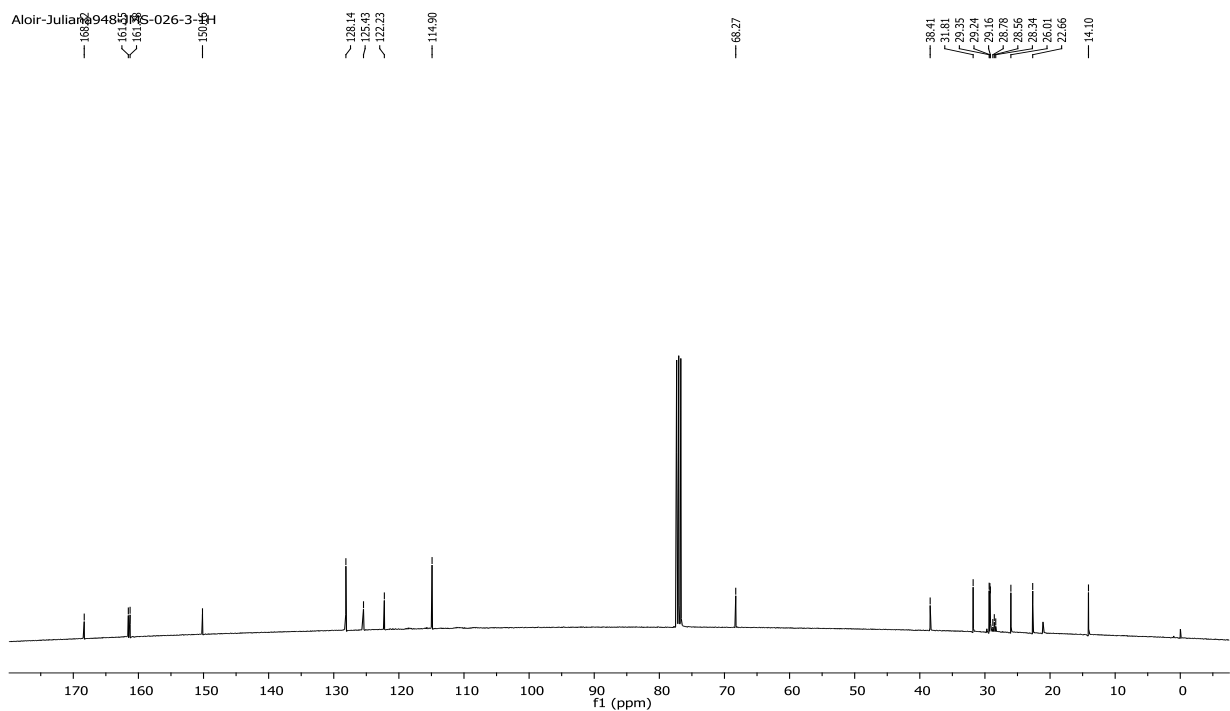
Espectro de RMN ^1H do composto **77a** em CD_3CN a 300 MHz (60 $^\circ\text{C}$)



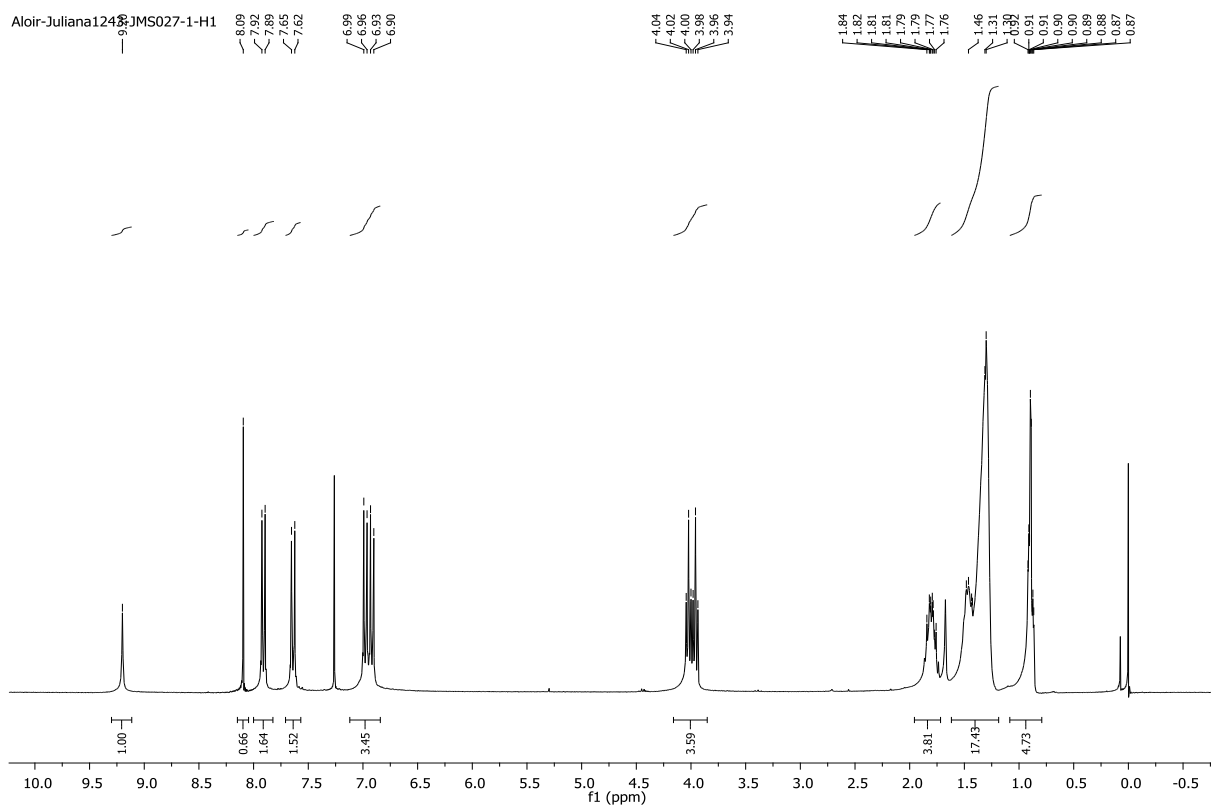
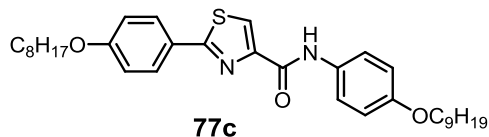
Espectro de RMN ^{13}C do composto **77a** em CD_3CN a 75,5 MHz (60 $^\circ\text{C}$)



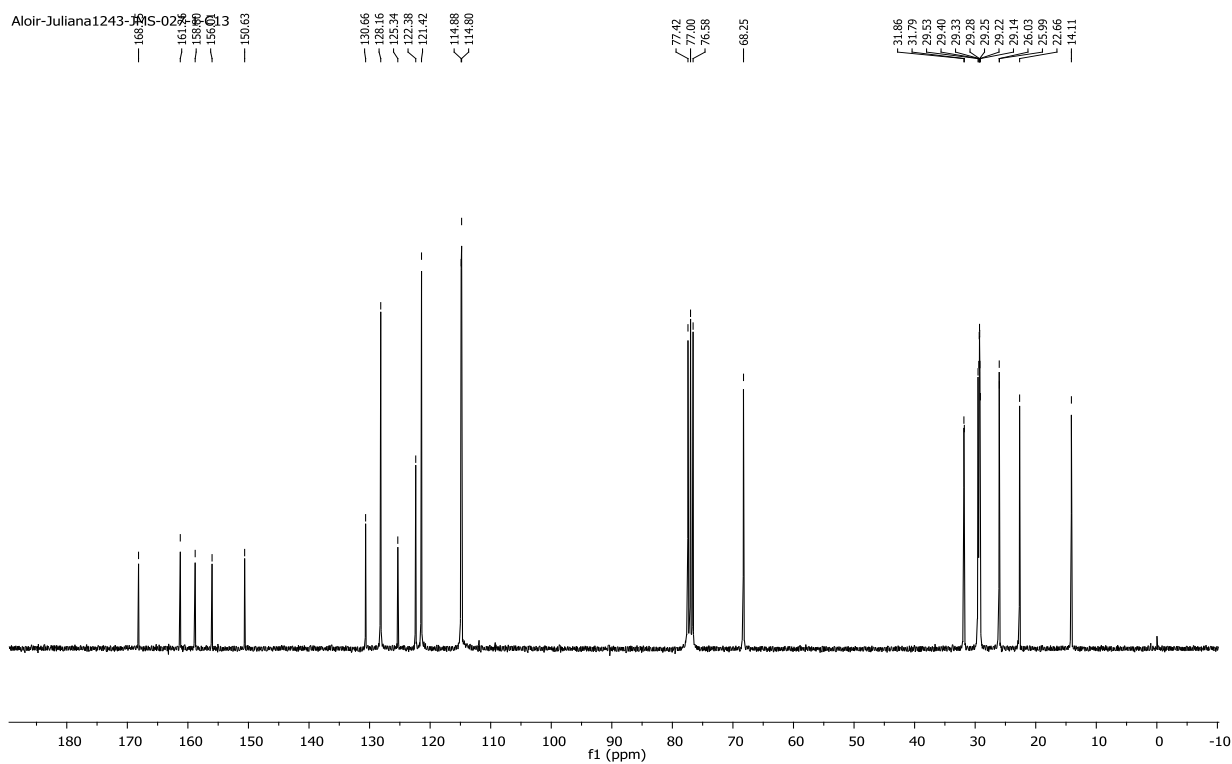
Espectro de RMN ^1H do composto **77b** em CDCl_3 a 400 MHz



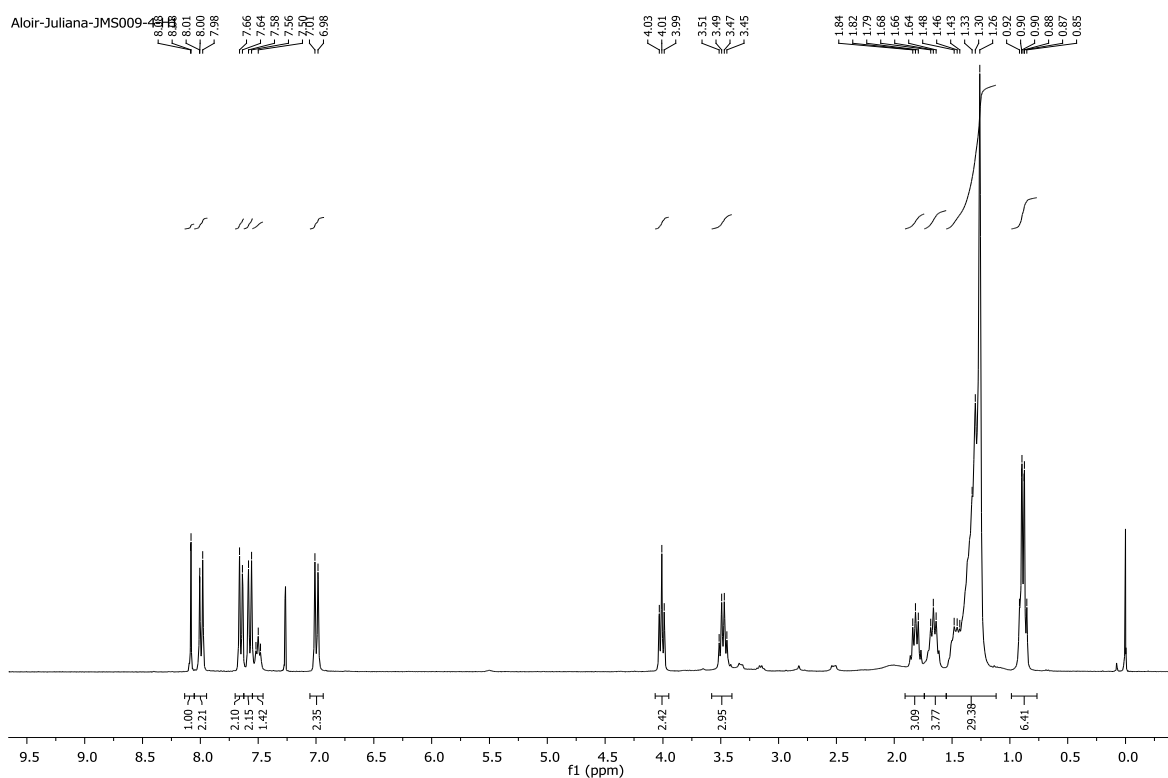
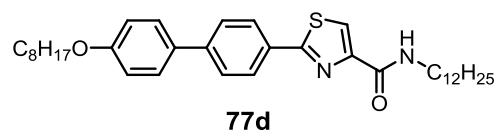
Espectro de RMN ^{13}C do composto **77b** em CDCl_3 a 100 MHz



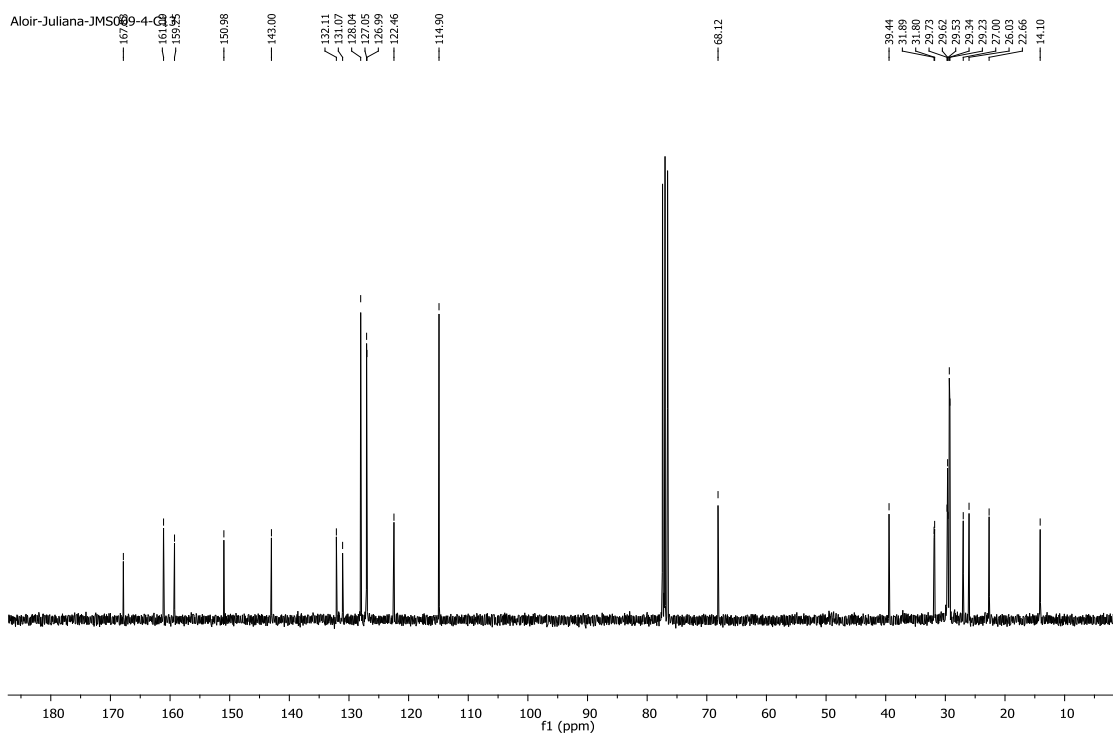
Espectro de RMN ^1H do composto **77c** em CDCl_3 a 400 MHz



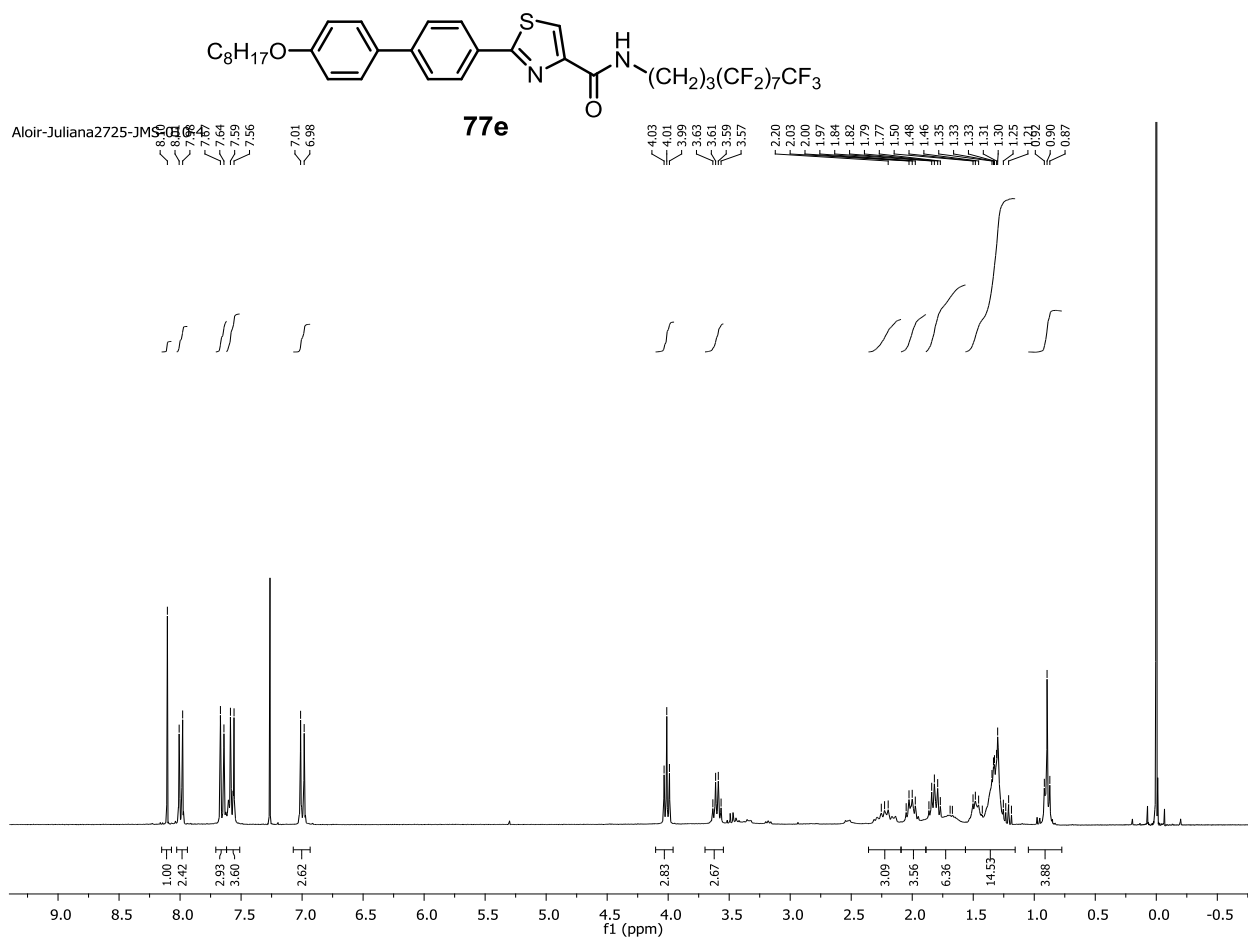
Espectro de RMN ^{13}C do composto **77c** em CDCl_3 a 100 MHz



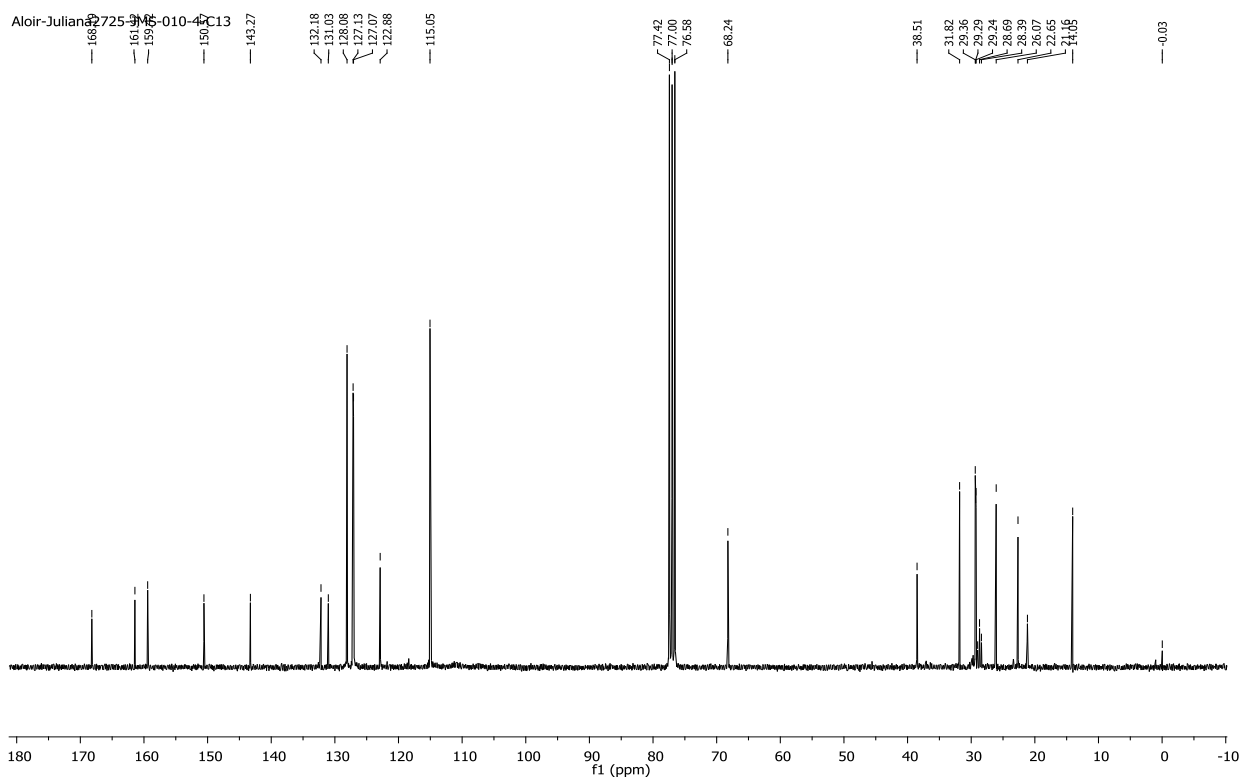
Espectro de RMN ^1H do composto **77d** em CDCl_3 a 300 MHz



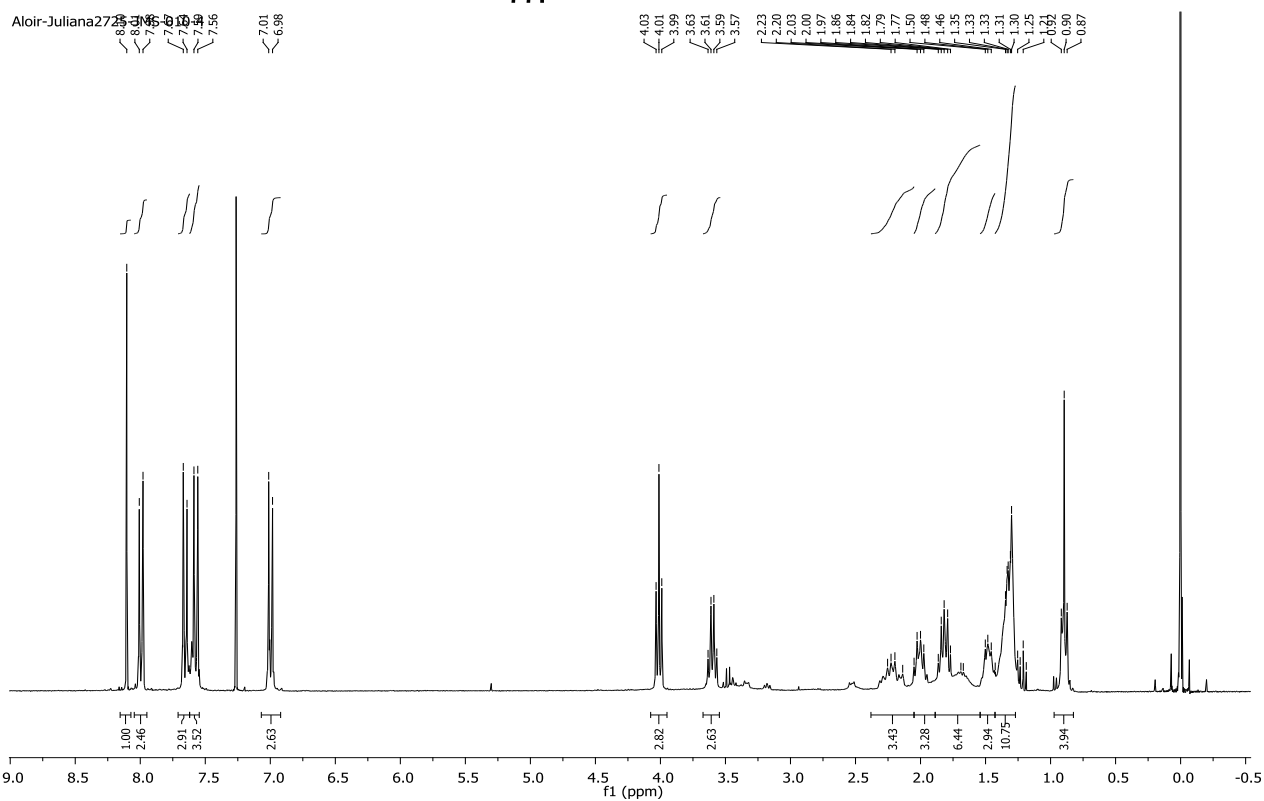
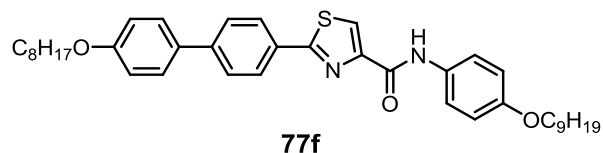
Espectro de RMN ^{13}C do composto **77d** em CDCl_3 a 75,5 MHz



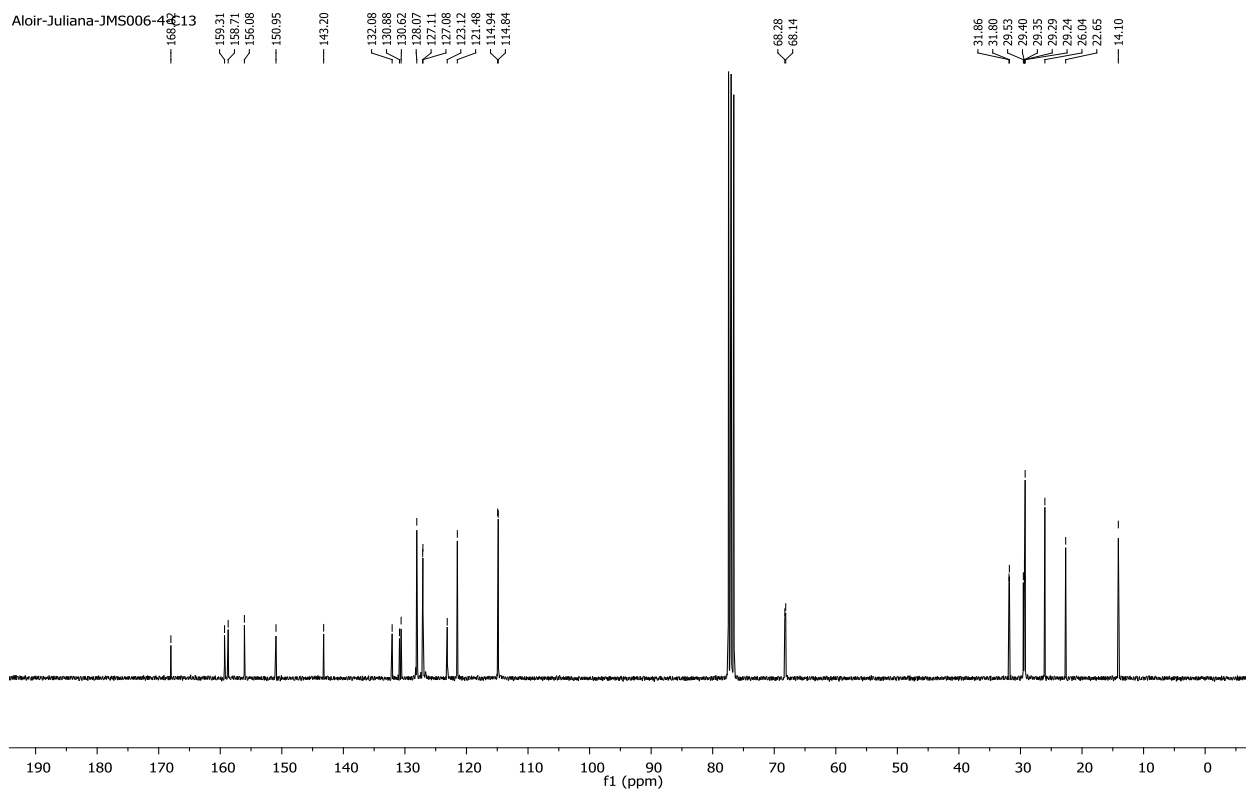
Espectro de RMN ^1H do composto **77e** em CDCl_3 a 300 MHz



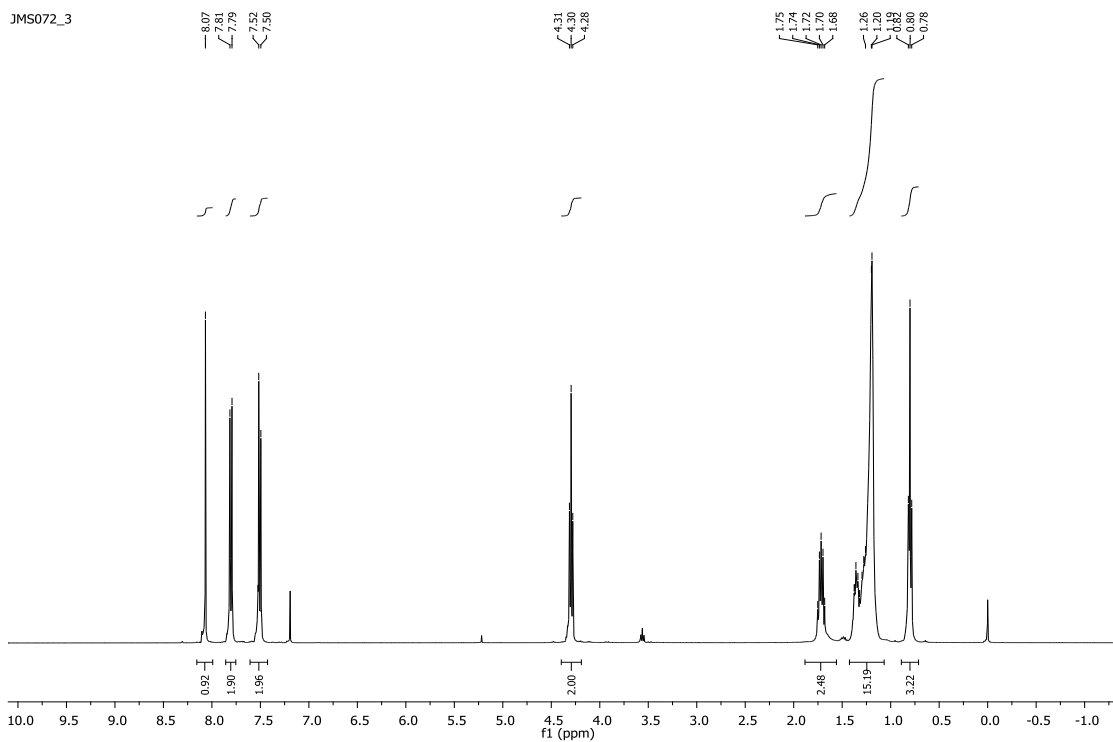
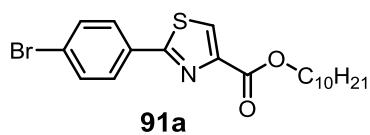
Espectro de RMN ^{13}C do composto **77e** em CDCl_3 a 75,5 MHz



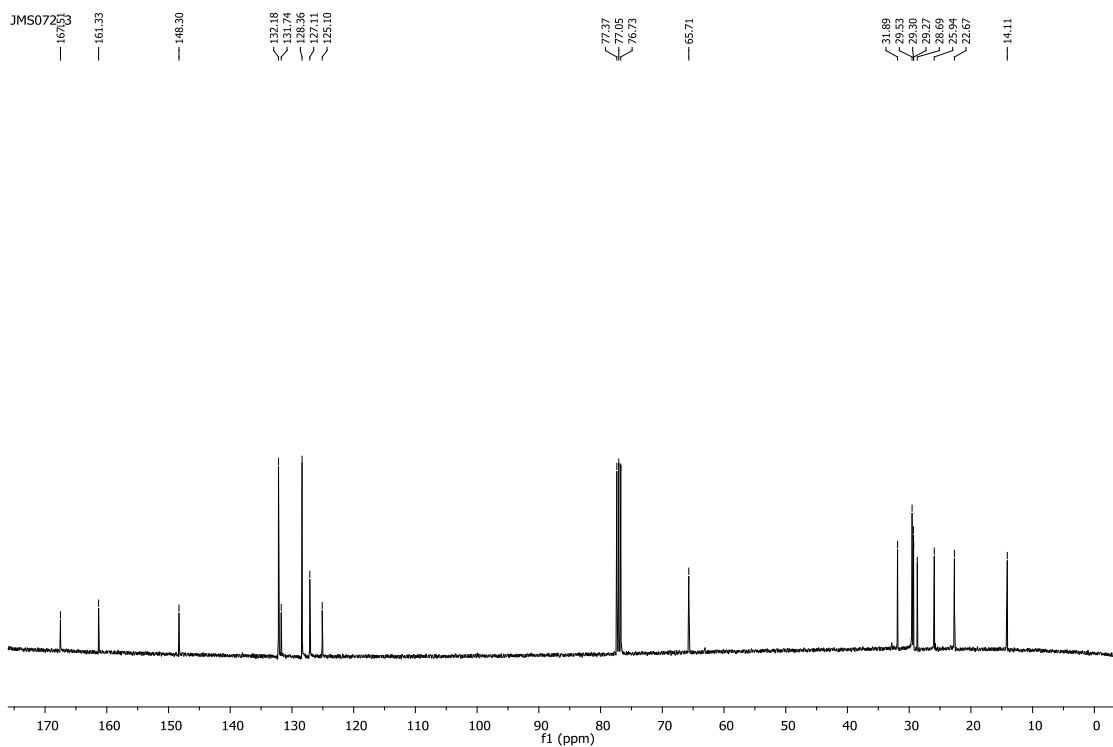
Espectro de RMN ^1H do composto **77f** em CDCl_3 a 300 MHz



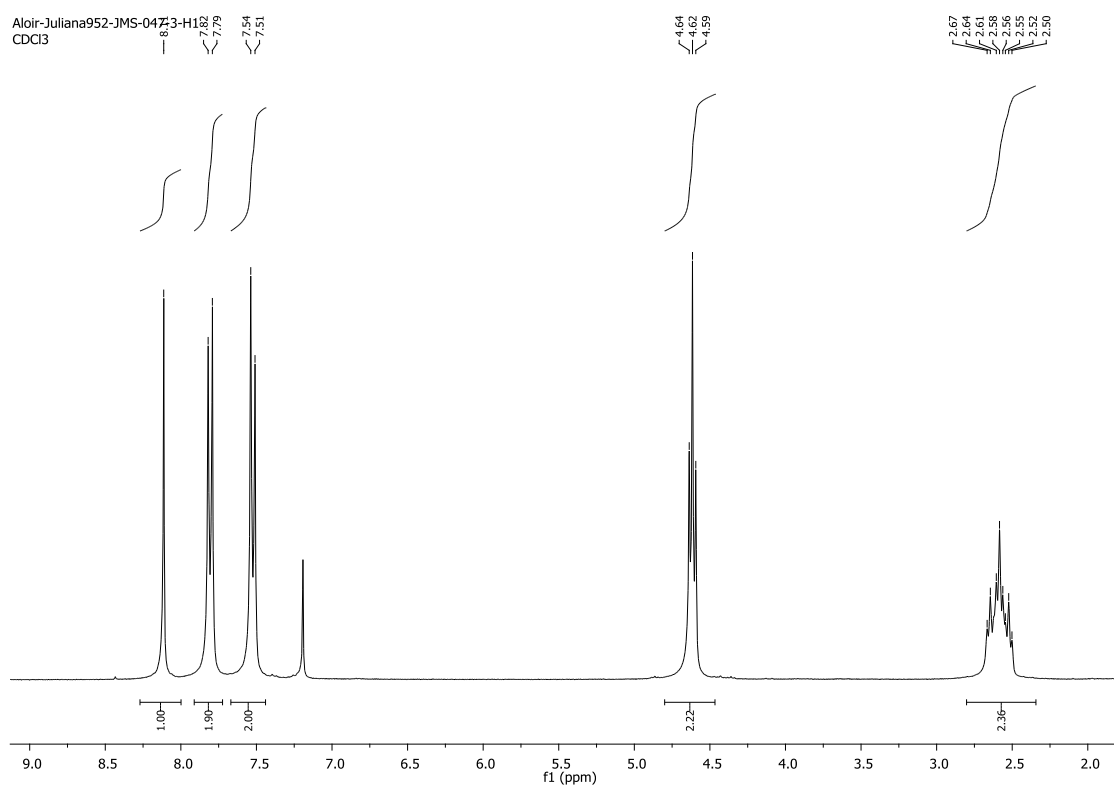
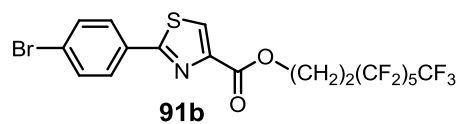
Espectro de RMN ^{13}C do composto **77f** em CDCl_3 a 75,5 MHz



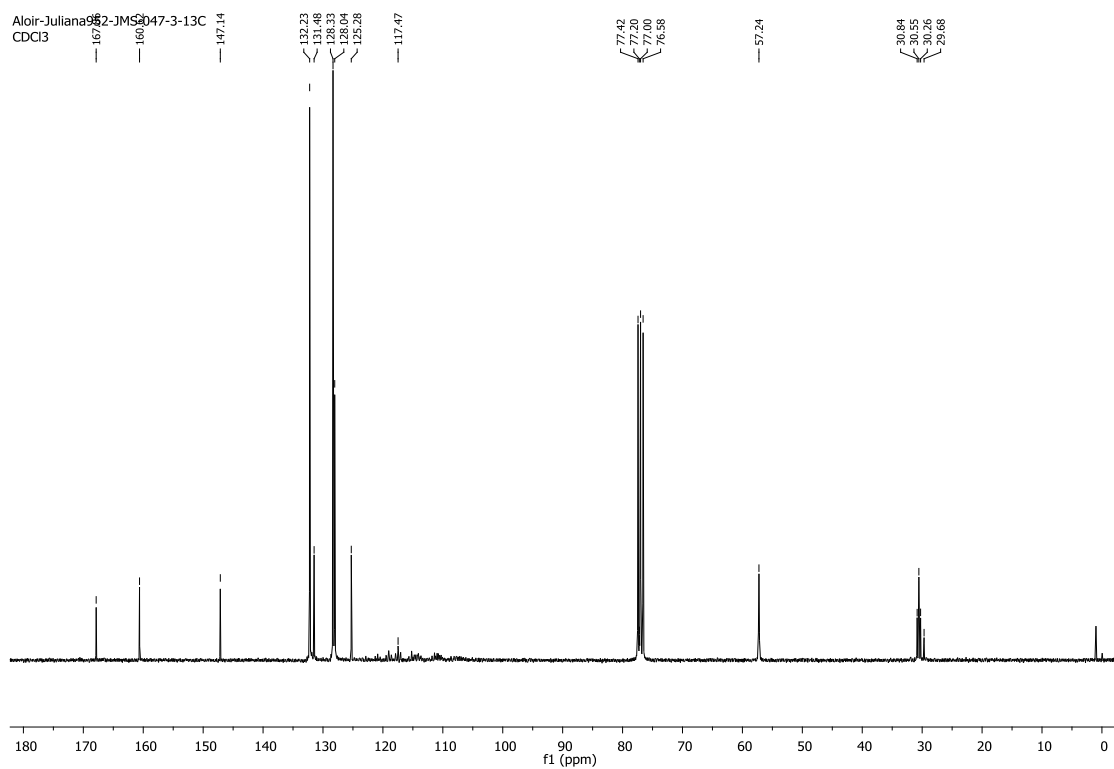
Espectro de RMN ^1H do composto **91a** em CDCl_3 a 400 MHz



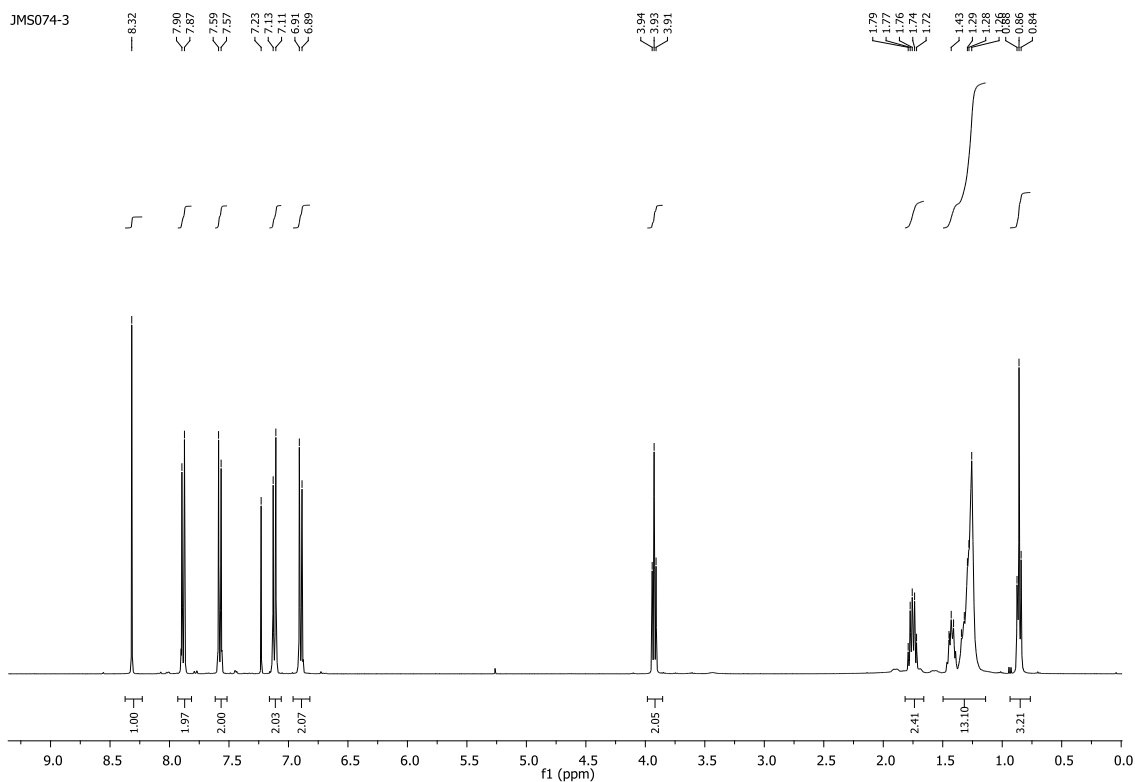
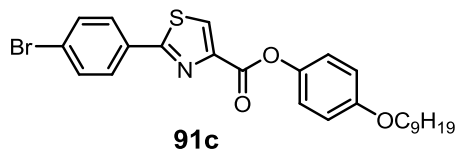
Espectro de RMN ^{13}C do composto **91a** em CDCl_3 a 100 MHz



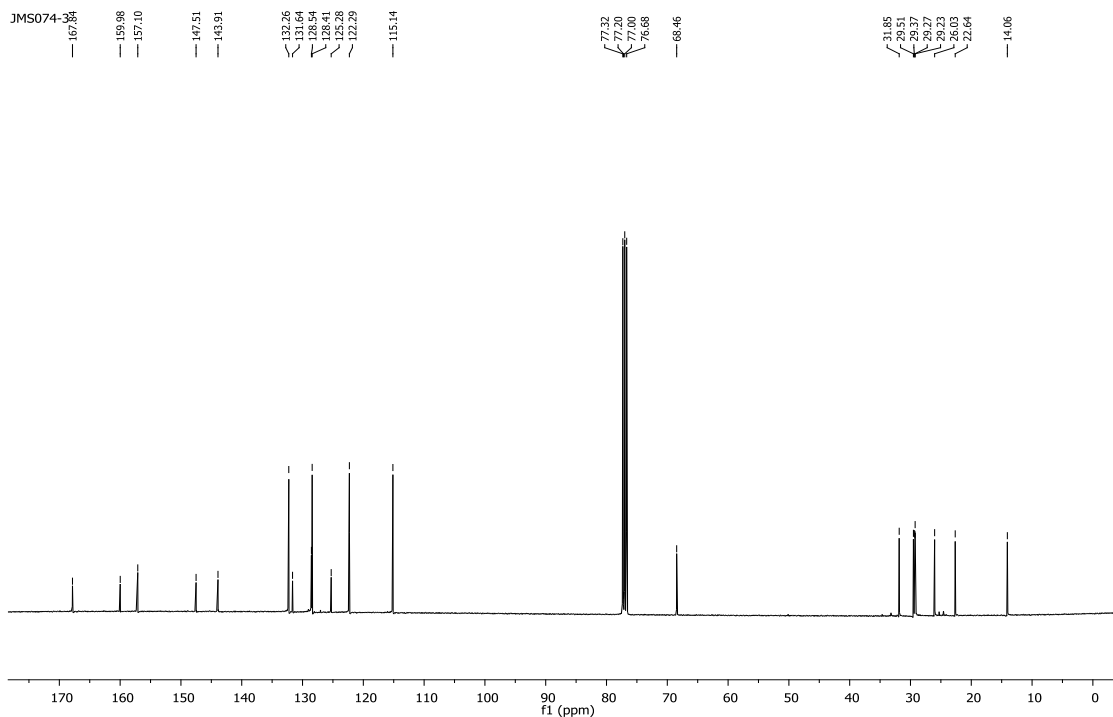
Espectro de RMN ¹H do composto **91b** em CDCl₃ a 300 MHz



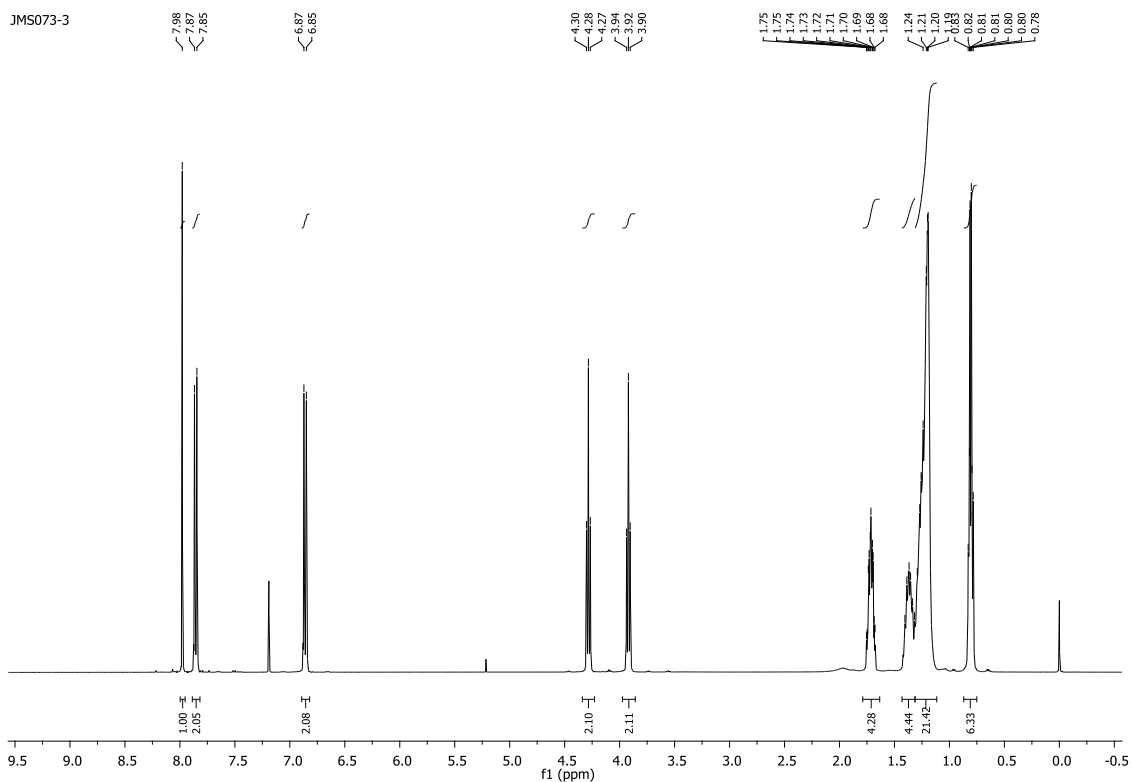
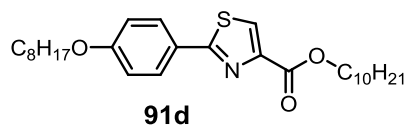
Espectro de RMN ¹³C do composto **91b** em CDCl₃ a 75,5 MHz



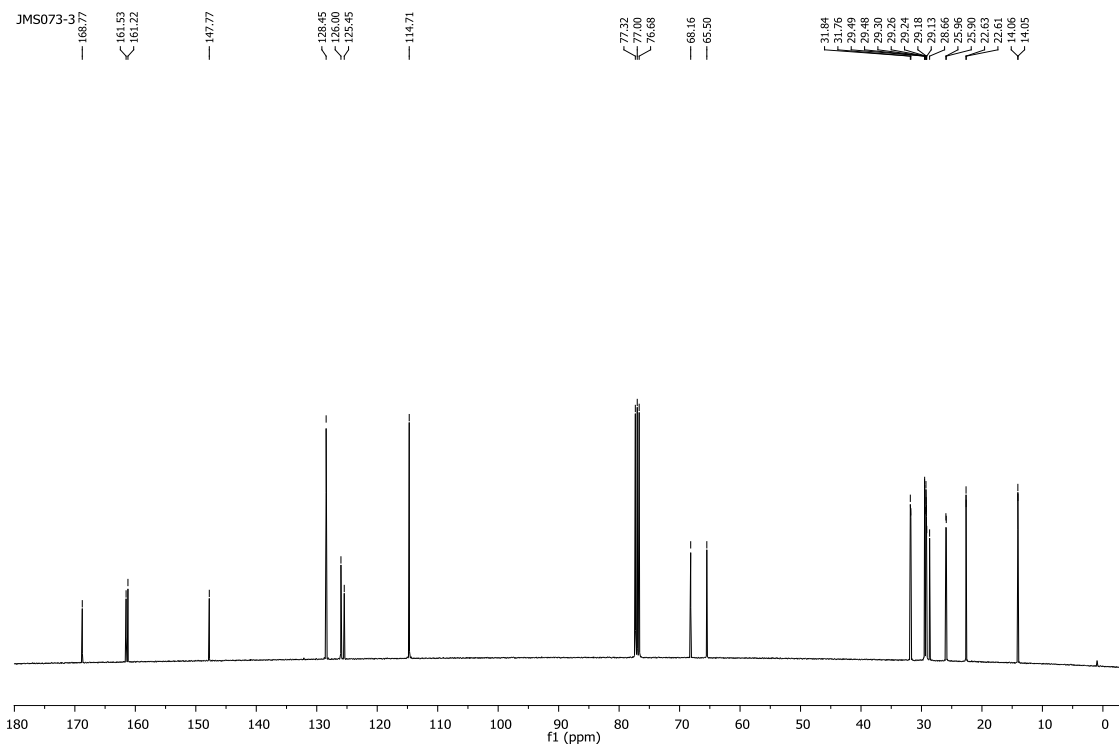
Espectro de RMN ^1H do composto **91c** em CDCl_3 a 400 MHz



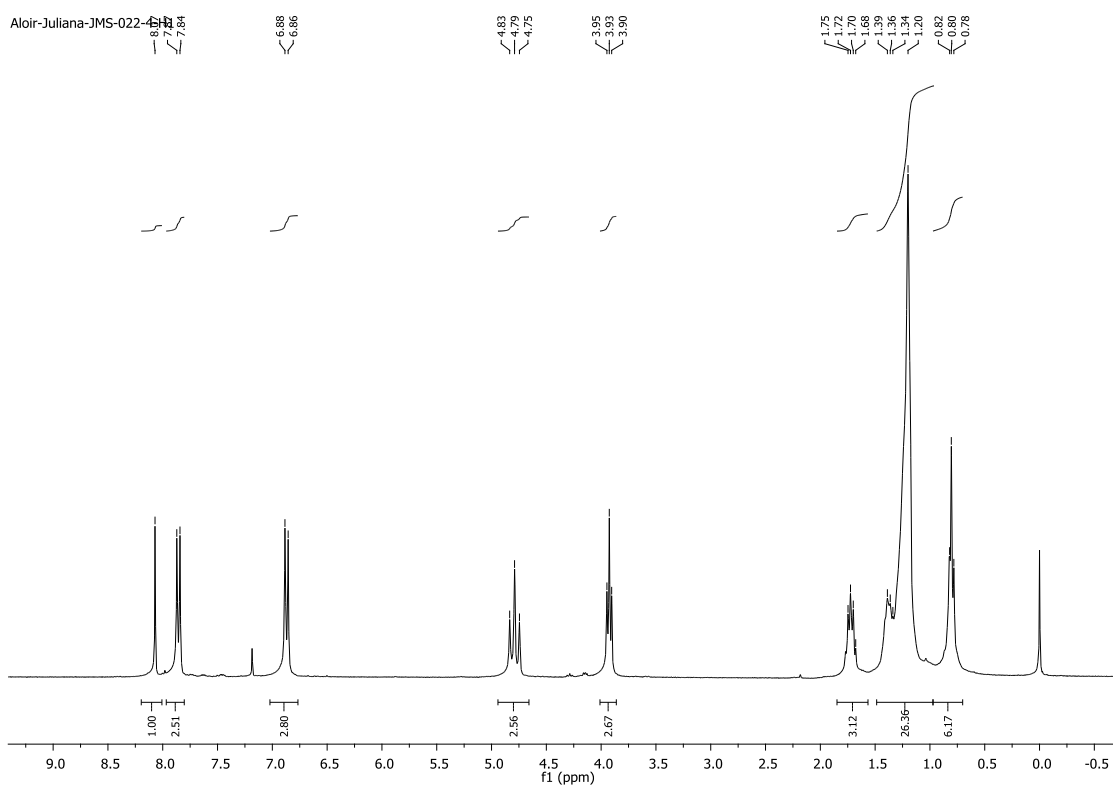
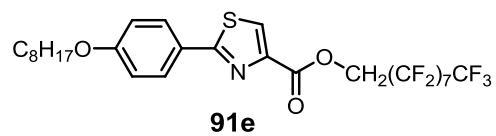
Espectro de RMN ^{13}C do composto **91c** em CDCl_3 a 100 MHz



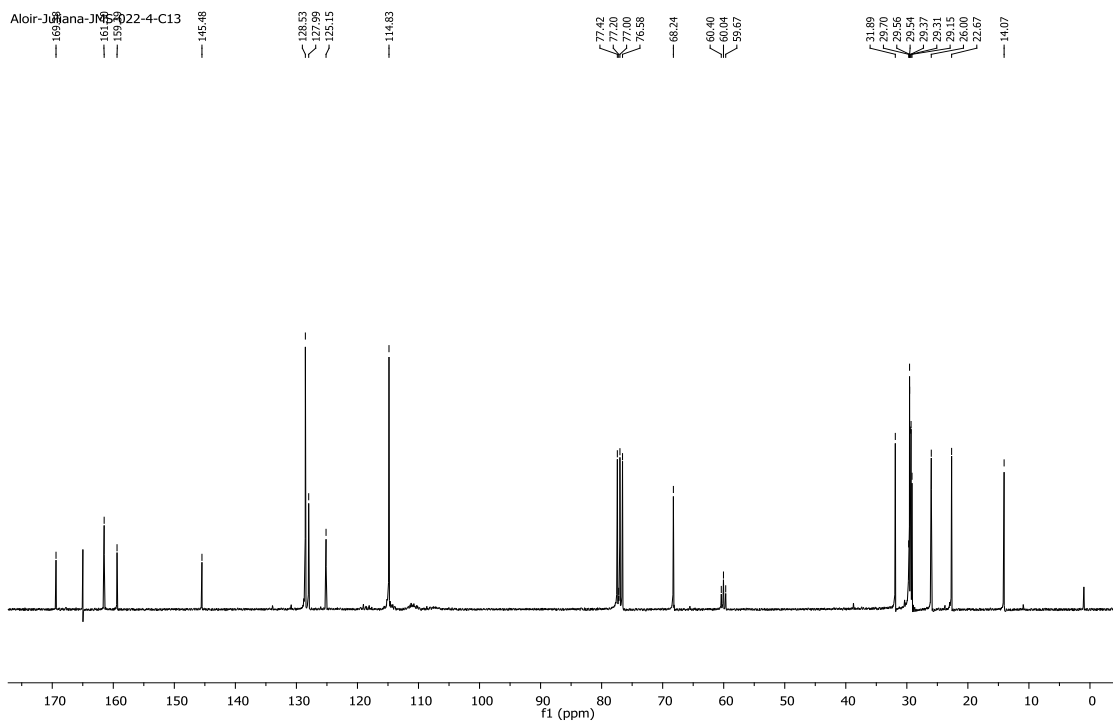
Espectro de RMN ^1H do composto **91d** em CDCl_3 a 400 MHz



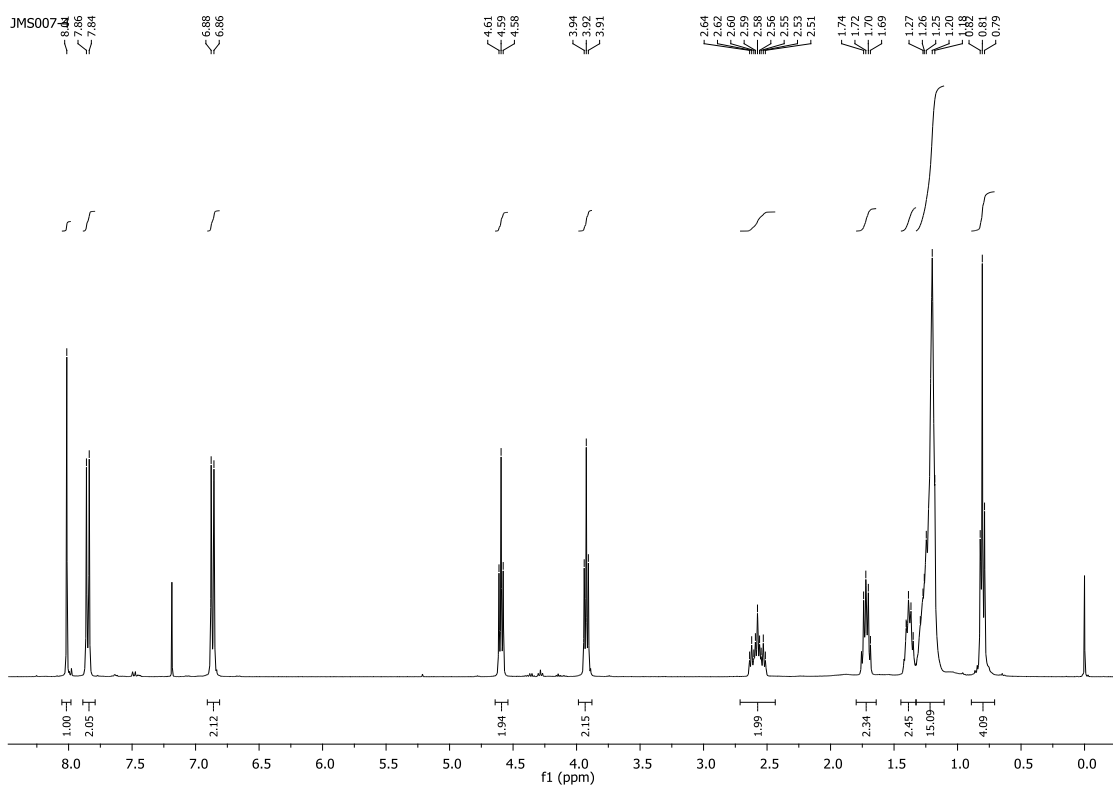
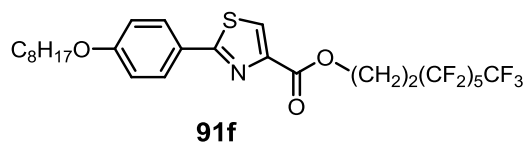
Espectro de RMN ^{13}C do composto **91d** em CDCl_3 a 100 MHz



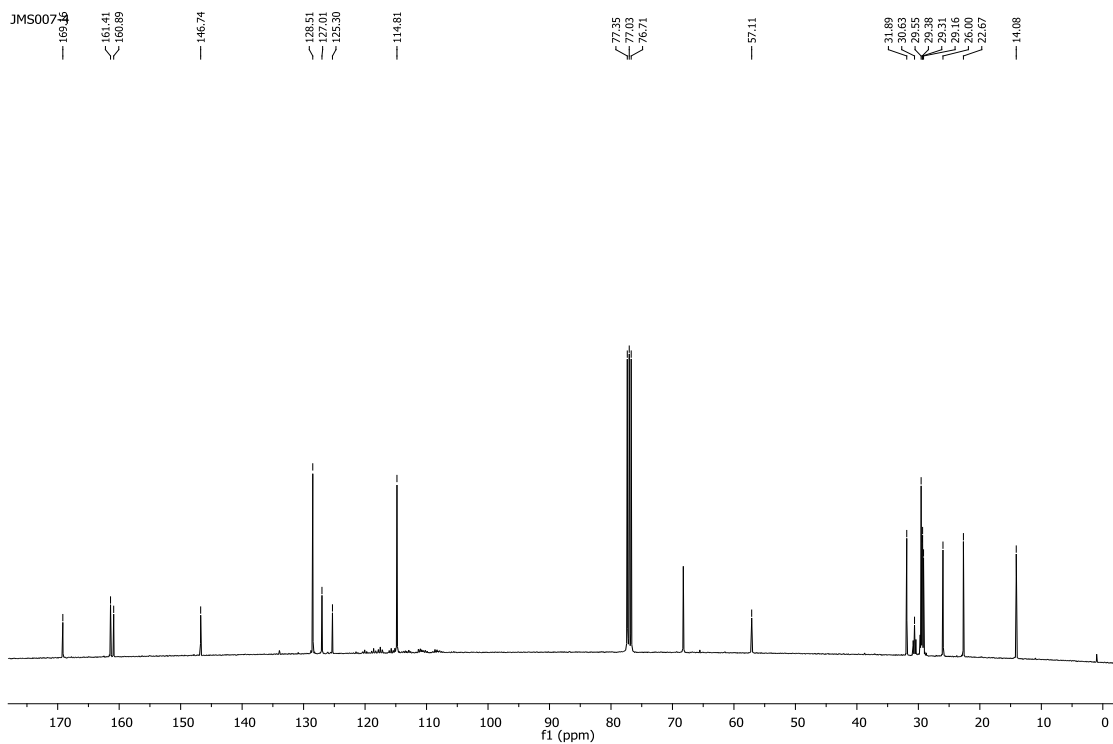
Espectro de RMN ¹H do composto **91e** em CDCl₃ a 300 MHz



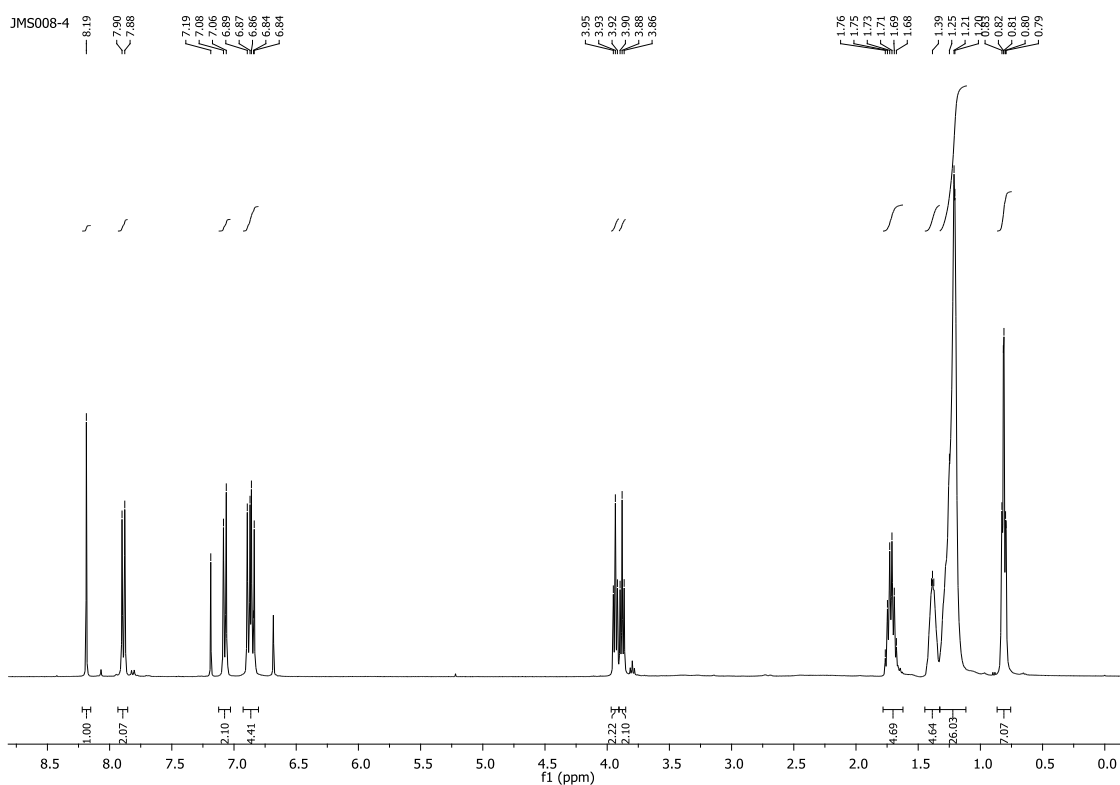
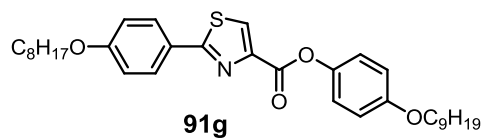
Espectro de RMN ¹³C do composto **91e** em CDCl₃ a 75,5 MHz



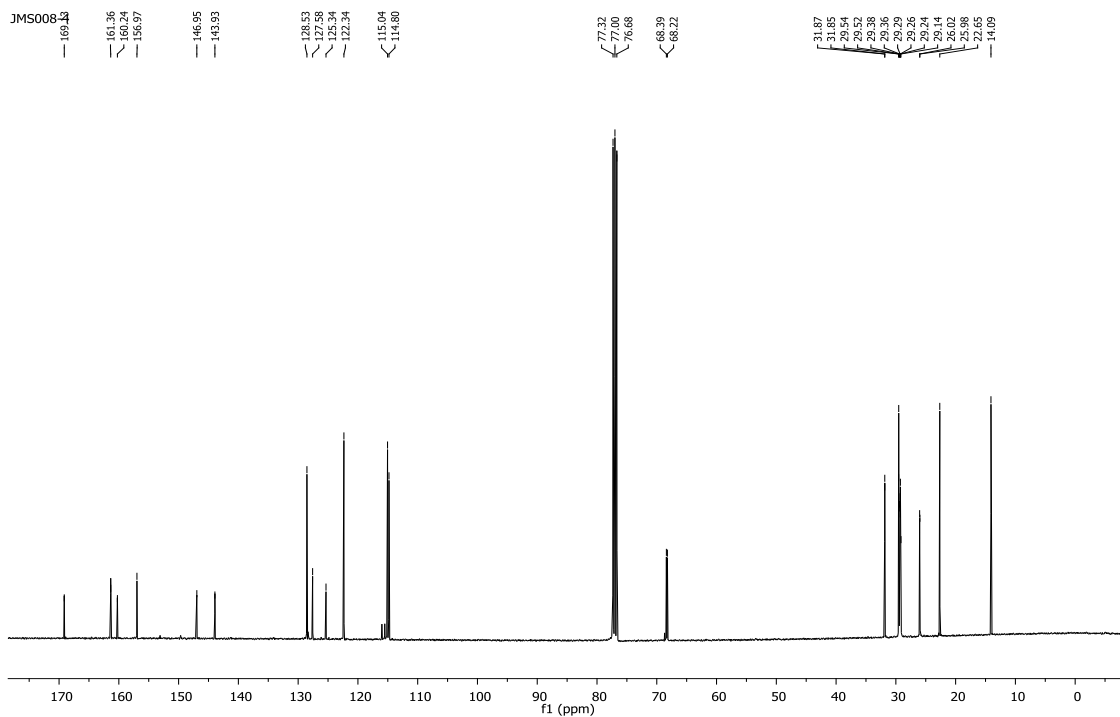
Espectro de RMN ^1H do composto **91f** em CDCl_3 a 400 MHz



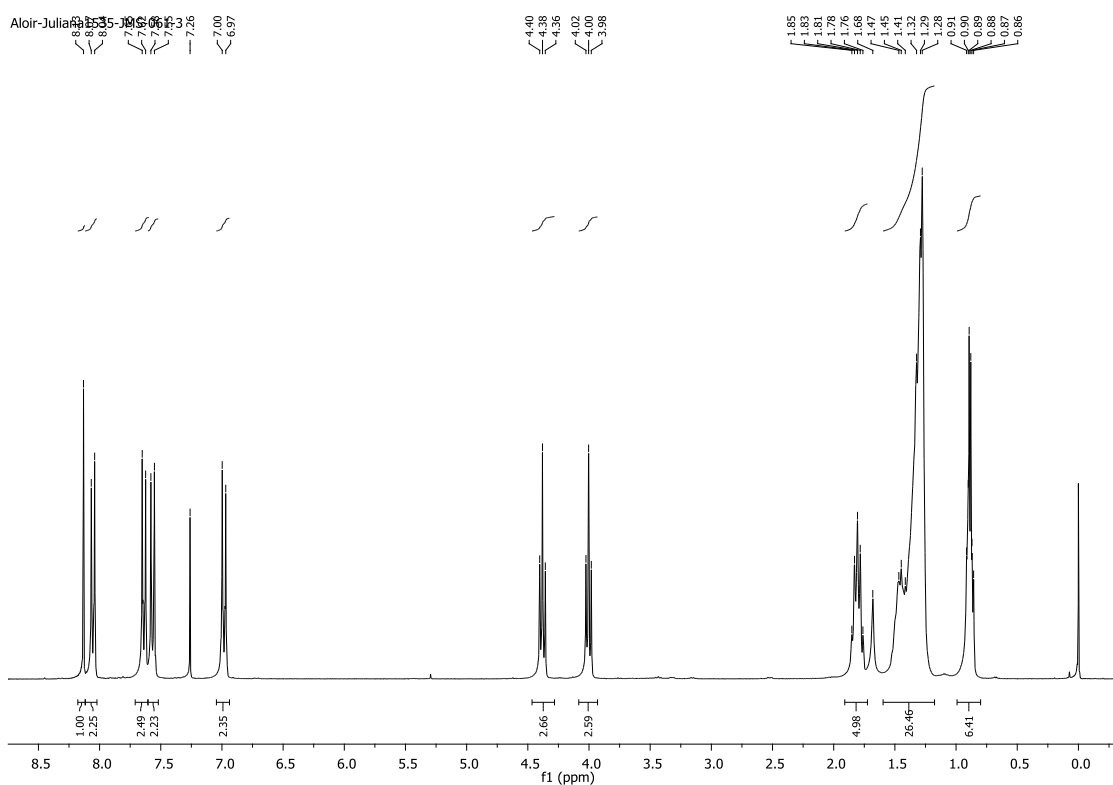
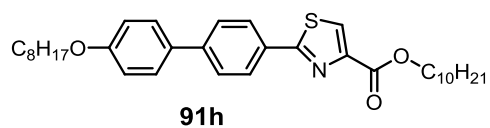
Espectro de RMN ^{13}C do composto **91f** em CDCl_3 a 100 MHz



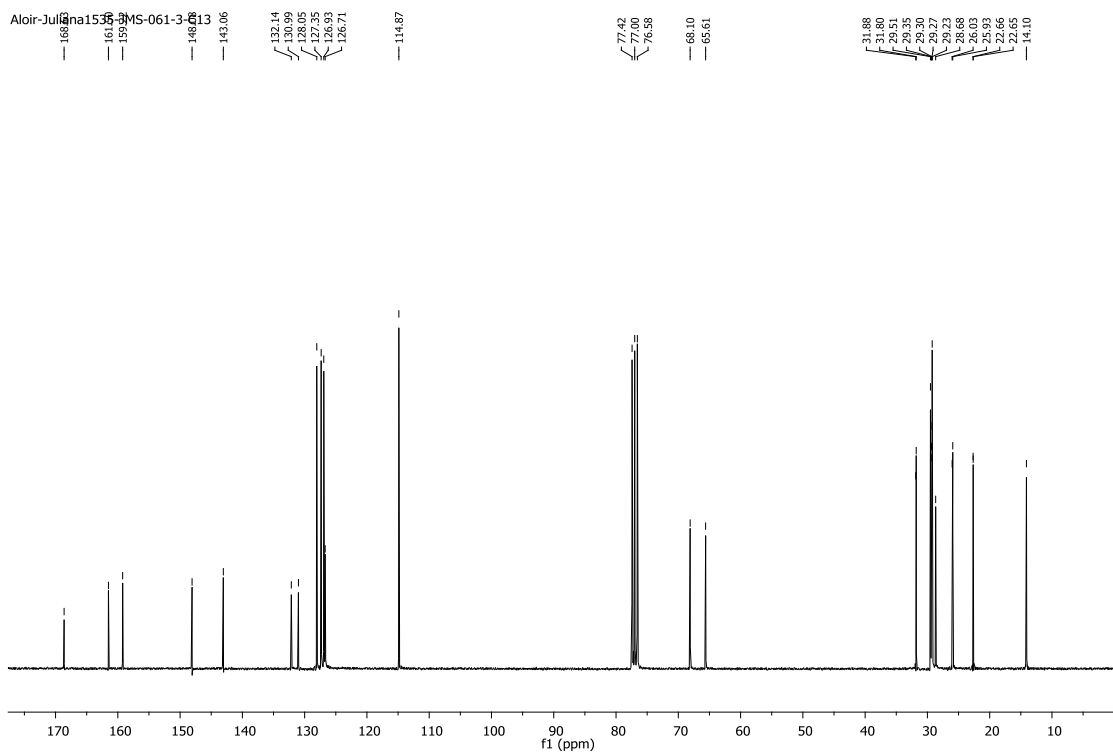
Espectro de RMN ^1H do composto **91g** em CDCl_3 a 400 MHz



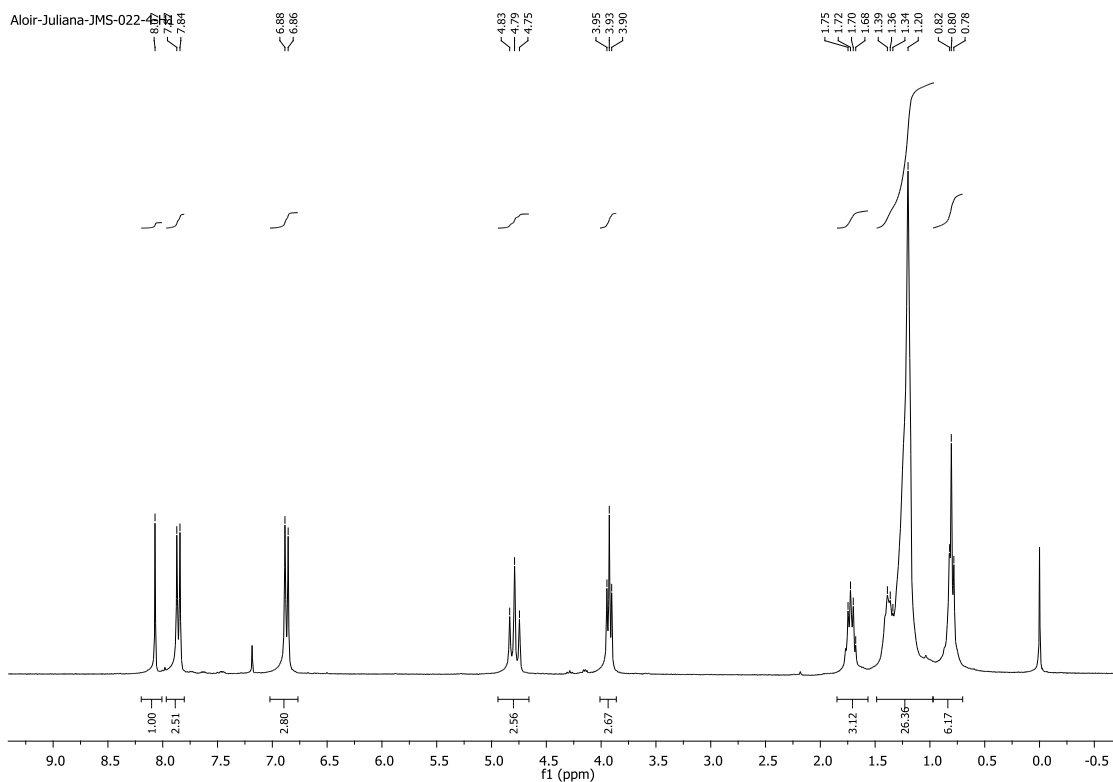
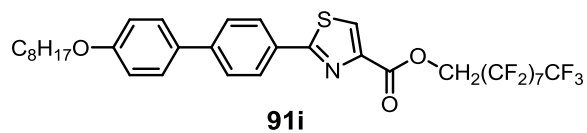
Espectro de RMN ^{13}C do composto **91g** em CDCl_3 a 100 MHz



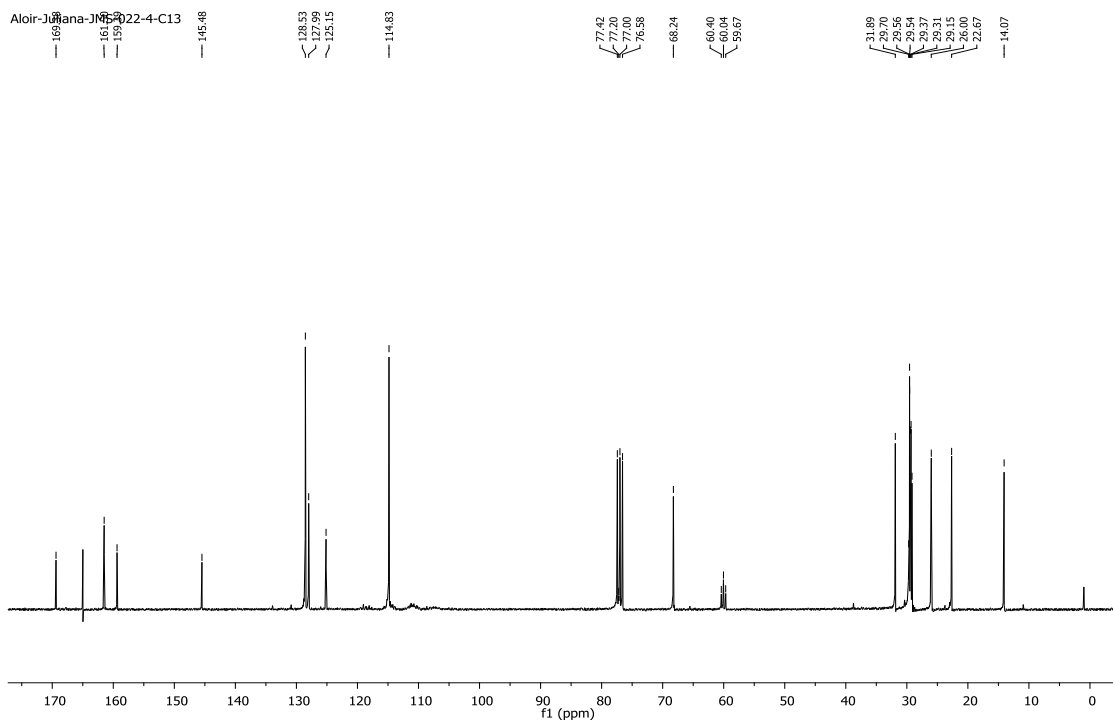
Espectro de RMN ^1H do composto **91h** em CDCl_3 a 300 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **91h** em CDCl_3 a 75,5 MHz



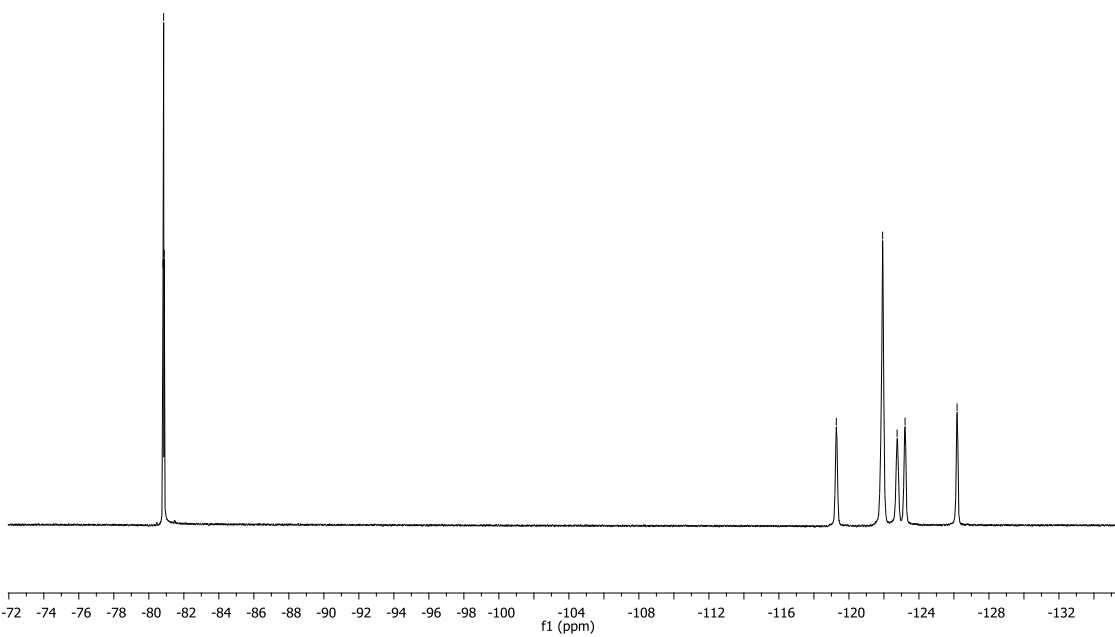
Espectro de RMN ^1H do composto **91i** em CDCl_3 a 300 MHz



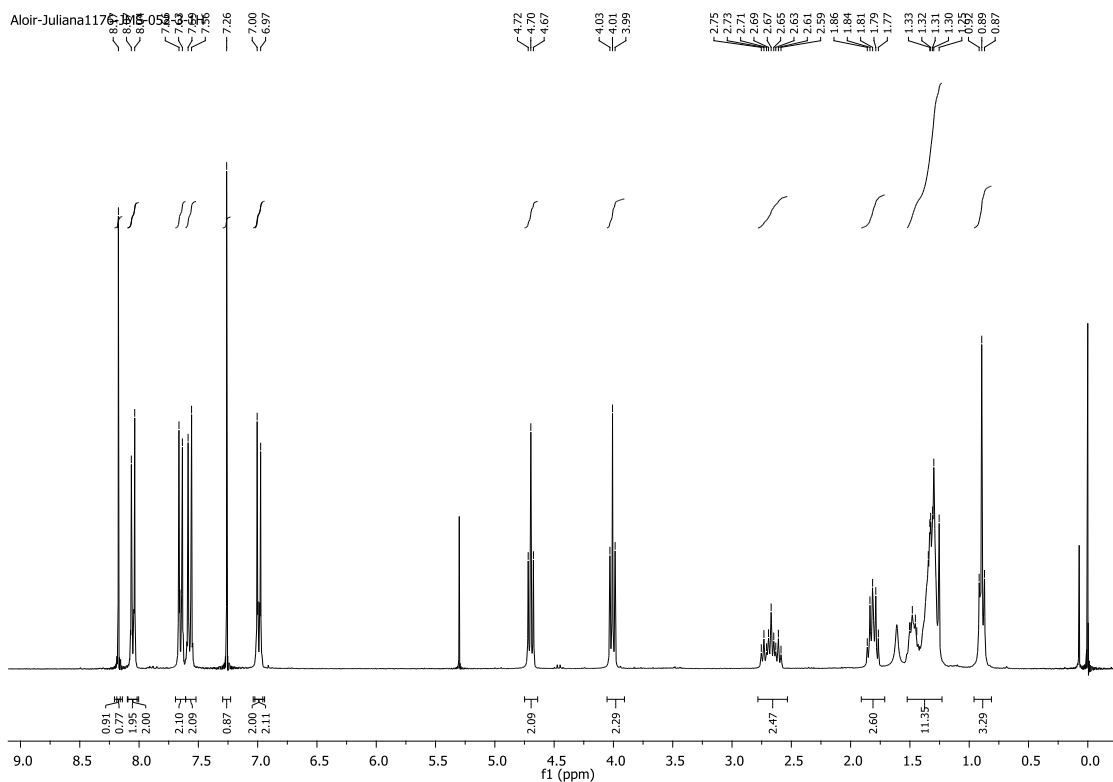
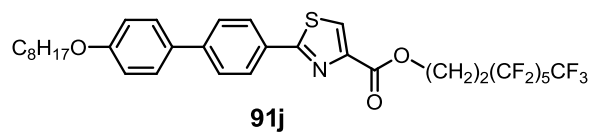
Espectro de RMN ^{13}C do composto **91i** em CDCl_3 a 75,5 MHz

Aloir-Juliana-JMS022-4519
80.65
80.65
80.65

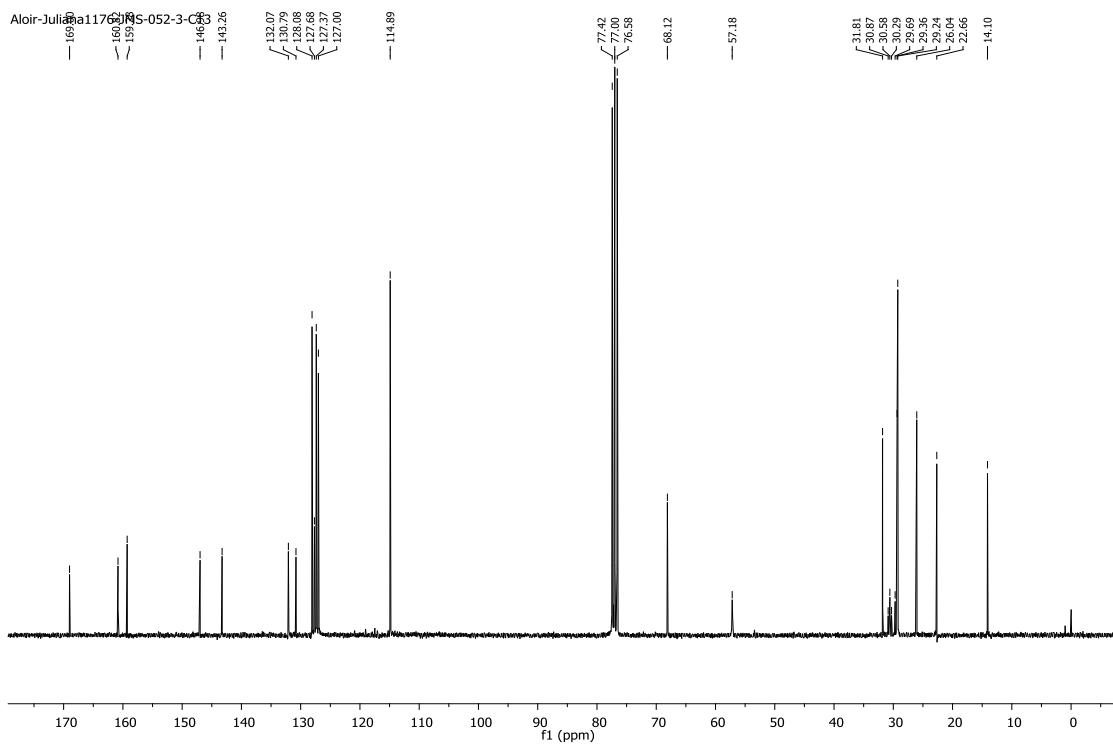
119.28
121.93
122.75
123.21
126.18



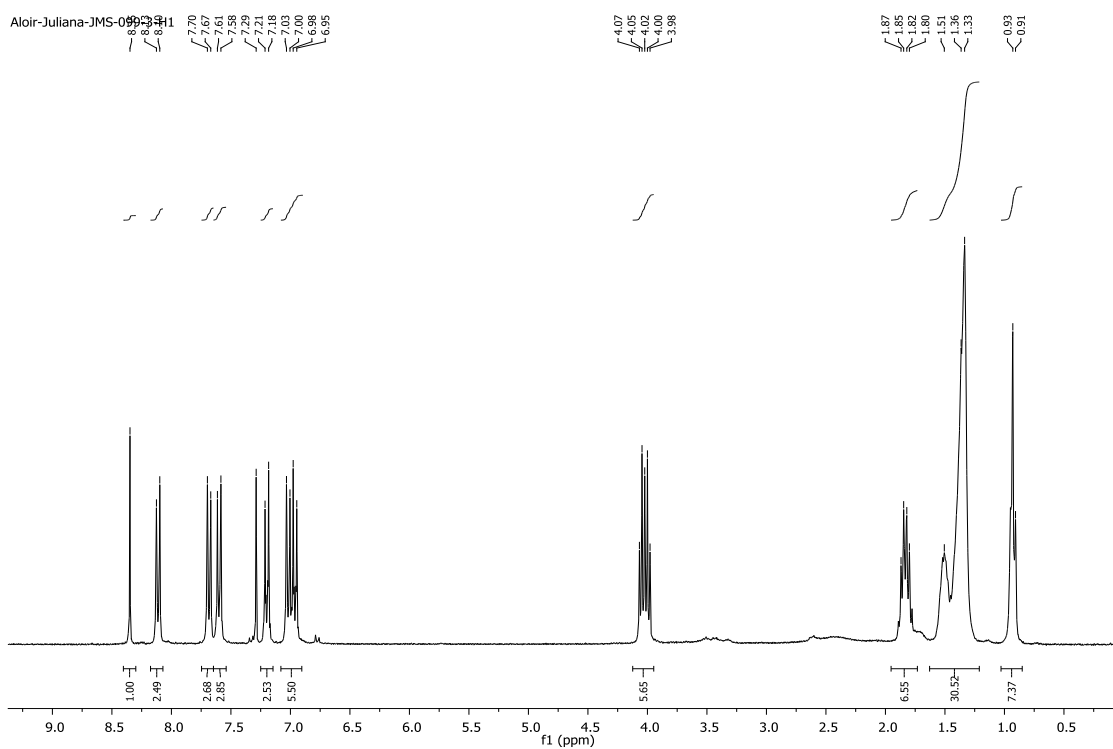
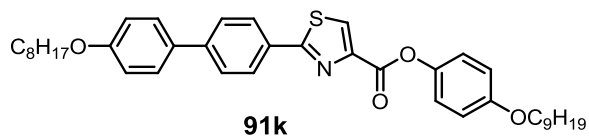
Espectro de RMN ^{19}F do composto **91i** em CDCl_3 a 282 MHz



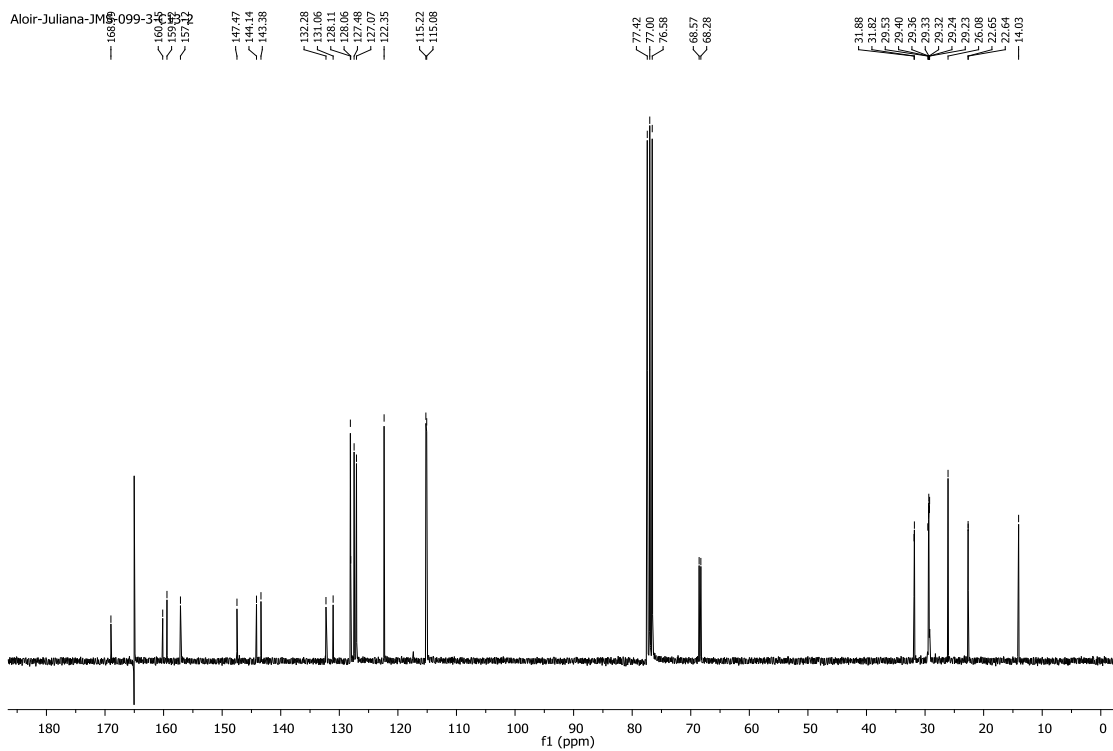
Espectro de RMN ^1H do composto **91j** em CDCl_3 a 300 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **91j** em CDCl_3 a 75,5 MHz



Espectro de RMN ^1H do composto **91k** em CDCl_3 a 300 MHz



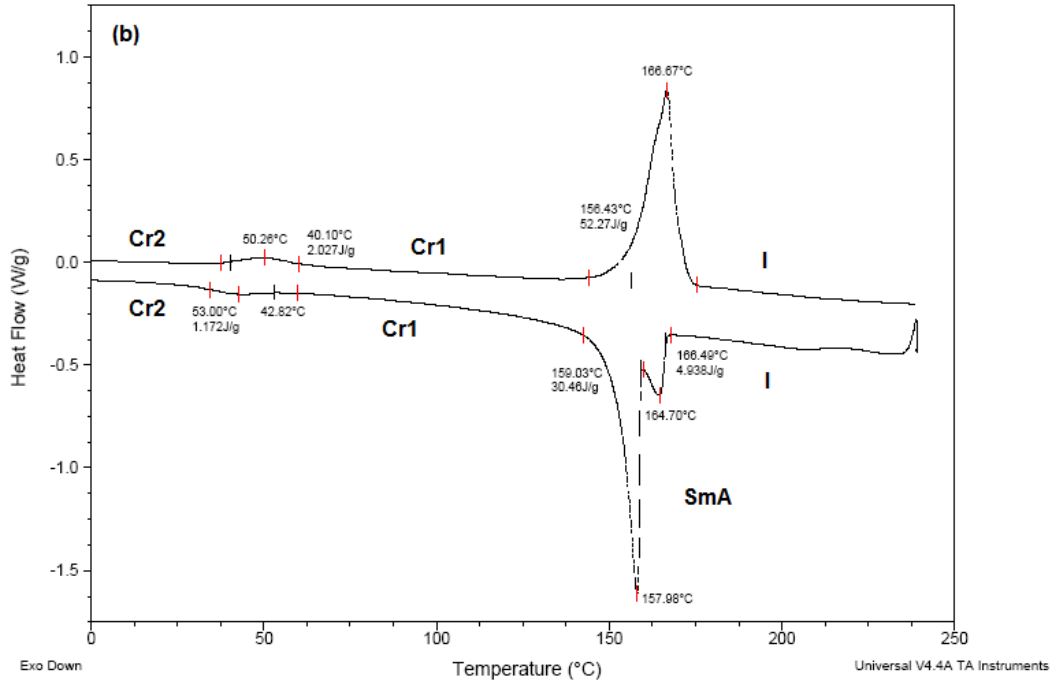
Espectro de RMN ^{13}C do composto **91k** em CDCl_3 a 75,5 MHz

Curvas de DSC

Sample: **88i**
Size: 4.9000 mg

Comment: P13

Instrument: DSC Q20 V24.10 Build 122

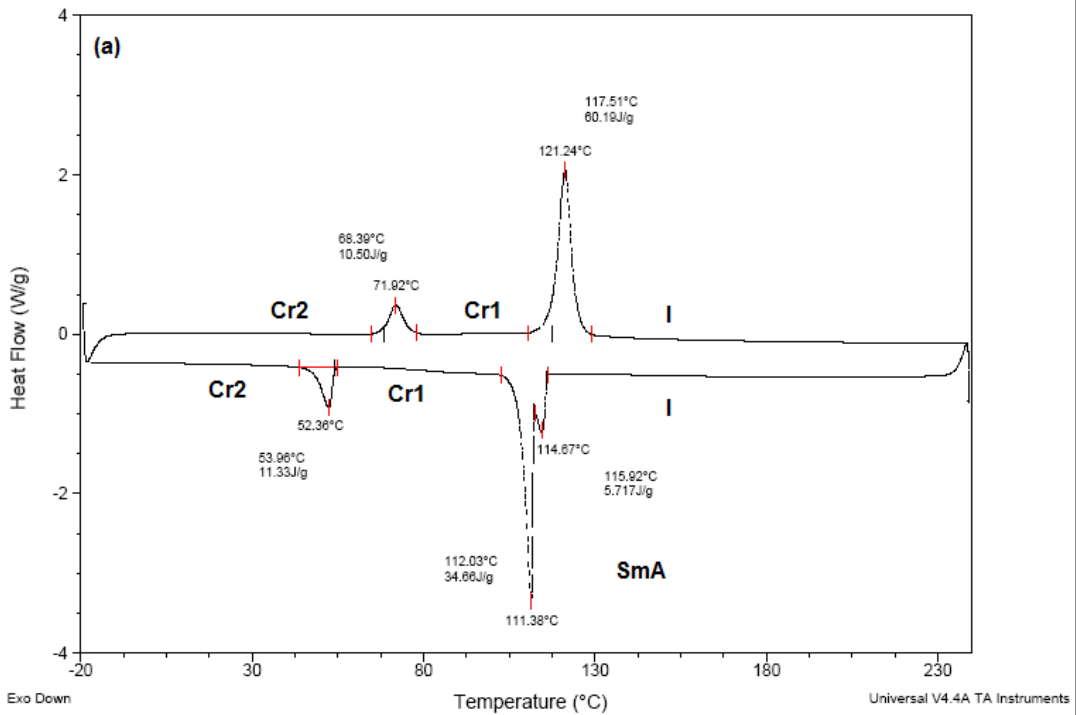


Termograma de **88i** (10°C/min)

Sample: **91h**
Size: 4.3000 mg

Comment: P18

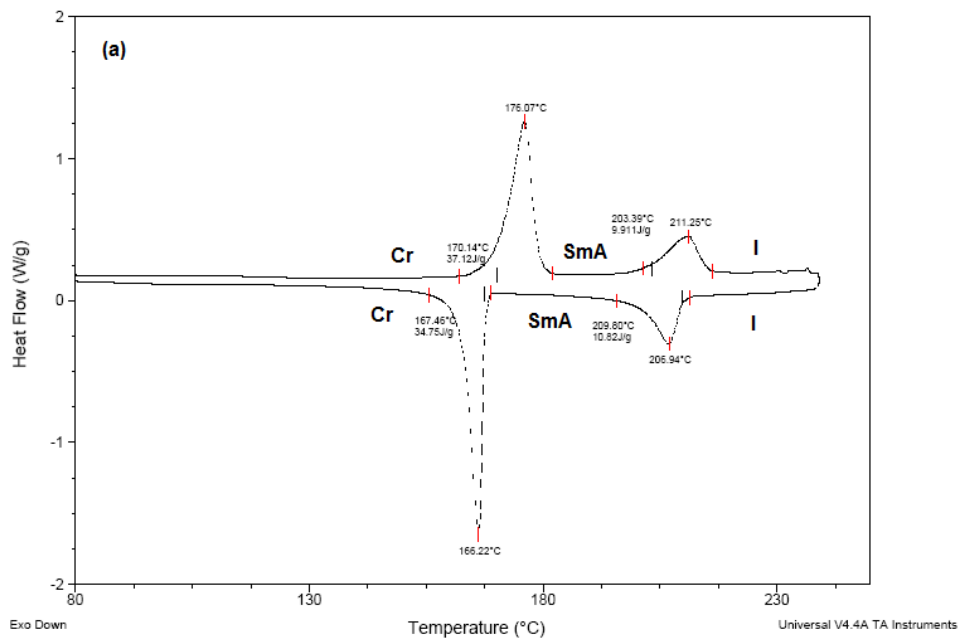
Instrument: DSC Q20 V24.10 Build 122



Termograma de **91h** (10°C/min)

Sample: **91i**
 Size: 4.8000 mg
 Comment: P17

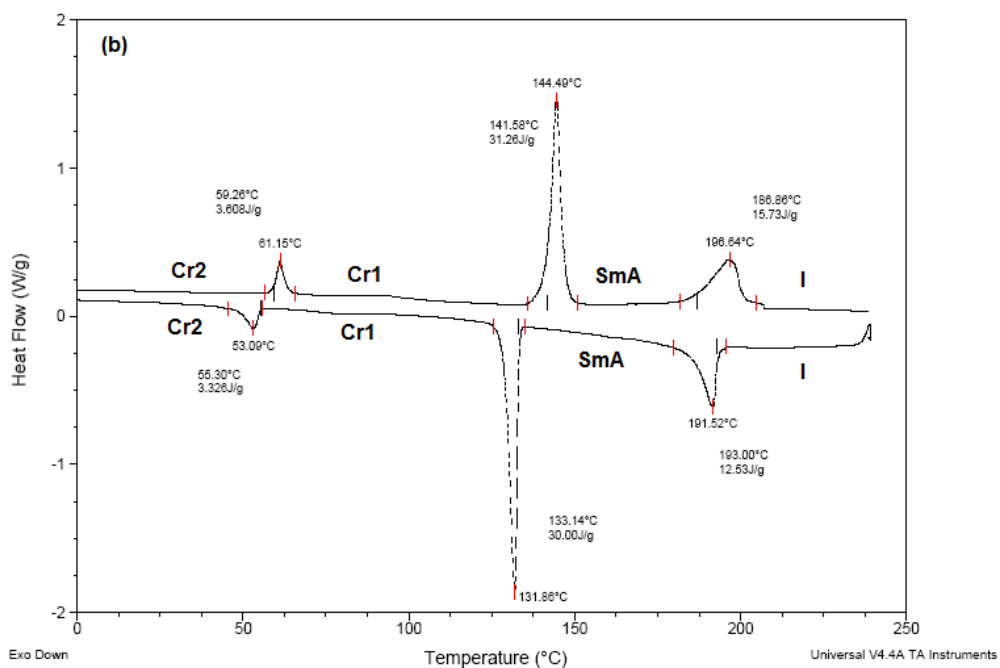
Instrument: DSC Q20 V24.10 Build 122



Termograma de **91i** (i10°C/min)

Sample: **91j**
 Size: 3.9000 mg
 Comment: P12

Instrument: DSC Q20 V24.10 Build 122



Termograma de **91j** (i10°C/min)