



Universidade de Brasília

Ana Beatriz da Silva Sampaio

**APLICAÇÃO DE FLUXO CONTÍNUO NA SÍNTESE FOTOQUÍMICA DE 3-METIL-4-
ARILMETILENO ISOXAZOL-5(4H)-ONAS POR MEIO DE REAÇÃO
MULTICOMPONENTE**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Brasília - 2022

Ana Beatriz da Silva Sampaio

**APLICAÇÃO DE FLUXO CONTÍNUO NA SÍNTESE FOTOQUÍMICA DE 3-METIL-4-
ARILMETILENO ISOXAZOL-5(4H)-ONAS POR MEIO DE REAÇÃO
MULTICOMPONENTE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Química Tecnológica pela Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Coorientador: Dr. Carlos Eduardo de Melo Salvador.

Brasília
2022

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

SS192a Sampaio, Ana Beatriz
APLICAÇÃO DE FLUXO CONTÍNUO NA SÍNTESE FOTOQUÍMICA DE 3
METIL-4-ARILMETILENO ISOXAZOL-5(4H)-ONAS POR MEIO DE REAÇÃO
MULTICOMPONENTE / Ana Beatriz Sampaio; orientador Carlos
Kleber Andrade; co-orientador Carlos Eduardo Salvador. --
Brasília, 2022.
58 p.

Monografia (Graduação - Química Tecnológica) --
Universidade de Brasília, 2022.

1. Química Orgânica. 2. Fotoquímica. 3. Fluxo contínuo. 4.
Reação Multicomponente. 5. Isoxazolonas. I. Andrade, Carlos
Kleber, orient. II. Salvador, Carlos Eduardo, co-orient.
III. Título.

Ana Beatriz da Silva Sampaio

**APLICAÇÃO DE FLUXO CONTÍNUO NA SÍNTESE FOTOQUÍMICA DE 3-METIL-4-
ARILMETILENO ISOXAZOL-5(4H)-ONAS POR MEIO DE REAÇÃO
MULTICOMPONENTE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Química Tecnológica pela Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Coorientador: Dr. Carlos Eduardo de Melo Salvador.

Trabalho aprovado. Brasília, 02 de maio de 2022.

Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade - Orientador

Instituto de Química - Universidade de Brasília

Prof.^a Dra. Aline Lima de Oliveira Paterno - Convidado 1

Instituto de Química - Universidade de Brasília

Prof.^a Dra. Talita de Almeida Fernandes Correia - Convidado 2

Instituto de Química - Universidade de Brasília

Brasília
2022

Dedico este trabalho à minha
família e à memória
de Lucas Souza

AGRADECIMENTOS

À minha família e em especial à minha mãe, Liliane Gonzaga, que sempre me deu suporte e me apoiou nesta jornada.

À Universidade de Brasília e todos os seus colaboradores por proporcionarem um ambiente de desenvolvimento pessoal e profissional.

Ao Lucas Souza (*in memorian*) por ser uma pessoa doce e iluminar o meu caminho.

Aos colegas da turma de Química pelos anos de convivência e por todas as experiências compartilhadas. Aos meus amigos Henrique Coutinho, Rayane Cardoso, Matheus Sales e Samia Sayegh por todos os almoços juntos e pelos momentos de motivação, de estudo e de diversão após um período difícil da minha vida.

Ao Gustavo Weber por todo o carinho e pela parceria e compreensão na fase final da minha formação.

Ao meu orientador, Carlos Kleber, e coorientador, Carlos Eduardo, por toda calma e sabedoria no desenvolvimento do projeto. Aos colegas do LaQMOS pela paciência e pelos ensinamentos. Ao grupo Arbocompro, em especial às professoras Laila Espindola e Lorena Albernaz e também à aluna Mônica Shigemi pelos testes biológicos desempenhados.

Aos órgãos e às agências de fomento que promovem financiamento para pesquisas científicas pela oportunidade. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

O núcleo isoxazol-5(4H)-ona é um heteropentaciclo que é encontrado em produtos naturais e tem potencial farmacológico. A sua forma enólica pode reagir com aldeídos aromáticos e, neste trabalho, foi utilizada uma reação multicomponente para dar origem a moléculas do tipo 3-metil-4-arilmetileno isoxazol-5(4H)-onas. A síntese fotoquímica foi estudada e ótimos resultados foram alcançados com uma lâmpada halógena de 150 W. Depois foi feita uma transposição para fluxo contínuo em que foi possível sintetizar cinco diferentes compostos, variando-se os grupos substituintes nos aldeídos aromáticos. Com grupos doadores de densidade eletrônica, os produtos foram obtidos com rendimentos entre 50% e 96%, mas com grupos retiradores de densidade eletrônica, os produtos esperados não foram obtidos. Três das moléculas sintetizadas foram enviadas para testes larvicidas contra o mosquito vetor *Aedes aegypti* e os resultados de mortalidade indicam que as substâncias inibiram o desenvolvimento das larvas, mostrando que os compostos sintetizados apresentam um bom potencial larvicida.

Palavras-chave: Fluxo contínuo. Fotoquímica. Fotoquímica de isoxazol-5(4H)-onas. Reação multicomponente.

ABSTRACT

The isoxazol-5(4H)-one core is a heteropentacycle that is found in natural products and has pharmacological potential. Its enol form can react with aromatic aldehydes and, in this work, a multicomponent reaction was used to give rise to 3-methyl-4-arylmethylene isoxazol-5(4H)-ones. Photochemical synthesis was studied and excellent results were achieved with a 150 W halogen lamp. Afterwards, a transposition to continuous flow was carried out, in which it was possible to synthesize five different compounds, varying the substituent groups in the aromatic aldehydes. With electron donating groups, the products were obtained with yields between 50% and 96%, but with electron withdrawing groups, the expected products were not obtained. Three of the synthesized molecules were sent for larvicidal tests against the mosquito vector *Aedes aegypti* and the mortality results indicate that the substances inhibited the development of larvae, showing that the synthesized compounds have a good larvicidal potential.

Keywords: Continuous flow. Photochemistry. Photochemistry of isoxazol-5(4H)-ones. Multicomponent reaction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01-	Formas tautoméricas da isoxazol-5(4H)-ona.....	13
Figura 02-	Exemplos de moléculas bioativas com fragmento de isoxazol-5(4H)-ona.....	14
Figura 03-	Fungicidas derivados de isoxazolona.....	15
Figura 04-	Derivados de isoxazol-5(4H)-onas de interesse na Síntese Orgânica.....	16
Figura 05-	Comparação entre síntese linear e reação multicomponente.....	19
Figura 06-	Esquema de fluxo contínuo com as zonas padrão em um arranjo com dois feeds.....	20
Figura 07-	Câmara fotoquímica.....	26
Figura 08-	Espectros unidimensionais e bidimensionais (600 MHz, CDCl ₃) do composto 3-metil-4-(3,4-dimetóxfenil)metileno-isoxazol-5(4H)-ona.....	31
Figura 09-	Lâmpadas utilizadas nesse estudo.....	34
Figura 10-	<i>Set-up</i> do fluxo contínuo.....	36
Figura 11-	Reator de fluxo contínuo.....	36
Figura 12-	Entrada e saída do reator fotoquímico durante a síntese de 1	37
Figura 13-	Mortalidade das larvas por tempo de exposição.....	41
Figura 14-	Entrada 1 da Tabela 04.....	49
Figura 15-	Entrada 2 da Tabela 04.....	50
Figura 16-	Entrada 3 da Tabela 04.....	50
Figura 17-	Entrada 4 da Tabela 04.....	51
Figura 18-	Entrada 5 da Tabela 04.....	52
Figura 19-	Espectro de RMN 1H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 3-metil-4-(3,4-dimetoxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona.....	53
Figura 20-	Espectro de RMN 13C (151 MHz, CDCl ₃) do composto 3-metil-4-(3,4-dimetoxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona.....	53
Figura 21-	Espectro de RMN 1H (600 MHz, DMSO-d ₆) do composto 3-metil-4-(4-hidróxi-3-metoxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona.....	54
Figura 22-	Espectro de RMN 13C (151 MHz, DMSO-d ₆) do composto 3-metil-4-(4-hidróxi-3-metoxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona.....	54

Figura 23-	Espectro de RMN 1H (600 MHz, DMSO-d6) do composto 3-metil-4-(4-hidroxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona.....	55
Figura 24-	Espectro de RMN 13C (151 MHz, DMSO-d6) do composto 3-metil-4-(4-hidroxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona.....	55
Figura 25-	Espectro de RMN 1H (600 MHz, DMSO-d6) do composto 3-metil-4-(3,4-metilenodioxifenil)metileno-isoxazol-5(4H)-ona.....	56
Figura 26-	Espectro de RMN 1H (600 MHz, DMSO-d6) do composto 3-metil-4-(3-indol)metileno-isoxazol-5(4H)-ona.....	56
Figura 27-	Espectro de RMN 13C (151 MHz, DMSO-d6) do composto 3-metil-4-(3-indol)metileno-isoxazol-5(4H)-ona.....	57

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 01-	Síntese de isoxazolonas e isoxazóis.....	13
Esquema 02-	Condensação de Knoevenagel.....	14
Esquema 03-	Proposta mecanística da reação sob catálise ácida em refluxo	17
Esquema 04-	Proposta mecanística para a síntese fotoquímica de 3-metil-4-arilmetileno isoxazol-5(4H)-onas.....	22
Esquema 05-	Proposta mecanística de condensação Knoevenagel induzida por luz visível.....	23
Esquema 06-	Método utilizado.....	26
Esquema 07-	Esquema geral da configuração em fluxo contínuo.....	28
Esquema 08-	Síntese em micro-ondas.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 01-	Exemplos de metodologias para a síntese de isoxazolonas.....	18
Tabela 02-	Efeito do solvente, síntese em micro-ondas.....	34
Tabela 03-	Condições experimentais testadas.....	35
Tabela 04-	Escopo da reação multicomponente em fluxo contínuo sob luz...	38
Tabela 05-	Obtenção da EC ₅₀ e dados estatísticos.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	Correlated Spectroscopy
FEP	Fluorinated ethylene-propylene
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC	High performance liquid chromatography
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy
MO	Micro-ondas
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNCDD	Programa Nacional de Controle da Dengue
RMC	Reação Multicomponente
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SAR	Structure-Activity relationships
t.a.	Temperatura Ambiente
TMS	Tetrametilsilano

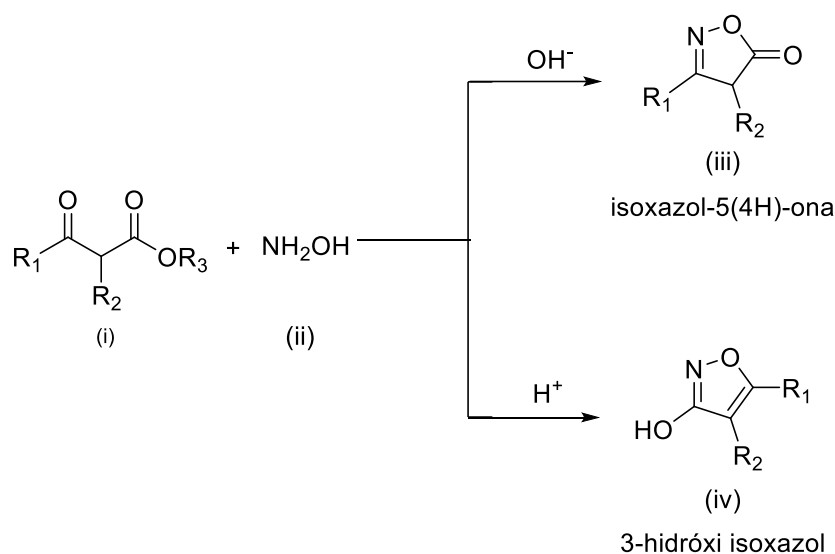
SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Atividade Biológica	14
1.2	Aplicações em Síntese Orgânica	16
1.3	Síntese de 3-metil-4-arilmetileno isoxazol-5(4H)-onas	17
1.4	Síntese fotoquímica de 3-metil-4-arilmetileno isoxazol-5(4H)-onas	21
2	OBJETIVOS	24
3	METODOLOGIAS	25
3.1	Materiais e equipamentos	25
3.2	Metodologia A: síntese em micro-ondas	26
3.3	Metodologia B: síntese fotoquímica em batelada	26
3.4	Metodologia C: sob regime de Fluxo Contínuo	27
3.5	Teste larvicida contra <i>Aedes aegypti</i>	28
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	30
4.1	Condições Experimentais	33
4.2	Escopo	37
4.3	Investigação de efeito larvicida sobre <i>Aedes aegypti</i>	39
5	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	43
	REFERÊNCIAS	44
	APÊNDICE A	49
	APÊNDICE B	53

1 INTRODUÇÃO

As isoxazolonas pertencem à classe de heteropentaciclos, que são moléculas com grande versatilidade e duradouro interesse de investigação. Em especial, as isoxazol-5(4H)-onas (iii) (Esquema 01) foram descritas há bastante tempo como produtos da reação de β -cetoésteres (i) com hidroxilamina (ii) (HANTZSCH, 1891).

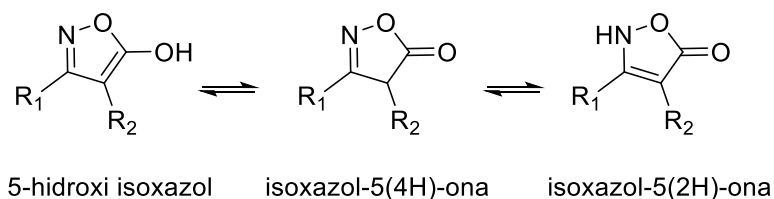
Esquema 01- Síntese de isoxazolonas e isoxazóis.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Dessa mesma reação em diferentes condições foi descrito outro possível isômero posicional como produto, o 3-hidroxi isoxazol (iv) (BATRA *et al.*, 1990), que foi obtido sob acidificação rápida. Mas em condições alcalinas, na maioria dos casos, há a formação preferencial das espécies: 5-hidróxi-isoxazol, isoxazol-5(4H)-ona e isoxazol-5(2H)-ona, que são tautômeros entre si e correspondem respectivamente às formas tipo enol, tipo imina e tipo enamina, ou ainda, às formas OH-, CH- e NH- (BOULTON e KATRITZKY, 1961; SILVA *et al.*, 2018)(Figura 01).

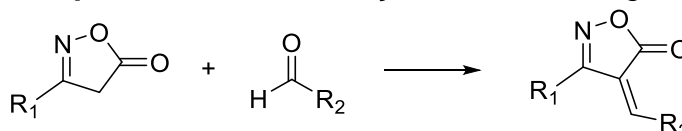
Figura 01- Formas tautoméricas da isoxazol-5(4H)-ona.



Fonte: Adaptado de SILVA *et al.*, 2018.

Considerando que as isoxazol-5-onas têm pK_a 4-6 em água (BOULTON e KATRITZKY, 1961) e que o ânion aromático subsequente da perda de próton é estabilizado, essa desprotonação pode ser feita por bases fracas e a espécie aniônica pode agir como nucleófilo em uma condensação de Knoevenagel com aldeídos (Esquema 02) (SILVA *et al.*, 2018).

Esquema 02- Condensação de Knoevenagel.

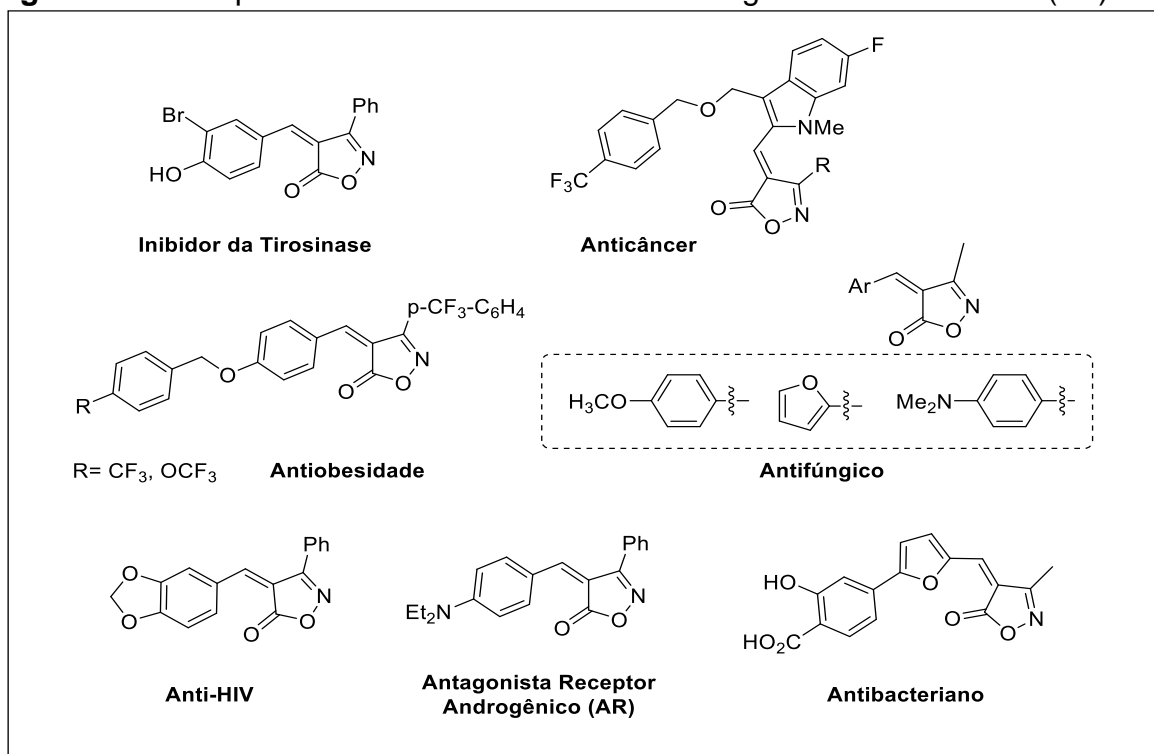


Fonte: Elaborado pelo autor.

1.1 Atividade Biológica

O núcleo isoxazol-5(4H)-ona apresenta um elevado valor agregado. Esse tipo de heterociclo pode ser encontrado em produtos naturais, farmacêuticos, agroquímicos e candidatos a drogas. Na Figura 02, são ilustradas moléculas dessa classe com estruturas bioativas (REIHANI e KIYANI, 2021).

Figura 02- Exemplos de moléculas bioativas com fragmento de isoxazol-5(4H)-ona.

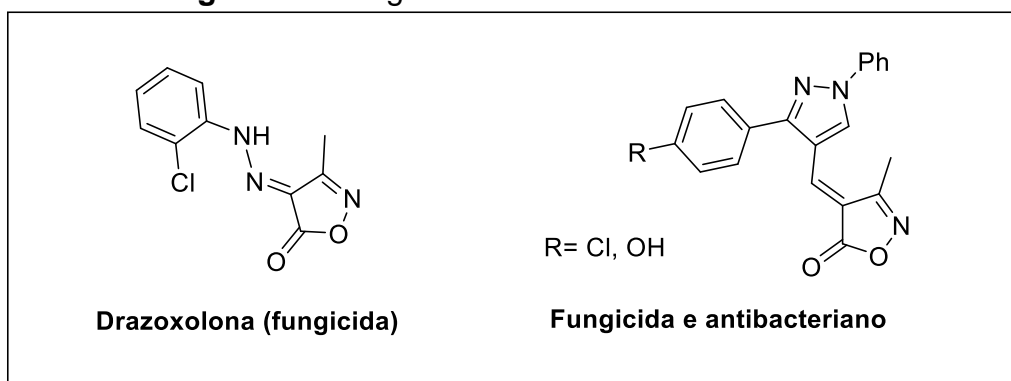


Fonte: Adaptado de REIHANI e KIYANI, 2021.

Além desses, são conhecidos outros compostos com atividade biológica, tais como inibidor proteico (DEMERS *et al.*, 1994), agente antibacteriano (FEROUANI *et al.*, 2018) e antagonistas de andrógenos (ISHIOKA *et al.*, 2003). Esses heterociclos têm potencial para agir também como imunossupressores, anti-inflamatórios e de apresentar atividade hipoglicêmica (SAIKH, DAS e GHOSH, 2013).

Segundo Oliveira (2018, p. 28), quando comercializadas sob forma de agroquímicos, essas moléculas apresentam ação fungicida e inseticida. Um exemplo popular é a Drazoxolona (SÁNCHEZ, 1975, p. 62), cuja estrutura molecular pode ser vista na Figura 03 juntamente com outro composto fungicida e antibacteriano.

Figura 03- Fungicidas derivados de isoxazolona.



Fonte: Elaborado pelo autor.

No Brasil, o mosquito *Aedes aegypti* encontrou condições favoráveis ao seu desenvolvimento (BRASIL, 2009) e hoje causa problemas de saúde pública e dissemina doenças como dengue, zika e chikungunya. O Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) promove o combate ao mosquito vetor de doenças e uma das ações desse programa é a avaliação periódica da efetividade dos larvicidas e adulticidas utilizados (BRASIL, 2009).

Para avaliar a atividade de moléculas com potencial inseticida frente ao *Aedes aegypti*, são feitos testes segundo recomendações internacionais da Organização Mundial da Saúde (OMS) que medem a taxa de mortalidade do mosquito em diferentes fases de desenvolvimento quando há contato com o composto estudado.

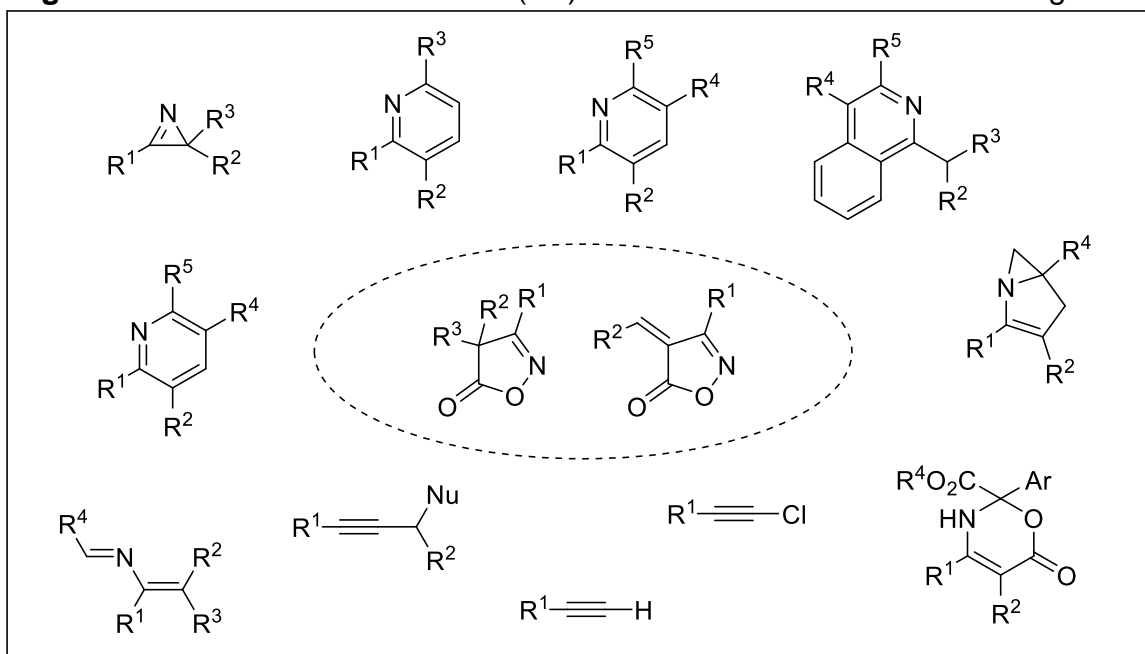
Na descoberta de novas drogas, é feito um estudo que avalia a relação entre a estrutura química da molécula e sua atividade ou resposta biológica. Para o caso de pesticidas, também cabe esse tipo de investigação conhecido como SAR, do inglês

Structure–activity relationships (BARBOSA *et al.*, 2012). Nesse cenário, cabem muitos estudos a respeito da ação pesticida e inseticida de derivados de isoxazol-5(4H)-onas.

1.2 Aplicações em Síntese Orgânica

Além das atividades biológicas, as isoxazol-5(4H)-onas também se apresentam como versáteis blocos de construção em Síntese Orgânica e podem ser transformadas em diferentes moléculas funcionalizadas (Figura 04).

Figura 04- Derivados de isoxazol-5(4H)-onas de interesse na Síntese Orgânica.



Fonte: SILVA *et al.*, 2018

Para as estratégias de alquilação, além da condensação de Knoevenagel com β -cetoésteres formando isoxazol-5(4H)-onas-3,4-dissubstituídas, há metodologias de adição conjugada assimétrica catalisadas por metais. Já na síntese de alcinos, por pirólise a vácuo flash, é possível obter alcinos terminais e, por clivagem nitrosativa, alcinos internos. Ademais, também são feitas reações de anelação (SILVA *et al.*, 2018).

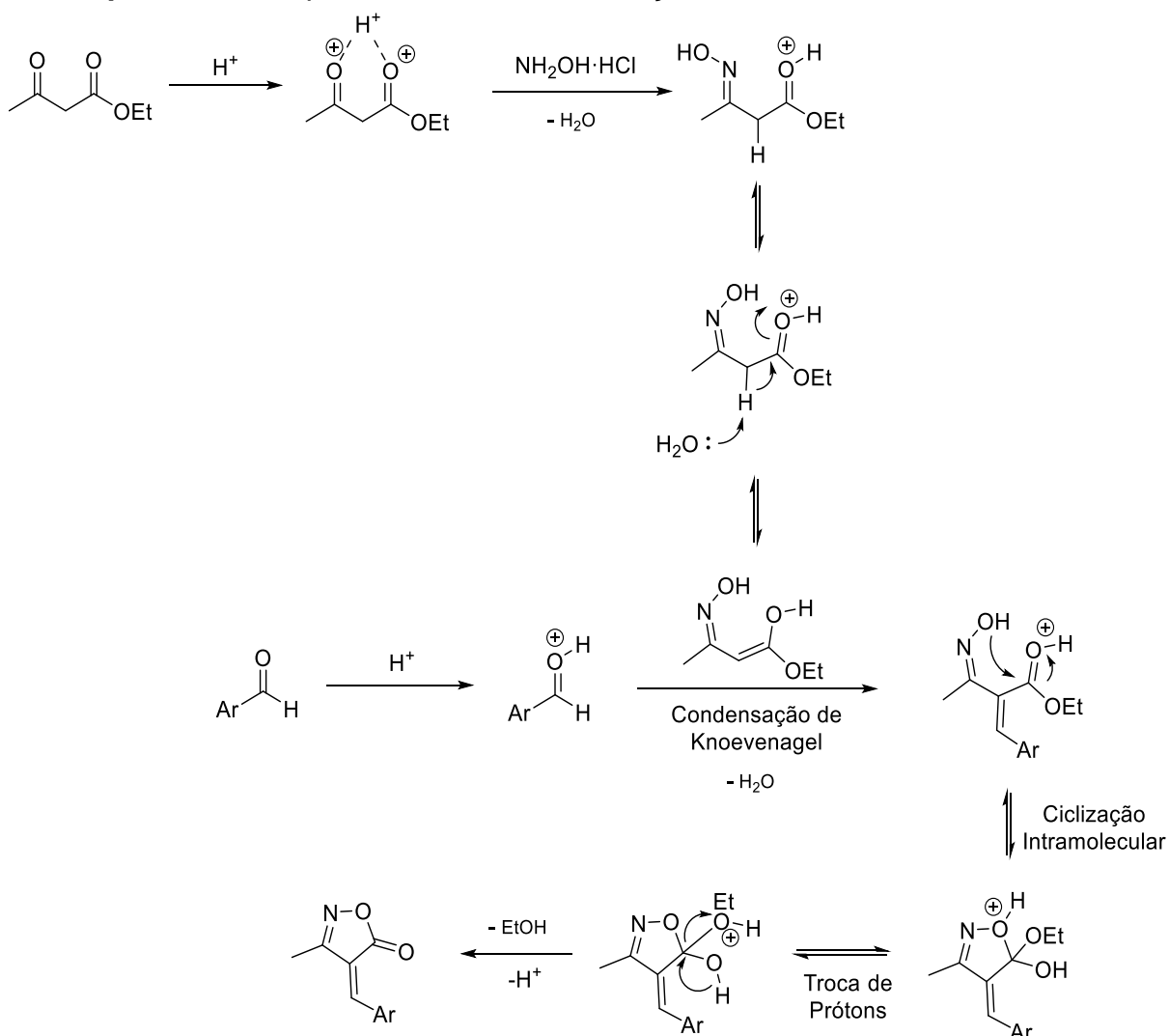
Logo, ao tratar das isoxazolonas 3,4-dissubstituídas, depara-se com um leque possibilidades sendo elas novas formas de sintetizar compostos com atividades biológicas conhecidas, utilizando uma metodologia mais verde e que esteja otimizada,

ou mesmo partir desse tipo de molécula como forma de chegar a outros grupos funcionais desejados.

1.3 Síntese de 3-metil-4-arilmetileno isoxazol-5(4H)-onas

Segundo Saikh, Das e Ghosh (2013), o procedimento usual na síntese das moléculas da classe das 3-metil-4-arilmetileno isoxazol-5(4H)-onas passa por duas etapas sucessivas. O mecanismo proposto para a reação quando utilizado um ácido de Lewis é visto no Esquema 03.

Esquema 03- Proposta mecanística da reação sob catálise ácida em refluxo.



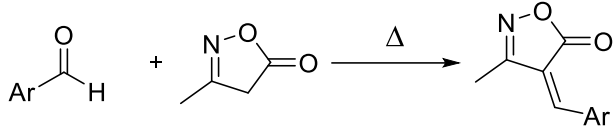
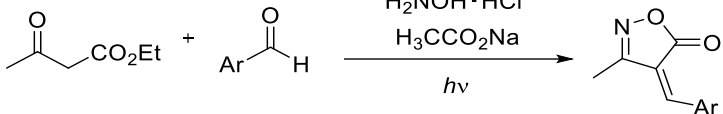
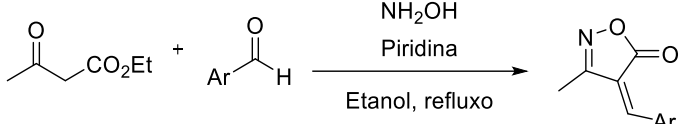
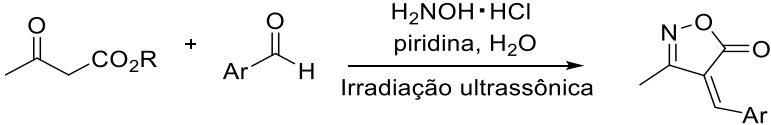
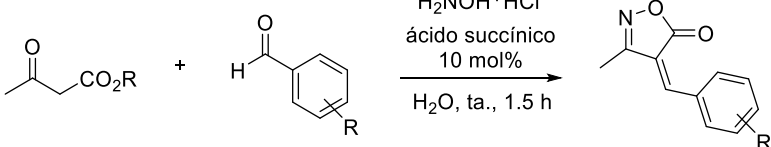
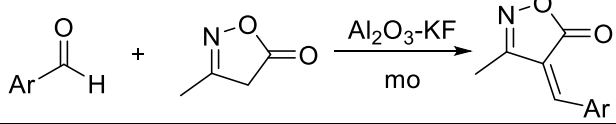
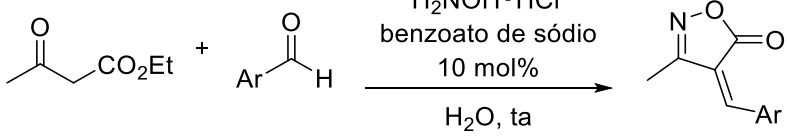
Fonte: Adaptado de GHOGARE, PATANKAR-JAIN e MOMIN, 2020.

Os passos observados se resumem à formação da espécie oxima seguida do fechamento intramolecular do heterociclo (COCHERA *et al.*, 1976) e à condensação

de Knoevenagel entre a 3-metil-isoxazol-5(4H)-ona formada e um aldeído aromático (VILLEMIN e GARRIGUES, 1993).

Há uma vasta revisão bibliográfica sobre síntese de isoxazolonas 3,4-dissubstituídas, evidenciando assim sua importância (Tabela 01).

Tabela 01- Exemplos de metodologias para a síntese de isoxazolonas.

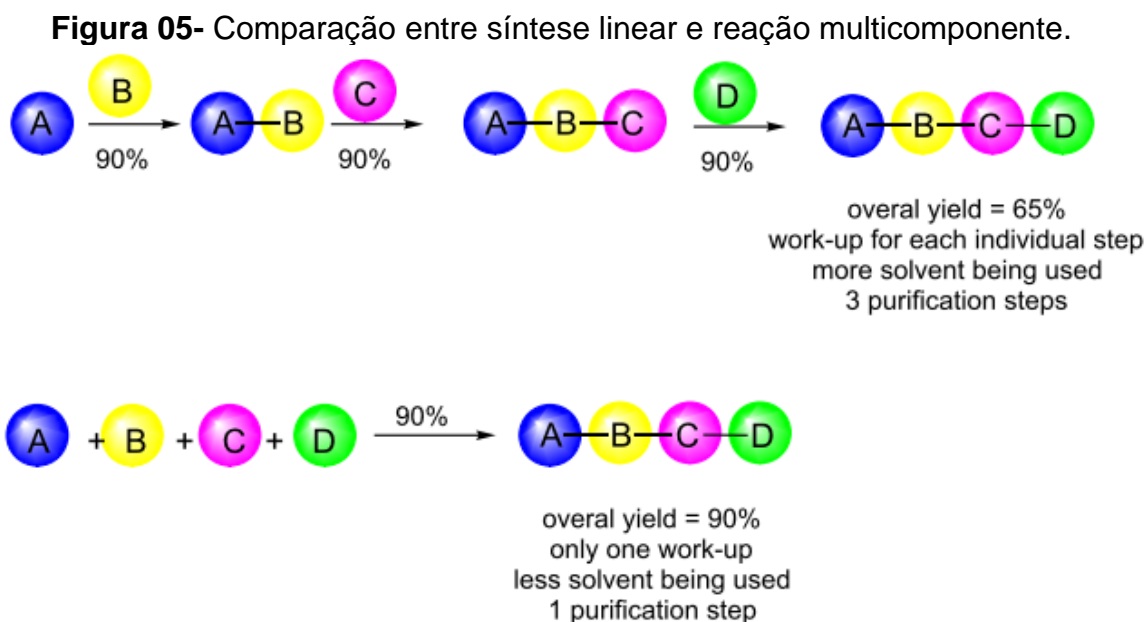
Metodologia	Condições Experimentais	Referências
Aquecimento		ZHANG <i>et al.</i> , 2008a
Fotoativação		SAIKH, DAS e GHOSH, 2013
Refluxo em meio básico		ZHANG <i>et al.</i> , 2008b
Irradiação ultrassônica		CHENG <i>et al.</i> , 2009
Catálise por ácido succínico		GHOGARE, PATANKARE e MOMIN, 2020
Catálise por KF em alumina		VILLEMIN e GARRIGUES, 1993
Catálise por benzoato de sódio		LIU e ZHANG, 2011

Fonte: Elaborado pelo autor.

Dentre as metodologias descritas na literatura, destaca-se o uso de Reações Multicomponentes (RMC), que são reações com três ou mais reagentes que se combinam de forma *one-pot* e originam um produto final que contém todos ou a maior parte dos átomos dos componentes iniciais (ROGERIO *et al.*, 2016). Essa metodologia tem aplicações práticas em Síntese Orgânica e é uma ferramenta na

síntese de produtos naturais e moléculas complexas (MIRONOV, 2010). Uma variedade de estruturas podem ser produzidas, como por exemplo, compostos heterociclos, tais como as moléculas 3-metil-4-arilmetileno isoxazol-5(4H)-onas.

A Figura 05 ilustra a diferença entre dois tipos de abordagem, uma via linear e uma via convergente, respectivamente.



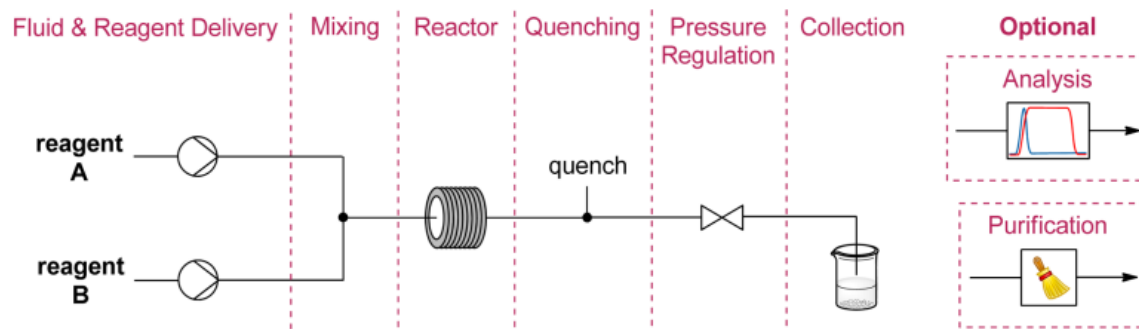
Fonte: BARRETO e ANDRADE, 2019.

(Tradução Livre- Acima: rendimento global de 65%, work-up para cada etapa individual, mais solvente sendo usado e 3 etapas de purificação. Abaixo: rendimento global de 90%, somente um work-up, menos solvente sendo usado e 1 etapa de purificação.)

As vantagens da RMC frente à síntese de várias etapas incluem menor geração de resíduos e facilidade operacional com menos processos de purificação. Geralmente, asseguram um maior rendimento global para a reação, já que não há necessidade de isolar intermediários (ROGERIO *et al.*, 2016).

Como geralmente as RMCs não têm muitos estágios até chegar à molécula alvo, esse tipo de síntese se torna passível de automatização (MIRONOV, 2010, p. 2629). É uma forma de automatização diz respeito à reação conduzida em equipamento de fluxo contínuo. Um esquema de um arranjo de reação em fluxo contínuo com dois *feeds* pode ser visto na Figura 06 abaixo.

Figura 06- Esquema de fluxo contínuo com as zonas padrão em um arranjo com dois feeds.



Fonte: Adaptado de PLUTSCHACK *et al.*, 2017.

(Tradução Livre- Reagentes A e B, entrada de reagentes, mistura, reator, interrupção, regulador de pressão, coleta, opcionais, análise e purificação.)

A síntese em fluxo contínuo é uma prática consolidada pela indústria para a produção em larga escala e, em escala laboratorial, essa tecnologia é empregada como forma de obter maior controle sobre parâmetros como temperatura, pressão e serve também para otimizar reações conduzidas em batelada (PLUTSCHACK *et al.*, 2017).

Dentre os benefícios desse processo na Síntese Orgânica em comparação à batelada, há a melhor transferência de calor e massa nos microrreatores. Geralmente, as melhorias relativas à transposição podem ser explicadas por esses fatores associados aos fenômenos de transporte (ROSSETTI, 2016). Além da segurança atribuída, o processo tem um caráter sustentável por não promover gastos excessivos de solvente, por exemplo.

Idealmente, todo o planejamento de uma síntese deve levar em consideração os princípios da Química Verde para que a reação tenha um caráter ecoamigável, desde a escolha dos reagentes e solventes até o isolamento e a purificação do produto, evitando ao máximo desperdícios e o uso de substâncias altamente tóxicas (ANDRADE e DAR, 2016).

Processos em plataformas de fluxo desempenham um papel importante na química fina e no desenvolvimento de novos medicamentos, considerando práticas sustentáveis. Há extensos registros bibliográficos de síntese de heterociclos sob regime de fluxo contínuo com diferentes estratégias, dentre elas é possível citar as reações fotoquímicas (RANDÃO, PINEIRO e PINHO E MELO, 2019).

1.4 Síntese fotoquímica de 3-metil-4-arilmetileno isoxazol-5(4H)-onas

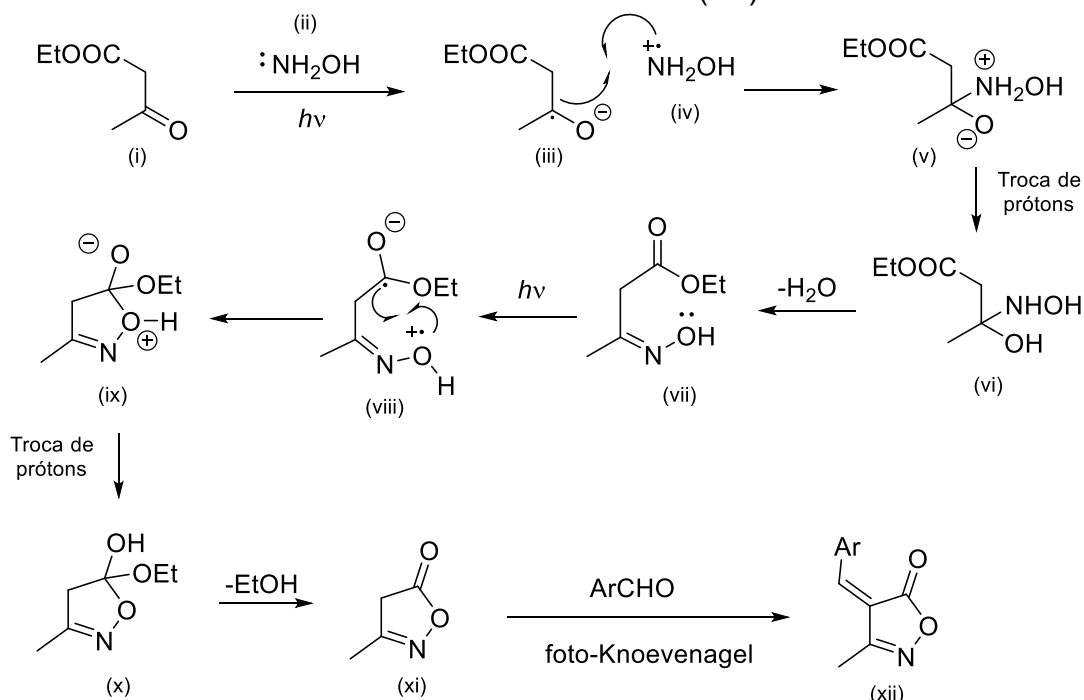
Estudos recentes vêm abordando metodologias nas quais reações multicomponentes são submetidas a uma fonte de luz visível que induz a reação (GHOSH *et al.*, 2013; PAL e SARKAR, 2014). Presume-se que intermediários radicais são formados no meio reacional com transferência única de elétron, do inglês *Single Electron Transfer* ou SET, por meio de oxidorredução.

Vale destacar que existe a reação radicalar que se propaga em cadeia, mas também a que não se propaga em cadeia. Na primeira, tradicionalmente conhecida pelas aplicações na fabricação de plásticos (GEHLEN *et al.*, 1998), a iniciação por fotoindução gera espécies radicalares bastante reativas que mesmo em quantidades catalíticas se propagam com cinética de cadeia, dando origem a mais radicais que reagem entre si até a terminação. Já na segunda, a cada radical gerado há a formação de uma única molécula como produto e sem a propagação cinética em cadeia, logo a reação cessa ao interromper o fornecimento de energia para a formação desses radicais (ISENMANN, 2018, p. 105).

Os reagentes de partida da síntese proposta apresentam grupos cromóforos típicos, principalmente carbonilas. Assim, um estímulo de radiação UV-B com comprimento de onda entre 280 e 320 nm é suficiente para promover a quebra homolítica de ligações e a formação de radicais no meio para dar origem ao produto 3-metil-4-arilmetileno isoxazol-5(4H)-ona.

Na síntese da molécula alvo desse trabalho, duas referências podem ser citadas, Saikh, Das e Ghosh (2013), que utilizaram uma lâmpada de tungstênio de alta potência, que emite na região do visível (Esquema 04), e Gadkari *et al.* (2020), que com uma lente de concentração de radiação solar alcançaram excelentes resultados nessa síntese.

Esquema 04- Proposta mecanística para a síntese fotoquímica de 3-metil-4-arilmetileno isoxazol-5(4H)-onas.



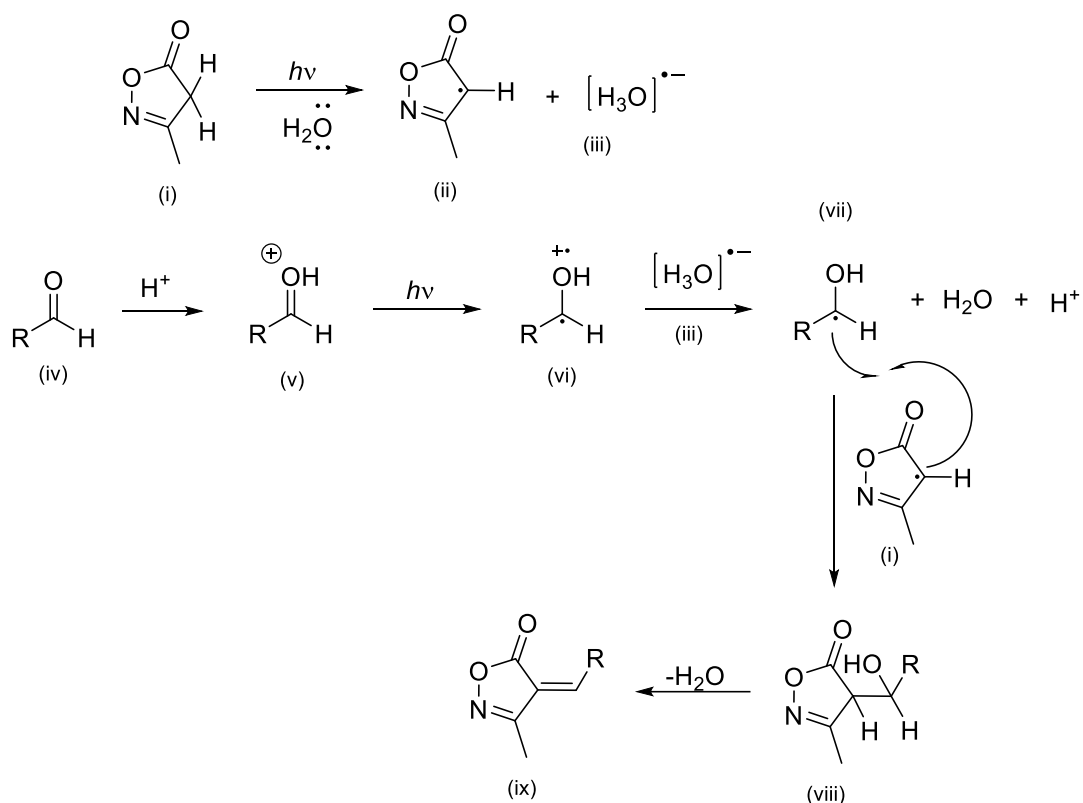
Fonte: Adaptado de SAIKH, DAS e GHOSH, 2013, p. 4681.

É proposto que, sob a incidência de luz, a reação seja iniciada por uma transferência de elétron da hidroxilamina (ii) para o grupo carbonila do acetoacetato de etila (i), ou seja, respectivamente o nitrogênio se oxida e a carbonila do cetoéster é reduzida (SAIKH, DAS e GHOSH, 2013, p. 4680).

Seriam formados um ânion radical (iii) e um cátion radical (iv) que são espécies reativas e pouco estáveis que reagem entre si rapidamente dando origem à espécie iônica da oxima (v), que é neutralizada por troca de prótons (vi). Depois, a isoxazolona (xi) seria formada por fotolactonização, onde novamente haveria uma promoção de elétron com a oxidação do oxigênio da oxima e redução do oxigênio da carbonila (vii), formando ânion radical e cátion radical que reagem de forma intramolecular (ix). Em seguida, a condensação com o aldeído ocorreria via uma foto-Knoevenagel, sem maiores aprofundamentos nessa parte.

Pal e Sarkar (2014) discutem sobre a condensação de Knoevenagel induzida por luz visível e a partir desse estudo foi feita uma proposta mecanística que pode ser adaptada para a síntese da 3-metil-4-arilmetileno isoxazol-5(4H)-onas (Esquema 05).

Esquema 05- Proposta mecanística de condensação Knoevenagel induzida por luz visível.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Especula-se que a reação poderia começar pela quebra homolítica da ligação C-H na presença de luz para produzir um radical transitório (ii). O aldeído ativado por protonação recebe uma transferência de elétron para produzir um radical (vi), que reage com o radical (ii) para formar o produto de condensação (viii), em seguida elimina-se água para formar o composto final (ix).

2 OBJETIVOS

O trabalho teve como principal objetivo sintetizar e caracterizar 3-metil-4-arilmetileno-isoxazol-5(4H)-onas via reação fotoquímica e multicomponente.

Primeiro, tem-se como objetivo a preparação em batelada com aquecimento para estudo de solvente para que em seguida seja feita a otimização de condições experimentais e transposição das condições investigadas para o regime de fluxo contínuo.

Por último, objetiva-se a realização de testes biológicos contra a larva do mosquito *Aedes aegypti*.

3 METODOLOGIAS

3.1 Materiais e equipamentos

O acetoacetato de etila foi purificado por destilação e os demais reagentes de fontes comerciais foram utilizados sem tratamento prévio.

Para cromatografia em camada delgada (CCD), foram utilizadas placas de cromatofolhas de alumínio revestidas com sílica gel e após eluição foram reveladas em luz ultravioleta ou em solução 10% de ácido fosfomolibdico em etanol.

Nos casos em que foi preciso purificação por cromatografia de adsorção em coluna, a fase estacionária foi sílica gel (70-230 mesh) e a fase móvel está descrita individualmente no Apêndice A.

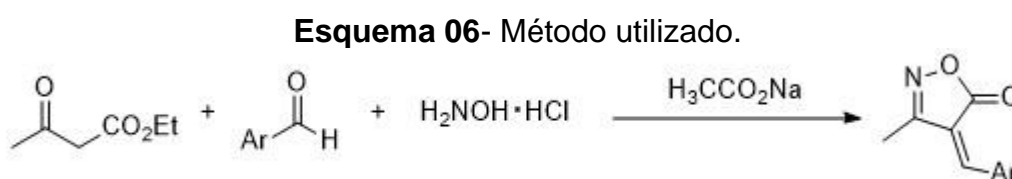
A aquisição de espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foi feita no aparelho Bruker Avance 600 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) foram reportados em partes por milhão (ppm) e tiveram o TMS (0,00 ppm para o RMN de ^1H) como referência interna. Nos espectros de RMN de ^1H , os dados espectroscópicos estão organizados de acordo com a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios) e as abreviações das multiplicidades das bandas de absorção são indicadas segundo a convenção por: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quadruplete), m (multiplete) e dd (duplo-duplete).

As reações assistidas por micro-ondas foram conduzidas em um reator de micro-ondas (*Discover*, CEM Co.), com sensor de infravermelho e utilizando compressor SCHULZ CSA 6,5 *Silent*.

Para as reações sob regime de fluxo contínuo foram utilizadas bombas de seringas, uma bomba de HPLC e uma bomba *Vapour Tec*, reguladores de pressão, reatores tubulares FPE e injetores *Asia Flow Chemistry modules*, *Syrris*. A construção do reator fotoquímico está descrita no trabalho “Estudo de Reações fotoquímicas em fluxo contínuo – Desenvolvimento de um reator fotoquímico para utilização em reações de fluxo contínuo: síntese de β - iodo vinilsulfonas” (KAS, 2021).

3.2 Metodologia A: síntese em micro-ondas

Uma mistura de quantidades equivalentes (1,0 mmol) de acetoacetato de etila (0,127 mL), cloridrato de hidroxilamina (69,5 mg), 3,4-dimetóxi-benzaldeído (166,2 mg) e acetato de sódio (82,0 mg) (Esquema 06) foi solubilizada em diversos solventes (2 mL) (Tabela 02) e então levada ao micro-ondas a uma temperatura de 120 °C por 10 minutos em um tubo selado.

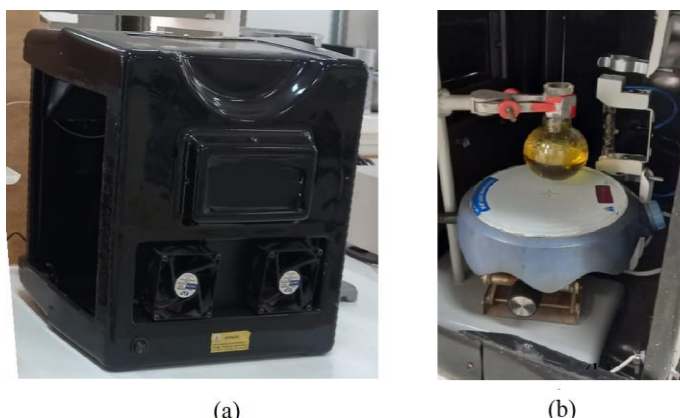


A solução final foi resfriada em banho de gelo e o precipitado foi filtrado a vácuo com água gelada. O produto foi isolado como um sólido cristalino amarelo sem maiores necessidades de purificação.

3.3 Metodologia B: síntese fotoquímica em batelada

Foi construída uma câmara escura para investigação de reações fotoquímicas (KAS, 2021) (Figura 07). Nela constava um sistema elétrico para ligar as lâmpadas em seu interior e um sistema de exaustão, *cooler*, que fazia o ar circular por ela e diminuía os efeitos de aquecimento em seu interior.

Figura 07- Câmara fotoquímica.



Fonte: Elaborado pelo autor. Nota- (a) vista externa e (b) vista do arranjo interno.

Dentro desse arranjo, foram colocados uma placa agitadora e um suporte para balão. Todos os reagentes eram então colocados dentro do balão com agitação e a temperatura da solução era aferida.

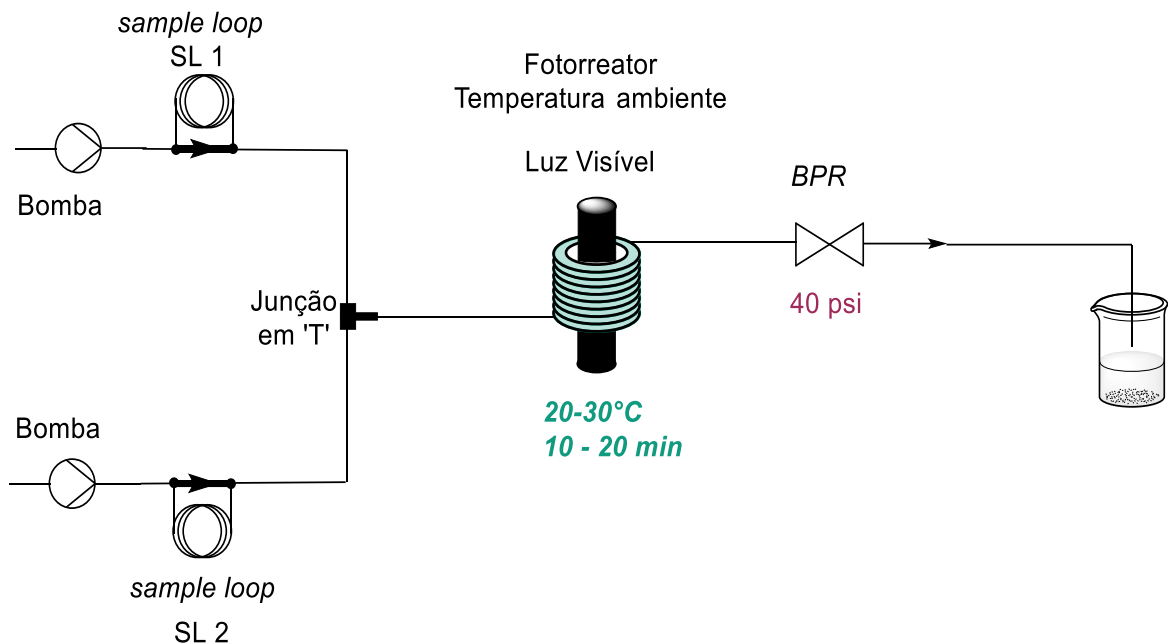
3.4 Metodologia C: sob regime de Fluxo Contínuo

Foram preparadas duas soluções, uma com hidroxilamina (69,5 mg; 1,0 mmol), acetato de sódio (82,0 mg; 1,0 mmol) e acetoacetato de etila (0,127 mL; 1,0 mmol), que em um balão era solubilizada em 0,5 mL de água destilada e 1,0 mL de etanol comercial, e a outra com aldeídos aromáticos, que foram solubilizados em 1,5 mL de etanol comercial. A concentração de cada reagente foi de aproximadamente 0,67 mol/L em um volume de 1,5 mL.

Em uma plataforma de fluxo contínuo (Esquema 07), 1,5 mL da primeira solução e 1,5 mL da segunda solução foram bombeados em direção à junção em formato de T a um mesmo fluxo que variou conforme o aldeído empregado (vide Apêndice A). Para melhor controle da operação, as soluções foram acondicionadas em dois reservatórios tubulares separados, *sample loops*, (SL1 e SL2, respectivamente) de PFA, com capacidade de 1,5 mL, individualmente conectados a um injetor de seis válvulas. As soluções foram injetadas simultaneamente e, quando se encontravam, a solução resultante em um fluxo contínuo era conduzida ao reator tubular de FEP (R1, 0,8 mm de diâmetro interno e 4 mL de capacidade) e submetida à irradiação da lâmpada.

O tempo de residência no reator variou de 10 a 20 minutos (Apêndice A), dependendo do aldeído utilizado, e após a passagem pelo regulador de pressão (BPR, 40 psi), a solução do produto desejado era coletada.

Esquema 07- Esquema geral da configuração em fluxo contínuo.



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.5 Teste larvicida contra *Aedes aegypti*

Os testes biológicos foram feitos pela aluna de graduação em Farmácia Mônica Shigemi, no Laboratório de Farmacognosia da UnB, sob orientação das Profas. Laila Espíndola e Lorena Albernaz, de acordo com as diretrizes definidas pela Organização Mundial da Saúde, com condições ambientais de temperatura e umidade controladas, 28 °C e 80%, respectivamente. Primeiramente, em placas com 12 poços foram adicionadas a cada poço 10 larvas no terceiro estágio de desenvolvimento (L3) e 3 mL de água.

Foi feita uma solução estoque do composto a ser analisado. Essa solução era diluída e adicionada aos poços com concentração de 100 µg/mL, 50 µg/mL, 25 µg/mL ou 12,5 µg/mL em quadruplicata.

As amostras que após esses ensaios fossem consideradas ativas, ou seja, apresentassem mortalidade de pelo menos 80%, prosseguiram para teste em copos de 20 mL contendo 25 larvas no estágio L3 para que fosse determinado a EC₅₀, também em quadruplicata, mas agora com as concentrações ajustadas de 0,97 µg/mL a 125 µg/mL.

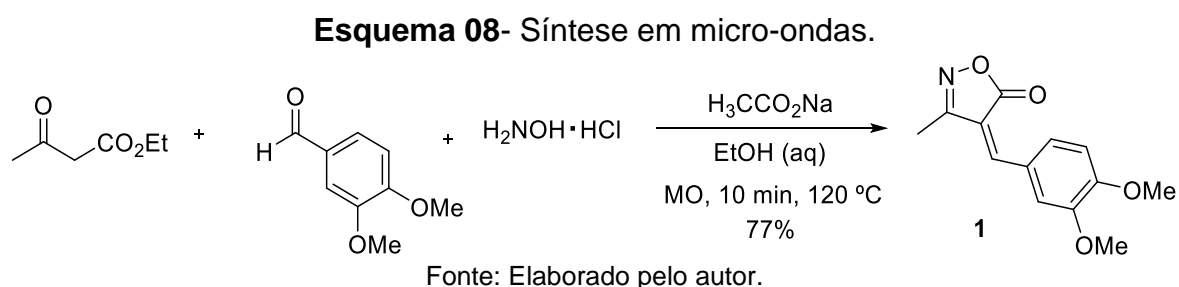
A mortalidade das larvas, nos dois casos, era averiguada depois de 24 h, 48 h e 72 h e o teste era feito em triplicata com controle negativo de DMSO. A porcentagem

de mortalidade das larvas foi calculada pela equação abaixo (ABBOTT, 1925 apud WHO, 2005), na qual X é a sobrevivência no controle não tratado em porcentagem e Y é sobrevivência na amostra tratada em porcentagem. O EC₅₀ foi calculado a partir da regressão linear de dosagem *log probit* de onde foi possível retirar o R².

$$mortalidade (\%) = \frac{X - Y}{X} \cdot 100$$

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

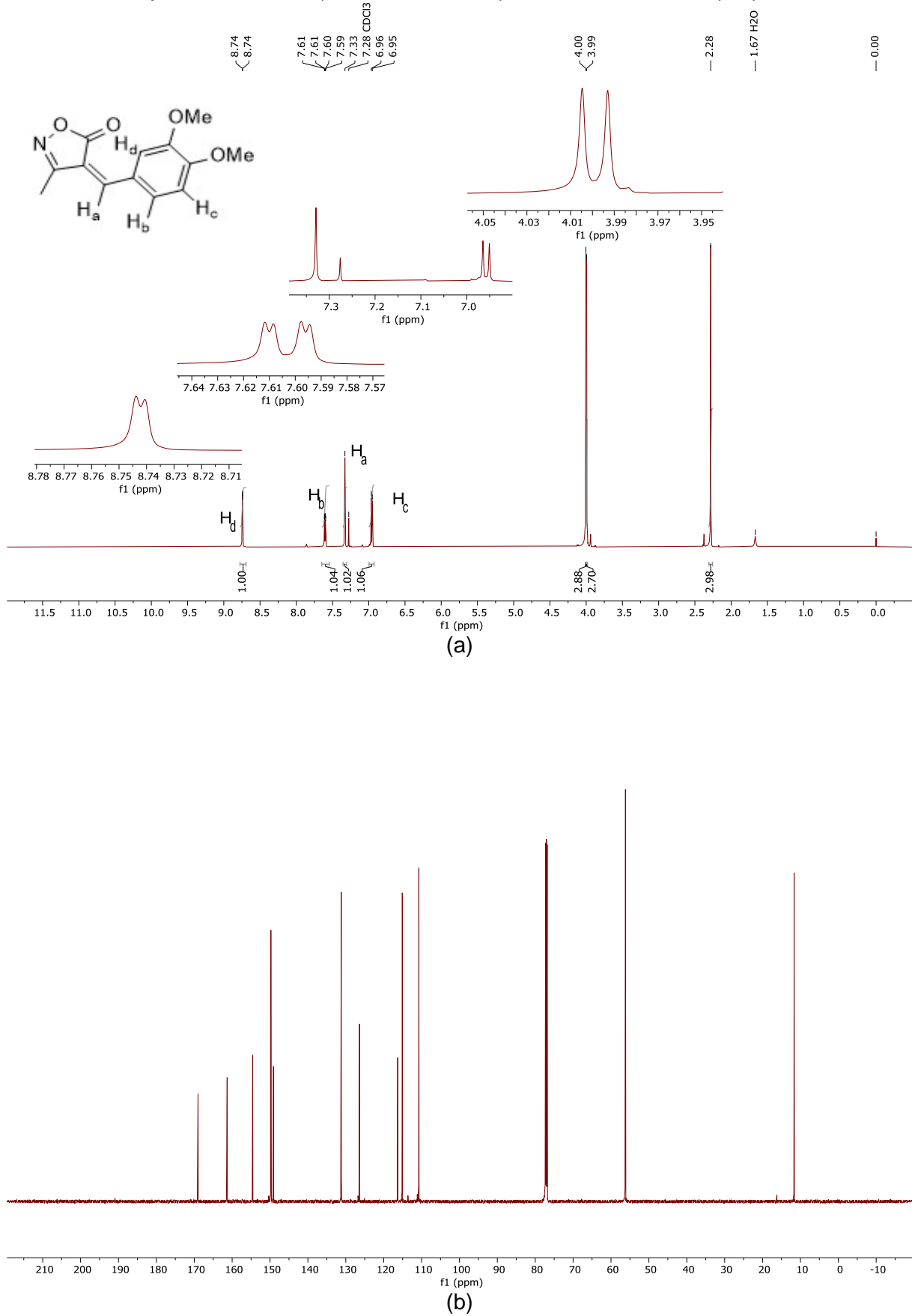
Primeiramente, a reação multicomponente foi realizada em micro-ondas para avaliar os efeitos térmicos na formação do produto (RAO, NAGARAJU e MADDILA, 2021). Logo no princípio, foram obtidos bons resultados utilizando como aldeído aromático o 3,4-dimetoxibenzaldeído (Metodologia A) (Esquema 08).

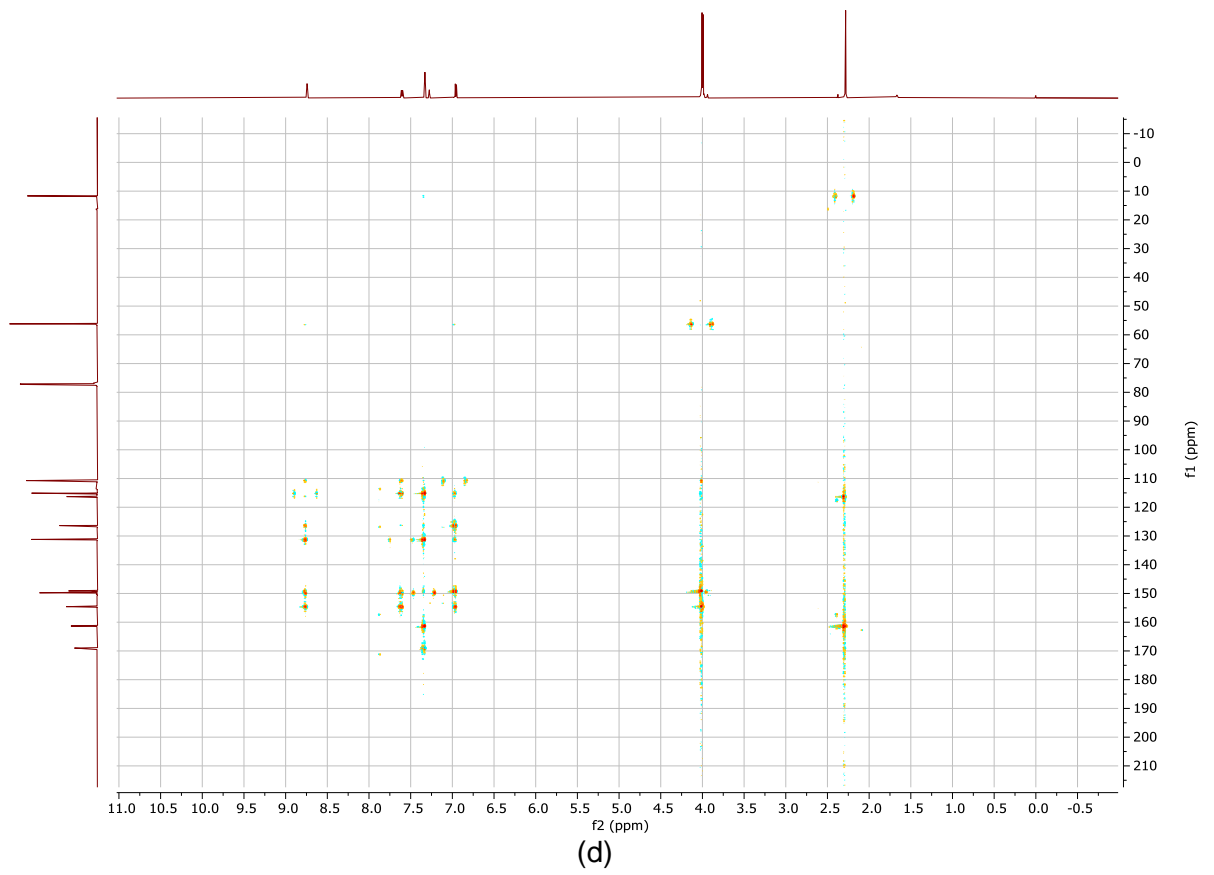
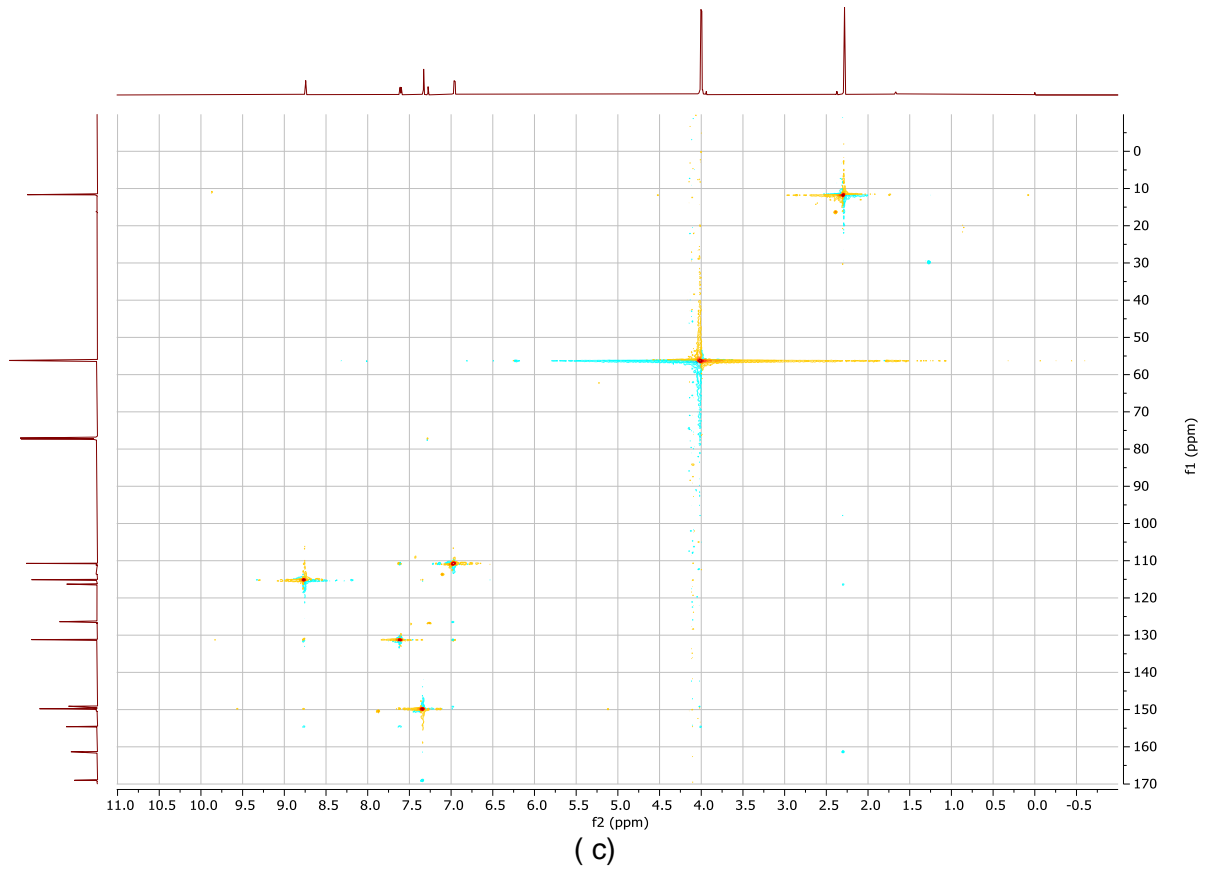


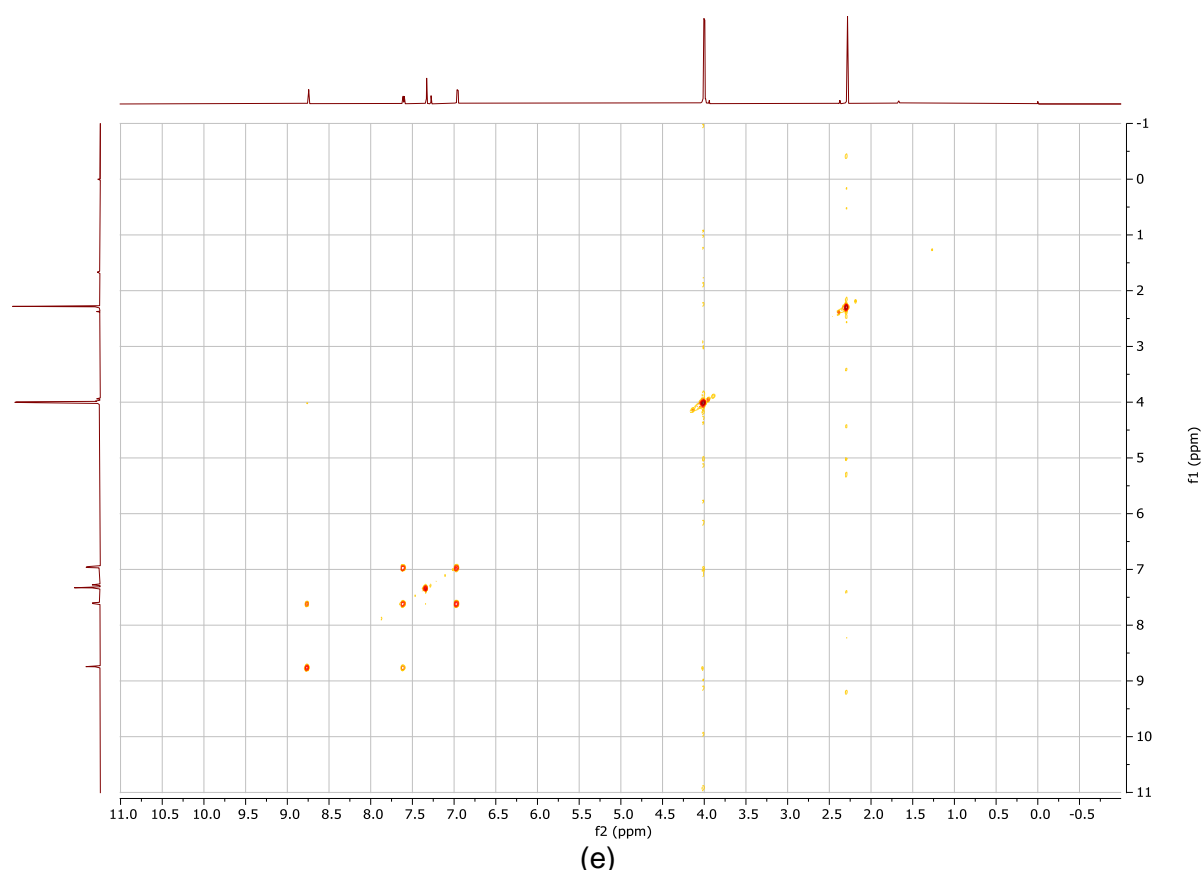
Houve a formação de um precipitado amarelo alaranjado que foi isolado e então o produto **1** foi obtido como um sólido amarelo com alto grau de pureza e sem necessidade de purificação, com rendimento de 77%.

A comprovação do produto obtido deu-se em função da análise do espectro de RMN ^1H (Figura 08).

Figura 08- Espectros unidimensionais e bidimensionais (600 MHz, CDCl₃) do composto 3-metil-4-(3,4-dimetóxfenil)metileno-isoxazol-5(4H)-ona.







(e)
Fonte: Elaborado pelo autor. (a) RMN de ^1H ; (b) RMN de ^{13}C ; (c) HSQC; (d) HMBC; (e) COSY.

Como principais evidências, havia a ausência do sinal do hidrogênio do aldeído, que seria em aproximadamente 10 ppm, e a presença do duplete em 8,75 ppm, referente ao hidrogênio da ligação dupla conjugada com a isoxazolona, que acopla via quatro ligações (4J) com o hidrogênio do grupo arila da posição 6, caracterizando um acoplamento de longo alcance, que é bastante comum em sistemas alílicos e aromáticos (PAVIA *et al.*, 2016, p. 348).

Os espectros bidimensionais foram usados para confirmar a atribuição dos sinais no RMN de ^1H aos respectivos hidrogênios. Maiores investigações da configuração da molécula devem ser feitas para entender o porquê de H_d se apresentar nessa região com um alto deslocamento.

4.1 Condições Experimentais

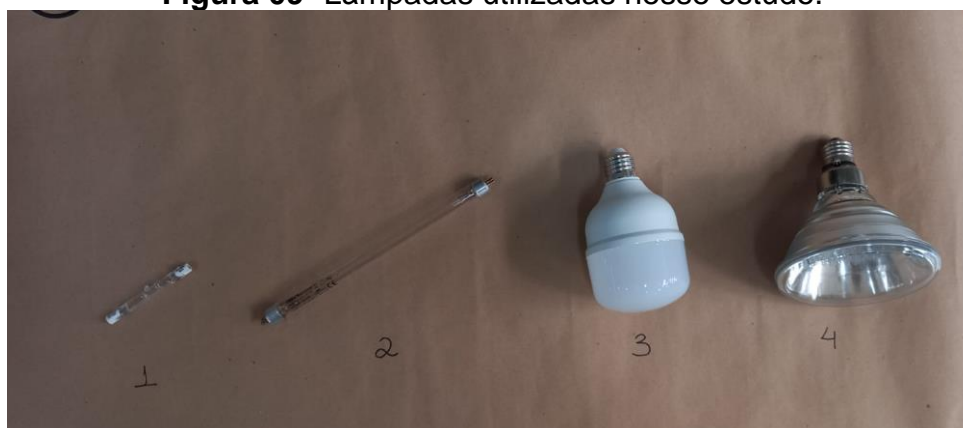
Procurou-se otimizar a síntese de **1** antes de investigar o caráter fotoquímico da reação. Para isso, foi feito um estudo que avaliou o efeito do solvente e os resultados podem ser vistos na Tabela 02 abaixo.

Tabela 02- Efeito do solvente, síntese em micro-ondas.

Entrada	Solvente	Rendimento (%)
1	Água-Etanol (50%)	77
2	Etanol PA	52
3	Água	91
4	Acetato de Etila	68

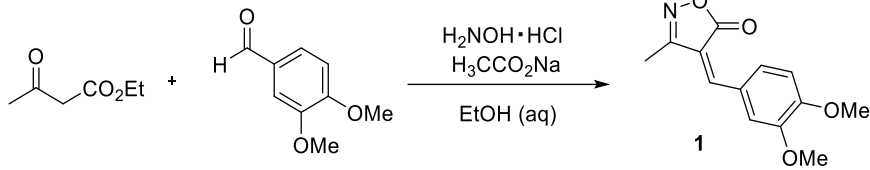
Fonte: Elaborado pelo autor.

O melhor rendimento foi em água, sendo que ela não havia sido testada na bibliografia que faz essa mesma reação em micro-ondas. Mas já pensando na transposição para fluxo contínuo, esse solvente não seria o ideal por apresentar baixa solubilidade do produto. Assim, os ensaios subsequentes foram feitos com uma mistura de água e etanol na proporção de 1:1 v/v, que apresentou maior solubilidade. Depois, a mesma reação foi feita no reator fotoquímico para que fosse irradiada por diferentes lâmpadas (Figura 09).

Figura 09- Lâmpadas utilizadas nesse estudo.

Fonte: Elaborado pelo autor. Nota- (1) Lâmpada Halógena 150 W. (2) Lâmpada UV-vis 6 W. (3) Lâmpada LED branco de alta intensidade 30 W. (4) Lâmpada LED azul 12 W.

Além disso, um balão contendo os reagentes do Esquema 08 foi deixado 24 h no escuro e 24 h à luz ambiente para investigar diferentes casos possíveis de formação do produto. Esses resultados podem ser vistos na Tabela 03.

Tabela 03- Condições experimentais testadas.


Entrada	Condições Experimentais	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Câmara Escura	24	14
2	Luz Ambiente	24	26
3	Lâmpada Halógena 150 W	10 min	90
4	Lâmpada LED Branca 30 W	24	18
5	Lâmpada LED Azul 15 W Radiação	1	30
6	Ultravioleta (Luz UV) 6 W	6	77

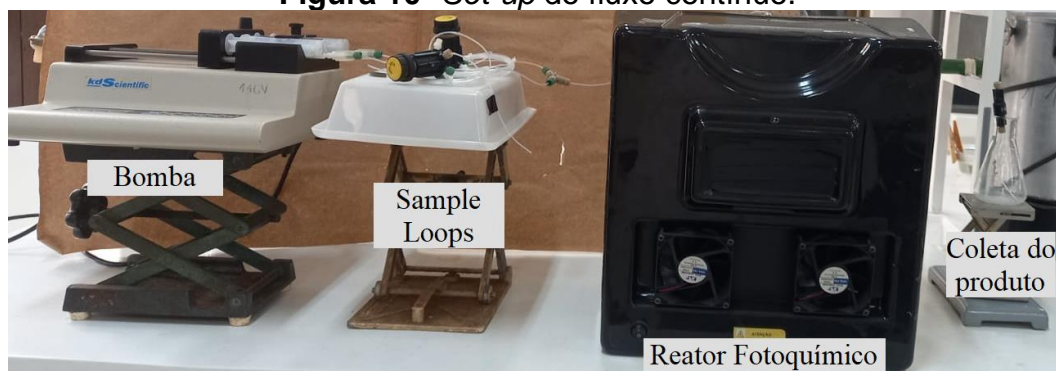
Fonte: Elaborado pelo autor.

Os melhores resultados foram obtidos com a lâmpada halógena de 150 W, não somente em função de rendimento, mas também no tempo necessário para se consumir todo o material de partida e concluir a reação. Em todos os casos, a reação foi acompanhada por CCD (cromatografia de camada delgada).

Apesar dessa lâmpada em específico esquentar com o passar do tempo de uso, após 10 minutos monitorando-se a temperatura interna da reação, ela foi responsável por uma variação de apenas 5 °C dentro do balão. Como um resultado muito bom de rendimento foi obtido, comparado àquele do micro-ondas em água por um tempo igual, mas a uma temperatura bem mais elevada, surgem argumentos que corroboram com a hipótese de a reação se dar por via radicalar a partir de uma fotoativação.

Com a otimização das condições experimentais, foi montado um esquema de fluxo contínuo (Figura 10), descrito mais detalhadamente na Seção 3.4.

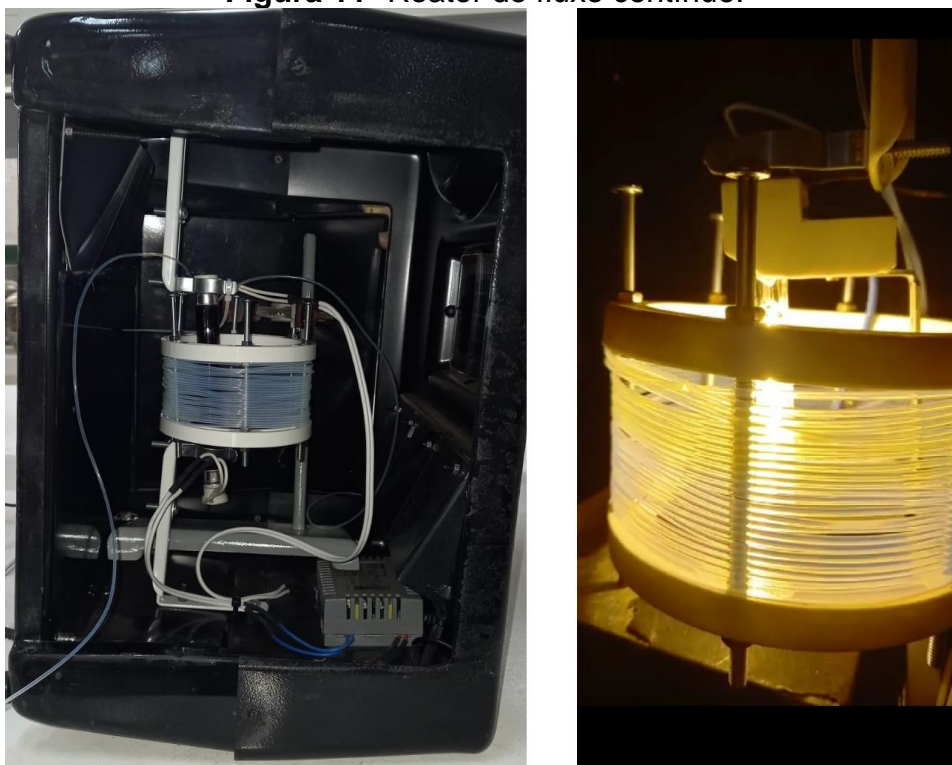
Figura 10- Set-up do fluxo contínuo.



Fonte: Elaborado pelo autor.

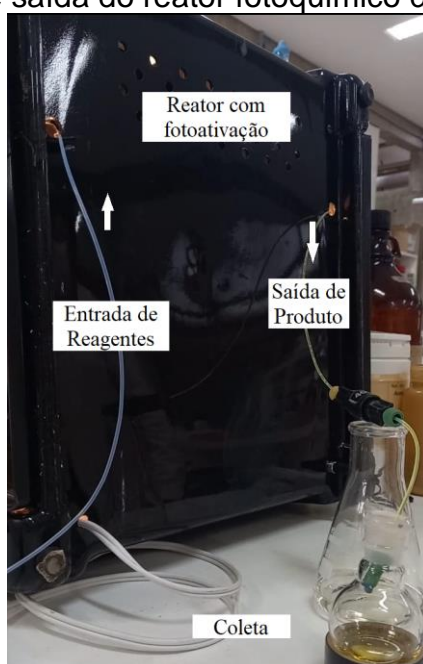
Os reagentes eram levados separadamente até o reator que era irradiado pela lâmpada escolhida (Figura 11), conforme descrito na construção do reator fotoquímico em Kas (2021), para dar origem aos produtos 3-metil-4-arilmetileno-isoxazol-5(4H)-onas, variando de forma rápida e eficiente os aldeídos utilizados.

Figura 11- Reator de fluxo contínuo.



Fonte: Elaborado pelo autor. Nota- Esquerda: foto interna do reator contendo apenas solvente. Direita: foto do reator durante a síntese do produto 1.

Figura 12- Entrada e saída do reator fotoquímico durante a síntese de **1**.

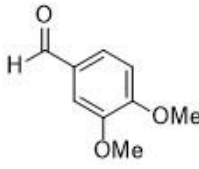
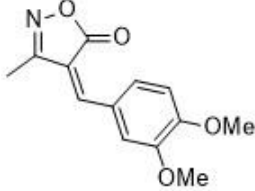
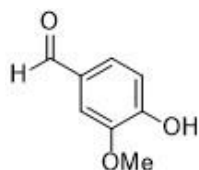
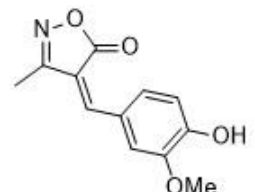
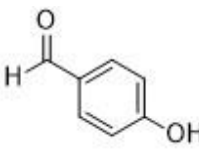
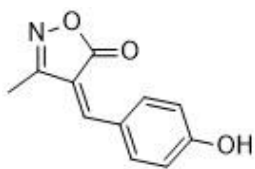
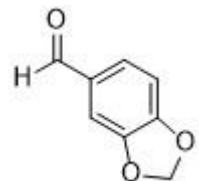
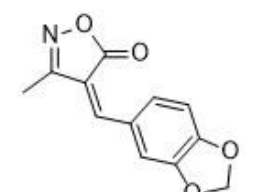
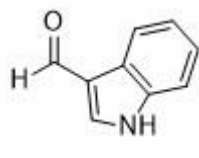
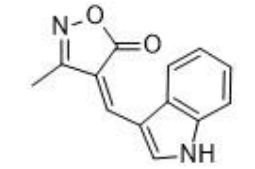
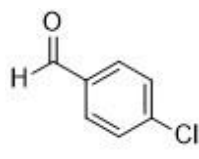
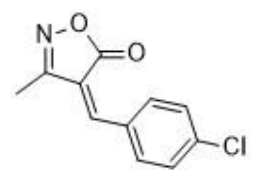
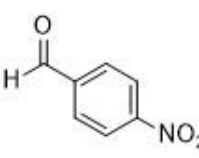
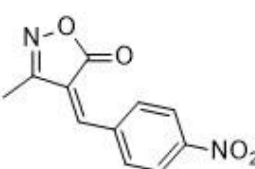


Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2 Escopo

Diferentes aldeídos aromáticos foram utilizados para o escopo, os aldeídos alifáticos foram descartados visto que na literatura já havia registros de que eles não forneciam os produtos esperados (SAIKH, DAS e GHOSH, 2013, p. 4680). Quando um ou mais grupos doadores de densidade eletrônica (GDE) eram grupos substituintes no anel benzênico a reação dava ótimos resultados, que podem ser vistos a seguir, na Tabela 04.

Tabela 04-Escopo da reação multicomponente em fluxo contínuo sob luz.

Entrada	Aldeído	Produto	Tempo de Residência (min)	Rend. (%)	Ponto de Fusão (°C)
1			10	96	152-157 °C
2			10	88	210-214 °C
3			17	52	214-216 °C
4			5	69	205-207 °C
5			20	50	239-240 °C
6			20	-	-
7			20	-	-

Fonte: Elaborado pelo autor. -Não houve formação do produto esperado.

Mas nem todos os aldeídos utilizados deram origem ao produto esperado. Ao valer-se do benzaldeído e do *p*-tolualdeído, por exemplo, foi visto por CCD que havia apenas o material de partida ao final dos 20 minutos.

Aqueles aldeídos que possuíam grupos retiradores de densidade eletrônica (GRE), como *p*-clorobenzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído, não forneceram o produto desejado, conforme descrito na literatura (GHOGARE, PATANKAR-JAIN e MOMIN, 2020; SAIKH, DAS e GHOSH, 2013; LIU e ZHANG, 2011) e ainda segundo Saikh, Das e Ghosh (2013, p. 4680), apenas a oxima correspondente desses aldeídos seria isolada da mistura reacional.

Diante do exposto, sucedem mais indícios de que intermediários radicais levam à formação do produto, pois, teoricamente, os GRE seriam favoráveis à condensação de Knoevenagel tradicional (ISENMANN, 2018, p. 523) por diminuir a energia do HOMO e aumentarem a reatividade da carbonila, em comparação à carbonila do benzaldeído, por exemplo, mas diminuiriam a estabilidade de eventuais intermediários radicais formados no meio reacional. E o oposto pode ser dito sobre os aldeídos aromáticos substituídos com GDE, que se mostraram melhores na obtenção das moléculas-alvo.

Por último, vale ressaltar que o intermediário isoxazol-5(4H)-ona não foi obtido ao realizar a reação sem o aldeído, evidenciando assim a sua importância na RMC.

4.3 Investigação de efeito larvicida sobre *Aedes aegypti*

Os testes realizados tiveram como objetivos determinar a relação entre uma dosagem dos compostos sintetizados e a letalidade do vetor estudado e também determinar parâmetros como a concentração efetiva de 50%, do inglês EC₅₀, para poder dizer se existe um potencial larvicida. Toda a metodologia utilizada nos ensaios está descrita na parte experimental, Seção 3.5.

Foram utilizadas larvas que, considerando o ciclo de desenvolvimento larvário, já estavam no terceiro estágio. Elas foram então expostas a soluções contendo as moléculas **1**, **2** ou **4**, ilustradas na Figura 13, com condições ambientais monitoradas. A mortalidade das larvas foi verificada a cada 24 h, 48 h e 72 h tanto no grupo de teste como no grupo de controle.

Com os dados, é possível fazer uma regressão linear e buscar uma correlação entre o percentual de mortalidade e a concentração do composto. Para cada caso, foi determinado o coeficiente de regressão e a EC₅₀ (Tabela 05).

Tabela 05- Obtenção da EC₅₀ e dados estatísticos.

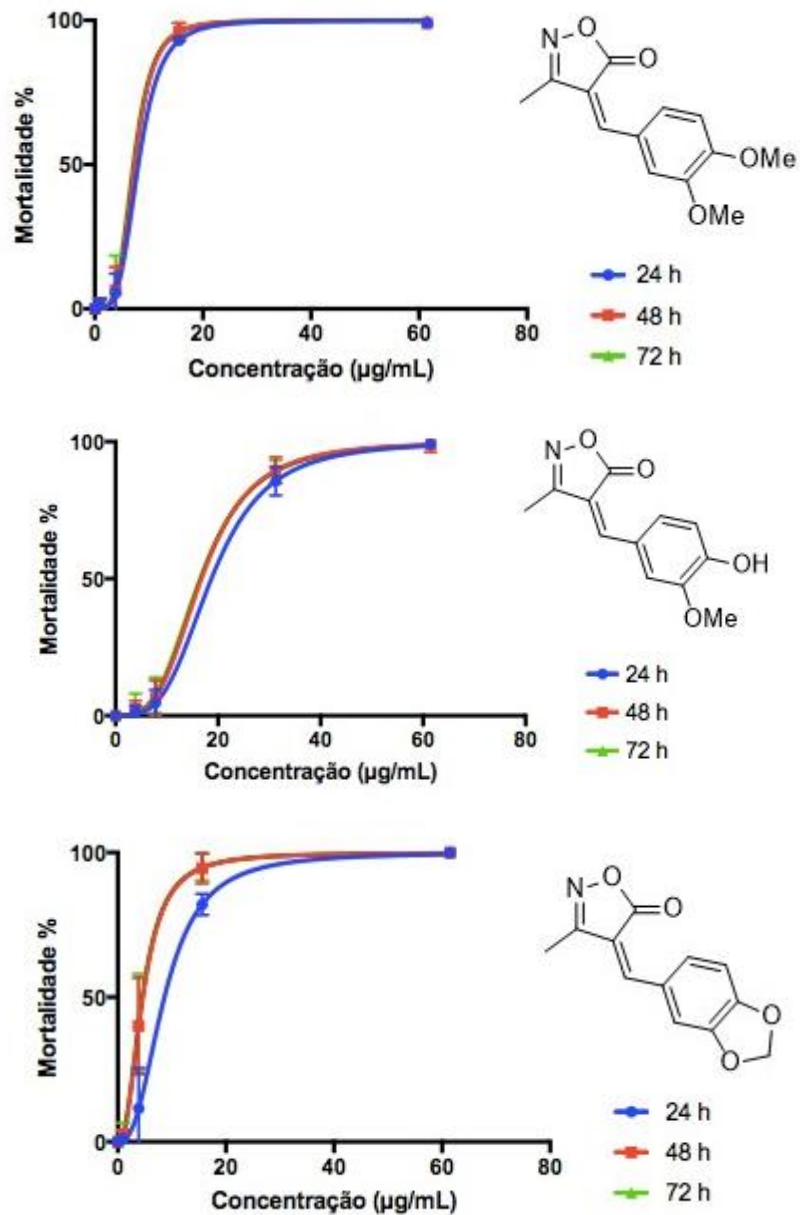
	Tempo de Exposição (h)	R ²	EC ₅₀ (µg/mL)
1	24	0,9946	18,73
	48	0,9927	16,76
	72	0,9920	16,51
2	24	0,9950	8,064
	48	0,9932	7,346
	72	0,9900	7,128
4	24	0,9804	8,639
	48	0,9717	4,633
	72	0,9702	4,546

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os R² foram satisfatórios para as duas primeiras moléculas, mas para a terceira seria necessário mais um teste para afirmar com precisão sobre a correlação. É possível observar que a EC₅₀ diminui com o aumento do tempo de exposição.

O perfil de mortalidade em função da concentração dos produtos para os tempos de exposição de 24 h, 48 h e 72 h podem ser vistos na Figura 13, abaixo.

Figura 13- Mortalidade das larvas por tempo de exposição.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Desde a menor concentração utilizada em cada caso, já há mortalidade das larvas. A partir dessa concentração, a mortalidade é crescente para todos.

Conclui-se que há evidências que apontam para o potencial larvicida diante dos resultados obtidos, considerando que foi confirmada uma relação dose-resposta. O EC_{50} foi menor na molécula derivada do piperonal (**4**).

Assim, esse composto pode dar sequência aos testes pupicidas e adulticidas, para avaliar a mortalidade do vetor em outros estágios de desenvolvimento. Ademais, também podem ser feitos estudos que correlacionam a estrutura da molécula com sua

atividade biológica, SAR. Pesquisas sobre o mecanismo de toxicidade nas larvas e sobre os efeitos do composto frente a organismos não alvos podem ser desenvolvidas para que se possa ter aplicações como produto larvicida.

5 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

O trabalho desenvolvido teve como base a síntese de 3-metil-4-arilmetileno-isoaxazol-5(4H)-onas. A reação multicomponente que dá origem ao produto mostrou resultados positivos e a partir disso foi feita uma otimização para que se encontrasse uma condição ideal. A síntese fotoquímica proporcionou bons rendimentos, produtos puros e tempos de reação bem mais curtos comparados aos métodos tradicionais com aquecimento e catálise, descritos na literatura.

Foram levantados argumentos que sustentam a hipótese de a reação acontecer por via radicalar. Ainda há poucas publicações que investigaram esse aspecto da reação e não havia registro dela sendo realizada em fluxo contínuo utilizando um reator fotoquímico.

As moléculas sintetizadas apresentaram um potencial larvicida interessante e vão continuar sendo investigadas para conhecer melhor o potencial toxicológico para o mosquito *Aedes aegypti* e para os seres humanos.

Por fim, como perspectiva, há a investigação mecanística mais a fundo com o intuito de detectar ou capturar radicais, aperfeiçoar as condições experimentais para que o uso de aldeídos com GRE possa fornecer o produto desejado, pensando em potenciais usos para a síntese de fármacos, pesticidas, dentre outros.

REFERÊNCIAS

ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**, v. 39. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1039/b918763b>. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2010/cs/b918763b>. Acesso em: 28 mar. 2022.

ANDRADE, C. K. Z.; DAR, A. R. Applying green processes and techniques to simplify reaction work-ups. **Tetrahedron**, v. 72. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.09.055>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040402016309851?via%3Dihub>. Acesso em: 27 mar. 2022.

BARBOSA, J. D. *et al.* Structure-activity relationships of eugenol derivatives against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larvae. **Pest Management Science**, v. 68. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/ps.3331>.

BARRETO, A.F.S.; ANDRADE, C.K.Z. Synthesis of (macro)heterocycles by consecutive/repetitive isocyanide-based multicomponent reactions. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 15, p. 906-930. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3762/bjoc.15.88>. Disponível em: <https://www.beilstein-journals.org/bjoc/articles/15/88>. Acesso em: 25 mar. 2022.

BATRA, S. *et al.* Chemistry of 5(2H)-isoxazolones: Novel conversion of positional isomers. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 27, p. 337–342. 1990. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570270242>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jhet.5570270242>. Acesso em: 03 fev. 2022.

BOULTON, A. J.; KATRITZKY, A. R. The tautomerism of heteroaromatic compounds with five-membered rings-I. 5-hydroxyisoxazoles-isoxazol-5-ones. **Tetrahedron**, v. 12, p. 41-50. 1961. DOI: [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(61\)80097-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(61)80097-5). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0040402061800975?via%3Dihub>. Acesso em: 03 fev. 2022.

BRANDÃO, P.; PINEIRO, M.; PINHO E MELO, T. M. V. D. Flow Chemistry: Towards A More Sustainable Heterocyclic Synthesis. In *European Journal of Organic Chemistry*. 2019. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901335>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância Epidemiológica. **Programa Nacional de Controle da Dengue**. 2009.

CHENG, Q. *et al.* One-pot synthesis of 3-methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones in aqueous media under ultrasonic irradiation. **Chinese Journal of Organic Chemistry**, v. 29, p. 1267-1271. 2009. Disponível em: http://sioc-journal.cn/Jwk_yjhx/EN/Y2009/V29/I08/1267. Acesso em: 15 mar. 2022.

COCHERA, M. *et al.* Reaction of Hydroxylamine with Ethyl Acetoacetate. Details of the Addition and Cyclization Steps Studied by Flow Nuclear Magnetic Resonance. **Journal of the American Chemical Society**, v. 98. 1976. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00439a042>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00439a042>. Acesso em: 07 fev. 2022.

DEMERS, J. P. *et al.* Selective inhibitors of protein kinase C in a model of graft-vs-host disease. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 4. 1994. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)80408-X](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)80408-X).

FEROUANI, G. *et al.* Facile Heterocyclic Synthesis and Antibacterial Activity of Substituted Isoxazol-5(4H)-ones. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 65. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/jccs.201700334>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jccs.201700334>. Acesso em: 22 mar. 2022.

GADKARI, Y. U. *et al.* Concentrated Solar Radiation Aided Green Approach for Preparative Scale and Solvent-Free Synthesis of 3-Methyl-4-(hetero)arylmethylene Isoxazole-5(4H)-ones. **ChemistrySelect**, v. 5. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.202003348>.

GEHLEN, M. H. *et al.* Fotoiniciação de polimerização vinílica. **Química Nova**, v. 21. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-40421998000600021>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/mzSngWsJx9XSLyHx5Tbt65j/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 13 abr. 2022.

GHOGARE, R. S.; PATANKAR-JAIN, K.; MOMIN, S. A. H. A Simple and Efficient Protocol for the Synthesis of 3,4-Disubstituted Isoxazol-5(4H)-Ones Catalyzed by Succinic Acid Using Water as Green Reaction Medium. **Letters in Organic Chemistry**, v. 18. 2020. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570178617999200721011300>. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/article/108352>. Acesso em: 15 mar. 2022.

GHOSH, S. *et al.* Hantzsch 1,4-dihydropyridine synthesis in aqueous ethanol by visible light. **Tetrahedron Letters**, v. 54. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.10.079>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040403912018485?via%3Dihub>. Acesso em: 13 abr. 2022.

HANTZSCH, A. Ueber die Einwirkung des Hydroxylamins auf β -Ketonsäuren und β -Diketone. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 24, p. 495. 1891. DOI: <https://doi.org/10.1002/cber.18910240193>. Disponível em: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cber.18910240193>. Acesso em: 03 fev. 2022.

ISENMANN, A. F. **Princípios da Síntese Orgânica**. 2ª ed. Timóteo/MG, 2018. 991 p. ISBN 978-85-913050-0-1.

ISHIOKA, T. *et al.* Anti-androgens with full antagonistic activity toward human prostate tumor LNCaP cells with mutated androgen receptor. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 13. 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00575-4](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00575-4). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960894X03005754?via%3Di> hub. Acesso em: 22 mar. 2022.

KAS, S. S. A. **Desenvolvimento de um reator fotoquímico para utilização em reações de fluxo contínuo: síntese de β -iodo vinilsulfonas**. Projeto de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação. 2021.

LIU, Q.; ZHANG, Y. One-pot Synthesis of 3-Methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones Catalyzed by Sodium Benzoate in Aqueous Media: A Green Chemistry Strategy. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 32, p. 3559-3560. 2011. DOI: <https://doi.org/10.5012/bkcs.2011.32.10.3559>. Disponível em: <http://koreascience.or.kr/article/JAKO201132833920654.page>. Acesso em: 15 mar. 2022.

MIRONOV, M. A. Multicomponent reactions and combinatorial chemistry. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 80, p. 2628-2646. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070363210120297>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070363210120297>. Acesso em: 19 mar. 2022.

OLIVEIRA, G. H. C. **Síntese e avaliação antimicrobiana de derivados isoxazóis**. Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares) - Universidade Estadual de Goiás, 2018.

PAL, R.; SARKAR, T. Visible Light Induced Knoevenagel Condensation Catalyzed by Starfruit Juice of Averrhoa carambola. **International Journal of Organic Chemistry**, v. 04. 2014. DOI: <https://doi.org/10.4236/ijoc.2014.42012>.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução à espectroscopia**. Cengage Learning Brasil, 2016.

Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788522123391/>. Acesso em: 01 abr. 2022.

PLUTSCHACK, M. B. *et al.* The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, p. 11796–11893. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00183>.

RAO, D. J.; NAGARAJU, K.; MADDILA, S. Microwave irradiated mild, rapid, one-pot and multi-component synthesis of isoxazole-5(4H)-ones. **Chemical Data Collections**, v. 32. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2021.100669>.

REIHANI, N.; KIYANI, H. Three-component Synthesis of 4-Arylidene-3-alkylisoxazol-5(4H)-ones in the Presence of Potassium 2,5-dioxoimidazolidin-1-ide. **Current Organic Chemistry**, v. 25. 2021. DOI: <https://doi.org/10.2174/1385272825666210212120517>. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/114160>. Acesso em: 21 mar. 2022.

ROGERIO, K. R. *et al.* Multicomponent reactions: A brief history and their versatility for the synthesis of biologically active molecules. **Revista Virtual de Química**, v. 8. 2016. DOI: <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20160132>.

ROSSETTI, I. Flow Chemistry: New Concepts from Batch to Continuous Organic Chemistry. **Industrial Chemistry**, v. 2. 2016. DOI: <https://doi.org/10.4172/2469-9764.1000e102>. Disponível em: <https://www.omicsonline.org/open-access/flow-chemistry-new-concepts-from-batch-to-continuous-organic-chemistry-2469-9764-1000e102.php?aid=71897>. Acesso em: 21 mar. 2022.

SAIKH, F.; DAS, J.; GHOSH, S. Synthesis of 3-methyl-4-arylmethylene isoxazole-5(4H)-ones by visible light in aqueous ethanol. **Tetrahedron Letters**, v. 54. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.06.086>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040403913010629?via%3Dihub>. Acesso em: 07 fev. 2022.

SÁNCHEZ, J. M. Notas sobre el control químico de los Oidios del melón, *Erysiphe* spp. y *Sphaeroteca fuliginea* Schlecht. **Boletín de Sanidad Vegetal**, v. 1, p. 55-68. 1975.

SILVA, A. F. *et al.* Isoxazol-5-ones as Strategic Building Blocks in Organic Synthesis. **Synthesis**, v. 50, p. 2473-2489. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589534>. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1589534>. Acesso em: 03 fev. 2022.

VILLEMIN, D.; GARRIGUES, B. Potassium fluoride on alumina: Dry condensation of 3-phenylisoxazol-5-one with aldehydes under microwave irradiation. **Synthetic Communications**, v. 23. 1993. DOI: <https://doi.org/10.1080/00397919308013781>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00397919308013781>. Acesso em: 07 fev. 2022.

WHO. Guidelines for laboratory and field testing of mosquito larvicides. **World Health Organization**. 2005.

ZHANG, Y. Q. *et al.* Condensation reactions of aromatic aldehydes with 3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-one without solvent and catalyst. **Chinese Journal of Organic Chemistry**, v. 28, p. 914-917. 2008a. Disponível em: http://sioc-journal.cn/Jwk_yjhx/EN/Y2008/V28/I05/914. Acesso em: 15 mar. 2022.

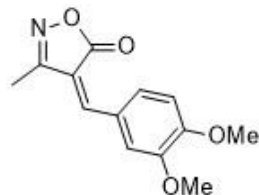
ZHANG, Y. Q. *et al.* One-Pot Synthesis of 3-Methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones. **Chin. J. Org. Chem**, v. 28, p. 141-144. 2008b. Disponível em: http://sioc-journal.cn/Jwk_yjhx/EN/Y2008/V28/I01/141. Acesso em: 15 mar. 2022.

APÊNDICE A

Procedimento individual e Dados Espectroscópicos

3-metil-4-(3,4-dimetoxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona (1)

Figura 14- Entrada 1 da Tabela 04.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Essa molécula foi sintetizada em micro-ondas pela Metodologia A, com diferentes solventes, e no reator fotoquímico pela Metodologia B, sob diferentes formas de incidência de luz.

Metodologia C: para a síntese no fluxo contínuo, foi preparada uma solução conforme a metodologia do fluxo, Seção 3.2, na qual o 3,4-dimetoxibenzaldeído (0,166 g; 1,0 mmol) foi solubilizado em etanol (1,5 mL). O fluxo adotado foi de 200 μ L/min e o tempo de residência foi de 10 min. No reator fotoquímico, a lâmpada halógena de 150 W permaneceu ligada durante toda a reação. Após a coleta da solução final, ela foi levada ao congelador por 2 horas e em seguida filtrada a vácuo, lavando-se o precipitado com água gelada. O composto **1** (0,239 g; 0,96 mmol) foi obtido na forma de cristais amarelos, 96% de rendimento, sem necessidade de purificação.

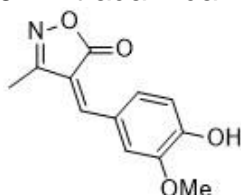
p.f. 152-157 °C (lit 152-159 °C; REIHANI e KIYANI, 2021, p. 953).

(Figura 19) RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 7,60 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H); 7,33 (s, 1H); 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 4,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); 2,28 (s, 3H).

(Figura 20) RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 169,0; 161,3; 154,6; 149,8; 149,1; 131,2; 126,4; 116,3; 115,1; 110,7; 56,2; 56,2; 11,6.

3-metil-4-(4-hidróxi-3-metoxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona (2)

Figura 15- Entrada 2 da Tabela 04.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Metodologia C: foi preparada uma solução na qual o 3-metóxi-4-hidroxibenzaldeído, popularmente conhecido como vanilina, (0,152 g; 1,0 mmol) foi solubilizado em etanol (1,5 mL). Da mesma forma, o fluxo foi de 200 $\mu\text{L}/\text{min}$ e o tempo de residência de 10 min e a mesma lâmpada anterior foi utilizada. Após a coleta da solução final, ela foi levada ao congelador por 2 horas e em seguida filtrada a vácuo, lavando o precipitado com água gelada. O composto **2** (0,205 g; 0,88 mmol) foi obtido em forma de cristal amarelo, 88% de rendimento, sem necessidade de purificação.

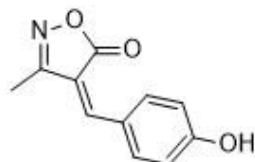
p.f. 210-214 $^{\circ}\text{C}$ (lit 211-214 $^{\circ}\text{C}$; LIU e ZHANG, 2011, p. 3560)

(Figura 21) RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10,76 (s, 1H); 8,51 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,90 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H); 7,77 (s, 1H); 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,24 (s, 3H).

(Figura 22) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) δ 169,0; 162,3; 153,9; 151,9; 147,5; 131,6; 125,1; 116,7; 115,8; 113,7; 55,6; 11,3.

3-metil-4-(4-hidroxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona (3)

Figura 16- Entrada 3 da Tabela 04.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Metodologia C: também para o fluxo contínuo, foi preparada uma solução na qual o 4-hidroxibenzaldeído (0,122 g; 1,0 mmol) foi solubilizado em etanol (1,5 mL). Nesse caso, o fluxo foi de 120 $\mu\text{L}/\text{min}$ e o tempo de residência de 17 min e a mesma

lâmpada foi utilizada. Após a coleta da solução final, ela foi levada ao congelador por 2 horas, mas como não houve formação de precipitado, o produto foi concentrado a vácuo e o composto **3** (0,105 g, 0,52 mmol) foi obtido em 52% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (1:3 acetato de etila/ hexano), como um sólido amarelo.

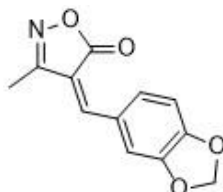
p.f. 214-216 °C (lit 214-216 °C; LIU e ZHANG, 2011, p. 3560)

(Figura 23) RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H); 8,47 – 8,42 (m, 2H); 7,78 (s, 1H); 6,97 – 6,91 (m, 2H); 2,24 (s, 3H).

(Figura 24) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d₆) δ 168,9; 163,9; 162,3; 151,6; 137,6; 124,6; 116,2; 113,9; 11,3.

3-metil-4-(3,4-metilenodioxifenil)metileno-isoxazol-5(4H)-ona (**4**)

Figura 17- Entrada 4 da Tabela 04.

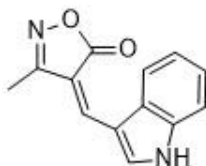


Fonte: Elaborado pelo autor.

Metodologia C: foi preparada uma solução na qual o 3,4-metilenodioxibenzaldeído, popularmente conhecido como piperonal, (0,150 g; 1,0 mmol) foi solubilizado em etanol (1,5 mL). O fluxo foi de 400 $\mu\text{L}/\text{min}$ e o tempo de residência de 3 min, sendo que começou a acontecer a precipitação ainda dentro dos microtubos do fluxo contínuo, causando riscos de entupimento do mesmo. A mesma lâmpada foi utilizada. Após a coleta da solução final, ela foi colocada em banho de gelo por 30 minutos e em seguida filtrada a vácuo, lavando-se o precipitado com água gelada. O composto **4** (0,159 g; 0,69 mmol) foi obtido em forma de cristal amarelo, 69% de rendimento, sem necessidade de purificação.

p.f. 205-207 °C (lit 204 °C; SAIKH, DAS e GHOSH, 2013, p. 4680)

(Figura 25) RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,91 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 6,21 (s, 2H); 2,25 (s, 3H).

3-metil-4-(3-indol)metileno-isoxazol-5(4H)-ona (5)**Figura 18-** Entrada 5 da Tabela 04.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Metodologia C: foi preparada uma solução na qual o 3-indolcarboxaldeído (0,145 g; 1,0 mmol) foi solubilizado em acetonitrila (1,5 mL). O fluxo foi de 100 μ L/min e o tempo de residência de 20 min. A mesma lâmpada foi utilizada. Após a coleta da solução final, como não houve formação de precipitado, o produto foi concentrado a vácuo e o composto **5** (0,112 g, 0,5 mmol) foi obtido em 50% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (1:2 acetato de etila/ hexano), como um sólido alaranjado.

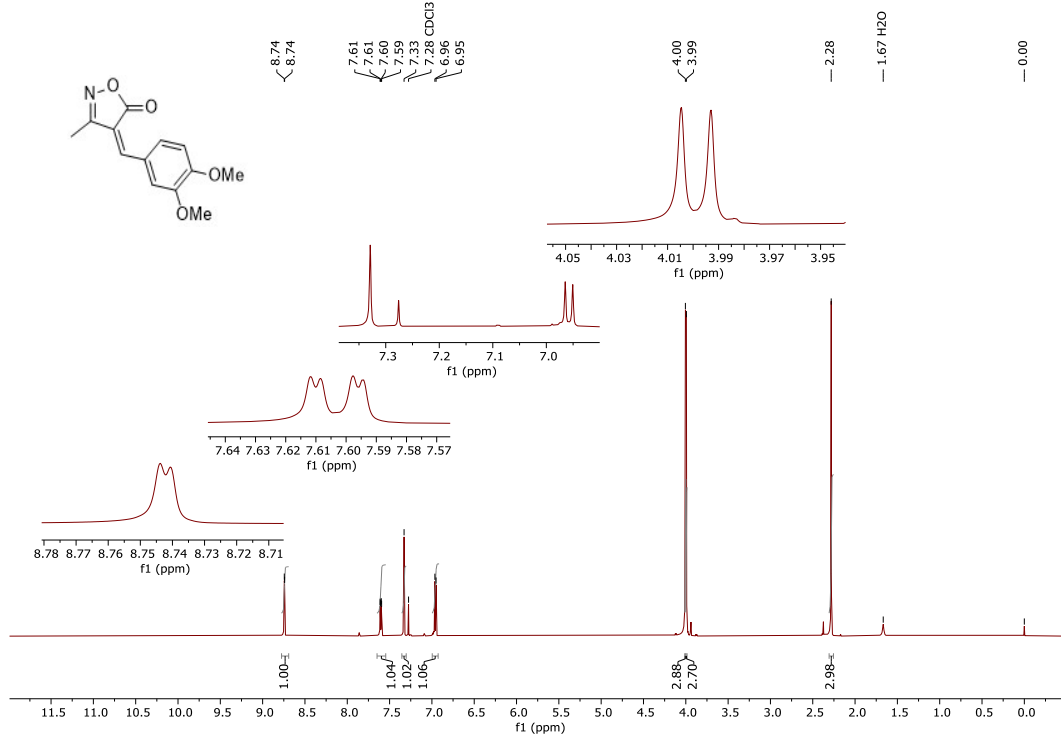
p.f. 239-240 °C (lit 240 °C; SAIKH, DAS e GHOSH, 2013, p. 4680)

(Figura 26) RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.79 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 – 8.13 (m, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

(Figura 27) RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) δ 170,4; 161,7; 140,5; 138,5; 136,4; 128,0; 123,9; 122,6; 118,9; 113,2; 112,7; 108,8; 11,2.

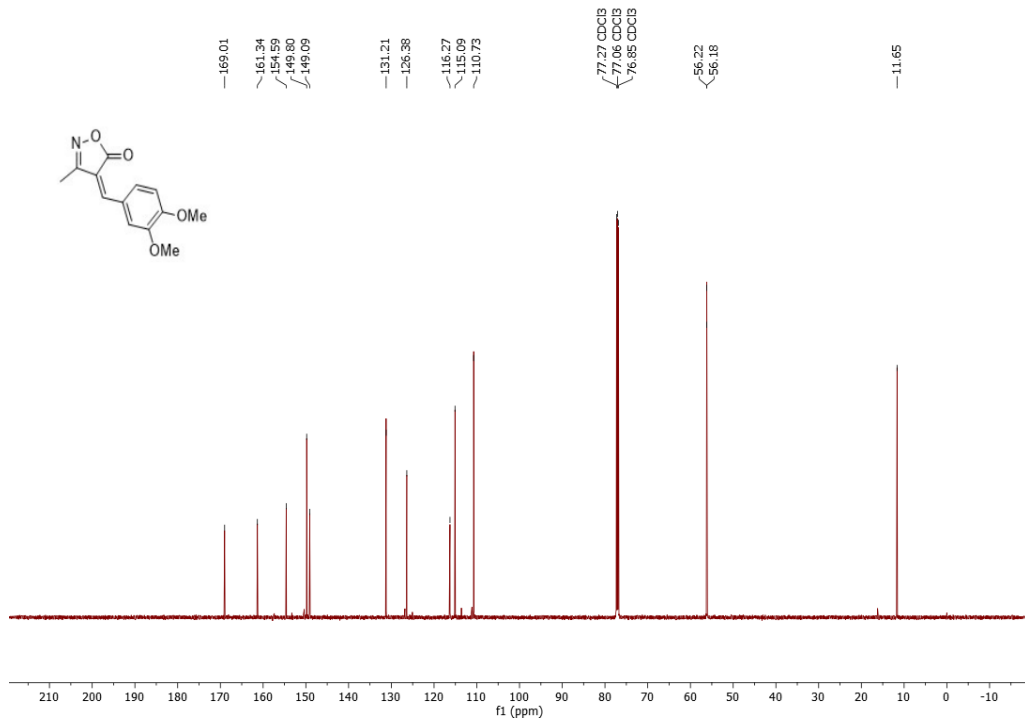
APÊNDICE B

Figura 19- Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 3-metil-4-(3,4-dimetoxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona.



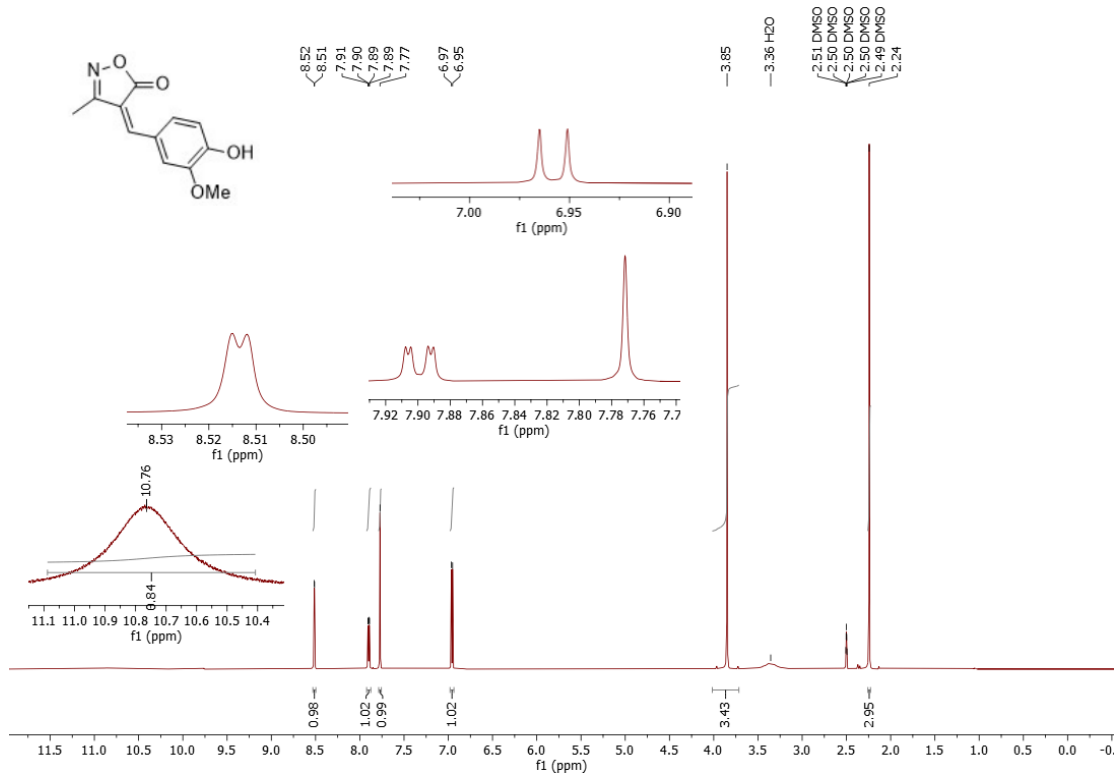
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 20- Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto 3-metil-4-(3,4-dimetoxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona.



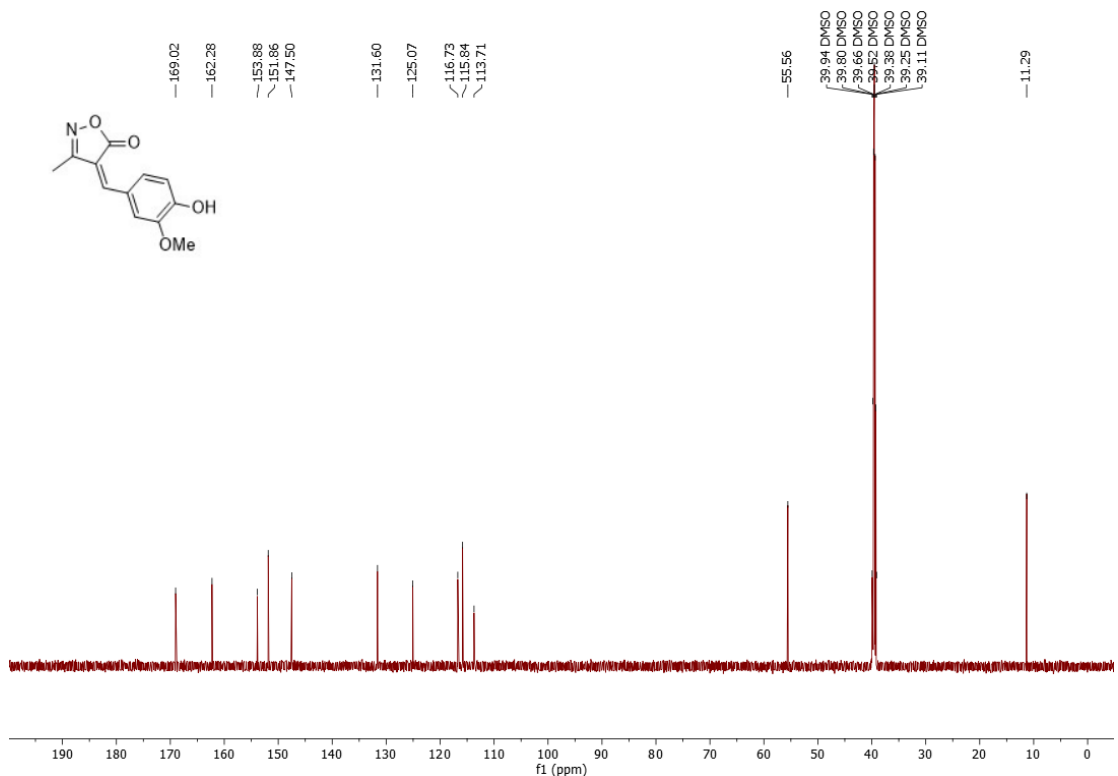
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 21- Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto 3-metil-4-(4-hidróxi-3-metoxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona.



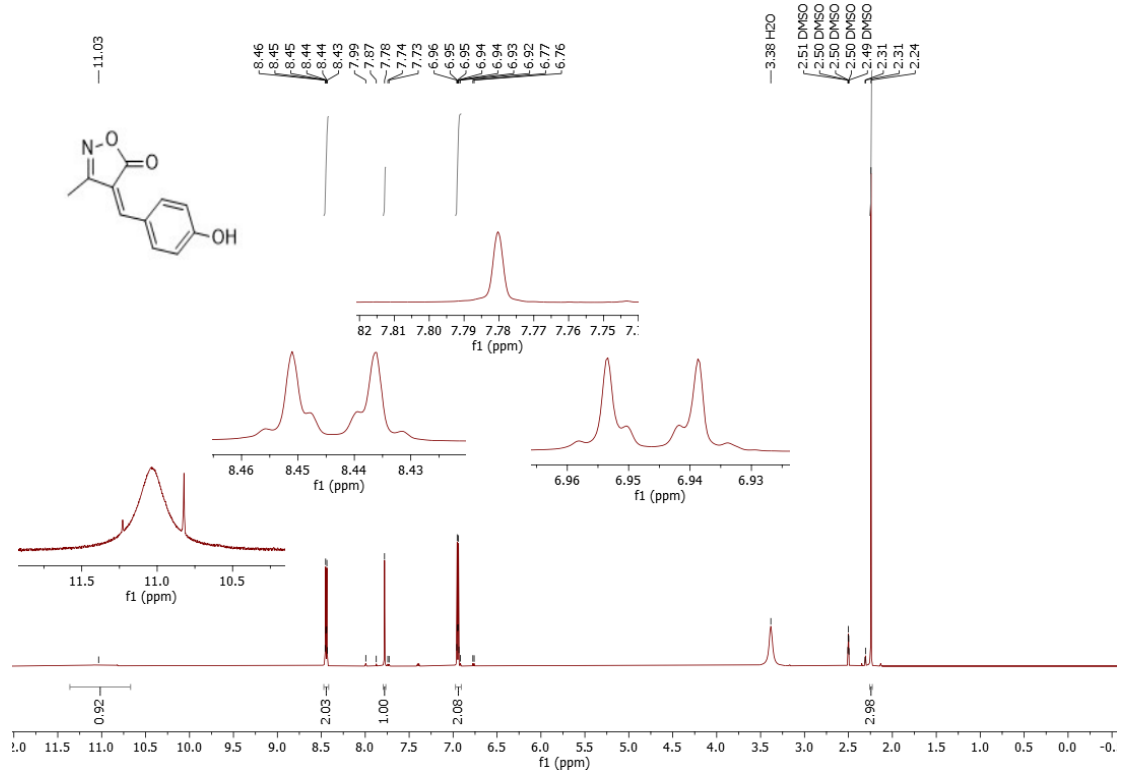
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 22- Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) do composto 3-metil-4-(4-hidróxi-3-metoxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona.



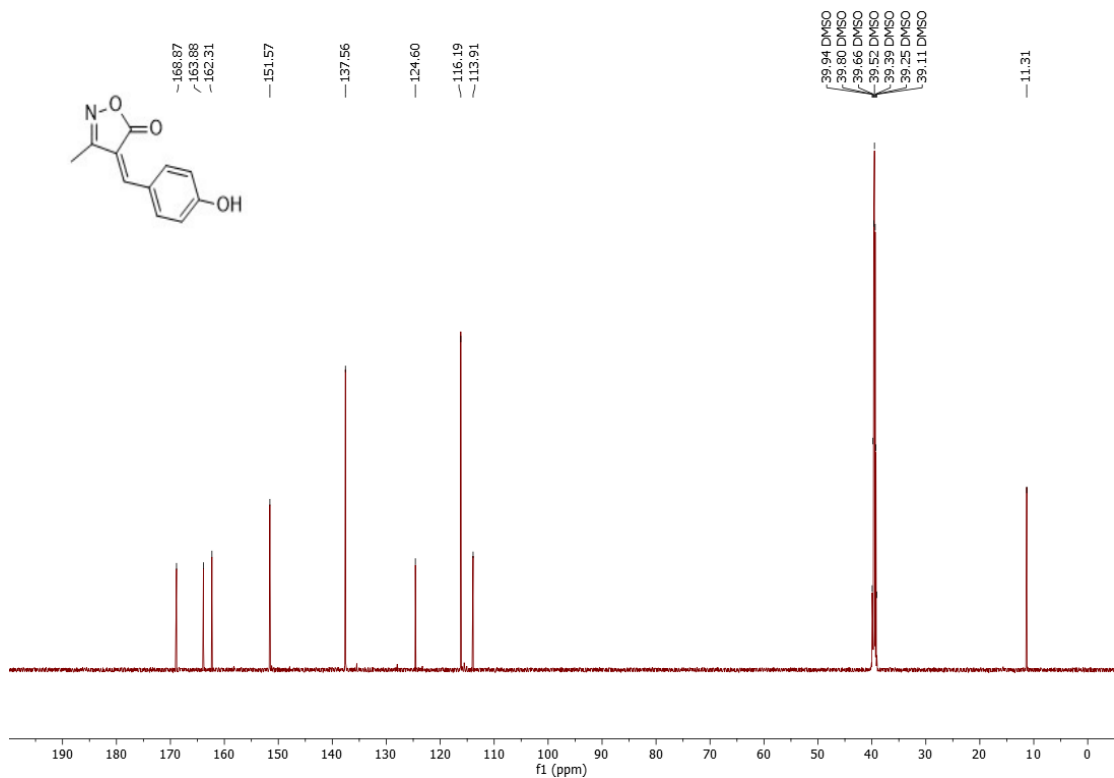
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 23- Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto 3-metil-4-(4-hidroxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona.



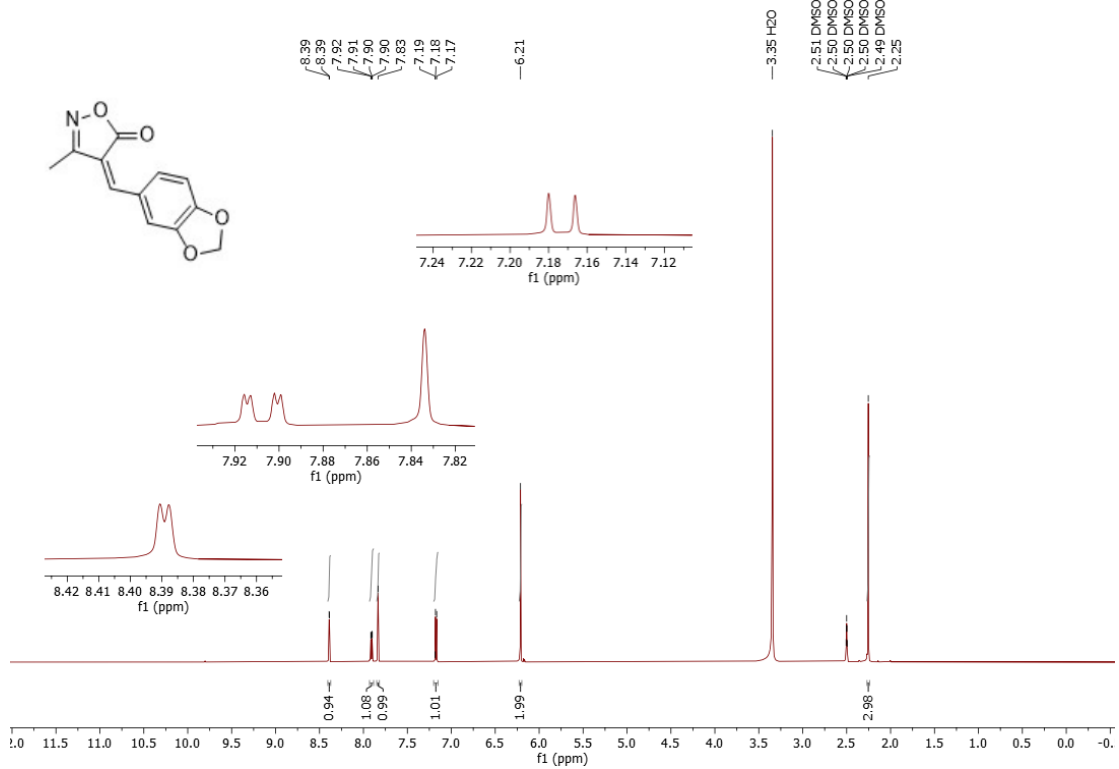
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 24- Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) do composto 3-metil-4-(4-hidroxifenil)metileno-isoxazol-5-(4H)-ona.



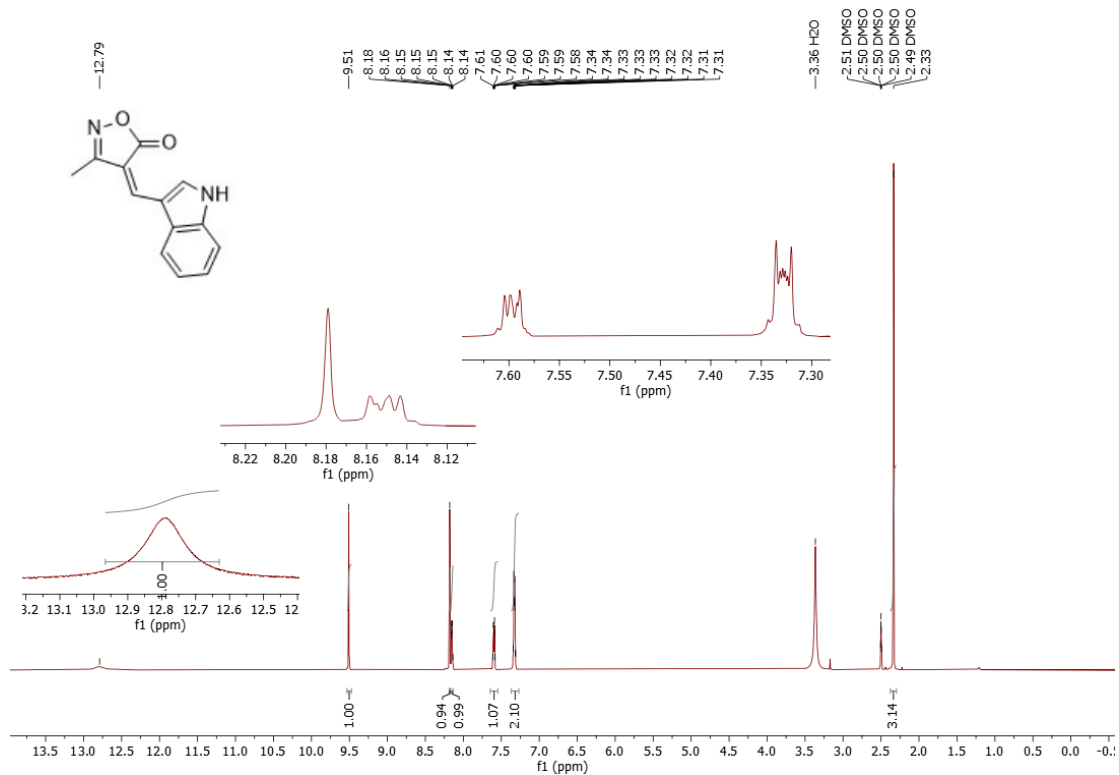
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 25- Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto 3-metil-4-(3,4-metilenodioxifenil)metileno-isoxazol-5(4H)-ona.



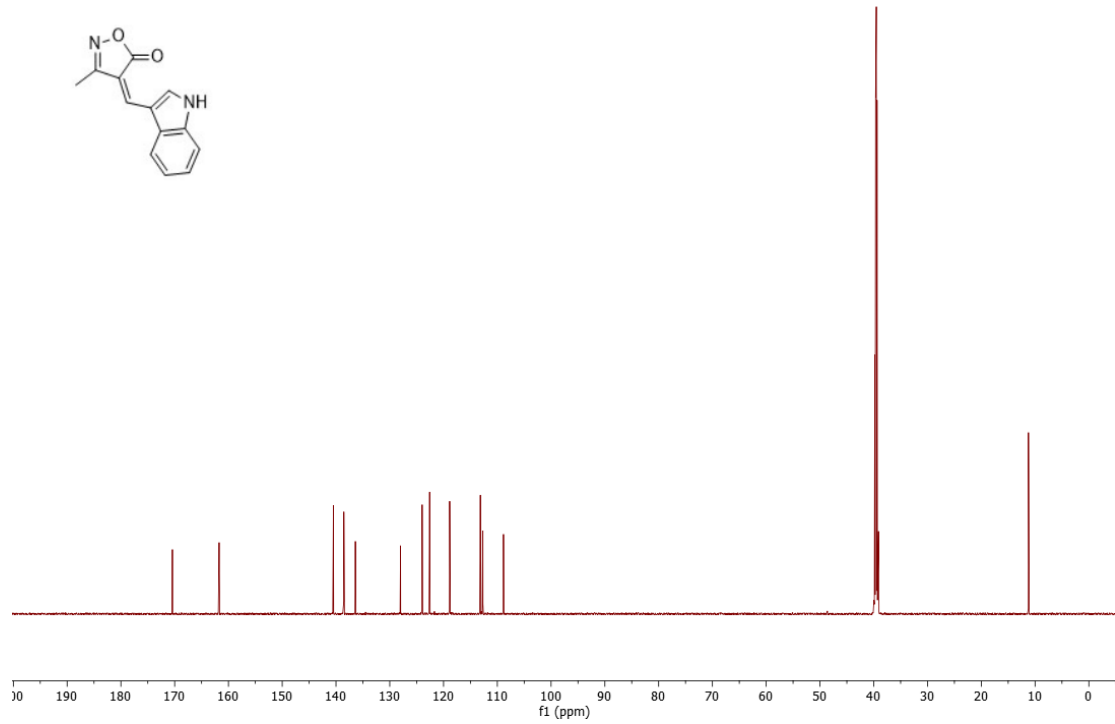
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 26- Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto 3-metil-4-(3-indol)metileno-isoxazol-5(4H)-ona.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 27- Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d6) do composto 3-metil-4-(3-indol)metileno-isoxazol-5(4H)-ona.



Fonte: Elaborado pelo autor.