



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

**REAÇÃO DE  $\beta$ -DIMETILAMINOVINIL CETONAS COM  
HIDROXILAMINA: REGIOQUÍMICA DE FORMAÇÃO DE  
4,5-DIIDROISOXAZÓIS E DE ISOXAZÓIS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Fernanda Andreia Rosa**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2005**

**REAÇÃO DE  $\beta$ -DIMETILAMINOVINIL CETONAS COM  
HIDROXILAMINA: REGIOQUÍMICA DE FORMAÇÃO DE 4,5-  
DIIDROISOXAZÓIS E DE ISOXAZÓIS**

por

**Fernanda Andréia Rosa**

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

**Orientador: Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2005**

Dedico esta dissertação aos meus pais,  
**José Antônio** e **Carmem Lúcia**,  
aos meus irmãos **Anderson** e **Rafael**,  
às minhas irmãs **Juliana** e **Chaiene**  
e ao meu querido sobrinho **Lucas**  
por todo o incentivo, paciência,  
amor e carinho.

Ao Prof. Dr. **Marcos A. P. Martins**,  
pela oportunidade de realizar este  
trabalho e pela orientação no  
decorrer do mesmo.

## AGRADECIMENTOS

À minha querida família por confiar e acreditar em mim; muito obrigada pelo apoio, amor e carinho.

Às amigas Graciela e Rubia, pela convivência, paciência, apoio, eterna amizade e carinho; muito obrigada por tudo.

Ao querido Pablo Machado, por toda ajuda na finalização deste trabalho, pela paciência, incentivo, companheirismo e carinho; meu eterno agradecimento.

À Luciana Piovesan, pelo coleguismo e pela agradável convivência.

Aos professores Alex F. C. Flores e Geonir M. Siqueira, pela disponibilidade de participar do exame de qualificação e pelas sugestões.

Aos colegas e amigos de laboratório, Marcelo Rossatto, Lucas Pizzuti, Gabriela Fiss, Elisandra Scapin, Emerson Guarda, Paulo Beck, Rodrigo Peres, João Inácio Pereira, Clarissa Frizzo, Alexandre Costa, Frantiescoli Dimmer, Rodrigo Mayer e aos ex-colegas Sidnei Moura e Wilson Cunico; pela convivência.

Aos colegas dos laboratórios dos professores Hélio Bonacorso e Nilo Zanatta.

À Coordenação do Programa de Pós-graduação em Química, em especial ao funcionário Ademir Sartori, pela competência e paciência.

Aos funcionários e colegas do RMN, em especial à Maria Angélica pela oportunidade e disponibilidade de trabalho.

Aos funcionários do NAPO, pela competência na realização das análises de CG/MS.

As entidades financiadoras FATEC, CAPES, CNPq e FAPERGS pelo financiamento à pesquisa.

## RESUMO

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

### REAÇÃO DE $\beta$ -DIMETILAMINOVINIL CETONAS COM HIDROXILAMINA: RÉGIOQUÍMICA DE FORMAÇÃO DE 4,5-DIIDROISOXAZÓIS E DE ISOXAZÓIS

AUTORA: Fernanda Andreia Rosa  
ORIENTADOR: Marcos Antônio Pinto Martins

Santa Maria, 28 de julho de 2005.

Este trabalho descreve o estudo da regioquímica de formação de uma série de isoxazóis aril-, heteroaril- e haloalquil substituídos, a partir da reação de  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas e hidroxilamina. O precursor  $\beta$ -dimetilaminovinil cetona foi obtido a partir da reação de condensação de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal e a cetona substituída [R-C(O)-CH<sub>3</sub>, onde R = Ph, MeO-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Me-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, F-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Cl-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Br-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, O<sub>2</sub>N-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Fur-2-il, Tien-2-il, Pirrol-2-il, Pirid-2-il, e CCl<sub>3</sub>]. O estudo mostrou que para R = triclorometil substituinte foi obtido regioespecificamente 5-halometil-4,5-diidroisoxazóis. Para precursores com R = O<sub>2</sub>N-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Fur-2-il foram obtidos 3-aril-4,5-diidroisoxazóis, para R = MeO-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, F-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Br-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Pirrol-2-il foram obtidos 5-aril[heteroaril]isoxazóis, e para os demais substituintes (R = Ph, MeO-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Cl-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Tien-2-il, Pirid-2-il) foram obtidos uma mistura de 4,5-diidroisoxazóis-1,3 e isoxazóis-1,5. O efeito do substituinte na regioquímica dos isoxazóis obtidos foi discutido com base nos dados de cálculos de orbitais moleculares (AM1).

**Palavras-chaves:** enonas, isoxazóis, regioquímica.

## ABSTRACT

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

### REGIOCHEMISTRY STUDY OF THE ISOXAZOLE FORMATION FROM THE REACTION OF $\beta$ -DIMETHYLAMINOVINYL KETONES AND HYDROXYLAMINE

AUTHOR: Fernanda Andreia Rosa  
ADVISOR: Marcos Antônio Pinto Martins

Santa Maria, 28<sup>th</sup> july, 2005.

The regiochemistry study of the formation of a series of aryl-, heteraryl- and haloalkyl-substituted isoxazoles from the reaction of  $\beta$ -dimethylaminovinyl ketones and hydroxylamine is reported. The precursors  $\beta$ -dimethylaminovinyl ketones were obtained from the condensation reaction of N,N-dimethylformamide dimethyl acetal and the substituted ketones [R-C(O)-CH<sub>3</sub>, where R = Ph, MeO-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Me-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, F-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Cl-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Br-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, O<sub>2</sub>N-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Fur-2-yl, Tien-2-yl, Pyrrol-2-yl, Pyrid-2-yl, and CCl<sub>3</sub>]. The study shown that for R = trichloromethyl substituent was obtained regiospecifically 5-halomethyl-4,5-dihydroisoxazoles. For precursors with R = O<sub>2</sub>N-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Fur-2-yl were obtained 3-aryl-4,5-dihydroisoxazole, for R = MeO-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, F-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Br-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Pyrrol-2-yl were obtained 5-aryl[heteroaryl]isoxazoles, and for remainder substituents (R = Ph, Me-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Cl-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Tien-2-yl, Pyrid-2-yl) were obtained a mixture of the 4,5-dihydroisoxazoles-1,3 and isoxazoles-1,5. The effect of the substituent on the regiochemistry of isoxazoles obtained was discussed with bases on a MO calculations data.

**Key words:** isoxazoles, enones, regiochemistry.



## LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1. Efeito dos substituintes sobre o equilíbrio entre 4,5-Diidroisoxazóis (Tautômero Cíclico) e a monooxima (Tautômero De Cadeia Aberta).....	18
Tabela 2.2. Isoxazóis obtidos a partir da ciclocondensação de cloridrato de hidroxilamina e compostos 1,3-dicarbonílicos não simétricos.....	19
Tabela 2.3. Isoxazóis obtidos a partir da ciclocondensação de cloridrato de hidroxilamina e compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados.....	21
Tabela 2.4. Isoxazóis e 4,5-diidroisoxazóis obtidos a partir da ciclocondensação de cloridrato de hidroxilamina e $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas.....	22
Tabela 3.1. Nomenclatura dos compostos <b>2</b> .....	25
Tabela 3.2. Nomenclatura dos compostos <b>3</b> .....	27
Tabela 3.3. Nomenclatura dos compostos <b>4,6</b> .....	28
Tabela 3.4. Condições reacionais para a obtenção das $\beta$ -Dimetilaminovinil Cetonas <b>2a-I</b> .....	30
Tabela 3.5. Pontos de fusão, Rendimentos e Análise elementar das $\beta$ -Dimetilaminovinil Cetonas <b>2a-I</b> .....	32
Tabela 3.6. Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ das $\beta$ -Dimetilaminovinil Cetonas <b>2a-I</b> .....	34
Tabela 3.7. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos <b>2a-I</b> a uma energia de 70 eV.....	37
Tabela 3.8. Condições reacionais e rendimentos dos azóis <b>3,4,6</b> sintetizados.....	40

Tabela 3.9. Pontos de Fusão e Peso Molecular dos azóis <b>3,4,6</b> sintetizados.....	41
Tabela 3.10. Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos Compostos <b>3,4,6</b> .....	46
Tabela 3.11. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos <b>3,4,6</b> a uma energia de 70 eV.....	50
Tabela 3.12. Dados de energia de orbitais de fronteira, coeficientes de HOMO e de carga líquida da hidroxilamina, hidroxilamina protonada e hidroxilamina desprotonada.....	52
Tabela 3.13. Dados de energia de orbitais de fronteira, coeficientes de LUMO e de carga líquida da $\beta$ -dimetilaminoviniltriclorometil cetona, da $\beta$ -metoxiviniltriclorometil cetona e da propeniltriclorometil cetona.....	54
Tabela 3.14. Energia dos compostos <b>2a-I</b> .....	56
Tabela 3.15. Energia de LUMO, Coeficientes de LUMO e Carga Líquida dos átomos dos compostos <b>2a-I</b> .....	57
Tabela 3.16. Energia de cada intermediário ou produto apresentados no Esquema 3.3, referentes a formação dos compostos <b>3a, 4a, 5a, 6a</b> (R= Ph) e <b>3I, 4I, 5I, 6I</b> (R = $\text{CCl}_3$ ).....	61
Tabela 3.17. Energia de cada intermediário enamínona ( <i>ENAM-NO</i> ) e enona ( <i>ENON-ON</i> ) provavelmente formados durante a síntese dos compostos <b>3-6</b> .....	62
Tabela 3.18. Energia dos compostos <b>3-6</b> e intermediários carbocátions.....	65
Tabela 3.19. Diferenças de energia <sup>a</sup> entre os compostos <b>3-6</b> e intermediários carbocátions.....	66
Tabela 3.20. Comparativo entre os resultados previstos teoricamente e experimentais para a síntese dos isômeros-1,3 versus isômeros-1,5.....	70
Tabela 3.21. Comparativo entre os resultados previstos teoricamente e experimentais para a síntese de 4,5-diidroisoxazóis-1,3 ou -1,5 e versus isoxazóis-1,3 e -1,5.....	71

## LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1.	Ampliação da região de 4,5-4,8 ppm do espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4l</b> .....	43
Figura 3.2.	Ampliação da região de 4,6-4,7 ppm do espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3e</b> .....	44
Figura 3.3.	Ampliação da região de 3,4-3,6 ppm do espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3e</b> .....	44
Figura 3.4.	Coefficientes de HOMO da molécula hidroxilamina, hidroxilamina protonada e hidroxilamina desprotonada.....	53
Figura 3.5.	Potencial eletrostático da molécula hidroxilamina e hidroxilamina desprotonada.....	53
Figura 3.6.	Coefficientes de HOMO da $\beta$ -dimetilaminovinil triclorometil cetona, da $\beta$ -metoxivinil triclorometil cetona e da propeniltriclorometil cetona.....	55
Figura 3.7.	Potencial eletrostático da $\beta$ -dimetilaminovinil triclorometil cetona, da $\beta$ -metoxivinil triclorometil cetona e da propeniltriclorometil cetona.....	55
Figura 3.8.	Valores absolutos de coeficientes de LUMO dos compostos <b>2a-l</b> .....	58
Figura 3.9.	Comparação entre as estabilidades dos isômeros-1,5 e -1,3 dos 4,5-diidroisoxazóis, isoxazóis e carbocátions.....	67
Figura 3.10.	Comparação entre as estabilidades dos 4,5-diidroisoxazóis e respectivos carbocátions gerados durante a reação de desidratação.....	69
Figura 3.11.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2a</b> .....	85
Figura 3.12.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2b</b> .....	85

Figura 3.13. Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(4-metilfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2c</b> .....	86
Figura 3.14. Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(4-fluorfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2d</b> .....	86
Figura 3.15. Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2e</b> .....	87
Figura 3.16. Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(4-bromofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2f</b> .....	87
Figura 3.17. Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(4-nitrofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2g</b> .....	88
Figura 3.18. Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(fur-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2h</b> .....	88
Figura 3.19. Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(tien-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2i</b> .....	89
Figura 3.20. Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(pirrol-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2j</b> .....	89
Figura 3.21. Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(pirid-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2k</b> .....	90
Figura 3.22. Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1,1,1-tricloro-4-dimetilamino-3-buten-2-ona <b>2l</b> .....	90
Figura 3.23. Espectro de massa do 3-fenil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol <b>3a</b> .....	91
Figura 3.24. Espectro de massa do 3-(4-metilfenil)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol <b>3c</b> .....	91
Figura 3.25. Espectro de massa do 3-(4-clorofenil)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol <b>3e</b> .....	92
Figura 3.26. Espectro de massa do 3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol <b>3g</b> .....	92
Figura 3.27. Espectro de massa do 3-(fur-2-il)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol <b>3h</b> .....	93
Figura 3.28. Espectro de massa do 3-(tien-2-il)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol <b>3i</b> .....	93
Figura 3.29. Espectro de massa do 3-(pirid-2-il)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol <b>3k</b> .....	94
Figura 3.30. Espectro de massa do 5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol <b>4l</b> .....	94
Figura 3.31. Espectro de massa do 5-fenilisoxazol <b>6a</b> .....	95
Figura 3.32. Espectro de massa do 5-(4-metoxifenil)isoxazol <b>6b</b> .....	95
Figura 3.33. Espectro de massa do 5-(4-metilfenil)isoxazol <b>6c</b> .....	96

Figura 3.34. Espectro de massa do 5-(4-fluorfenil)isoxazol <b>6d</b> .....	96
Figura 3.35. Espectro de massa do 5-(4-clorofenil)isoxazol <b>6e</b> .....	97
Figura 3.36. Espectro de massa do 5-(4-bromofenil)isoxazol <b>6f</b> .....	97
Figura 3.37. Espectro de massa do 5-(tien-2-il)isoxazol <b>6i</b> .....	98
Figura 3.38. Espectro de massa do 5-(pirrol-2-il)isoxazol <b>6j</b> .....	98
Figura 3.39. Espectro de massa do 5-(piridin-2-il)isoxazol <b>6k</b> .....	99
Figura 3.40. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2a</b> em DMSO $d_6$ .....	101
Figura 3.41. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2a</b> em DMSO $d_6$ .....	102
Figura 3.42. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2b</b> em DMSO $d_6$ .....	103
Figura 3.43. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2b</b> em DMSO $d_6$ .....	104
Figura 3.44. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-metilfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2c</b> em DMSO $d_6$ .....	105
Figura 3.45. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-metilfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2c</b> em DMSO $d_6$ .....	106
Figura 3.46. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-fluorfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	107
Figura 3.47. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-fluorfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	108
Figura 3.48. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2e</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	109
Figura 3.49. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2e</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	110
Figura 3.50. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-bromofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2f</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	111
Figura 3.51. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-bromofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2f</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	112

Figura 3.52. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-nitrofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2g</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	113
Figura 3.53. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-nitrofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2g</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	114
Figura 3.54. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(fur-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2h</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	115
Figura 3.55. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(fur-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2h</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	116
Figura 3.56. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(tien-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	117
Figura 3.57. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(tien-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	118
Figura 3.58. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(pirrol-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2j</b> em $\text{DMSO } d_6$ .....	119
Figura 3.59. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(pirrol-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2j</b> em $\text{DMSO } d_6$ .....	120
Figura 3.60. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(pirid-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2k</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	121
Figura 3.61. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(pirid-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2k</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	122
Figura 3.62. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1,1,1-tricloro-4-dimetilamino-3-buten-2-ona <b>2l</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	123
Figura 3.63. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1,1,1-tricloro-4-dimetilamino-3-buten-2-ona <b>2l</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	124
Figura 3.64. Espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>3a</b> e <b>6a</b> em $\text{DMSO } d_6$ .....	125
Figura 3.65. Ampliação da região de 5,6-6,0 ppm do espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>3a</b> e <b>6a</b> .....	126
Figura 3.66. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>3a</b> e <b>6a</b> em $\text{DMSO } d_6$ .....	127
Figura 3.67. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6b</b> em $\text{DMSO } d_6$ .....	128
Figura 3.68. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6b</b> em $\text{DMSO } d_6$ .....	129
Figura 3.69. Espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>3e</b> e <b>6e</b> em $\text{DMSO } d_6$ .....	130

Figura 3.70. Espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>3e</b> e <b>6e</b> em DMSO $d_6$ .....	131
Figura 3.71. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	132
Figura 3.72. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	133
Figura 3.73. Espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>3e</b> e <b>6e</b> em DMSO $d_6$ .....	134
Figura 3.74. Ampliação da região de 6,6-9,0 ppm do espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>3e</b> e <b>6e</b> .....	135
Figura 3.75. Ampliação da região de 5,5-6,2 ppm do espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>3e</b> e <b>6e</b> .....	136
Figura 3.76. Ampliação da região de 3,4-3,9 ppm do espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>3e</b> e <b>6e</b> .....	137
Figura 3.77. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>3e</b> e <b>6e</b> em DMSO $d_6$ .....	138
Figura 3.78. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6f</b> em DMSO $d_6$ .....	139
Figura 3.79. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6f</b> em DMSO $d_6$ .....	140
Figura 3.80. Ampliação da região de 5,80-6.60 do espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3g</b> .....	141
Figura 3.81. Ampliação da região de 3,30-3,70 do espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3g</b> .....	142
Figura 3.82. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3g</b> em DMSO $d_6$ .....	143
Figura 3.83. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3h</b> em DMSO $d_6$ .....	144
Figura 3.84. Ampliação da região do espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3h</b> .....	145
Figura 3.85. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3h</b> .....	146
Figura 3.86. Espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>3i</b> e <b>6i</b> em DMSO $d_6$ .....	147
Figura 3.87. Ampliação da região 6,8-8,6 ppm do espectro de RMN $^1$ dos compostos <b>3i</b> e <b>6i</b> .....	148
Figura 3.88. Ampliação da região 5,30-6,10 ppm do espectro de RMN $^1$ dos compostos <b>3i</b> e <b>6i</b> .....	149
Figura 3.89. Ampliação da região 3,30-3,70 ppm do espectro de RMN $^1$ dos compostos <b>3i</b> e <b>6i</b> .....	150
Figura 3.90. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>3i</b> e <b>6i</b> em DMSO $d_6$ .....	151
Figura 3.91. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6j</b> em DMSO $d_6$ .....	152
Figura 3.92. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6j</b> em DMSO $d_6$ .....	153

Figura 3.93. Ampliação da região de 90-128 ppm do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6j</b> .....	154
Figura 3.94. Espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>3k</b> e <b>6k</b> em DMSO $\text{d}_6$ .....	155
Figura 3.95. Ampliação da região 3,40-3,70 ppm do espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>3k</b> e <b>6k</b> .....	156
Figura 3.96. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>3k</b> e <b>6k</b> e DMSO $\text{d}_6$ .....	157
Figura 3.97. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4l</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	158
Figura 3.98. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>4l</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	159
Figura 3.99. ORTEP obtido por difração de Raios-X de monocristal do produto <b>4l</b> .....	161
Figura 3.100. ORTEP obtido por difração de Raios-X de monocristal do produto <b>6e</b> .....	161



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1. Síntese de Enaminonas.....</b>	<b>8</b>
<b>2.2. Síntese de Enaminonas a partir da Reação de N,N-Dimetilformamida Dimetilacetal (DMFDMA) .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3. Regioquímica de Formação de Isoxazóis a partir de Ciclocondensação do Tipo [CCC+NO] .....</b>	<b>16</b>
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
<b>3.1. Nomenclatura dos Compostos 2,3,4,6.....</b>	<b>25</b>
<b>3.2. Síntese das <math>\beta</math>-Dimetilaminovinil Cetonas 2a-l.....</b>	<b>29</b>
<b>3.3. Dados de RMN <math>^1\text{H}</math> e <math>^{13}\text{C}</math> de 2a-l.....</b>	<b>33</b>
<b>3.4. Dados de Espectrometria de Massas de 2a-l.....</b>	<b>37</b>
<b>3.5. Síntese dos 4,5-Diidroisoxazóis 3,4 d Isoxazóis 6.....</b>	<b>39</b>
<b>3.6. Dados de RMN de <math>^1\text{H}</math> e de <math>^{13}\text{C}</math> de 3,4,6.....</b>	<b>42</b>
<b>3.7. Dados de Espectrometria de Massas de 3,4,6.....</b>	<b>50</b>
<b>3.8. A Regioquímica de Formação de 4,5-Diidroisoxazóis e de Isoxazóis a partir de Dados Teóricos (AM1).....</b>	<b>51</b>
3.8.1. REATIVIDADE DOS BLOCOS PRECURSORES (REQUISITOS CINÉTICOS).....	51
3.8.3. FORMAÇÃO DOS 4,5-DIIDROISOXAZÓIS OU ISOXAZÓIS (REQUISITOS CINÉTICOS E TERMODINÂMICOS).....	64
<b>4. CONCLUSÕES.....</b>	<b>70</b>
<b>5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO.....</b>	<b>72</b>
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>74</b>

<b>6.1. Equipamentos.....</b>	<b>74</b>
6.1.1. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR .....	74
6.1.2. PONTO DE FUSÃO.....	75
6.1.3. CROMATOGRAFIA GASOSA-HP-CG/MS .....	75
6.1.4. ANÁLISE ELEMENTAR .....	75
6.1.5. DIFRAÇÃO DE RAIOS-X .....	75
6.1.6. CÁLCULOS SEMI-EMPIRICOS DE ORBITAIS MOLECULARES (AM1).....	75
<b>6.2. Reagentes e Solventes Utilizados.....</b>	<b>76</b>
<b>6.3. Técnicas de Síntese.....</b>	<b>76</b>
6.3.1. PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DA $\beta$ -DIMETILAMINOVINIL CETONAS 2A-L .....	76
6.3.2. PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DOS 4,5-DIIDROISOXAZÓIS 3,4 E ISOXAZÓIS 6 .....	76
<b>7. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>78</b>

# 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Um grande número de compostos heterocíclicos é conhecido e este número vem crescendo rapidamente nas últimas décadas. Para se ter uma idéia da quantidade de heterociclos descritos na literatura, basta lembrar que dos 10 milhões de substâncias até hoje contidas no *Chemical Abstracts*, mais de 50% são heterociclos (!). O grande interesse no uso de composto heterocíclicos em muitos campos da química aplicada e em estudos fundamentais e teóricos está relacionado com a variedade e a complexidade estrutural destes compostos. Isto leva, virtualmente, a uma série ilimitada de estruturas novas, com uma larga faixa de propriedades físicas, químicas e biológicas, tendo um largo espectro de reatividade e estabilidade. Outras consequências de suas variedades de reatividades químicas, incluem a possível abertura do anel heterocíclico, com a obtenção de estruturas não-cíclicas estrategicamente funcionalizadas.

Assim, conhecendo a importância de compostos heterocíclicos, em especial as utilidades destes como intermediários de síntese, sistemas para estudos espectroscópicos, bem como a potencial atividade farmacológica que exibem a grande maioria destes compostos, nosso grupo de pesquisa tem desenvolvido o estudo de rotas de síntese de compostos heterocíclicos com anéis de 5, 6 e 7 membros.

O principal '*goal*' da pesquisa desenvolvida por nossa equipe na área de heterociclos, está na obtenção de compostos heterocíclicos halometil-substituídos. A presença de grupos halometil-substituintes no anel, bem como no precursor, possibilita a solução de problemas sintéticos e também a observação de efeitos, daqueles substituintes, no comportamento químico, espectroscópico e na atividade farmacológica dos compostos obtidos.

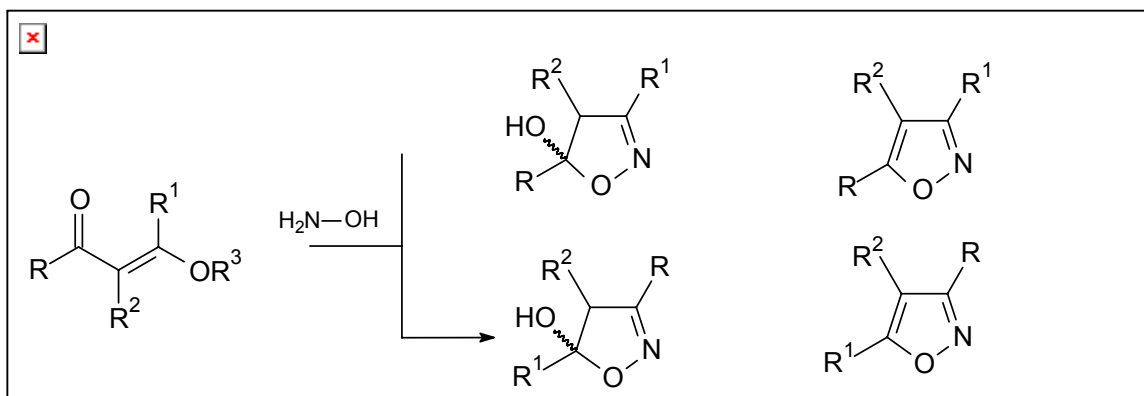
Do ponto de vista reacional, a forma mais simples para a obtenção de heterociclos halometil-substituídos é a introdução prévia do grupamento halometila, no composto precursor do anel, antes do fechamento deste. Entretanto, aqui surgem problemas relacionado com as dificuldades na obtenção de uma variedade de precursores

halometil-substituídos, bem como na colocação do substituinte na posição adequada da molécula precursora e, conseqüentemente, no futuro heterociclo.

No caso da síntese de isoxazóis, a principal rota, conhecida por [3+2], onde 3 corresponde a um bloco contendo três átomos de carbono e 2 a outro bloco contendo um átomo de nitrogênio e um átomo de oxigênio. Assim, esta rota de síntese pode ser especificada como [CCC+NO], onde o bloco CCC é proveniente de um composto  $\beta$ -dicarbonílico ou análogo, o bloco NO é a hidroxilamina. Nos últimos anos, os pesquisadores do NUQUIMHE têm usado 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (um análogo de compostos  $\beta$ -dicarbonílicos) como bloco CCC na síntese de heterociclos, em especial na síntese de azóis, em especial, 4,5-diidroisoxazóis e isoxazóis.

Em nossos trabalhos, temos observado que a presença do grupo halometil-substituinte no precursor CCC tem levado a uma regioquímica bem definida no fechamento dos anéis (**Esquema 1.1**). Considerando o substituinte R e o átomo de Oxigênio no anel, a regioquímica de fechamento do anel poderia levar a dois produtos: (i) o R ficará na posição-5 (*isômero-1,5*) ou (ii) na posição-3 (*isômero-1,3*) em relação ao átomo de Oxigênio. De maneira geral, quando R apresentava uma característica acentuada de retirador de elétrons, e.x., R = CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CCl<sub>3</sub> ou CHCl<sub>2</sub>, sempre foram obtidos o *isômero-1,5* como único produto. Também sempre foi possível isolar o intermediário 4,5-diidroisoxazol.<sup>1a,1b,2,3c</sup>

Por outro lado, quando o bloco CCC é um composto 1,3-dicarbonílico sem substituintes halogenados, os resultados descritos na literatura têm mostrado uma tendência na obtenção de uma mistura de *isômeros-1,5* e *-1,3*. Neste caso, dificilmente os intermediários 4,5-diidroisoxazóis puderam ser isolados.<sup>4-6</sup>



R = CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>

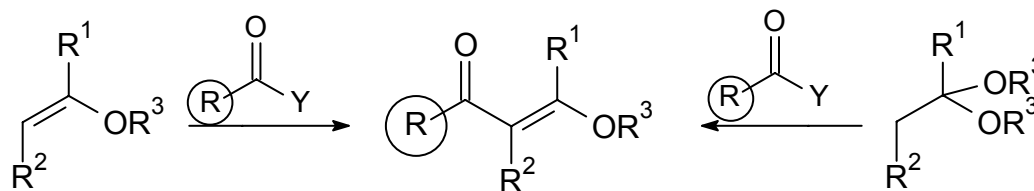
R<sup>1</sup> = H, Alquila, Heteralquila, Arila, Heterarila, OEt

R<sup>2</sup> = H, Alquila

R<sup>3</sup> = Me, Et

### Esquema 1.1

Os precursores  $\beta$ -alcoxivinil cetonas utilizados em nosso programa de pesquisa têm sido obtidos a partir da reação de enoléteres ou acetais com halo-acilantes <sup>1</sup> (**Esquema 1.2**). Dados da literatura <sup>7</sup> e dados de nossa pesquisa têm mostrado a grande dificuldade na síntese dos precursores  $\beta$ -alcoxivinil cetonas contendo substituintes R com característica fracamente retiradora ou com característica doadora de elétrons, e.x., R = arila, heteroarila ou alquila. Nas condições reacionais utilizadas, a baixa reatividade do enoléter ou acetal e do acilante favorecem reações laterais, como polimerização.<sup>7</sup>

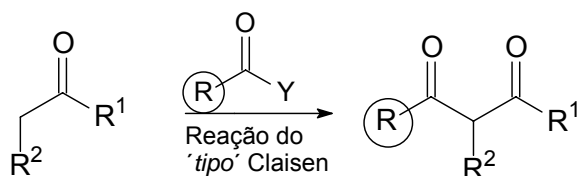


R = CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>

Y = OC(O)R, Cl

### Esquema 1.2

Considerando que as  $\beta$ -alcoxivinil cetonas são análogos aos compostos 1,3-dicarbonílicos, estes poderiam ser obtidos através da reação de acilação de bases conjugadas de cetonas (reação do 'tipo' Claisen)<sup>4</sup> (**Esquema 1.3**).



R = Arila, Heteroarila ou Alquila

Y = OC(O)R, Cl

### Esquema 1.3

Entretanto, esta metodologia não pode ser empregada na síntese de compostos 1,3-dicarbonílicos com grupamento R = triclorometila ou diclorometila devido a possibilidade de substituição do grupo clorado ou perda do grupo triclorometila (reação 'tipo' halofórmica). Por outro lado, a síntese de compostos 1,3-dicarbonílicos contendo R = arila, heteroarila ou alquila, é uma metodologia bastante empregada. Entretanto, aqui há também alguns problemas que limitam a utilidade deste tipo de reação: (i) dificuldades na acilação de aldeídos ( $R^1 = H$ ); (ii) aparecimento de reações paralelas no grupo R quando este é um heterociclo ou apresenta possibilidade de substituição nucleofílica (e.x., R = CH<sub>2</sub>Cl); e, mais importante, compostos 1,3-dicarbonílicos, de forma geral, são precursores com pouca regioespecificidade nas reações de ciclocondensação.<sup>4,6</sup>

Uma rota promissora está relacionada com a utilização de análogos nitrogenados da  $\beta$ -alcoxivinil cetonas: as enaminonas. As enaminonas halometil substituídas podem ser facilmente obtidas a partir das correspondentes  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas por substituição do grupo alcóxido pelo grupo amino.<sup>8</sup> Entretanto, conforme mostrado no **Esquema 1.2**, a síntese estaria restrita aos compostos com R = grupos halometilas.

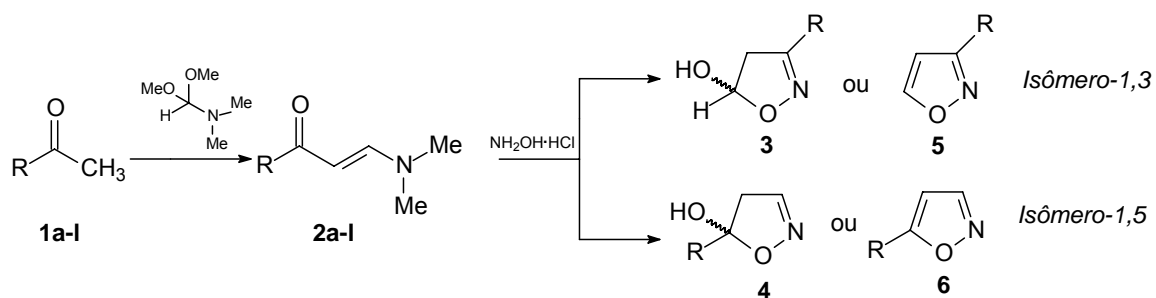
A produção de enaminonas e/ou compostos 1,3-dicarbonílicos a partir da acilação de enaminas poderia se constituir em um processo interessante e relativamente simples. Entretanto, isto é um fato para enaminas derivadas de cicloalcanonas, porém, a

obtenção e manipulação de outros tipos de enaminas, como por exemplo, enaminas derivadas de aldeídos, leva a reações de polimerização. Além disso, o mais importante, o produto final da reação de acilação de uma enamina é o composto 1,3-dicarbonílico, sendo muito difícil o isolamento do derivado enaminona.

Finalmente, das possibilidades sintéticas interessantes para a obtenção de enaminonas, com vários tipos de R, de forma pura e com baixo custo, está na condensação de metil cetonas com N,N-dimetilformamida dialquilacetal.<sup>9</sup>

Assim, considerando as questões descritas e o interesse de nosso grupo de pesquisa no (a) estudo da regioquímica de formação de isoxazóis a partir da ciclocondensação de blocos CCC, análogos de  $\beta$ -alcoxivinil cetonas, com hidroxilamina; e (b) as dificuldades de síntese de  $\beta$ -alcoxivinil cetonas contendo R = arila, heteroarila ou alquila, o presente trabalho tem por objetivos principais:

- (i) a síntese de uma série de  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas (análogos de  $\beta$ -alcoxivinil cetonas) contendo R = arila, heteroarila ou triclorometila (**Esquema 1.4**);
- (ii) a reação das  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas com hidroxilamina visando a obtenção de isoxazóis (**Esquema 1.4**);
- (iii) estudo da regioquímica de fechamento do anel isoxazolínico, na formação dos *isômeros*-1,5 ou -1,3 (**Esquema 1.4**);
- (iv) observar a possibilidade de isolamento dos intermediários 4,5-diidroisoxazóis e/ou isoxazóis, *dependendo do substituinte R*;
- (v) o estudo estrutural dos compostos heterocíclicos obtidos através de métodos experimentais (RMN, Raios-X e Espectrometria de massas) e teóricos (cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares - AM1).



<b>1,2</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>
R	Ph	MeO-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	F-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> N-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

<b>1,2</b>	<b>h</b>	<b>i</b>	<b>j</b>	<b>k</b>	<b>l</b>
R	Fur-2-il	Tien-2-il	Pirrol-2-il	Pirid-2-il	CCl <sub>3</sub>

Esquema 1.4

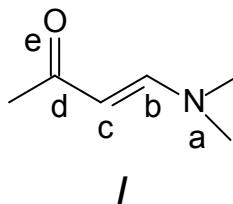


## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de evidenciar algumas referências relacionadas mais especificamente com o estudo realizado neste trabalho. Inicialmente serão mostrados diferentes métodos para a síntese de enaminonas utilizando *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA). Em um segundo momento, serão apresentados estudos sobre a regioquímica de formação de isoxazóis a partir de ciclocondensação do tipo [CCC+NO].

## 2.1. Síntese de Enaminonas

A classe de compostos denominada *enaminonas (I)* é representada por compostos que apresentam o sistema conjugado do tipo abaixo descrito, o qual pode ser considerado como uma enamina de um 1,3-dicarbonílico.

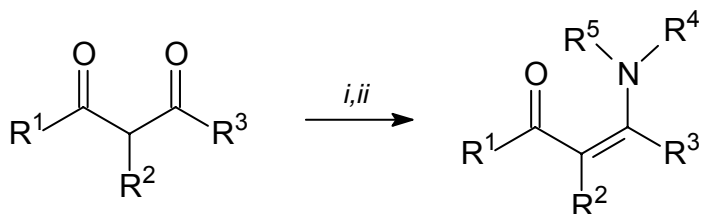


Estes sistemas contêm três centros nucleofílicos: no oxigênio carbonílico (**e**), no nitrogênio (**a**) e no carbono- $\alpha$  ao grupo carbonila (**c**); e dois centros eletrofílicos: no carbono carbonílico (**d**) e no carbono- $\beta$  ao grupo carbonila (**b**), susceptíveis ao ataque eletrofílico e nucleofílico, respectivamente.

Enaminonas são compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos, derivados de  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -ceto ésteres e outros compostos  $\beta$ -dicarbonílicos. Os representantes mais comuns desta classe são  $\beta$ -enamino cetonas e  $\beta$ -enamino ésteres, também chamados de amidas vinílogas e carbamatos ou uretanos vinílogas, respectivamente; denominações como  *$\beta$ -aminoenona*, *acilvinilamina* e *acilenamina* também são encontradas na literatura.

Enaminonas são reagentes versáteis, facilmente obtidos e, a química de enaminonas tem recebido considerável atenção nos últimos anos.<sup>10</sup> São importantes intermediários sintéticos, particularmente na química de heterociclos. Heterociclos sintetizados a partir de enaminonas incluem alcalóides carbazolequinonas,<sup>11</sup> benzo[*a*]quinolizinas tricíclicas,<sup>12</sup> pirróis,<sup>13</sup> benzodiazepinos,<sup>14</sup> pirimidinas,<sup>15</sup> pirazóis,<sup>16</sup> isoxazóis<sup>17</sup> e quinolinas<sup>18</sup>.

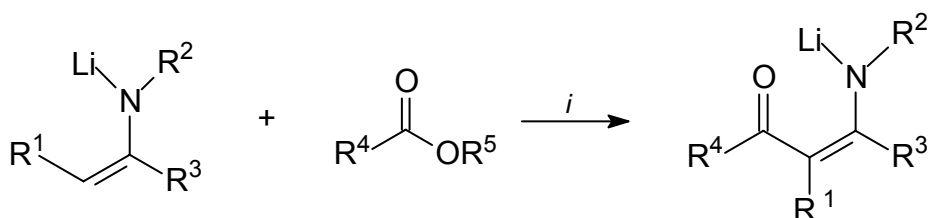
Um método comum para a síntese de enaminonas é a condensação de compostos  $\beta$ -dicarbonílicos com amônia, ou aminas primárias ou secundárias.<sup>10,19,20</sup> A acilação do ânion imino com ésteres também é uma alternativa na síntese de enaminonas<sup>21</sup> (**Esquema 2.1**).



$i = \text{HNR}^4\text{R}^5$ , tolueno, refluxo, 30-40 min

$ii = \text{NH}_3(\text{g})$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. a., 3h

$\text{R}^4, \text{R}^5 = \text{H}$ , alquil, aril, heteroaril



$i = \text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min

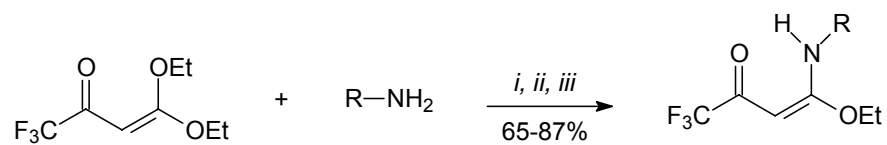
$\text{R}^1 = \text{H}$ , alquil

$\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{alquil}$

$\text{R}^4 = \text{alquil}$ , aril

### Esquema 2.1

Os pesquisadores de nosso grupo de pesquisa, Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), sintetizaram enaminonas a partir da reação de  $\beta$ -alcoxiviniltrialometil cetonas com diferentes aminas primárias e/ou secundárias. Estas enaminonas foram utilizadas como precursores na síntese de azóis<sup>22-25</sup> (**Esquema 2.2**).<sup>26</sup>



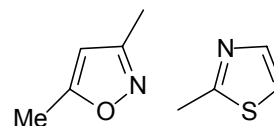
*i* = NH<sub>3</sub> (g), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. a., 3 h

*ii* = NH<sub>2</sub>R, CH<sub>3</sub>CN, t. a., 2-3 h

*iii* = NH<sub>2</sub>R.HCl, CH<sub>3</sub>CN, piridina, refluxo, 6 h

---

R    H    Me    Et    CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH    C(Me)<sub>2</sub>Et    Ph    CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>




---

NH<sub>2</sub>-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>    MeOC-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>    NO<sub>2</sub>-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

---

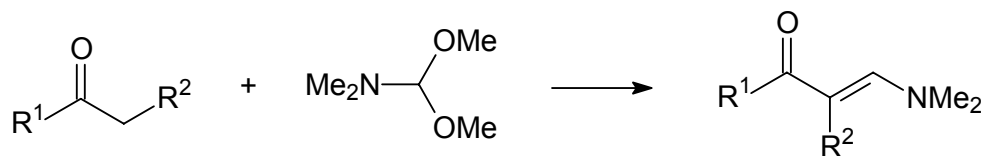
## Esquema 2.2

Através da revisão realizada neste trabalho pôde-se observar que é bastante ampla a literatura sobre a síntese de enaminonas. Mais informações a respeito deste tema consultar referências 10 e 20.

## 2.2. Síntese de Enaminonas a Partir da Reação de N,N-Dimetilformamida Dimetilacetal (DMFDMA)

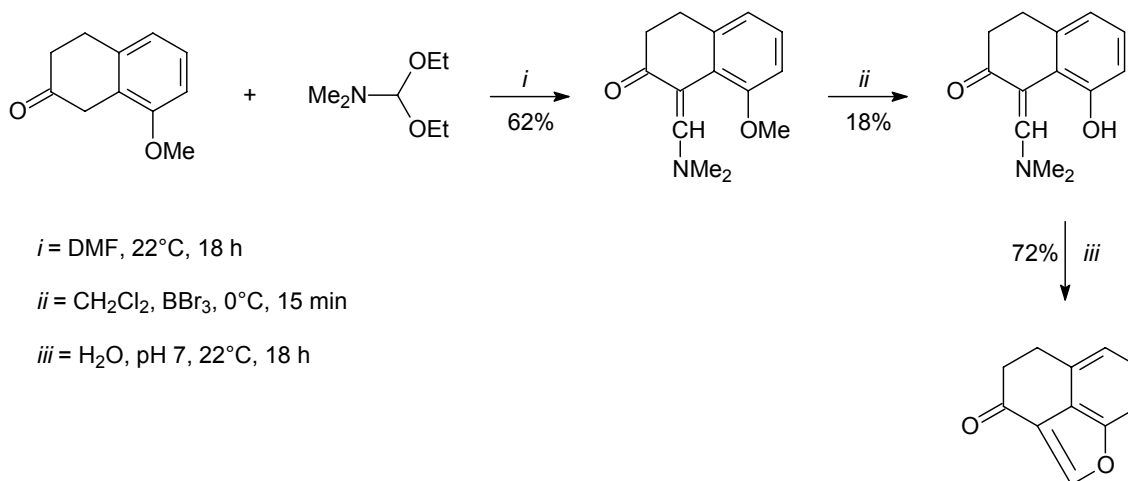
Especificamente relacionado ao tema desta Dissertação, este item abordará a síntese de enaminonas utilizando N,N-dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA).

A formação de enaminonas a partir da reação de cetonas e formamida acetal é bem estabelecida. Este tipo de reação envolve a condensação de cetonas com acetais de amidas e, por isso, também, são descritas na literatura como reações de *Mannich Modificadas*<sup>20,27</sup> (**Esquema 2.3**).

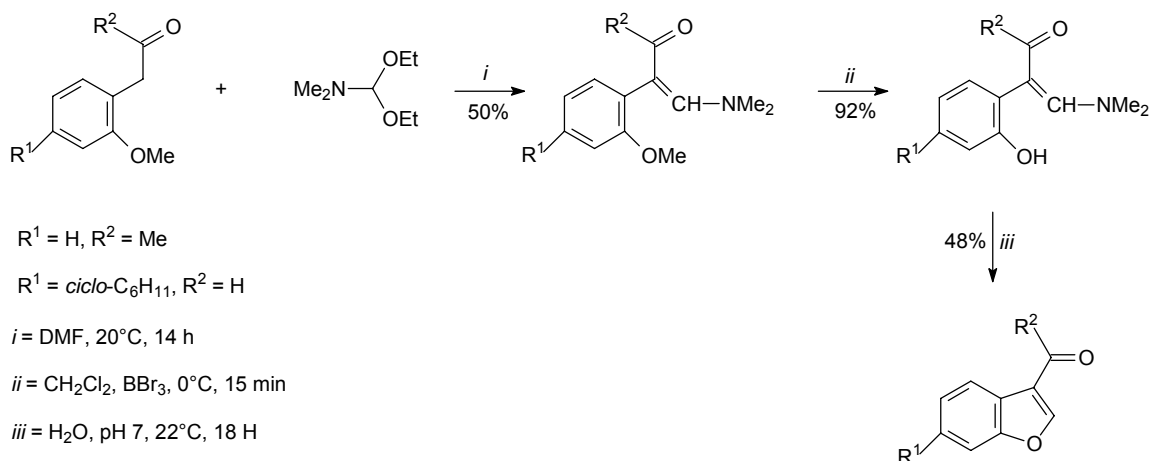


### Esquema 2.3

Em 1980, *Haefliger e col.*,<sup>28</sup> publicaram uma nova síntese de anelação de furanos utilizando enaminonas obtidas via condensação de DMFDMA com  $\beta$ -tetralona (**Esquema 2.4 e 2.5**).

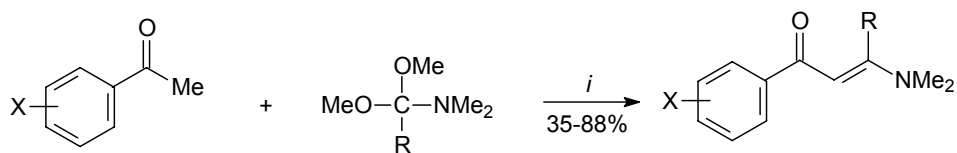


### Esquema 2.4



### Esquema 2.5

*Tseng e col.*,<sup>9</sup> em 1987, sintetizaram series de enaminonas em uma etapa de reação utilizando acetofenonas substituídas reagindo com *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetal e *N,N*-dimetilbenzamida dimetil acetal (**Esquema 2.6**).

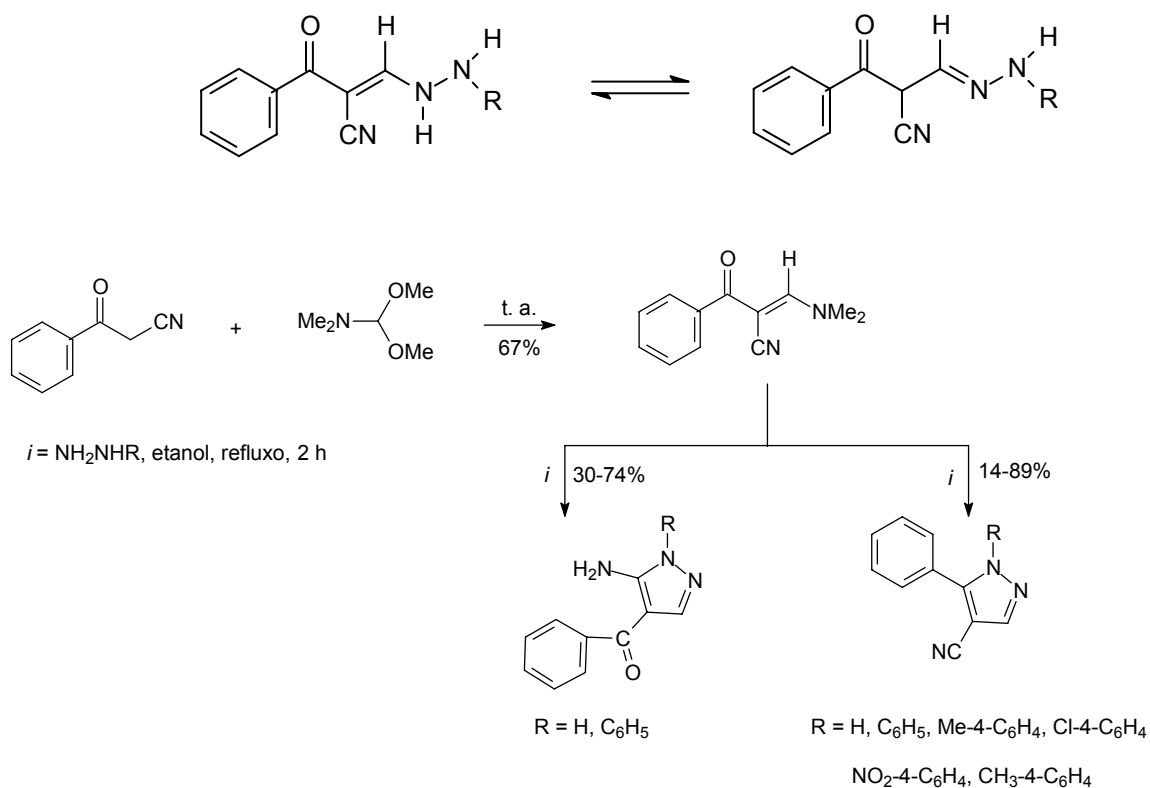


*i* = 120°C, 12 h

X	R	X	R
<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	H	<i>p</i> -Me	Me
<i>m</i> -Cl	H	H	Me
<i>p</i> -Cl	H	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	Ph
<i>p</i> -Me	H	<i>m</i> -Cl	Ph
<i>m</i> -OMe	H	<i>p</i> -Cl	Ph
H	H	<i>p</i> -Me	Ph
<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	Me	<i>p</i> -OMe	Ph
<i>m</i> -Cl	Me	H	Ph
<i>p</i> -Cl	Me		

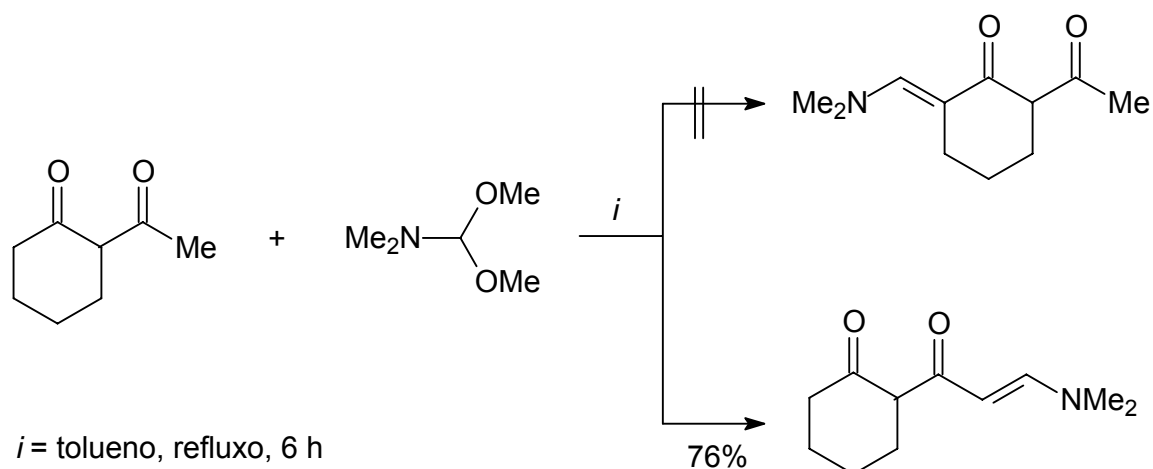
### Esquema 2.6

Em 1998, *Reindliger e col.*,<sup>29</sup> publicaram a síntese de pirazóis 1,4,5-substituídos a partir da reação de enaminonas com hidrazinas. Segundo os autores, 80 a 100% do precursor enaminona apresentou-se na *configuração E*, e essa proporção de isômeros não influencia na reação de ciclocondensação com diferentes hidrazinas. Na primeira etapa da reação o grupo dimetil amino foi substituído pela hidrazina resultando no intermediário abaixo, onde a forma imino leva aos compostos 5-amino-4-benzoil-1-substituídopirazol e 4-ciano-1,5-substituídopirazol pelo fechamento do anel no átomo de carbono da carbonila e no grupo nitrila (**Esquema 2.7**).



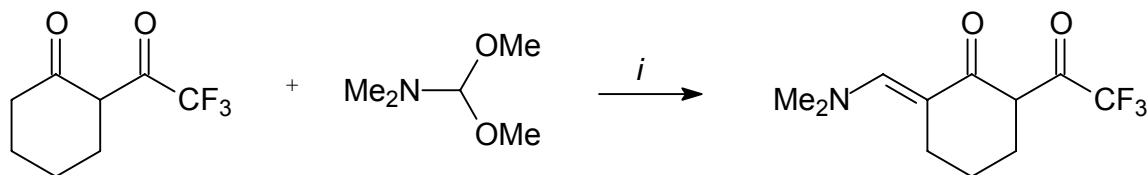
### Esquema 2.7

*Al-Omran e col.*,<sup>30</sup> em 2001, trataram 2-acetilciclohexanona com dimetilformamida dimetil acetal em refluxo de tolueno, sendo que esta reação poderia levar a mistura de isômeros. No entanto a reação não ocorreu no anel da ciclohexanona e sim na metila do grupamento acetil, sendo este composto obtido na forma de configuração *E*. (**Esquema 2.8**).



### Esquema 2.8

Também no ano de 2001, *Sevenard e col.*<sup>31</sup>, publicaram a síntese de 2-(*E*)-dimetilaminometilena-6-trifluoracetilcicloexanona através da condensação entre 2-trifluoracetilcicloexanona e DMF DMA (**Esquema 2.9**).

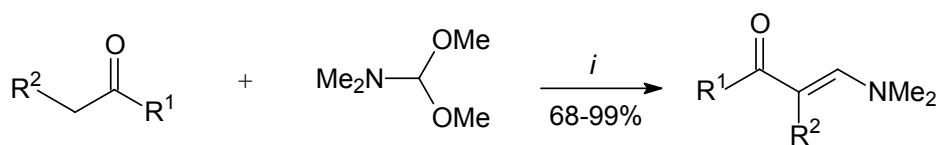


*i* = tolueno, refluxo, 2 h

### Esquema 2.9

Em 2004, *Kappe e col.*,<sup>32</sup> sintetizaram uma série de enaminonas a partir da reação de diferentes compostos carbonílicos ou dicarbonílicos com DMF DMA, utilizando altas temperaturas e irradiação de microondas. Em todos os casos a condensação ocorreu no CH mais ácido do bloco precursor (**Esquema 2.10**).



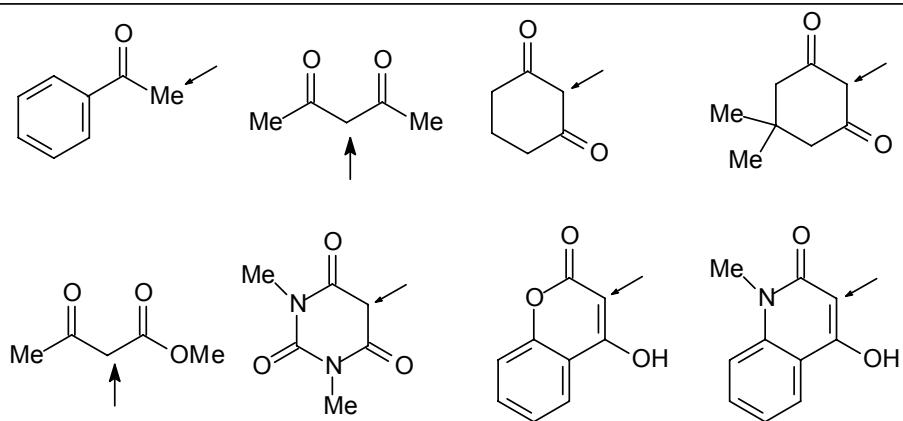


$i = 5-10$  min,  $100-170^\circ$ , microondas

---

Blocos precursores

---



**Esquema 2.10**

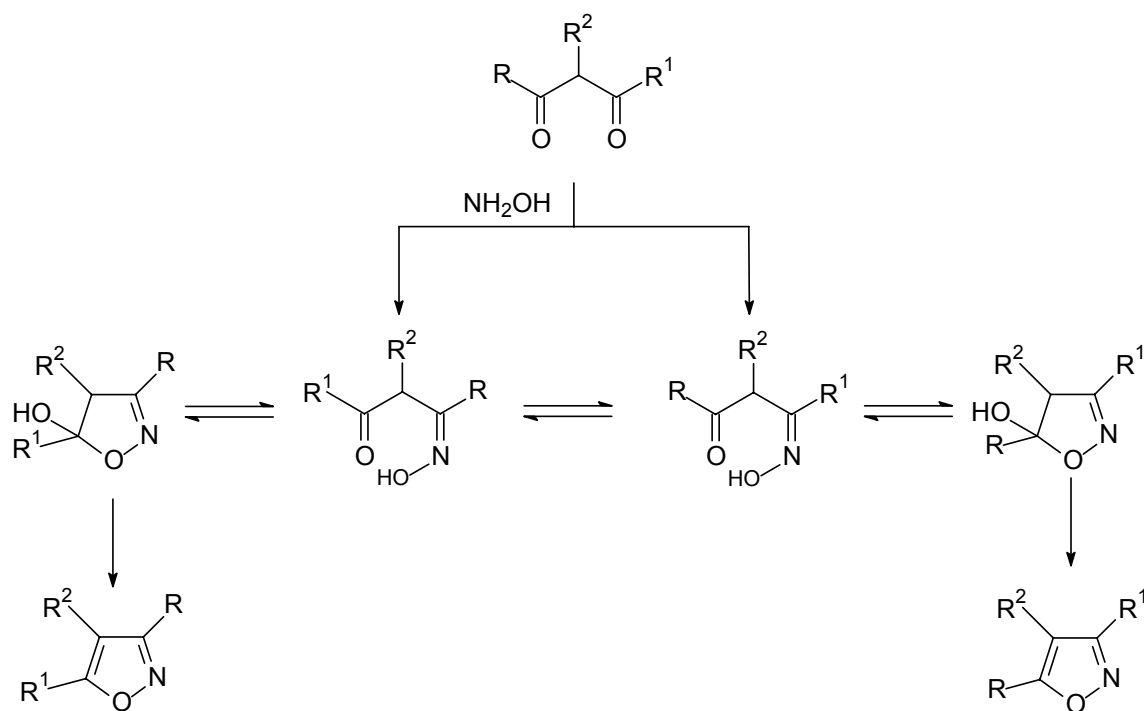
### 2.3. Regioquímica de Formação de Isoxazóis a Partir de Ciclocondensação do Tipo [CCC+NO]

O principal método de obtenção de anéis isoxazolínicos envolve ciclocondensações do tipo [3+2], onde 3 corresponde a um bloco contendo três átomos de carbono e 2 corresponde a outro bloco contendo um átomo de nitrogênio e um átomo de oxigênio. Assim, este método pode ser especificado como [CCC+NO], onde o bloco CCC é proveniente de um composto  $\beta$ -dicarbonílico ou análogo e o bloco NO é a hidroxilamina.<sup>4</sup> Nos últimos anos, os pesquisadores do NUQUIMHE têm usado 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (um análogo de compostos  $\beta$ -dicarbonílicos) como bloco CCC na síntese de heterociclos, em especial na síntese de azóis.<sup>7</sup>

Assim, considerando que este trabalho enfoca a síntese e a regioquímica de formação de isoxazóis, esta revisão estará restrita a questões relacionadas com este tipo de azol, obtido através de ciclocondensação do tipo [CCC+NO]. A condensação de 1,3-dicetonas e hidroxilamina foi um dos primeiros métodos,<sup>4,6</sup> na síntese de isoxazóis (**Esquema 2.11**). Este se mostrou como um método conveniente na preparação de isoxazóis 4-substituídos, contendo substituintes idênticos nas posições-3 e -5 do anel. Posteriormente, constatou-se que 1,3-dicetonas não simétricas ( $R \neq R^1$ ) e seus derivados reagem com hidroxilamina, formando mistura dos isoxazóis isômeros (**Tabela 2.1**).

De acordo com estudos publicados a respeito de ciclocondensações entre compostos  $\beta$ -dicarbonílicos e hidroxilamina,<sup>5-7</sup> a regioquímica da reação ou estrutura do produto principal de condensação estará ligada essencialmente à dois fatores: (i) estabilidade do produto e (ii) reatividade dos blocos precursores. A estabilidade dos produtos dependeria de efeitos eletrônicos e estéricos dos grupos substituintes do anel formado ( $R, R^2, R^1$ ), bem como efeitos de tensão no anel a ser formado. A reatividade dos blocos precursores dependeria da diferença de eletrofilicidade dos carbonos-1,3 ligados aos grupos  $R$  e  $R^1$ , bem como da diferença de nucleofilicidade entre os átomos do bloco NO, no meio reacional utilizado (**Esquema 2.11**).

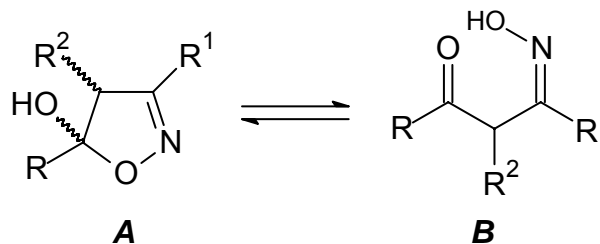
De forma geral, compostos 1,3-dicarbonílicos ao reagirem com hidroxilamina, levam diretamente ao isoxazol correspondente. Entretanto, em determinadas condições, na síntese de isoxazóis foi possível observar<sup>5</sup> os 4,5-diidroisoxazóis e  $\beta$ -oximinocetonas intermediários (**Esquema 2.11**). Estes compostos, quando em solução, existem em equilíbrio entre a forma de cadeia fechada (4,5-diidroisoxazol) e a forma de cadeia aberta ( $\beta$ -oximinocetona), estando o equilíbrio deslocado para a formação de um ou outro produto, dependendo dos substituintes na 1,3-dicetona ou no  $\beta$ -cetoaldeído de partida<sup>5,6</sup> (**Tabela 2.1**).



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R = H, Alquila, Heteroalquila, Arila

**Esquema 2.11**

**Tabela 2.1.** Efeito dos substituintes sobre o equilíbrio entre 4,5-Diidroisoxazóis (Tautômero Cíclico) e a monooxima (Tautômero De Cadeia Aberta).<sup>5</sup>

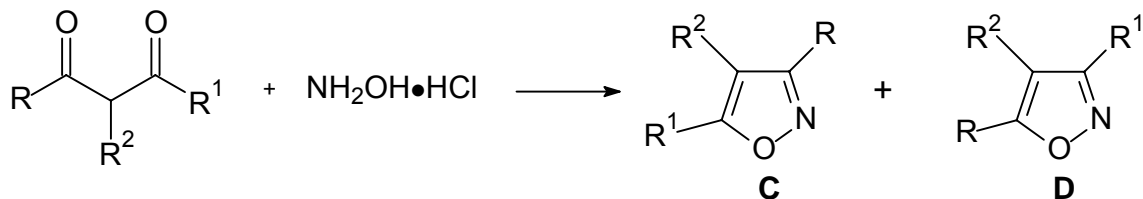


R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Razão A : B
CMe <sub>3</sub>	H	H	97 : 3
Ph	H	H	63 : 37
4-Me <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	0 : 100
4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	25 : 75
4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	97 : 3
Ph	Me	H	92 : 8
Ph	H	Me	89 : 11

A partir dos dados da **Tabela 2.2** é possível observar que, para os substratos citados, a reação dos compostos 1,3-dicarbonílicos (bloco CCC) com cloridrato de hidroxilamina leva preferencialmente ao isômero **A** (R na posição-3 do anel). Embora muitos estudos publicados tentem relacionar a regioquímica destas reações com requisitos cinéticos (reatividade dos blocos precursores) ou requisitos termodinâmicos (estabilidade do produto), os dados da **Tabela 2.2** não traduzem um ou outro destes requisitos.

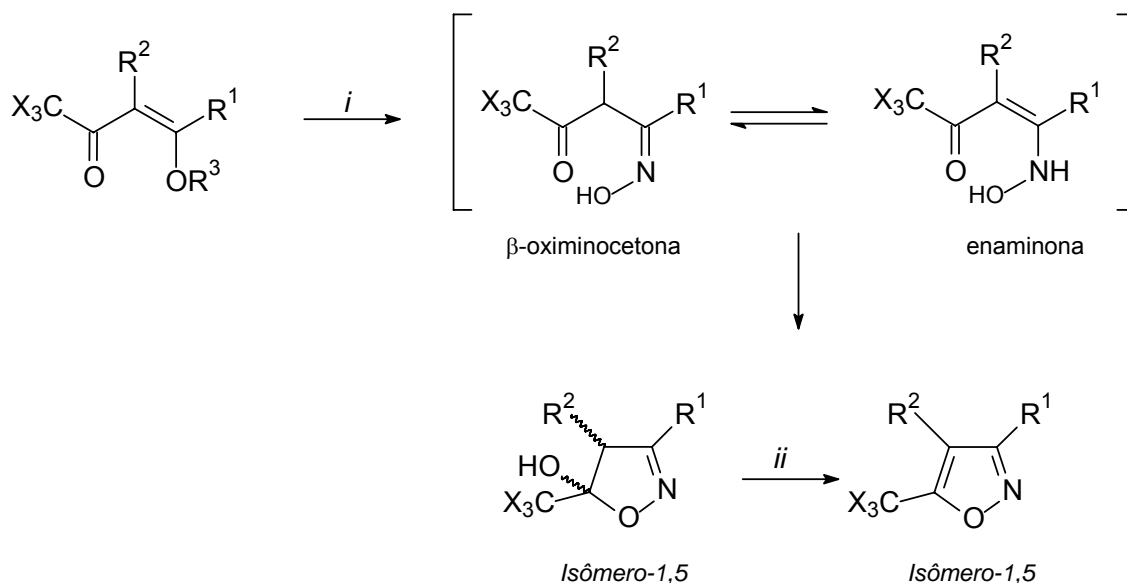
A **Tabela 2.3** mostra dados experimentais de isoxazóis obtidos a partir da ciclocondensação de cloridrato de hidroxilamina e compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados ( $\beta$ -alcoxivinil cetonas e análogos) como bloco CCC. Quando Y = Cl, há a formação de misturas dos isômeros **A** (R na posição-3) e **B** (R na posição-5), exceto no caso em que R é um grupo halogenado, quando há uma predominância do isômero **A**. Quando Y = OR, há a formação preferencial de um ou outro isômero, dependendo dos grupamentos R, R<sup>1</sup> ou R<sup>2</sup> presentes no bloco CCC. Para Y = NR<sub>2</sub>, nitidamente há uma predominância na formação do isômero **B** (R na posição-5), independentemente da natureza dos grupos R, R<sup>1</sup> ou R<sup>2</sup>.

**Tabela 2.2.** Isoxazóis obtidos a partir da ciclocondensação de cloridrato de hidroxilamina e compostos 1,3-dicarbonílicos não simétricos.



R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Condições Reacionais	Produto (Razão)	Rend. Total (%)	Ref.
Me	<i>n</i> -Pr	H	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> exc., calor	A + B (77:23)	-	33
Me	CMe <sub>3</sub>	H	MeOH, calor	A	-	6
Me	CH <sub>2</sub> OMe	H	EtOH/EtONa, calor	A + B	60	6
Et	<i>ciclo</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Me	EtOH, Py	A + B	-	34
Ph	CMe <sub>3</sub>	H	EtOH, calor	A	100	6
3-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CMe <sub>3</sub>	H	EtOH, calor	A + B	-	6
CMe <sub>3</sub>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	EtOH, calor	A	-	6
Ph	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	MeOH, calor	A	-	35
2-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	Py, calor	A	-	36
4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	AcOH/AcONa, calor	A + B (80:20)	65	35
Ph	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	MeOH, calor	A + B (71:29)		35
Ph	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	MeOH, calor	A + B (51:49)		35
Ph	Fur-2-il	H	EtOH/H <sub>2</sub> O, calor	A + B (75:25)	90	37
Ph	Tien-2-il	H	MeOH, calor	A + B (80:20)	90	38
Pirid-3-il	2-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	EtOH, calor	A + B (60:40)	63	6
2-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Fur-2-il	H	Py, calor	A	60	39
2-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Fur-2-il	H	MeOH, calor	B	60	39

Nos trabalhos desenvolvidos em nosso laboratório <sup>1a,1b,2,3c</sup> tem sido demonstrado a possibilidade de síntese regioespecífica e isolamento, dos intermediários 4,5-diidroisoxazóis, a partir da reação de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com hidroxilamina. Em nossos estudos pudemos comprovar que a possibilidade de isolamento dos intermediários 4,5-diidroisoxazóis, provavelmente, se devia a presença do grupo trialometila ( $R = CF_3, CCl_3$ ) ligado na posição-5 do anel (*isômero-1,5*) do heterociclo que, através do forte efeito eletrônico estabilizava o grupamento semi-acetal (**Esquema 2.12**). Para os precursores estudados (onde  $R = CF_3$  ou  $CCl_3$ ) nunca foi possível isolar os intermediários  $\beta$ -oximinocetona ou enaminona. Também não foi observado a formação de 4,5-diidroisoxazóis com o grupo trialometila ligado na posição-3 do anel (*isômero-1,3*). Quando o precursor 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas apresenta em sua estrutura:  $R^1 = H, Me$ ;  $R^2 = H$  e  $R^3 = Et, Me$ ; reações realizadas em condições de altas temperaturas, longos períodos de tempo e em presença de ácidos fortes leva a formação de uma mistura de *isômeros-1,5* e *-1,3* de isoxazóis.<sup>40</sup>



X = F, Cl

$R^1 = H, \text{Alquila, Heteralquila, Arila, Heterarila, OEt}$

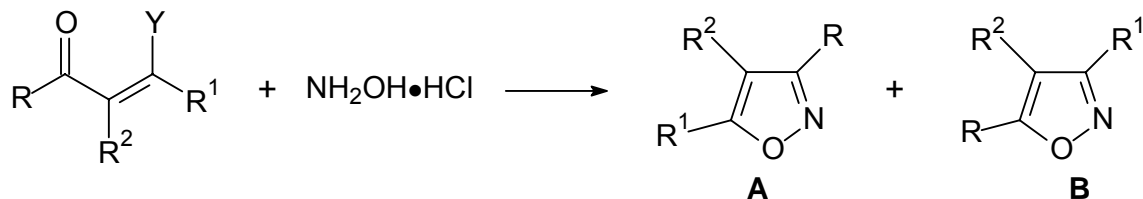
$R^2 = H, \text{Alquila}$

*i*:  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , piridina,  $\text{H}_2\text{O}$  ( $40^\circ\text{C}$ ) ou EtOH (refluxo), 4 a 16h

*ii*:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc., t.a., 4h

### Esquema 2.12

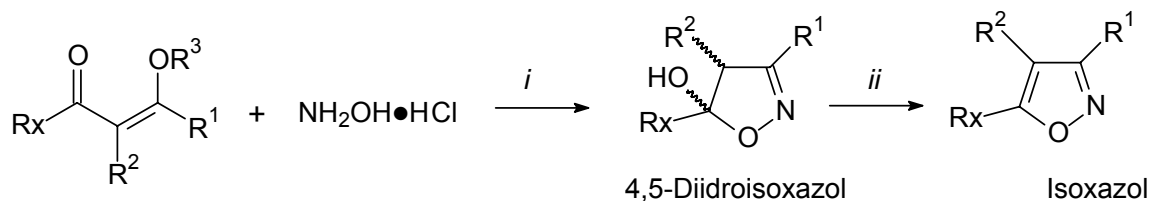
**Tabela 2.3.** Isoxazóis obtidos a partir da ciclocondensação de cloridrato de hidroxilamina e compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.



Y	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Condições Reacionais	Produto (Razão)	Rend.	
						Total (%)	Ref.
Cl	Me	H	H	MeOH, calor	A + B (46:54)	58	6
Cl	Et	H	H	MeOH, calor	A + B (59:41)	60	6
Cl	Pr	H	H	MeOH, calor	A + B (67:33)	73	6
Cl	CH <sub>2</sub> Cl	H	H	MeOH, calor	A	85	6
Cl	MeCHCl	H	H	MeOH	A + B (97:3)	86	6
OEt	H	H	H	H <sub>2</sub> O	A = B	70	6
OEt	H	H	Et	H <sub>2</sub> O	A = B	66	6
OMe	Me	H	H	H <sub>2</sub> O	A + B (67:33)	-	41
OMe	Me	t-Bu	H	MeOH, MeONa	A	-	6
OMe	t-Bu	Ph	H	sem solvente	A	-	6
OEt	Me	H	COMe	MeOH, calor	B	60	6
OEt	Me	H	CO <sub>2</sub> Et	EtOH, calor	B	60	6
NMe <sub>2</sub>	H	H	Me	AcOH(H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ), calor	A = B	95	42
NMe <sub>2</sub>	H	H	Ph	AcOH(H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ), calor	A = B	86-95	43
NEt <sub>2</sub>	Me	H	H	MeOH, calor, 5h	B	59	6
NMe <sub>2</sub>	Me <sub>2</sub> CH	H	H	H <sub>2</sub> O	B	85	44
NMe <sub>2</sub>	ciclo-Hex	H	H	EtOH, calor, 5h	A + B	70	45
NMe <sub>2</sub>	Ph	H	H	MeOH, calor, 6h	B	70-76	6
NMe <sub>2</sub>	2-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H <sub>2</sub> O, dioxano, t.a., 5h	B	65	45
NMe <sub>2</sub>	COMe	Me	H	HCl, H <sub>2</sub> O, calor, 2h	B	76	6
NMe <sub>2</sub>	Ph	H	COPh	MeOH, calor, 1h	B	94	46

A **Tabela 2.4** mostra alguns resultados, obtidos em nossos laboratórios, sobre a síntese de isoxazóis e 4,5-diidroisoxazóis a partir da ciclocondensação de cloridrato de hidroxilamina e  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas. Estes dados demonstram que a síntese é regioespecífica, onde o Rx apresenta-se sempre ligado ao Carbono-5 do anel. Também os resultados mostraram sempre a possibilidade de isolamento do intermediário 4,5-diidroisoxazol.

**Tabela 2.4.** Isoxazóis e 4,5-diidroisoxazóis obtidos<sup>7</sup> a partir da ciclocondensação de cloridrato de hidroxilamina e  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas.



R <sup>3</sup>	R <sup>x</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	(i) Condições Reacionais	4,5-Diidro Isoxazol (%)	(ii) Condições Reacionais	Isoxazol (%)
Et, Me	CF <sub>3</sub> , CCl <sub>3</sub> , CHCl <sub>2</sub>	H, Me	H, Me	H <sub>2</sub> O, Py, 35 <sup>o</sup> C, 16 h	65 - 85	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc.	> 90
Me	CF <sub>3</sub> , CCl <sub>3</sub> , CHCl <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H <sub>2</sub> O, Py (ou HCl), 55 - 50 <sup>o</sup> C, 8 h	51 - 82	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc., 35 <sup>o</sup> C, 5 h	78-90
Me	CF <sub>3</sub> , CCl <sub>3</sub>	Aril	H	MeOH, Py (ou HCl), 70 <sup>o</sup> C, 16 h	75 - 90	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc., 35 <sup>o</sup> C, 5 h	> 90
Et	CCl <sub>3</sub>	OEt	H	H <sub>2</sub> O, Py, t.a., 12 h	71	-	-
Me, Et	CCl <sub>3</sub>	Alquil, Aril	H	Tolueno, Py, MW, 45 W, 80 <sup>o</sup> C, 6 min	78 - 95	-	-
Me	CCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Br CH(Me)Br	H	Py, MeOH, refluxo, 16 h	84 - 90	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc., 8h	73-87



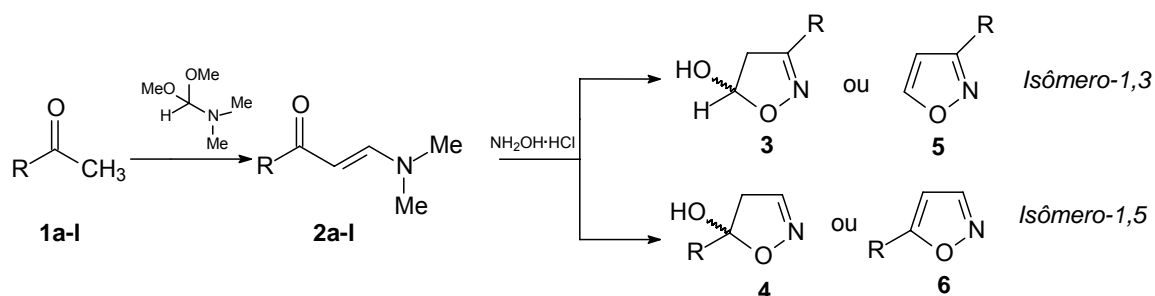
Assim, a partir dos resultados dos estudos mostrados nesta revisão, é possível concluir que:

- (i) embora muitos trabalhos mencionem que a regioquímica de formação de isoxazóis a partir da ciclocondensação de hidroxilamina e blocos CCC 1,3-dieletrofílicos dependa de fatores cinéticos (reatividade dos blocos precursores) ou termodinâmicos (estabilidade do produto), não há ainda uma clareza sobre que fator estará comandando esta regioquímica de fechamento do anel;
- (ii) os compostos 1,3-dicarbonílicos são os blocos CCC que apresentam a menor regioespecificidade no fechamento dos anéis isoxazolínicos;
- (iii) os compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados ( $\beta$ -alcoxivinil cetonas e  $\beta$ -alquilamino cetonas) apresentam uma regioespecificidade maior que os correspondentes compostos 1,3-dicarbonílicos;
- (iv) as  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas e  $\beta$ -alquilamino cetonas apresentam grande regioespecificidade, levando essencialmente ao isoxazol onde o grupo R (ou Rx) ligado à carbonila estará ligado ao Carbono-5 do anel.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentadas a nomenclatura das  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2a-l** e dos 4,5-Diidroisoxazóis **3a,c,e,g,h,i,k 4l** e Isoxazóis **6a-f,i-k** sintetizados neste trabalho. Posteriormente será mostrada a síntese destes compostos, discutindo condições reacionais e identificação dos mesmos. E, ainda, será apresentada uma proposta para o mecanismo dessas reações. Os resultados serão apresentados em forma de tabelas e esquemas.

A seguir será discutida a regioquímica de formação de 4,5-diidroisoxazóis e de isoxazóis a partir de dados teóricos (AM1).

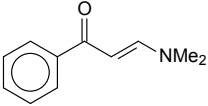
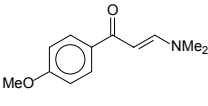
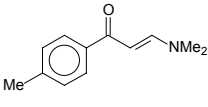
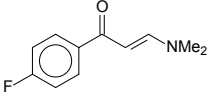
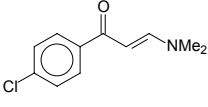
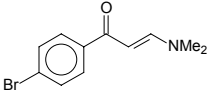
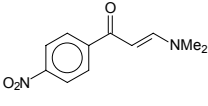
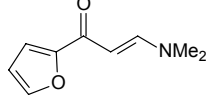


R	Produtos	Relação Molar
Ph	<b>3a + 6a</b>	1 : 1
4-MeO-Ph	<b>6b</b>	-
4-Me-Ph	<b>3c + 6c</b>	1 : 1
4-F-Ph	<b>6d</b>	-
4-Cl-Ph	<b>3e + 6e</b>	5:1
4-Br-Ph	<b>6f</b>	-
4-O <sub>2</sub> N-Ph	<b>3g</b>	-
Fur-2-il	<b>3h</b>	-
Tien-2-il	<b>3i + 6i</b>	2:1
Pirrol-2-il	<b>6j</b>	-
Pirid-2-il	<b>3k + 6k</b>	2:1
Cl <sub>3</sub> C	<b>4l</b>	-

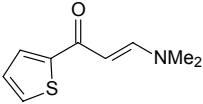
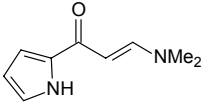
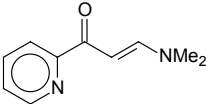
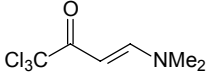
### 3.1. Nomenclatura dos Compostos 2,3,4,6

As nomenclaturas usuais e do *Chemical Abstracts* dos compostos sintetizados neste trabalho está apresentada nas **Tabelas 3.1, 3.2 e 3.3**.

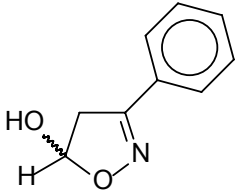
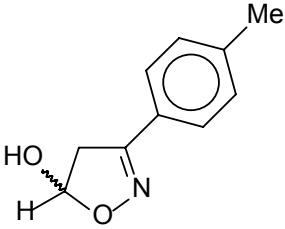
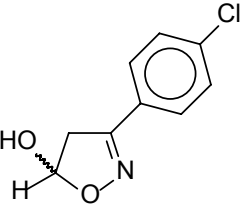
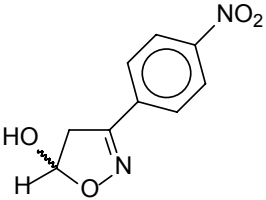
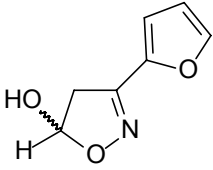
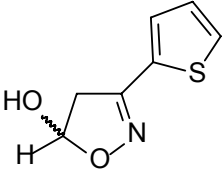
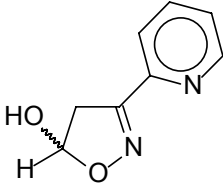
**Tabela 3.1.** Nomenclatura dos compostos 2.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
2a		(E)-1-fenil-3-dimetilamino-2-propen-1-ona 1-[(E)-1-oxo-2-propen-3-dimetilamino]benzeno (E)-2-benzoil-1-dimetilaminoeteno
2b		(E)-1-(4-metoxifenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona 1-[(E)-1-oxo-2-propen-3-dimetilamino]-4-metoxibenzeno (E)-2-(4-metoxibenzoil)-1-dimetilaminoeteno
2c		(E)-1-(4-metilfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona 1-[(E)-1-oxo-2-propen-3-dimetilamino]-4-metilbenzeno (E)-2-(4-metilbenzoil)-1-dimetilaminoeteno
2d		(E)-1-(4-fluorfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona 1-[(E)-1-oxo-2-propen-3-dimetilamino]-4-fluorbenzeno (E)-2-(4-fluorbenzoil)-1-dimetilaminoeteno
2e		(E)-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona 1-[(E)-1-oxo-2-propen-3-dimetilamino]-4-clorobenzeno (E)-2-(4-clorobenzoil)-1-dimetilaminoeteno
2f		(E)-1-(4-bromofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona 1-[(E)-1-oxo-2-propen-3-dimetilamino]-4-bromobenzeno (E)-2-(4-bromobenzoil)-1-dimetilaminoeteno
2g		(E)-1-(4-nitrofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona 1-[(E)-1-oxo-2-propen-3-dimetilamino]-4-nitrobenzeno (E)-2-(4-nitrobenzoil)-1-dimetilaminoeteno
2h		(E)-1-(fur-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona 2-[(E)-1-oxo-2-propen-3-dimetilamino]furano (E)-2-(furo-2-il)-1-dimetilaminoeteno

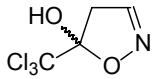
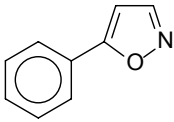
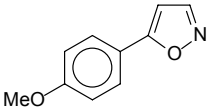
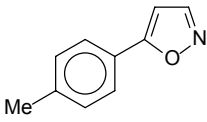
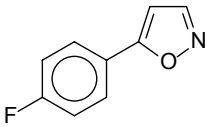
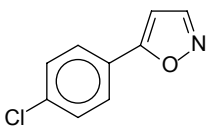
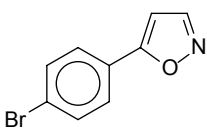
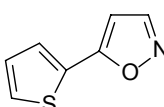
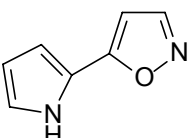
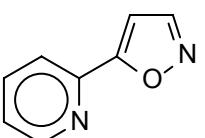
**Tabela 3.1.** Nomenclatura dos compostos **2** (continuação).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>2i</b>		( <i>E</i> )-1-(tien-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona 2-[( <i>E</i> )-1-oxo-2-propen-3-dimetilamino]tiofeno ( <i>E</i> )-2-(teno-2-il)-1-dimetilaminoeteno
<b>2j</b>		( <i>E</i> )-1-(pirrol-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona 2-[( <i>E</i> )-1-oxo-2-propen-3-dimetilamino]pirrol ( <i>E</i> )-2-(pirrolo-2-il)-1-dimetilaminoeteno
<b>2k</b>		( <i>E</i> )-1-(pirid-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona 2-[( <i>E</i> )-1-oxo-2-propen-3-dimetilamino]piridina ( <i>E</i> )-2-picolinoil-1-dimetilaminoeteno
<b>2l</b>		( <i>E</i> )-1,1,1-tricloro-4-dimetilamino-3-buten-2-ona

**Tabela 3.2.** Nomenclatura dos compostos **3**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>3a</b>		3-fenil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol
<b>3c</b>		3-(4-metilfenil)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol
<b>3e</b>		3-(4-clorofenil)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol
<b>3g</b>		3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol
<b>3h</b>		3-(fur-2-il)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol
<b>3i</b>		3-(tien-2-il)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol
<b>3k</b>		3-(pirid-2-il)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol

**Tabela 3.3.** Nomenclatura dos compostos **4,6**.

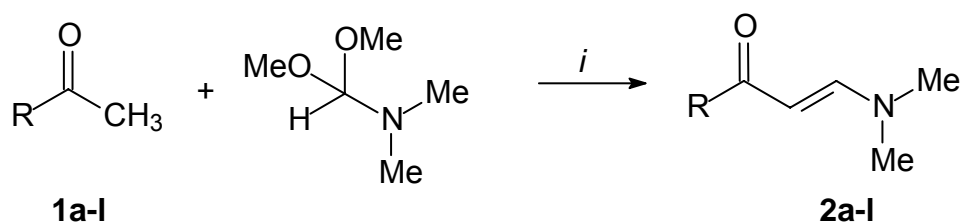
Composto	Estrutura	Nomenclatura
4l		5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol
6a		5-fenilisoxazol
6b		5-(4-metoxifenil)isoxazol
6c		5-(4-metilfenil)isoxazol
6d		5-(4-fluorfenil)isoxazol
6e		5-(4-clorofenil)isoxazol
6f		5-(4-bromofenil)isoxazol
6i		5-(tien-2-il)isoxazol
6j		5-(pirrol-2-il)isoxazol
6k		5-(piridin-2-il)isoxazol

### 3.2. Síntese das $\beta$ -Dimetilaminovinil Cetonas 2a-l

A síntese de enaminonas utilizando compostos carbonílicos com *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal já é bem conhecida. Esta reação ocorre através da condensação do Carbono- $\alpha$  do composto carbonílico com *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (conforme mecanismo apresentado no **Esquema 3.2**).

Geralmente, a metodologia utilizada para a síntese das enaminonas é: (a) o uso de 1,2 equivalentes de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal para cada equivalente de cetona, tolueno, 120°C<sup>30</sup> ou ainda, (b) utilizar a *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal como solvente da reação, ou seja, em quantidade bem superior a da cetona.<sup>28</sup>

Neste trabalho, foi realizada a síntese das enaminonas **2a-l** com base na técnica que utiliza 1,2 equivalentes de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal para cada equivalente de cetona em refluxo de tolueno (**Esquema 3.1**), sendo este um método economicamente viável quando comparado com o método (b) descrito acima. Além disso, segundo dados da literatura, o método (b) não apresenta vantagens como, por exemplo, melhores rendimentos em relação ao método (a).



*i*: F<sub>3</sub>BOEt<sub>2</sub>, tolueno, refluxo, 24 h

1,2	a	b	c	d	e	f	g
R	Ph	MeO-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	F-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> N-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

1,2	h	i	j	k	l
R	Fur-2-il	Tien-2-il	Pirrol-2-il	Pirid-2-il	CCl <sub>3</sub>

**Esquema 3.1**

Em um primeiro momento, foi testada a reatividade do composto **1g** com *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, definindo, assim, a melhor condição reacional para a síntese das  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2a-I**. Através dos testes, foi observado que a reação só se dava por completa após 48h de refluxo de tolueno. Então, para tentar diminuir este tempo reacional foi utilizado  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$  em quantidades catalíticas,<sup>47</sup> onde se pode observar que o produto foi obtido após 24h de refluxo de tolueno (**Esquema 3.1, Tabela 3.4**). Também, foi testado o uso de  $\text{ZnCl}_2$  como catalisador da reação porém, a  $\beta$ -dimetilaminovinil cetona **2g** foi formada em menor rendimento quando comparada com a síntese utilizando  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ . As  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2a-I** foram isoladas através da evaporação do solvente utilizando pressão reduzida. Todas as  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2a-I** foram obtidas na forma de sólidos e, quando necessário, foram purificadas por recristalização em hexano.

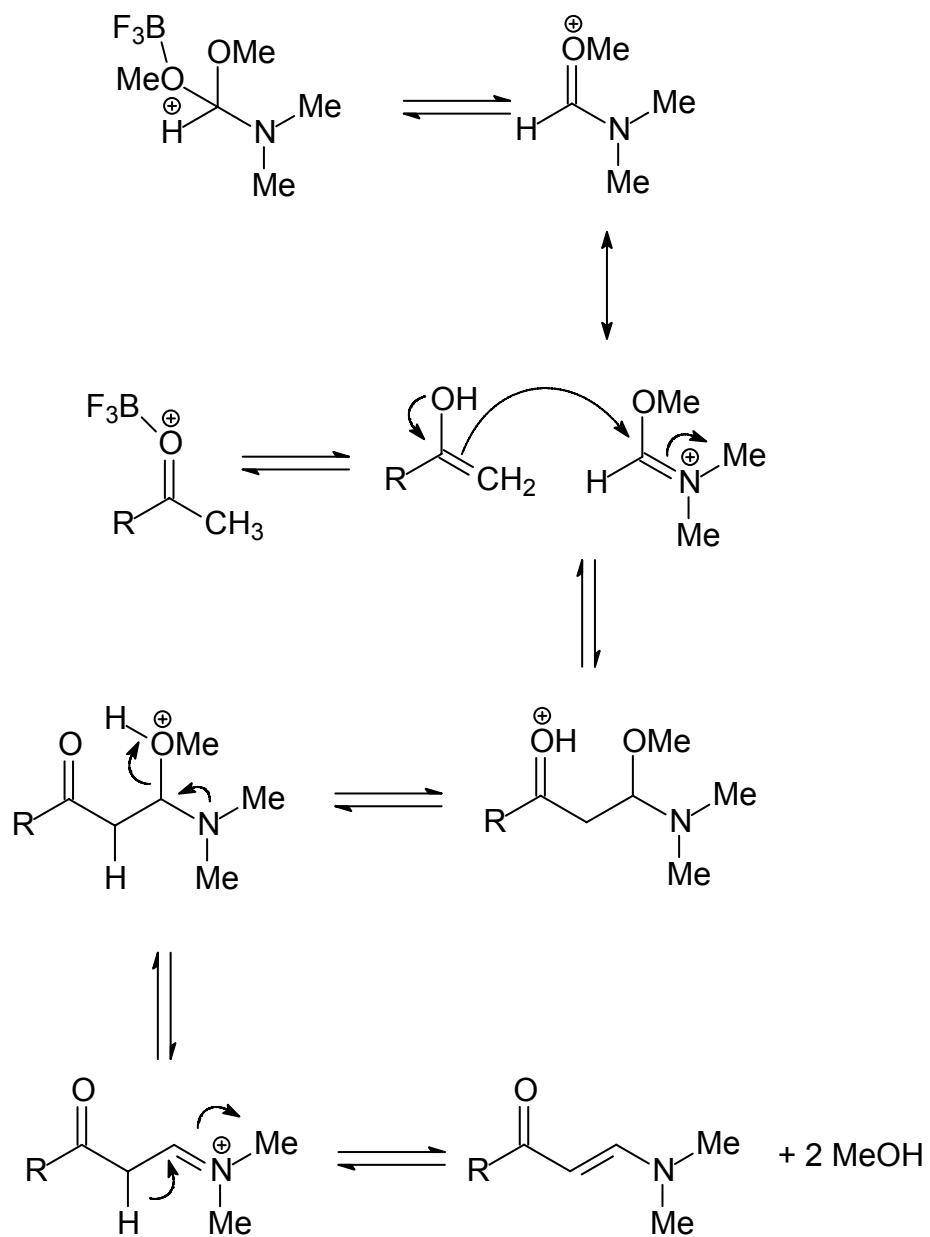
As constantes físicas e rendimentos dos compostos **2a-I** estão listados na **Tabela 3.5**.

Uma proposta de mecanismo de reação está descrito no **Esquema 3.2**.

**Tabela 3.4.** Condições reacionais para a obtenção das  $\beta$ -Dimetilaminovinil Cetonas **2a-I**.

Reagentes	Relação Molar	Condições Reacionais	Produtos
<b>1</b> + DMFDMA + $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$	1 : 1,2 : 3gotas	Tolueno, refluxo, 24 h	<b>2</b>



Esquema 3.2<sup>31</sup>

**Tabela 3.5.** Pontos de fusão, Rendimentos e Análise elementar das  $\beta$ -Dimetilaminovinil Cetonas **2a-l**.

Comp	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C) Experimental	p.f. (°C) Literatura	Rend. (%) <sup>a</sup>	Análise elementar (%)		
					Calculado/experimental		
					C	H	N
<b>2a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO	89-90	89 <sup>48</sup>	62	75,40/	7,48/	7,99/
	175,23				75,22	7,19	7,70
<b>2b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	85-87	89-90 <sup>49</sup>	81	70,22/	7,37/	6,82/
	205,26				70,09	7,11	6,71
<b>2c</b>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO	92-94	95-96 <sup>50</sup>	98	76,16/	7,99/	7,40/
	189,26				75,73	7,51	6,96
<b>2d</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> FNO	94-96	96-97 <sup>51</sup>	65	68,38/	6,26/	7,25/
	193,22				68,30	6,12	6,97
<b>2e</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ClNO	85-87	84-86 <sup>50</sup>	80	63,01/	5,77/	6,68/
	209,68				62,68	5,61	6,28
<b>2f</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> BrNO	70-72	75-76 <sup>49</sup>	66	51,99/	4,76/	5,51/
	254,13				51,88	4,63	5,79
<b>2g</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	139-141	142-143 <sup>49</sup>	98	59,99/	5,49/	12,72/
	220,23				60,06	5,30	12,90
<b>2h</b>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	84-86	85-87 <sup>52</sup>	74	65,44/	6,71/	8,48/
	165,19				64,95	6,38	8,10
<b>2i</b>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NOS	113-115	114-115 <sup>51</sup>	78	59,64/	6,12/	7,73/
	181,25				59,44	5,88	7,92
<b>2j</b>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	191-193	192-193 <sup>53</sup>	82	66,24/	6,79/	17,17/
	164,21				65,78	6,81	16,69
<b>2k</b>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	124-126	127 <sup>48</sup>	98	68,16/	6,86/	15,90/
	176,22				67,84	6,71	15,42
<b>2l</b>	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> NO	47-49	-	68	33,29/	3,72/	6,47/
	216,49				33,01	4,18	6,85

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado.

### 3.3. Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ de **2a-l**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  das  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2a-l** apresentam sinais característicos para os dois hidrogênios vinílicos que são identificados como dubletos com deslocamento químico na faixa de 7,58 – 7,89 ppm e 5,59 – 6,45 ppm. O valor da constante de acoplamento entre esses hidrogênios é de  $^3J_{\text{HH}} = 12$  Hz, o que indica que as  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2a-l** apresentam-se na configuração *E*. Outra característica destes compostos que pode ser observada pelos espectros de RMN  $^1\text{H}$ , são os sinais das metilas ligadas ao grupo amino da molécula. Estas metilas, para os compostos **2a,b,c,j**, apresentaram-se como um único sinal na faixa de 2,94 ppm correspondente aos 6 hidrogênios dos dois grupos metilas, quando as amostras tiveram seus espectros registrados em  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Entretanto, quando as mesmas amostras tiveram seus espectros registrados em  $\text{DMSO-d}_6$  como solvente, foi possível observar os dois singletos correspondentes as duas metilas do grupo amino na faixa de 2,83 – 3,04 ppm e 3,01 – 3,26 ppm, com exceção do composto **2j** (6H – 2,94 ppm) (**Tabela 3.6**). Assim, foi possível concluir que, nas condições anteriormente utilizadas para registrar os espectros, os sinais relativos as duas metilas estavam na coalescência, ou seja, estavam equivalentes devido a livre rotação na ligação C- $\beta$  –  $\text{NMe}_2$  ser mais rápida que a escala de tempo do equipamento.<sup>54</sup>

**Tabela 3.6.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das β-Dimetilaminovinil Cetonas **2a-l**.

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, δ, J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C δ
<b>2a<sup>b</sup></b>		7,89-7,41 (m, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	188,34 (C1)
		7,79 (d, 1H, H3, J = 12)	140,34, 130,61, 127,88,
		5,71 (d, 1H, H2, J = 12)	127,24 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
		3,12 (s, 3H, H5)	154,03 (C3); 91,96 (C2)
		2,90 (s, 3H, H4)	44,33 (C5); 36,93(C4)
<b>2b<sup>b</sup></b>		7,90 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , J = 8,6)	186,82 (C1)
		6,91 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , J = 8,6)	162,29, 133,11, 129,99,
		7,79 (d, 1H, H3, J = 12)	114,16 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
		5,71 (d, 1H, H2, J = 12)	155,28 (C3); 91,25 (C2)
		3,11 (s, 3H, H5)	44,03 (C5); 36,42(C4)
2,89 (s, 3H, H4)			
3,85 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )			
<b>2c<sup>b</sup></b>		7,81 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , J = 7,8)	188,25 (C1)
		7,21 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , J = 7,9)	141,09, 137,67, 128,66,
		7,77 (d, 1H, H3, J = 12)	127,44 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
		5,71 (d, 1H, H2, J = 12)	153,94 (C3); 91,99 (C2)
		3,26 (s, 3H, H5)	44,19 (C5); 36,81 (C4)
3,04 (s, 3H, H4)			
2,38 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )			
<b>2d<sup>c</sup></b>			186,68 (C1);
		7,91-7,07 (m, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	164,21 ( <sup>1</sup> J <sub>CF</sub> = 251 Hz),
		7,79 (d, 1H, H3, J = 12)	136,45 ( <sup>4</sup> J = 3 Hz) ,
		5,66 (d, 1H, H2, J = 12)	129,50 ( <sup>3</sup> J = 8 Hz),
		3,12 (s, 3H, H5)	114,71 ( <sup>2</sup> J = 22 Hz)
2,90 (s, 3H, H4)	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )		
	154,12 (C3); 91,33 (C2);		
	44,80 (C5); 37,02 (C4)		

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C). A numeração utilizada nas estruturas da **Tabela 3.6** foi apenas para atribuir os sinais de RMN.

<sup>b</sup> Espectro registrado em DMSO-d<sub>6</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

**Tabela 3.6.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das β-Dimetilaminovinil Cetonas **2a-i** (continuação).

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, δ, J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C δ
<b>2e<sup>c</sup></b>		7,84 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , J = 8,5)	
		7,37 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , J = 8,4)	185,77 (C1)
		7,79 (d, 1H, H3, J = 12)	138,24, 135,95, 128,24,
		5,66 (d, 1H, H2, J = 12)	127,53 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
		3,14 (s, 3H, H5)	153,75 (C3); 90,78 (C2)
		2,94 (s, 3H, H4)	44,26 (C5); 36,49 (C4)
<b>2f<sup>c</sup></b>		7,76 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , J = 8,4)	
		7,53 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , J = 8,5)	186,96 (C1)
		7,81 (d, 1H, H3, J = 12)	139,14, 131,10, 128,97,
		5,65 (d, 1H, H2, J = 12)	125,26 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
		3,15 (s, 3H, H5)	154,39 (C3); 91,50 (C2)
		2,93 (s, 3H, H4)	44,91 (C5); 37,17 (C4)
<b>2g<sup>c</sup></b>		8,25 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , J = 8,9)	
		8,01 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , J = 8,8)	185,81 (C1)
		7,86 (d, 1H, H3, J = 12)	148,84, 145,93, 128,17,
		5,68 (d, 1H, H2, J = 12)	123,20 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
		3,20 (s, 3H, H5)	155,06 (C3); 91,80 (C2)
		2,97 (s, 3H, H4)	45,14 (C5); 37,30 (C4)
<b>2h<sup>c</sup></b>		7,80 (d, 1H, H3, J = 12)	
		5,68 (d, 1H, H2, J = 12)	177,29 (C1) 154,63 (C2')
		7,49 (d, 1H, H5')	113,17 (C3')
		7,06 (d, 1H, H3')	111,65(C4')
		6,48 (dd, 1H, H4', J = 1,7, J = 3,5)	144,01 (C5') 153,39 (C3)
		3,14 (s, 3H, H5)	91,26 (C2) 44,85 (C5)
2,95 (s, 3H, H4)	37,16 (C4)		

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C). A numeração utilizada nas estruturas da **Tabela 3.6** foi apenas para atribuir os sinais de RMN.

<sup>b</sup> Espectro registrado em DMSO-d<sub>6</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

**Tabela 3.6.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das β-Dimetilaminovinil Cetonas **2a-l** (continuação).

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, δ, J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C δ
<b>2i<sup>c</sup></b>		7,71 (d, 1H, H3, J = 12)	
		5,60 (d, 1H, H2, J = 12)	179,89 (C1)
		7,60 (d, 1H, H5')	146,99 (C2'), 129,59
		7,44 (d, 1H, H3')	(C3'), 127,70 (C5'),
		7,04 (dd, 1H, H4', J = 3,6, J = 4,8)	127,06 (C4')
		3,01 (s, 3H, H5)	152,94 (C3); 90,85 (C2)
		2,83 (s, 3H, H4)	44,33 (C5); 36,54 (C4)
<b>2j<sup>b</sup></b>		7,58 (d, 1H, H3, J = 12)	177,65 (C1)
		5,63 (d, 1H, H2, J = 12)	133,58 (C2'), 122,02
		6,88 (d, 1H, H5')	(C3'), 111,72 (C5'),
		6,78 (d, 1H, H3')	108,75 (C4')
		6,10 (dd, 1H, H4', J = 1,1, J = 3,5)	151,68 (C3); 91,31 (C2)
		2,94 (s, 6H, H4, H5)	44,02 (C5); 36,97 (C4)
<b>2k<sup>c</sup></b>		7,89 (d, 1H, H3, J = 12)	
		6,45 (d, 1H, H2, J = 12)	
		8,61 (d, 1H, H6')	186,15 (C1)
		8,13 (dd, 1H, H4')	155,68, 147,74, 136,19,
		7,78 (dd, 1H, H3')	124,89, 121,382 (piridil)
		7,34 (dd, 1H, H5')	154,20 (C3); 90,68 (C2)
		3,11 (s, 3H, H5)	44,56 (C5); 36,89 (C4)
2,94 (s, 3H, H4)			
<b>2l<sup>c</sup></b>		7,80 (d, 1H, H3, J = 12)	180,42 (C1) 157,240
		5,59 (d, 1H, H2, J = 12)	(C3)
		3,21 (s, 3H, H5)	97,96 (CCl <sub>3</sub> )
		2,97 (s, 3H, H4)	84,89 (C2)
			45,36 (C5), 37,40 (C4)

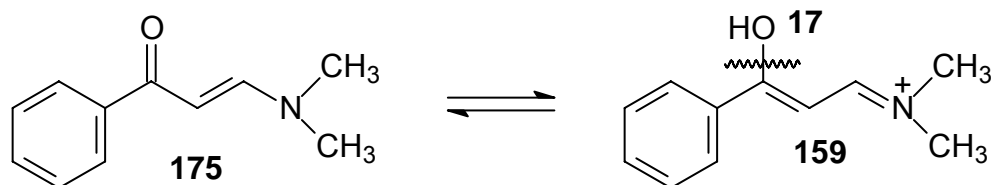
<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C). A numeração utilizada nas estruturas da **Tabela 3.6** foi apenas para atribuir os sinais de RMN.

<sup>b</sup> Espectro registrado em DMSO-d<sub>6</sub> como solvente.

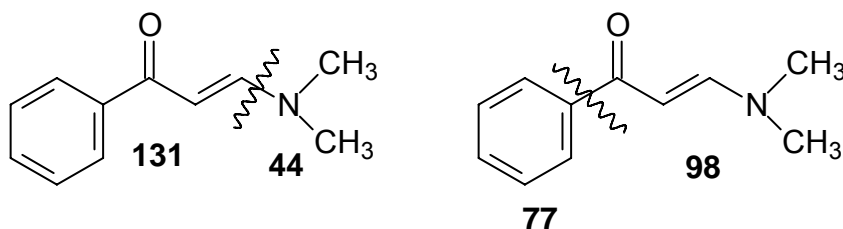
<sup>c</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

### 3.4. Dados de Espectrometria de Massas de 2a-I

Através dos dados apresentados na **Tabela 3.7** pode-se observar que as  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2a-I** inicialmente apresentam perda de um fragmento neutro de massa  $m/z = 17$ . Sugere-se que este fragmento seja a perda do grupo OH quando a molécula apresenta-se em equilíbrio com a fórmula enólica.



Outra característica que as  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2a-I** apresentam é picos iônicos referentes a quebra do grupo  $\text{NMe}_2$  e do grupamento arila ou heteroarila.



**Tabela 3.7.** Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **2a-I** a uma energia de 70 eV.

Composto	MS <sup>a</sup> [m/z (%)]
<b>2a</b>	175 ( $\text{M}^+$ , 43), 158 (100), 143 (5), 131 (10, - $\text{NMe}_2$ ), 98 (90, -Aril)
<b>2b</b>	205 ( $\text{M}^+$ , 38), 188 (100), 162 (10, - $\text{NMe}_2$ ), 135 (38), 98 (48, -Aril)
<b>2c</b>	189( $\text{M}^+$ , 33), 172 (100), 157 (5), 134 (8), 119 (27), 98 (76, -Aril)
<b>2d</b>	193 ( $\text{M}^+$ , 38), 176 (100), 161 (5), 149 (7, -Aril), 123 (30), 109 (16), 98 (52, -Aril)
<b>2e</b>	209 ( $\text{M}^+$ , 30), 192 (90), 174 (5), 157 (10), 139 (30), 98 (100, -Aril)
<b>2f</b>	254 ( $\text{M}^+$ , 37), 238 (100), 183 (19), 169 (9), 157 (34), 131 (11), 98 (97, -Aril)
<b>2g</b>	220 ( $\text{M}^+$ , 30), 203 (92), 157 (15), 130 (6), 98 (100, -Aril)

<sup>a</sup> Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

**Tabela 3.7.** Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **2a-l** a uma energia de 70 eV (continuação)

Composto	MS <sup>a</sup> [m/z (%)]
<b>2h</b>	165 (M <sup>+</sup> , 64), 150 (10), 136 (100), 120 (11), 98 (59, -Heteroaril)
<b>2i</b>	181 (M <sup>+</sup> , 71), 164 (95), 148 (100), 131 (33), 111 (91), 98 (83, -Heteroaril)
<b>2j</b>	164 (M <sup>+</sup> , 100), 147 (43), 136 (4), 120 (10, -NMe <sub>2</sub> ), 98 (30, -Heteroaril)
<b>2k</b>	176 (M <sup>+</sup> , 36), 161 (22), 133 (89), 89 (100, -Heteroaril)
<b>2l</b>	216 (M <sup>+</sup> , 5), 152 (10), 98 (100, -CCl <sub>3</sub> )

<sup>a</sup> Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.



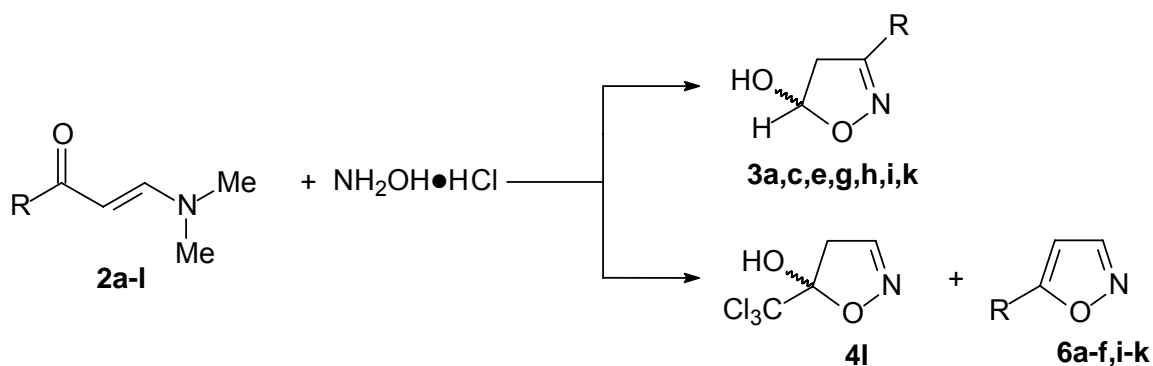
### 3.5. Síntese dos 4,5-Diidroisoxazóis 3,4 e Isoxazóis 6

As reações entre as 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas e cloridrato de hidroxilamina são bem conhecidas por nosso grupo de pesquisa.<sup>1a,1b,1e,1f,2a,2b,2e,2f,3c</sup> Estas reações de ciclocondensação ocorrem em condições brandas em meios ácido ou básico formando, de maneira geral, os 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis intermediários que posteriormente, em presença de ácido sulfúrico concentrado, são desidratados aos correspondentes isoxazóis. Nossos estudos demonstram que a presença do grupo trialometil nos substratos é o principal responsável pela regioquímica da reação, além de desempenhar importante papel na estabilidade do intermediário 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol obtido.<sup>1f,2b,2e,2f,3c</sup>

Geralmente, em nosso grupo de pesquisa as reações de ciclocondensação de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas e cloridrato de hidroxilamina são feitas em água, piridina, 35°C, 16 horas, ou em etanol em refluxo por 16 horas.

Assim, no estudo a ser realizado neste trabalho sobre as reações de  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas e cloridrato de hidroxilamina, foram testadas as condições mais brandas: água, piridina, 35°C, 16 horas.<sup>1a</sup> Através dos espectros de RMN <sup>1</sup>H foi possível observar a formação de uma mistura de 4,5-diidroisoxazol e do isoxazol em baixos rendimentos. Então, foi testada a ciclocondensação das  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas e cloridrato de hidroxilamina utilizando piridina e refluxo de etanol por 5 horas, o que também não se mostrou eficiente. Finalmente, foi testada a mesma mistura reacional em refluxo de etanol por 16 horas, quando foi possível obter os compostos 4,5-diidroisoxazóis **3,4** e isoxazóis **6** (**Esquema 3.3**) (**Tabela 3.8**).

As constantes físicas e rendimentos dos compostos **3,4,6** estão listados na **Tabela 3.9**. Uma proposta para o mecanismo da reação está descrita no **Esquema 3.5**.



ii: Piridina, EtOH, refluxo, 16 h

<b>2</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>
R	Ph	MeO-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	F-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> N-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

<b>2</b>	<b>h</b>	<b>i</b>	<b>j</b>	<b>k</b>	<b>l</b>
R	Fur-2-il	Tien-2-il	Pirrol-2-il	Pirid-2-il	CCl <sub>3</sub>

### Esquema 3.3

**Tabela 3.8.** Condições reacionais<sup>a</sup> e rendimentos<sup>b</sup> dos azóis **3,4,6** sintetizados.

R	Reagentes	Relação Molar	Produtos	Relação Molar	Rendimento (%)
Ph	<b>2a</b> + Py + NH <sub>2</sub> OH•HCl	1 : 2 : 2	<b>3a</b> + <b>6a</b>	1 : 1	86
4-MeO-Ph	<b>2b</b> + Py + NH <sub>2</sub> OH•HCl	1 : 2 : 2	<b>6b</b>	-	76
4-Me-Ph	<b>2c</b> + Py + NH <sub>2</sub> OH•HCl	1 : 2 : 2	<b>3c</b> + <b>6c</b>	1 : 1	73
4-F-Ph	<b>2d</b> + Py + NH <sub>2</sub> OH•HCl	1 : 2 : 2	<b>6d</b>	-	68
4-Cl-Ph	<b>2e</b> + Py + NH <sub>2</sub> OH•HCl	1 : 2 : 2	<b>3e</b> + <b>6e</b>	5:1	66
4-Br-Ph	<b>2f</b> + Py + NH <sub>2</sub> OH•HCl	1 : 2 : 2	<b>6f</b>	-	84
4-O <sub>2</sub> N-Ph	<b>2g</b> + Py + NH <sub>2</sub> OH•HCl	1 : 2 : 2	<b>3g</b>	-	79
Fur-2-il	<b>2h</b> + Py + NH <sub>2</sub> OH•HCl	1 : 2 : 2	<b>3h</b>	-	82
Tien-2-il	<b>2i</b> + Py + NH <sub>2</sub> OH•HCl	1 : 2 : 2	<b>3i</b> + <b>6i</b>	2:1	86
Pirrol-2-il	<b>2j</b> + Py + NH <sub>2</sub> OH•HCl	1 : 2 : 2	<b>6j</b>	-	72
Pirid-2-il	<b>2k</b> + Py + NH <sub>2</sub> OH•HCl	1 : 2 : 2	<b>3k</b> + <b>6k</b>	2:1	79
Cl <sub>3</sub> C	<b>2l</b> + Py + NH <sub>2</sub> OH•HCl	1 : 2 : 2	<b>4l</b>	-	76

<sup>a</sup> Etanol, refluxo, 16 horas.

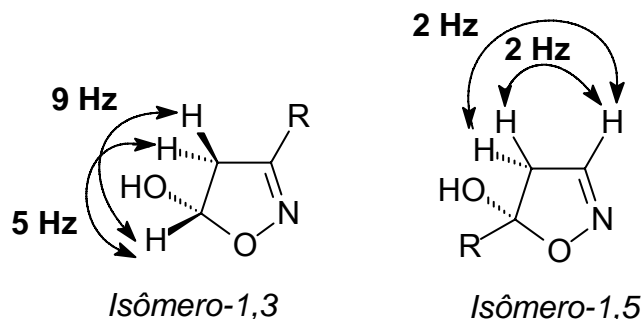
<sup>b</sup> Rendimento do produto isolado.

**Tabela 3.9.** Pontos de Fusão e Peso Molecular dos azóis **3,4,6** sintetizados.

Composto	Fórmula molecular	p.f. (°C)	p.f. (°C)
	PM (g/mol)	Experimental	Literatura
<b>3a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	120-121	118-124 <sup>55</sup>
	163,18		
<b>3c</b>	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	165-167	—
	177,20		
<b>3e</b>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub>	76-78	73 <sup>56</sup>
	197,62		
<b>3g</b>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	136-137	135-140 <sup>55</sup>
	208,17		
<b>3h</b>	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub>	157-159	—
	153,14		
<b>3i</b>	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> S	133-135	—
	169,20		
<b>3k</b>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	óleo	—
	164,16		
<b>4l</b>	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	100-102	101 <sup>1a</sup>
	204,44		
<b>6a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NO	óleo	óleo <sup>51</sup>
	145,16		
<b>6b</b>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	61-63	62-64 <sup>57</sup>
	175,19		
<b>6c</b>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO	59-61	60-61 <sup>50</sup>
	159,19		
<b>6d</b>	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> FNO	51-53	52-53 <sup>58</sup>
	163,15		
<b>6e</b>	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> ClNO	82-84	84-85 <sup>50</sup>
	179,61		
<b>6f</b>	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> BrNO	114-115	114-116 <sup>50</sup>
	224,06		
<b>6i</b>	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> NOS	óleo	óleo <sup>59</sup>
	151,18		
<b>6j</b>	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	88-90	—
	134,14		
<b>6k</b>	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	óleo	—
	146,15		

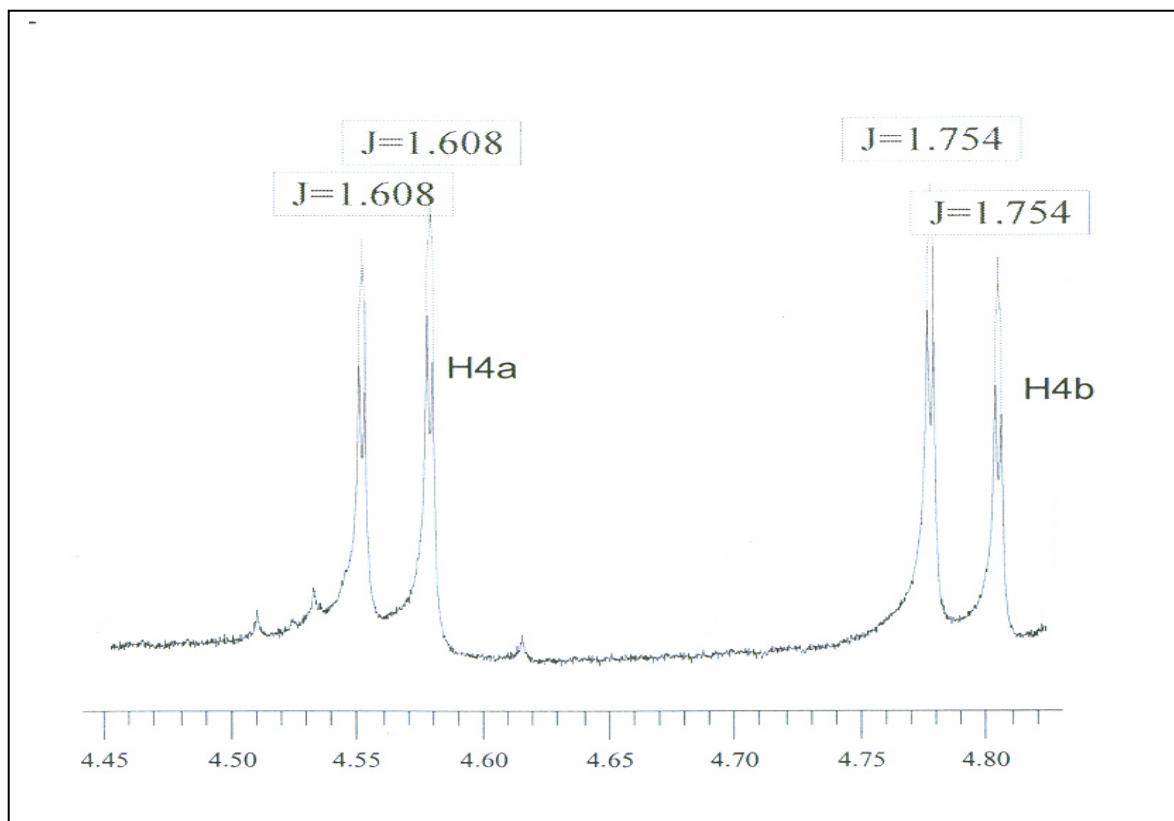
### 3.6. Dados de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ de 3,4,6

Com base nos dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos 3,4,6, pode-se observar que os compostos que estão na forma de 4,5-diidroisoxazóis apresentam-se como *isômeros-1,3*, com exceção o composto 4I. Isto é concluído quando comparamos os dados, por exemplo, do composto 3e com os dados do composto 4I (*isômero-1,5*) (Anexo 3, Figura 3.99). O composto 3e apresenta um sinal referente a um hidrogênio como um dubleto de dubleto com deslocamento químico na região de 5,8-6,0 ppm, com valores  $J_{HH} = 9$  Hz (acoplamento *cis*) e 5 Hz (acoplamento *gauche*). Então, pode-se atribuir este sinal como sendo do hidrogênio da posição 5 do anel isoxazolínico, indicando que o grupamento *R* encontra-se na posição 3 do anel (*isômero-1,3*). Enquanto que no composto 4I um sinal referente a um hidrogênio apresenta-se na forma de dubleto de dubleto, com deslocamento químico na região de 7,3 ppm e valor  $J_{HH} = 2$  Hz para o acoplamento com os dois hidrogênios da posição 4 do anel isoxazolínico.

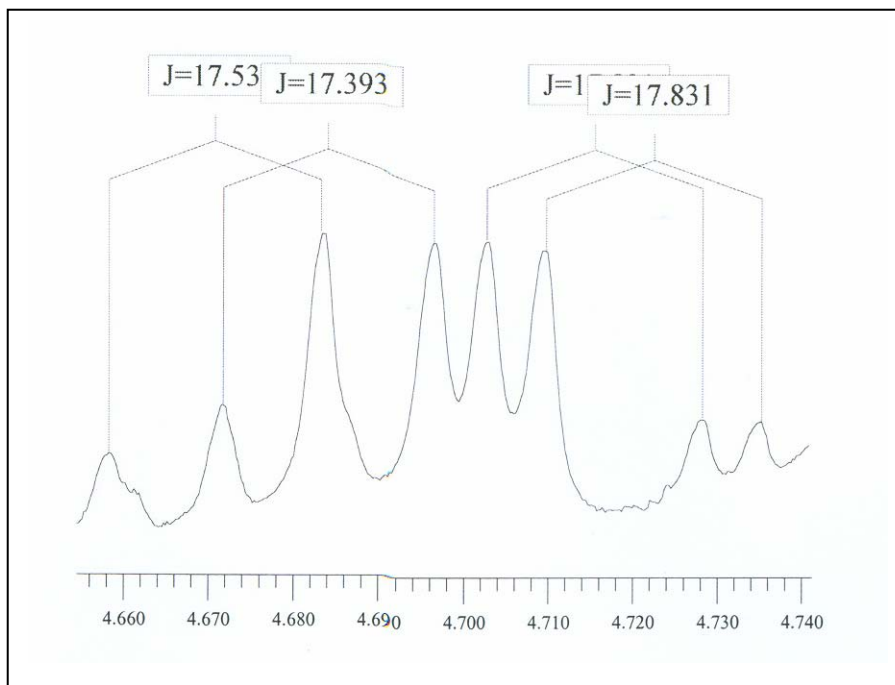


Já os dois hidrogênios da posição 4 do anel encontram-se na região entre 3,0-4,0 ppm tanto para os *isômeros-1,3* quanto para o *isômero-1,5*. A diferença entre os hidrogênios dos *isômeros-1,3* e *1,5* é bem caracterizada através da multiplicidade dos sinais e das constantes de acoplamento: o composto 4I apresenta valor  $J_{HH} = 17$  Hz para os dois hidrogênios (acoplamento geminal) e cada um destes hidrogênios acoplam com o hidrogênio da posição 3 com valores  $J_{HH} = 2$  Hz e, a multiplicidade dos hidrogênios da posição 4 do anel é observada como dubleto de dubletos (Figura 3.1); o composto 3e apresenta valor  $J_{HH} = 17$  Hz para os dois hidrogênios (acoplamento geminal), estes dois hidrogênios acoplam com o hidrogênio da posição 5 do anel com valores de  $J_{HH} = 9$  Hz

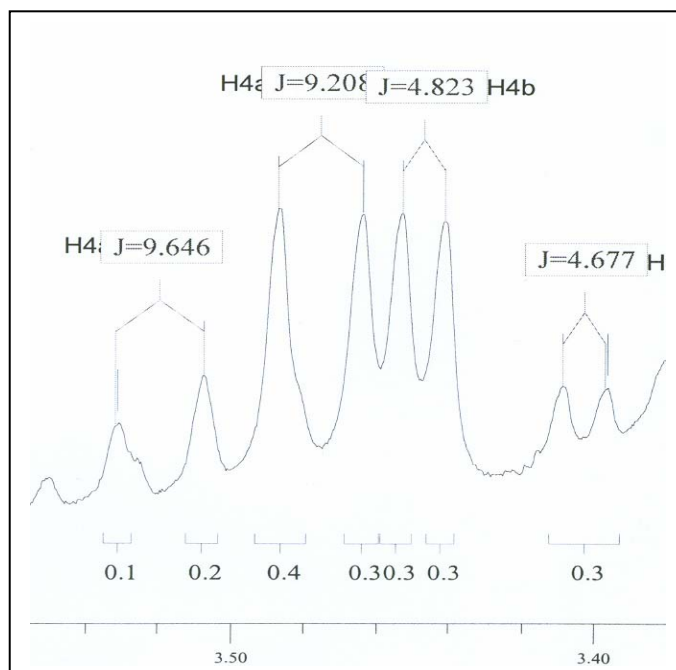
para o hidrogênio *cis* e  $J_{HH} = 5\text{Hz}$  para o hidrogênio *gauche* e, a multiplicidade dos hidrogênios da posição 4 do anel é observada como dubleto de dubletos (**Figura 3.2 e Figura 3.3**).



**Figura 3.1.** ampliação da região de 4,5-4,8 ppm do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4I



**Figura 3.2.** ampliação da região de 4,6-4,7 ppm do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3e**.



**Figura 3.3.** ampliação da região de 3,4-3,6 ppm do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3e**.

Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  dos *isômeros-1,3* e do *isômero-1,5* se diferenciam basicamente no deslocamento químico dos C4 e C5: para os *isômeros-1,3* o deslocamento químico do C4 é de 35-37 ppm e do C5 é de 92-94 ppm; o *isômero-1,5* apresenta deslocamento químico na região de 46 ppm referente ao C4 e 110 ppm referente ao C5. Dependendo do grupo *R* na posição 3 do anel o C3 pode sofrer efeito de blindagem ou desblindagem, diferenciando-se bem do C3 do *isômero-1,5*.

Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  mostram que os compostos que apresentam-se na forma de isoxazóis estão como *isômeros-1,5*, e este dado pode ser confirmado através dos dados de difração de Raios-X do composto **6e** (**Anexo 3, Figura 3.100**).

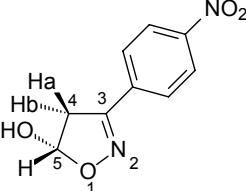
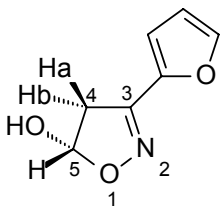
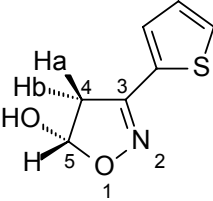
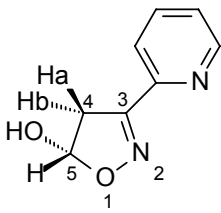
Tabela 3.10. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos Compostos 3,4,6.

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , $J_{HH}$ (Hz)	RMN <sup>13</sup> C $\delta$
3a		7,66 – 7,53 (m, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	
		5,81 (dd, 1H, H5, $J = 9$ Hz, $J = 5$ Hz)	156,17 (C3)
		3,50 (dd, 1H, H4a, $J = 9$ Hz, $J = 17$ Hz)	93,08 (C5)
		3,48 (dd, 1H, H4b, $J = 5$ Hz, $J = 17$ Hz)	35,91 (C4)
3c		7,54 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , $J = 8$ Hz)	
		7,18 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , $J = 8$ Hz)	
		5,73 (dd, 1H, H5, $J = 9$ Hz, $J = 5$ Hz)	156,15 (C3)
		3,46 (dd, 1H, H4a, $J = 9$ Hz, $J = 17$ Hz)	93,04 (C5)
		3,37 (dd, 1H, H4b, $J = 5$ Hz, $J = 17$ Hz)	36,14 (C4)
	2,34 (s, 3H, Me)	20,93 (CH <sub>3</sub> )	
3e		7,67 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , $J = 9$ Hz)	
		7,51 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , $J = 9$ Hz)	
		5,83 (dd, 1H, H5, $J = 9$ Hz, $J = 5$ Hz)	155,43 (C3)
		3,50 (dd, 1H, H4a, $J = 9$ Hz, $J = 17$ Hz)	93,40 (C5)
		3,42 (dd, 1H, H4b, $J = 5$ Hz, $J = 17$ Hz)	35,69 (C4)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C). A numeração utilizada nas estruturas da Tabela 3.10 foi apenas para atribuir os sinais de RMN.



**Tabela 3.10.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos Isoxazóis **3,4,6** (Continuação).

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , $J_{HH}$ (Hz)	RMN <sup>13</sup> C $\delta$
<b>3g</b>		8,28 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , $J$ = 9 Hz)	155,36 (C3); 147,81, 135,34, 127,43, 123,89 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
		7,92 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , $J$ = 9 Hz)	
		5,96 (dd, 1H, H5, $J$ = 9 Hz, $J$ = 5 Hz)	
		3,56 (dd, 1H, H4a, $J$ = 9 Hz, $J$ = 17 Hz)	
		3,50 (dd, 1H, H4b, $J$ = 5 Hz, $J$ = 17 Hz)	
<b>3h</b>		7,49, 6,73, 6,47 (fur-2-il)	148,30 (C3) 92,67 (C5) 35,81 (C4) 144,853, 144,216, 112,402, 111,78 (fur-2-il)
		5,68 (dd, 1H, H5, $J$ = 8 Hz, $J$ = 5 Hz)	
		3,40 (dd, 1H, H4a, $J$ = 8 Hz, $J$ = 17 Hz)	
		3,38 (dd, 1H, H4b, $J$ = 5 Hz, $J$ = 17 Hz)	
		7,65, 7,38, 7,13 (tien-2-il)	
<b>3i</b>		5,80 (dd, 1H, H5, $J$ = 9 Hz, $J$ = 5 Hz)	152,19 (C3) 93,32 (C5) 36,56 (C4)
		3,49 (dd, 1H, H4a, $J$ = 9 Hz, $J$ = 17 Hz)	
		3,46 (dd, 1H, H4b, $J$ = 4 Hz, $J$ = 17 Hz)	
		8,62, 7,97, 7,88, 7,43 (piridin- 2-il)	
		5,87 (dd, 1H, H5, $J$ = 10 Hz, $J$ = 4 Hz)	
<b>3k</b>		3,61 (dd, 1H, H4a, $J$ = 10 Hz, $J$ = 18 Hz)	158,19 (C3) 93,73 (C5) 37,75 (C4)
		3,46 (dd, 1H, H4b, $J$ = 4 Hz, $J$ = 18 Hz)	

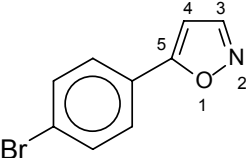
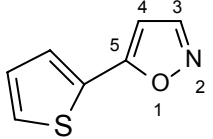
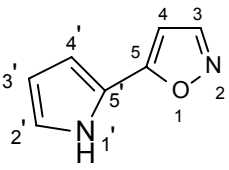
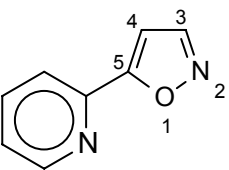
<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C). A numeração utilizada nas estruturas da **Tabela 3.10** foi apenas para atribuir os sinais de RMN.

**Tabela 3.10.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos Isoxazóis **3,4,6** (Continuação).

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , $J_{HH}$ (Hz)	RMN <sup>13</sup> C $\delta$
4l		7,32 (dd, 1H, H3, $J$ = 2Hz) 3,68 (d, 1H, H4a, $J$ = 2Hz, $J$ = 17 Hz) 3,29 (d, 1H, H4b, $J$ = 2Hz, $J$ = 17 Hz)	147,16(C3); 109,64 (C5); 100,80 (CCl <sub>3</sub> ); 44,80 (C4)
6a		8,64 (d, 1H, H3, $J$ = 2 Hz) 7,02 (d, 1H, H4, $J$ = 2 Hz) 7,88 - 7,44 (m, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	168,16 (C5) 151,55 (C3) 99,71 (C4)
6b		8,25 (d, 1H, H3, $J$ = 2 Hz) 6,40 (d, 1H, H4, $J$ = 2Hz) 7,73 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , $J$ = 8,8 Hz) 6,98 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , $J$ = 9,0 Hz) 3,86 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )	169,26 (C5); 150,69 (C3); 97,19 (C4) 161,02, 127,36, 120,04, 114,39 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) 55,26 (OCH <sub>3</sub> )
6c		8,62 (d, 1H, H3, $J$ = 2 Hz) 6,96 (d, 1H, H4, $J$ = 2 Hz) 7,76 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , $J$ = 8 Hz) 7,34 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , $J$ = 8 Hz) 2,35 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	168,43 (C5); 151,58 (C3); 99,15 (C4), 20,90 (CH <sub>3</sub> )
6d		8,28 (d, 1H, H3, $J$ = 2 Hz) 6,47 (d, 1H, H4, $J$ = 2 Hz) 7,80 - 7,20 (m, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	168,33 (C5); 150,78 (C3); 98,38 (C4); 163,70 ( <sup>1</sup> J <sub>CF</sub> = 251), 127,86 ( <sup>2</sup> J = 22 Hz), 123,60 ( <sup>3</sup> J = 8 Hz), 116,12 ( <sup>4</sup> J = 4 Hz) (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
6e		8,66 (d, 1H, H3, $J$ = 2 Hz) 7,07 (d, 1H, H4, $J$ = 2 Hz) 7,90 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , $J$ = 9 Hz) 7,66 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , $J$ = 9 Hz)	167,05 (C5); 151,69 (C3); 100,33 (C4)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C). A numeração utilizada nas estruturas da **Tabela 3.10** foi apenas para atribuir os sinais de RMN.

**Tabela 3.10.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos Isoxazóis **3,4,6** (Continuação).

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , $J_{HH}$ (Hz)	RMN <sup>13</sup> C $\delta$
6f		8,67 (d, 1H, H3, $J = 2$ Hz) 7,09 (d, 1H, H4, $J = 2$ Hz) 7,83 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , $J = 8,7$ Hz) 7,73 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , $J = 8,5$ Hz)	167,12 (C5); 151,67 (C3); 100,35 (C4) 132,12, 131,13, 127,41, 121,79 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
6i		8,62 (d, 1H, H3, $J = 2$ Hz) 6,85 (d, 1H, H4, $J = 2$ Hz) 7,81, 7,70, 7,24 (tien-2-il)	163,42 (C5); 151,59 (C3); 99,11 (C4)
6j		8,22 (d, 1H, H3, $J = 2$ Hz) 6,25 (d, 1H, H4, $J = 2$ Hz) 6,95 (d, 1H, H5') 6,68 (d, 1H, H3') 6,32 (dd, 1H, H4')	163,06 (C5); 150,54 (C3); 121,14 (C5'); 119,95 (C2'); 110,22 (C3'), 109,91 (C4'); 95,629 (C4)
6k		9,06 (d, 1H, H3, $J = 2$ Hz) 7,10 (d, 1H, H4, $J = 2$ Hz) 8,71, 8,04, 7,83, 7,51 (piridin-2-il)	161,93 (C5); 149,09 (C3); 103,34 (C4)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C). A numeração utilizada nas estruturas da **Tabela 3.10** foi apenas para atribuir os sinais de RMN.

### 3.7. Dados de Espectrometria de Massas de 3,4,6

Através das fragmentações iônicas dos compostos abaixo, pode-se observar que os compostos **3a**, **3c**, **3e**, **3i** apresentam pico molecular referente aos compostos na forma de isoxazol e, não na forma esperada de 4,5-diidroisoxazol. Isto acontece, pois os compostos 4,5-diidroisoxazóis desidratam facilmente quando submetidos ao calor e condições da coluna cromatográfica, originando, assim, seus respectivos isoxazóis.

**Tabela 3.11.** Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **3,4,6** a uma energia de 70 eV.<sup>a</sup>

Composto	MS [m/z (%)]
<b>3a</b>	145 (M <sup>+</sup> , 76), 119 (10), 105 (58), 77 (100)
<b>3c</b>	159 (M <sup>+</sup> , 100), 119 (62), 91 (67), 65 (61)
<b>3e</b>	179 (M <sup>+</sup> , 98), 139 (77), 111 (81), 75 (100)
<b>3g</b>	190 (M <sup>+</sup> , 82), 160 (8), 143 (27), 116 (16), 89 (100)
<b>3h</b>	135 (M <sup>+</sup> , 100), 95 (55), 68 (21), 52 (77)
<b>3i</b>	151 (M <sup>+</sup> , 100), 131 (14), 111 (53), 96 (48), 69 (43)
<b>3K</b>	164(M <sup>+</sup> , 11), 147 (43), 136 (35), 119 (9), 104 (33), 78 (100)
<b>4l</b>	186 (MH <sup>+</sup> , - H <sub>2</sub> O, 1%), 86 (100), 68 (34)
<b>6<sup>a</sup></b>	145 (M <sup>+</sup> , 100), 116 (29), 91 (6), 77 (96)
<b>6b</b>	175 (M <sup>+</sup> , 100), 160 (12), 135 (61), 92 (52), 77 (66)
<b>6c</b>	159 (M <sup>+</sup> , 100), 130 (70), 91 (50), 65 (62)
<b>6d</b>	163 (M <sup>+</sup> , 100), 123 (86), 95 (65), 75 (38)
<b>6e</b>	179 (M <sup>+</sup> , 100), 150 (45), 111(45), 75 (82)
<b>6f</b>	223 (M <sup>+</sup> , 100), 185 (55), 157 (41), 89 (60), 74 (33)
<b>6i</b>	151 (M <sup>+</sup> , 100), 122 (61), 96 (72), 96 (73), 69 (73)
<b>6j</b>	134 (M <sup>+</sup> , 100), 94 (55), 79 (48), 66 (32), 52 (32)
<b>6k</b>	146 (M <sup>+</sup> , 32), 118 (17), 78 (100), 63 (12)

<sup>a</sup> Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

### 3.8. A Regioquímica de Formação de 4,5-Diidroisoxazóis e de Isoxazóis a partir de dados Teóricos (AM1)

*Martins e col.* têm publicado trabalhos que relacionam dados estruturais de heterociclos obtidos experimentalmente (Raios-X e RMN) com dados obtidos através de cálculos de orbitais moleculares (*Austin Model 1* - AM1). Esses estudos demonstraram que há uma boa correlação entre alguns dados estruturais como: comprimento de ligações, ângulos de ligações, ângulos diedros, obtidos experimentalmente e aqueles obtidos através de cálculos teóricos.<sup>60</sup>

Assim, neste trabalho utilizaremos dados obtidos através de cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares (AM1), para tentar explicar os resultados de síntese obtidos.

Os trabalhos publicados<sup>5-7</sup> sobre o estudo da regioquímica da reação de ciclocondensação de compostos 1,3-dicarbonílicos (e análogos  $\beta$ -alcoxivinil cetonas ou  $\beta$ -alquilaminovinil cetonas) sugerem que a estrutura do produto principal de condensação estará ligada a requisitos:

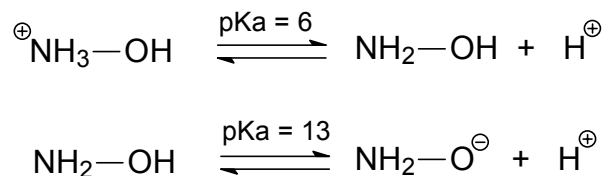
- (i) cinéticos (reatividade dos blocos precursores);
- (ii) termodinâmicos (estabilidade dos produtos).

A reatividade dos blocos precursores dependeria da diferença de eletrofilicidade dos carbonos-1,3 (bloco CCC) ligados aos grupos R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, bem como da diferença de nucleofilicidade entre os átomos do bloco NO, no meio reacional utilizado. A estabilidade dos produtos dependeria, principalmente, de efeitos eletrônicos e estéricos dos grupos substituintes do anel (R, R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>), bem como efeitos de tensão no anel a ser formado (**Esquemas 1.1 e 2.11**).

#### 3.8.1. Reatividade dos Blocos Precursores (Requisitos Cinéticos)

A hidroxilamina, a principal fonte de bloco precursor NO, está disponível comercialmente, principalmente, sob a forma de cloridrato. O pKa da hidroxilamina tem sido publicado conforme **Esquema 3.4**. Assim, dependendo do meio reacional, a

hidroxilamina pode se apresentar de três formas: protonada, neutra ou desprotonada. Cada uma destas espécies apresentam diferentes reatividades.



### Esquema 3.4

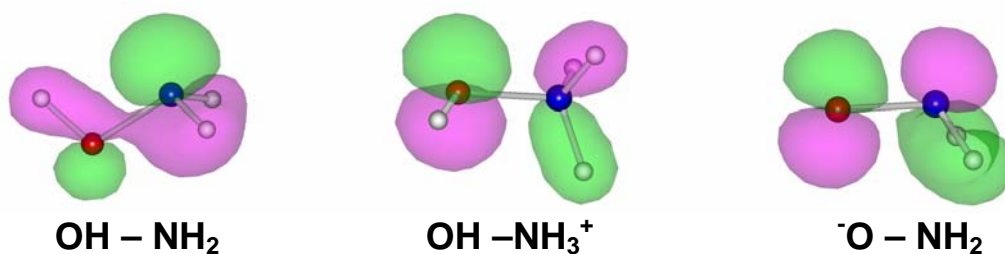
A **Tabela 3.12** apresenta dados de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos AM1 para a hidroxilamina, hidroxilamina protonada e hidroxilamina desprotonada. Os dados de coeficiente de HOMO demonstram que o valor absoluto do coeficiente **decrece** para o nitrogênio no sentido  $\text{NH}_2\text{—OH} > \text{NH}_2\text{—O}^- > \text{}^+\text{NH}_3\text{—OH}$ ; enquanto o coeficiente de HOMO do oxigênio **crece** no mesmo sentido.

**Tabela 3.12.** Dados<sup>a</sup> de energia de orbitais de fronteira, coeficientes de HOMO e de carga líquida da hidroxilamina, hidroxilamina protonada e hidroxilamina desprotonada.

Estrutura	Energia (Kcal.mol <sup>-1</sup> )	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	Coeficiente de HOMO		Carga Líquida	
				N	O	N	O
NH <sub>2</sub> —OH	-351,43	-10,66	3,16	-0,584	0,241	-0,202	-0,291
NH <sub>2</sub> —O <sup>-</sup>	-283,10	-0,99	11,17	-0,350	0,604	-0,044	-0,801
<sup>+</sup> NH <sub>3</sub> —OH	-226,59	-19,47	-5,65	-0,241	0,918	0,054	-0,192

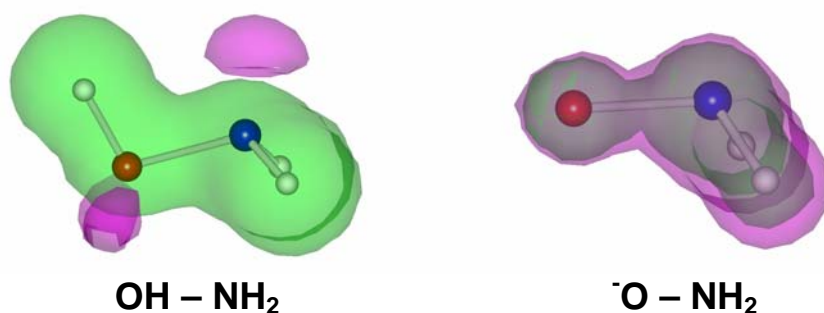
<sup>a</sup>Dados referentes à estrutura mais estável minimizada através de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos AM1 (ver Parte Experimental).

A **Figura 3.4** mostra os coeficientes de HOMO das três espécies de hidroxilaminas. Assim, de acordo com dados publicados,<sup>5,6</sup> bem como os dados de coeficiente de HOMO calculados, o nitrogênio da hidroxilamina é o nucleófilo mais forte na NH<sub>2</sub>—OH livre (pKa > 6 e pKa < 13); enquanto o oxigênio da hidroxilamina é mais nucleófilo nas formas NH<sub>2</sub>—O<sup>-</sup> (pKa > 13) e <sup>+</sup>NH<sub>3</sub>—OH (pKa < 6).



**Figura 3.4.** Coeficientes de HOMO da molécula hidroxilamina, hidroxilamina protonada e hidroxilamina desprotonada.

Por outro lado, as cargas líquidas do átomo de oxigênio é maior que do átomo de nitrogênio nas três formas de hidroxilaminas. Entretanto, este parâmetro não governa a basicidade ou nucleofilicidade de uma espécie. Como ilustração, a **Figura 3.5** mostra o potencial eletrostático da  $\text{NH}_2 - \text{OH}$  e da  $\text{NH}_2 - \text{O}^-$ , onde é possível ver claramente que na hidroxilamina livre o sítio principal de protonação é o átomo de nitrogênio, mesmo que o átomo de oxigênio tenha uma maior quantidade de carga líquida.

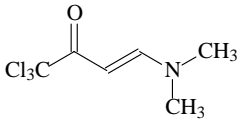
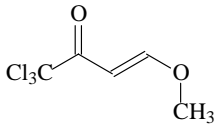
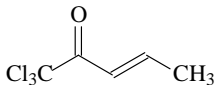


**Figura 3.5.** Potencial eletrostático da molécula hidroxilamina e hidroxilamina desprotonada.

Com o objetivo de ilustrar os dados de reatividade de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e análogos ( $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas e  $\beta$ -metoxivinil cetonas) obtidos através de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos AM1, a **Tabela 3.13** apresenta energia de orbitais de fronteira, coeficientes de LUMO e de carga líquida da  $\beta$ -dimetilamino viniltriclorometil cetona (**21**), da  $\beta$ -metoxivinil triclorometil cetona e da propenil triclorometil cetona. A partir desta tabela é possível observar que as energias dos

orbitais LUMO dos três compostos são similares. Considerando que a regioquímica de ciclocondensação dependeria da reatividade diferenciada do carbono carbonílico e carbono- $\beta$ , os dados de coeficiente de LUMO nos mostram que há uma tendência para maior reatividade do carbono- $\beta$  nos substratos  $\beta$ -metoxivinil triclorometil cetona e da propenil triclorometil cetona, e uma maior reatividade no carbono carbonílico da  $\beta$ -dimetilamino viniltriclorometil cetona (**21**). Como a diferença de reatividade neste composto parece pequena, re-fizemos os cálculos utilizando o programa PM3, onde os dados confirmaram a tendência de maior coeficiente de LUMO para o carbono carbonílico (**Tabela 3.13**). A **Figura 3.6** ilustra os coeficientes de HOMO da  $\beta$ -dimetilaminovinil triclorometil cetona, da  $\beta$ -metoxivinil triclorometil cetona e da propeniltriclorometil cetona, onde visualmente é possível observar a similaridade do referido orbital para as três moléculas.

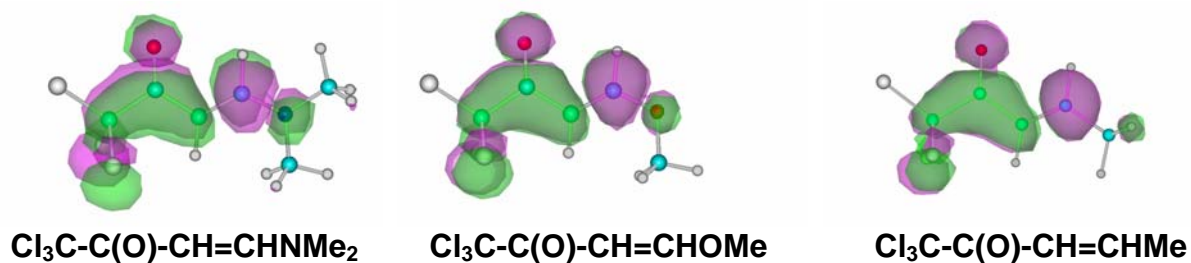
**Tabela 3.13.** Dados<sup>a</sup> de energia de orbitais de fronteira, coeficientes de LUMO e de carga líquida da  $\beta$ -dimetilaminoviniltriclorometil cetona, da  $\beta$ -metoxiviniltriclorometil cetona e da propeniltriclorometil cetona.

Estrutura	Energia (Kcal.mol <sup>-1</sup> )	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	Coeficiente de LUMO <b>C(O)</b>	<b>C-<math>\beta</math></b>	Carga <b>C(O)</b>	Líquida <b>C-<math>\beta</math></b>
	-1734,56	-9,0	-0,24	-0,007 <sup>b</sup>	0,006 <sup>b</sup>	0,289	0,109
	-1398,40	-10,29	-0,62	-0,435	0,453	0,285	0,105
	-1302,81	-10,73	-0,71	-0,088	0,093	0,265	-0,047

<sup>a</sup> Dados referentes à estrutura mais estável minimizada através de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos AM1 (ver Parte Experimental).

<sup>b</sup> Dados de coeficiente de LUMO<sub>(0)</sub> obtidos através de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos PM3: C=O (-0.0423); C- $\beta$  (0.0315).

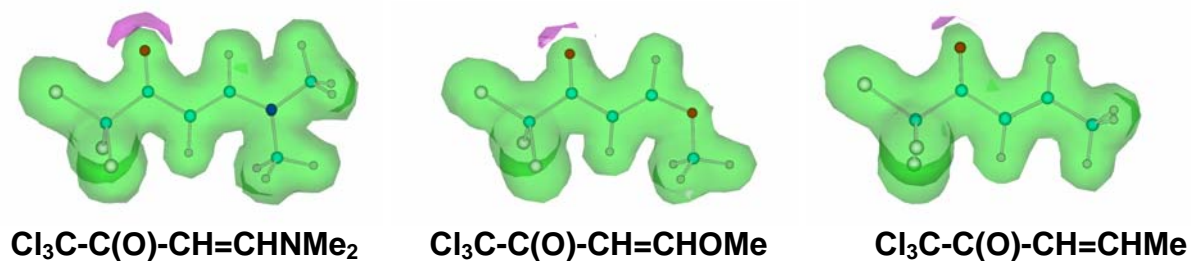




**Figura 3.6.** Coeficientes de HOMO da  $\beta$ -dimetilaminovinil triclorometil cetona, da  $\beta$ -metoxivinil triclorometil cetona e da propeniltriclorometil cetona.

As cargas líquidas do carbono carbonílico e do carbono- $\beta$  decrescem no sentido:  $\beta\text{-NMe}_2 > \beta\text{-OMe} > \beta\text{-Me}$ .

A **Figura 3.7.** ilustra o potencial eletrostático da  $\beta$ -dimetilaminovinil triclorometil cetona, da  $\beta$ -metoxivinil triclorometil cetona e da propeniltriclorometil cetona, onde aparece claramente a basicidade do oxigênio dos compostos crescendo no sentido do  $\beta$ -substituente com maior capacidade de doação de elétrons ( $\beta\text{-Me} < \beta\text{-OMe} < \beta\text{-NMe}_2$ ).



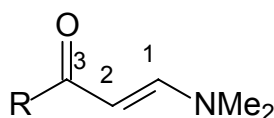
**Figura 3.7.** Potencial eletrostático da  $\beta$ -dimetilaminovinil triclorometil cetona, da  $\beta$ -metoxivinil triclorometil cetona e da propeniltriclorometil cetona.

Considerando que os resultados de coeficientes de LUMO para o carbono carbonílico e carbono- $\beta$  obtidos pelos cálculos AM1 para o composto **2I** não refletem a tendência de regioquímica descrita na literatura <sup>6</sup> e, principalmente, não concordam com nossos resultados, estendemos os cálculos para todas as  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas para fins de comparação (**2a-I**). Os resultados estão apresentados nas **Tabelas 3.14** e **3.15**.

A **Tabela 3.14** mostra que os compostos **2a-g,I** apresentam apenas um isômero conformacional principal, onde o ângulo torcional na ligação **(O3C3)-(C2C1)** está dentro

de uma faixa de 0,1-6,0 graus. Para os compostos heteroaril-substituídos são observados dois isômeros conformacionais principais para **2h,i,j** e um isômero para o composto **2k**. A diferença principal entre os isômeros mencionados está no ângulo torcional na ligação **R1(ZC)-(C3O3)**, onde Z é o heteroátomo presente no grupamento heteroarila (Z = O, S e N). Para os compostos **2h,i,k** o isômero mais estável é aquele onde Z está o mais distante possível do oxigênio carbonílico, enquanto para **2j** o isômero mais estável é aquele em que Z está próximo do oxigênio carbonílico (provavelmente devido a estabilização ocorrida pela presença de uma ligação do hidrogênio do N – H e o oxigênio carbonílico).

**Tabela 3.14.** Energia<sup>a</sup> dos compostos **2a-l**.

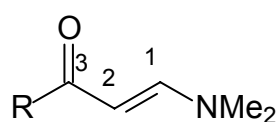


Comp.	R	Angulo Torcional	(Graus)	%	Energia
<b>2a</b>	Ph	(O3C3)-(C2C1)	3.5	100.0	-2719.91
<b>2b</b>	4-MeO-Ph	(O3C3)-(C2C1)	6.0	100.0	-3092.97
<b>2c</b>	4-Me-Ph	(O3C3)-(C2C1)	4.8	100.0	-3002.76
<b>2d</b>	4-F-Ph	(O3C3)-(C2C1)	4.5	100.0	-2732.13
<b>2e</b>	4-Cl-Ph	(O3C3)-(C2C1)	4.4	100.0	-2703.98
<b>2f</b>	4-Br-Ph	(O3C3)-(C2C1)	4.0	100.0	-2689.65
<b>2g</b>	4-O <sub>2</sub> N-Ph	(O3C3)-(C2C1)	3.5	100.0	-2896.30
<b>2h</b>	Fur-2-il	R1(OC)-(C3O3)	179.5	81.9	-2351.40
			0.1	18.1	-2350.50
<b>2i</b>	Tien-2-il	R1(SC)-(C3O3)	179.9	84.6	-2336.32
			0.4	15.4	-2335.31
<b>2j</b>	Pirrol-2-il	R1(NC)-(C3O3)	176.4	0.5	-2422.51
			0.5	99.5	-2425.61
<b>2k</b>	Piridin-2-il	R1(NC)-(C3O3)	143.8	100.0	-2598.11
<b>2l</b>	Cl <sub>3</sub> C	(O3C3)-(C2C1)	0.1	100.0	-1734.56

<sup>a</sup>Energia em Kcal.mol<sup>-1</sup>, referente à estrutura mais estável minimizada através de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos AM1 (ver Parte Experimental).

A **Tabela 3.15** apresenta energia de orbitais de fronteira, coeficientes de LUMO e de carga líquida das  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2a-l**. Os dados revelam que apenas os compostos **2a,j** apresentam valores absolutos de coeficiente de LUMO do carbono- $\beta$  (C1) maior que o coeficiente de LUMO do carbono carbonílico (C3).

**Tabela 3.15.** Energia de LUMO, Coeficientes<sup>a</sup> de LUMO e Carga Líquida dos átomos dos compostos **2a-l**.



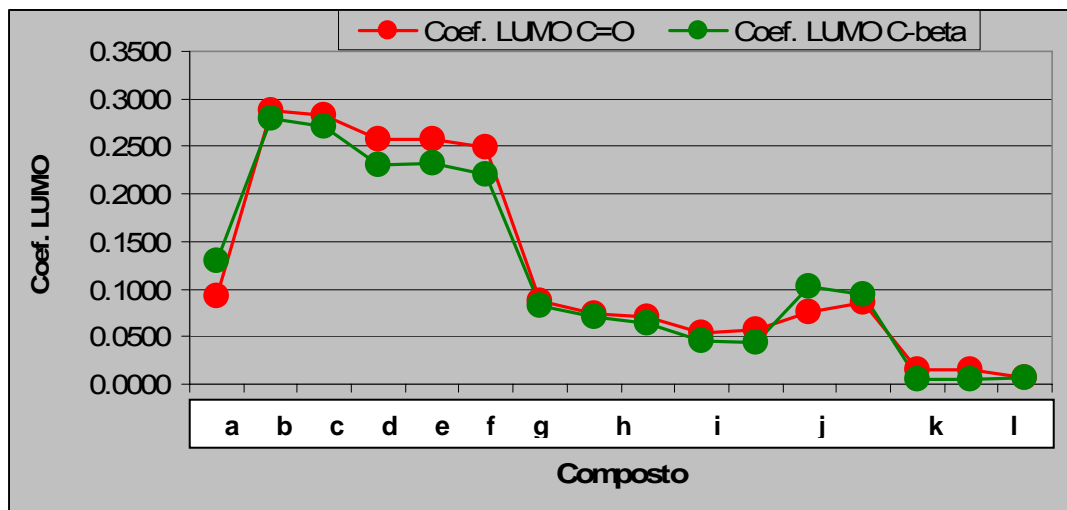
Comp.	R	$E_{LUMO}$ (eV)	Coefic. LUMO			Carga Líquida			
			C=O	C- $\beta$	O3	C3	C2	C1	N1
<b>2a</b>	Ph	-0.0436	0.0929	-0.1290	-0.337	0.316	-0.376	0.076	-0.275
<b>2b</b>	4-MeO-Ph	-0.0288	0.2869	-0.2797	-0.342	0.321	-0.373	0.073	-0.274
<b>2c</b>	4-Me-Ph	-0.0545	0.2822	-0.2707	-0.338	0.317	-0.374	0.074	-0.274
<b>2d</b>	4-F-Ph	-0.2973	-0.2572	0.2311	-0.337	0.318	-0.380	0.081	-0.275
<b>2e</b>	4-Cl-Ph	-0.3000	-0.2575	0.2314	-0.335	0.317	-0.381	0.081	-0.275
<b>2f</b>	4-Br-Ph	-0.3613	-0.2491	0.2196	-0.333	0.315	-0.382	0.083	-0.275
<b>2g</b>	4-O <sub>2</sub> N-Ph	-1.1916	-0.0870	0.0832	-0.327	0.313	-0.395	0.096	-0.276
<b>2h</b>	Fur-2-il	-0.1705	-0.0732	0.0704	-0.335	0.349	-0.368	0.077	-0.273
		-0.1654	-0.0706	0.0632	-0.317	0.345	-0.374	0.081	-0.274
<b>2i</b>	Tien-2-il	-0.3260	0.0538	-0.0448	-0.336	0.350	-0.379	0.079	-0.274
		-0.3502	0.0574	-0.0444	-0.354	0.349	-0.363	0.074	-0.274
<b>2j</b>	Pirrol-2-il	0.1191	-0.0763	0.1028	-0.341	0.343	-0.378	0.078	-0.276
		0.0886	0.0852	-0.0934	-0.368	0.344	-0.362	0.073	-0.273
<b>2k</b>	Pirid-2-il	-0.2407	0.0151	0.0054	-0.335	0.329	-0.357	0.072	-0.271
<b>2l</b>	Cl <sub>3</sub> C	-0.2393	-0.0072 <sup>b</sup>	0.0066 <sup>b</sup>	-0.288	0.289	-0.397	0.109	-0.277

<sup>a</sup> Dados referente à estrutura mais estável minimizada através de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos AM1 (ver Parte Experimental).

<sup>b</sup> Dados de coeficiente de LUMO<sub>(0)</sub> obtidos através de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos PM3: C=O (-0.0423); C- $\beta$  (0.0315).

A **Figura 3.8** mostra graficamente os valores absolutos de coeficientes de LUMO dos compostos **2a-l**.

Os dados de carga líquida dos compostos **2a-l** mostram que o carbono carbonílico (C3) apresenta uma carga similar para os compostos **2a-k** na faixa de 0,313 – 0,350, enquanto o composto **2l** apresenta carga líquida em 0,289.



**Figura 3.8.** Valores absolutos de coeficientes de LUMO dos compostos **2a-l**

Assim, a partir dos dados de reatividade dos blocos precursores (requisitos cinéticos) obtidos através de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos AM1, podemos sugerir que:

- (i) considerando os dados de coeficiente de HOMO, o bloco precursor NO, hidroxilamina, nas condições reacionais utilizadas neste trabalho, deverá reagir primeiramente com o átomo de nitrogênio;
- (ii) considerando os dados de coeficiente de LUMO, o bloco precursor CCC,  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2a,j** deveriam reagir inicialmente com o nitrogênio do bloco NO no carbono- $\beta$ , formando, preferencialmente o 4,5-diidroisoxazol-1,5 e/ou isoxazol-1,5;
- (iii) considerando os dados de coeficiente de LUMO, o bloco precursor CCC,  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2b-i,k,l**, deveriam reagir inicialmente com o nitrogênio do bloco NO no carbono carbonílico, formando, preferencialmente o 4,5-diidroisoxazol-1,3 e/ou isoxazol-1,3;

### 3.8.2. Estabilidade dos Intermediários e Produtos Formados (Requisitos Termodinâmicos)

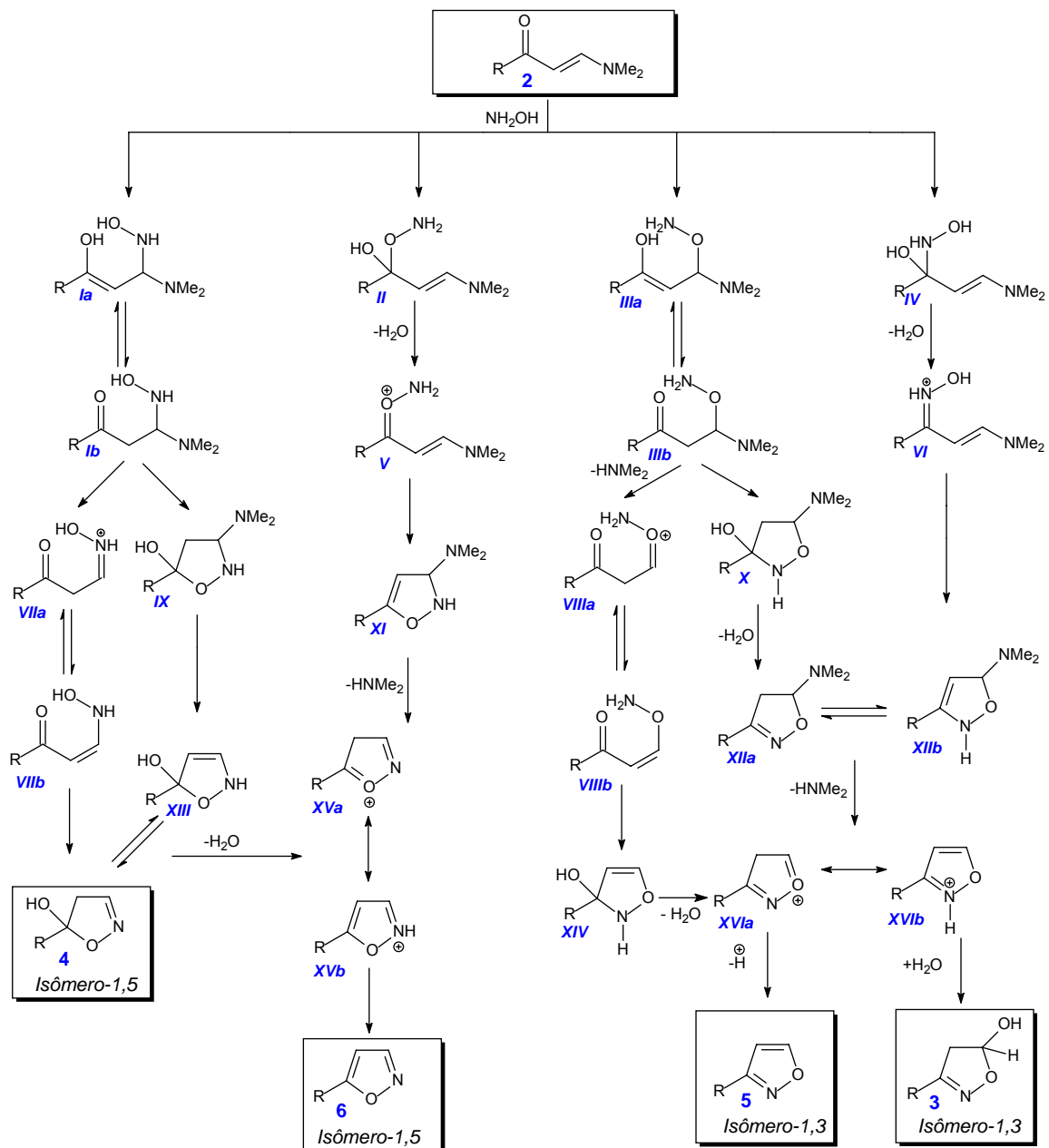
Entre os requisitos termodinâmicos que influenciam no direcionamento da regioquímica de fechamento do anel isoxazolínico, a literatura tem definido<sup>4,6</sup> apenas a estabilidade dos produtos. Esta estabilidade dos produtos dependeria, principalmente, de efeitos eletrônicos e estéricos dos grupos substituintes do anel isoxazolínico ( $R$ ,  $R^2$ ,  $R^1$ ), bem como efeitos de tensão no anel a ser formado. Assim, de acordo com os dados de estabilidade de produtos (4,5-diidroisoxazóis e isoxazóis) os produtos a serem obtidos deveriam ser apenas os isômeros-1,3 que são mais estáveis que os isômeros-1,5. Considerando que não foram *somente* estes os resultados obtidos, há a necessidade de outras considerações, como: *nem todas as etapas das reações são reversíveis, a regioquímica poderia ser definida a partir de algum intermediário de estabilidade relativamente alta (embora não seja necessariamente isolável) chegando a determinado produto que, eventualmente, pode não ser o mais estável.*

A partir dessa consideração, fizemos um estudo teórico com os substratos **2a** e **2l**, construindo cada intermediário que poderia estar envolvido no caminho reacional desde a junção inicial dos dois blocos precursores CCC e NO. Praticamente todas as possibilidades estão descritas no **Esquema 3.5**. Os dados de energia dos intermediários e produtos estão listados na **Tabela 3.16**.

A partir da tabela é possível observar que, no primeiro passo de reação, dentre os vários intermediários possíveis (**Ia**, **Ib**, **II**, **IIIa**, **IIIb** e **IV**) o intermediário mais estável é **Ib** (em equilíbrio com **Ia**). O intermediário **Ib** leva ao isoxazol isômero-1,5 (**4** ou **6**). Nesta etapa é importante mencionar que o intermediário **Ia** (que se formaria inicialmente e, depois equilibraria para o intermediário **Ib**, mais estável) tem menor estabilidade que os intermediários **II** e **IV**. O importante neste fato é que o intermediário **IV** levará ao isoxazol isômero-1,3.

Também a comparação entre os intermediários carregados (**V** e **VI**), o mais estável é o **VI** que, mais uma vez levará ao isoxazol isômero-1,3 (**3** ou **5**). A seguir, na comparação entre os intermediários **VIIa**, **VIIb**, **VIIIa**, **VIIIb** e na comparação entre **IX**, **X**, os intermediários mais estáveis (**VIIb** e **IX**) levam ao isômero-1,5. Na comparação de

estabilidades dos intermediários **XI**, **XIIa** e **XIIb**, pela primeira vez, temos um intermediário mais estável (**XIIa**) conduzirá ao isoxazol isômero-1,3 (**3** ou **5**). Também entre os intermediários **XVa**, **XVb**, **XVIa** e **XVIb** o mais estável (**XVIb**) conduzirá ao isômero-1,3. Finalmente, os produtos isômeros-1,3 (4,5-diidroisoxazol **3** e isoxazol **5**) são mais estáveis que os produtos isômeros-1,5 (4,5-diidroisoxazol **4** e isoxazol **6**).



Esquema 3.5

**Tabela 3.16.** Energia<sup>a</sup> de cada intermediário ou produto apresentados no **Esquema 3.3**, referentes a formação dos compostos **3a, 4a, 5a, 6a** (R= Ph) e **3I, 4I, 5I, 6I** (R = CCl<sub>3</sub>).

<i>Intermediário</i>	Energia		Energia		
<i>Esquema</i>	(R = CCl <sub>3</sub> )	$\Delta E^b$	(R = Ph)	$\Delta E^b$	$\Delta E$ (CCl <sub>3</sub> - Ph) <sup>c</sup>
<i>Ia</i>	-2079.49	6.91	-3067.25	6.91	987.76
<i>Ib</i>	-2086.40	0.00	-3074.16	0.00	987.76
<i>II</i>	-2083.07	3.33	-3066.98	7.18	983.91
<i>IIIa</i>	-2073.77	12.63	-3062.27	11.89	988.50
<i>IIIb</i>	-2081.67	4.73	-3068.22	5.94	986.55
<i>IV</i>	-2082.47	3.93	-3066.36	7.80	983.89
<i>V</i>	-1750.38	13.81	-2750.41	11.65	1000.03
<i>VI</i>	-1764.19	0.00	-2762.06	0.00	997.87
<i>VIIa</i>	-1137.77	114.90	-2135.66	104.38	997.89
<i>VIIb</i>	-1252.67	0.00	-2240.04	0.00	987.37
<i>VIIIa</i>	-1116.50	136.17	-2114.26	125.78	997.76
<i>VIIIb</i>	-1246.23	6.44	-2233.14	6.90	986.91
<i>IX</i>	-2086.91	0.00	-3073.67	0.00	986.76
<i>X</i>	-2079.85	7.06	-3065.62	8.05	985.77
<i>XI</i>	-1840.19	18.32	-2829.01	15.90	988.82
<i>XIIa</i>	-1858.51	0.00	-2844.91	0.00	986.40
<i>XIIb</i>	-1848.75	9.76	-2835.19	9.72	986.44
<i>4</i>	-1259.67	7.95	-2246.75	7.71	987.08
<i>XIII</i>	-1245.27	22.35	-2230.58	23.88	985.31
<i>XIV</i>	-1236.08	31.54	-2221.70	32.76	985.62
<i>3</i>	-1267.62	0.00	-2254.46	0.00	986.84
<i>XVa</i>	-872.88	20.21	-1890.36	6.30	1017.48
<i>XVb</i>	-890.24	2.85	-1895.38	1.28	1005.14
<i>XVIa</i>	-875.72	17.37	-1878.25	18.41	1002.53
<i>XVIb</i>	-893.09	0.00	-1896.66	0.00	1003.57
<i>6</i>	-1016.96	3.06	-2006.63	0.40	989.67
<i>5</i>	-1020.02	0.00	-2007.03	0.00	987.01

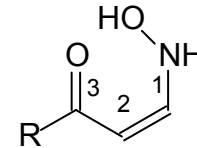
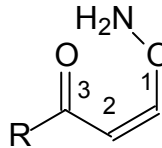
<sup>a</sup>Energia em Kcal.mol<sup>-1</sup>, referente à estrutura mais estável minimizada através de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos AM1 (ver Parte Experimental).

<sup>b</sup>Diferença de energia entre o intermediário ou produto mais estável e os demais intermediários com estruturas similares.

<sup>c</sup>Diferença de energia entre o intermediário ou produto com R = CCl<sub>3</sub> e o correspondente com R = Ph.

Considerando dados da literatura <sup>4-6</sup> e nossos resultados publicados, <sup>1a,1b,2,3c,4i,8</sup> entendemos que uma das alternativas mais prováveis da sequência de reações desde os blocos precursores NO e CCC, passaria necessariamente pelos intermediários **VIIb** ou **VIIIb**. Na **Tabela 3.17**, estão listadas as energias dos intermediários **VIIb** e **VIIIb**, onde é possível observar que os intermediários **VIIb** são mais estáveis (ca. 10 Kcal.mol<sup>-1</sup>) que **VIIIb** ao longo de toda a série de compostos estudados (**2a-l**).

**Tabela 3.17.** Energia<sup>a</sup> de cada intermediário enaminona (**ENAM-NO**) e enona (**ENON-ON**) provavelmente formados durante a síntese dos compostos **3-6**.

Comp.	R	Angulo Torcional	(Graus)	%	<b>ENAM-NO</b>		<b>ENON-ON</b>		$\Delta E^b$ (NO - ON)
					Energia <sup>a</sup>	(Graus)	%	Energia <sup>a</sup>	
a	Ph	(O3C3)-(C2C1)	25.2	100.0	-2242.88	48.6	100.0	-2233.14	-9.74
b	4-MeO-Ph	(O3C3)-(C2C1)	24.5	100.0	-2615.79	49.6	100.0	-2606.28	-9.51
c	4-Me-Ph	(O3C3)-(C2C1)	25.6	100.0	-2525.76	48.3	100.0	-2516.05	-9.71
d	4-F-Ph	(O3C3)-(C2C1)	25.0	100.0	-2254.86	48.8	100.0	-2245.25	-9.62
e	4-Cl-Ph	(O3C3)-(C2C1)	25.3	100.0	-2226.74	49.1	100.0	-2217.03	-9.71
f	4-Br-Ph	(O3C3)-(C2C1)	25.4	100.0	-2212.38	49.9	100.0	-2201.71	-10.67
g	4-O <sub>2</sub> N-Ph	(O3C3)-(C2C1)	24.0	100.0	-2418.55	46.3	100.0	-2407.92	-10.63
h	Fur-2-il	R1(OC)-(C3O3)	2.0	18.3	-1873.67	1.5	25.6	-1863.17	-10.50
			177.1	81.7	-1874.56	174.1	74.4	-1863.81	-10.75
i	Tien-2-il	R1(SC)-(C3O3)	12.0	31.1	-1859.08	48.8	33.2	-1848.63	-10.46
			179.8	68.9	-1859.56	178.3	66.8	-1849.04	-10.51
j	Pirrol-2-il	R1(NC)-(C3O3)	1.5	98.8	-1949.07	0.7	96.7	-1938.42	-10.65
			170.6	1.2	-1946.46	171.5	3.3	-1936.41	-10.05
k	Piridin-2-il	R1(NC)-(C3O3)	74.8	9.3	-2120.17	41.2	4.9	-2109.33	-10.84
			142.8	90.7	-2121.53	138.8	95.1	-2111.10	-10.43
l	Cl <sub>3</sub> C	(O3C3)-(C2C1)	27.7	100.0	-1256.69	48.3	100.0	-1246.23	-10.45

<sup>a</sup>Energia em Kcal.mol<sup>-1</sup>, referente à estrutura mais estável minimizada através de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos AM1 (ver Parte Experimental).

<sup>b</sup>Diferença de energia entre os intermediários enaminona e a correspondente enona.



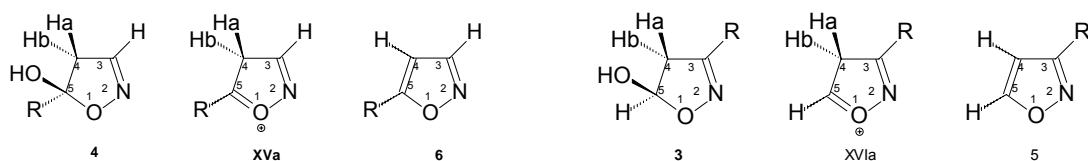
Assim, a partir dos dados de estabilidade (obtidos através de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos AM1) dos intermediários e produtos possíveis, das reações de ciclocondensação de cloridrato de hidroxilamina com  $\beta$ -dimetilamino vinil cetonas **2a-I**, podemos sugerir que:

- (iv) caso as primeiras etapas de reação, até a formação dos intermediários **VIIb** e **VIIIb** ou os intermediários cíclicos **IX** e **X**, sejam de baixa reversibilidade, termodinamicamente, o caminho preferido para a reação será no sentido de formar os isoxazóis isômeros-1,5; resultado que estaria em concordância com dados da literatura.<sup>5,7</sup>
- (v) caso as etapas finais de reação, incluindo a formação dos produtos **3,4** sejam as mais importantes para fixarem a regioquímica da reação, termodinamicamente, o caminho preferido para a reação será no sentido de formar os isoxazóis isômeros-1,3;
- (vi) considerando as estabilidades dos primeiros intermediários (**I**, **II**, **III**, **IV**) é possível imaginar uma mistura de produtos-1,3 e -1,5, com a predominância deste último;
- (vii) finalmente, para os compostos com R = Ph (**3a+6a**), tien-2-il (**3i+6i**) e pirid-2-il (**3k+6k**) além da mistura dos isômeros-1,3 e 1,5, também foi observada a presença do intermediário **XIIa**, o qual foi detectado através da análise cromatográfica CG/MS em quantidades inferiores a 5%.

### 3.8.3. Formação dos 4,5-Diidroisoxazóis ou Isoxazóis (Requisitos Cinéticos e Termodinâmicos)

Considerando a possibilidade de formação inicial do 4,5-diidroisoxazol (*isômero-1,3* ou *-1,5*) e, em um segundo momento, sua desidratação até o respectivo isoxazol (*isômero-1,3* ou *-1,5*), poderemos prever a maior ou menor facilidade no isolamento do 4,5-diidroisoxazol durante a reação, dependendo de sua estabilidade. Esta estabilidade estará ligada, principalmente, ao efeito do grupamento R ajudando ou dificultando o processo de desidratação. Admitindo que o processo de desidratação do 4,5-diidroisoxazol passe por uma eliminação de primeira ordem, com formação de um carbocátion intermediário,<sup>63</sup> os dados relativos a sua estabilidade nos darão informações importantes sobre a estabilidade do complexo ativado e, conseqüentemente, da facilidade a reação de desidratação mencionada.

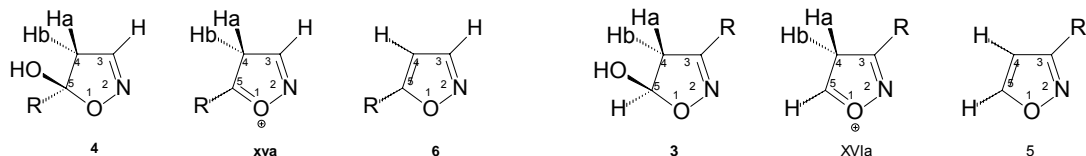
As **Tabelas 3.18** e **3.19** apresentam as energias (e diferenças de energias) de cada 4,5-diidroisoxazol (*isômero-1,3* ou *-1,5*), isoxazol (*isômero-1,3* ou *-1,5*) e carbocátion intermediário (*isômero-1,3* ou *-1,5*).

**Tabela 3.18.** Energia<sup>a</sup> dos compostos **3-6** e intermediários carbocátions.

Comp.	R	Energia					
		4	XVa	6	3	XVla	5
a	Ph	-2246.75	-2006.63	-1890.36	-2254.46	-2007.03	-1878.25
b	4-MeO-Ph	-2619.70	-2379.69	-2270.43	-2627.45	-2379.84	-2254.45
c	4-Me-Ph	-2529.64	-2289.58	-2176.24	-2537.38	-2289.92	-2162.66
d	4-F-Ph	-2258.59	-2018.43	-1900.58	-2266.29	-2018.95	-1888.04
e	4-Cl-Ph	-2230.51	-1990.32	-1872.34	-2238.23	-1990.87	-1860.05
f	4-Br-Ph	-2216.16	-1975.94	-1856.50	-2223.90	-1976.55	-1844.91
g	4-O <sub>2</sub> N-Ph	-2422.05	-2181.73	-2051.55	-2429.87	-2182.72	-2043.38
h	Fur-2-il	-1876.95	-1635.44	-1519.59	-1883.95	-1636.56	-1505.86
		-1876.14	-1635.53	-1520.68	-1884.75	-1637.12	-1508.25
i	Tien-2-il	-1860.92	-1621.27	-1509.90	-1870.33	-1622.80	-1495.81
		-1860.89	-1621.71	-1509.46	-1869.61	-1622.43	-1494.38
j	Pirrol-2-il	-1950.47	-1710.17	-1603.74	-1958.70	-1711.11	-1585.93
		-1949.21	-1707.95	-1600.81	-1956.13	-1708.85	-1582.57
k	Pirid-2-il	-2124.77	-1883.76	-1763.61	-2132.57	-1884.84	-1756.37
		-2124.65	-1881.95	-1759.80	-2130.62	-1883.41	-1751.65
l	Cl <sub>3</sub> C	-1259.67	-1016.96	-872.95	-1267.62	-1019.85	-876.04

<sup>a</sup>Energia em Kcal.mol<sup>-1</sup>, referente à estrutura mais estável minimizada através de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos AM1 (ver Parte Experimental).

**Tabela 3.19.** Diferenças de energia<sup>a</sup> entre os compostos **3-6** e intermediários carbocátions.

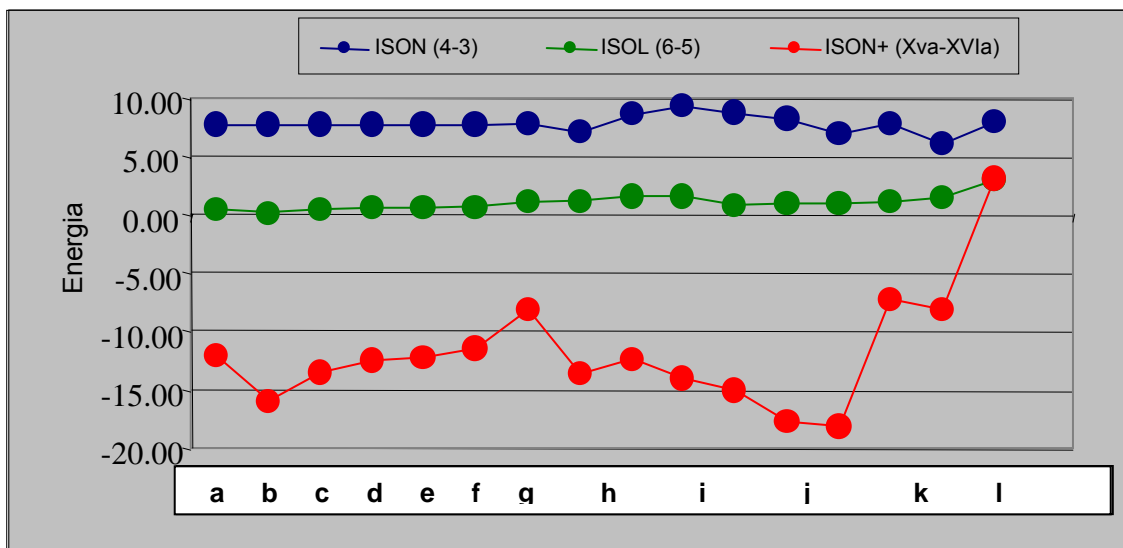


Comp.	R	$\Delta E$ (1,5) (4 - 6)	$\Delta E$ (1,5) (4 - XVa)	$\Delta E$ (1,3) (3 - 5)	$\Delta E$ (1,3) (3 - XVIa)	$\Delta E$ (Ison) (4 - 3)	$\Delta E$ (Isol) (6 - 5)	$\Delta E$ (Ison+) (XVa - XVIa)
a	Ph	-240.13	-356.39	-247.43	-376.22	7.71	0.40	-12.12
b	4-MeO-Ph	-240.01	-349.27	-247.61	-373.01	7.75	0.15	-15.98
c	4-Me-Ph	-240.06	-353.40	-247.46	-374.72	7.74	0.34	-13.58
d	4-F-Ph	-240.17	-358.01	-247.34	-378.26	7.70	0.52	-12.55
e	4-Cl-Ph	-240.19	-358.18	-247.36	-378.18	7.71	0.55	-12.29
f	4-Br-Ph	-240.22	-359.66	-247.35	-378.98	7.73	0.61	-11.59
g	4-O <sub>2</sub> N-Ph	-240.32	-370.49	-247.15	-386.48	7.82	0.98	-8.17
h	Fur-2-il	-241.51	-357.36	-247.39	-378.09	7.00	1.12	-13.73
		-240.61	-355.46	-247.63	-376.50	8.61	1.59	-12.43
i	Tien-2-il	-239.66	-351.02	-247.53	-374.52	9.41	1.53	-14.09
		-239.17	-351.43	-247.18	-375.23	8.73	0.72	-15.08
j	Pirrol-2-il	-240.30	-346.74	-247.59	-372.77	8.23	0.94	-17.81
		-241.25	-348.40	-247.28	-373.56	6.92	0.89	-18.24
k	Pirid-2-il	-241.01	-361.16	-247.73	-376.21	7.80	1.08	-7.25
		-242.70	-364.85	-247.22	-378.98	5.98	1.46	-8.15
l	Cl <sub>3</sub> C	-242.71	-386.72	-247.76	-391.58	7.95	2.89	3.09

<sup>a</sup>Energia em Kcal.mol<sup>-1</sup>, referente à estrutura mais estável minimizada através de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos AM1 (ver Parte Experimental).

Os resultados das Tabelas 3.18 e 3.19 nos mostram que os 4,5-diidroisoxazóis isômero-1,3 (**3**) são mais estáveis que o isômero-1,5 (**4**) em uma faixa de 7,7 – 9,4 Kcal.mol<sup>-1</sup>. Os isoxazóis também apresentam o isômero-1,3 (**5**) mais estáveis que o isômero-1,5 (**6**), porém, com diferenças menores de estabilidades, na faixa de 0,3-1,6 Kcal.mol<sup>-1</sup>. Entretanto, as diferenças energéticas dos carbocátions estão em uma faixa bem mais larga (-18 a +3 Kcal.mol<sup>-1</sup>), sendo os carbocátions derivados do isômero-1,5 mais estáveis que os derivados dos isômeros-1,3, exceto para o composto com R = CCl<sub>3</sub>.

As diferenças de energias (em  $\text{Kcal.mol}^{-1}$ ) entre os isômeros-1,5 e -1,3 para os 4,5-diidroisoxazóis, isoxazóis e carbocátions estão ilustrados na **Figura 3.9**.

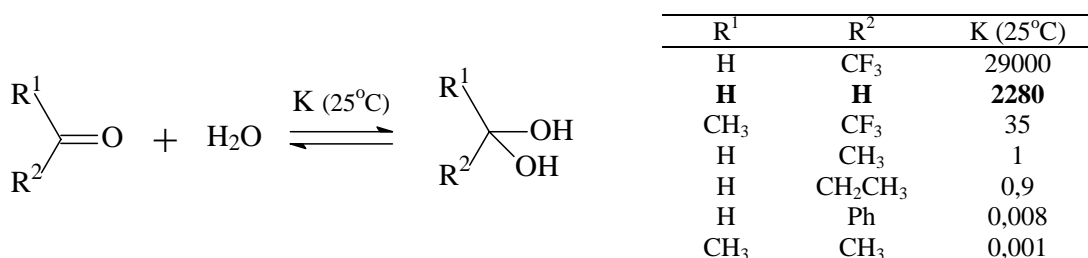


**Figura 3.9.** Comparação entre as estabilidades dos isômeros-1,5 e -1,3 dos 4,5-diidroisoxazóis, isoxazóis e carbocátions.

As diferenças de energias entre os carbocátions dos isômeros-1,5 e -1,3 nos fornece uma informação importante no sentido de demonstrar que os carbocátions derivados dos isômeros-1,5 sofrem maior influência do efeito do substituinte R, pois este está ligado diretamente ao C5 (carbocátion) do anel isoxazolínico. Para os grupos R doadores de elétrons (**a,b,c,d,e,f,h,i,j**) temos os carbocátions mais estáveis o que significa mais facilidade de desidratação do 4,5-diidroisoxazol. Assim, para os compostos **a,b,c,d,e,f,h,i,j** devemos esperar o não isolamento do 4,5-diidroisoxazol (isômero-1,5), sendo obtido diretamente o isoxazol (isômero-1,5). Para os compostos com os grupos R retiradores de elétrons (**g,k,l**) temos os carbocátions menos estáveis o que significa maior dificuldade para a desidratação do 4,5-diidroisoxazol. Assim, para os compostos **g,k,l** devemos esperar a possibilidade de isolamento do 4,5-diidroisoxazol (isômero-1,5).

Por outro lado, as diferenças de energias entre os carbocátions dos isômeros-1,5 e -1,3 também nos informam que os carbocátions derivados dos isômeros-1,3 sofrem menor influência do efeito do substituinte R, pois este está ligado no C3 e o carbocátion se

forma no C5 do anel isoxazólico. Assim, o efeito doador de elétrons dos grupos R (**a,b,c,d,e,f,h,i,j**) têm pouca influência na estabilização dos carbocátions. Assim, considerando a estabilidade de semi-acetais e hidratos derivados de compostos carbonílicos substituídos por grupos retiradores de elétrons ou hidrogênio, **Esquema 3.6**,<sup>61</sup> para todos compostos **a-I** devemos esperar o isolamento do 4,5-diidroisoxazol (isômero-1,3).

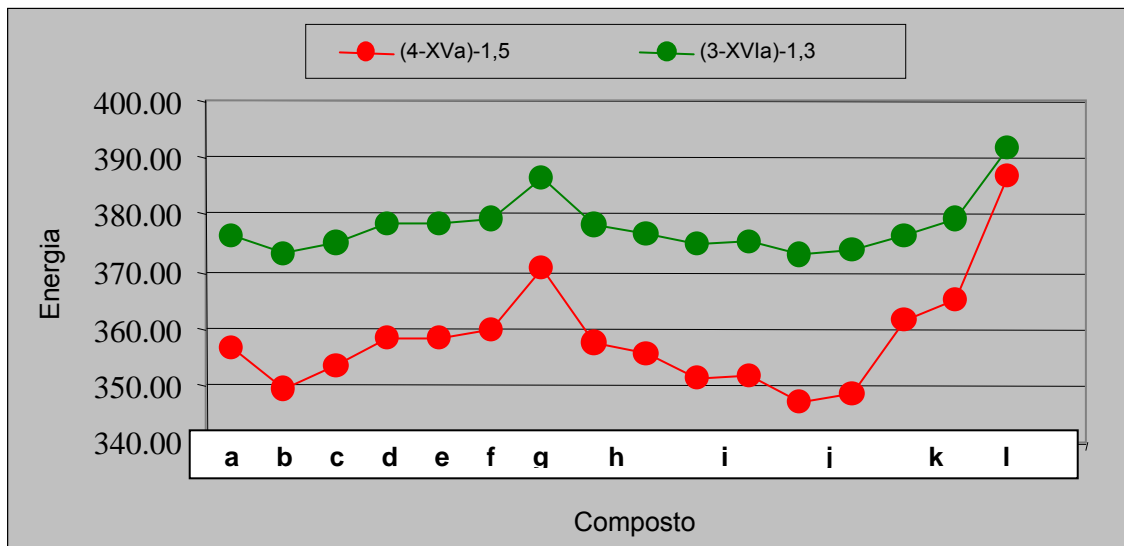


**Esquema 3.6**

A **Tabela 3.19** lista os valores das diferenças de energias entre os 4,5-diidroisoxazóis e os respectivos carbocátions gerados no processo de desidratação. Estas diferenças podem nos dar informações a respeito da 'distância' energética do substrato 4,5-diidroisoxazol ao complexo ativado (*considerando sua similaridade estrutural com o carbocátion*). Uma menor diferença significa maior facilidade para a reação de desidratação e formação dos respectivos isoxazóis. A **Figura 3.10** mostra que, embora os carbocátions derivados do isômero-1,3 sejam menos sensíveis ao efeito do substituinte R apresentam as mesmas tendências dos carbocátions derivados do isômero-1,5 ao longo de toda a série de compostos estudados.

Assim, a partir dos dados da **Tabela 3.19**, ilustrado na **Figura 3.10**, considerando as diferenças de energias entre 4,5-diidroisoxazóis-1,3 e o respectivo carbocátion é, em média, de 378 Kcal.mol<sup>-1</sup>, enquanto que as diferenças de energias entre 4,5-diidroisoxazóis-1,5 e o respectivo carbocátion é, em média, de 358 Kcal.mol<sup>-1</sup>. Isto, de uma maneira simples, nos informa que é muito mais difícil desidratar um 4,5-diidroisoxazol-1,3 que o correspondente 4,5-diidroisoxazol-1,5. Assim, no caso dos isômeros-1,3, há uma grande possibilidade de isolamento de 4,5-diidroisoxazóis-1,3 como produto preferencial; enquanto que, no caso dos isômeros-1,5, há uma grande

possibilidade de isolamento de isoxazóis-1,5 (exceto para composto I, R = CCl<sub>3</sub>, onde deve ser isolado o 4,5-diidroisoxazol-1,5).



**Figura 3.10.** Comparação entre as estabilidades dos 4,5-diidroisoxazóis e respectivos carbocátions gerados durante a reação de desidratação.

## 4. CONCLUSÕES

Considerando que a regioquímica da reação (*obtenção do produto-1,3 ou produto-1,5*) pode ser determinada por requisitos cinéticos (reatividade dos precursores), termodinâmicos (estabilidade de intermediários ou de produtos), a **Tabela 3.20** mostra as possibilidades obtidas a partir dos cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares (AM1) e os dados obtidos experimentalmente. Os dados desta tabela mostram que, a partir dos requisitos cinéticos, apenas os compostos **a,j** seriam isômeros-1,5, os demais seriam isômeros-1,3. Também os requisitos termodinâmicos relacionados com estabilidade dos produtos nos levaria a obtenção apenas dos isômeros-1,3. Entretanto, considerando que, os dados experimentais não confirmam estas previsões, entendemos que a regioquímica da reação está vinculada à estabilidade de intermediários, as quais mostram a possibilidade de obtenção de misturas de isômeros com preferência para o isômero-1,5 na maioria dos produtos (**a-f,i-l**) e para dois produtos com preferência de isômero-1,3 (**g,h**).

**Tabela 3.20.** Comparativo entre os resultados previstos teoricamente e experimentais para a síntese dos isômeros-1,3 versus isômeros-1,5.

Composto	Cinético	Termodinâmico		Experimental	Proporção
		Intermed	Produtos		
<b>a</b>	1,5	1,5 +1,3	1,3	1,5 +1,3	1:1
<b>b</b>	1,3	1,5 +1,3	1,3	1,5	-
<b>c</b>	1,3	1,5 +1,3	1,3	1,5 +1,3	1:1
<b>d</b>	1,3	1,5 +1,3	1,3	1,5	-
<b>e</b>	1,3	1,5 +1,3	1,3	1,5 +1,3	1:5
<b>f</b>	1,3	1,5 +1,3	1,3	1,5	-
<b>g</b>	1,3	1,5 +1,3	1,3	1,3	-
<b>h</b>	1,3	1,5 +1,3	1,3	1,3	-
<b>i</b>	1,3	1,5 +1,3	1,3	1,5 +1,3	1:2
<b>j</b>	1,5	1,5 +1,3	1,3	1,5	-
<b>k</b>	1,3	1,5 +1,3	1,3	1,5 +1,3	1:2
<b>l</b>	1,3	1,5 +1,3	1,3	1,5	-



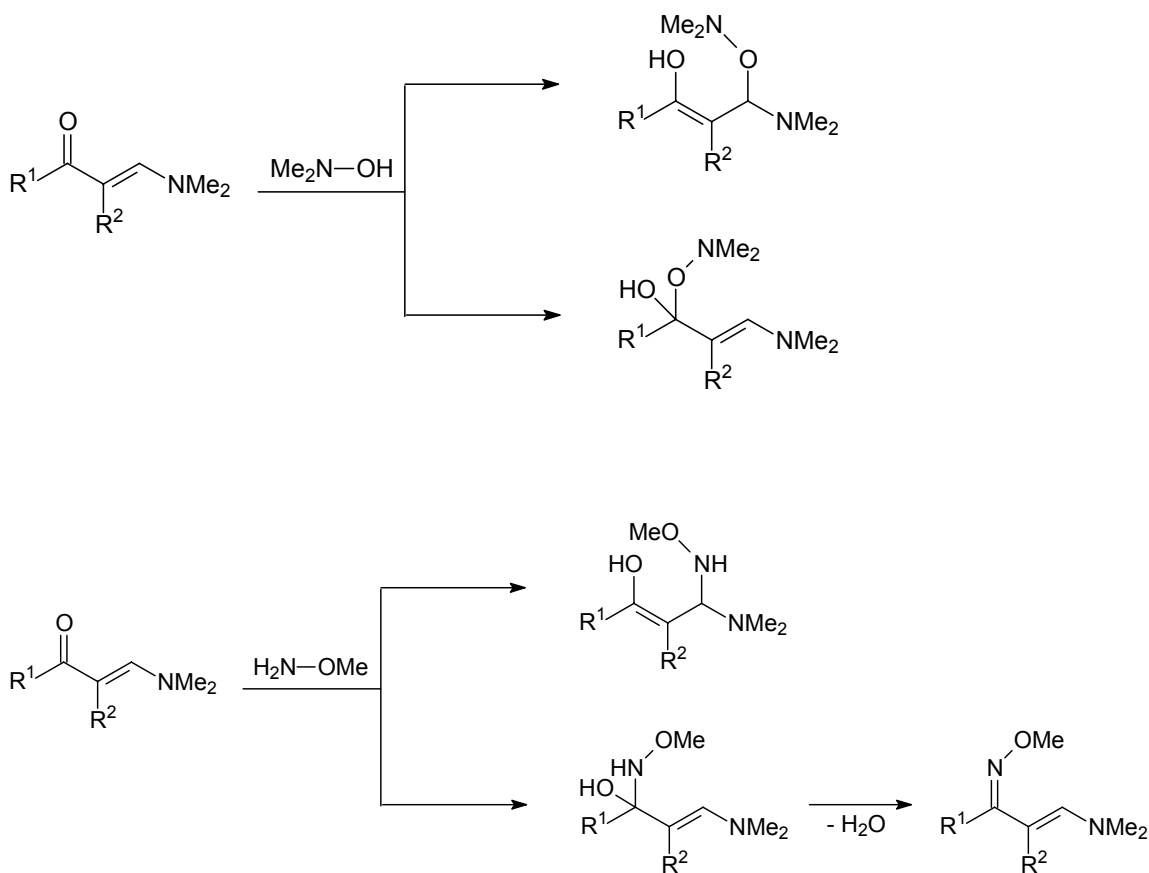
Uma outra questão interessante está relacionada com a possibilidade de isolamento dos 4,5-diidroisoxazóis-1,3 e -1,5. A **Tabela 3.21** mostra as possibilidades obtidas a partir dos cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares (AM1) e os dados obtidos experimentalmente. A tabela mostra que, a partir de dados de estabilidade de carbocátions e da literatura <sup>4-6</sup> é possível esperar uma grande possibilidade de isolamento de todos os 4,5-diidroisoxazóis-1,3. Pelos mesmos motivos de estabilidade de carbocátions, a possibilidade de isolamento dos 4,5-diidroisoxazóis-1,5 está restrita ao composto **l**, e uma possibilidade média de isolamento dos compostos **g,k**.

**Tabela 3.21.** Comparativo entre os resultados previstos teoricamente e experimentais para a síntese de 4,5-diidroisoxazóis-1,3 ou -1,5 e versus isoxazóis-1,3 e -1,5.

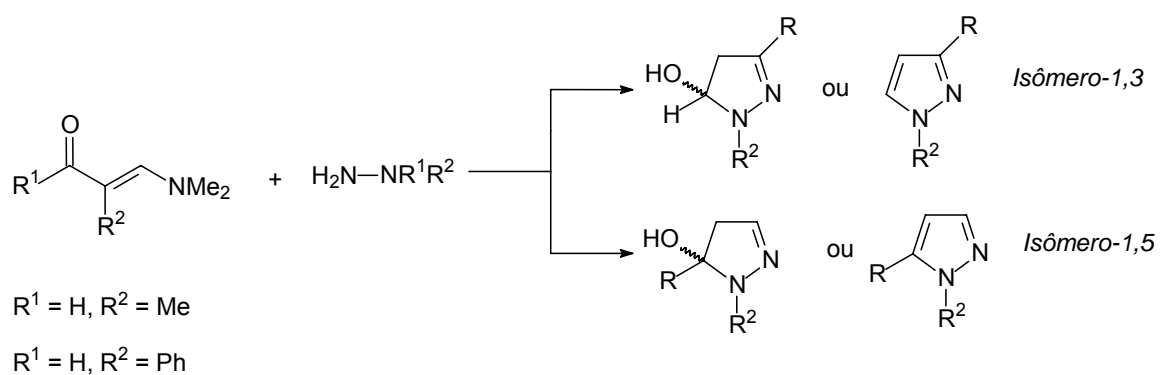
Composto	Possibilidade de Isolamento do		Produto Isolado Experimentalmente
	4,5-Diidroisoxazol		
	<i>Isômero-1,3</i>	<i>Isômero-1,5</i>	
<b>a</b>	grande	pequena	Isoxazol-1,5 + 4,5-Diidroisoxazol-1,3 ( <b>3a+6a</b> )
<b>b</b>	grande	pequena	Isoxazol-1,5 ( <b>6b</b> )
<b>c</b>	grande	pequena	Isoxazol-1,5 + 4,5-Diidroisoxazol-1,3 ( <b>3c+6c</b> )
<b>d</b>	grande	pequena	Isoxazol-1,5 ( <b>6d</b> )
<b>e</b>	grande	pequena	Isoxazol-1,5 + 4,5-Diidroisoxazol-1,3 ( <b>3e+6e</b> )
<b>f</b>	grande	pequena	Isoxazol-1,5 ( <b>6f</b> )
<b>g</b>	grande	média	4,5-Diidroisoxazol-1,3 ( <b>3g</b> )
<b>h</b>	grande	pequena	4,5-Diidroisoxazol-1,3 ( <b>3h</b> )
<b>i</b>	grande	pequena	Isoxazol-1,5 + 4,5-Diidroisoxazol-1,3 ( <b>3i+6i</b> )
<b>j</b>	grande	pequena	Isoxazol-1,5 ( <b>6j</b> )
<b>k</b>	grande	média	Isoxazol-1,5 + 4,5-Diidroisoxazol-1,3 ( <b>3k+6k</b> )
<b>l</b>	grande	grande	4,5-Diidroisoxazol-1,5 ( <b>4l</b> )

## 5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

- Tratamento das  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas com *N,N*-dimetil hidroxilamina e com *O*-metil hidroxilamina com finalidade de isolar as  $\beta$ -oximinocetonas (forma de cadeia aberta), sendo assim, possível observar se o ataque nucleofílico acontece no carbono carbonílico ou no carbono  $\beta$  das  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas. Através destes resultados, será possível observar os intermediários formados na síntese de isoxazóis a partir dos diferentes *R*.



- Estudo da regioquímica de formação de pirazóis aril-, heteroaril- e haloalquil substituídos a partir da reação de  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas com hidrazinas substituídas.



## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1. Equipamentos

#### 6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$  e/ou BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando trimetilsilano (TMS) como referencia interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 9,9  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 19,5  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 3,9 s para  $^1\text{H}$  e 2,8 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para  $^1\text{H}$  e 0,17994 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando trimetilsilano (TMS) como referencia interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 8,0  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 13,7  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 6,5 s para  $^1\text{H}$  e 7,6 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para  $^1\text{H}$  e 0,371260 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

### 6.1.2. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho KOFLER REICHERT-THERMOVAR. Pontos de fusão não corrigidos.

### 6.1.3. Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0.32 mm., 0.25 µm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de Massas.

### 6.1.4. Análise elementar

As análises elementares para os compostos **2a-I** foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo

### 6.1.5. Difração de Raios-X

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

### 6.1.6. Cálculos Semi-empíricos de Orbitais Moleculares (AM1)

Os cálculos de orbitais moleculares foram realizados utilizando o método semi-empírico (AM1), implementado no pacote 7.01 (2002) do *HyperChem*.<sup>62</sup> As geometrias foram completamente otimizadas sem fixar qualquer parâmetro. O protocolo de minimização

empregou o algoritmo de Polak-Ribiere, um método de gradiente conjugado. A convergência para um mínimo local está normalizada para quando o gradiente de energia for  $< 0,01 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ . Os cálculos foram realizados em um computador Dell Latitude D810 Pentium IV 2.0 GHz.

## 6.2. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação, foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.<sup>63</sup>

## 6.3. Técnicas de Síntese

### 6.3.1. Procedimento geral de síntese da $\beta$ -Dimetilaminovinil Cetonas 2a-I

A um balão conectado a um Dean-Stark e este a um condensador de refluxo, foi adicionado a cetona (**1a-I**) (20 mmol), *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (24 mmol), tolueno seco (10 mL) e  $\text{BF}_3\text{EtO}_2$  (3 gotas). A reação foi mantida em refluxo por 24 horas. Após o término do tempo reacional o solvente foi evaporado em evaporador rotatório a pressão reduzida, e os sólidos obtidos foram recristalizados em hexano. Propriedades físicas e rendimentos estão presentes na **Tabela 3.5** (p. 32). Dados de RMN encontram-se na **Tabela 3.6** (p. 34-36) e dados de massas na **Tabela 3.7** (p. 37).

### 6.3.2. Procedimento geral de síntese dos 4,5-Diidroisoxazóis 3,4 e Isoxazóis 6

A um balão conectado a um condensador de refluxo, foi adicionado a  $\beta$ -Dimetilaminovinil Cetonas **2a-I** (1 mmol), cloridrato de hidroxilamina (2 mmol) e piridina (2 mmol) em etanol seco. A reação foi mantida em refluxo por 16 horas. Posteriormente ao tempo reacional a solução foi extraída em clorofórmio (20 mL), lavada com água

destilada (3 vezes de 20 mL), seca com sulfato de magnésio, o solvente retirado em evaporador rotatório a pressão reduzida, e os sólidos obtidos foram recristalizados em hexano. Propriedades físicas e rendimentos estão presentes na **Tabela 3.8** (p. 40) e **Tabela 3.9** (p. 41). Dados de RMN encontram-se na **Tabela 3.10** (p. 46-49) e dados de massas na **Tabela 3.11** (p. 50).

## 7. BIBLIOGRAFIA

- (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739. (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (f) Martins, M. A. P.; Sinhoin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, *16*, 2353. (g) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.
- (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 731. (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1619. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1223. (d) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 837. (e) Martins, M. A. P.; Sinhoin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, *13*, 1959. (f) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005.
- (a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159. (b) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23. (c) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345. (d) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1457. (e) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, *10*, 1505; (f) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth.*



- Commun.* **2002**, *32*, 1585. (g) Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. M. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 159. (h) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261. (i) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhoro, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, *15*, 2353. (j) Bonacorso, H. G.; Lang, E. S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorganic Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646. (k) Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroatom Chem.* **2003**, *14*, 132.
4. Katritzky, A. R.; Rees C. W.; in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I*, Vols.1-8, K.T. Potts (ed.), Pergamon Press, Oxford, **1984**. Katritzky R.; Rees C.W.; in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vols.1-8, K.T. Potts,(ed.), Pergamon Press, Oxford, **1995**.
  5. (a) Escale R.; Petrus F.; Verduci J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, *3*, 725. (b) Escale R.; Jacquier B.; Petrus F.; Verduci J. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1369.
  6. Grünanger P.; Vita-Finzi P.; em *Isoxazoles (Part One)*, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Taylor E.C.; Weissberger A.; Eds., John Wiley & Sons, Inc., New York, **1990**.
  7. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391.
  8. Peres, R. L. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Santa Maria, **2005**.
  9. Tseng, S-S.; Epstein, J. W.; Brabander, H. J.; Francisco G. *J Heterocyclic Chem* **1987**, *24*, 837.
  10. Elassar, A-Z. A.; El, Khair, A. A.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463.
  11. Murphy, W. S.; Bertrand, M. *J. Chem.Soc.*, Perkin Trans. **1998**, *1*, 4115.
  12. Kirschbaum, S.; Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4936.
  13. Trautwein, A. W.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8263.
  14. Nishimura, N.; Koyano, Y.; Sugiura, M.; Maeba, I. *Heterocycles* **1999**, *51*, 803.
  15. Yu H. B.; Huang, W. Y. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 65.
  16. Katritzky, A. R.; Fang, Y.; Donkor, A.; Xu, J. *Synthesis* **2000**, 2029.

17. Maeba, I.; Ito, Y.; Wakimura, M.; Ito, C. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1617.
18. Maeba, I.; Ito, Y.; Wakimura, M.; Ito, C. *Heterocycles* **1993**, *36*, 2805.
19. Greenhill, J. V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 277.
20. Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Química Nova* **2004**, *27*, 89.
21. Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R. *Synthesis* **1990**, 895.
22. Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, *16*, 2409.
23. Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 335.
24. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 315.
25. Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 961.
26. Cunico, W. J. F. *Tese de Doutorado*, Universidade federal de Santa Maria, **2004**.
27. Schuda, P. F.; Ebner, C. B.; Morgan, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2567.
28. Haefliger, W.; Hauser, D. *Synthesis* **1980**, 236.
29. Reidlinger, C.; Dworzak, R.; Hans, J. *Monatsh. Chem.* **1998**, *129*, 1207.
30. Al-Omran, F.; Elassar, A-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10163.
31. Sevenard, D. V.; Khomutov, O. G.; Kodess, M. I.; Pashkevich, K. I.; Loop, I.; Lork, E.; Röschenthaler, G. V. *Aust. J. Chem.* **2001**, *54*, 157.
32. Gorobets, N. Y.; Yousefi, B. H.; Belaj, F.; Kappe, C. O. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8633.
33. Thoai, N.; Chieu, N. N.; Beauté, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 3656.
34. Jacquier, R.; Petrus, C.; Plagnes, T. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2820.
35. Larkin, J.; Murray, M. G.; Nonhebel, D. C. *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 947.
36. Murphy, M. S. R.; Rao, D. V.; Rao, E. V. *Indian J. Pharm. Sci.* **1983**, *45*, 131.
37. Bianchi, G.; Cogoli, A.; Gandolfi, R. *Gazz. Chim. Ital.* **1968**, *98*, 74.
38. Belgodere, E.; Bossio, R.; Sio, F. De.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Heterocycles* **1983**, *20*, 501.
39. Nair, B.; Wadodkar, K. N. *Indian J. Pharm. Sci.* **1982**, *21B*, 573.
40. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhoin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293.

41. Wilson, R. D.; Burness, D. M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1565.
42. Brederick, H.; Herlinger, H.; Schweizer, E. H. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 1103.
43. Munno, A. De.; Bertini, V.; Lucchesini, F. *J. Chem. Soc., Perkin 2*, **1977**, 1121.
44. Martin, J. C.; Barton, K. R.; Gott, P. G.; Meen, R. H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 943.
45. Lin, Y.-I.; Lang, S. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 345.
46. Menozzi, G.; Schenone, P.; Mosti, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 645.
47. Benovsky, P.; Stephenson, G. A.; Stille, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2493.
48. Pleier, A-K.; Glas, H.; Grosche, M.; Sirsch, P.; Thiel, W. R.; *Synthesis*, **2001**, *1*, 55.
49. Gupton, J. T.; Colon, C.; Harrisson, C. R.; Lizzi, M. J.; Polk, D. E.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4522.
50. Lin, Y.-I.; Lang, S. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4857.
51. Dusza, et al. *United States Patent* 5,059,709, **1991**.
52. Kristofcak, J.; *Chemical Papers* **1986**, *40*, 665.
53. Torley, L. W. EP 233461 A2, **1987**.
54. Bonacorso, H. G.; Caro, M. S. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 451.
55. Di Nuno, L.; *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 132.
56. Jazouli, M.; Baba, S.; Carboni, B.; Carrié, R.; Soufiaoui, M. *J. Organometallic Chem.* **1995**, *498*, 229.
57. Nakamura, T.; Sato, M.; Kaninuma, H.; Miyata, N.; Taniguchi, K.; Bando, K.; Koda, A.; Kame, K. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 5416.
58. Dusza, et al. *United States Patent* 5,059,709, **1991**.
59. Dusza, et al. *United States Patent* 6,399,621, **2002**.
60. (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N.; Hörner, M.; Bortoluzzi, A. J. *Spectroscopy Letters* **1997**, *30*, 661. (b) Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Bonacorso, H. G.; Hörner, M.; Bortoluzzi, A. J.; *Spectroscopy Letters* **1998**, *31*, 1125. (c) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Spectroscopy Letters* **1998**, *31*, 621. (d) Bonacorso, G. H.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Hörner, M.; Bortoluzzi, A. J. *Spectroscopy Letters* **1999**, *32*, 851. (e) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Spectroscopy Letters* **1999**, *32*, 973.

61. (a) Carey, F.A.; Sundberg, R.J. in *Advanced Organic Chemistry*, Third Ed., Plenum Press, New York, **1990**. (b) Guthrie, J. P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 898. (c) Guthrie, J. P. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 962.
62. (a) Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *107*, 3902. (b) *HyperChem 6.03*. Hypercube: Gainesville, F L, **1999**.
63. Perrin, D.D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Pergamon Press, New York, **1996**.
64. Sheldrick, G. M. SHELXS-97 and SHELXL-97, Programs for Crystal Structure Solution and Refinement: Universität Göttingen, Germany, **1997**.

## **ANEXOS**

## **ANEXO 1**

### **Espectros de Massas dos Compostos Obtidos nesta Dissertação**

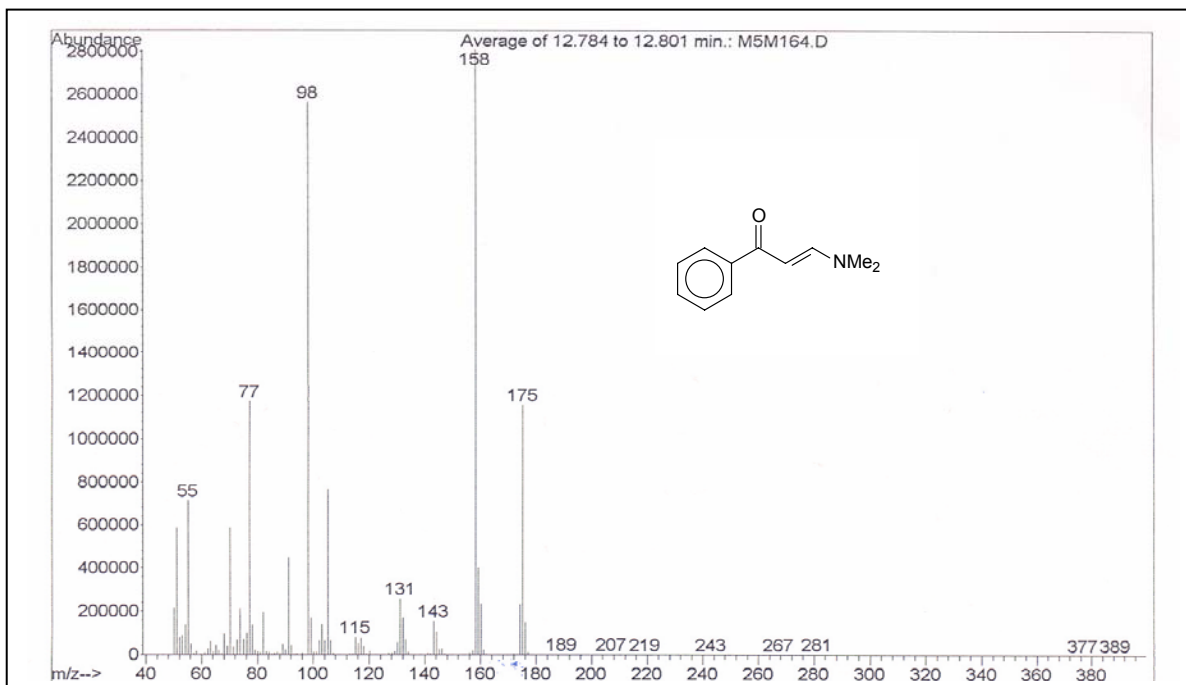


Figura 3.11. Espectro de massa da (*E*)-1-fenil-3-dimetilamino-2-propen-1-ona **2a**

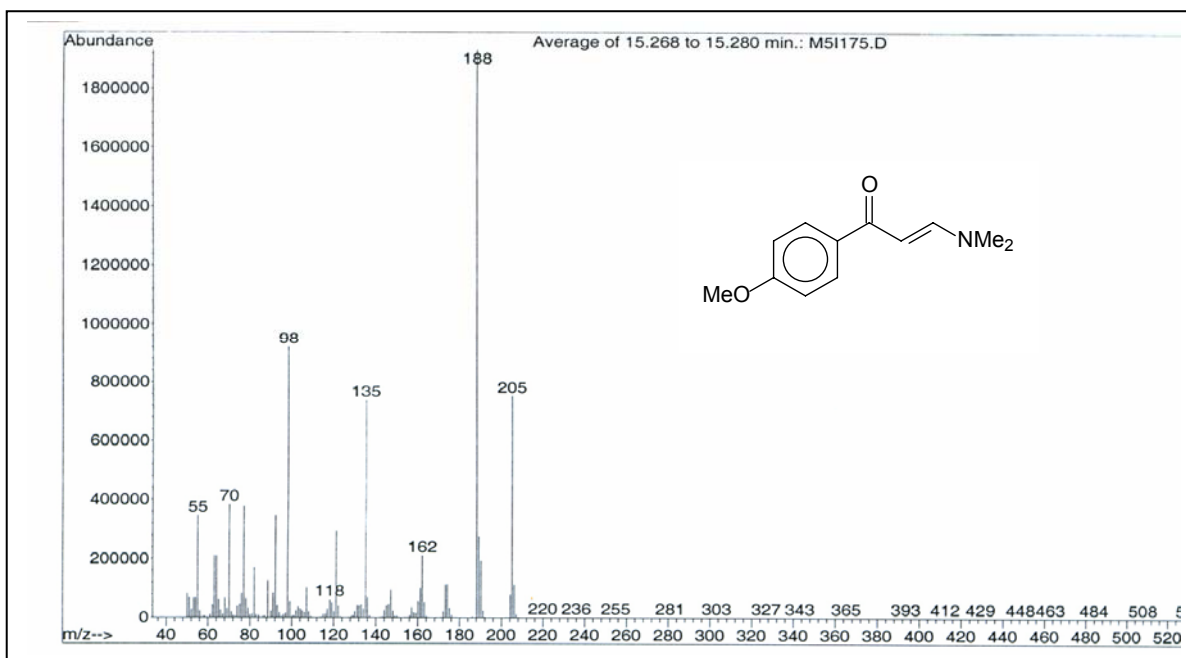
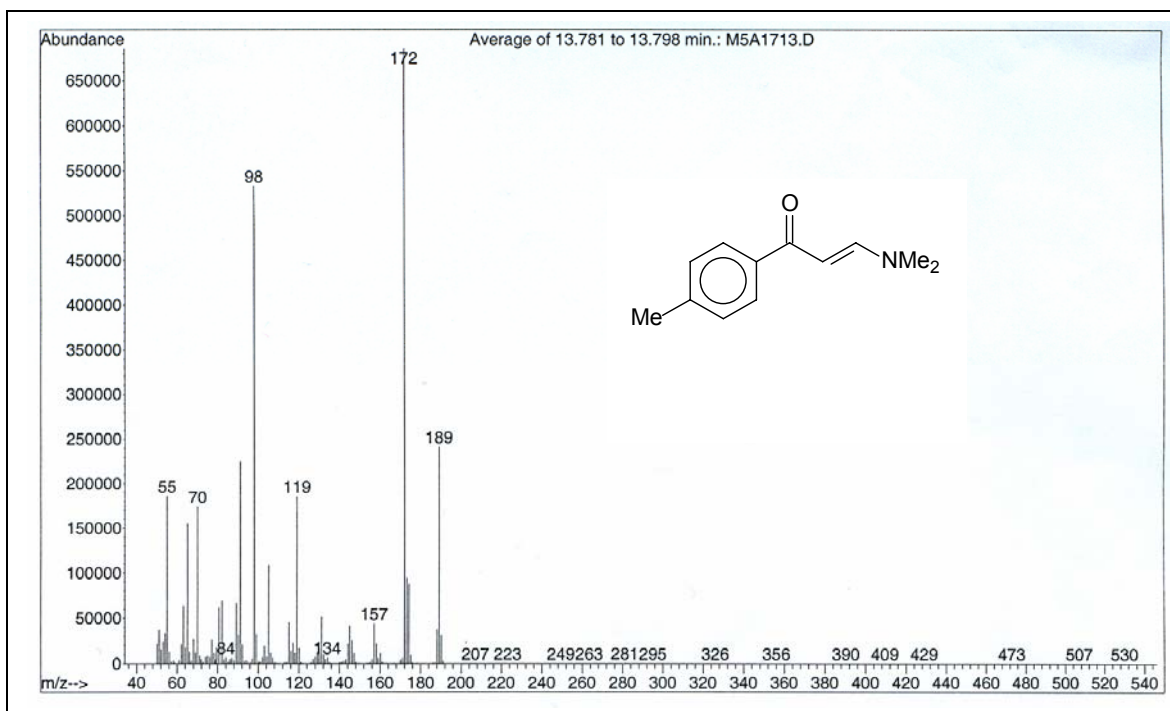
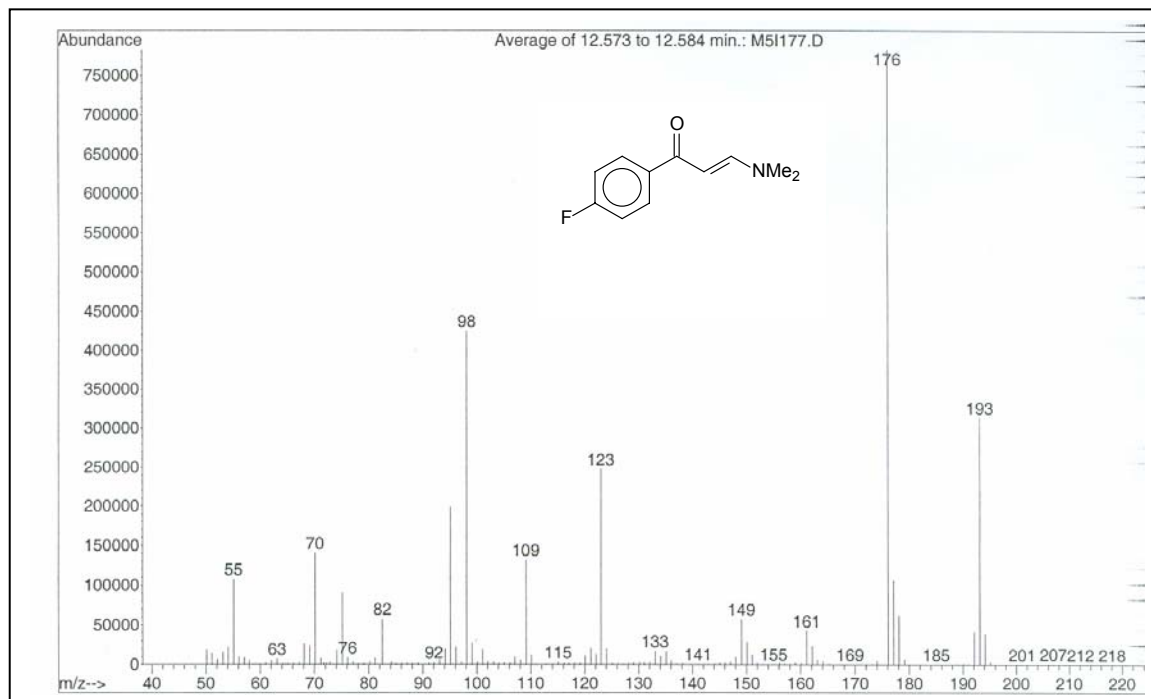


Figura 3.12. Espectro de massa da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona **2b**



**Figura 3.13.** Espectro de massa da (*E*)-1-(4-metilfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona 2c



**Figura 3.14.** Espectro de massa da (*E*)-1-(4-fluorfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona 2d



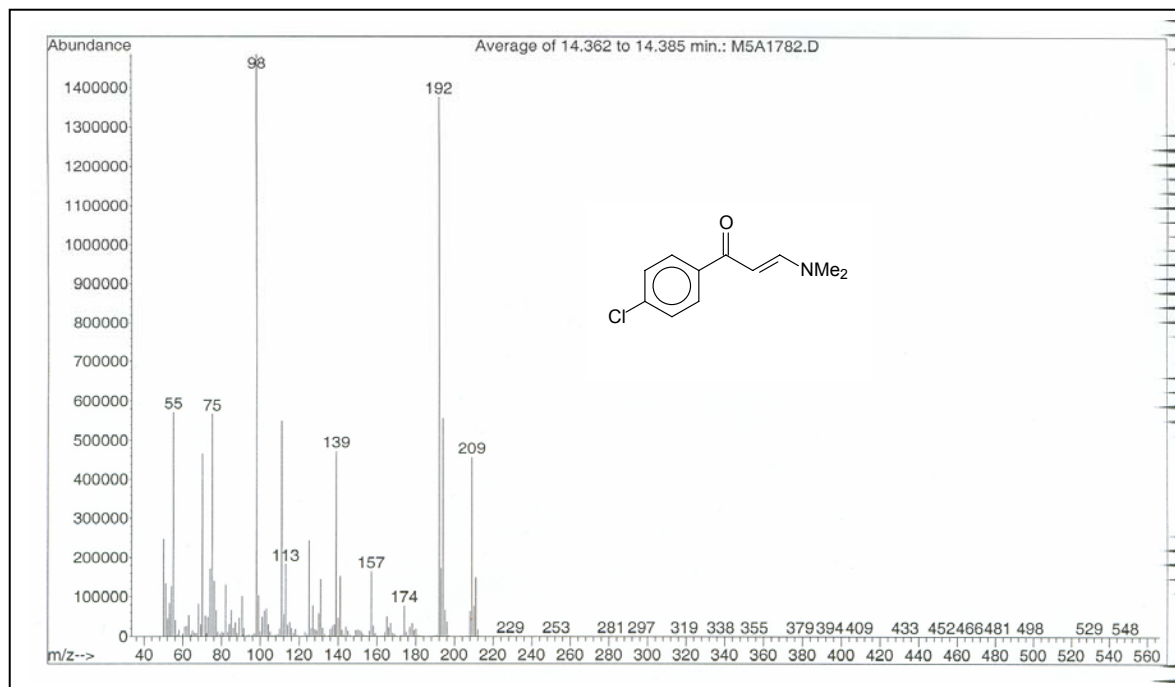


Figura 3.15. Espectro de massa da (*E*)-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona **2e**

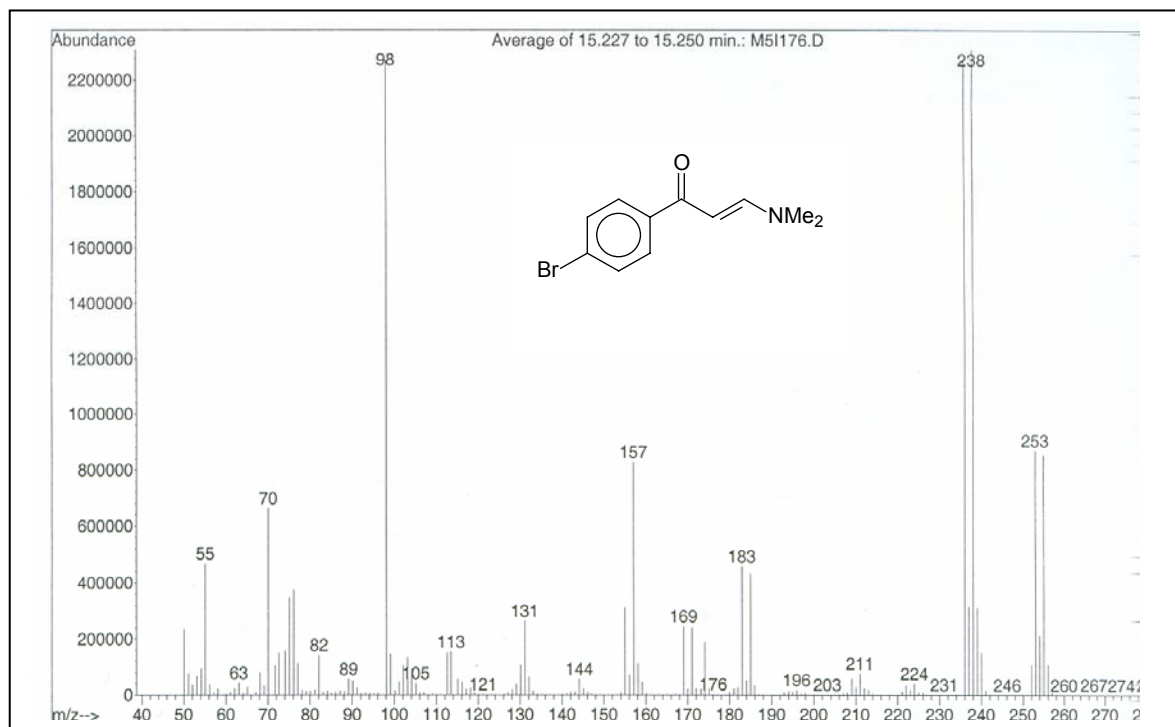
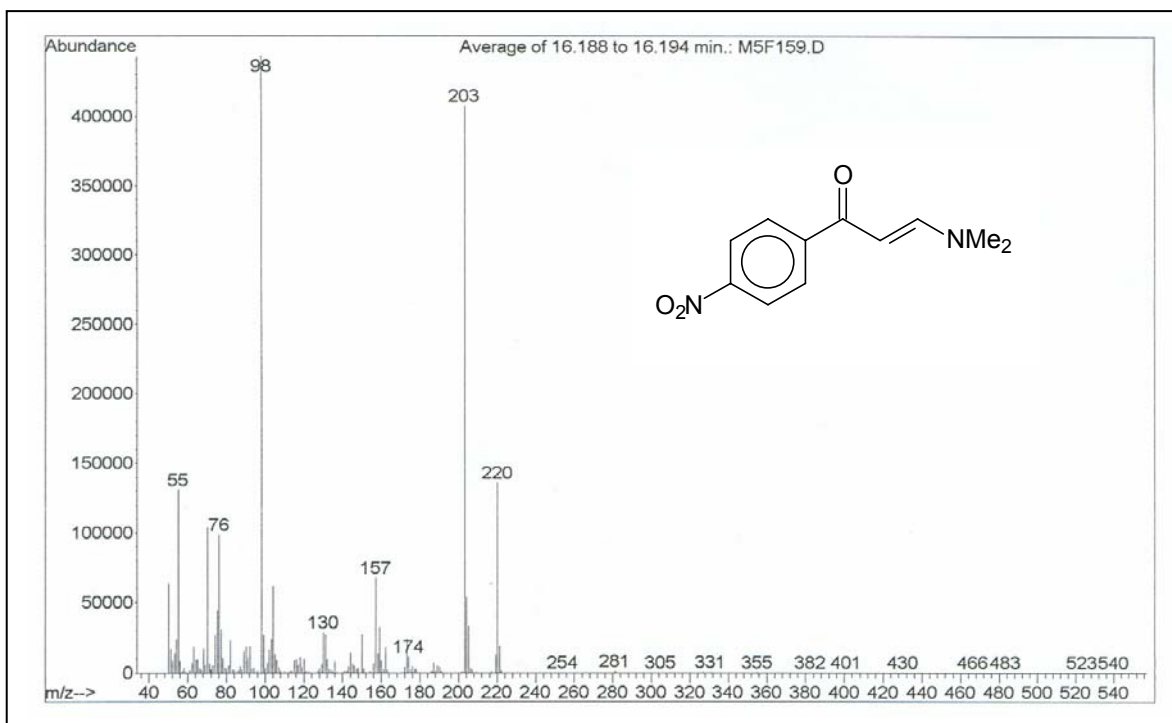
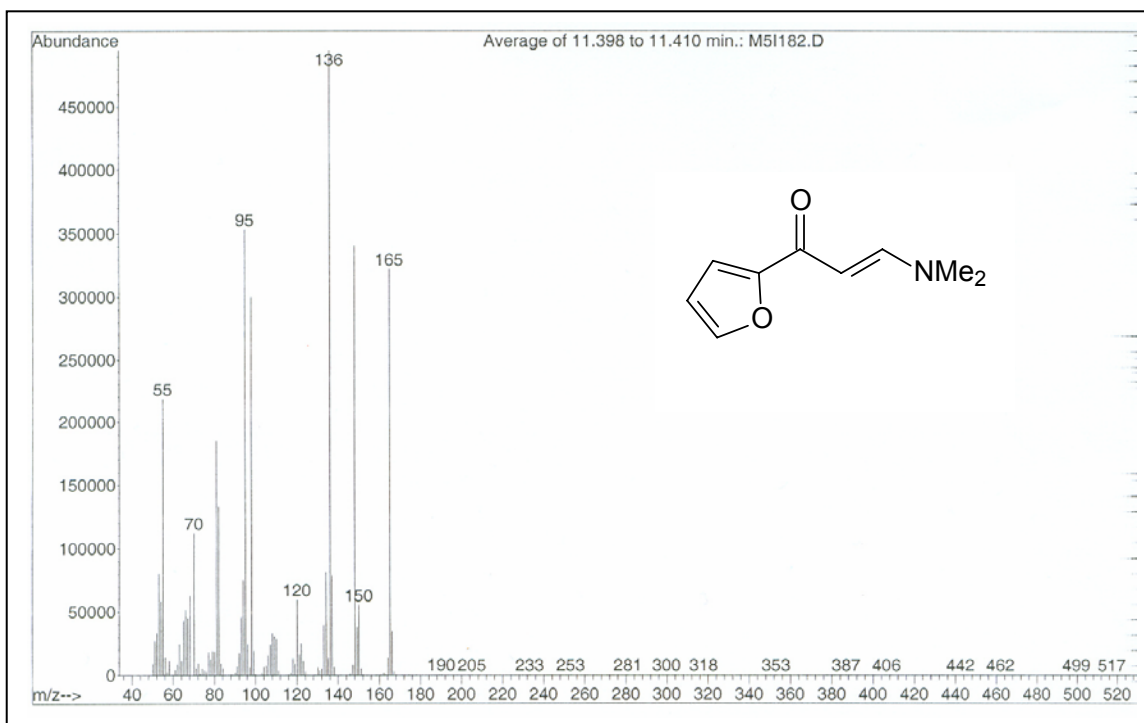


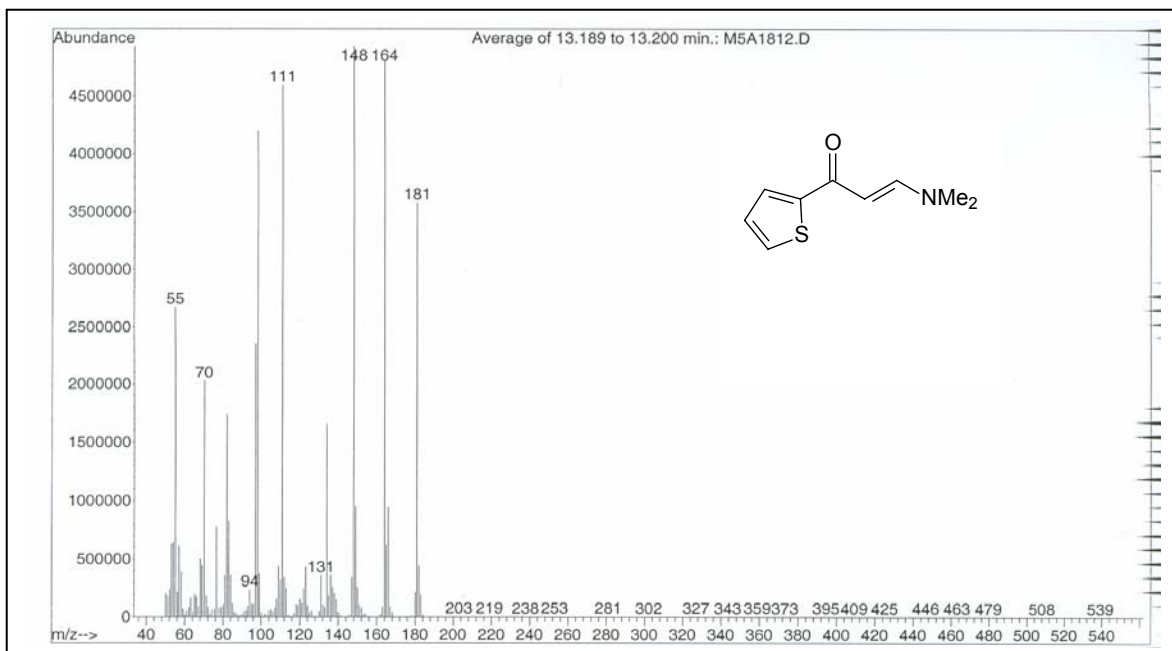
Figura 3.16. Espectro de massa da (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona **2f**



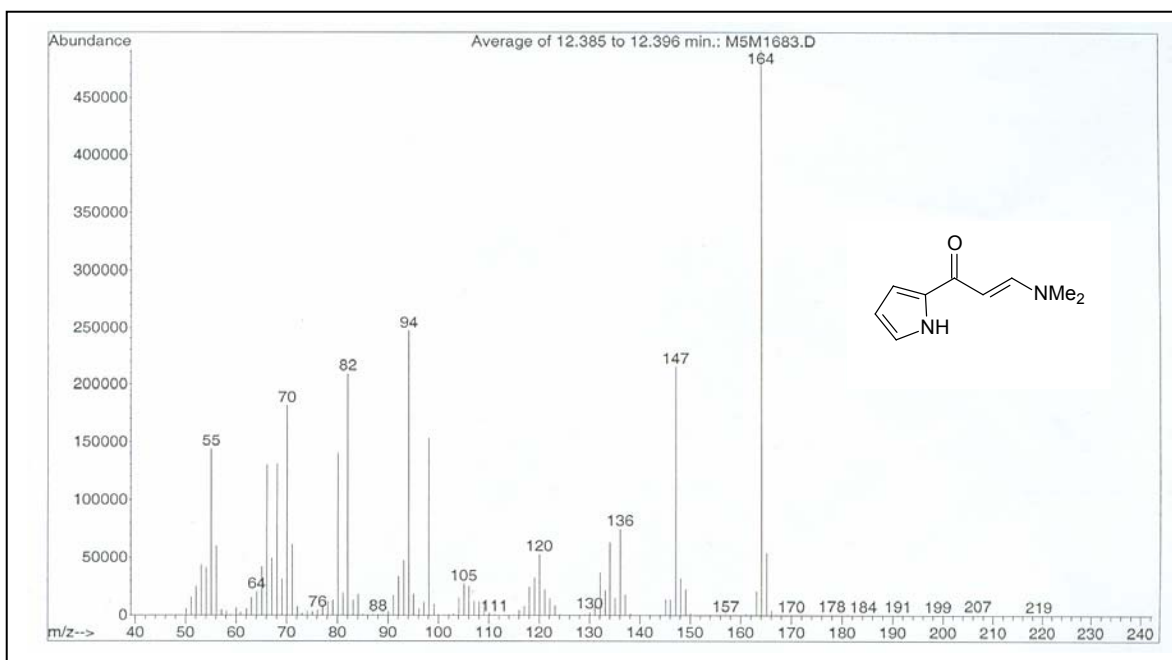
**Figura 3.17.** Espectro de massa da (*E*)-1-(4-nitrofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona **2g**



**Figura 3.18.** Espectro de massa da (*E*)-1-(fur-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona **2h**



**Figura 3.19.** Espectro de massa da (*E*)-1-(tien-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona **2i**



**Figura 3.20.** Espectro de massa da (*E*)-1-(pirrol-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona **2j**

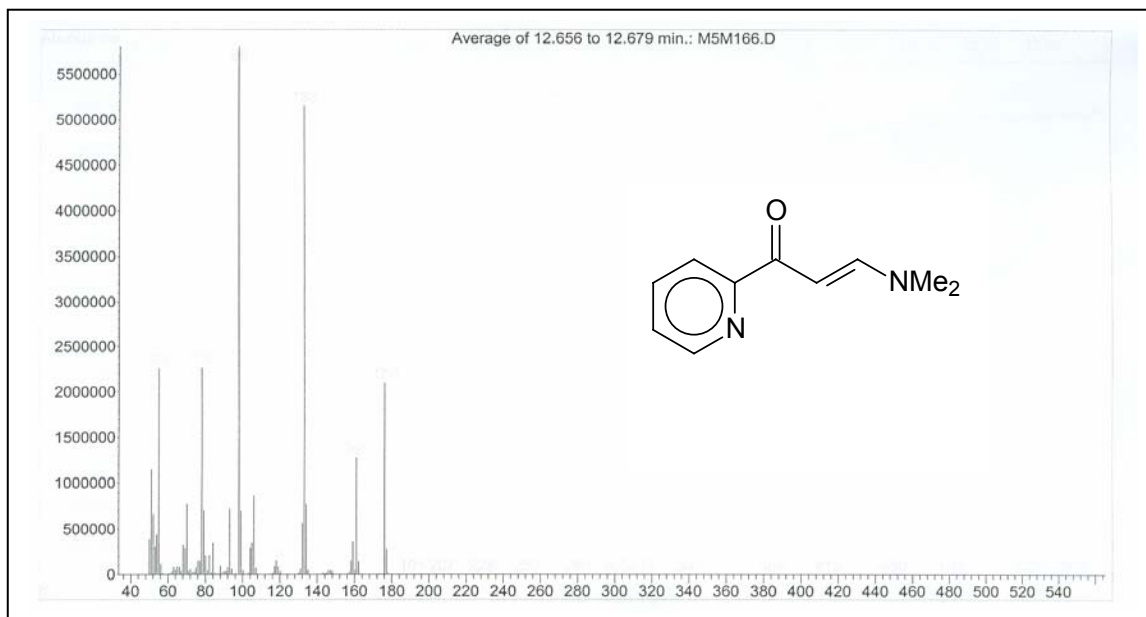


Figura 3.21. Espectro de massa da (*E*)-1-(pirid-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona **2k**

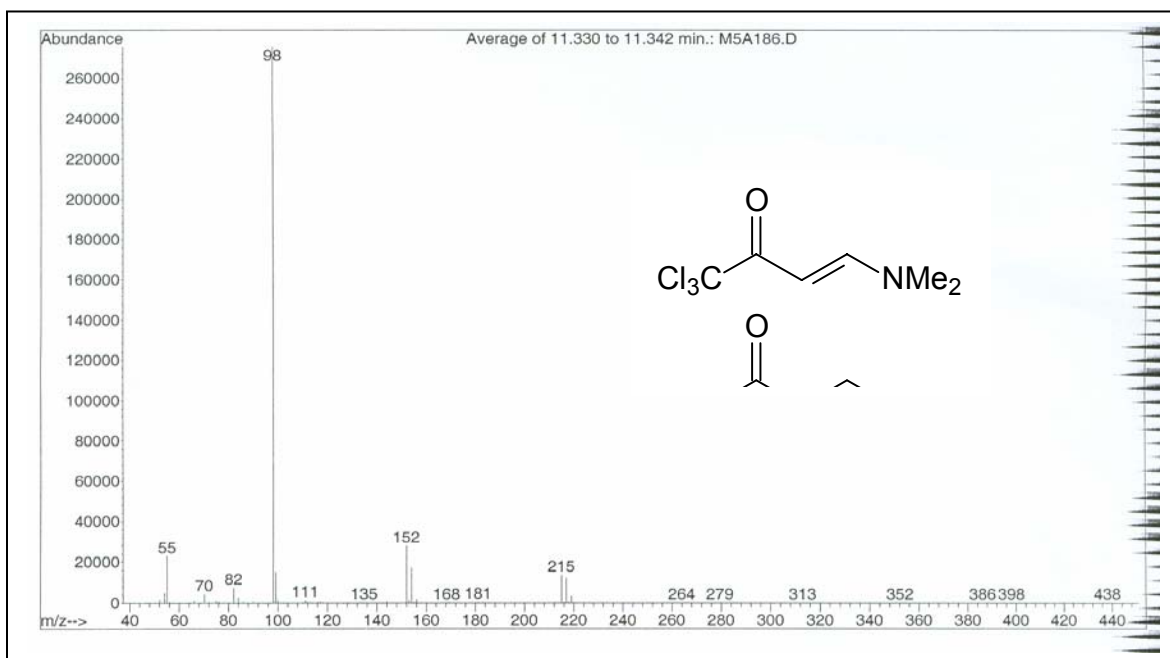
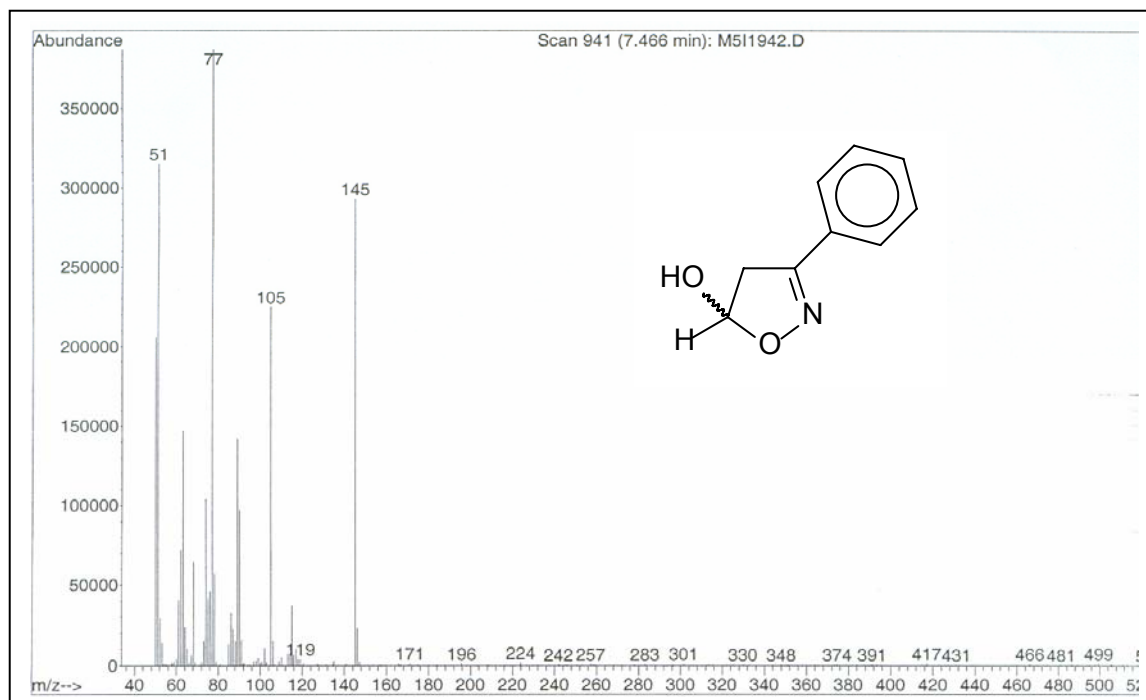
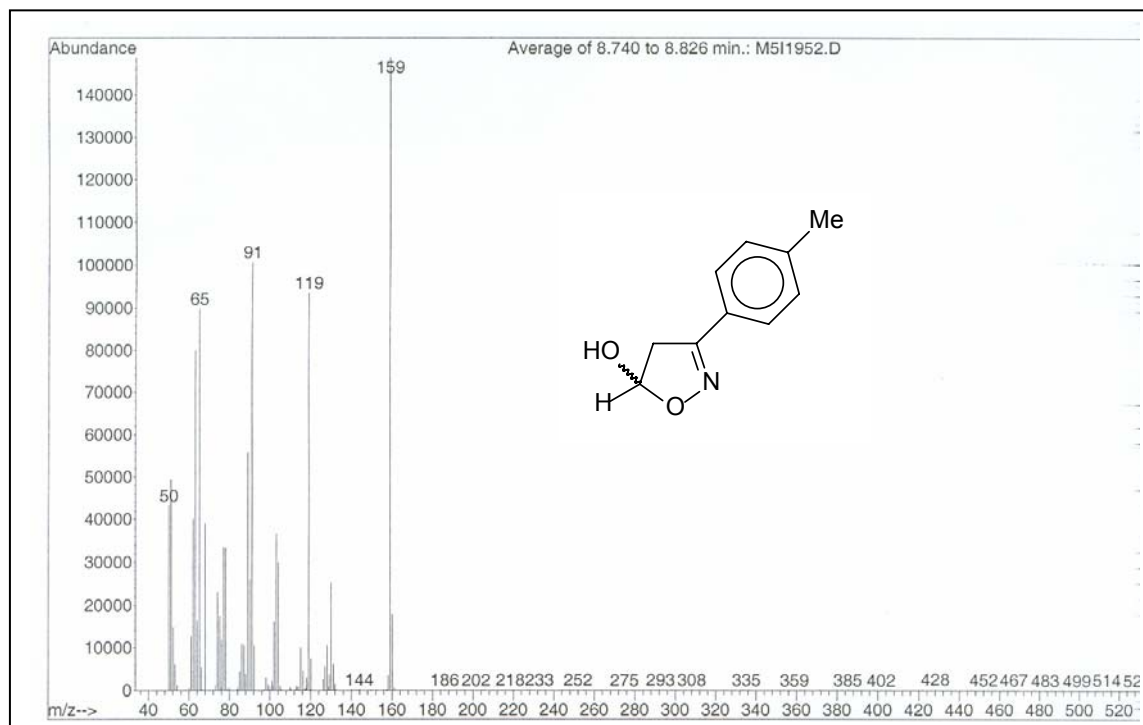


Figura 3.22. Espectro de massa da (*E*)-1,1,1-tricloro-4-dimetilamino-3-buten-2-ona **2l**



**Figura 3.23.** Espectro de massa do 3-fenil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol **3a**



**Figura 3.24.** Espectro de massa do 3-(4-metilfenil)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol **3c**

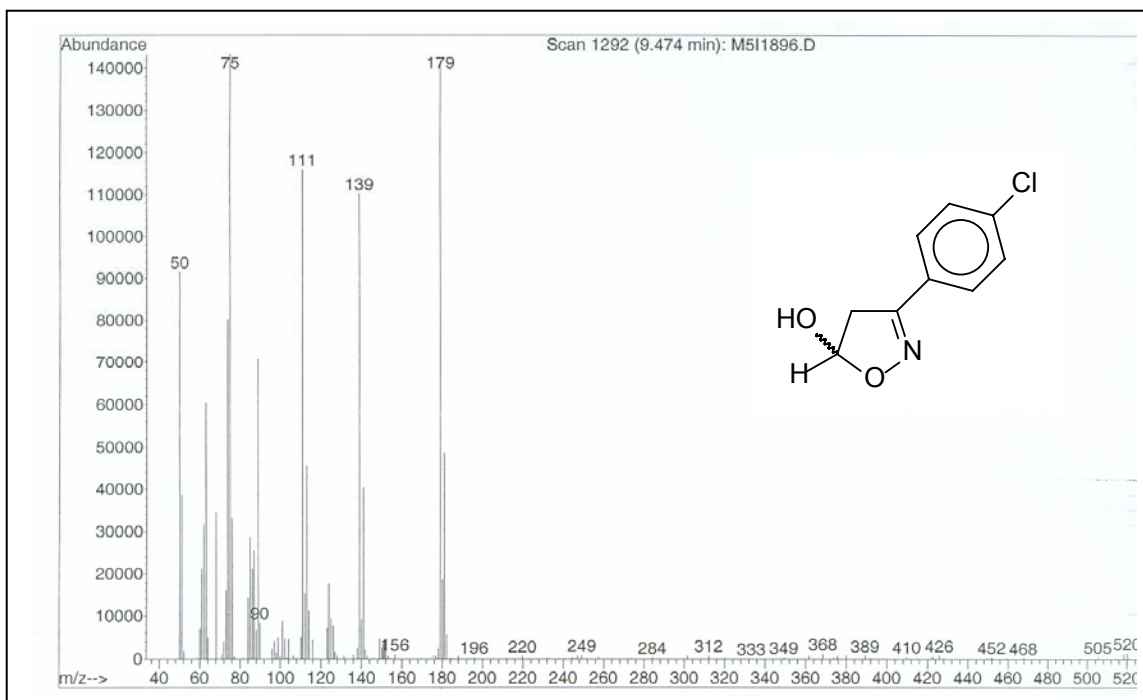


Figura 3.25. Espectro de massa do 3-(4-clorofenil)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol **3e**

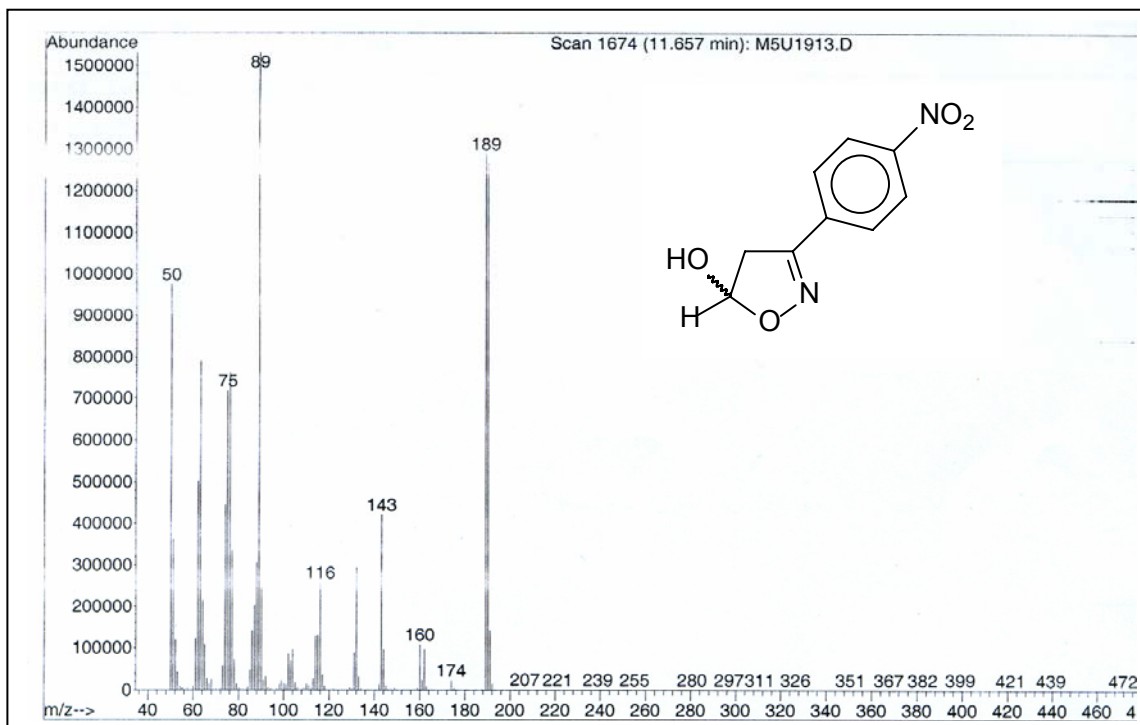


Figura 3.26. Espectro de massa do 3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol **3g**

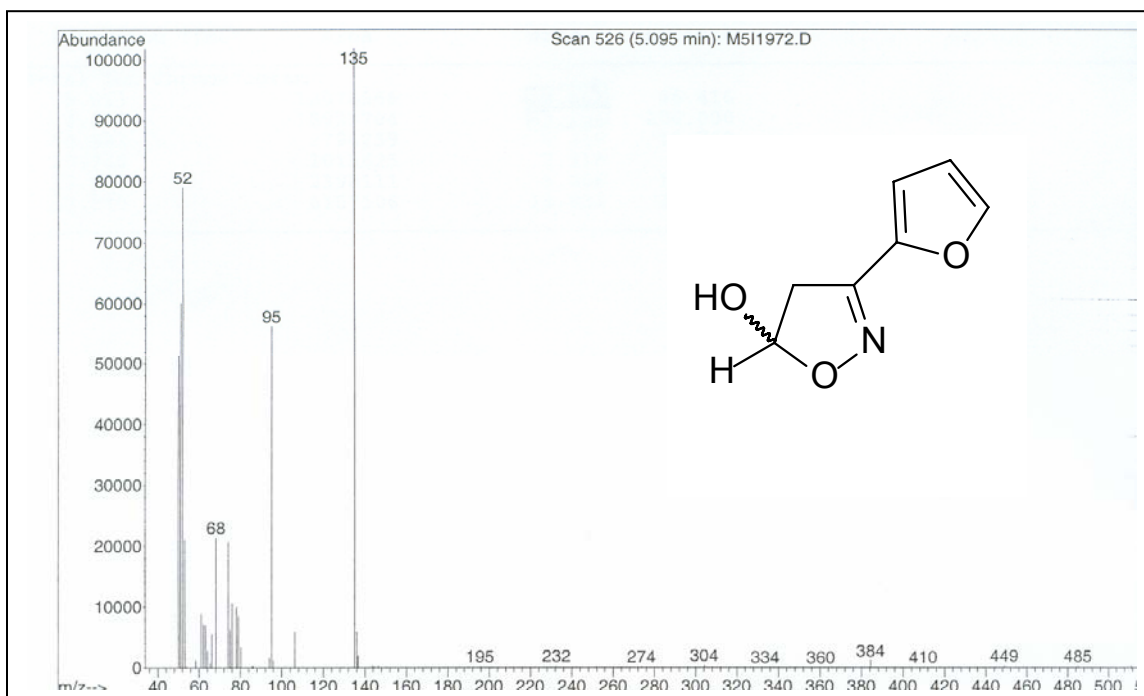


Figura 3.27. Espectro de massa do 3-(fur-2-il)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol **3h**

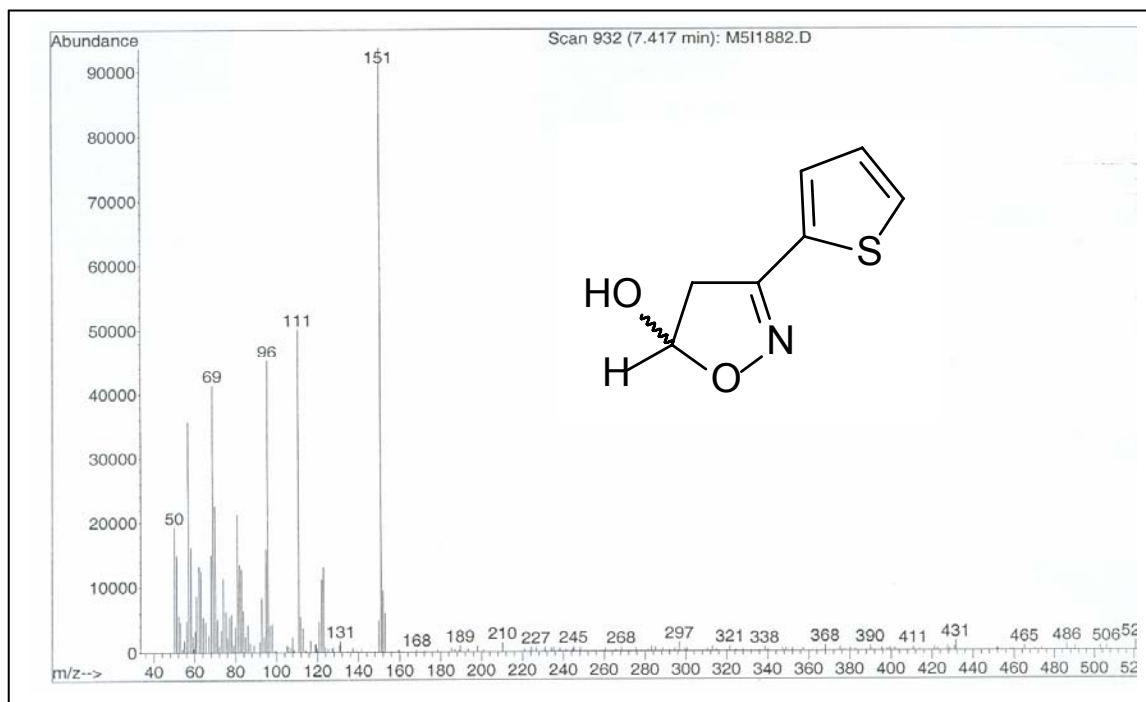


Figura 3.28. Espectro de massa do 3-(tien-2-il)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol **3i**

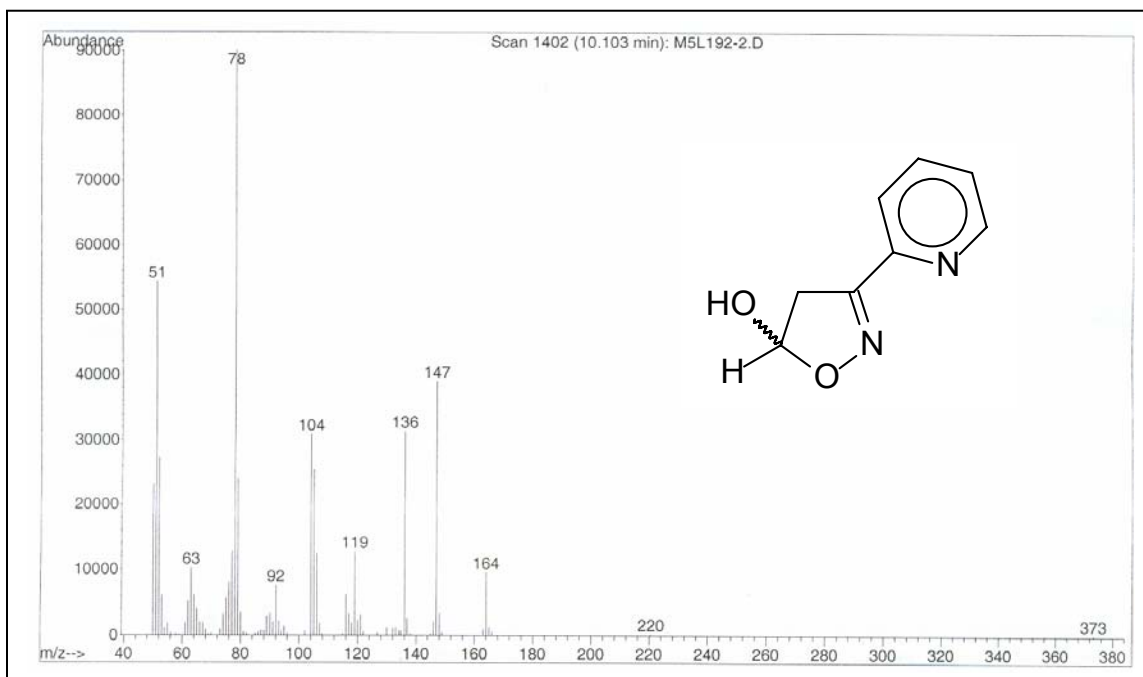


Figura 3.29. Espectro de massa do 3-(pirid-2-il)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol **3k**

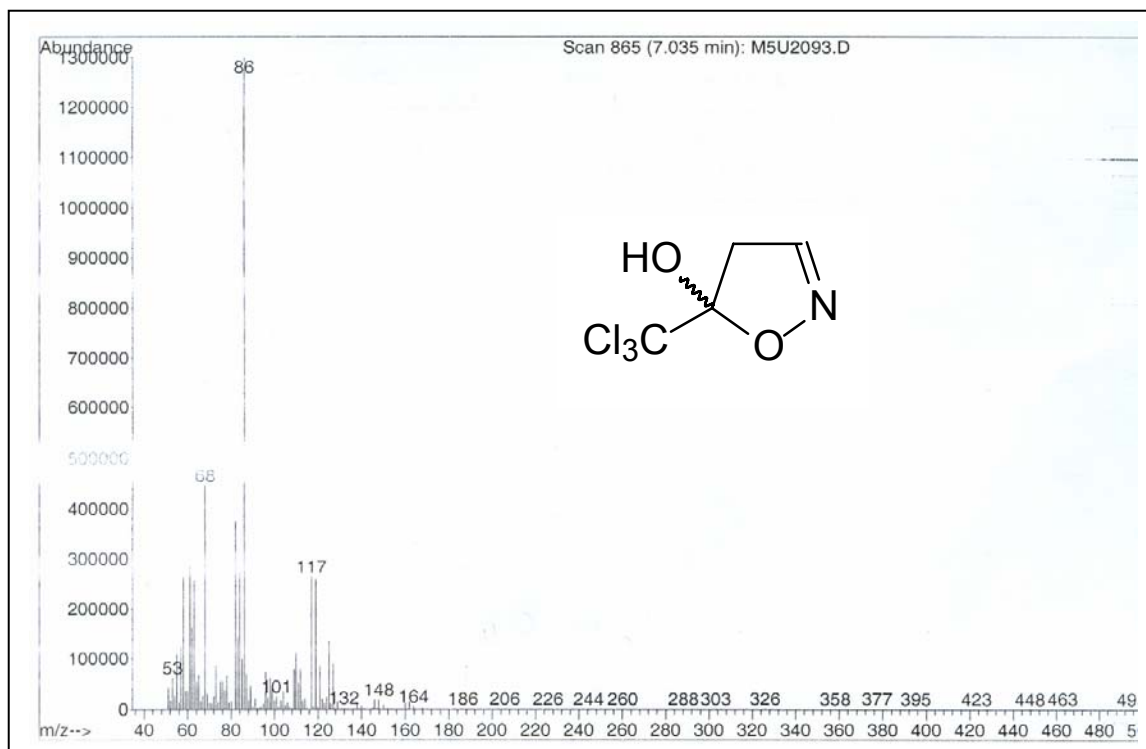


Figura 3.30. Espectro de massa 5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol **4l**



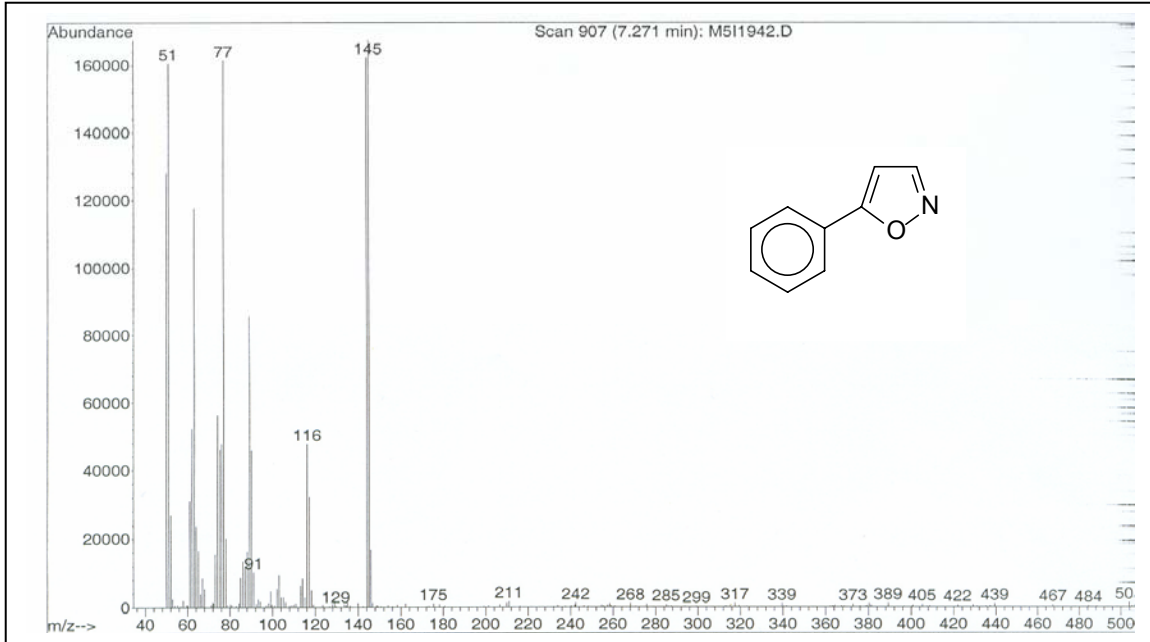


Figura 3.31. Espectro de massa do 5-fenilisoxazol **6a**

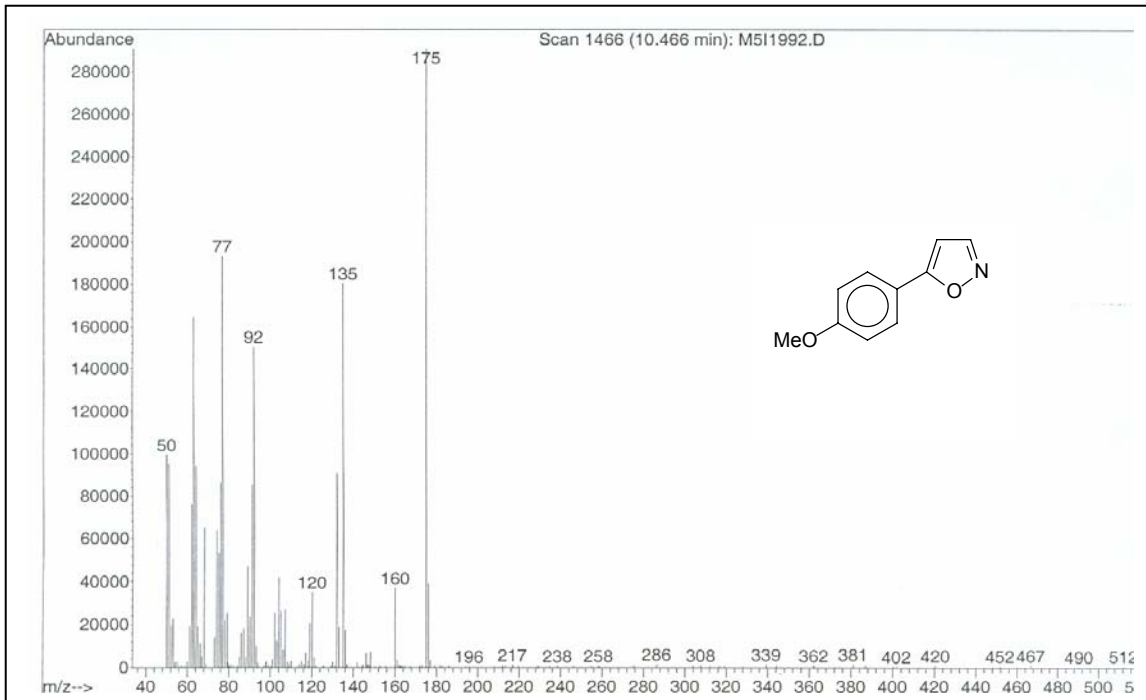


Figura 3.32. Espectro de massa do 5-(4-metoxifenil)isoxazol **6b**

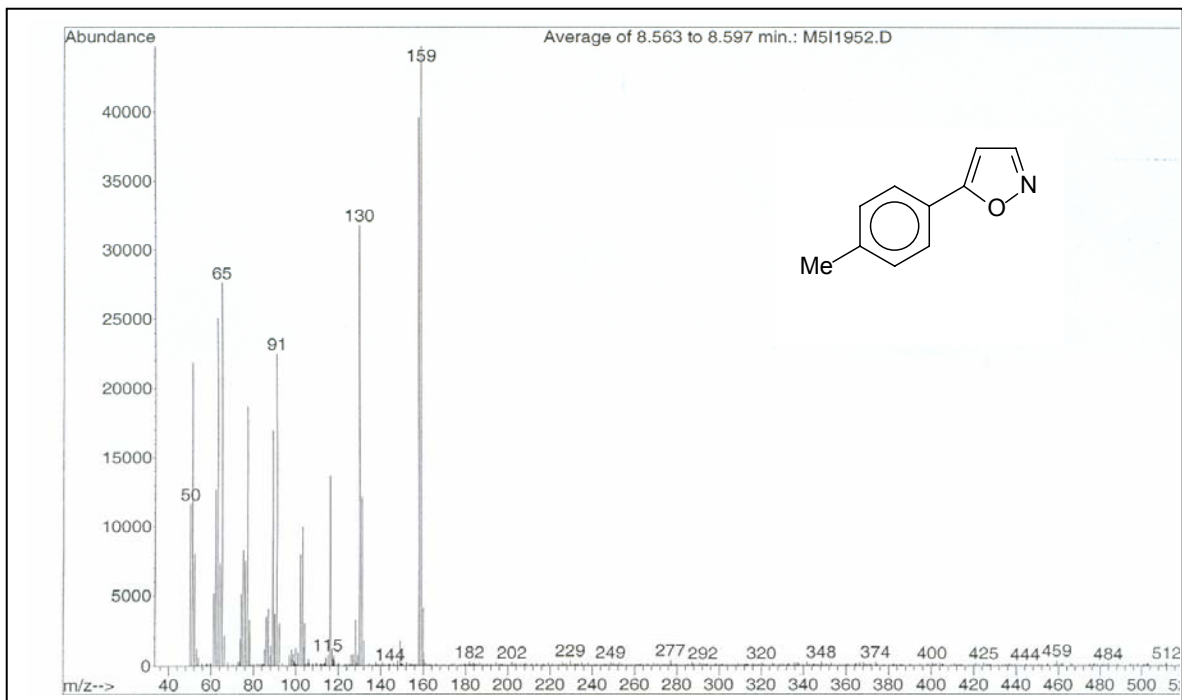


Figura 3.33. Espectro de massa do 5-(4-metilfenil)isoxazol **6c**

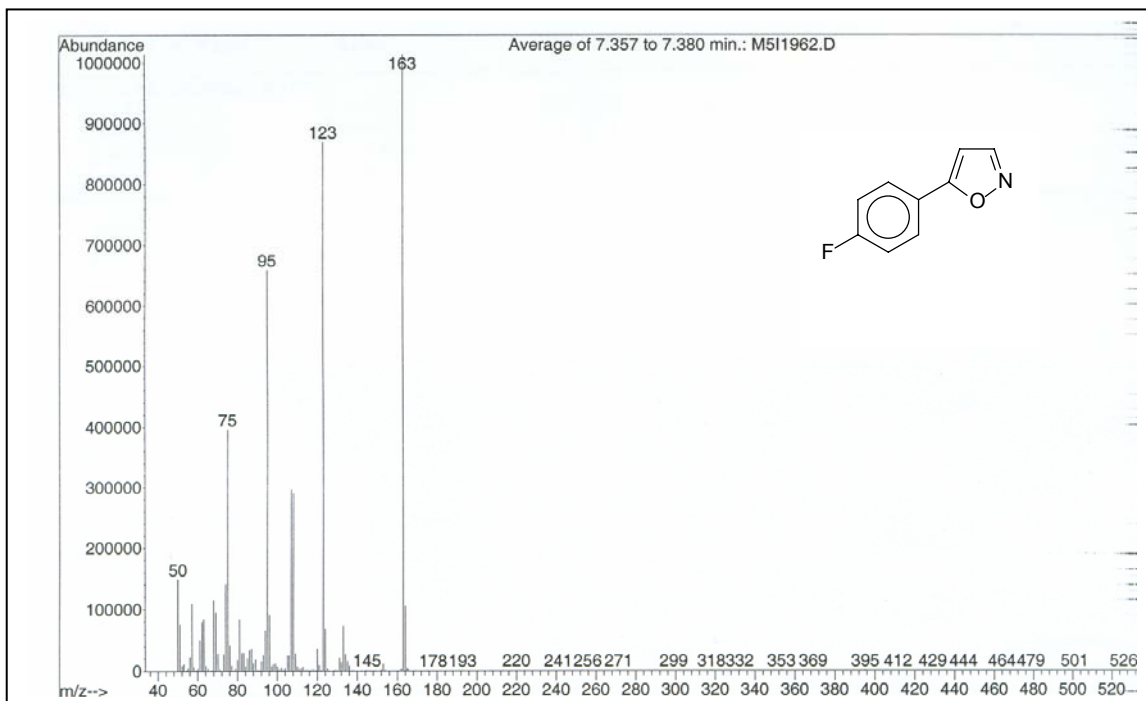


Figura 3.34. Espectro de massa do 5-(4-fluorfenil)isoxazol **6d**

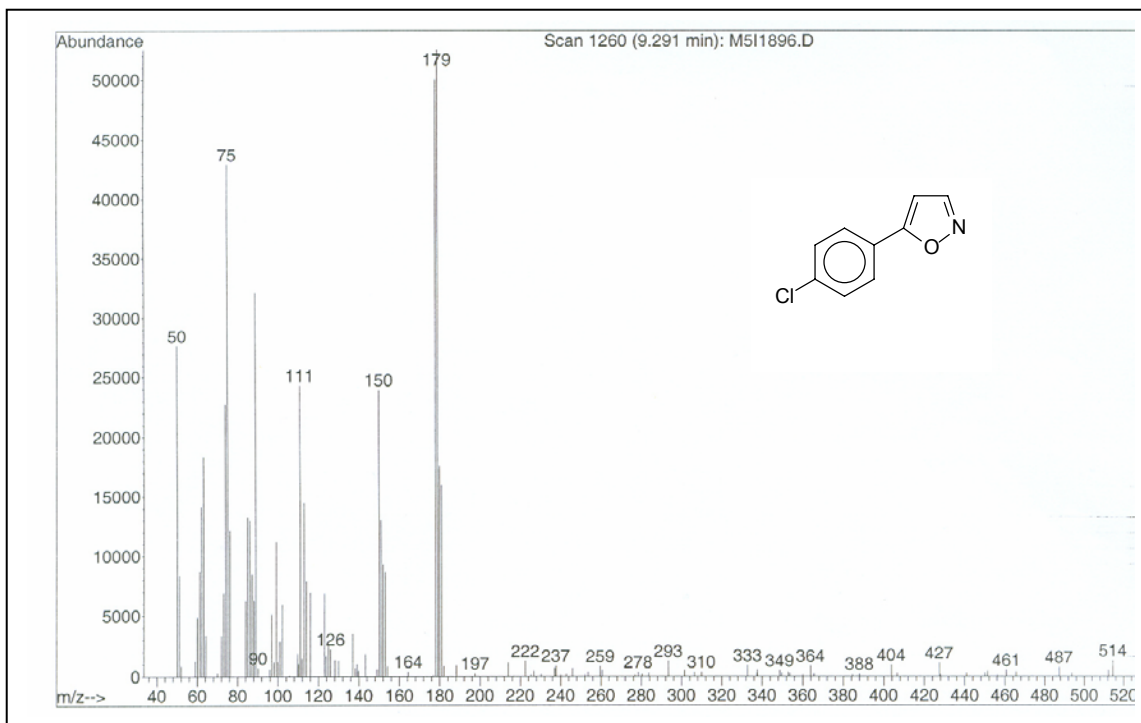


Figura 3.35. Espectro de massa do 5-(4-clorofenil)isoxazol **6e**

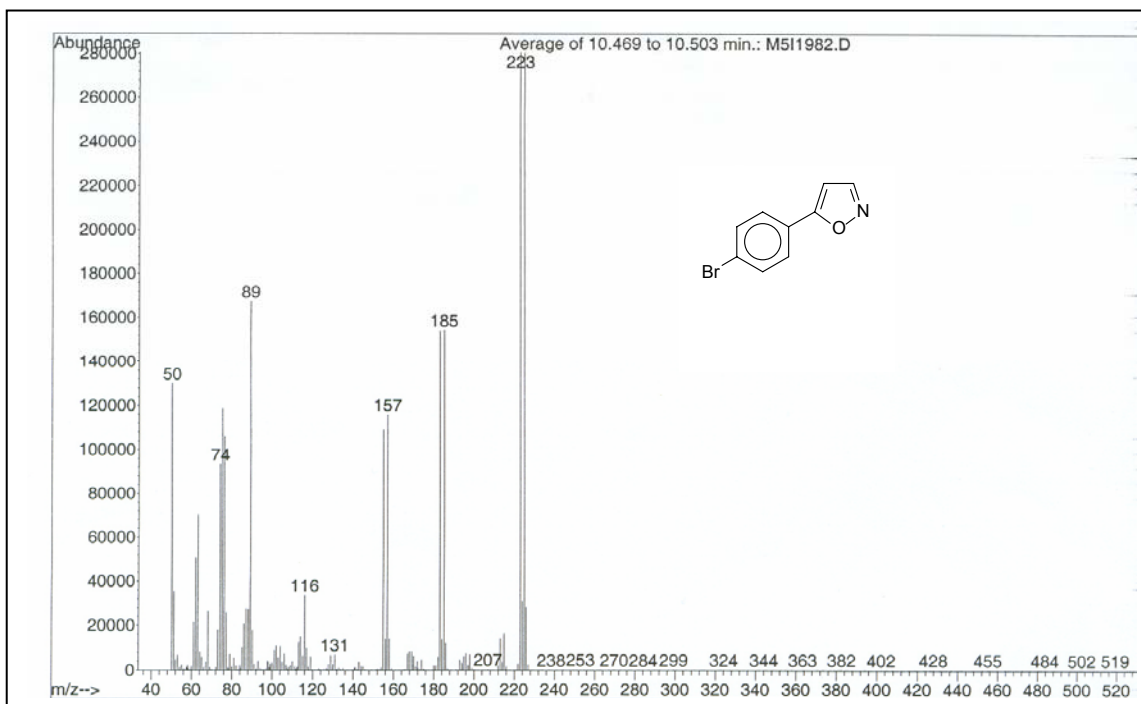


Figura 3.36. Espectro de massa do 5-(4-bromofenil)isoxazol **6f**

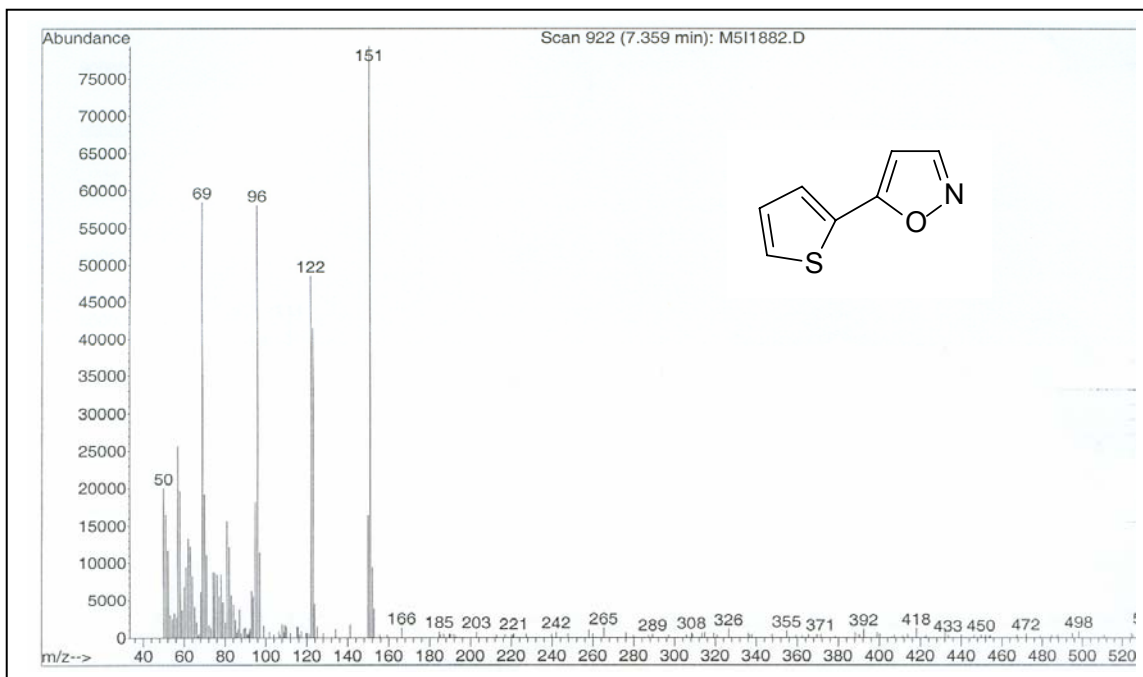


Figura 3.37. Espectro de massa do 5-(tien-2-il)isoxazol 6i

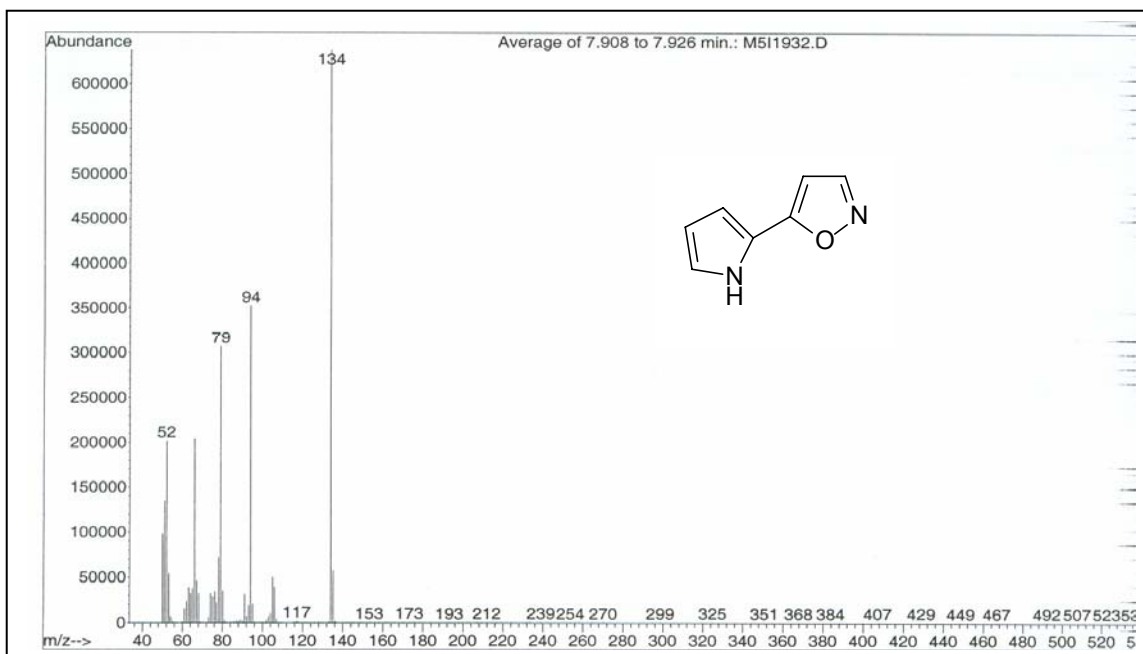
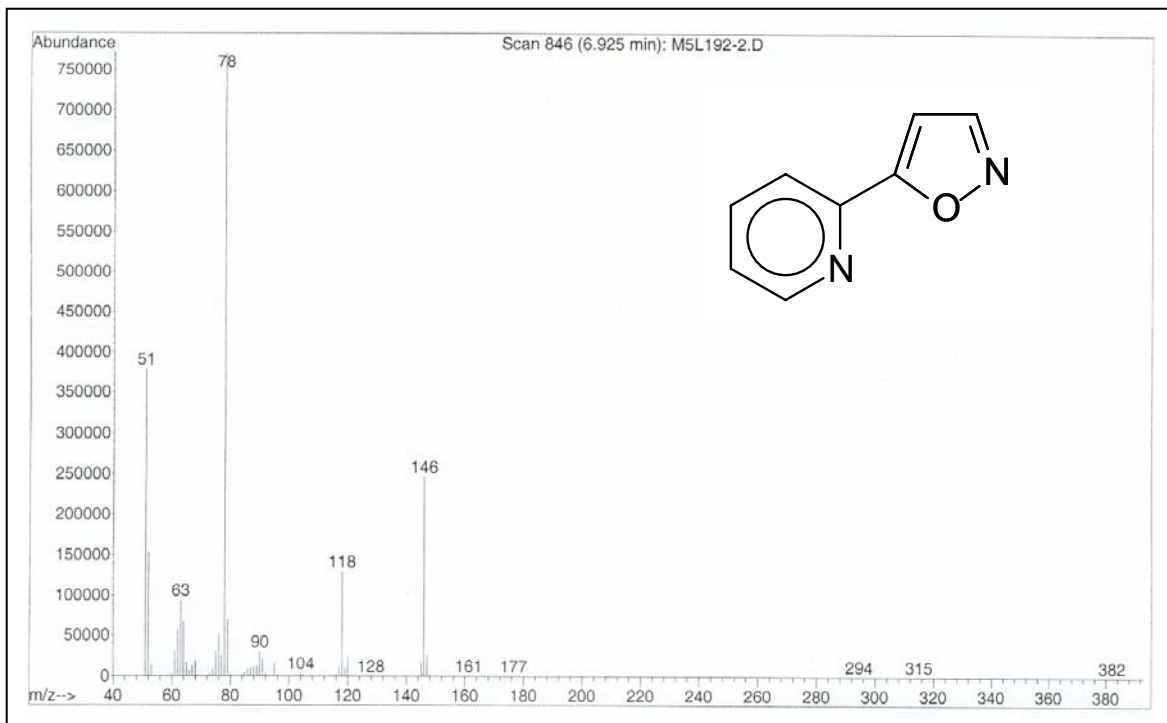


Figura 3.38. Espectro de massa do 5-(pirrol-2-il)isoxazol 6j



**Figura 3.39.** Espectro de massa do 5-(piridin-2-il)isoxazol **6k**

### **ANEXO 3**

#### **Estruturas de Raios-X dos Compostos 4l e 6e**

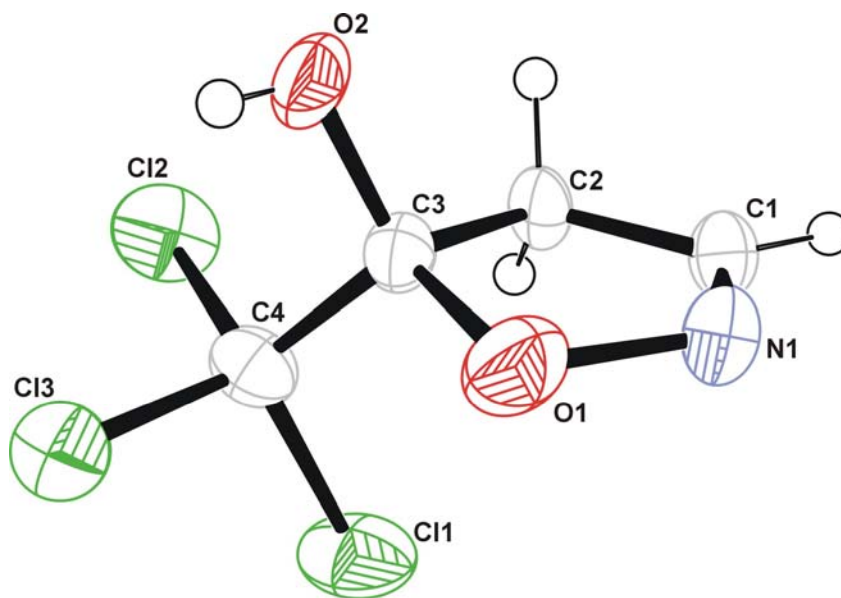


Figura 3.99. ORTEP<sup>64</sup> obtido por difração de Raios-X de monocristal do produto 4l

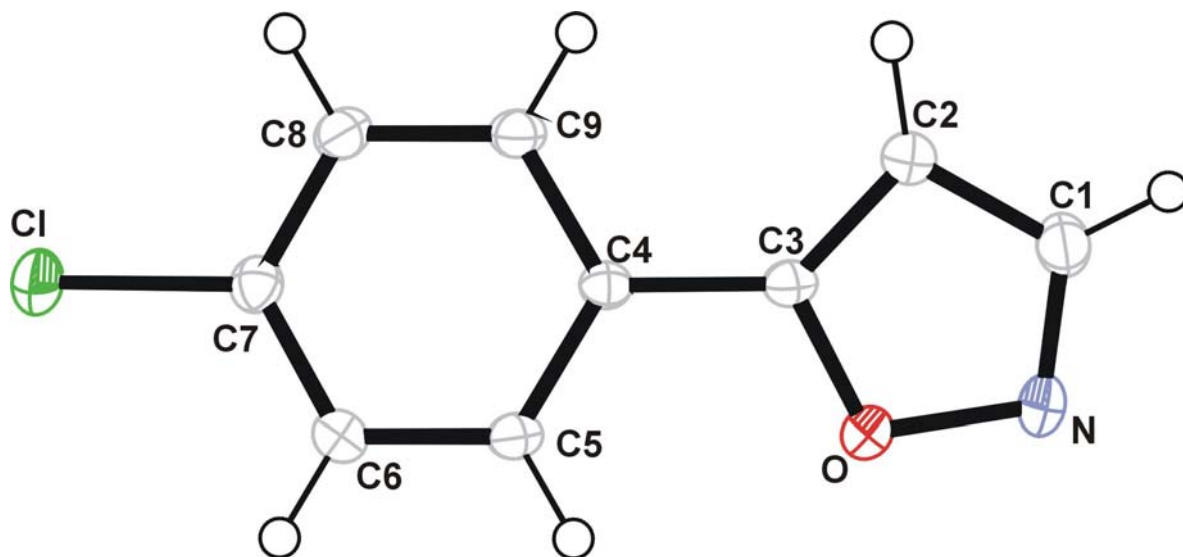


Figura 3.100. ORTEP<sup>64</sup> obtido por difração de Raios-X de monocristal do produto 6e