



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CAMPUS DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS MOLECULARES

GABRIELA HILARIO CARDOSO OLIVEIRA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE DERIVADOS ISOXAZÓIS

ANÁPOLIS – GO
2018

GABRIELA HILARIO CARDOSO OLIVEIRA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE DERIVADOS ISOXAZÓIS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestra em Ciências Moleculares.

Área de Concentração: Química

Orientadora: Dra. Luciana Machado Ramos

Co-orientador: Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto

Anápolis – GO
2018

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

HG411s Hilario Cardoso Oliveira, Gabriela
SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE DERIVADOS
ISOXAZÓIS / Gabriela Hilario Cardoso Oliveira; orientador Luciana
Machado Ramos; co-orientador Brenno Amaro da Silveira Neto. -- ,
2018.
112 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação Mestrado
Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus-Anápolis CET,
Universidade Estadual de Goiás, 2018.

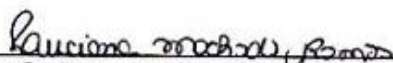
1. isoxazol-5 (4H)-ona 3,4-dissubstituídos. 2. líquidos iônicos. 3.
atividade antimicrobiana. I. Machado Ramos, Luciana, orient. II.
Amaro da Silveira Neto, Brenno, co-orient. III. Título.

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE DERIVADOS
ISOXAZÓIS**

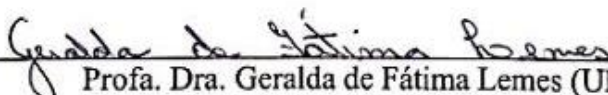
GABRIELA HILARIO CARDOSO OLIVEIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do Campus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestra em Ciências Moleculares.

Aprovada em 31/08/2018 por:



Prof. Dra. Luciana Machado Ramos (Orientadora/UEG)



Prof. Dra. Geralda de Fátima Lemes (UEG)



Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira (UFG)

*Dedico este trabalho aos meus pais Luiz Carlos e Maria Angela,
ao meu esposo Samuel e ao meu irmão Junior, por todo o apoio,
incentivo e paciência que tiveram para comigo na realização deste
sonho!*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por essa oportunidade que tem me dado de chegar até aqui e em todos os momentos tem estado comigo.

Agradeço aos meus pais Luiz Carlos e Maria Angela que com todo amor, paciência e sabedoria me ajudaram a chegar até aqui, tudo que sou hoje devo a vocês!

Agradeço ao meu amor Samuel Oliveira pela compreensão e paciência que teve para comigo em todos os momentos me dando forças.

Agradeço ao meu irmão, por ter estado sempre ao meu lado, me ajudando e apoiando.

Agradeço a minha família, minha sogra Jandira e minhas tias Ana, Ivone, Sueli e Valéria que mesmo estando longe, me apoiaram e me aconselharam com sua imensa sabedoria.

Agradeço a Professora Luciana Machado pela paciência, pela dedicação, pela orientação e por todo conhecimento mediado nesse período e ao o professor Dr. Brenno Amaro pela coorientação.

Agradeço também aos colegas Raíssa, Junior e Lorranny que estiveram ao meu lado e me ajudaram em todos os momentos, agradeço também aos demais colegas do grupo LaQuiMeSO , colegas de mestrado e iniciação científica pelo carinho e pela contribuição para o meu crescimento pessoal e profissional através de momentos inesquecíveis.

Agradeço aos técnicos da UEG, Sr. Fernando e tia Cida que pela ajuda pela prontidão em sempre ajudar.

Agradeço a CAPES, pela concessão da bolsa.

Agradeço a todos que durante esse período me ajudaram, me confortaram e apoiaram nessa etapa da minha vida.

RESUMO

A síntese de compostos heterocíclicos que apresentam nitrogênio e oxigênio em sua estrutura tem sido investigada nos últimos anos. Entre estes compostos, destacam-se os derivados de isoxazol, principal componente de diversos fármacos comercializados tais como cloxacilina, dicloxacilina, Valdecocixib, Leflunomida. A classe isoxazol-5(4*H*)-ona 3,4-dissubstituído se apresentam como compostos sintéticos com aplicações variadas com propriedades físicas, químicas e biológicas. Existem diversas metodologias para a obtenção desses compostos, sendo que via reação multicomponente (RMC) tem recebido notável atenção. As RMCs são reações que ocorrem no processo “*one pot*”, são convergentes e ocorrem em condições moderadas. Muitas metodologias catalíticas foram desenvolvidas para melhorar a síntese desses compostos e os líquidos iônicos são considerados candidatos promissores para processos verdes e sustentáveis. Desta forma, o presente trabalho descreve a síntese de derivados isoxazol-5(4*H*)-ona 3,4-dissubstituídos empregando um líquido iônico como promotor reacional. Experimentos foram empregados para investigar as melhores condições de formação desses produtos. O líquido iônico PEI.LI mostrou ser um eficiente promotor reacional nesse tipo de reação, devido sua característica básica. A RMC proporcionou rendimentos variados (34 até 98%) e ocorreram em condições moderadas, pois não necessitaram de temperaturas elevadas, nem de tempo reacional exaustivo, foram promovidas por um catalisador sustentável e empregado a água como solvente colaborando com os princípios da química verde. A análise espectroscópica na região do infravermelho assim como a análises de RMN de ^1H e ^{13}C , permitiram a caracterização dos compostos obtidos. Os derivados sintetizados também apresentam propriedades biológicas tais como a atividade antibacteriana.

Palavras chave: isoxazol-5 (4*H*)-ona 3,4-dissubstituídos, líquidos iônicos, atividade antimicrobiana

ABSTRACT

The synthesis of heterocyclic compounds, which has nitrogen and oxygen in its structure has been studied in the last few years. Among these researches, the ones derivative from isoxazole stands out. It is part of many drugs as cloxacillin, dicloxacillin, Valdecoxib, Leflunomide among other medicines for the treatment of different diseases. The type 3,4-disubstituted isoxazole-5(4*H*)-ones is presented as synthetic compounds with different applicability with physical, chemical and biological properties. There are many methodologies for attainment of these compounds, which the multicomponent reaction (MCR) stands out. MCRs are reactions that occur in a process called "one pot". They are convergent and occur in moderate conditions. Many catalytic methodologies have been developed to improve the synthesis of these compounds and ionic liquids are taken as promising candidates for green and sustainable processes. Thus, the present article describes the synthesis of 3,4-disubstituted isoxazol-5 (4*H*) -one derivatives using an ionic liquid as a reaction promoter. Experiments were used to investigate the best conditions of formation of these products. The ionic liquid PEI.LI proved an efficient reaction catalyst in this type of reaction, due to its basic characteristic. The MCR provided varied throughput (34 up to 98%) and occurred in moderate conditions, as they did not require high temperatures or exhaustive reaction time. It was launched by a sustainable catalyst and used water as solvent, contributing to the principles of green chemistry. The spectroscopic analysis in the infrared region and ^1H and ^{13}C NMR analyzes allowed the characterization of the obtained compounds. The synthesized derivatives also have biological properties such as antibacterial activity.

Keywords: 3,4-disubstituted isoxazol-5 (4*H*) -one, ionic liquids, antimicrobial activity

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Derivados heterociclos contendo isoxazol-5(4 <i>H</i>)-onas.	17
Figura 2.	Representação de uma síntese ideal.	19
Figura 3.	Exemplo de uma síntese linear em várias etapas comparada a uma síntese via RMC.	20
Figura 4.	Exemplos de reações multicomponentes.	21
Figura 5.	Principais núcleos heterocíclos.	22
Figura 6.	Núcleo Isoxazol.	23
Figura 7.	Fármacos comercializados contendo o núcleo isoxazol.	24
Figura 8.	Derivado contendo o núcleo isoxazol-5(4 <i>H</i>)-ona 3,4-dissubstituído	27
Figura 9.	Derivados de isoxazol-5(4 <i>H</i>)-ona 3,4-dissubstituídos com diferentes atividades biológicas.	27
Figura 10.	Principais íons que constituem os líquidos iônicos.	31
Figura 11.	Estrutura química da PEI.	34
Figura 12.	Ilustração representativa do ensaio de CMI e CMB.	37
Figura 13.	Placa de Elisa empregada na realização do ensaio para determinação da CMI.	43
Figura 14.	Gráfico do rendimento de ISX 1 em função da quantidade dos reagentes.	51
Figura 15.	Gráfico dos resultados do reciclo do catalisador PEI.LI.	54
Figura 16.	Resultado para o derivado ISX 7 com CMB>2000 µg/mL contra a <i>S. aureus</i> .	56
Figura 17.	Inibição total do crescimento bacteriano provocado por ISX 2 contra <i>E.coli</i> na concentração de 1000 µg/mL	57
Figura 18.	Espectro IV do composto ISX 1.	58
Figura 19.	Espectro de RMN ¹ H do composto ISX 1.	59
Figura 20.	Espectro de RMN ¹³ C do composto ISX 1.	60
Figura 21.	Espectro de IV do composto ISX 2 (KBr).	80
Figura 22.	Espectro de RMN ¹ H do composto ISX 2 (DMSO - <i>d</i> ₆ , 500 MHz).	81
Figura 23.	Espectro de RMN ¹³ C do composto ISX 2 (DMSO - <i>d</i> ₆ , 125 MHz).	82

Figura 24.	Espectro de IV do composto ISX 3 (KBr).	83
Figura 25.	Espectro de RMN ^1H do composto ISX 3 (DMSO - d_6 , 500MHz).	84
Figura 26.	Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 3 (DMSO - d_6 , 125MHz).	85
Figura 27.	Espectro de IV do composto ISX 4 (KBr).	86
Figura 28	Espectro de RMN ^1H do composto ISX 4 (DMSO - d_6 , 500 MHz).	87
Figura 29.	Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 4 (DMSO - d_6 , 125 MHz).	88
Figura 30.	Espectro de IV do composto ISX 5 (KBr).	89
Figura 31.	Espectro de RMN ^1H do composto ISX 5 (DMSO - d_6 , 500 MHz).	90
Figura 32.	Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 5 (DMSO - d_6 , 125 MHz).	91
Figura 33.	Espectro de IV do composto ISX 6 (KBr).	92
Figura 34.	Espectro de RMN ^1H do composto ISX 6 (DMSO - d_6 , 500 MHz).	93
Figura 35.	Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 6 (DMSO - d_6 , 125 MHz).	94
Figura 36.	Espectro de IV do composto ISX 7 (KBr).	95
Figura 37.	Espectro de RMN ^1H do composto ISX 7 (DMSO - d_6 , 500 MHz).	96
Figura 38.	Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 7 (DMSO - d_6 ; 125MHz).	97
Figura 39.	Espectro de IV do composto ISX 8 (KBr).	98
Figura 40.	Espectro de RMN ^1H do composto ISX 8 (DMSO - d_6 , 500 MHz).	99
Figura 41.	Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 8 (DMSO - d_6 , 125 MHz).	100
Figura 42.	Espectro de IV do composto ISX 9 (KBr)	101
Figura 43.	Espectro de RMN ^1H do composto ISX 9 (DMSO - d_6 , 500 MHz).	102

Figura 44.	Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 9 (DMSO - d_6 , 125 MHz).	103
Figura 45.	Espectro de IV do composto ISX10 (KBr)	104
Figura 46.	Espectro de RMN ^1H do composto ISX 10 (CDCl_3 , 500MHz)	105
Figura 47.	Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 10 (CDCl_3 , 125 MHz).	106
Figura 48.	Espectro de IV do composto ISX 11(KBr).	107
Figura 49.	Espectro de RMN ^1H do composto ISX 11 (DMSO - d_6 , 500 MHz).	108
Figura 50.	Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 11 (DMSO - d_6 , 125 MHz).	109
Figura 51.	Espectro de IV do composto ISX 12(KBr)	110
Figura 52.	Espectro de RMN ^1H do composto ISX 12 (CDCl_3 , 500 MHz).	111
Figura 53.	Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 12 (CDCl_3 , 125 MHz).	112

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Síntese de isoxazol 3,5-dissubstituído.	24
Esquema 2.	Síntese de Isoxazol a partir de óxidos nítrílicos e alcinos terminais.	25
Esquema 3.	Síntese de isoxazois a partir da reação entre dietil oxalato e acetofenona oxima.	26
Esquema 4.	Síntese de isoxazois a partir de compostos α - β insaturados.	26
Esquema 5.	Síntese isoxazol-5(4 <i>H</i>)-ona 3,4 dissubstituída via RMC	28
Esquema 6.	Síntese de derivados isoxazólicos empregando sulfeto de sódio como catalisador.	29
Esquema 7.	Síntese de isoxazol-5(4 <i>H</i>)-onas a partir de catalisador contendo níquel.	30
Esquema 8.	Síntese de derivados isoxazois empregando o líquido iônico DMAP.HOAc.	32
Esquema 9.	Reação de hidrogenação catalisada por páladio estabilizado por PEI alquilada.	34
Esquema 10.	Oxidação de difenilsulfeto empregando PEI/POM	35
Esquema 11.	Reação de desforilação empregando a PEI.LI	35
Esquema 12.	Síntese do líquido iônico clorado	40
Esquema 13.	Síntese do catalisador PEI.LI	41
Esquema 14.	Síntese do LI MAI.Cl	41
Esquema 15.	Síntese do LI Diácido Imidazol.	42
Esquema 16.	Síntese isoxazol-5(4 <i>H</i>)-ona 3,4 dissubstituída via RMC.	42
Esquema 17.	Síntese do ISX 1 via RMC.	45
Esquema 18.	Proposta mecanística para a formação 4-benzilideno-3-metilisoxazol-5(4 <i>H</i>) -ona empregando a PEI.LI como catalisador.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Rendimento do ISX 1 em função dos catalisadores.	45
Tabela 2.	Rendimento dos derivados ISX 1 em função do solvente.	49
Tabela 3.	Rendimento do ISX 1 em função da quantidade de catalisador.	49
Tabela 4.	Rendimento do ISX 1 em função temperatura.	50
Tabela 5.	Rendimento do ISX 1 em função do tempo.	50
Tabela 6.	Rendimento do ISX 1 em função da quantidade dos reagentes.	51
Tabela 7.	Relação de derivados isoxazólicos em função da variação dos aldeídos.	52
Tabela 8.	Valores de CMI e CMB dos derivados isoxazólicos contra a bactéria <i>S. aureus</i> .	55
Tabela 9.	CMI e CMB dos derivados isoxazólicos frente a bactéria <i>Escherichia coli</i> .	56

LISTA DE ABREVIações

ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
CAN	Nitrato de amônio cérico
CMB	Concentração mínima bactericida
CMI	Concentração mínima inibitória
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Duplo-dupleto
DMAP.HOAc	Acetato de 4- (<i>N, N</i> -dimetilamino) piridínio
DMSO	Dimetilsulfoxido
EtOH	Etanol
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
I.V	Infravermelho
iPr	Isopropil
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LI	Líquido Iônico
MAI.Cl-	Cloreto de 1-metil-3-carboximetilimidazólio
<i>m</i>	Multiplete
PEI	Polietilenoimina
pH	Potencial Hidrogeniônico
POM	Polioxometalatos polianiônicos
PF	Ponto de fusão
<i>p</i>-TSOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
<i>q</i>	Quarteto
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMC	Reações Multicomponentes
<i>s</i>	Simpleto
T.A	Temperatura ambiente
<i>t</i>	Tripleto
THF	Tetraidrofurano

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
2.1 Química Verde.....	18
2.2 Reações Multicomponentes.....	20
2.3 Compostos Heterociclos.....	22
2.4 Isoxazol.....	23
2.5 Líquidos Iônicos.....	30
2.6 Organocatálise envolvendo enzimas.....	33
2.7 Ensaio biológico CMI e CMB.....	36
3. OBJETIVOS.....	38
3.1. Objetivo Geral.....	38
3.2. Objetivos Específicos.....	38
4. METODOLOGIA.....	39
4.1 Procedimentos Gerais.....	39
4.2. Metodologia geral para a síntese dos catalisadores.....	40
4.2.1. Síntese do líquido iônico clorado (1- (2-cloroetil) -3-metilimidazólio clorado)	40
4.2.2. Síntese da PEI.LI (polietilenoimina suportada em líquido iônico).....	40
4.2.3. Síntese do líquido iônico MAI.Cl (Metil-Acetil-Imidazol).....	41
4.2.4. Síntese do líquido iônico 1,3- <i>bis</i> (carboximetil)- 1 <i>H</i> -imidazólio.....	41
4.3. Síntese dos derivados isoxazol-5(4 <i>H</i>)-ona 3,4 dissustituídas.....	42
4.4. Ensaio Biológico de para determinação da CMI e CMB.....	43
4.4.1. Determinação da CMI.....	43
4.4.2. Determinação da CMB.....	44
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
5.1. Otimização das condições reacionais.....	45

5.2. Resultados do ensaio para a determinação da CMI e CMB	54
5.3 Caracterização dos compostos sintetizados.	58
5.3.1 Caracterização da 4-benzilideno-3-metilisoxazol-5 (4 <i>H</i>)-ona (ISX 1)	58
5.3.2. Caracterização da 4- (4-metoxibenzilideno) -3-metilisoxazol-5 (4 <i>H</i>) –ona (ISX 2).....	60
5.3.3 Caracterização da 4- (2-hidroxibenzilideno) -3-metilisoxazol-5 (4 <i>H</i>) –ona (ISX 3).....	61
5.3.4. Caracterização da 4- (4-Hidroxi-3- metoxi-benzilideno) -3-metilisoxazol-5 (4 <i>H</i>) –ona (ISX 4).....	62
5.3.5. Caracterização da 4- (4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzilideno) -3-metilisoxazol-5 (4 <i>H</i>)–ona (ISX 5).....	62
5.3.6. Caracterização da 3-metil-4- (4-metilbenzilideno) isoxazol-5(4 <i>H</i>) –ona (ISX 6).....	63
5.3.7 Caracterização da 4- (3-hidroxibenzilideno) -3-metilisoxazol-5 (4 <i>H</i>) –ona (ISX 7).....	64
5.3.8. Caracterização da 4- (4- (dimetilamino) benzilideno) -3-metilisoxazol-5 (4 <i>H</i>) –ona (ISX 8).....	64
5.3.9. Caracterização da 4- (benzo [<i>d</i>] [1,3] dioxol-5-ilmetileno) -3-metilisoxazol-5 (4 <i>H</i>) –ona (ISX 9).....	65
5.3.10. Caracterização da 4- (2,4-dimetoxifenilmetilideno) -3-metilisoxazol-5 (4 <i>H</i>) –ona (ISX 10).....	66
5.3.11. Caracterização da 4- (4- (dietilamino)-2-hidroxibenzilideno)-3-metilisoxazol-5(4 <i>H</i>)-ona (ISX 11).....	66
5.3.12. Caracterização da 4- (4-clorobenzilideno) -3-metilisoxazol-5 (4 <i>H</i>) –ona (ISX 12).....	67
6. CONCLUSÃO.....	68
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
8. ANEXOS	80

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a química verde tem influenciado diversas metodologias na síntese de novos compostos heterocíclis, em decorrência dos benefícios alcançados nos processos de obtenção de produtos, tais como o uso de solventes verdes, recursos bio-renováveis e também o uso de catalisador sustentável, contribuindo para a diminuição de resíduos, otimizando o tempo e o rendimento reacional (BHASKARUNI et al., 2017).

Dessa forma, destacam-se as Reações Multicomponentes (RMC), que surgiram como uma grande evolução da síntese orgânica, já que o número de etapas na síntese do produto final é diminuído, quando comparada à síntese linear, além de serem mais específicas gerando menos resíduos, tornando esse protocolo sintético mais eficiente e ambientalmente correto (BANERJEE, 2017; TOURÉ; HALL, 2009).

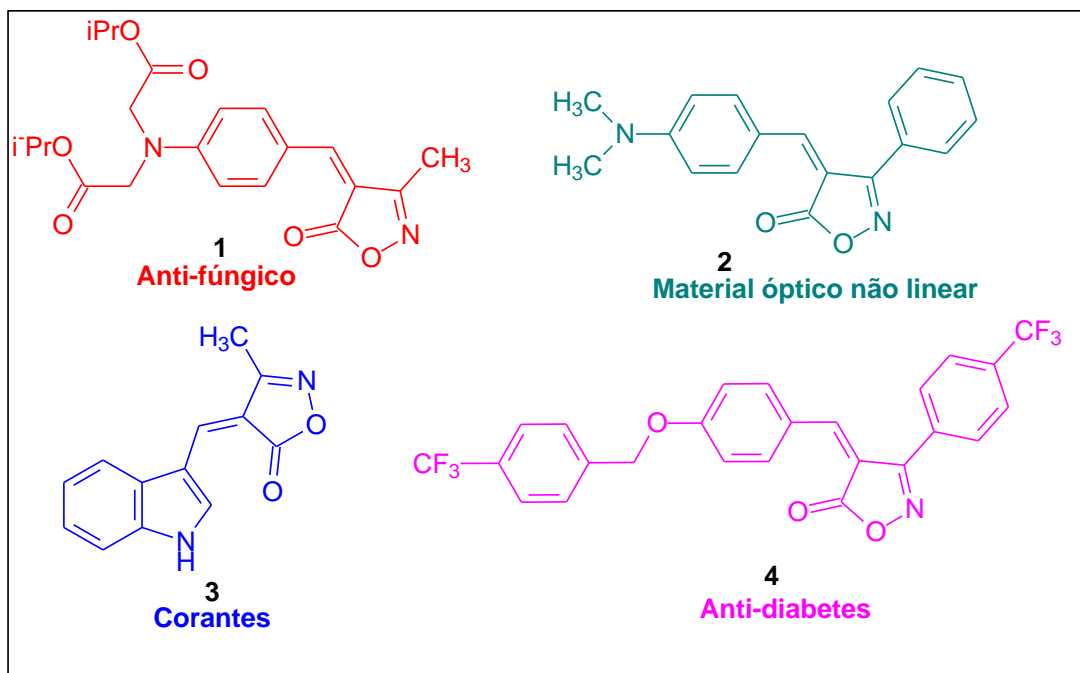
As RMC são amplamente empregadas na síntese de novos heterocíclis, sendo que esses compostos representam mais da metade dos compostos descritos até o momento. Dentre os heterocíclis, destacam-se os constituídos pelos heteroátomos oxigênio e nitrogênio, pois esses núcleos são chaves para a construção de novos compostos com atividades biológicas pronunciadas, tais como antitumoral, anti-HIV, antimalárico, anti-inflamatório, entre outras (BANERJEE, 2017).

Devido à disponibilidade em produtos naturais e a versalidade na síntese orgânica, a classe composta pelo heterociclo isoxazol é relatada como um interessante núcleo com propriedades variadas (DELFT et al., 2011; JOSEPH, GEORGE, 2009).

O isoxazol é um heterociclo que tem ocupado lugar privilegiado na síntese de novos compostos. Atualmente diversos fármacos comercializados apresentam a porção isoxazólica em sua estrutura (BARMADÉ et al., 2016).

As isoxazol-5(4*H*)-onas são derivados isoxazólicos que apresentam aplicações químicas, biológicas e físicas diversas (Figura 1), tornando-se uma importante classe química a ser investigada.

Figura 1. Derivados heterociclos contendo isoxazol-5(4*H*)-onas.



Fonte: Adaptado de KIYANI; GHORBANI, 2016.

Há um grande interesse em sintetizar novos heterocíclis com o núcleo promissor das isoxazol-5(4*H*)-onas através de rotas mais eficientes e ambientalmente limpas (FARAHI; NOWROUZI; IRAJZADEH, 2017).

Dessa forma, destacam-se os líquidos iônicos, sendo essa uma alternativa já empregada em RMC, pois atuam como promotor reacional e solvente, além de apresentar diversas características exclusivas com um caráter sustentável (CHOWDHURY; MOHAN ; SCOT, 2007; WASSERSCHEID; KEIM, 2000).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Química Verde

A busca por processos químicos ambientalmente corretos tem aumentado significativamente nos últimos anos. A Química verde surgiu como norteador para processos químicos ecologicamente limpos que contribuam para diminuição de impactos ambientais (SHELDON, 2005).

Química verde também conhecida por “Química sustentável” engloba metodologias que reduzem ou eliminam o uso ou a geração de substâncias perigosas. A partir da década de 1990, a Química Verde vem influenciando metodologias para obtenção de novos produtos de forma mais ecológica através dos 12 princípios que norteiam diversos processos químicos (DUNN, 2012).

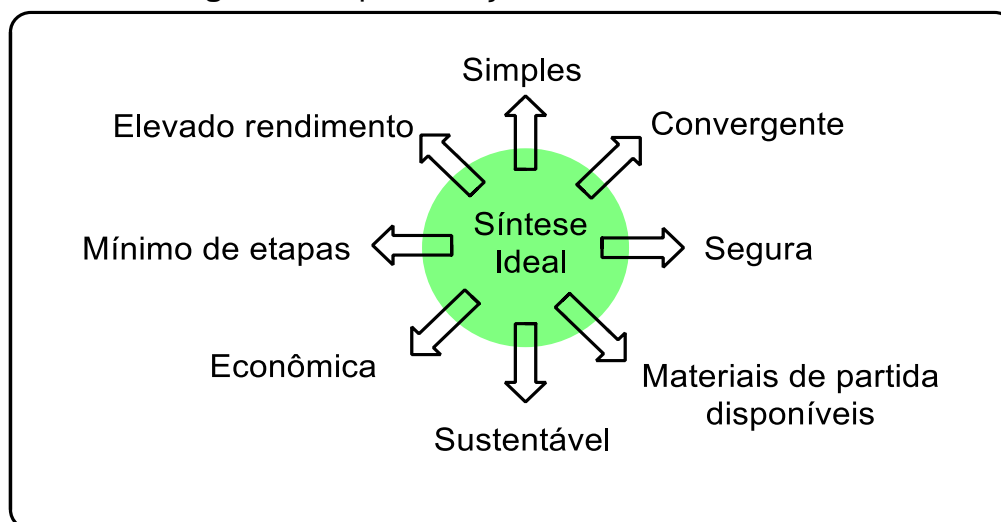
Os doze princípios da Química verde são apresentados abaixo: (ANASTAS; EGHBALI, 2010)

1. Prevenção: a prevenção de resíduos para evitar desperdícios que de alguma forma possa afetar o meio ambiente.
2. Economia Atômica: rotas sintéticas que visem o melhor aproveitamento dos átomos dos compostos de partida, incorporando-os no produto final e gerando assim bons rendimentos, menos perda.
3. Produtos não tóxicos e perigosos: sínteses que utilizem e gere produtos com baixa toxicidade.
4. Produtos seguros: a obtenção de compostos seguros .
5. Diminuição de solventes auxiliares: a diminuição de solventes auxiliares influenciando a diminuição de resíduos e geração de subprodutos.
6. Eficiência energética: a busca por metodologias que utilizem menos energia possível devido aos impactos causados por ela, sendo preferíveis sínteses que ocorram e temperatura e pressão ambiente.
7. Uso de substâncias renováveis: por estar disponíveis na natureza, o uso de substancias renováveis visando a economia.

8. Evitar a formação de derivados desnecessários: evitar a formação de derivados que podem ser gerados através do uso de grupo proteção e desproteção e modificadores , pois tais ações geram resíduos desnecessários.
9. Catálise de forma limpa: os catalisadores devem ser seletivos
10. Produtos degradáveis: os produtos gerados devem ser degradáveis de forma que não agrida o meio ambiente.
11. Análise de tempo reacional para a prevenção de poluentes: as metodologias devem ser empregadas monitorando o tempo reacional a fim de evitar a formação de outras substancia não desejadas.
12. Metodologias seguras para a prevenção de acidentes: é preferível o uso de substâncias de fácil manuseio a fim de evitar acidentes.

Atualmente um dos maiores desafios para a síntese de compostos bioativos são metodologias eficientes que ocorram de forma sustentável em um número mínimo de etapas (Figura 2) (GORE; RAJPUT, 2013).

Figura 2. Representação de uma síntese ideal.



Fonte: Adaptado de DÖMLING; UGI, 2000.

Na metodologia tradicional em muitos casos são utilizados ácidos e/ou bases e temperatura elevada, ocasionando produtos secundários e conseqüentemente resíduos. De forma a diminuir esses problemas ocasionados na síntese tradicional surgem as Reações multicomponentes (GORE; RAJPUT, 2013).

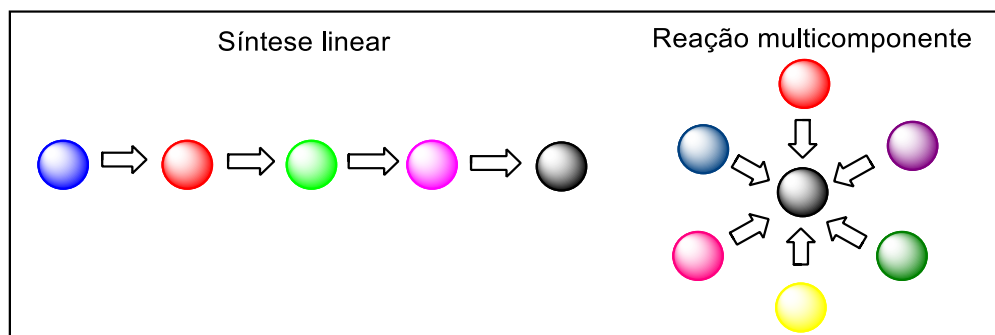
A reação multicomponente (RMC) visa à economia atômica, criando múltiplas ligações em uma única etapa reacional, sendo esta uma maneira eficiente de se obter novas moléculas com aplicações variadas dentro da química verde (ZHANG, 2009).

2.2 Reações Multicomponentes

As reações multicomponentes ocorrem em procedimentos “*one-pot*”, ou seja, em um único recipiente são adicionados três ou mais componentes a fim de se obter um produto, de modo que o produto final apresente em sua estrutura partes dos reagentes de partida (BIGGS-HOUCK; YOUNAI; SHAW, 2010; DOMLING; WEI WANG; KAN WANG, 2012)

A figura 3 mostra um exemplo de uma síntese linear que ocorre em várias etapas, comparada a uma síntese via reação multicomponente (DOMLING; WEI WANG; KAN WANG, 2012).

Figura 3. Exemplo de uma síntese linear em várias etapas comparada a uma síntese via RMC.

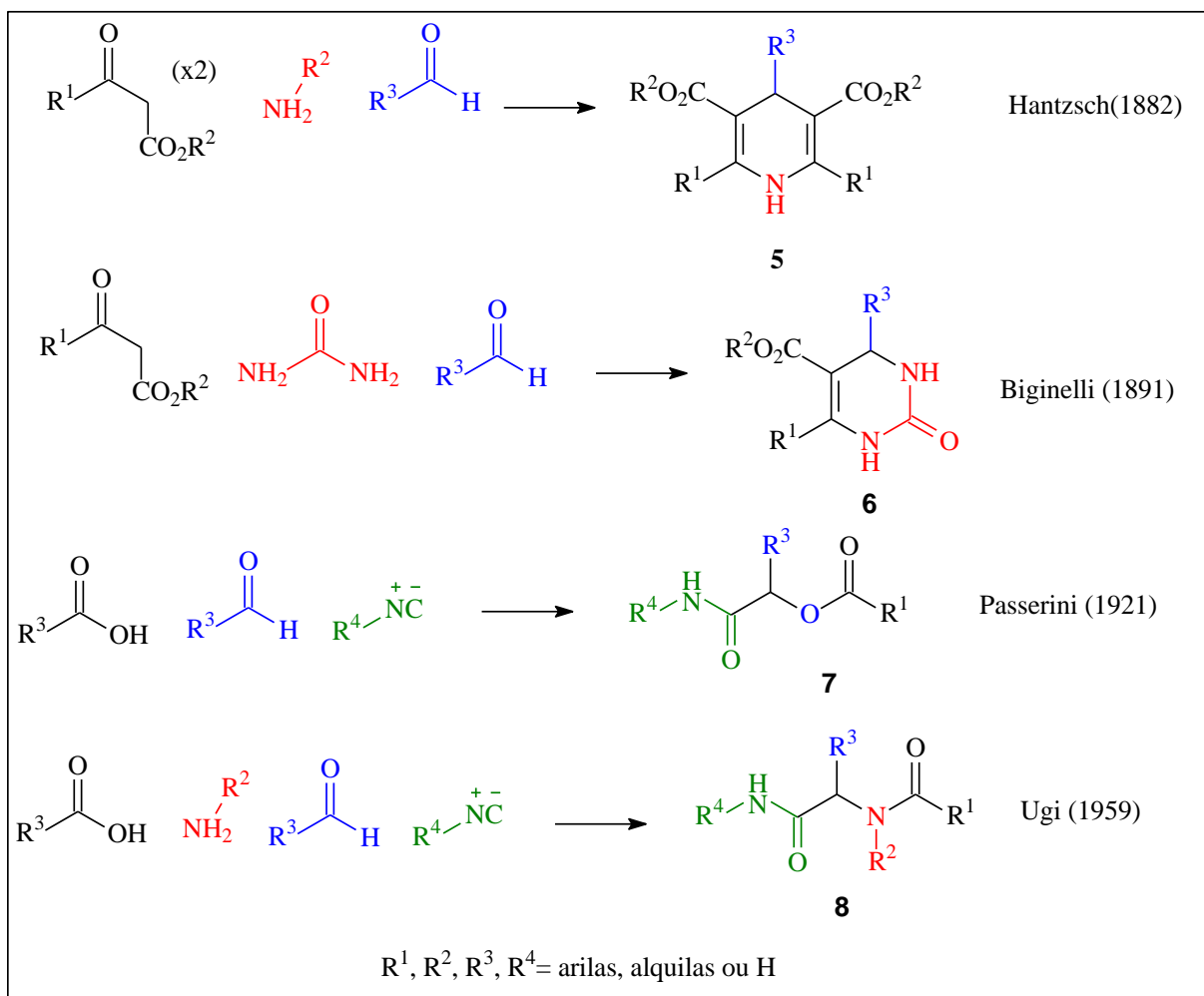


Fonte: Adaptado de DOMLING; WEI WANG; KAN WANG, 2012.

As RMC são amplamente aplicadas na química medicinal, química combinatória, agroquímica, química de polímeros entre outras áreas da ciência. Essa metodologia ganhou destaque devido às inúmeras vantagens que as RMC têm de oferecer, já que visa além da economia atômica, alta eficiência, condições moderadas, elevada convergência e a economia gradual devido ao uso de solventes verdes (CIOC; RUIJTER; ORRU, 2014).

As RMC são conhecidas há aproximadamente 100 anos, e nesse período foram relatadas diferentes reações (Figura 4) entre elas destacam-se: Ugi, Passerini, Hantzsch e Biginelli (BIGGS-HOUCK; YOUNAI; SHAW, 2010).

Figura 4. Exemplos de reações multicomponentes.



Fonte: Adaptado de BIGGS-HOUCK; YOUNAI; SHAW, 2010.

As reações multicomponentes também estão diretamente relacionadas a síntese de novas drogas e análogos de produtos naturais, sendo possível a criação de compostos específicos em um número de etapas reduzido, gerando moléculas com elevada complexidade de acordo com a variação de cada componente no meio reacional, proporcionando alto rendimento do produto final com atividades farmacológicas pronunciadas (SLOBBE; RUIJTER; ORRU, 2012).

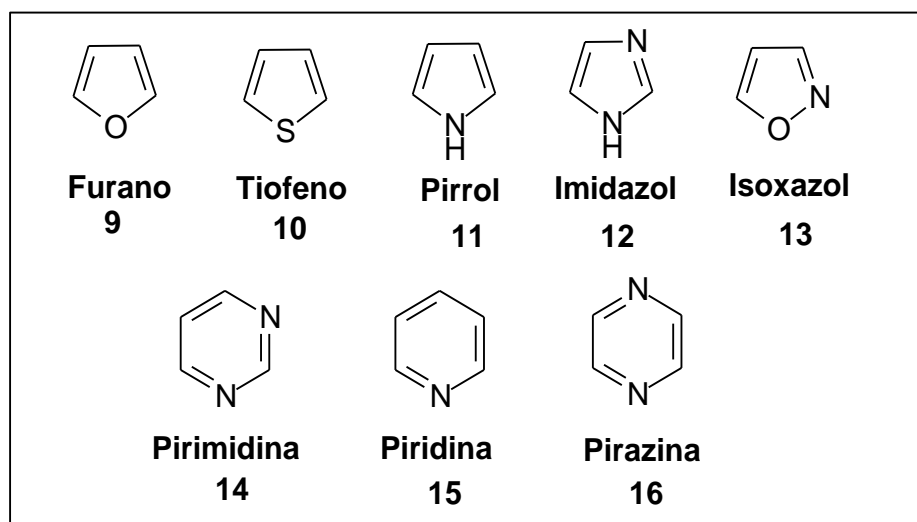
Assim as RMC se apresenta como um interessante método a ser empregado na síntese de diferentes compostos heterociclos (BARMADÉ et al., 2016; LIU; ZHANG, 2011).

2.3 Compostos Heterociclos

Os compostos heterociclos tem ocupado lugar privilegiado em diversas áreas da ciência como na química, bioquímica e na indústria farmacêutica. Esses compostos são obtidos através da síntese orgânica e também podem ser disponibilizados pelo reino vegetal, são constituintes de moléculas essenciais a vida humana como os ácidos nucleicos, hormônios, vitaminas, entre outros (JIANG et al., 2010).

Pesquisas voltadas a síntese e obtenção de heterociclos complexos têm contribuído para a descoberta de moléculas promissoras com aplicações variadas. Em estudos já realizados foi observado que cerca de 20 milhões de moléculas já foram identificadas e praticamente a metade delas são constituídas por heterociclos como furano (9), tiofeno (10), pirrol (11), imidazol (12), isoxazol (13), pirimidina (14), piridina (15), pirazina (16), entre outros heterociclos (Figura 5) demonstrando assim a importância dos heterociclos na síntese orgânica como núcleos essenciais para obtenção de novos compostos (BALABAN; ONICIU; KATRITZKY, 2004; MARTINS et al., 2009).

Figura 5. Principais núcleos heterocíclicos.



Fonte: Adaptado de BALABAN; ONICIU; KATRITZKY, 2004.

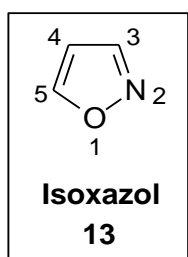
A viabilidade na construção de diferentes heterociclos os tornam ainda mais interessantes, já que podem ser realizadas combinações praticamente imensuráveis entre o carbono e diferentes heteroátomos, gerando moléculas funcionalizadas com características exclusivas (MARTINS et al., 2009).

Dentre os compostos heterociclos, destaca-se a importante classe do isoxazol. Recentemente derivados isoxazólicos tem recebido notável atenção na obtenção de novos fármacos, estudos sobre a estrutura atividade mostram que diferentes grupos substituintes podem ser inseridos em seus derivados e conseqüentemente apresentar atividades farmacológicas distintas (AGRAWAL; MISHRA, 2018).

2.4 Isoxazol

O Isoxazol é um heterociclo de cinco membros com dois heteroátomos (oxigênio adjacente ao nitrogênio) que tem se demonstrado como importante núcleo presente em diversos agentes terapêuticos amplamente empregados no tratamento de enfermidades (Figura 6) (RAJPUT; PATEL; JADHAV, 2015).

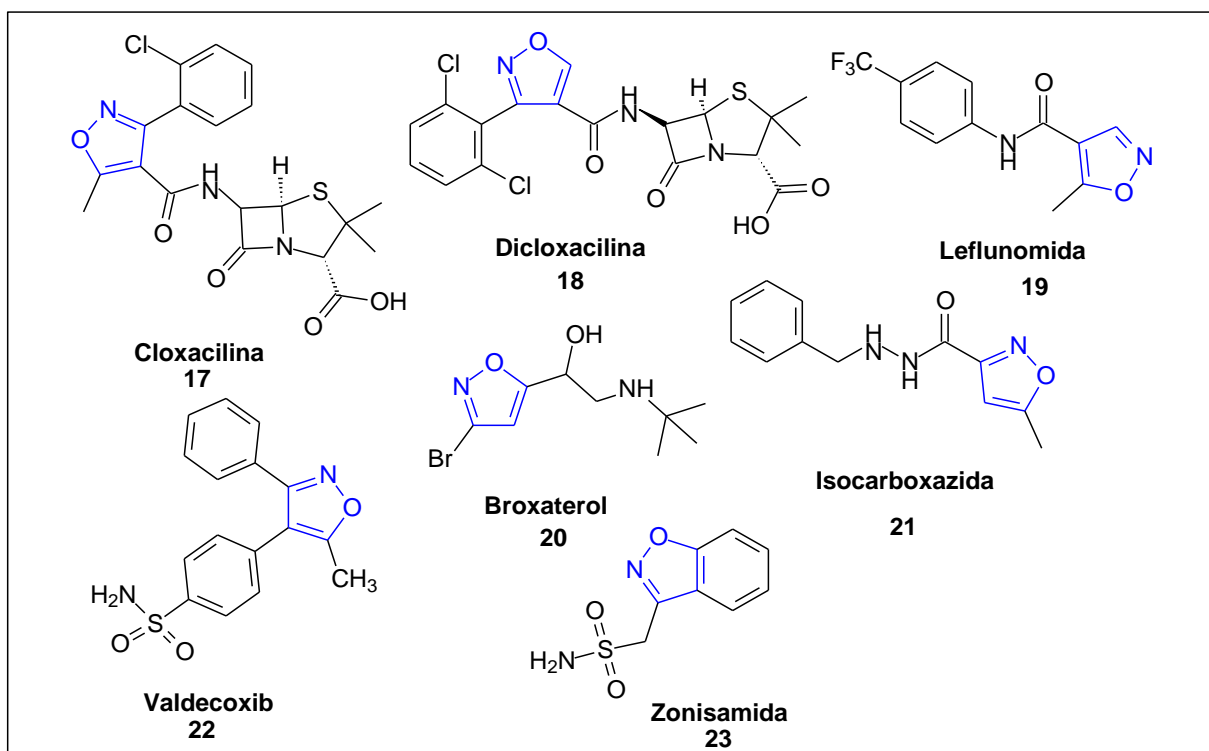
Figura 6. Núcleo isoxazol.



Fonte: Adaptado de RAJPUT; PATEL; JADHAV, 2015.

Diversos fármacos com o núcleo isoxazólico são disponibilizados comercialmente, tais como a cloxacilina (17) e dicloxacilina (18) (antibióticos β -lactâmicos), Valdecoxib (22) (analgésico e anti-inflamatório), Leflunomida (19) (imunossupressor e anti-inflamatório) (MANNA et al., 2014), Broxaterol (20) (broncodilatador), Zonisamida (23) (anticonvulsivo); Isocarboxazida (21) (antidepressivo) (Figura 7) entre outros (AGRAWAL; MISHRA, 2018).

Figura 7. Fármacos comercializados contendo o núcleo isoxazol.

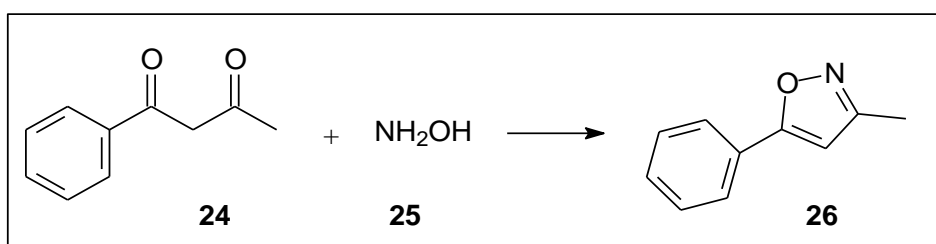


Fonte: Adaptado de AGRAWAL; MISHRA, 2018.

Compostos isoxazólicos também podem atuar como agentes antimicrobianos, antiviral, antitumoral, imunomodulador, antiplaquetários, antitrombóticos, anti-triglicerídeos, antidiabéticos, anticonvulsante, anti-Alzheimer entre outros (SYSÁK; OBMIŃSKA-MRUKOWICZ, 2017).

A síntese clássica proposta por Claisen em 1888 foi a primeira descrita na literatura para obtenção de isoxazóis 3,5-dissubstituídos. A síntese ocorreu a partir da reação da hidroxilamina com composto 1,3-dicarbonilado (Esquema 1) (PINHO, 2005).

Esquema 1. Síntese de isoxazol 3,5-dissubstituído.



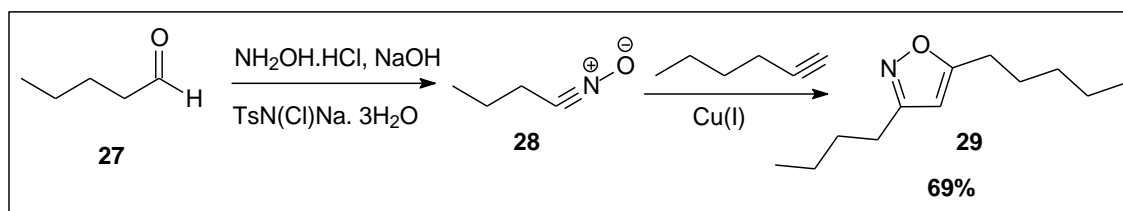
Fonte: Adaptado de CLAISEN, LOWMAN, 1888; PINHO, 2005.

Diversas modificações foram empregadas na metodologia clássica proposta por Claisen tais como a substituição da β -dicetona por β -cetoésteres, cetonas α,β -insaturadas, aldeídos α -acetilênicos entre outros (PINHO, 2005).

Um dos métodos empregados na síntese de isoxazóis é através da reação entre óxidos nitrílicos com alcinos terminais (AGRAWAL; MISHRA, 2018).

Hansen e colaboradores (2005) realizaram a síntese de isoxazóis 3,5-dissubstituídos a partir da reação de óxido nitrílico gerado “*in situ*” com alcino terminal, a reação foi catalisada por cobre à 80°C, em um período de 6 horas, proporcionando rendimento de 69% do produto (Esquema 2).

Esquema 2. Síntese de isoxazol a partir de óxidos nitrílicos e alcinos terminais.

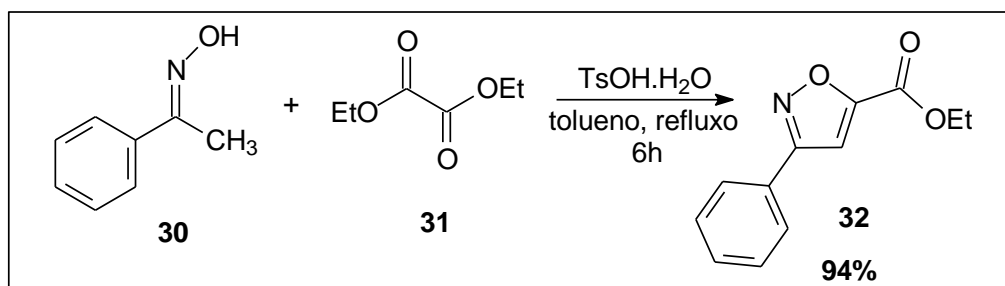


Fonte: Adaptado de AGRAWAL, MISHRA ; 2018.

Embora apresentem grande importância para a síntese dos derivados isoxazólicos a reação entre óxidos nitrílicos com alcinos terminais apresenta suas limitações tais como a ocorrência de dimerização do óxido nitrílico no meio reacional devido a sua instabilidade química e também a formação de subprodutos no meio reacional (HANSEN; WU; FOKIN, 2005).

A síntese de isoxazóis partindo da reação entre oximas com compostos carbonilados também é uma rota para obtenção de isoxazóis 3,5 substituídos, tal como realizado por Dang e colaboradores (2006). A reação ocorreu em 6 horas na presença do ácido *p*-tolueno sulfônico, tolueno e refluxo (Esquema 3). Embora a reação tenha proporcionado 94% de rendimento, a síntese ocorreu sob o uso de solvente tóxico (DANG; ALBRECHT; LANGER, 2006).

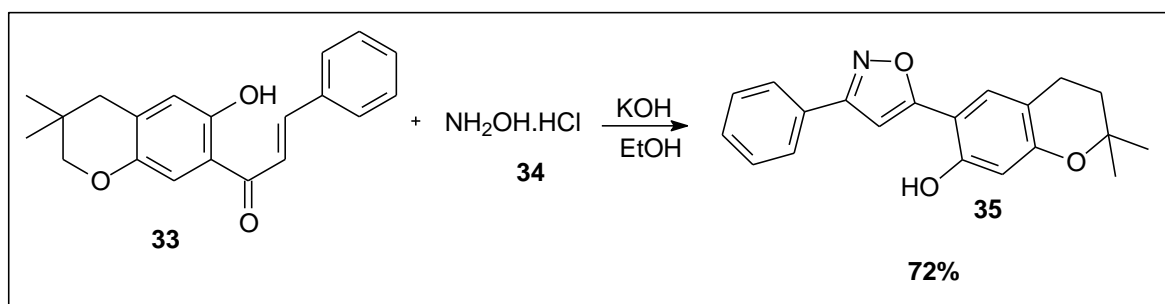
Esquema 3. Síntese de isoxazóis a partir da reação entre dietil oxalato e acetofenona oxima.



Fonte: Adaptado de DANG; ALBRECHT; LANGER, 2006.

E também através de compostos α - β insaturados com hidroxilamina em solvente prótico polar, Kumar e colaboradores (2011) realizaram a síntese de isoxazóis 3,5-dissubstituídos em meio a etanol à temperatura ambiente sob catálise básica. O rendimento do derivado foi de 72%, no entanto para a obtenção do produto foi empregado base tóxica como catalisador.

Esquema 4. Síntese de isoxazóis a partir de compostos α - β insaturados.



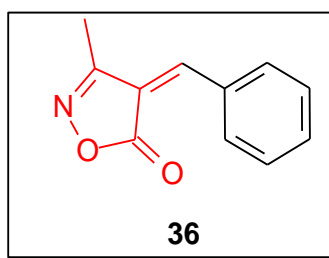
Fonte: Adaptado de KUMAR et al., 2011.

Assim como mencionado anteriormente, diversas metodologias são empregadas na síntese de derivados isoxazólicos, sendo de extrema importância metodologias abrangem estratégias menos agressivas que proporcione altos rendimentos, não necessitando de grande quantidade de catalisador e solventes tóxicos, assim como temperaturas drásticas e longo tempo para a formação do produto de interesse (LI; ZHU; YANG, 2012).

Dessa forma, diversas modificações e métodos têm sido empregados para a obtenção de novos compostos bioativos contendo o núcleo isoxazol (JAWALEKAR et al., 2011).

Considerando a importância química e biológica do isoxazóis, a exploração do derivado heterociclo isoxazol-5(4*H*)-ona 3,4-dissubstituído (Figura 8) é uma alternativa para obtenção de novas estruturas diversificadas com possíveis atividade correlacionadas.

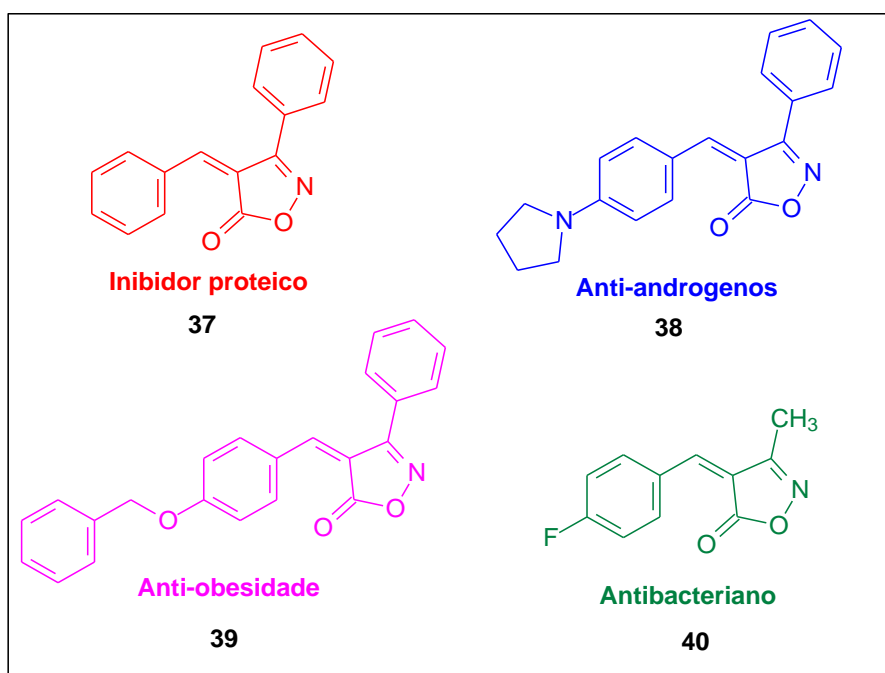
Figura 8. Derivado contendo o núcleo isoxazol-5(4*H*)-ona 3,4-dissubstituído.



Fonte: Adaptado de LIU; HOU, 2012.

Diversas aplicações estão correlacionadas com esses derivados, apresentam atividade farmacológica como inibidor proteico (37) (DEMERS et al., 1994), agentes antibacterianos (40) (FEROUANI et al., 2017), agentes anti-andrógenos (38) (ISHIOKA et al., 2003) e antiobesidade (39) (KAFLE et al., 2011) (Figura 9).

Figura 9. Derivados de isoxazol-5(4*H*)-ona 3,4-dissubstituídos com diferentes atividades biológicas.



Fonte: Adaptado de DEMERS et al., 1994; FEROUANI et al., 2017; KAFLE et al., 2011.

São também empregados na agroquímica como fungicidas e inseticidas (KIYANI; GHORBANI, 2013), e na física devido suas propriedades ópticas servem como filtros amarelos em filmes fotográficos (ARET et al., 2007) e como dispositivos moleculares de conversão de luz (BIJU; REDDY; FREIRE, 2007).

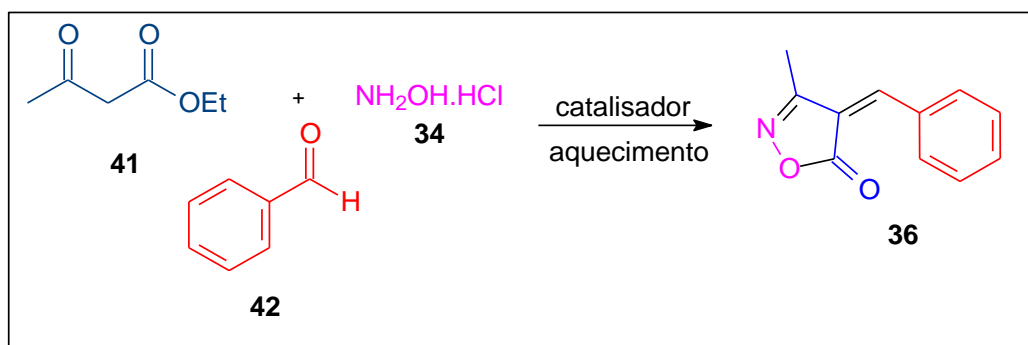
A síntese de isoxazol-5(4*H*)-ona substituídas pode ocorrer através de diferentes metodologias. A síntese tradicional é realizada em duas etapas, inicialmente ocorre a reação entre o cloreto de hidroxilamônio com o acetoacetato de etila, e posteriormente ocorre a condensação com aldeídos aromáticos via Knoevenagel (SAIKH; DAS; GHOSH, 2013).

Outra metodologia empregada na obtenção de isoxazol-5(4*H*)-ona substituído é através da reação entre benzaldoximas e compostos 1,3-dicarbonilados. A reação de β -cetoésteres com hidroxilamina na presença de uma base forte e um ácido diluído também fornecem derivados isoxazolonas (KIYANI; GHORBANI, 2013).

Dentre as estratégias empregadas para a síntese de isoxazol-5 (4*H*)-ona 3,4-dissubstituído a síntese via RMC tem se destacado por sua eficiência formando diversas ligações em uma única etapa e também devido as suas características ambientalmente corretas (VEKARIYA; PATEL; PATEL, 2016).

A síntese isoxazol-5(4*H*)-ona 3,4-dissubstituído via RMC ocorre em procedimento “one pot”, ou seja em um único recipiente são adicionados os reagentes para formação do produto de interesse, no caso a síntese ocorre através da reação entre o β -cetoéster, cloridrato de hidroxilamina e aldeídos aromáticos (Esquema 5) (LIU; HOU, 2012).

Esquema 5. Síntese isoxazol-5(4*H*)-ona 3,4 dissubstituída via RMC.

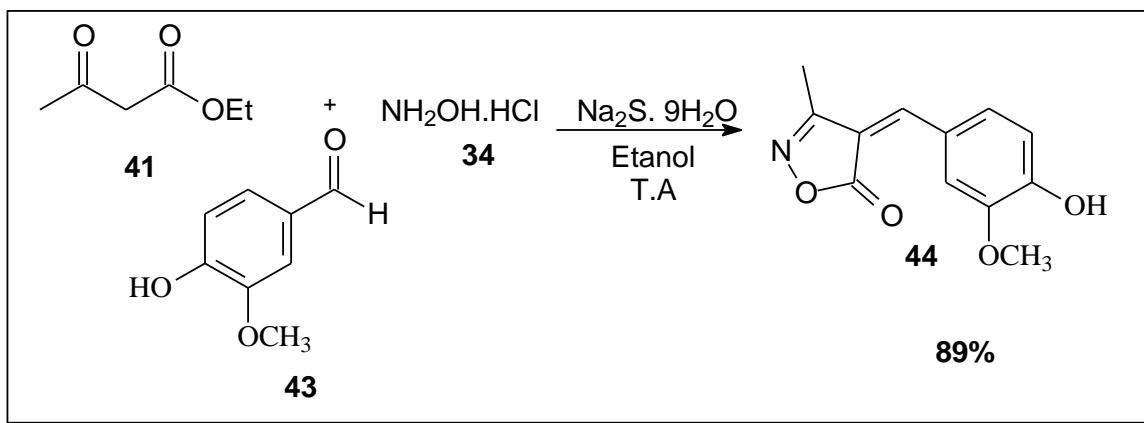


Fonte: Adaptado de LIU; HOU, 2012.

A catalise é bem diversificada nessa classe de reação, são empregados diferentes ácidos e bases como catalisadores, dentre eles destaca-se os uso do ácido tartárico em meio aquoso (KHANDEBHARAD et al., 2015); benzoato de sódio (LIU; ZHANG, 2011), organocatalisadores como amilose (VEKARIYA; PATEL, 2017); ftalimida potássica (KIYANI; GHORBANI, 2017); oxalato de sódio e glicina (KIYANI; JABBARI; MOSALLANEZHAD, 2014); silicato de sódio (LIU; WU, 2011); sacarina sódica (KIYANI; GHORBANI, 2013); ácido cítrico (RIKANI; SETAMDIDEH, 2016) e também nanopartículas de óxido de magnésio (KIYANI; JABBARI; MOSALLANEZHAD, 2014).

Liu e Hou (2012), realizaram uma síntese de derivado de isoxazol-5(4*H*) –ona 3,4 dissustituídas sob catálise básica empregando o sulfeto de sódio monohidratado como catalisador na presença de etanol como solvente prótico polar. A metodologia aplicada promoveu variados produtos provenientes da variação do substrato aldeído, tal como o uso da vanilina proporcionou (89%) (Esquema 6).

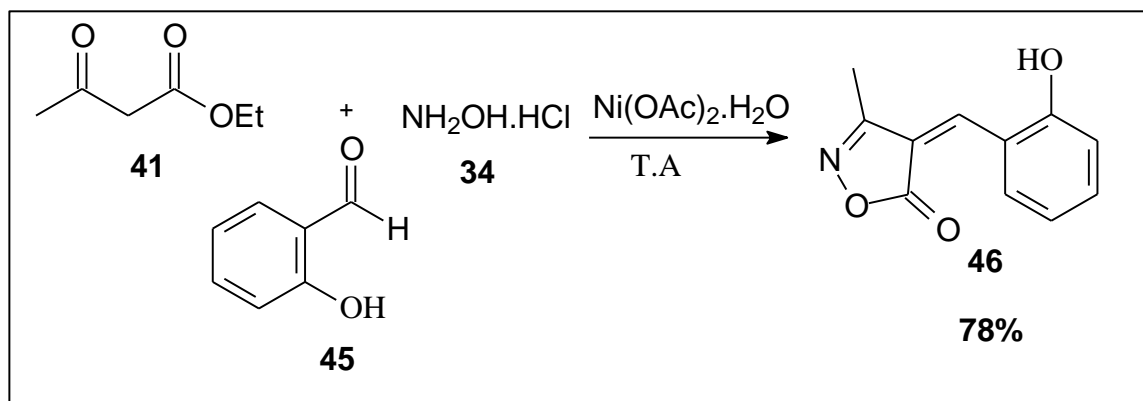
Esquema 6. Síntese de derivados isoxazólicos empregando sulfeto de sódio como catalisador.



Fonte: Adaptado de LIU; HOU, 2012.

Outro catalisador empregado na síntese de derivados de isoxazol-5(4*H*) –ona 3,4 dissustituídas foi o Ni(OAc)₂.H₂O (acetato de níquel monohidratado), conforme relata Samini e Kiyani (2017), a reação ocorreu em meio aquoso proporcionando 78% de rendimento (Esquema 7).

Esquema 7. Síntese de isoxazol-5(4*H*)-onas a partir de catalisador contendo níquel.



Fonte: Adaptado de Samini; Kiyani, 2017.

Como mostrado acima, a síntese de derivados isoxazólicos 3,4-dissubstituídas via RMC tem sido amplamente explorada. A partir da variação do substrato são obtidas estruturas diversificadas com variados rendimentos e são empregados diferentes condições catalíticas, algumas restrições são observadas tal como o uso de solventes e/ou catalisadores tóxicos (AGARWAL et al., 2018).

Na busca por estratégias eficientes e menos tóxica ao meio ambiente, os líquidos iônicos surgem com um alternativa favorável na síntese de isoxazol-5 (4*H*)ona 3,4-dissubstituídas, já que atuam promovendo a reação contribuindo com os princípios da química verde devido suas características ecologicamente corretas.

2.5 Líquidos iônicos

Recentemente pesquisas envolvendo líquidos iônicos com diferentes aplicações tem ganhado destaque. Aplicações tais como: sensores, células de combustível, lubrificantes, baterias, fluídos, íon-gel, compostos farmacêuticos e energéticos, e como “solventes verdes” devido apresentar um caráter iônico (MAGNA; BOURBIGOU, MORVAN, 2010).

Os Líquidos iônicos (LI) são sais formados por íons (orgânicos ou inorgânicos) que apresentam baixo ponto de fusão. Devido ao grande de número de cátions e ânions disponíveis, pode ser projetado líquidos iônicos específicos a fim de otimizar diversas reações químicas (PU; JIANG; RAGAUSKAS, 2007).

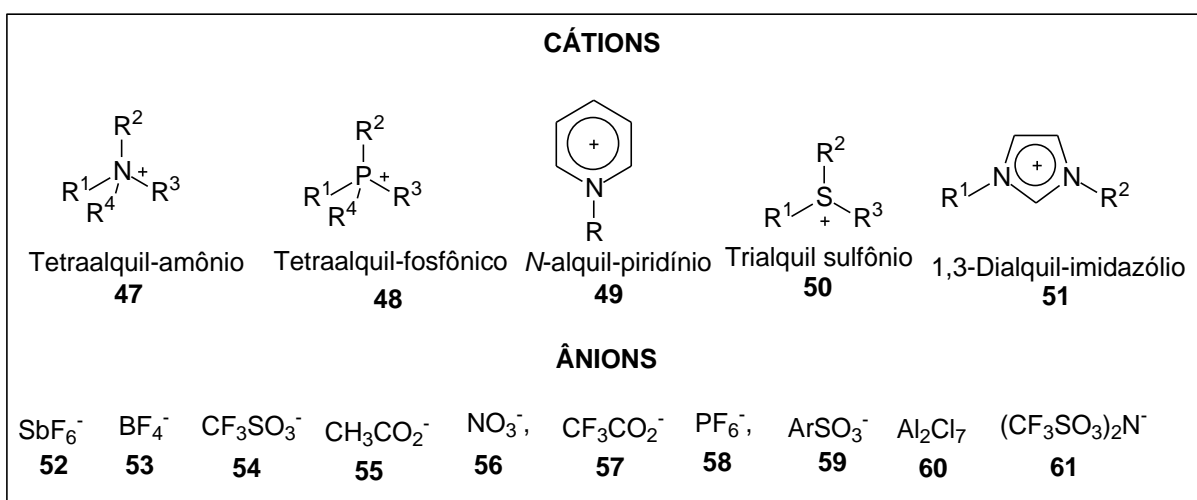
Os LIs são reconhecidos por suas propriedades exclusivas, são elas:

- Capacidade de transportar carga elétrica, viscosidade relativamente baixa (WASSERSCHIED; KEIM 2000);
- Pressão de vapor negligenciável, baixa ou nenhuma inflamabilidade, ampla faixa de temperatura no estado líquido (<100°C) (WELTON , 2004);
- Estabilidade química, natureza não tóxica, reciclabilidade e pode atuar como catalisador em reações (PARAJÓ et al., 2016).

Além de poder atuar como solvente e/ou catalisador, os líquidos iônicos podem também ser reciclados (DONG et al., 2008) o que propicia uma redução de custos (EARLE; SEDDON, 2000), em algumas reações pode oferecer melhores rendimentos, quando comparados ao uso de solventes clássicos (RAMOS et al, 2013) e suas propriedades como baixa pressão de vapor os tornam mais atraentes quando comparados ao uso de solventes clássicos (PHAM; CHO; YUN, 2010).

A síntese de líquidos iônicos é realizada tendo como os principais cátions constituintes: imidazólio, pirrolidínio, sais de amônio quaternário, piridínico, tetra alquilfosfônio e trialquilsulfônico, como podem ser verificados na figura 10 (SHELDON, 2001).

Figura 10. Principais íons que constituem os líquidos iônicos.



Fonte: Adaptado de SHELDON, 2001.

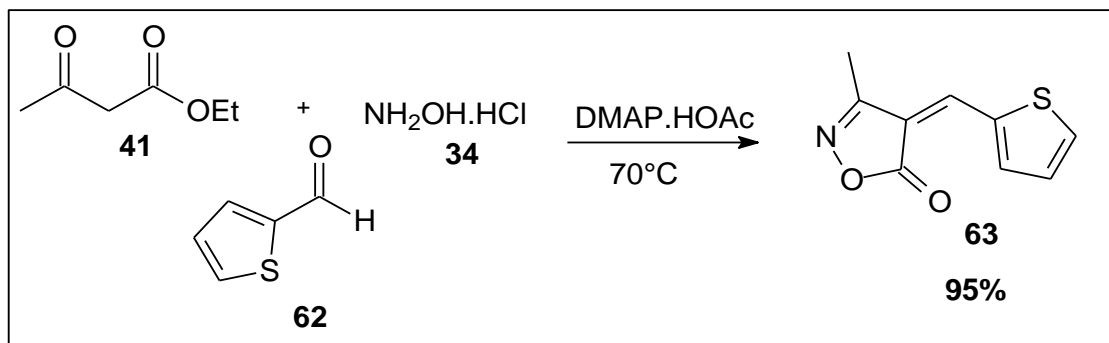
Os líquidos iônicos também são muito atraentes na catalise homogênea já que além de todas as especificidades já citadas, são imiscíveis em alguns solventes orgânicos e apresentam determinada estabilidade térmica (SHELDON, 2001).

Apresenta vantagens também na catálise heterogênea, devido à facilidade de separação dos LI no meio reacional e recuperação do catalisador (CORMA; GARCIA, 2008).

Todas essas especialidades dos líquidos iônicos deve-se principalmente ao fato de serem constituídos de íons específicos, o que lhe proporcionam a capacidade do aumento e diminuição da polaridade e hidrofiliicidade/lipofiliicidade (SHELDON, 2001).

Assim, os líquidos iônicos são empregados na síntese de diversos compostos orgânicos, tais como na síntese de derivados de isoxazol-5(4*H*) –onas 3,4-dissubstituídas. Conforme realizado por Farahi e colaboradores (2017), na síntese para a obtenção do derivado isoxazólico empregando o líquido iônico acetato de 4-(*N,N*-dimetilamino) piridínio (DMAP), o LI atuou como catalisador no meio reacional. A reação ocorreu de forma moderada, o produto final foi obtido de forma cristalina em elevado rendimento e o catalisador foi reciclado várias vezes sem perder sua propriedade catalítica (Esquema 8).

Esquema 8. Síntese de derivados isoxazois empregando o líquido iônico DMAP.HOAc.



Fonte. Adaptado de FARAHI, NOWROUZI, IRAJZADEH; 2017.

Os líquidos iônicos são também empregados na biocatálise e biotransformação. Quando enzimas modificadas são revestidas por LI a capacidade catalítica da enzima é melhorada, assim como a enantiosseletividade e estabilidade química contribuindo assim para uma metodologia eficiente em síntese orgânica (LEE; KIM, 2002).

2.6 Organocatálise envolvendo enzimas

Enzimas são macromoléculas encontradas em seres vivos que apresentam a capacidade de acelerar as reações químicas em condições moderadas evitando a desnaturação proteica tal como temperaturas baixas e pH neutro, são biocatalisadores seletivos de natureza não tóxica e renovável o que as tornam catalisadores verdes (SHODA et al., 2016).

As enzimas são descritas como catalisadores em diversas reações orgânicas, como em reações de hidroxilação, reação de oxidação e redução, reações hidrolíticas, reações de glicosilação, reações de conjugação, entre outras. Atualmente são empregadas na produção de fármacos e de agroquímicos em larga escala devido suas propriedades catalíticas (GLIEDER et al.; 2018).

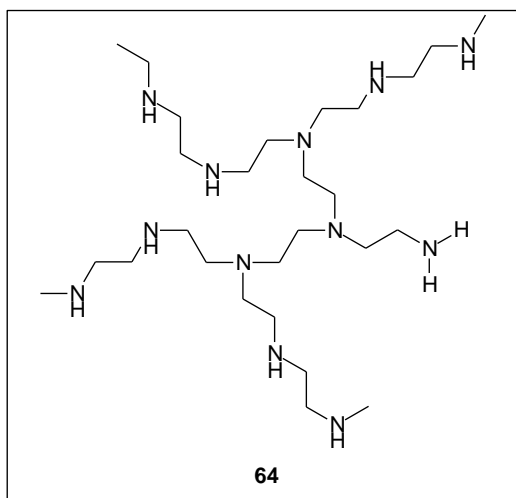
Devido às propriedades catalíticas das enzimas, diversos estudos têm sido realizados a fim de compreender a complexidade e mecanismos enzimáticos, o que tem propiciado o desenvolvimento das enzimas artificiais ou enzimas sintéticas. As enzimas artificiais são réplicas seletivas, estáveis e quando comparadas à obtenção de enzimas naturais, apresentam-se como uma alternativa economicamente favorável devido ao baixo custo para obtenção (DONG ; LUO; LIU, 2012; WEI; WANG,2013).

As enzimas artificiais são sintetizadas a partir de diversos materiais como ciclodextrinas, calixarenos, ciclofanos, cápsulas, gaiolas moleculares, micelas, vesículas, nanopartículas, nanotubos, nanogéis (DONG ; LUO; LIU, 2012) complexos metálicos, porfirinas, polímeros e biomoléculas. Esses variados materiais de partida proporciona a obtenção de enzimas sintéticas com propriedades diferenciadas (WEI; WANG,2013).

O uso de polímeros tem contribuído grandemente para a obtenção de enzimas sintéticas, pois são macromoléculas estáveis na presença de calor e produtos químicos (WULFF, 2002).

A PEI (polietilenoimina) (Figura 11) é um polímero que tem recebido notável atenção nas ciências biológicas e farmacológicas, já que apresenta capacidade catalítica semelhante a uma enzima natural ("*syn-zymes*") devido a sua capacidade de ligar-se ao substrato e assim promover a reação, é empregada também como agente precipitante de proteínas, e pode atuar como vetor na administração de nucleotídeos (MAZZAFERRO et al., 2012,).

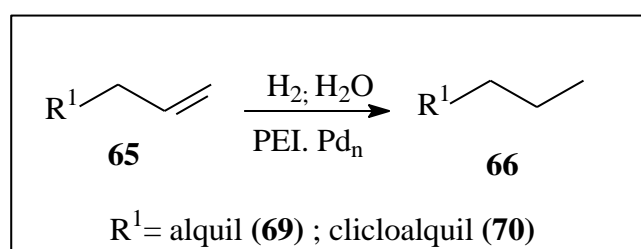
Figura 11. Estrutura química da PEI.



Fonte: Adaptado de SHAO et al., 2012.

A PEI também é descrita na literatura como estabilizador de nanopartículas de paládio em uma reação de hidrogenação de alcenos em um sistema bifásico aquoso (Esquema 9). Os resultados evidenciaram uma catálise eficiente através de uma metodologia que além de permitir o uso da água como solvente, dispensa o uso de solventes orgânicos, é possível também à recuperação e reciclo do catalisador em uma reação quimiosseletiva (NEUMANN et al., 2006).

Esquema 9. Reação de hidrogenação catalisada por páladio estabilizado por PEI alquilada.

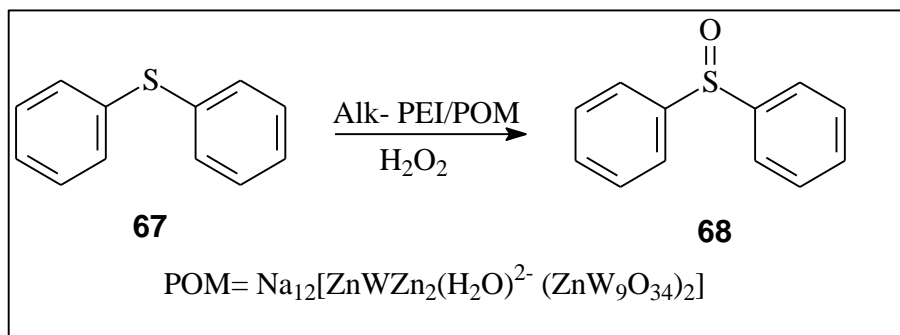


Fonte: Neumann et al., 2006.

Outra aplicação de PEI é na reação de oxidação do difenilsulfeto através da combinação da PEI alquilada com polioxometalatos polianiônicos (Alk-PEI/POM) através de interação eletrostática (Esquema 10). O catalisador Alk-PEI/POM apresentou conversão de 98 mol% de difenilsulfeto em difenilssulfoxido. A oxidação ocorreu de forma mais seletiva devido apresentar em sua estrutura regiões

hidrofóbicas e conseqüentemente permite a oxidação de forma mais seletiva em meio aquoso (NEUMANN, HAIMOV, COHEN; 2004).

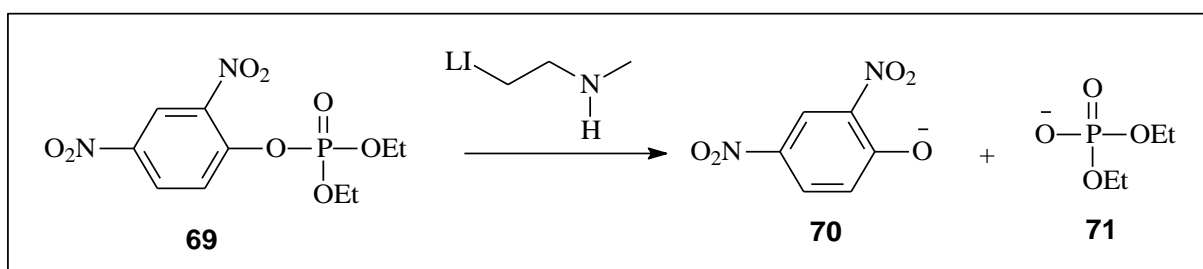
Esquema 10. Oxidação de difenilsulfeto empregando PEI/POM.



Fonte: NEUMANN, HAIMOV, COHEN; 2004.

A fim de aprimorar as propriedades catalíticas da enzima sintética Ferreira e colaboradores, 2015 realizaram a síntese da PEI.LI, uma enzima sintética (PEI) suportada em líquido iônico, que foi empregada como um nanorreator catalítico em uma reação de desfosforilação em sistemas biológicos (Esquema 11). Foi verificado que a PEI combinada a um LI atuou como uma enzima artificial com significativa capacidade catalítica, o efeito líquido iônico proporcionado pela porção imidazólica foi crucial para a reação ocorrer de forma mais eficiente, pois permitiu maior estabilização no meio reacional.

Esquema 11. Reação de desfosforilação empregando a PEI.LI



Fonte: Adaptado de Ferreira et al., 2015.

Dessa forma, a PEI combinada a líquidos iônicos apresentam-se como uma estratégia interessante a ser explorada na síntese de isoxazol-5(4*H*)-onas 3,4-dissubstituída via RMC devido as suas propriedades ecologicamente corretas.

2.7 Ensaio biológico CMI e CMB

A atividade antibacteriana de compostos sintéticos é algo bastante investigada atualmente, e um dos maiores desafios enfrentados é a resistência bacteriana a diversos fármacos, sendo de extrema importância a busca por antibacterianos eficazes no tratamento contra os microorganismos (AL-AMIERY et al., 2017).

As bactérias *Staphylococcus aureus* (gram-positiva) e a *Escherichia coli* (gram negativa) são bactérias amplamente empregadas em ensaios biológicos já que podem ser encontradas no corpo humano. Embora estejam presentes na microbiota humana, condições anômalas, tal quando o sistema imunológico está debilitado, esses microrganismos podem causar infecções (KIM et al., 2011).

Diversos estudos relatam a resistência bacteriana da *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* a variados antibióticos, isso é decorrente da capacidade de adaptação ao meio onde elas se encontram, o que reforça ainda mais a busca por novos fármacos antimicrobianos (BACHIR, BENALI, 2012).

Assim, existem diversos ensaios biológicos para a avaliação da atividade antimicrobiana de compostos sintéticos, entre eles tem-se o método de difusão em ágar, método de disco-difusão, os métodos de macrodiluição e microdiluição (BONA et al., 2014; OSTROSKY et al., 2008).

Entre os métodos de microdiluição e macrodiluição em caldo, a microdiluição se torna mais viável, já que é necessário pequena quantidade de meio de cultura para a realização do ensaio (0,1- 0,2mL), consequentemente gera menos resíduos e por ser realizado em placas de Elisa pode ser feito para diversas amostras otimizando o tempo (OSTROSKY et al., 2008).

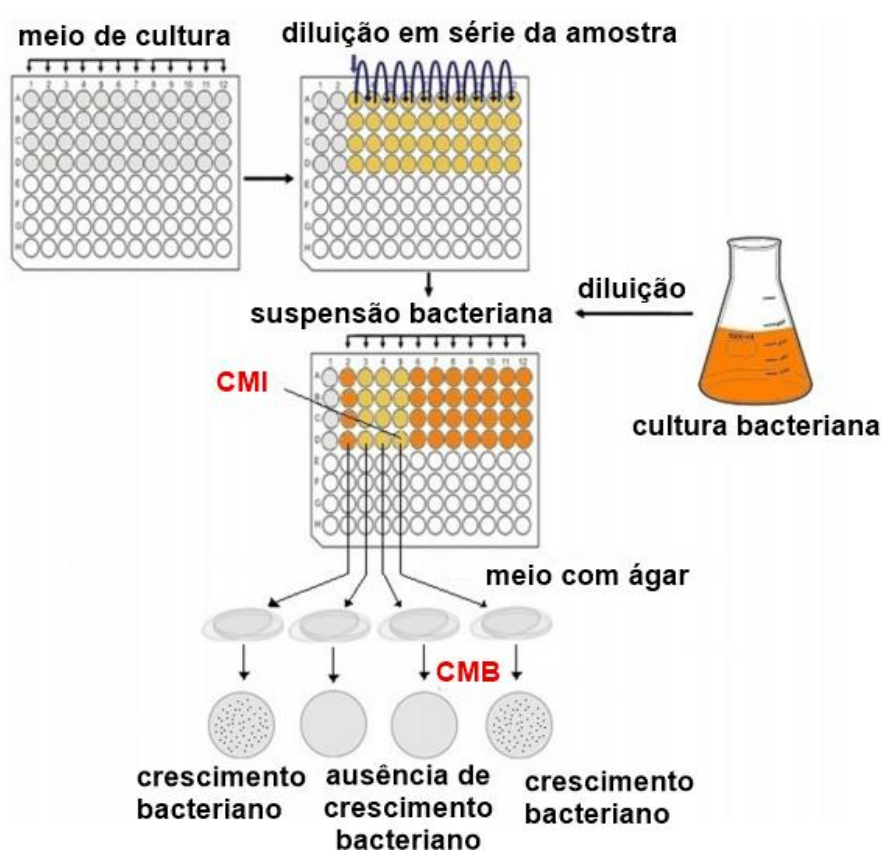
Quando realizado o ensaio através da microdiluição em caldo é averiguado a proporção de crescimento do microorganismo em diferentes concentrações da amostra em estudo. As vantagens apresentadas por esse método quantitativo é que a detecção do crescimento do microorganismo é feita visualmente pela mudança de aspecto da amostra (OSTROSKY et al., 2008; WIEGAND, I.; HILPERT, K.; HANCOCK 2008).

Dessa forma, CMI é definido como sendo a concentração mínima do composto capaz de inibir o crescimento do microorganismo em determinadas

condições, e o CMB (Concentração mínima bactericida) que é concentração mínima do composto capaz de matar o microorganismo (OLSON et al., 2002).

O ensaio para a determinação da concentração mínima capaz de inibir o crescimento bacteriano é realizado em microplacas de 96 poços em U, onde é feita a microdiluição do composto em diferentes concentrações na presença do microorganismo a fim de observar o crescimento ou não do microorganismo no meio (Figura 12) (WIEGAND, I.; HILPERT, K.; HANCOCK 2008).

Figura 12. Ilustração representativa do ensaio de CMI e CMB.



Fonte: Adaptado de PAIVA, et al., 2013.

O ensaio antimicrobiano de CMI realizado pelo método de microdiluição é um método sensível, prático e confiável quando comparado aos demais métodos para identificar agentes antimicrobianos, devido à capacidade de reprodução do ensaio, o baixo custo e a possibilidade de realização de várias amostras ao mesmo tempo, torna esse ensaio ainda mais interessante (OSTROSKY et al., 2008).

Dessa forma, o CMI e o CMB é um ensaio propício para a avaliação da atividade antibacteriana dos derivados isoxazólicos em estudo.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Sintetizar o promotor reacional líquido iônico.

Sintetizar derivados de isoxazóis empregado um catalisador líquido iônico e avaliar a atividade biológica das isoxazol-5(4*H*)-ona 3,4 dissustituídas.

3.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar variados líquidos iônicos e a PEI suportada em líquido iônico.
- Otimizar as condições reacionais de síntese de derivados de isoxazóis.
- Obter estruturas diversificadas a partir da variação de aldeídos aromáticos substituídos.
- Identificar os produtos obtidos por meio de Infravermelho (I.V.), Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H) e (RMN de ^{13}C).
- Analisar a atividade antibacteriana dos compostos sintetizados através do teste preliminar de CMI e CMB frente às bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*.

4. METODOLOGIA

4.1 Procedimentos Gerais

A síntese dos derivados isoxazólicos foi realizada em um balão de fundo redondo sob aquecimento e agitação. Percorrido o tempo reacional, o produto foi transferido para geladeira e após a formação do precipitado, o produto foi lavado com etanol gelado e filtrado à vácuo. Os derivados foram recristalizados com etanol gelado e após seco aferiu-se o ponto de fusão do sólido obtido.

Os produtos sintetizados foram purificados e acompanhados por cromatografia em camada delgada (CCD), usando eluente hexano/acetato de etila (1:1).

A aferição do ponto de fusão dos compostos sintetizados foi realizada no fusômetro digital (Aparelho Digital de Ponto de Fusão MQAPF-301 Microquímica Ind. E Com. LTDA).

Os derivados isoxazólicos obtidos foram nomeados por meio do programa computacional ChemwDraw ultra versão 8.0 e conferidos na literatura.

A análise na região de Infravermelho (I.V) dos compostos foi realizada no equipamento Perkin Elmer (Spectrum Frontier), usando varredura na região de 4000 a 400 cm^{-1} . A análise foi realizada usando pastilhas de KBr previamente seco.

Os dados espectrais de infravermelho foram processados no programa computacional Origin 8.0, e os dados do RMN ^1H e ^{13}C foram processados no programa computacional ACD LABS 12.01.

A análise de RMN ^1H e ^{13}C foi feita no equipamento de espectrômetro Bruker Avance III 500 (11,75T), a frequência do espectrofotômetro para a análise do RMN ^1H foi de 500 MHz e ^{13}C de 125 MHz.

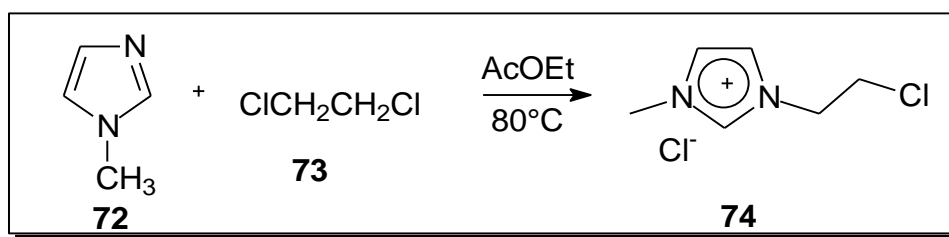
Para a realização da análise de RMN as amostras foram solubilizadas em solvente dimetilsulfóxido (DMSO-*d*6) e clorofórmio (CDCl_3). Os valores de deslocamento químico (δ) são dados em ppm em relação a frequência do equipamento e as constantes de acoplamento (*J*) em hertz.

4.2. Metodologia geral para a síntese dos catalisadores

4.2.1. Síntese do líquido iônico clorado (1- (2-cloroetil) -3-metilimidazólio clorado)

Em um balão de fundo redondo de duas bocas foram adicionados 45 mL de 1,2 dicloroetano, 30 mL de acetato de etila e lentamente foram adicionados 15 mL de metilimidazol. Manteve-se o sistema em refluxo à 80°C por 24 horas. O líquido obtido foi lavado com acetato de etila e evaporado sob pressão reduzida (Esquema 12).

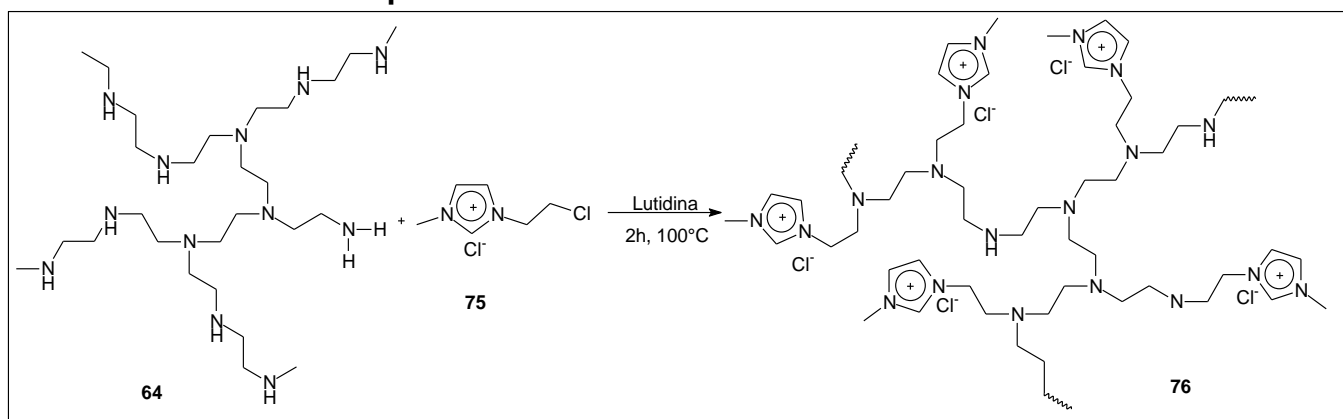
Esquema 12. Síntese do líquido iônico clorado.



4.2.2. Síntese da PEI.LI (polietilenoimina suportada em líquido iônico)

Dissolveu-se 5 g (12,5 mmol) de PEI seca em 10 mL de CH₂Cl₂ seco e transferiu-se para um schlenk. Adicionou-se à mistura do schlenck 1,4 g (7,9 mmol) de 1- (2-cloroetil) -3-metilimidazólio clorado (líquido iônico clorado) e 1,0 g (10 mmol) de 2,6-Lutidina. A mistura foi mantida em refluxo por 2 horas a 100°C. Após esse período a mistura foi solubilizada em metanol P.A e lavada com CH₂Cl₂ e acetato de etila, houve então a formação de um precipitado que foi rotaevaporado e seco (Esquema 13).

Esquema 13. Síntese do catalisador PEI.LI.

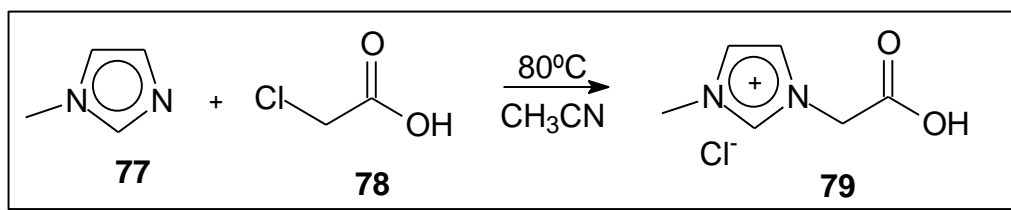


Fonte: Adaptado de Ferreira et al., 2015.

4.2.3. Síntese do líquido iônico MAI.Cl (Metil-Acetil-Imidazol)

Em um balão de fundo redondo de duas bocas, foram adicionados 200 mmol (16 mL) de *N*-metil-imidazol, 312 mmol (29,48 g) de ácido cloroacético, solubilizou-se em 50 mL de acetonitrila. Manteve-se o sistema sob agitação e refluxo à 80 °C por 48 horas em atmosfera inerte. Após esse período, o produto obtido foi lavado com acetonitrila em funil de vidro sinterizado e seco à vácuo (Esquema 14).

Esquema 14. Síntese do LI MAI.Cl.

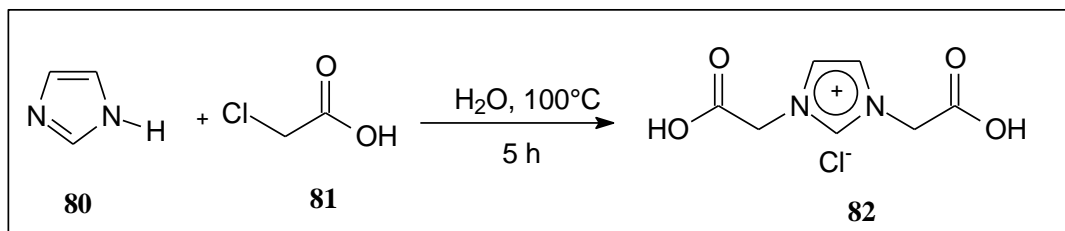


4.2.4. Síntese do líquido iônico 1,3-*bis*(carboximetil)- 1*H*-imidazólio

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,1 mol (6,8 g) de imidazol em 80 mL de H₂O e manteve o sistema sob agitação e refluxo. Adicionou-se lentamente a essa solução 0,2 mol (9,45 g) de ácido monocloroacético e 0,1mol (5,6 g) de hidróxido de potássio e deixou o sistema em agitação por 5 horas, o pH da solução foi ajustado com uma solução de KOH 5 mol.L⁻¹ entre 10-12. Posteriormente foi adicionado solução de HCl 1 mol.L⁻¹ para acidificar o meio com pH entre 2-3. Após

esse processo, o solvente foi rotaevaporado sob pressão reduzida sendo formado um sólido branco (22,05g) (Esquema 15).

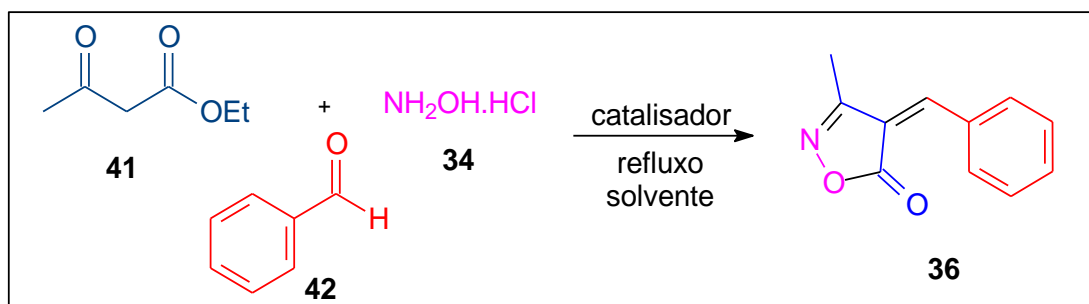
Esquema 15. Síntese do LI Diácido Imidazol.



4.3. Síntese dos derivados isoxazol-5(4H)-ona 3,4 dissustituídas

Em um balão de 25 mL foram adicionados, 1 mmol de acetoacetato de etila (0,13014 g), 1 mmol de cloridrato de hidroxilamina (0,0694g) e 1 mmol de benzaldeído (0,10612 g), 4 mL de H₂O deionizada e 50mg de catalisador. A reação foi mantida em agitação sob refluxo (Esquema 16). O produto obtido foi filtrado à vácuo com etanol gelado, posteriormente foi recristalizado com etanol e após seco mediu-se o ponto de fusão.

Esquema 16. Síntese da isoxazol-5(4H)-ona 3,4 dissustituída via RMC.



Foi então realizada a otimização das condições reacionais, a fim de se obter melhores resultados, nessa etapa foram avaliados os seguintes efeitos:

- Temperatura (40°C - 110°C);
- Solventes (apolares, polares próticos e apróticos);
- Catalisador e quantidade de catalisador ;
- tempo reacional (30 minutos a 24 horas) ;

- Variação da quantidade dos reagentes e diferentes aldeídos: benzaldeído, anisaldeído, salicilaldeído, vanilina, siringaldeído, *p*-toluialdeído, 3-hidroxibenzaldeído, 4- dimetilaminobenzaldeído, piperonaldeído, 2,4-dimetoxibenzaldeído, 4- dietilaminosalicilaldeído e 4-cloro-benzaldeído,

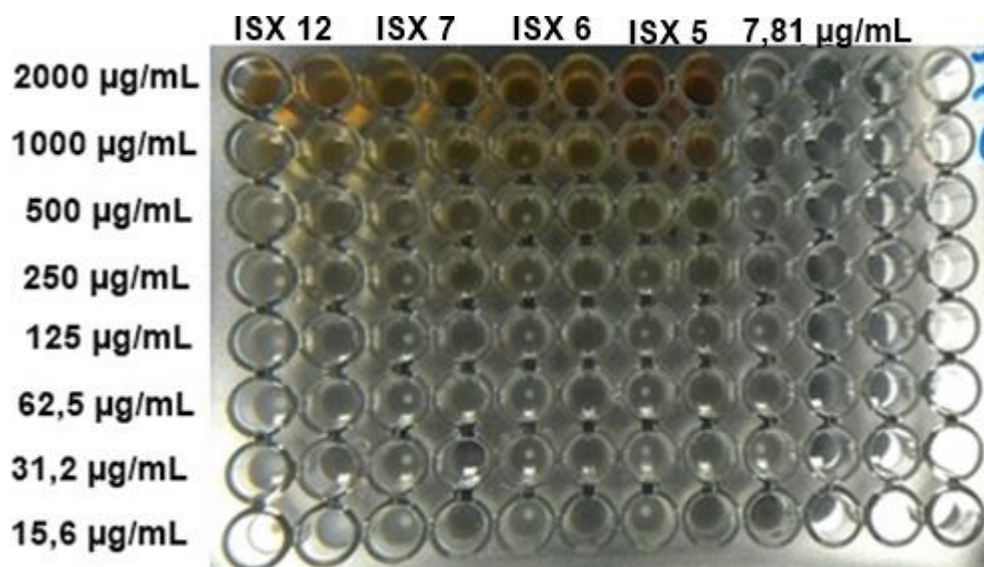
4.4. Ensaio Biológico de para determinação da CMI e CMB

4.4.1. Determinação da CMI

Inicialmente procedeu-se com o preparo das solução contendo Mueller Hinton na concentração de 33 g/L, logo após a solução foi esterilizada por 15 minutos sob condições de temperatura e pressão específicos, no caso á 121°C e 1 atm.

Após o preparo do caldo Mueller Hinton, os derivados sintetizados foram solubilizados em 5% de Dimetilsulfóxido (DMSO) e caldo em várias concentrações. Este procedimento foi realizado em uma placa de microdiluição estérel com 96 poços de fundo U (Figura 13). As soluções foram feitas nas concentrações de 2000; 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,2; 15,62 e 7,81 µg/mL.

Figura 13. Placa de Elisa empregada na realização do ensaio para a determinação da CMI.



Fonte: Arquivo pessoal.

Para a validação do teste foi realizado o CMI da bactéria Gram-positiva frente ao antibiótico padrão, cloranfenicol, nas concentrações de 64, 32, 16, 8, 4, 2 e 1 µg/mL. O ensaio para a determinação da CMI foi realizado em triplicata, tendo como controle positivo a viabilidade do microorganismo e outro com DMSO, e como controle negativo a esterilidade do meio e outro de esterilidade da amostra com os derivados sintéticos.

Após o preparo das amostras, adicionou-se em cada poço 100µL de solução de caldo Miuler Hinton, 100 µL das soluções diluídas em diferentes concentrações e 5 µL do inóculo.

As bactérias empregadas no ensaio foram *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) e *Escherichia coli* (ATCC 25312).

As placas foram então tampadas a fim de evitar possíveis contaminantes por um período de 24 h à 35°C. Após esse período, realizou-se a leitura das placas para a determinação da CMI de cada composto contra os microorganismos.

4.4.2. Determinação da CMB

Após o período de incubação para a determinação do CMI, foi realizado o CMB.

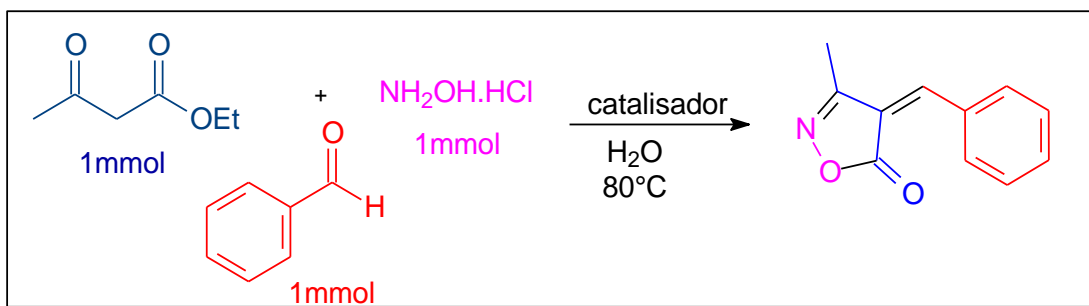
Dos poços onde não foi detectado visualmente o crescimento das bactérias, foi coletado 100 µL e depositado em um placa de Petri contendo o ágar nutriente. O mesmo foi lacrado e deixado 24 horas à 35°C, após esse período realizou-se a leitura do CMB.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Otimização das condições reacionais

Inicialmente foi feita a avaliação do catalisador. A reação foi testada partindo da reação modelo (Esquema15) através da reação entre 1 mmol de acetoacetato de etila, 1 mmol de cloridrato de hidroxilamina e 1mmol de benzaldeído à 80°C por 70 minutos, 4 mL de água na presença de 20 mol% de catalisador ou 50mg de PEI.LI (Adaptado de LIU, HOU 2012).

Esquema 17. Síntese do ISX 1 via RMC.



Fonte: Adaptado de LIU; HOU, 2012.

Foram testados catalisadores ácidos e básicos assim como diferentes LI conforme mostrado na tabela 1.

Tabela 1. Rendimento do ISX 1 em função dos catalisadores.

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)
1	-	34
2	PEI	9
3	MAI.Cl	40
4	Diácido imidazol	15
5	<i>p</i> -TsOH	25
6	PEI.LI	45
7	CAN	37

*1mmol de acetoacetato de etila, 1mmol de benzaldeído, 1mmol de NH₂OH.HCl, 20mol% de catalisador ou 50mg de PEI.LI, 4mL de água, 70 minutos, 80°C.

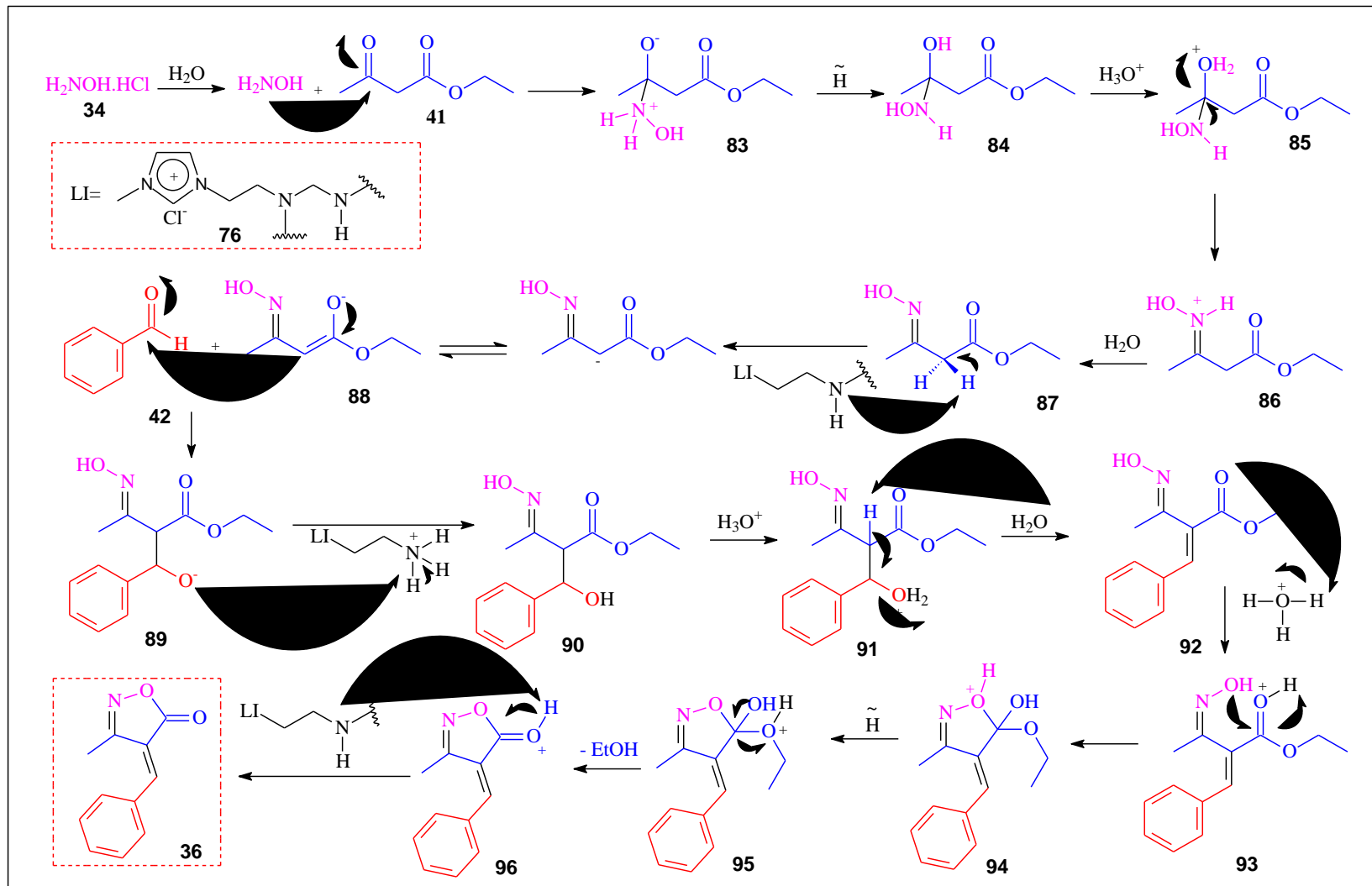
Analisando a tabela 1, é possível verificar que o melhor catalisador no meio reacional foi a PEI.LI. A reação também foi testada empregando a PEI onde forneceu 9% de rendimento (entrada 2) , e foi verificado que a enzima sintética

suportada a um líquido iônico clorado contribuiu para a melhor formação do produto fornecendo 45% de rendimento(entrada 6).

O catalisador PEI.LI apresenta em sua estrutura aminas secundárias, sendo esses sítios nucleofílicos responsáveis pelo seu caráter básico. A presença da porção do imidazólio á PEI permite uma maior solubilidade, estabilidade térmica e química o que torna esse catalisador ainda mais eficaz, e com isso contribuir ainda mais para a formação do produto (FERREIRA, 2015).

A proposta mecanística para a formação da isoxazol-5(4*H*)-ona 3,4 dissustituída é apresentada abaixo (Esquema 18).

Esquema 18. Proposta mecanística para a formação 4-benzilideno-3-metilisoxazol-5(4*H*)-ona empregando a PEI.Li.



Inicialmente ocorre a adição nucleofílica da hidroxilamina (34) a carbonila do acetoacetato de etila (41) para a formação do alcóxido (83) que através do prototropismo é estabilizado (84). Em seguida com a protonação do oxigênio, a água é eliminada.

Posteriormente é formado o intermediário oxima (87). Este intermediário apresenta um hidrogênio ácido em sua estrutura que é abstraído pela PEI.LI, formando o íon enolato (88) que é estabilizado por ressonância. A seguir ocorre o ataque do íon enolato (88) à carbonila do benzaldeído (42), gerando um novo intermediário (89).

O oxigênio do intermediário formado (90) é então protonado (91) pelo íon hidrônio seguida da eliminação da água, ao mesmo tempo em que é abstraído o hidrogênio alfa da molécula e com a migração dos elétrons é formada a ligação dupla do intermediário (92).

Na etapa seguinte a carbonila do éster é protonada (93) e se torna mais suscetível ao ataque nucleofílico do oxigênio e então ocorre a ciclização formando o intermediário (94) que através do prototropismo libera o etanol no meio, a PEI.LI então abstrai o próton da carbonila formando o 4-benzilideno-3-metilisoxazol-5(4*H*) – ona (36).

Assim pode ser verificado que os sítios básicos apresentados pela PEI.LI favoreceu a formação do produto. A catálise básica via RMC para obtenção de derivados de isoxazólicos é descrita na literatura, tal como piridina, DABCO, entre outros catalisadores aminados (MIRZAZADEH, MAHDAVINIA, 2012; SETAMDIDEH, 2016), e no caso do uso da PEI.LI permitiu essa rota uma alternativa interessante a ser explorada por ser uma enzima sintética suportada em líquido iônico.

O emprego de diferentes líquidos iônicos em reações catalisadas por enzimas proporciona vantagens quando comparada ao uso de solventes e catalisadores tradicionais, já que possibilita maior estereosseletividade e estabilidade química do produto final (KOELLER; WONG, 2001).

Após a escolha do melhor catalisador, foi então avaliado o solvente que melhor favoreceria a formação do produto (Tabela 2).

Tabela 2. Rendimento dos derivados ISX 1 em função do solvente.

Entrada	Solvente	Rendimento (%)
1	H ₂ O	45
2	THF	-
3	EtOH	28
4	CH ₃ CN	5
5	Tolueno	-
6	-	~1

*1mmol de acetoacetato de etila, 1mmol de benzaldeído, 1mmol de NH₂OH.HCl, 50mg de PEI.LI, 4mL de solvente, 70 minutos, 80°C.

A reação foi testada na ausência de solvente, e também na presença de solventes com diferentes polaridades. Na reação em estudo, a água demonstrou-se como sendo o melhor solvente no meio reacional com rendimento de 45% (entrada 1) quando comparado aos demais solventes.

Os resultados são satisfatórios, pois a água é bem descrita na literatura como solvente para a obtenção de derivados de isoxazol-5(4*H*)ona 3,4-dissubstituída visto que é um solvente prótico polar, seguro e não tóxico, obedecendo os princípios da química verde (KIYANI; GHORBANI, 2013).

A água é um solvente universal e ambientalmente correto têm sido empregada em diversas classes de reações, estudos direcionados a sua função no meio reacional reportam que além de acelerar as reações químicas, a água pode atuar solvatando íons no meio reacional e aumentar a seletividade na formação dos produtos (LI, CHEN, 2006).

Estabelecido o melhor solvente, foi então verificado a quantidade ideal de catalisador para a síntese do produto final (Tabela 3).

Tabela 3. Rendimento do ISX 1 em função da quantidade de catalisador.

Entrada	Quantidade de catalisador (mg)	Rendimento (%)
1	50	45
2	100	35
3	150	27
4	200	31

*1mmol de acetoacetato de etila, 1mmol de benzaldeído, 1mmol de NH₂OH.HCl, 4mL de água, 70min, 80°C.

Analisando o rendimento em função da quantidade de catalisador é possível verificar que o maior rendimento corresponde ao uso de 50 mg de catalisador (entrada 1) . Quantidades acima de 50 mg provocou a diminuição do rendimento.

A diminuição do rendimento com o aumento da quantidade do catalisador pode ter ocorrido devido à formação de agregados supramoleculares propiciada pela porção imidazólica do líquido iônico. A agregação do catalisador diminui a concentração de espécie ativa no meio reacional tornando inviável a formação do produto e com isso acarretando a diminuição do rendimento (RAMOS et al., 2013).

A otimização da reação referente a temperatura foi realizada variando a temperatura de 40°C à 110°C (Tabela 4).

Tabela 4. Rendimento do ISX 1 em função temperatura.

Entrada	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	40	1
2	60	7
3	80	45
4	90	41
5	100	41
6	110	14

*1mmol de acetoacetato de etila, 1mmol de benzaldeído, 1mmol de NH₂OH.HCl, 50mg de PEI; 4mL de água.

Tendo em vista que o aumento da temperatura para 80°C favoreceu a formação do produto quando comparado a 40°C (1%) e 60°C (7%). Pode ser verificado também que para temperaturas acima de 80°C (45%) houve queda no rendimento, sendo causado possivelmente pela degradação dos componentes no meio reacional.

Após a avaliação da temperatura, foi então avaliado o melhor tempo reacional para a formação do produto (Tabela 5).

Tabela 5. Rendimento do ISX 1 em função do tempo.

Entrada	Tempo(h)	Rendimento (%)
1	0.5	15
2	1	41
3	1.10	45
4	6	46
5	12	37
6	24	15

*1mmol de acetoacetato de etila, 1mmol de benzaldeído, 1mmol de NH₂OH.HCl, 50mg de PEI; 4mL de água, 80°C

Analisando o rendimento em função do tempo pode-se verificar que não foi necessário longo tempo reacional para o aumento do rendimento, sendo que 70minutos forneceu 45%, sendo esta uma vantagem empregada nessa RMC.

O tempo estabelecido de 70 minutos é descrito na literatura como um tempo curto e ideal para a formação de derivados isoxazóis em elevados rendimentos, de acordo com o substrato empregado (KIYANI; JABBARI; MOSALLANEZHAD, 2014).

Posteriormente a variação da concentração dos reagentes foi então realizada (Tabela 6).

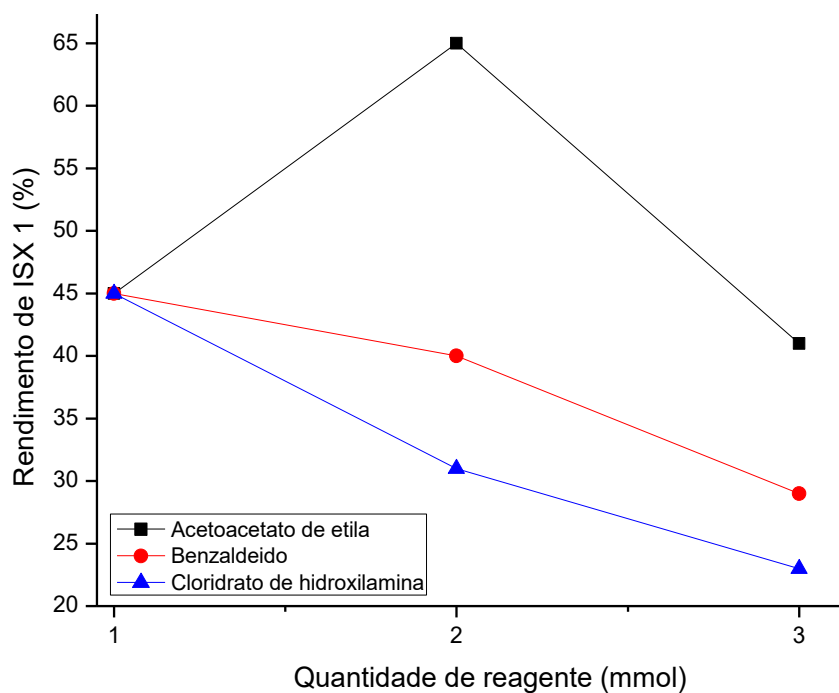
Tabela 6. Rendimento do ISX 1 em função da quantidade dos reagentes.

Entrada	Acetoacetato de etila (mmol)	Benzaldeído (mmol)	NH ₂ OH.HCl (mmol)	Rendimento (%)
1	1	1	1	45
2	2	1	1	65
3	3	1	1	41
4	1	2	1	40
5	1	3	1	29
6	1	1	2	31
7	1	1	3	23

*1mmol de acetoacetato de etila, 1mmol de benzaldeído, 1mmol de NH₂OH.HCl, 50mg de PEI; 70 min, 4mL de água, 80°C.

Nessa etapa foi fixado um reagente e variado a quantidade de outro, dessa forma foi feito a variação da quantidade de acetoacetato de etila, benzaldeído e cloridrato de hidroxilamina. As quantidades utilizadas foram de 1, 2 e 3 mmol. A figura 14 abaixo mostra os rendimentos em função da quantidade de reagente.

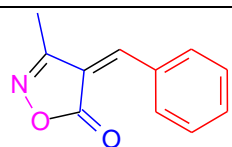
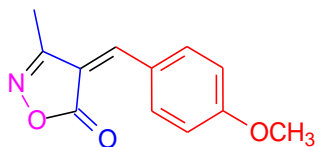
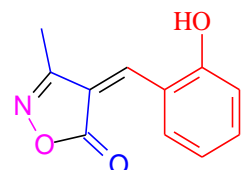
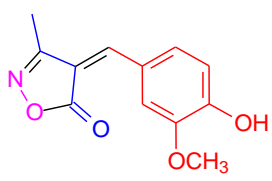
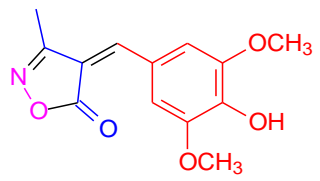
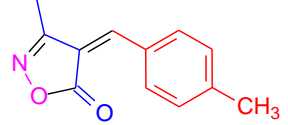
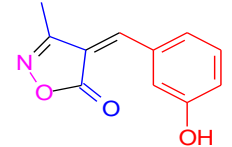
Figura 14. Gráfico do rendimento de ISX 1 em função da quantidade dos reagentes.



Ao analisar o rendimento em função da variação da quantidade de reagentes, verifica-se que o excesso de 2 mmol do acetoacetato de etila (entrada 2) foi necessário quando comparado aos demais excessos, já que houve um acréscimo de 20% no rendimento quando comparado a reação sem adição de excesso.

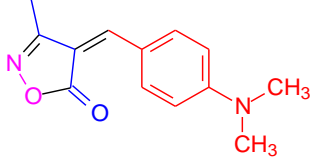
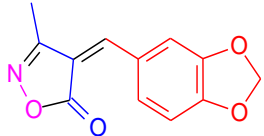
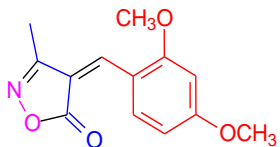
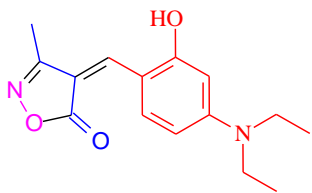
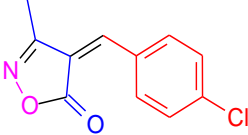
Após otimizar as condições reacionais, foi então realizada a variação dos aldeídos (Tabela 7).

Tabela 7. Relação de derivados isoxazólicos em função da variação dos aldeídos.

Código	Produto	Rendimento (%)	P.F.(°C)
ISX 1		65	142- 143
ISX 2		85	178- 179
ISX 3		36	198- 199
ISX 4		86	224-226
ISX 5		88	203
ISX 6		45	128- 129
ISX 7		75	237- 239

*2mmol de acetoacetato de etila, 1mmol de benzaldeído, 1mmol de NH₂OH.HCl, 50mg de PEI; 4mL de água, 80°C, 70minutos.

Continuação da tabela 7.

ISX 8		73	205- 206
ISX 9		98	227- 229
ISX 10		94	219- 221
ISX 11		34	186- 187
ISX 12		47	137 -138

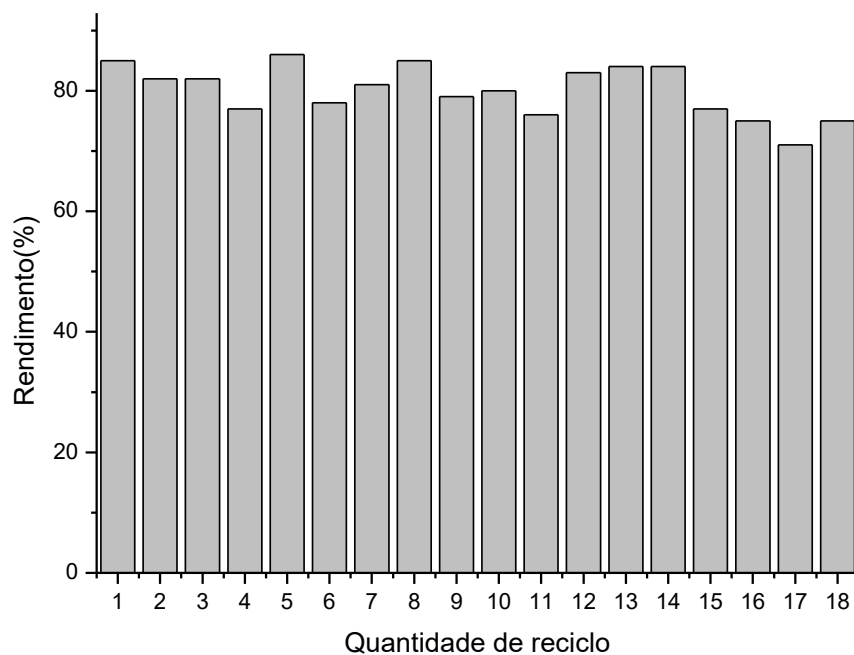
*2mmol de acetoacetato de etila, 1mmol de benzaldeído, 1mmol de NH₂OH.HCl, 50mg de PEI; 4mL de água, 80°C, 70minutos.

Foram sintetizados doze derivados isoxazólicos a partir da variação de diferentes aldeídos aromáticos, proporcionando rendimentos de 34 até 98%.

Analisando os resultados obtidos para os derivados isoxazólicos sintetizados pode-se verificar uma tendência, para os derivados provenientes de aldeídos aromáticos substituídos por grupos doadores de elétrons tal como o derivado ISX 2 que apresenta o grupo metoxilo (OCH₃), o rendimento foi maior (85%) quando comparado aos derivados formados por grupos retiradores de elétrons tal como o derivado ISX 12 (47%) que apresenta o ânion cloreto em sua estrutura.

Foi realizado o reciclo do catalisador PEI.LI com o derivado ISX 2 (Figura 15).

Figura 15. Gráfico dos resultados do reciclo do catalisador PEI.LI.



Os resultados do reciclo do catalisador mostraram que a PEI.LI pode ser reciclada e reutilizada em até 17 ciclos sem que fosse observada a perda da atividade catalítica, tornando esse catalisador uma interessante ferramenta a ser empregada na síntese orgânica de novos compostos dentro dos princípios da química verde.

5.2. Resultados do ensaio para a determinação da CMI e CMB

O ensaio para a determinação da CMI foi realizado para oito derivados isoxazólicos contra a bactéria *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) e *Escherichia coli* (ATCC 25312).

Os resultados referentes ao ensaio para verificação da atividade antimicrobiana dos derivados contra à linhagem de *S. aureus* são mostrados na tabela 8 abaixo.

Tabela 8. Valores de CMI e CMB dos derivados isoxazólicos contra a bactéria *S.aureus*.

PRODUTO	CMI ($\mu\text{g/mL}$)	CMB ($\mu\text{g/mL}$)
ISX 1	2000	> 2000
ISX 2	250	> 2000
ISX 3	250	> 2000
ISX 4	250	> 2000
ISX 5	2000	> 2000
ISX 6	2000	> 2000
ISX 7	1000	> 2000
ISX 12	2000	> 2000

A análise quanto ao potencial antimicrobiano dos compostos foi feita conforme disposto por Holetz e colaboradores (2002). Assim sendo para compostos que apresentam CMI até $100 \mu\text{g/mL}$, a atividade antimicrobiana é boa, para valores de CMI entre 100 até $500 \mu\text{g/mL}$, considera-se com atividade antimicrobiana moderada, para valores entre 500 até $1000 \mu\text{g/mL}$ a atividade antimicrobiana é fraca, e para valores acima de $1000 \mu\text{g/mL}$ considera-se como sendo incapazes de inibir o crescimento bacteriano.

Conforme observado, os derivados ISX 1, ISX 5, ISX 6 e ISX 12 apresentaram a concentração mínima capaz de inibir o crescimento da bactéria foi de $2000 \mu\text{g/mL}$, assim esses compostos não apresentam potencial antibacteriano.

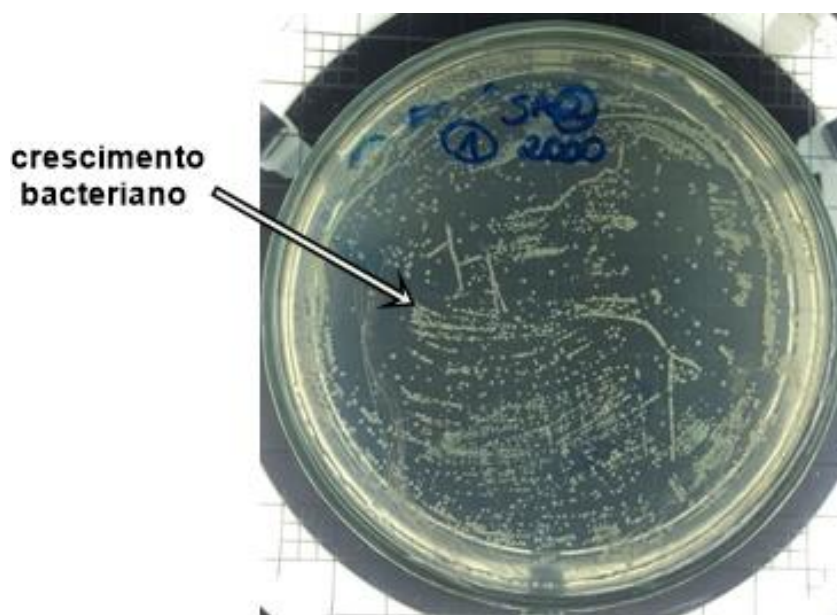
E para os compostos ISX 2, ISX 3 e ISX 4, apresentaram valores de CMI de $250 \mu\text{g/mL}$ com atividade antibacteriana moderada.

Já para o composto ISX 7, foi observada CMI de $1000 \mu\text{g/mL}$, sendo esse um valor correspondente a atividade antimicrobiana fraca.

Assim os compostos ISX 2, ISX 3, ISX 4 e ISX 7, apresentam atividade bacteriostática.

Quando realizado o CMB (Figura 16), foi verificado que para todos os compostos o CMB foi maior que $2000 \mu\text{g/mL}$, não apresentaram atividade bactericida.

Figura 16. Resultado para o derivado ISX 7 com CMB>2000 µg/mL contra a *S. aureus*.



Fonte: Arquivo pessoal.

Foi também realizado o ensaio para determinação da CMI frente à bactéria *Escherichia coli* (ATCC 25312). Os resultados para a determinação da CMI frente a bactéria *E. coli* são mostrados na tabela 9 .

Tabela 9. CMI e CMB dos derivados isoxazólicos frente a bactéria *E. coli*.

PRODUTO	CMI (µg/mL)	CMB (µg/mL)
ISX 1	2000	> 2000
ISX 2	250	1000
ISX 3	1000	> 2000
ISX 4	>2000	> 2000
ISX 5	2000	>2000
ISX 6	>2000	>2000
ISX 7	1000	>2000
ISX 12	2000	>2000

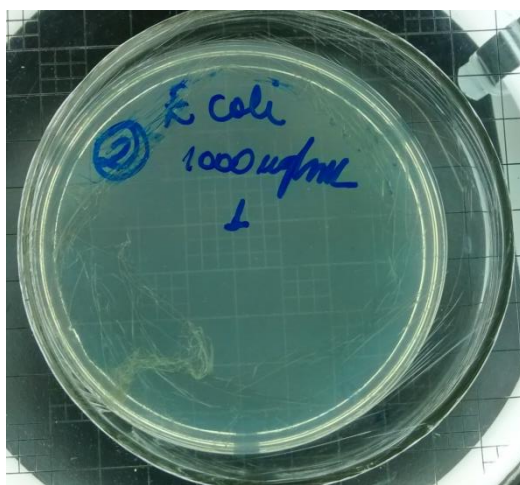
Quando realizado o CMI dos derivados isoxazólicos frente a *E. coli*, verificou-se que o derivado ISX 2 apresentou atividade antibacteriana moderada com CMI de 250 µg/mL e os derivados ISX 3 e o ISX 7 apresentaram CMI de 1000 µg/mL

referente a atividade antibacteriana fraca, sendo assim compostos bacteriostáticos.

Para os derivados ISX 1, ISX 4, ISX 5, ISX 6 e ISX 12 que apresentaram CMI > 1000 µg/mL são compostos inativos contra ao microrganismo.

O composto ISX 2 também apresentou atividade bactericida com CMB de 1000 µg/mL (Figura 17), pois nessa concentração observou-se a inibição total do crescimento bacteriano. Os demais derivados isoxazólicos apresentaram CMB > 2000 µg/mL sendo assim inativos contra a bactéria *E.coli*.

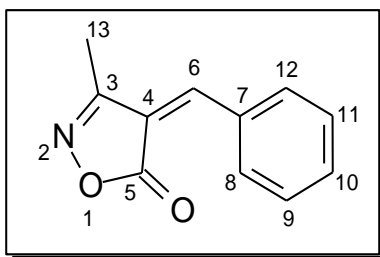
Figura 17. Inibição total do crescimento bacteriano provocado por ISX 2 contra *E.coli* na concentração de 1000 µg/mL



Fonte. Arquivo pessoal.

5.3 Caracterização dos compostos sintetizados.

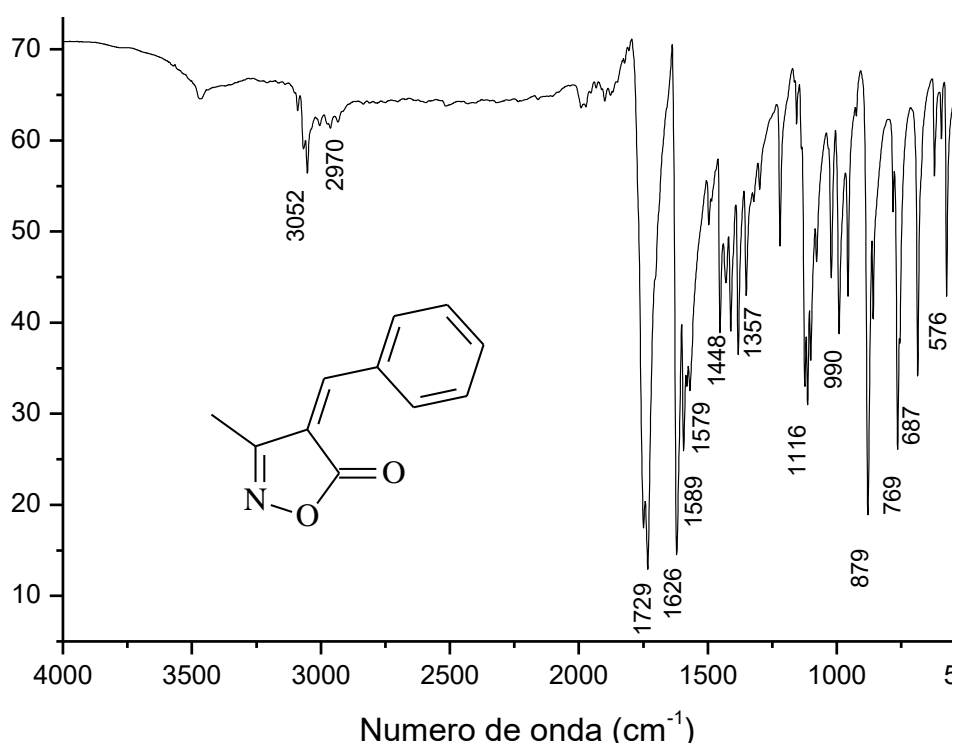
5.3.1 Caracterização da 4-benzilideno-3-metilisoxazol-5 (4H)-ona (ISX 1)



Sólido de coloração amarela; rendimento: 65%; PF: 142- 143 (PF lit.): 141- 142 (KIYANI et al., 2013), R_f 0,5 (hexano: acetato de etila 1:1).

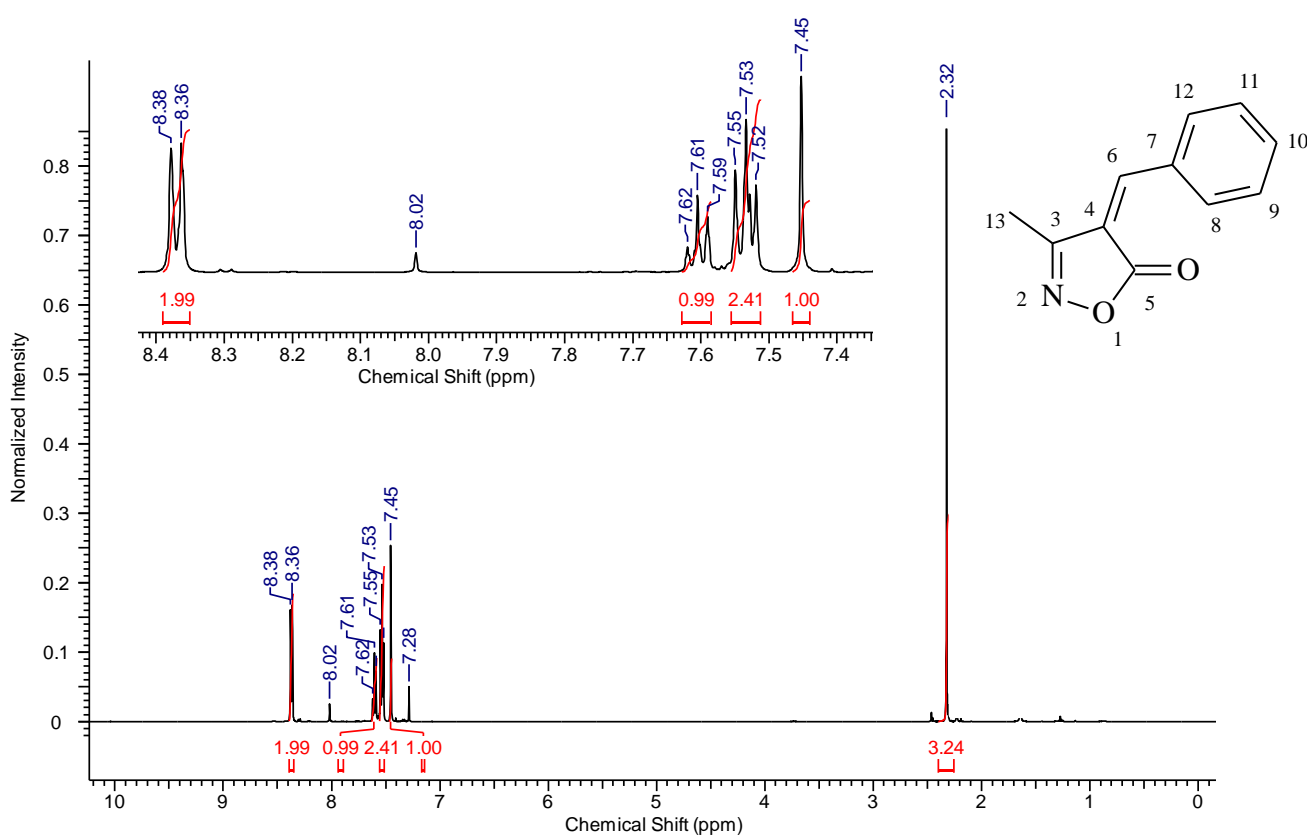
Analisando o espectro na região do infravermelho (Figura 18) é possível verificar algumas de absorção em 3062 cm⁻¹ (ν C-H) referente ao carbono com hibridização sp² e em 2970 cm⁻¹ ao carbono com hibridização sp³. A banda de absorção em 1729 cm⁻¹ é referente à carbonila de estér (ν C=O) associada a banda de C-O em 1116 cm⁻¹ e em 1626cm⁻¹, tem-se a banda de absorção ν C=C de alceno. Em 1579, 1589 e 1448 cm⁻¹ as bandas de ν C=C(ArH) e também a banda em 1357cm⁻¹ referente ao estiramento de ν C-N.

Figura 18. Espectro IV do composto ISX 1.



Analisando o espectro de RMN ^1H (Figura 19) verifica-se que na região dos hidrogênios de anel aromático tem-se o sinal em 8,37 ppm referente aos H12 e H8 (*d*, $J= 7.6$ Hz ; 2H); em 7,61 ppm (*m*, 1H) do H10 e sinais dos hidrogênios H11 e H9 em 7,53 ppm (*m*, 2H). Em 7,45 ppm encontra-se o hidrogênio olefínico (H6) como simpleto. Já o sinal em 2,32 ppm corresponde aos hidrogênios do grupo metila (H13) estando em uma região mais desblindada devido a alta densidade eletrônica do grupo.

Figura 19. Espectro de RMN ^1H do composto ISX 1.

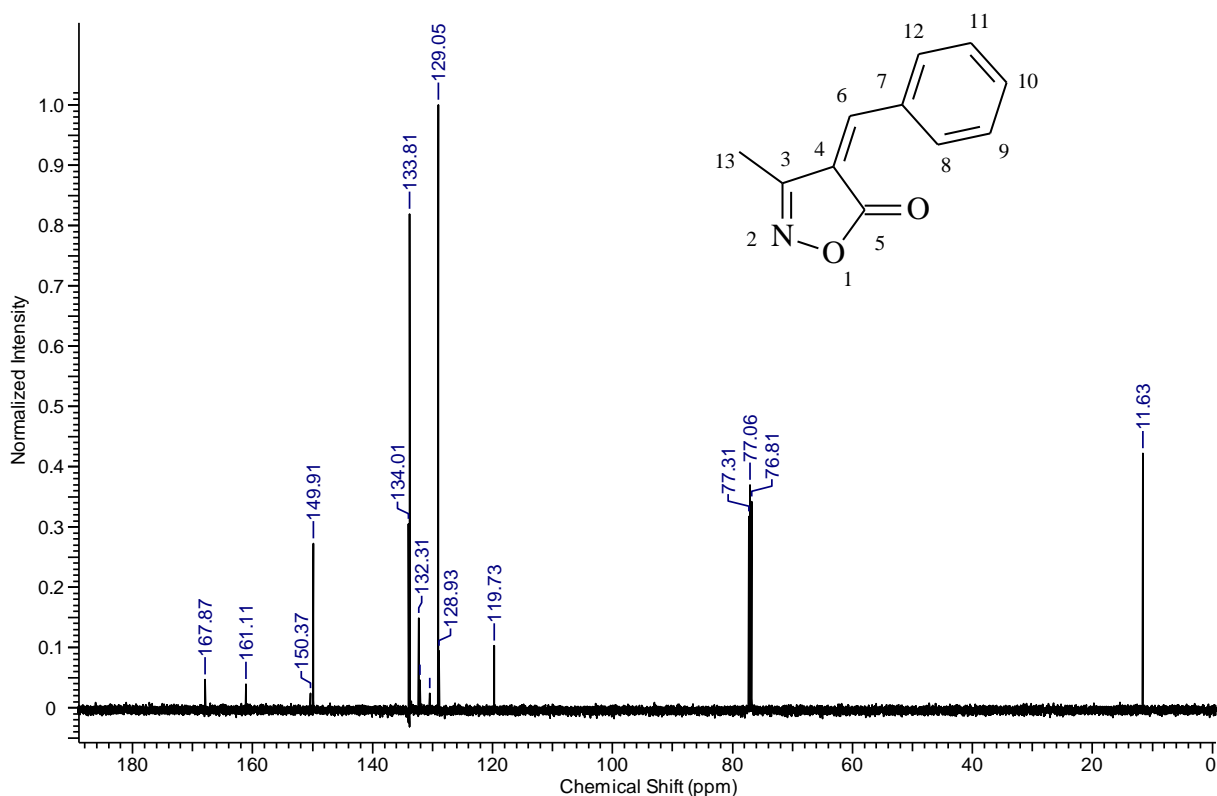


Analisando o espectro de RMN ^{13}C (Figura 20), é possível verificar que apresenta sinais característicos do núcleo isoxazólico, em δ_{C} 167,8 ppm (C5); 161,1 ppm (C3) e em 149,9 ppm (C6).

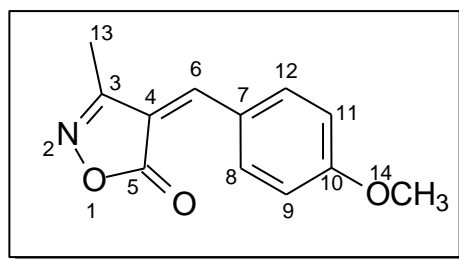
Sinais dos carbonos do anel aromático foram observados em δ_{C} 134,0 ppm (C10); 133,8 ppm (C8 e C12); 132,3 ppm (C7) e 129,0 ppm (C11 e C9).

Observa-se também o sinal de carbono olefínico em δ_{C} 119,7ppm (C4) e o metílico em δ_{C} 11,63 ppm (C13).

Figura 20. Espectro de RMN ¹³C do composto ISX 1.



5.3.2. Caracterização da 4-(4-metoxibenzilideno)-3-metilisoxazol-5(4H)-ona (ISX 2)



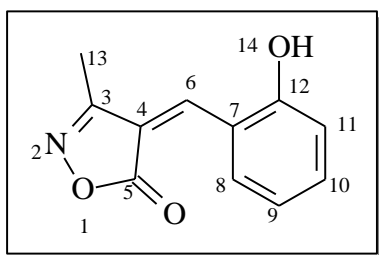
Sólido de coloração amarela, rendimento: 89%; PF: 178- 179 (P.F lit): 174 -175°C
(KIYANI et al., 2014), R_f 0,33 (hexano/acetato de etila 1:1).

IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$) : 3030 cm^{-1} ν Csp²-H; 2970 cm^{-1} ν Csp³-H ; 1728 cm^{-1} ν C=O(éster); 1595 cm^{-1} ν C=C(alceno); 1558, 1507,1432 cm^{-1} ν C=C(ArH); 1315 cm^{-1} ν C-N; 1269 cm^{-1} ν C-O (Figura 21; página 80).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆; δ=ppm) 2.27 (s, 3H, H13); 3.90 (s, 3H, H14); 7.15 (d, 2H; *J*^β= 9 Hz; H9, H11); 7.86ppm (s, H6); 8.52 (d, 2H; *J*^β= 9 Hz; H8, H12) (Figura 22; página 81).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆ ; δ=ppm) 11.2 (C13); 55.7 (C14); 114.6 (C8, C12); 115.2 (C4); 125.7 (C7); 136.8 (C9, C11); 151.1 (C6); 162.1 (C3); 164.2 (C10); 168.5 (C5) (Figura 23; pagina 82).

5.3.3 Caracterização da 4- (2-hidroxibenzilideno) -3-metilisoxazol-5 (4H) -ona (ISX 3)



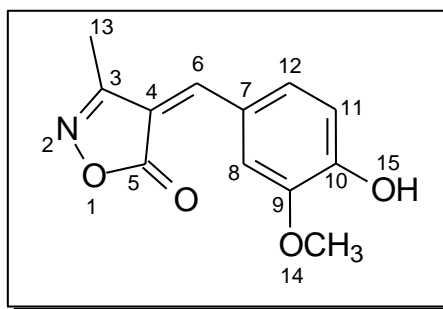
Sólido de coloração amarela, rendimento: 36% ; PF: 198-199 (P.F lit): 198–200°C (POURMOUSAVI, et al., 2018), R_f 0,33 (hexano/acetato de etila 1:1).

IV (KBr, ν= cm⁻¹) : 3188 cm⁻¹ ν OH; 2858 cm⁻¹ ν Csp³-H ; 1752 cm⁻¹ ν C=O(éster); 1598 cm⁻¹ ν C=C (alceno); 1577, 1459 cm⁻¹ ν C=C (ArH); 1350 cm⁻¹ ν C-N; 1262 cm⁻¹ ν C-O (Figura 24 ;pagina 83).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆; δ=ppm) 2,26 (s, 3H, H13); 6,93 (m, H9); 7,01 (m, H11); 7,49 (m, H10); 8,09 (s, H6); 8,73 (d, 2H, *J*^β= 6,41 Hz, H8); 10,98 (s, H14) (Figura 25; pagina 84).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆ ; δ=ppm) 11,6 (C13); 116,6 (C10); 116,9 (C7); 119,5 (C11); 119,9 (C9); 132,2 (C4); 137,1 (C8); 145,4 (C6); 160,1 (C12), 162,6 (C3), 168,7 (C5) (Figura 26 ; pagina 85).

5.3.4. Caracterização da 4- (4-Hidroxi-3- metoxi-benzilideno) -3-metilisoxazol-5 (4H) –ona (ISX 4)



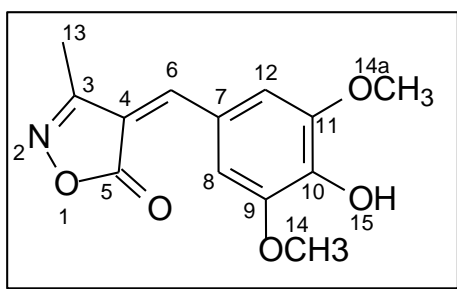
Sólido de coloração amarela, rendimento: 86% ; PF: 224- 226 °C (P.F lit): 215- 216°C (VEKARIYA; PATEL, 2017), R_f0,16 (hexano/acetato de etila 1:1).

IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$) : 3185 cm^{-1} ν OH; 3001 cm^{-1} ν Csp²-H; 2926 cm^{-1} ν Csp³-H ; 1735 cm^{-1} ν C=O(éster); 1565 cm^{-1} ν C=C (alceno); 1514,1456 cm^{-1} ν C=C(ArH); 1315 cm^{-1} ν C-N; 1284 cm^{-1} ν C-O (Figura 27: pagina 86).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆; $\delta = \text{ppm}$) 2,25 (s, 3H, H13); 3,86 (s, 3H, H14); 6, 97 (d, $J^{\beta} = 8,3$ Hz; H11); 7,79 (s, H6); 7,91 (d, $J^{\beta} = 8,3$ Hz; H12); 8,52 (s,H8); 10,76 (s, H15) (Figura 28; pagina 87).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta =$ 11,0 (C13); 55,3 (C14); 113,5 (C8); 115,6 (C11); 116,5 (C4); 124,9 (C12); 131,3 (C7); 147,2 (C9); 151,6 (C10); 153,6 (C7); 162,0 (C3); 168,7 (C5) (Figura 29; página 88).

5.3.5. Caracterização da 4- (4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzilideno) -3-metilisoxazol-5 (4H)–ona (ISX 5)



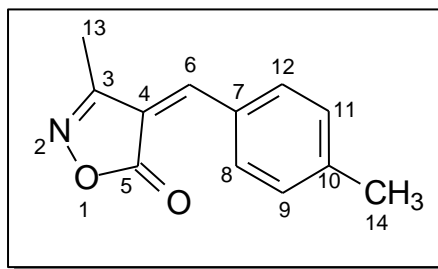
Sólido de coloração vermelha, rendimento: 88%; PF: 203; (P.F lit): 199–201, (VEKARIYA et al., 2016); R_f0,20 (hexano/acetato de etila 1:1).

IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$) : 3148 cm^{-1} ν OH; 3095 cm^{-1} ν Csp²-H; 2955 cm^{-1} ν Csp³-H ; 1721 cm^{-1} ν C=O (éster); 1565 cm^{-1} ν C=C (alceno); 1565, 1506, 1463 cm^{-1} ν C=C(ArH); 1351 cm^{-1} ν C-N; 1299 cm^{-1} ν C-O (Figura 30; página 89).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆; $\delta = \text{ppm}$) 2,25 (s, 3H, H13); 3,85 (s, 6H, H14; H14a); 7,80 (s, H6); 8,07 (s, H12, H8); 10,18 (s, H15) (Figura: 31; pagina: 90).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta =$ 11,2 (C13); 56,0 (C14, C14a); 112,6 (C12, C8); 123,6 (C4); 113,9 (C7); 143,2 (C10); 147,5 (C11, C9); 152,1 (C6); 162,2 (C3); 169,0 (C5) (Figura 32; página 91).

5.3.6. Caracterização da 3-metil-4-(4-metilbenzilideno) isoxazol-5(4H)-ona (ISX 6)



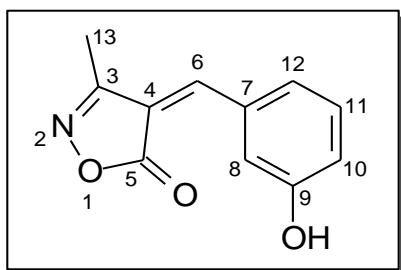
Solido de coloração amarela, rendimento: 45%; PF:128- 129 (P.F lit): 130°C
(KHANDEBHARAD et al., 2014), Rf 0,4 (hexano/acetato de etila 1:1).

IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$) : 3045 cm^{-1} ν Csp²-H; 2970 cm^{-1} ν Csp³-H ; 1728 cm^{-1} ν C=O(éster); 1633 cm^{-1} ν C=C(alceno); 1595, 1456, 1507 cm^{-1} ν C=C(ArH); 1352 cm^{-1} ν C-N; 1114 cm^{-1} ν C-O (Figura 33; página 92)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆; $\delta = \text{ppm}$) 2,28 (s, 3H, H13); 2,42 (s, 3H, H14); 7,40 (d, 2H, $J^{\beta} = 8,24$ Hz, H9; H11); 7,90 (s, H6), 8,35 (d, 2H, $J^{\beta} = 8,24$ Hz; H12, H8), (Figura 34; pagina 93)

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆ ; $\delta = \text{ppm}$) 11,7 (C13); 22,0 (C14); 118,1 (C4); 130,0 (C11, C9); 130,5 (C7) ;134.4 (C8, C12); 145.6 (C10); 152,0 (C6); 162.6 (C3); 168.5 (C5) (Figura 35; pagina 94).

5.3.7 Caracterização da 4-(3-hidroxibenzilideno)-3-metilisoxazol-5 (4H)-ona (ISX 7)



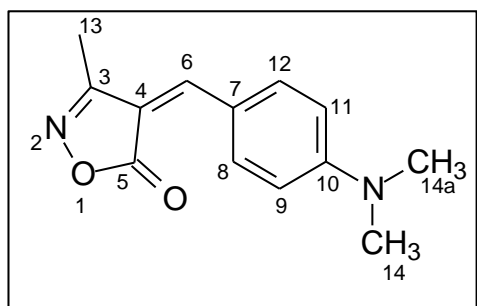
Sólido de coloração amarela, rendimento: 75% ; PF: 237-239 (P.F lit): 203- 204°C
(KHANDEBHARAD et al., 2014), Rf 0,33 (hexano/acetato de etila 1:1).

IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$) : 3207 cm^{-1} ν OH; 3082 cm^{-1} ν Csp²-H; 2978 cm^{-1} ν Csp³-H ; 1742 cm^{-1} ν C=O(éster); 1618 cm^{-1} ν C=C (alceno); 1565, 1476 cm^{-1} ν C=C (ArH); 1322 cm^{-1} ν C-N; 1292 cm^{-1} ν C-O (Figura 36 ;pagina 95).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆; δ =ppm) 2,29 (s, 3H, H13); 7,07 (d, $J^3 = 8,2\text{Hz}$, H8); 7.39 (m, H10); 7,79 (s, H12); 7,86 (s, H6); 7,94 (m, H8); 9,92 (m, 1H) (Figura 37; pagina 96).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆ ; δ =ppm) 11,7 (C13); 119,0 (C8); 119,9 (C4); 121,8 (C10); 125,7 (C12); 130,3 (C11); 134,0 (C7); 152,4 (C6); 157,8 (C9), 162,7 (C3), 168,2 (C5) (Figura 38 ; pagina 97).

5.3.8. Caracterização da 4-(4-(dimetilamino) benzilideno) -3-metilisoxazol-5 (4H) –ona (ISX 8)



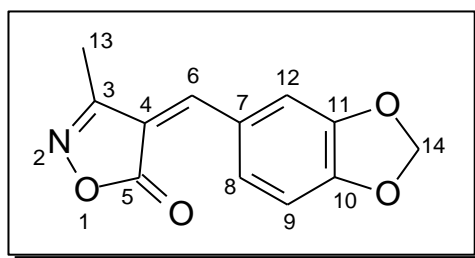
Sólido de coloração vermelha, rendimento: 73 %; PF: 205- 206 (P.F lit): 198 °C
(KHANDEBHARAD et al., 2014), Rf 0,3.

IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$) : 3074 cm^{-1} ν Csp²-H; 2978 cm^{-1} ν Csp³-H ; 1721 cm^{-1} ν C=O (éster); 1611 cm^{-1} ν C=C (alceno); 1521,1477, 1425 cm^{-1} ν C=C (ArH); 1262 cm^{-1} ν C-N; 1211 cm^{-1} ν C-O (Figura 39; pagina 98).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆; δ =ppm): 2,21 (s, 3H, H13); 3,14 (s, 6H, H14); 6,86 (d, 2H; $J^{\beta} = 8,3$ Hz; H11, H9); 7,61 (s, H6); 8,46 (d, 2H; $J^{\beta} = 8,3$ Hz; H12, H8) (Figura 40; pagina 99).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆ ; δ =ppm) 11,7 (C13, C14); 109,5 (C11, C9); 112, 1 (C12, C8); 121,4 (C4); 138,0 (C7); 150,9 (C10); 154,8 (C6); 162,5 (C3); 170,3 (C5) (Figura 41 ; pagina 100).

5.3.9. Caracterização da 4- (benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilmetileno) -3-metilisoxazol-5 (4H) –ona (ISX 9)



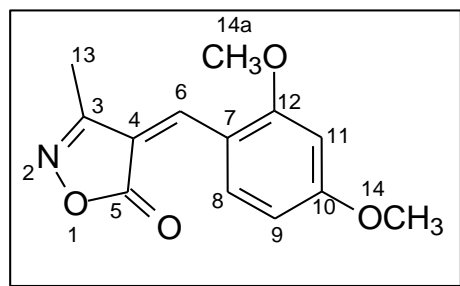
Sólido de coloração amarela, rendimento: 98%; PF: 227- 229°C (P.F lit): 108 °C (BHADURI et al.,1990) ; Rf 0,46 (hexano/acetato de etila 1:1).

IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$) : 3082 cm^{-1} ν Csp²-H; 2918 cm^{-1} ν Csp³-H ; 1735 cm^{-1} ν C=O (éster); 1611 cm^{-1} ν C=C (alceno); 1587,1441,1499 cm^{-1} ν C=C(ArH); 1285 cm^{-1} ν C-N; 1101 cm^{-1} ν C-O (Figura 42; página 101).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆; δ =ppm): 2,26 (s, 3H, H13); 6,22 (s, 2H, H14); 7,17 (d, $J^{\beta} = 9,1$ Hz, H9); 7,84 (s, H6); 7,91 (d, $J^{\beta} = 8,2$ Hz; H8); 8,39 (s, $J^{\beta} = 8,2$ Hz, H12). (Figura 43; pagina 102).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆ ; δ =ppm) : 11,2 (C13); 102,6 (C14); 108,9 (C9); 111,3 (C12); 115,6(C4); 127,3 (C7); 133,3 (C8); 147,8 (C10); 151,3 (C11); 152,8 (C6); 162,2 (C3); 168,5 (C5) (Figura 44 ;pagina 103).

5.3.10. Caracterização da 4- (2,4-dimetoxifenilmetilideno) -3-metilisoxazol-5 (4H) -ona (ISX 10)



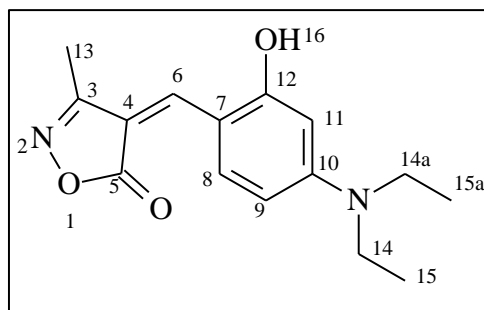
Sólido de coloração amarela, rendimento: 94%; PF: 219- 221°C (P.F lit): 258°C (WENTRUP, WIEDENSTRITT, WINTER, 2015); R_f 0,36 (hexano/acetato de etila 1:1).

IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$) : 3000 cm^{-1} ν Csp²-H; 2948 cm^{-1} ν Csp³-H ; 1750 cm^{-1} ν C=O(éster); 1596 cm^{-1} ν C=C(alceno); 1566- 1464 cm^{-1} ν C=C(ArH); 1315 cm^{-1} ν C-N; 1284 cm^{-1} ν C-O (Figura 45 ; pagina 104).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆; δ =ppm): 2,30 (s, 3H, H13); 3,94 (s, 3H, H14a); 3,95 (s, 3H, H14); 6,45 (d, 1H, $J^{\beta} = 2,4$ Hz, H9); 6,67 (s, H11); 7,99 (s, H6); 9,25 (d, $J^{\beta} = 8,85$ Hz, H8) (Figura 46; pagina 105).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆; δ =ppm) : 11,6 (C13); 33,5 (C11); 55,9 (C14a); 55,8 (C14); 97,8 (C9); 106,0 (C7); 114,7 (C4); 115,3(C8); 136,2 (C12); 143,0 (C6); 162,2 (C10); 167,0 (C3); 169,3 (C5) (Figura 47 ;pagina 106).

5.3.11. Caracterização da 4- (4- (dietilamino)-2-hidroxibenzilideno)-3-metilisoxazol-5(4H)-ona (ISX 11)



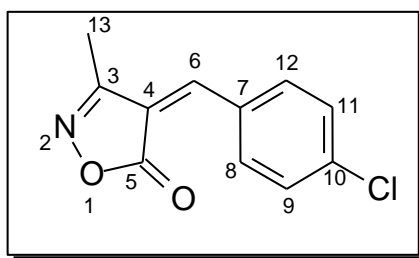
Sólido de coloração vermelha, rendimento: 34%; PF: 186- 187 °C ; (P.F lit): 146- 147 °C (POURMOUSAVI,et al., 2018), R_f: 0,2.

IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$) : 3407 cm^{-1} νOH ; 3078 cm^{-1} $\nu \text{Csp}^2\text{-H}$; 2975 cm^{-1} $\nu \text{Csp}^3\text{-H}$; 1723 cm^{-1} $\nu \text{C=O}$ (éster); 1628 cm^{-1} $\nu\text{C=C}$ (alceno); 1532,1423, 1350 cm^{-1} $\nu\text{C=C}$ (ArH); 1254 cm^{-1} $\nu\text{C-N}$; 1218 cm^{-1} $\nu\text{C-O}$ (Figura 48; pagina 107).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 ; $\delta = \text{ppm}$): 1,16 (*t*, 6H, H15); 2,16 (*s*, 3H, H13); 3,46 (*q*, 4H, H14, H14a); 6,19 (*s*, H11); 6,46 (*d*, H9); 7,83(*s*, H6); 9,13 (*d*, 1H, $J^3 = 9,46$ Hz; H8); 10,80 (*s*, H16) (Figura 49; pagina 108).

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6 ; $\delta = \text{ppm}$) 11,7 (C15, C15a); 13,1 (C13); 44,9 (C14, C14a); 95,99 (C11); 105,7 (C9); 106,2 (C7); 111,32 (C4); 135,8 (C8); 142,3 (C6); 155,6 (C10); 162,5 (C12); 163,4 (C3); 170,9 (C5) (Figura 50 ; pagina 109).

5.3.12. Caracterização da 4- (4-clorobenzilideno) -3-metilisoxazol-5 (4H) -ona (ISX 12)



Sólido de coloração amarela, rendimento: 47%; PF: 178- 179 (P.F lit): 174 -175°C
(KIYANI et al., 2014), Rf 0,53.

IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$) : 3081 cm^{-1} $\nu \text{Csp}^2\text{-H}$; 2963 cm^{-1} $\nu \text{Csp}^3\text{-H}$; 1735 cm^{-1} $\nu \text{C=O}$ (éster); 1624 cm^{-1} $\nu\text{C=C}$ (alceno); 1589, 1500, 1574 cm^{-1} $\nu\text{C=C}$ (ArH); 1345 cm^{-1} $\nu\text{C-N}$; 1136 cm^{-1} $\nu\text{C-O}$, 785 cm^{-1} $\nu \text{C-Cl}$ (Figura 51 ; pagina 110).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 ; $\delta = \text{ppm}$): 2,31 (*s*, 3H, H13); 7,37 (*s*, H6); 7,49 (*d*, 2H; $J^3 = 7,6$ Hz; H9, H11); 8,33 (*d*, 2H, $J^3 = 7,6$ Hz; H12, H8) (Figura 52; pagina 111).

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6 ; $\delta = \text{ppm}$) : 11,6 (C13); 120,1(C4); 129,4 (C9, C11), 130,7 (C7); 134,9 (C12, C8); 140,49 (C10); 148,0 (C6); 160,9 (C3); 167,8 (C5) (Figura 53 ; pagina 112).

6. CONCLUSÃO

A metodologia empregada para a síntese de derivados de isoxazol-5(4*H*)-ona 3,4 dissustituídas apresentou-se como uma estratégia interessante, pois propiciou a obtenção de diferentes compostos com diversidade estrutural.

O uso do líquido iônico PEI.LI como promotor reacional favoreceu o rendimento de 34 até 98%.

O caráter básico apresentado pelo catalisador combinado ao efeito líquido iônico favoreceu a formação do produto não necessitando de condições drásticas, já que foi observado a formação do produto em 70 minutos e a reação ocorreu na presença de água como solvente dispensando o uso de solventes tóxicos.

A síntese dos derivados isoxazólicos via RMC se tornou ainda mais atraente, pois além apresentarem características exclusivas das RMCs como elevada seletividade e convergência, o emprego do líquido iônico como catalisador no meio reacional permitiu a essa reação multicomponente um caráter sustentável, visto que foi realizado o reciclo do catalisador por 17 ciclos, tornando esse catalisador economicamente favorável e ecologicamente correto obedecendo aos princípios da química verde.

O ensaio biológico para a determinação da CMI e do CMB permitiu verificar que dentre os derivados sintetizados, alguns apresentaram atividade bacteriostática pois inibiram o crescimento das bactérias, e um dos compostos apresentou atividade bactericida.

Como perspectivas futuras para essa pesquisa tem-se a caracterização dos demais derivados sintetizados assim como a purificação dos compostos. A realização de outros ensaios biológicos, tal como a avaliação da atividade antitumoral dos compostos sintetizados entre outros ensaios de forma a identificar possíveis atividades farmacológicas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, N.; MISHRA, P. The synthetic and therapeutic expedition of isoxazole and its analogs. **Medicinal Chemistry Research**, v. 27, n. 5, p. 1309–1344, 2018.

AGARWAL, D.; VERMA, A., DHANIK, J., KASANA, V. K. Chemometric approach to evaluate catalytic activity of [CTAB/18-Crown-6]: A binary catalytic system for one pot green synthesis of 4-benzylidene-3-methylisoxazol-5 (4H)-one derivatives at room temperature. **International Journal of Chemical Studies**, v. 6, n. 2, p. 3003-3007, 2018.

AL-AMIERY, A. A.; AL-MAJEDY, Y. K.; AMIR, A.; KADHUM, H.; MOHAMAD, A. B. Coumarins: The Antimicrobial agents. **Systematic Reviews in Pharmacy Sys Rev Pharm**, v. 8, n. 1, p. 62–70, 2017.

ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 1, p. 301–312, 2010.

ARET, E.; MEEKES, H.; VLIEG, E.; DEROOVER, G. Polymorphic behavior of a yellow isoxazolone dye. **Dyes and Pigments**, v. 72, n. 3, p. 339–344, 2007.

BACHIR, R. G.; BENALI, M. Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of Eucalyptus globulus against Escherichia coli and Staphylococcus aureus. **Asian Pacific journal of tropical biomedicine**, v. 2, n. 9, p. 739-742, 2012.

BHADURI, A. P.; BATRA, S.; AKHTAR, M. S., SETH, M. Chemistry of 5 (2H)-isoxazolones: Novel conversion of positional isomers. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 27, n. 2, p. 337-342, 1990.

BARMADE, M.; R. MURUMKAR, P.; KUMAR SHARMA, M.; RAM YADAV, M. Medicinal Chemistry Perspective of Fused Isoxazole Derivatives. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 2863–2883, 2016.

BALABAN, A. T.; ONICIU, D. C.; KATRITZKY, A. R. Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 5, p. 2777–2812, 2004.

BANERJEE, B. Recent developments on ultrasound-assisted one-pot multicomponent synthesis of biologically relevant heterocycles. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 35, p. 15–35, 2017.

BHASKARUNI, S. V. H. S.; MADDILA, S.; GANGU, K. K.; JONNALAGADDA, S. B. A review on multi-component green synthesis of N-containing heterocycles using mixed oxides as heterogeneous catalysts. **Arabian Journal of Chemistry**, 2017.

BIGGS-HOUCK, J. E.; YOUNAI, A.; SHAW, J. T. Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 14, n. 3, p. 371–382, 2010.

BIJU, S.; REDDY, M. L. P.; FREIRE, R. O. 3-Phenyl-4-aryl-5-isoxazolone complexes of Tb³⁺ as promising light-conversion molecular devices. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 10, n. 4, p. 393–396, 2007.

BONA, E. A. M., PINTO, F. G. S., FRUET, T. K., JORGE, T. C. M., MOURA, A. C. Comparação de métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de extratos vegetais aquosos e etanólicos. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 81, n. 3, p. 218-225, 2014.

CIOC, R. C.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis. **Green Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 2958, 2014.

CLAISEN, L.; LOWMAN, O. **Chemische Berichte**, p.1149-1157, 1888.

CORMA, A.; GARCIA, H. Crossing the borders between homogeneous and heterogeneous catalysis: Developing recoverable and reusable catalytic systems. **Topics in Catalysis**, v. 48, n. 1–4, p. 8–31, 2008.

DANG, T. T.; ALBRECHT, U.; LANGER, P. Synthesis of isoxazole-5-carboxylates by cyclization of oxime 1,4-dianions with diethyl oxalate. **Synthesis**, n. 15, p. 2515–2522, 2006.

DELFT, F. L. V.; JAWALEKAR, A. M.; REUBSAET, E.; RUTJES, F. P. T. J. Synthesis of isoxazoles by hypervalent iodine-induced cycloaddition of nitrile oxides to alkynes. **Chemical Communications**, v. 47, n. 11, p. 3198-3200, 2011

DEMERS, J.P.; HAGEMAN, W. E.; JOHNSON, S. G., KLAUBERT, D. H., LOOK, R. A., MOORE, J. B. Selective inhibitors of protein kinase C in a model of graft-vs-host disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 4, n. 20, p. 2451-2456, 1994.

DÖMLING, A.; UGI, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. **Angewandte Chemie**, v. 39, n. 18, p. 3168–3210, 2000.

DOMLING, A.; WANG, W.; WANG, K. Chemistry and biology of multicomponent reactions. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 6, p. 3083–3135, 2012.

DONG, F.; JIAN, C.; ZHENGHAO, F.; KAI, G.; ZULIANG, L. Synthesis of chalcones via Claisen–Schmidt condensation reaction catalyzed by acyclic acidic ionic liquids. **Catalysis Communications**, v. 9, n. 9, p. 1924-1927, 2008.

DONG, Z.; LUO, Q.; LIU, J. Artificial enzymes based on supramolecular scaffolds. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 23, p. 7890-7908, 2012.

DUNN, P. J. The importance of Green Chemistry in Process Research and Development. **Chem. Soc. Rev.**, v. 41, n. 4, p. 1452–1461, 2012.

EARLE, M., J.; SEDDON, K. R. Ionic liquids. Green solvents for the future. **Pure and applied chemistry**, v. 72, n. 7, p. 1391–1398, 2000.

FARAH, S.; NOWROUZI, N.; IRAJZADEH, M. Three-Component Synthesis of Isoxazolone Derivatives in the Presence of 4-(N,N-Dimethylamino)pyridinium Acetate as a Protic Ionic Liquid. **Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science**, p. 0–6, 2017.

FEROUANI, G.; NACER, A.; AMEUR, N.; BACHIR, R.; ZIANI-CHERIF, C. Facile Heterocyclic Synthesis and Antibacterial Activity of Substituted Isoxazol-5(4*H*)-ones. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 5, 2017.

FERREIRA, J. G. L.; RAMOS, L. M.; OLIVEIRA, A. L. ;ORTH, E. S.; AMARO NETO, B. Na Ionically Tagged Water- Soluble Artificial Enzyme Promotes the Desphosphorylation Reaction with nitroimidazole: Enhanced Ionic Liquid Effect and Mechanism, **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, p. 5979-5983, 2015.

GLIEDER, A.; MARGIT , W., MARTINA, G., STEVEN, P. H.; BERND, N. Human Enzymes for Organic Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, 2018.

GORE, R. P.; RAJPUT, A. P. A review on recent progress in multicomponent reactions of pyrimidine synthesis. **Drug Invention Today**, v. 5, n. 2, p. 148–152, 2013.

GUEDES, R. C. M.; NOGUEIRA, N. G. P.;ALMEIDA, A. M.M F.; SOUZA, C. R.F.; OLIVEIRA, W.P. Atividade antimicrobiana de extratos brutos de *Petiveria alliacea* L. **Lat. Am. J. Pharm**, v. 28, n. 4, p. 520-524, 2009

HANSEN, T. V.; WU, P.; FOKIN, V. V. One-pot copper(I)-catalyzed synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 19, p. 7761–7764, 2005.

HOLETZ, F. B., PESSINI, G. L., SANCHES, N. R., CORTEZ, D. A. G., NAKAMURA, C. V., & DIAS FILHO, B. P. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 7, p. 1027-1031, 2002.

ISHIOKA, T.; TANATANI, A.; NAGASAWA, K.; HASHIMOTO, Y. Anti-androgens with full antagonistic activity toward human prostate tumor LNCaP cells with mutated androgen receptor. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 13, n. 16, p. 2655–2658, 2003.

JAWALEKAR, A. M.; REUBSAET, E.; RUTJES, F. P. J. T.; VAN DELFT, F. L. Synthesis of isoxazoles by hypervalent iodine-induced cycloaddition of nitrile oxides to alkynes. **Chemical Communications**, v. 47, n. 11, p. 3198, 2011.

JIANG, B.; RAJALE, T.; WEVER, W.; TU, S. J.; LI, G. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Heterocycles. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 5, n. 11, p. 2318–2335, 2010.

JOSEPH, L; GEORGE, M. Anti-bacterial and in vitro Anti-diabetic Potential of Novel Isoxazole Derivatives. **JOURNAL OF THE SERBIAN CHEMICAL SOCIETY**, v.74, n.11, p.1219- 1228, 2009.

KIM, S. H., LEE, H. S., RYU, D. S., CHOI, S. J., LEE, D. S. Antibacterial activity of silver-nanoparticles against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. **Korean J. Microbiol. Biotechnol**, v. 39, n. 1, p. 77-85, 2011.

KHANDEBHARAD, A. U., SARDA, S. R., GILL, C., AGRAWAL, B. R. Synthesis of 3-methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5 (4H)-ones catalyzed by tartaric acid in aqueous media. **Research Journal of Chemical Sciences**, v. 5, n. 5, p. 27–32, 2015.

KAFLE, B.; AHER, N. G.; KHADKA, D.; PARK, H.; CHO, H. Isoxazol-5(4H)one derivatives as PTP1B inhibitors showing an anti-obesity effect. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 6, n. 8, p. 2073–2079, 2011.

KIYANI, H.; GHORBANI, F. Sodium Saccharin As a Clean and Efficient Catalyst for the Synthesis of 4-Arylidene-3-Methylisoxazol-5(4H)-Ones Via One-Pot Three-Component Reaction in Aqueous Medium. **Heterocycles Letters**, v. 3, p. 359-369, v. 3, n. 3, p. 2231–3087, 2013.

KIYANI, H.; GHORBANI, F. Expeditious green synthesis of 3,4-disubstituted isoxazole-5(4H)-ones catalyzed by nano-MgO. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 9, p. 6831–6844, 2016.

KIYANI, H.; GHORBANI, F. Potassium phthalimide as efficient basic organocatalyst for the synthesis of 3,4-disubstituted isoxazol-5(4H)-ones in aqueous medium. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 21, p. S112–S119, 2017.

KIYANI, H., DARBANDI, H., MOSALLANEZHAD, A., GHORBANI, F. 2-Hydroxy-5-sulfobenzoic acid: an efficient organocatalyst for the three-component synthesis of 1-amidoalkyl-2-naphthols and 3, 4-disubstituted isoxazol-5 (4H)-ones. *Research on Chemical Intermediates*, **Research on Chemical Intermediates**, v. 41, n. 10, p. 7561-7579, 2014.

KIYANI, H.; JABBARI, M.; MOSALLANEZHAD, A. Efficient Three-Component Synthesis of 3, 4-Disubstituted Isoxazol-5 (4H)-Ones in Green Media. **Jordan Journal of Chemistry**, v. 9, n. 4, p. 279-288, 2014.

KOELLER, K. M.; WONG, C. Enzymes for chemical synthesis. **Nature**, v. 409, n. 6817, p. 232, 2000.

KUMAR, K. S., REDDY, K. T., VAMSIKANTH, A., OMPRAKASH, G., DUBEY, P. K. Synthesis and characterization of some novel isoxazoles via chalcone intermediates. **Der Pharma Chemica**, v. 3, n. 5, p. 113-122, 2011.

LEE, J. K.; KIM, M.J. Ionic liquid-coated enzyme for biocatalysis in organic solvent. **The Journal of organic chemistry**, v. 67, n. 19, p. 6845-6847, 2002.

LI, Z.; ZHU, A.; YANG, J. One-Pot Three-Component Mild Synthesis of 2-Aryl-3-(9-alkylcarbazol-3-yl)thiazolin-4-ones. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 49, n. Scheme 1, p. 1458–1461, 2012.

LI, C.J; CHEN, L. Organic chemistry in water. **Chemical Society Reviews**, v. 35, n. 1, p. 68-82, 2006.

LIU, Q.; HOU, X. One-Pot Three-Component Synthesis of 3-Methyl-4-Arylmethylene-Isoxazol-5(4H)- Ones Catalyzed by Sodium Sulfide. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 187, n. 4, p. 448–453, 2012.

LIU, Q.; WU, R. T. Facile synthesis of 3-methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5 (4H)-ones catalysed by sodium silicate in an aqueous medium. **Journal of Chemical Research**, v. 35, n. 10, 2011.

LIU, Q.; ZHANG, Y. One-pot Synthesis of 3-Methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5 (4 H) -ones Catalyzed by Sodium Benzoate in Aqueous Media: A Green Chemistry Strategy. **Bull. Korean Chem Soc**, v. 32, n. 10, p. 3559–3560, 2011.

MAGNA, L.; MORVAN, D.; BORBIGOU, H. L. Applied Catalysis A: General Ionic liquids and catalysis: Recent progress from knowledge to applications. **Applied Catalysis A: General**, v. 373, n. 1-2, p. 1-56, 2010.

MANNA, K.; BANIK, U.; GHOSH, P. S.; DAS, M. a Review on Synthesis and Pharmacological Diversity of Isoxazoles & Pyrazolines. **Nirma Univ J Pharm Sci**, v. 1, n. 1, p. 37–49, 2014.

MARTINS, M. A. P.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.; BURIOL, L.; MACHADO, P. Solvent-free heterocyclic synthesis. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 9, p. 4140–4182, 2009.

MAZZAFERRO, L.; BRECCIA, J. D., ANDERSSON, M. M., HITZMANN, B., HATTI-KAUL, R. Polyethyleneimine–protein interactions and implications on protein stability. **International journal of biological macromolecules**, v. 47, n. 1, p. 15-20, 2010.

MIRZAZADEH, M; MAHDAVINIA, G.; H. Fast and Efficient Synthesis of 4-Arylidene-3-phenylisoxazol-5-ones. **Journal of Chemistry**, v. 9, n. 1, p. 425-429, 2012.

NEUMANN, R.; HAIMOV, A.; COHEN, H. Alkylated polyethyleneimine/polyoxometalate synzymes as catalysts for the oxidation of hydrophobic substrates in water with hydrogen peroxide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 38, p. 11762-11763, 2004.

NEUMANN, R ; VASYLYEV, M. V.; MAAYAN, G.; HOVAV, Y.; HAIMOV, A. Palladium nanoparticles stabilized by alkylated polyethyleneimine as aqueous biphasic catalysts for the chemoselective stereocontrolled hydrogenation of alkenes. **Organic letters**, v. 8, n. 24, p. 5445-5448, 2006.

OLSON, M. E; CERI, H., MORCK, D. W., BURET, A. G., READ, R. R. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 2, p. 86, 2002

OSTROSKY, E. A., MIZUMOTO, M. K., LIMA, M. E., KANEKO, T. M., NISHIKAWA, S. O., & FREITAS, B. R. Methods for evaluation of the antimicrobial activity and determination of minimum inhibitory concentration (MIC) of plant extracts. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 301-307, 2008.

PARAJÓ, J. C.; PELETEIRO, S.; RIVAS, S.; ALONSO, J.L.; SANTOS, V. Furfural production using ionic liquids: A review. **Bioresource Technology**, v. 202, p. 181–191, 2016

PHAM, T. P. T.; CHO, C.W.; YUN, Y. C. Environmental fate and toxicity of ionic liquids: A review. **Water Research**, v.44, n.2, p. 352–372, 2010.

PAIVA, P. M. G.; PONTUAL, E. V.; COELHO, L. C. B. B.; NAPOLEÃO, T. H. Protease inhibitors from plants: Biotechnological insights with emphasis on their effects on microbial pathogens. **Microbial pathogens and strategies for combating them: Science, Technology and Education**, v. 1, p. 641-649, 2013.

PINHO, T. M. V. D. Recent Advances on the Synthesis and Reactivity of Isoxazoles. **Current Organic Chemistry**, v. 9, p. 925–958, 2005.

POURMOUSAVI, S. A.; FATTAHI, H. R.; GHORBANI, F.; KANAANI, A.; AJLOO, D. A green and efficient synthesis of isoxazol-5 (4 H)-one derivatives in water and a DFT study. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 15, n. 2, p. 455-469, 2018.

PU, Y.; JIANG, N.; RAGAUSKAS, A. J. Ionic liquid as a green solvent for lignin. **Journal of Wood Chemistry and Technology**, v. 27, n. 1, p. 23-33, 2007.

RAJPUT, S. S.; PATEL, S. N.; JADHAV, N. B. Isoxazole— A basic aromatic heterocycle: Synthesis, reactivity and biological activity. **International Journal of ChemTech Research**, v. 8, n. 7, p. 297–317, 2015.

RAMOS, L. M.; GUIDO, B. C.; NOBREGA, C. C.; CORRÊA, J. R.; SILVA, R. G.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; GOMES, A. F.; GOZZO, F. C.; NETO, B. A. D. The biginelli reaction with an imidazolium-tagged recyclable iron catalyst: Kinetics, mechanism, and antitumoral activity. **Chemistry - A European Journal**, v. 19, n. 13, p. 4156–4168, 2013.

RIKANI, A.; SETAMDIDEH, D. One-pot and Three-Component Synthesis of Isoxazol-5 (4 H) -one Derivatives in the presence of Citric Acid. **Oriental Journal of Chemistry**, v.32, n.3 , p. 1433-1437, 2016.

KIYANI, H; SAMIMI, H. A. Nickel-catalyzed One-pot, Three-component Synthesis of 3, 4-disubstituted Isoxazole-5 (4H)-ones in Aqueous Medium. **CHIANG MAI JOURNAL OF SCIENCE**, v. 44, n. 3, p. 1011-1021, 2017

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, n. 35, p. 4679–4682, 2013.

SAMIMI, H.,A.; KIYANI, H. Nickel-catalyzed One-pot, Three-component Synthesis of 3, 4-disubstituted Isoxazole-5 (4H)-ones in Aqueous Medium. **CHIANG MAI JOURNAL OF SCIENCE**, v. 44, n. 3, p. 1011-1021, 2017.

SETAMDIDEH, D. One-pot green synthesis of isoxazol-5 (4H)-one derivatives by Dowex1-x8OH in water. **Journal of the Serbian Chemical Society**, n. 00, p. 50-50, 2016.

SHAO, Y.; IU, S.; DONG, Y.; ZHAO, W.; XIE, X.; JI, T.; YIN, X.; LIU, Y.; LIANG, Z.; MOMOTENKO, D.; LIANG, D.; GIRAULT, H. H. Studies of Ionic Current Rectification Using Polyethyleneimines Coated Glass Nanopipettes. **Analytical chemistry**, v. 84, n. 13, p. 5565-5573, 2012.

SHELDON, R. A. Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art. **Green Chemistry**, v. 7, n. 5, p. 267, 2005.

SHELDON, Roger. Catalytic reactions in ionic liquids. **Chemical Communications**, n. 23, p. 2399-2407, 2001.

SHODA, S. I., UYAMA, H., KADOKAWA, J. I., KIMURA, S., KOBAYASHI, S. Enzymes as green catalysts for precision macromolecular synthesis. **Chemical reviews**, v. 116, n. 4, p. 2307-2413, 2016.

SLOBBE, P.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Recent applications of multicomponent reactions in medicinal chemistry. **Medicinal Chemistry Community**, v. 3, n. 10, p. 1189, 2012.

SYSAK, A.; OBMIŃSKA-MRUKOWICZ, B. Isoxazole ring as a useful scaffold in a search for new therapeutic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 137, p. 292–309, 2017.

TOURÉ, B. B.; HALL, D. G. Natural Product Synthesis Using Multicomponent Reaction Strategies. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 9, p. 4439–4486, 2009.

U, K. A.; R, S. S.; H, G. C.; R, A. B. Synthesis of 3-Methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5 (4H) -ones catalyzed by Tartaric acid in aqueous media. **Research Journal of Chemical Sciences**, v. 5, n. 5, p. 27–32, 2015.

VEKARIYA, R. H.; PATEL, H. D. Facile, eco-friendly and one-pot synthesis of 3, 4-disubstituted isoxazol-5 (4H)-ones using starch solution as a reaction media. **Indian Journal Chemistry** v. 56B, p. 890- 896, 2017.

VEKARIYA, R. H.; PATEL, K. D.; PATEL, H. D. Fruit juice of Citrus limon as a biodegradable and reusable catalyst for facile, eco-friendly and green synthesis of 3,4-disubstituted isoxazol-5(4H)-ones and dihydropyrano[2,3-c]-pyrazole derivatives. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 10, p. 7559–7579, 2016.

ZHANG, W. Green chemistry aspects of fluororous techniques—opportunities and challenges for small-scale organic synthesis. **Green Chemistry**, v. 11, n. 7, p. 911, 2009.

WASSERSCHIED, P.; KEIM, W. Ionic Liquids New Solutions for Transition Metal Catalysis. **Angewandte Chemie**. v. 39, n. 21, p.3772 – 3789, 2000.

WEI, H.; WANG, E. Nanomaterials with enzyme-like characteristics (nanozymes): next-generation artificial. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 14, p. 6060- 6093, 2013.

WELTON, T. Ionic liquids in catalysis. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 248, n. 21, p. 2459-2477, 2004.

WENTRUP, C; WIEDENSTRITT, M.; WINTER, H.W. Acetylenes from Aldehydes. Preparation of Ethynylphenols and Phenylacetylenes by Flash Vacuum Pyrolysis of Isoxazolones. **Australian Journal of Chemistry**, v. 68, n. 8, p. 1233-1236, 2015.

WIEGAND, I.; HILPERT, K.; HANCOCK, R.E.W. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. **Nature protocols**, v. 3, n. 2, p. 163, 2008.

WULFF, G. Enzyme-like catalysis by molecularly imprinted polymers. **Chemical reviews**, v. 102, n. 1, p. 1-28, 2002.

8. ANEXOS

Figura 2111. Espectro de IV do composto ISX 2 (KBr).

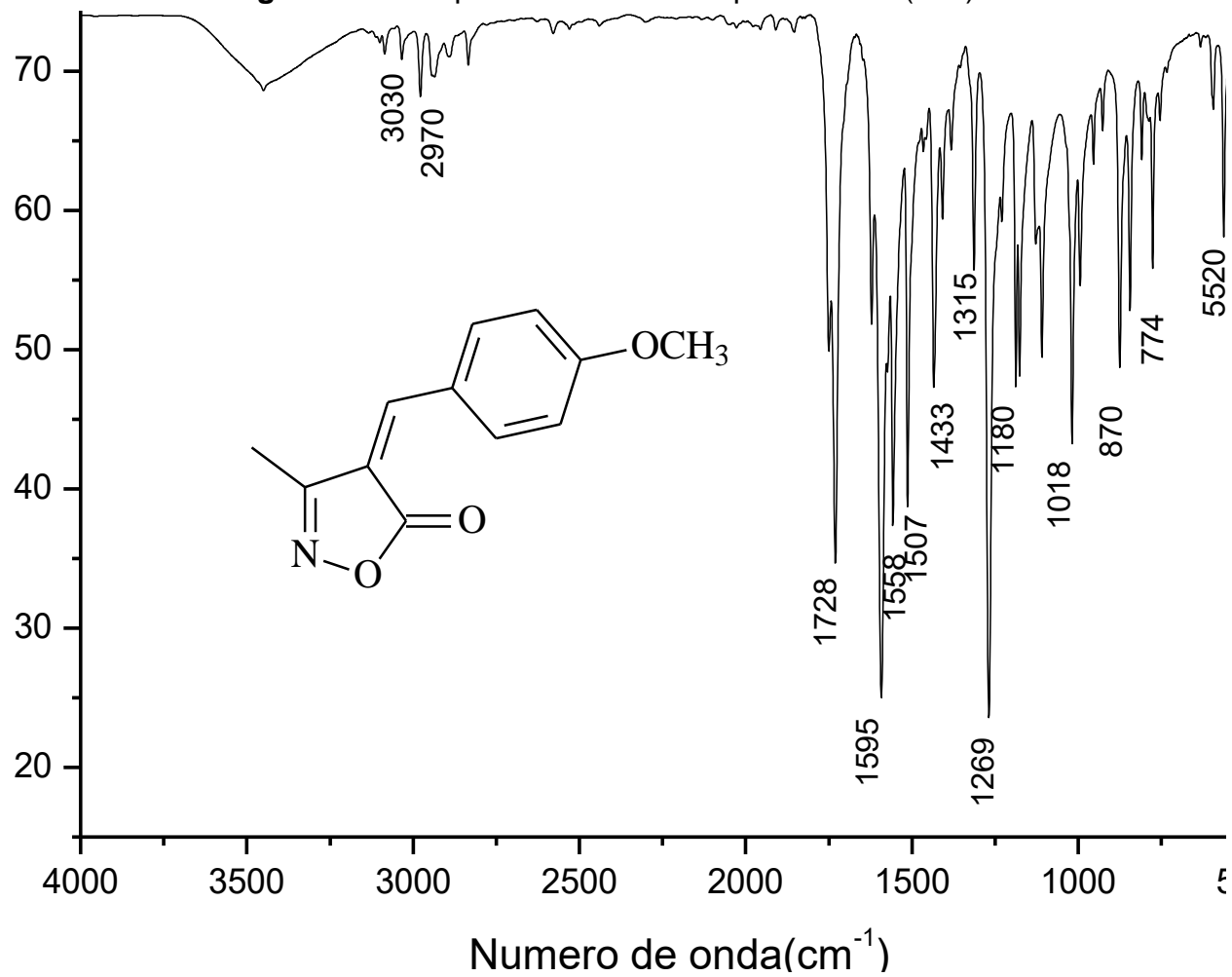


Figura 22. Espectro de RMN ¹H do composto ISX 2 (DMSO - d₆, 500 MHz).

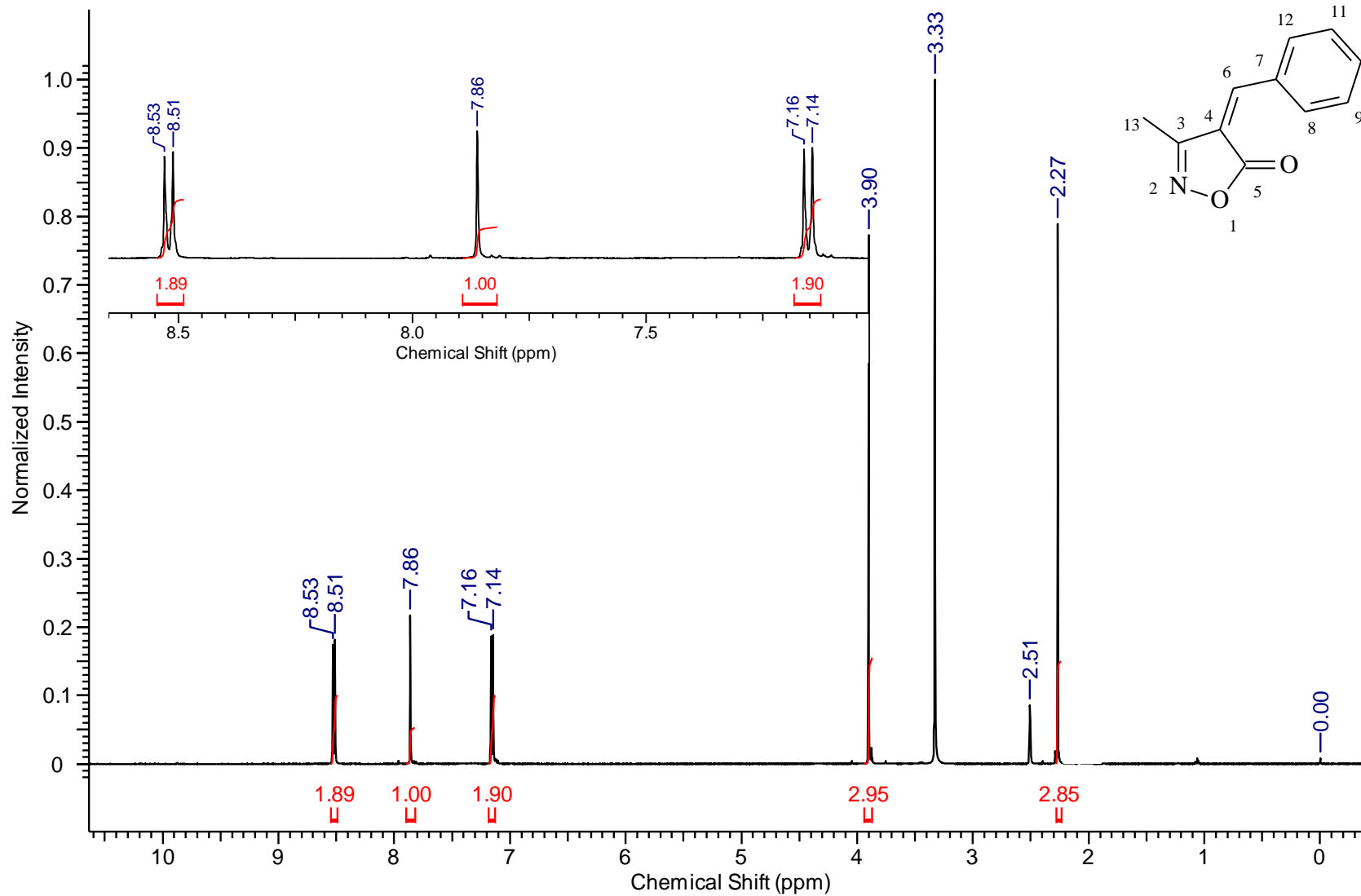


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 2 (DMSO - d_6 , 125 MHz).

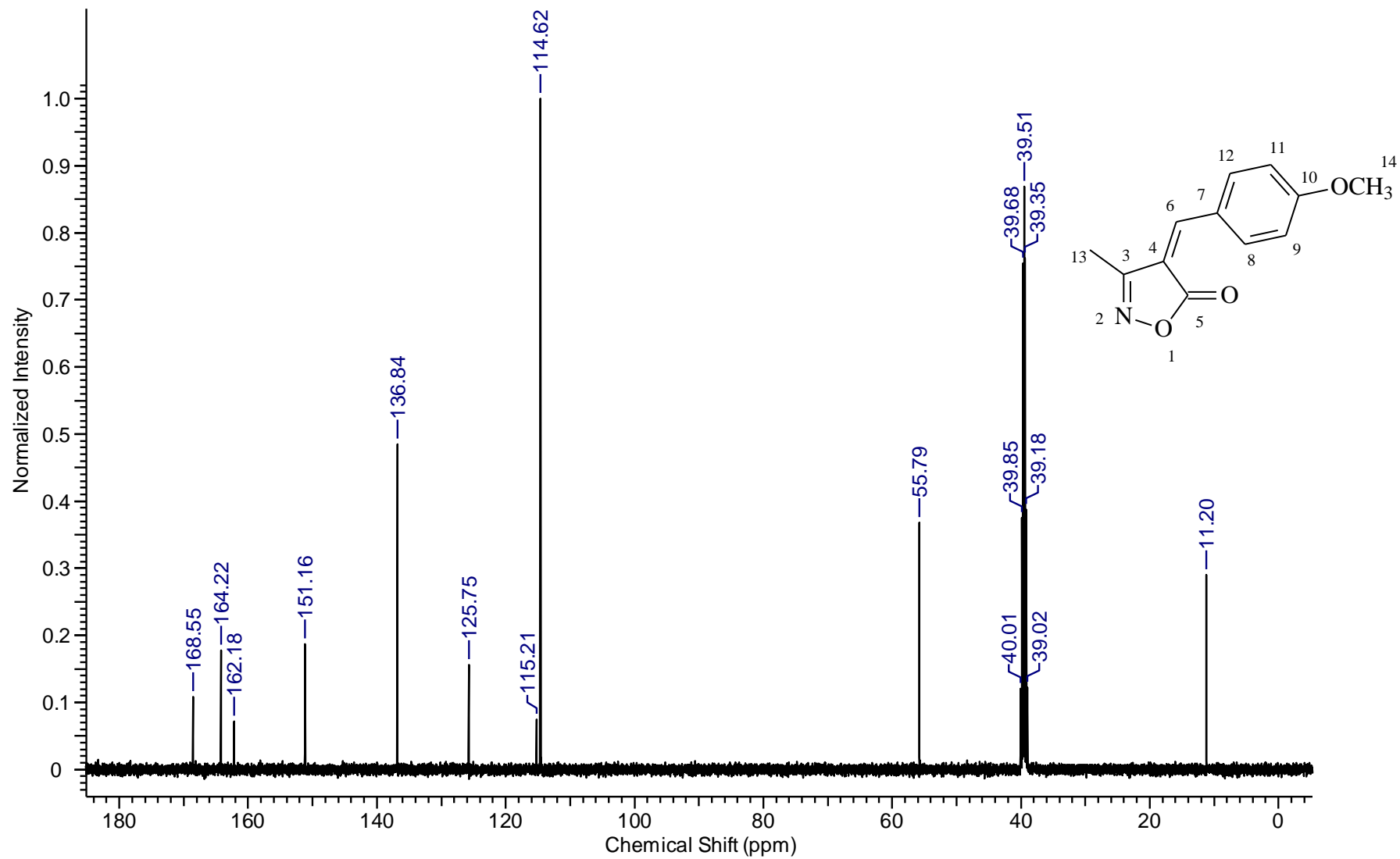


Figura 24. Espectro de IV do composto ISX 3 (KBr).

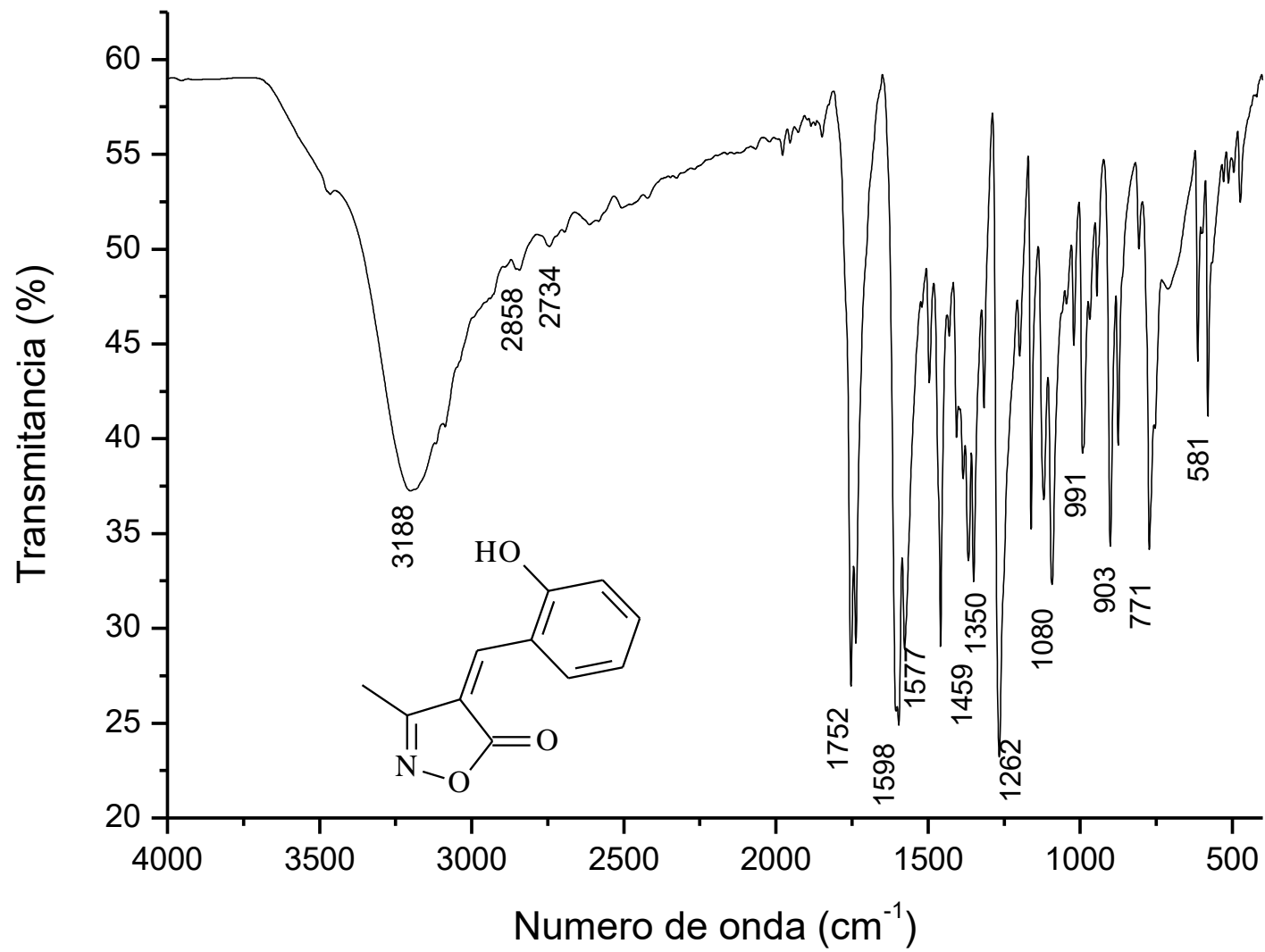


Figura 25. Espectro de RMN ^1H do composto ISX 3 (DMSO - d_6 , 500MHz).

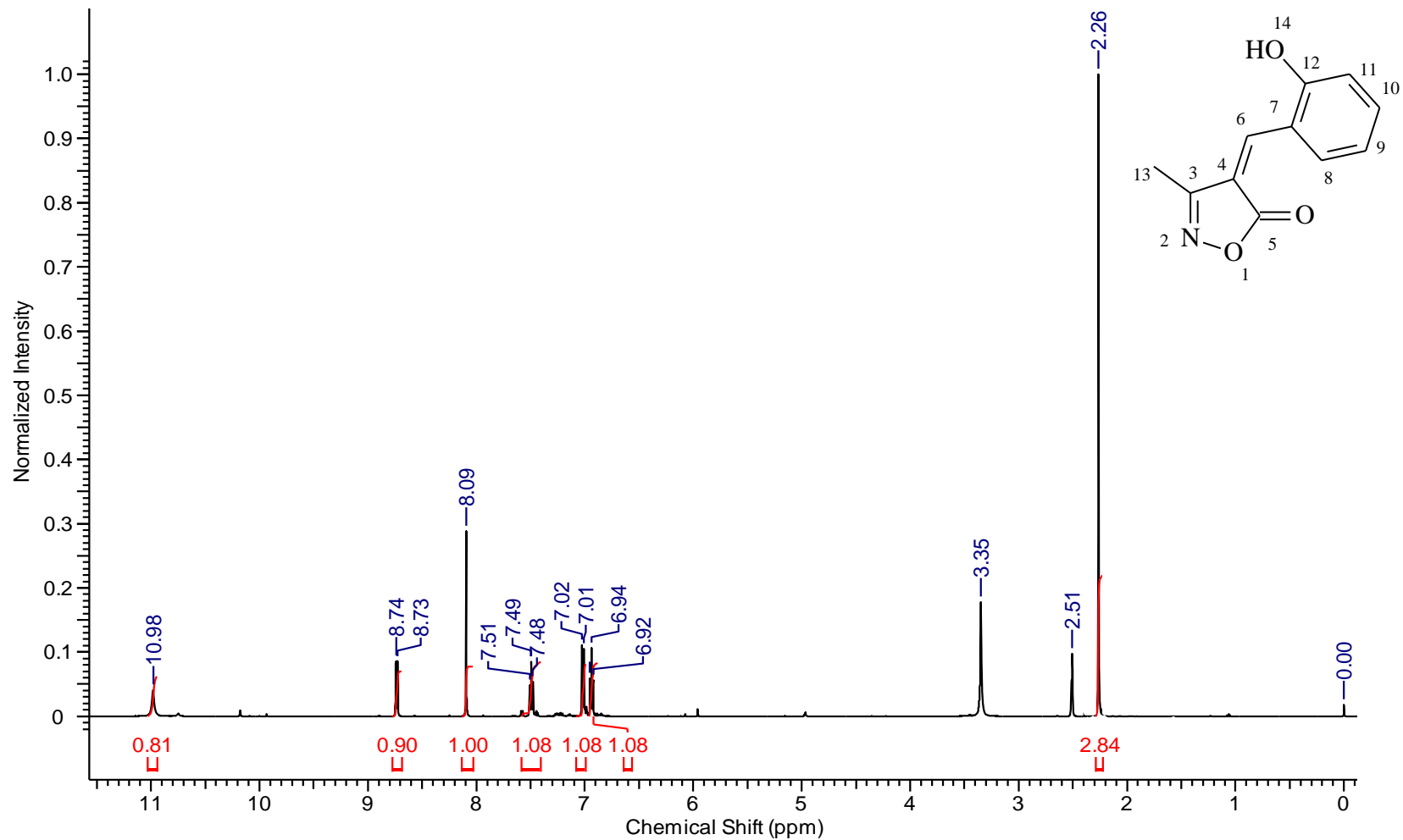


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 3 (DMSO - d_6 , 125MHz).

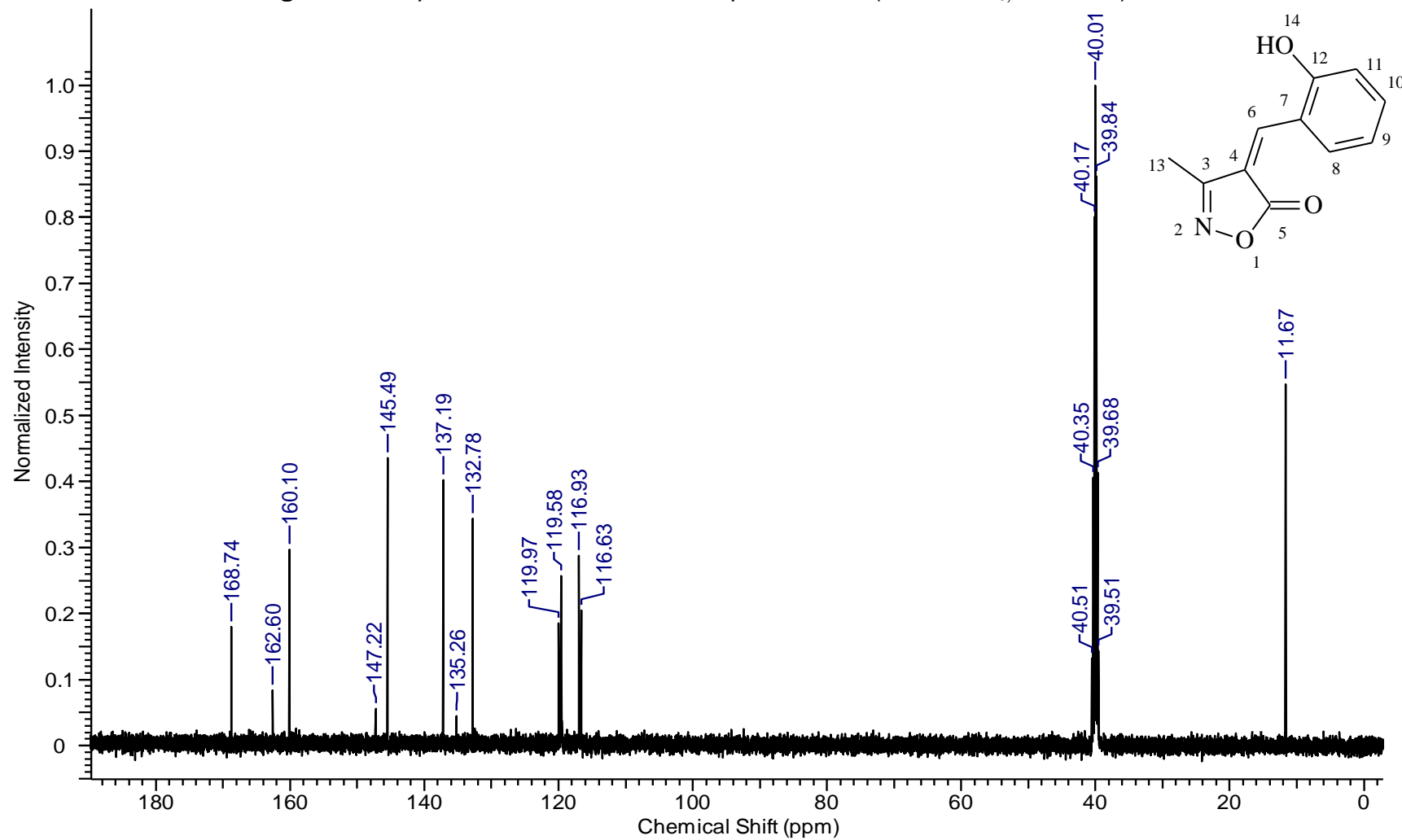


Figura 27. Espectro de IV do composto ISX 4 (KBr).

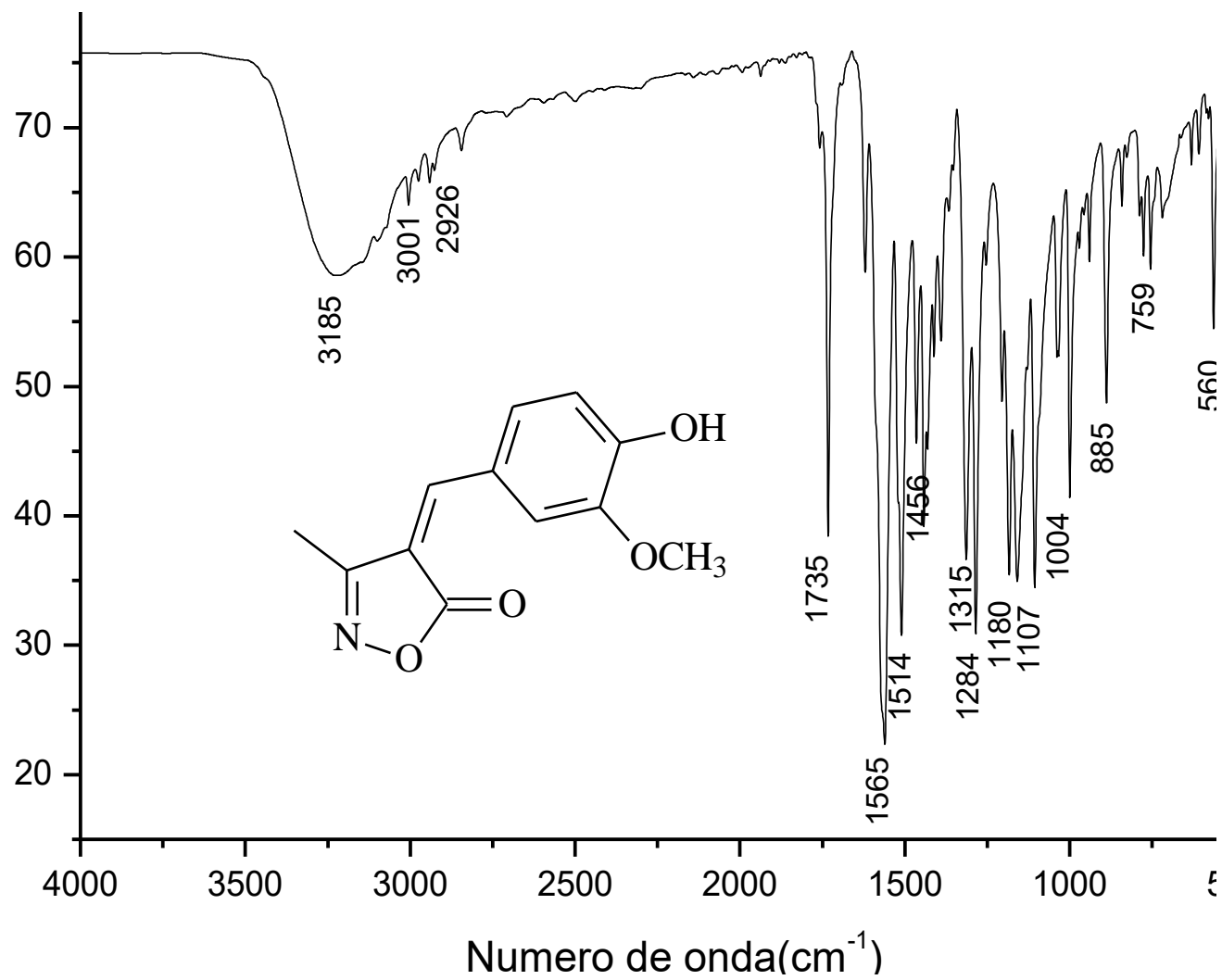


Figura 28. Espectro de RMN ^1H do composto ISX 4 (DMSO - d_6 , 500 MHz).

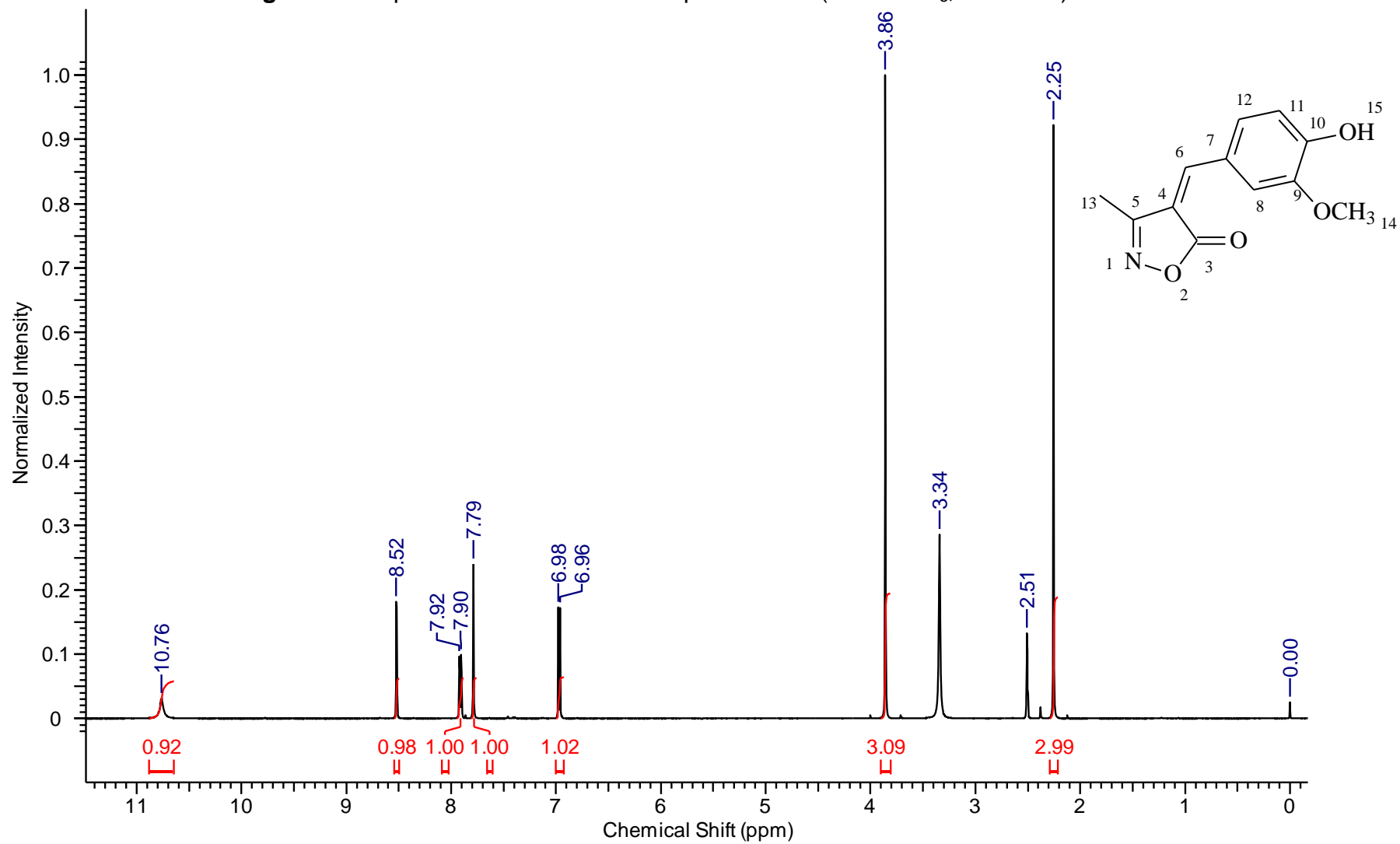


Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 4 (DMSO - d_6 , 125 MHz).

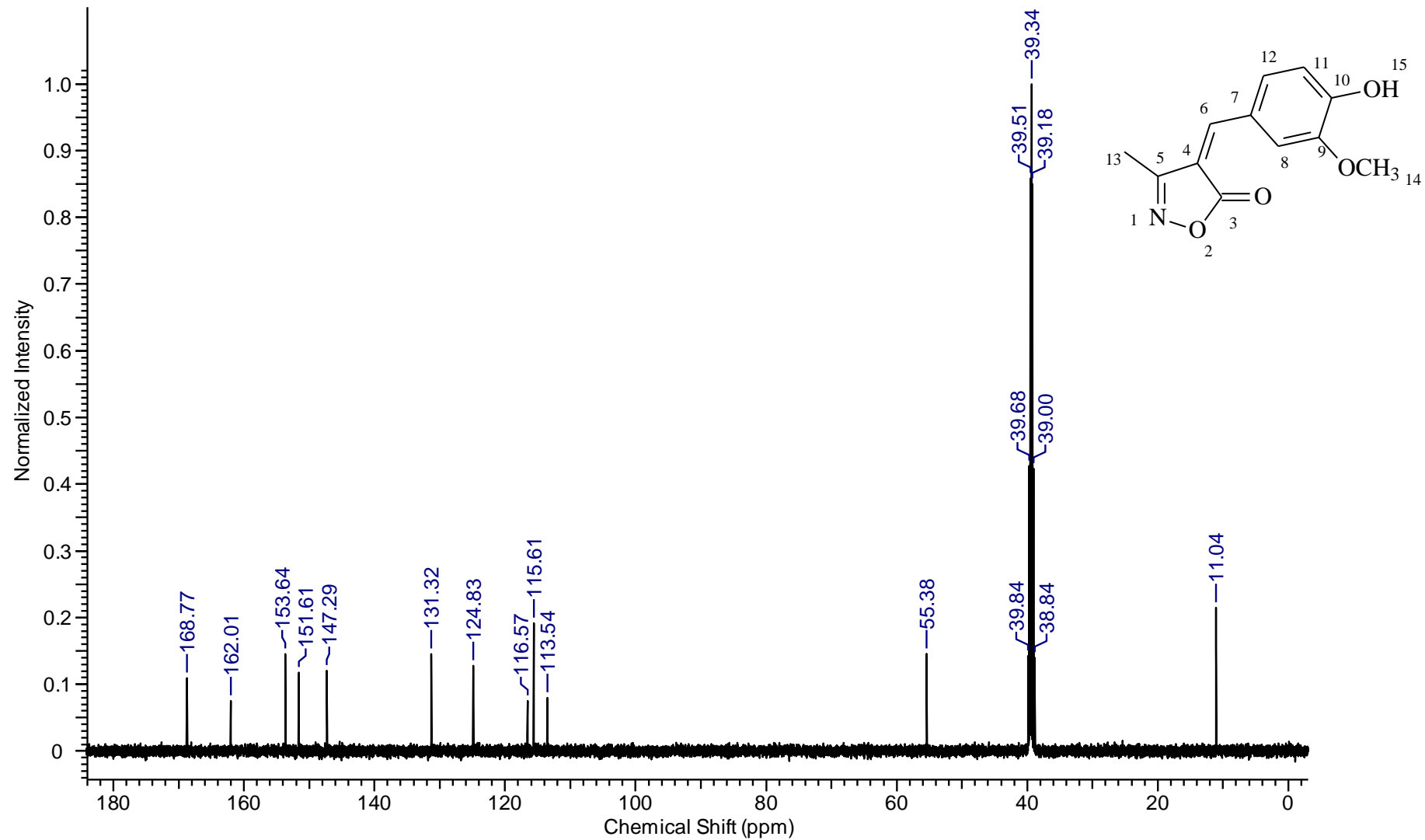


Figura 30. Espectro de IV do composto ISX 5 (KBr).

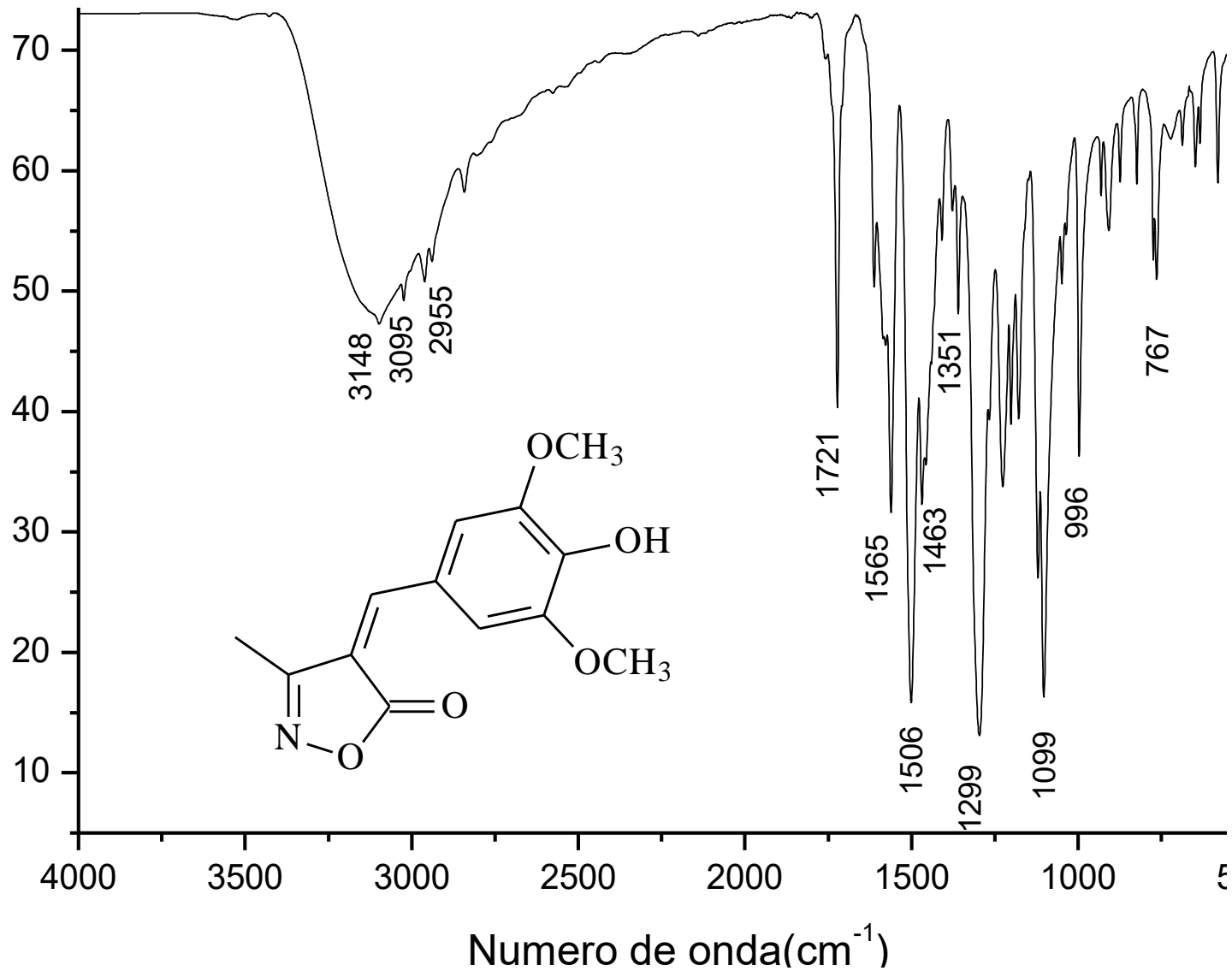


Figura 31. Espectro de RMN ^1H do composto ISX 5 (DMSO - d_6 , 500 MHz).

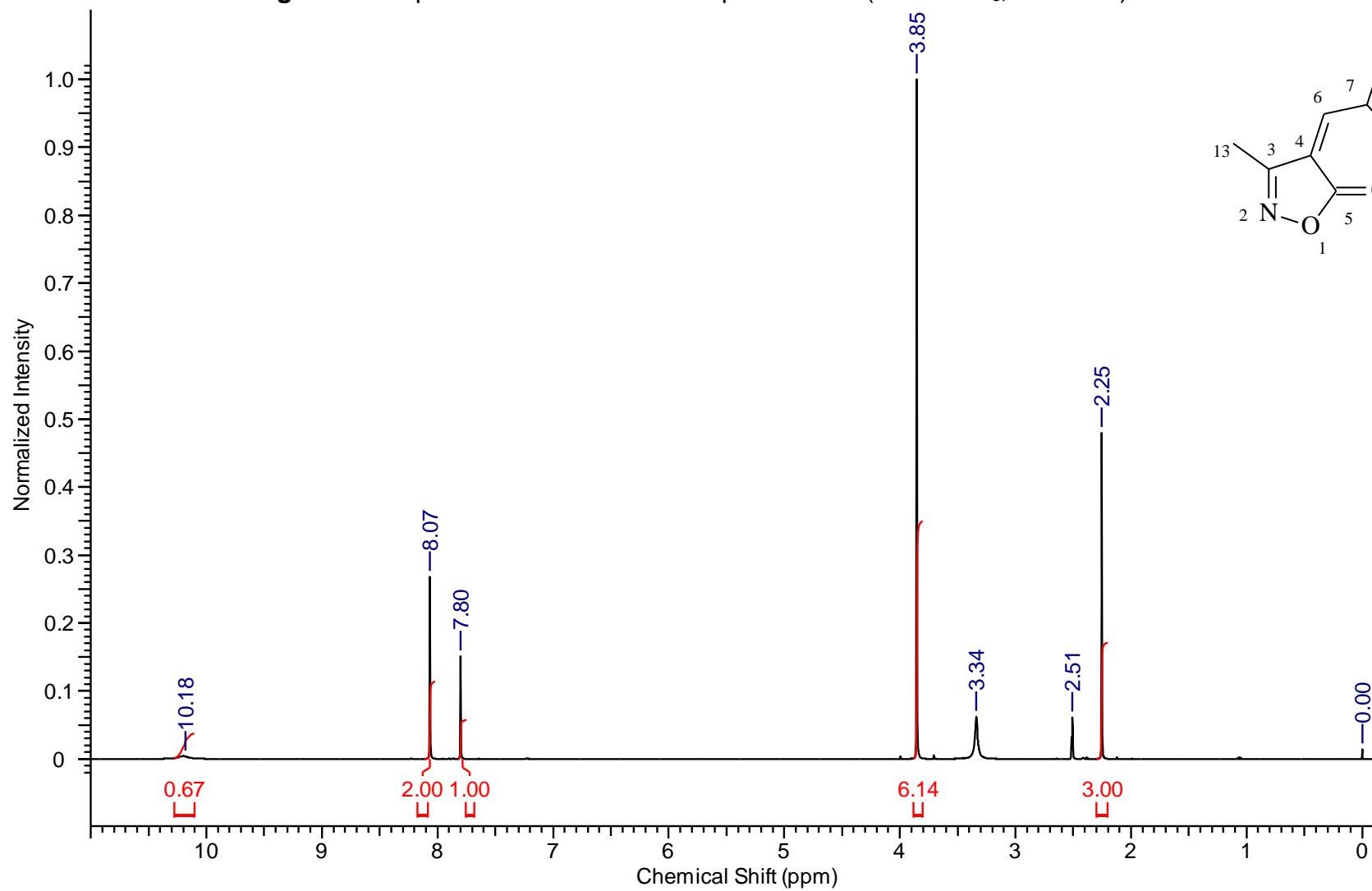


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 5 (DMSO - d_6 , 125 MHz).

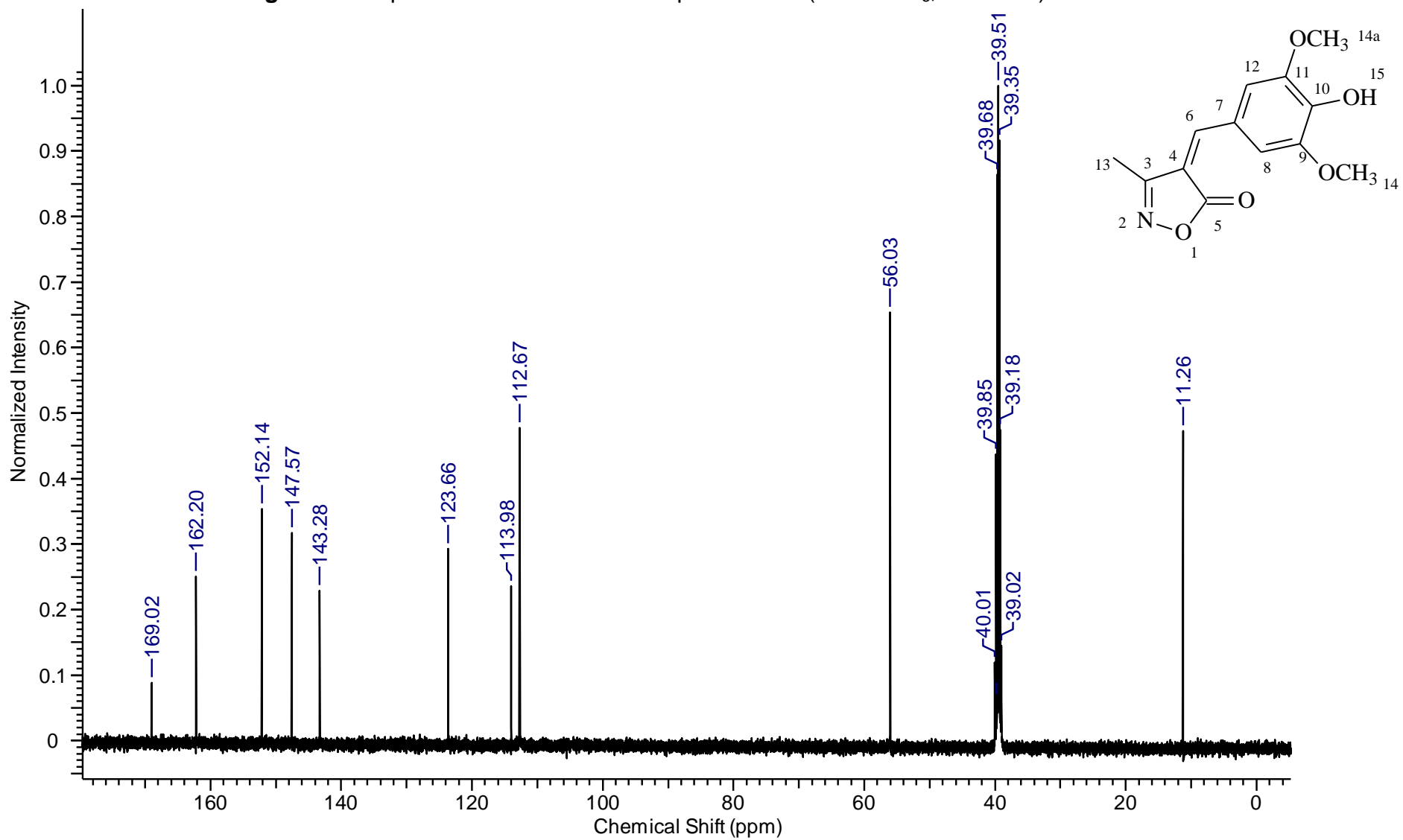


Figura 33. Espectro de IV do composto ISX 6 (KBr).

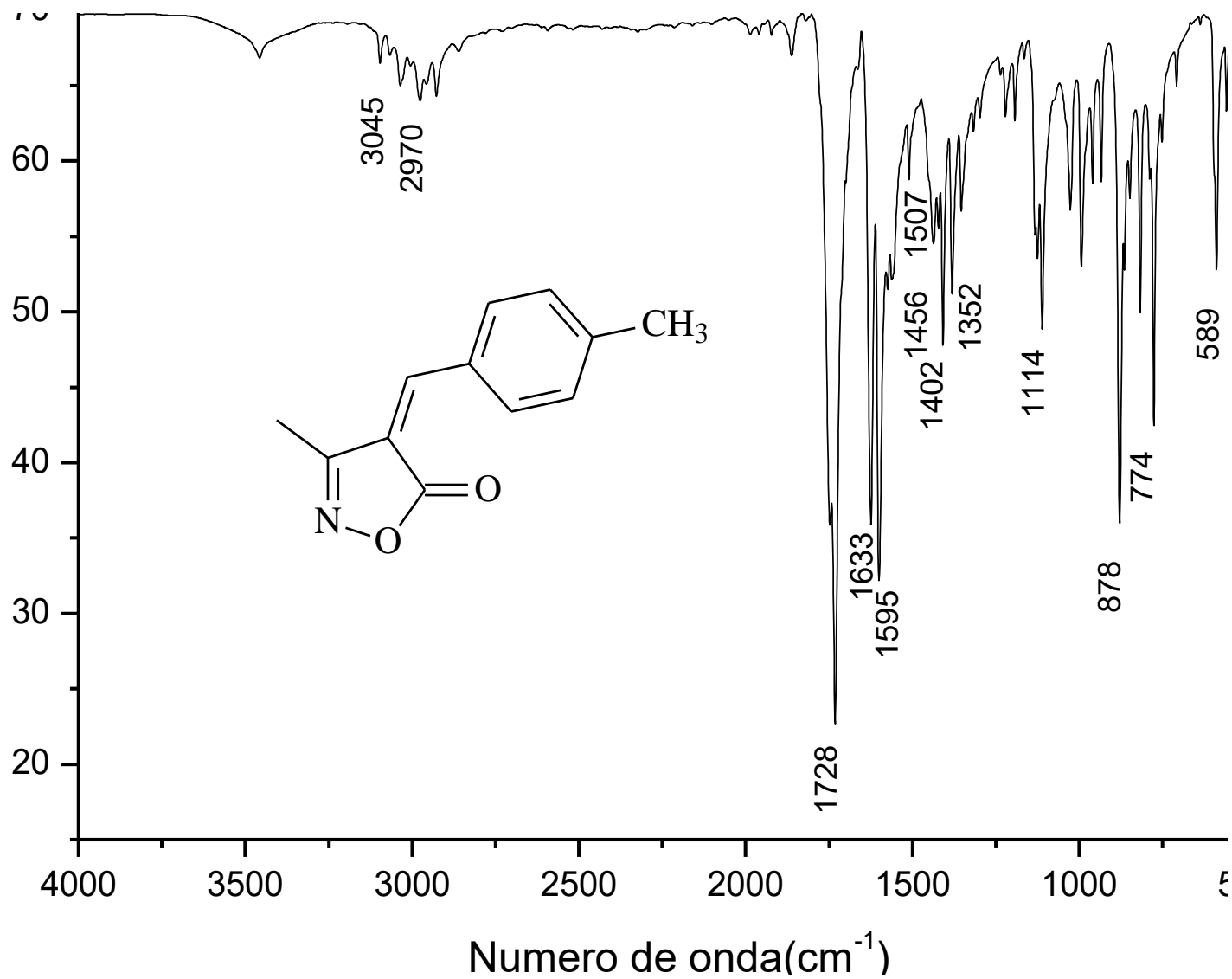


Figura 34. Espectro de RMN ^1H do composto ISX 6 (DMSO - d_6 , 500 MHz).

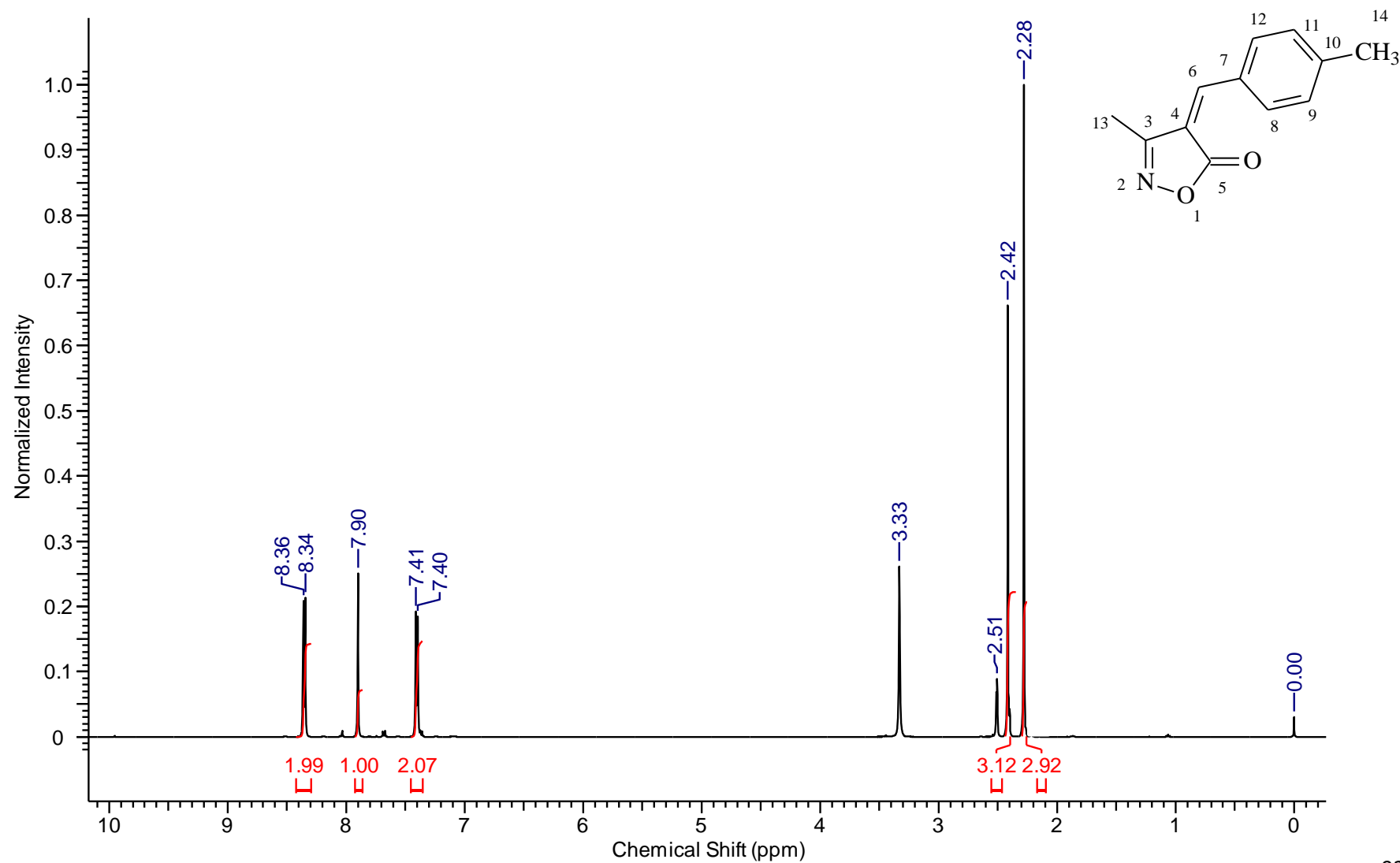


Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 6 (DMSO - d_6 , 125 MHz).

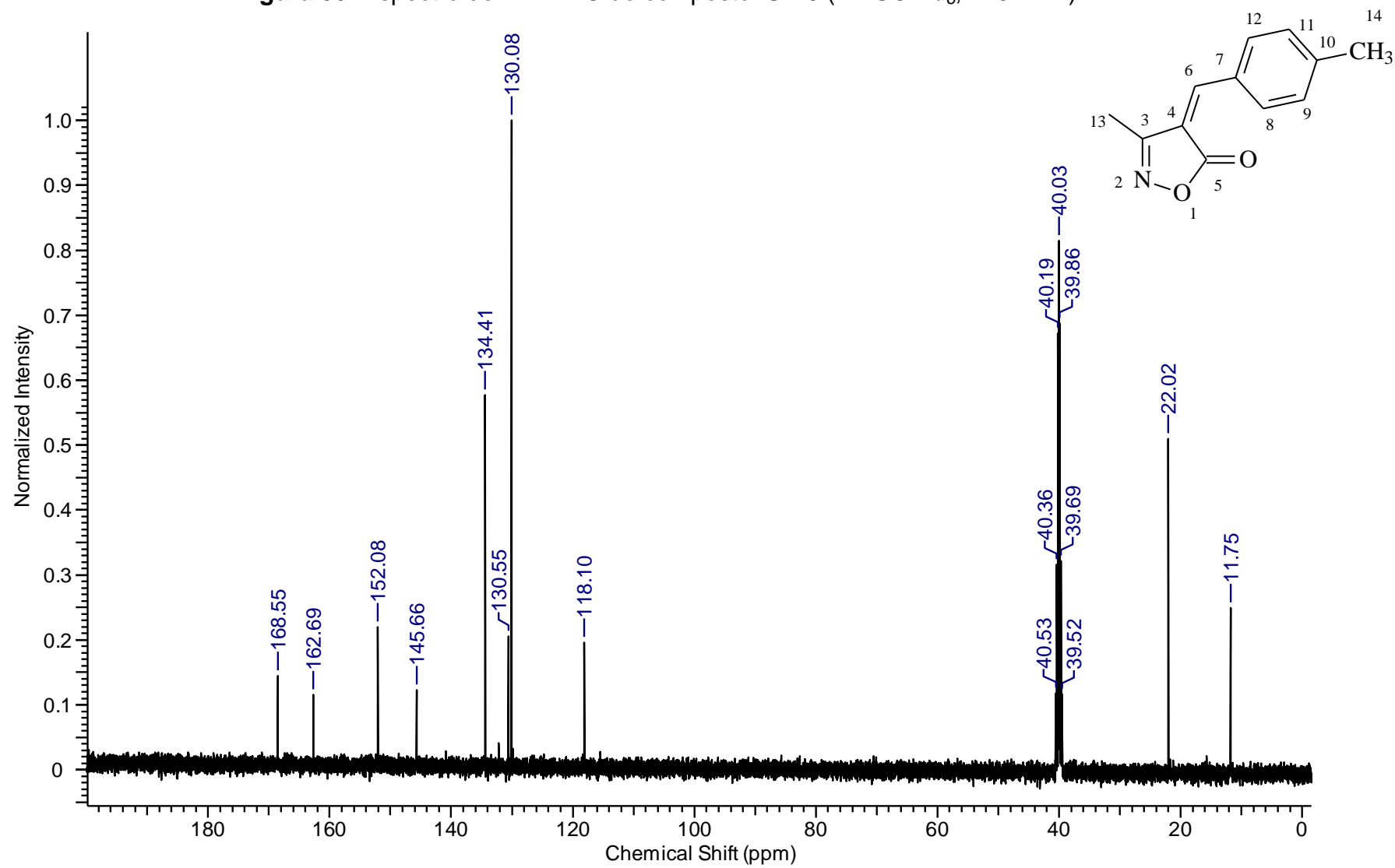


Figura 36. Espectro de IV do composto ISX 7 (KBr).

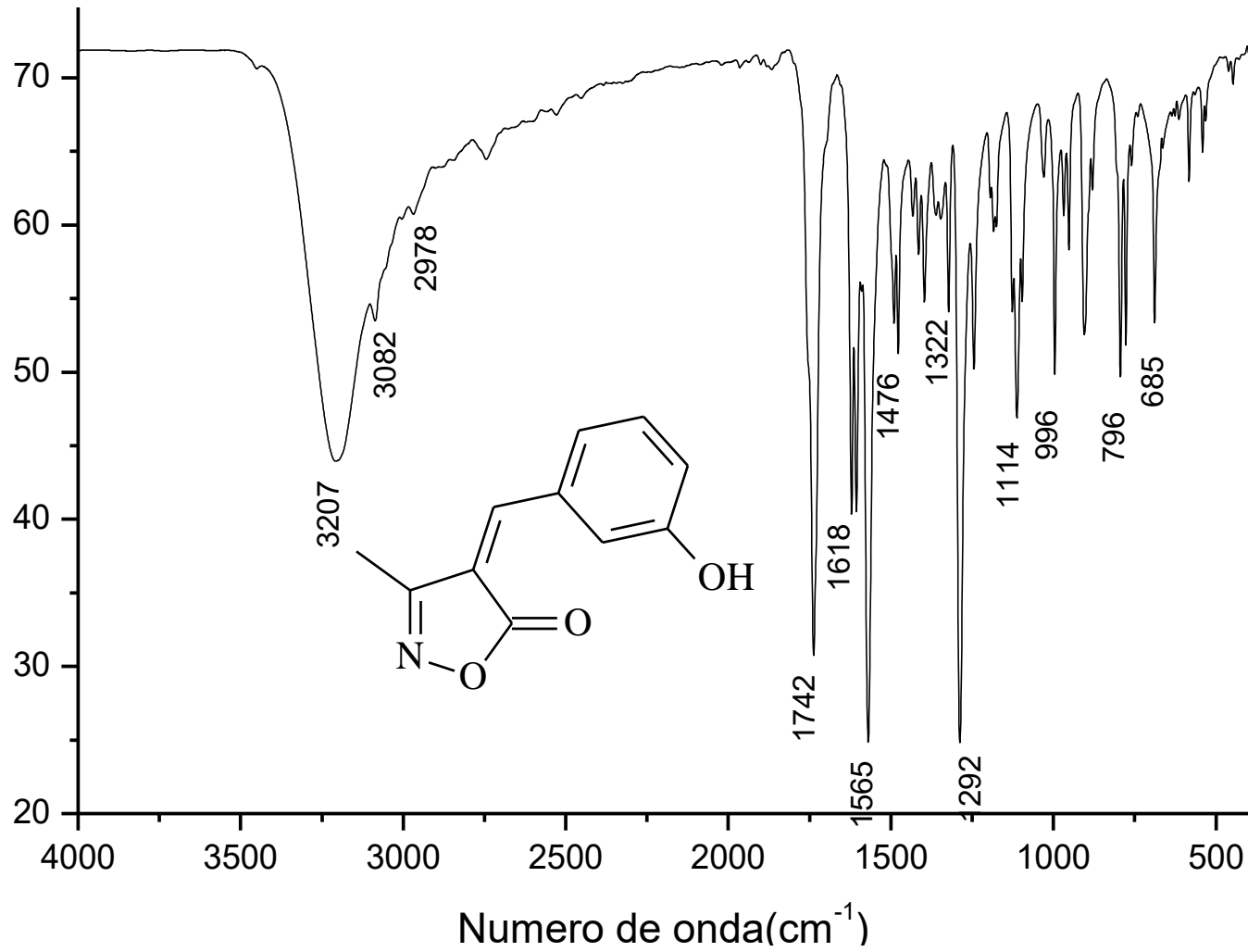


Figura 37. Espectro de RMN ^1H do composto ISX 7 (DMSO - d_6 , 500 MHz).

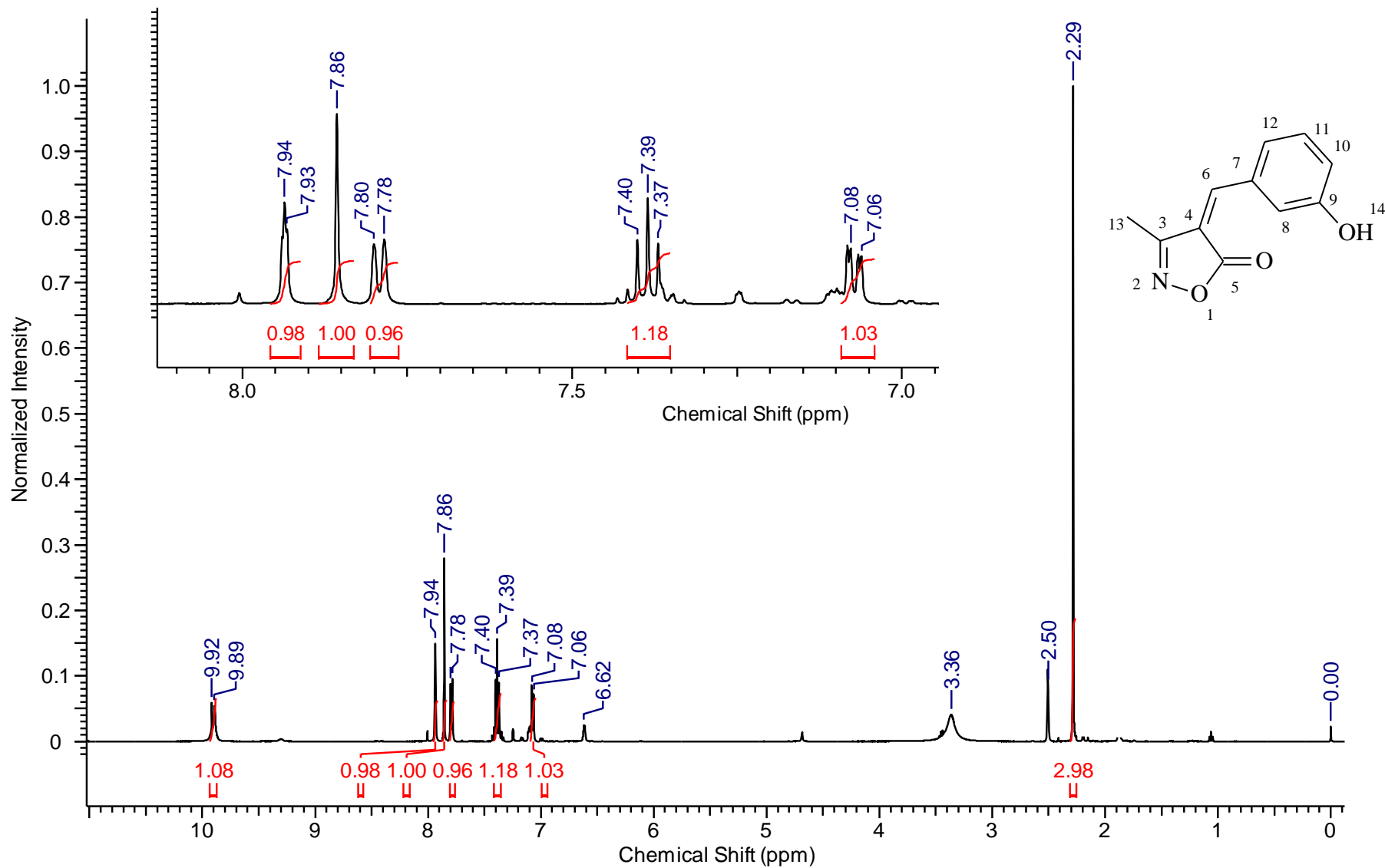


Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 7 (DMSO - d_6 ; 125MHz).

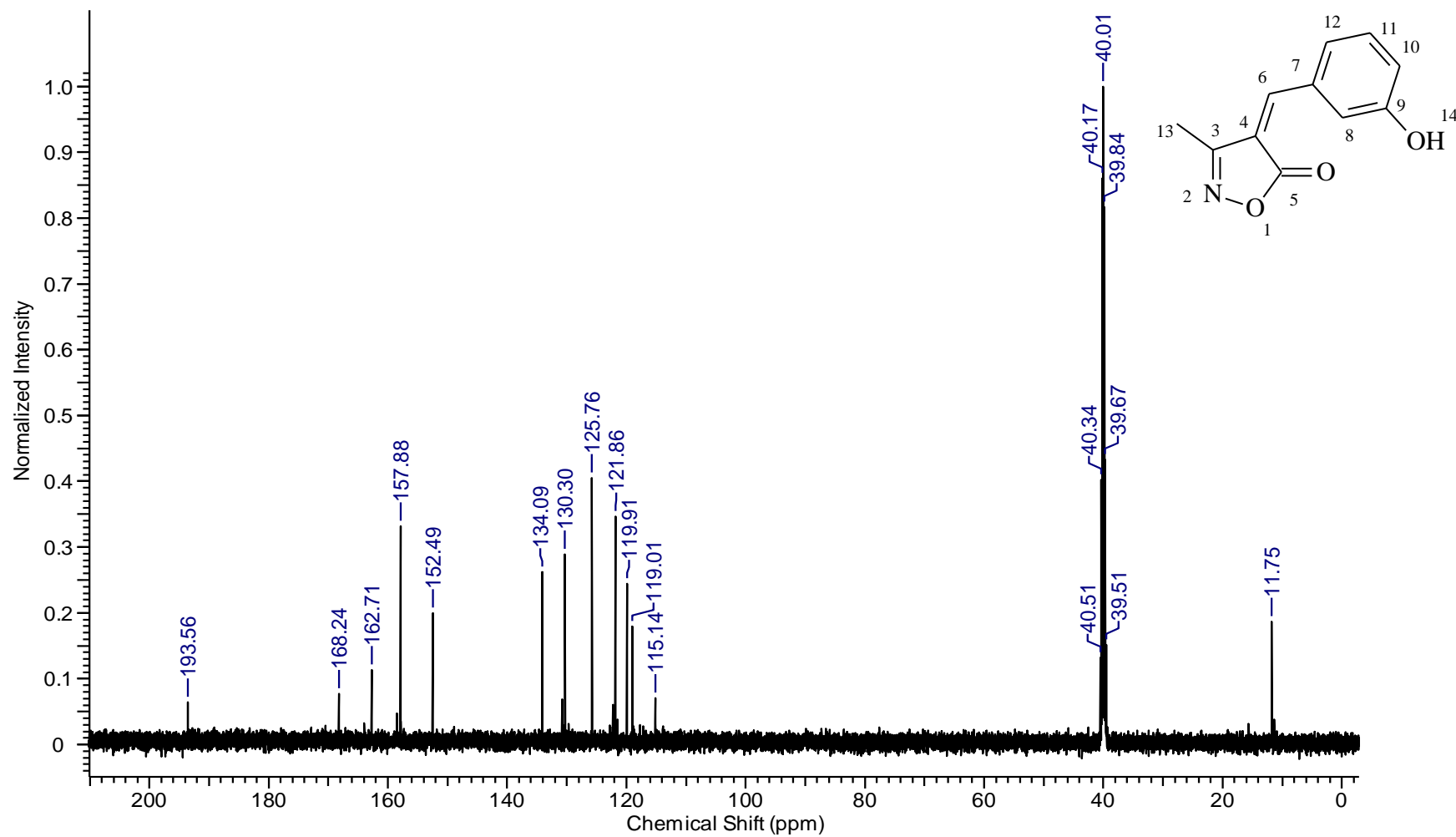


Figura 39. Espectro de IV do composto ISX 8 (KBr).

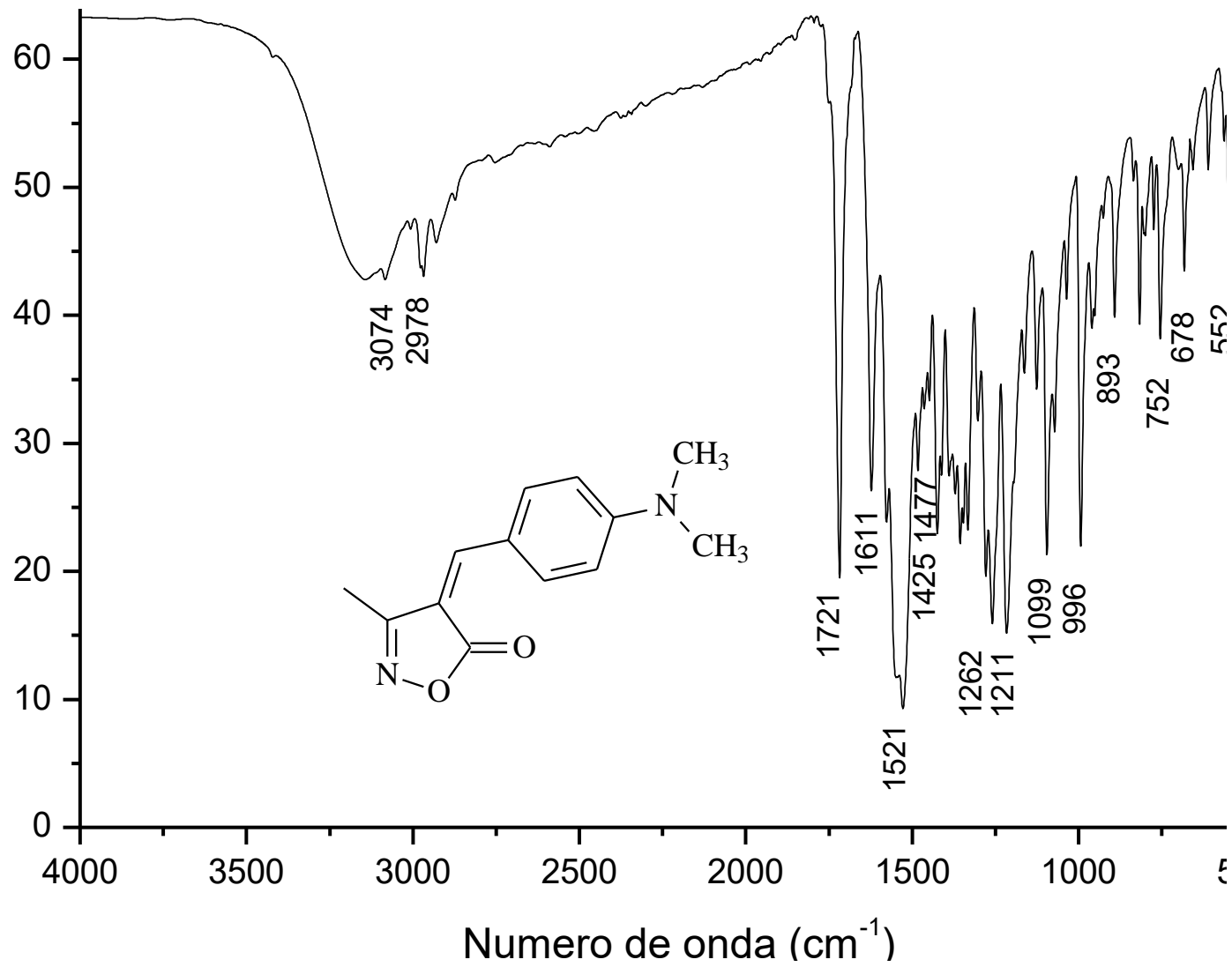


Figura 40. Espectro de RMN ^1H do composto ISX 8 (DMSO - d_6 , 500 MHz).

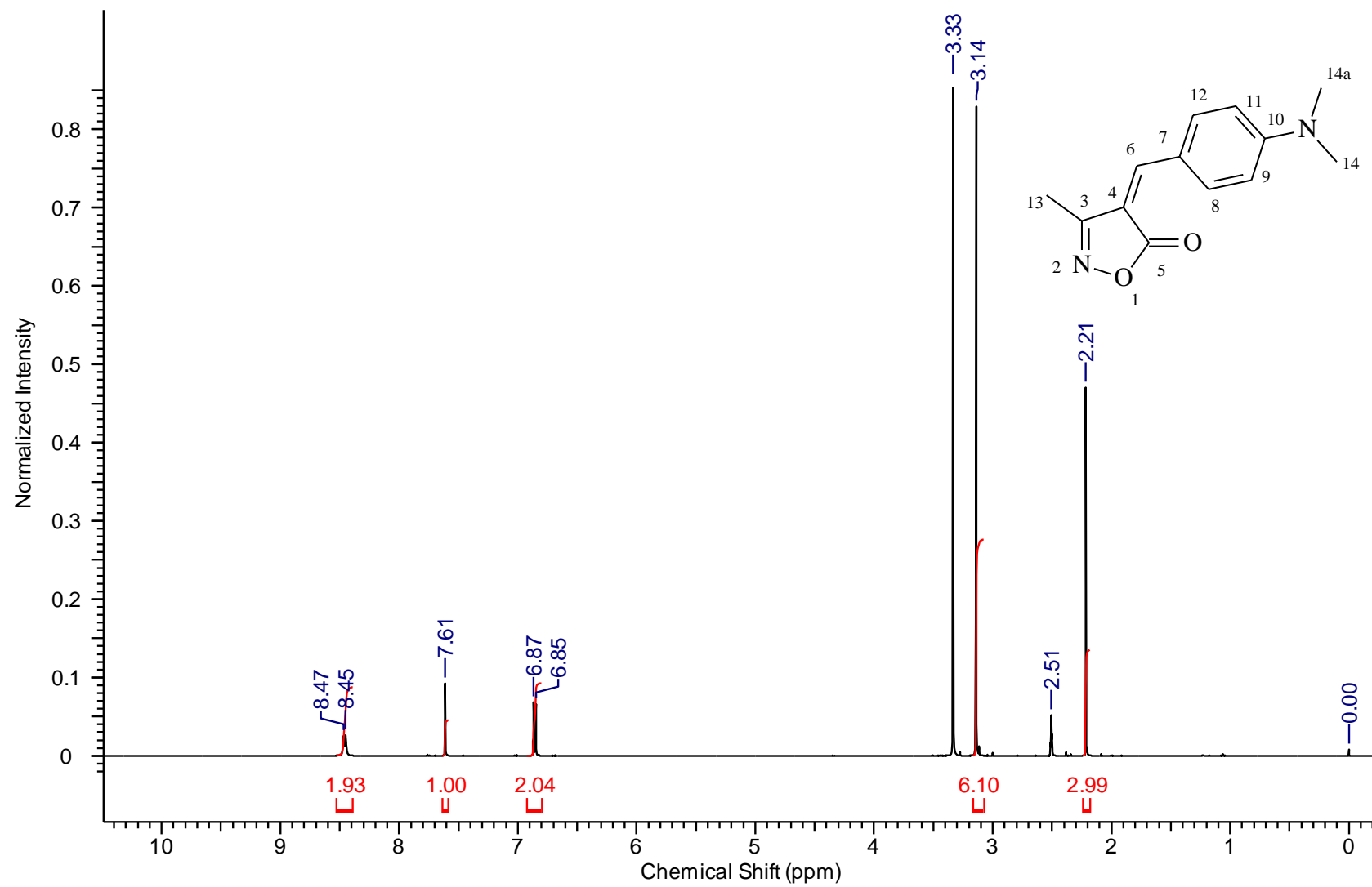


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 8 (DMSO - d_6 , 125 MHz).

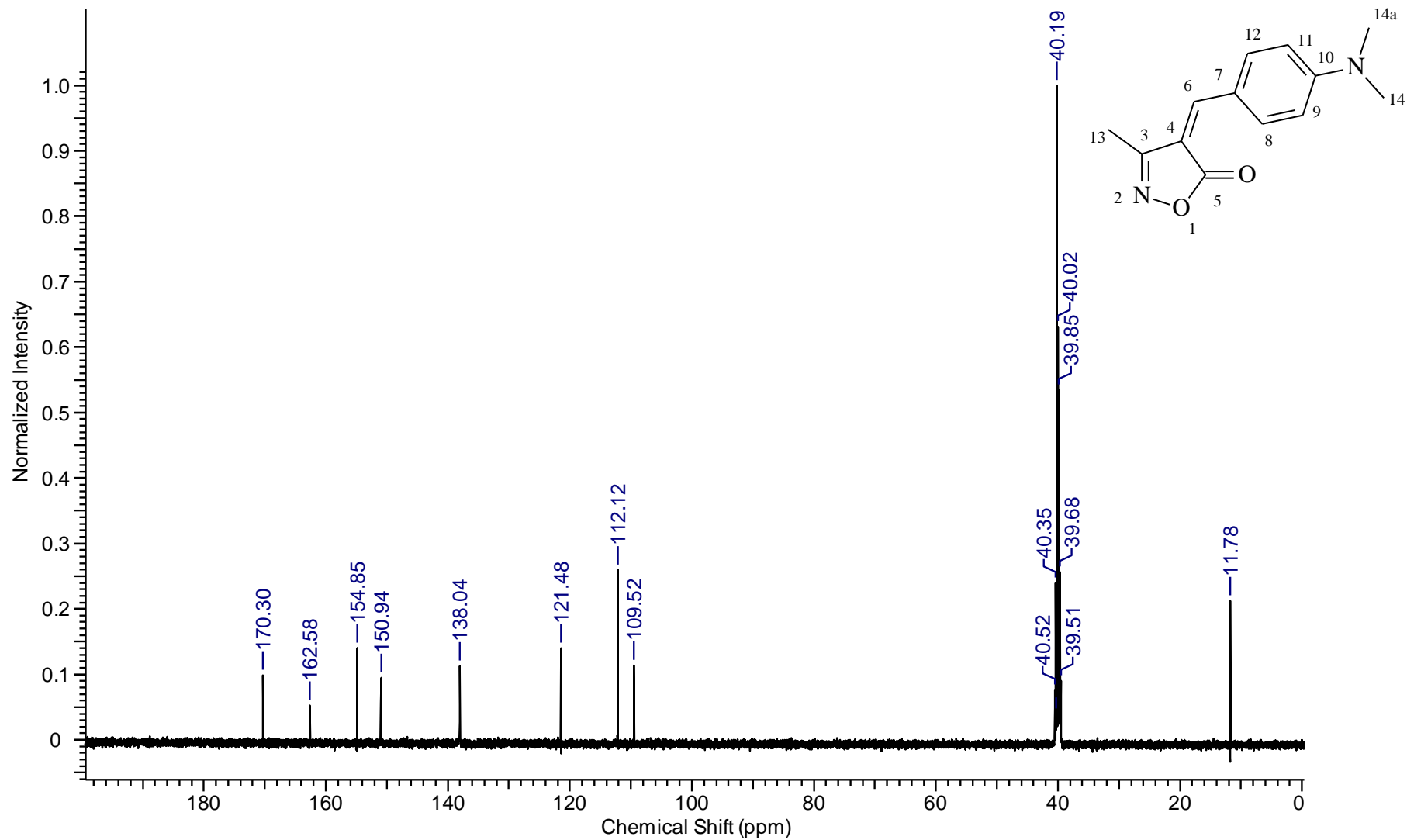


Figura 42. Espectro de IV do composto ISX 9 (KBr)

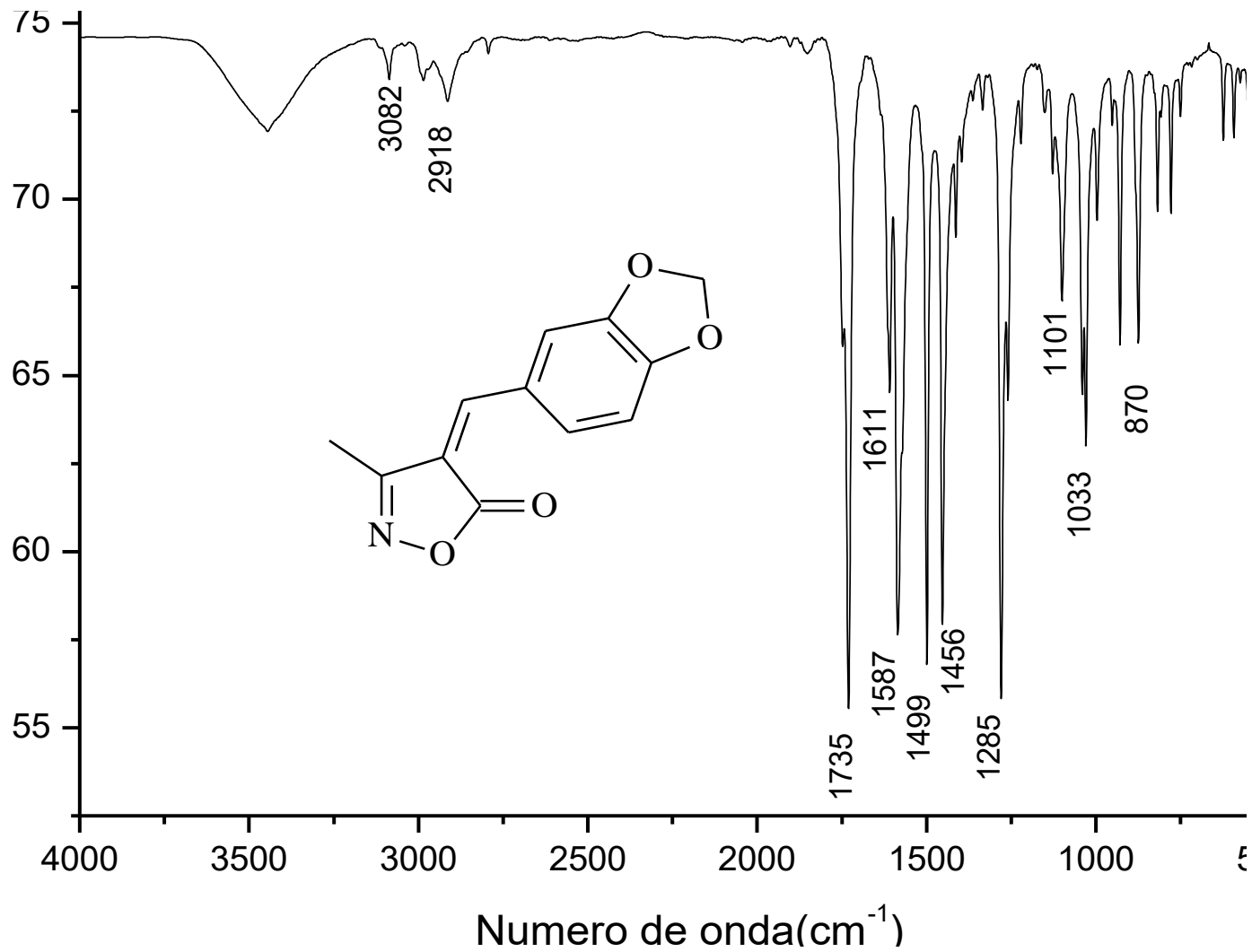


Figura 43. Espectro de RMN ^1H do composto ISX 9 (DMSO - d_6 , 500 MHz).

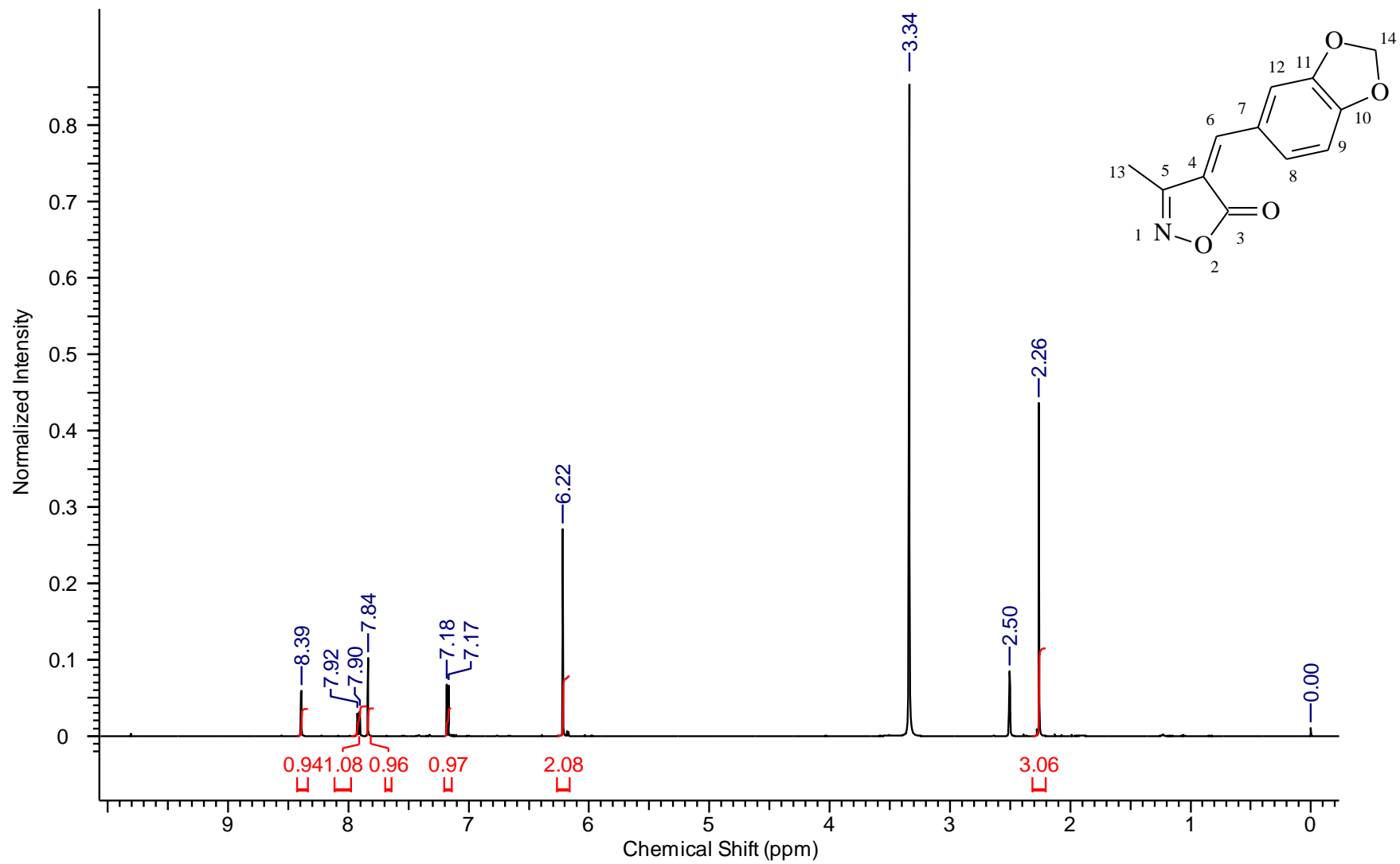


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 9 (DMSO - d_6 , 125 MHz).

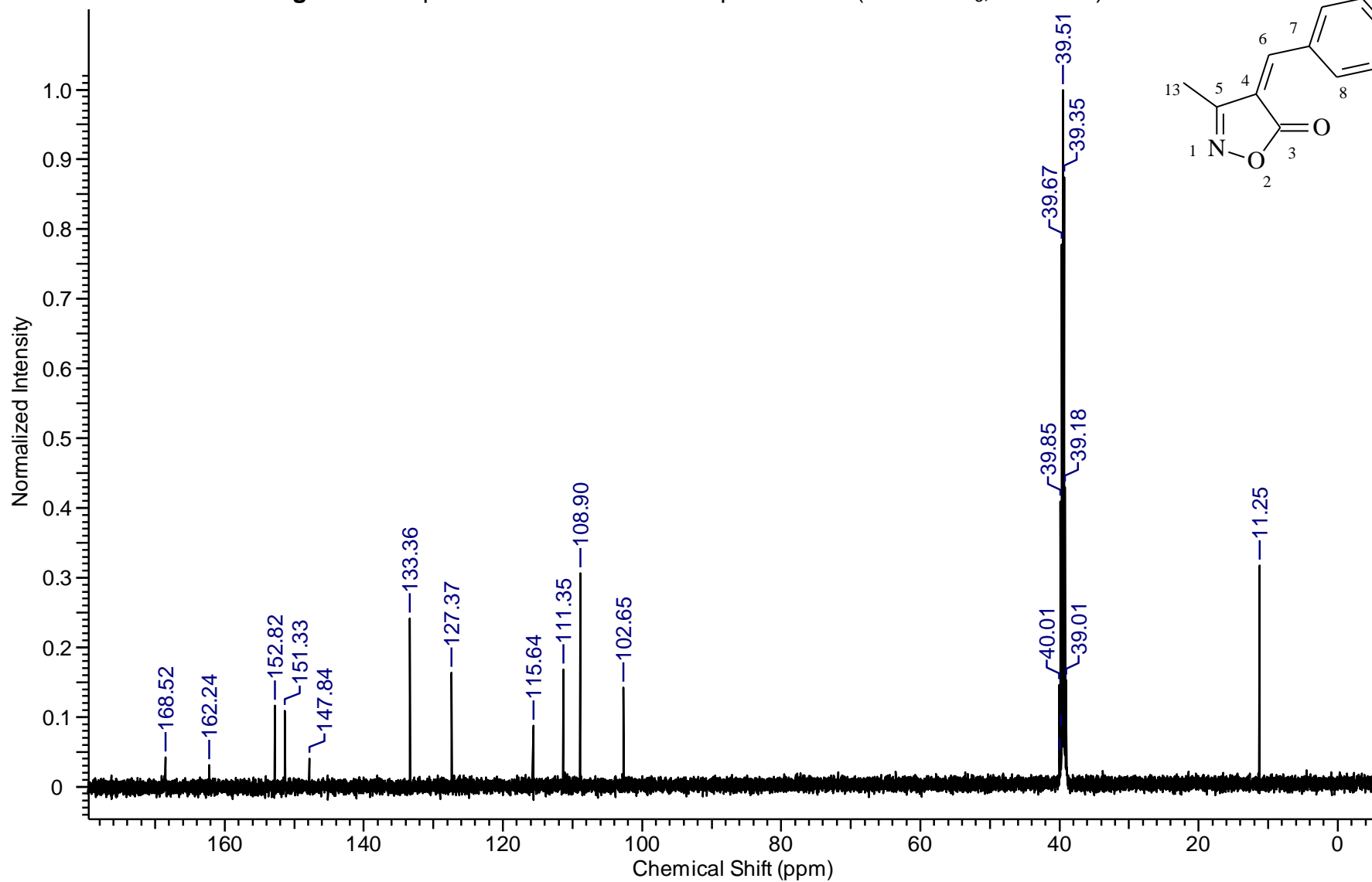


Figura 45. Espectro de IV do composto ISX10 (KBr)

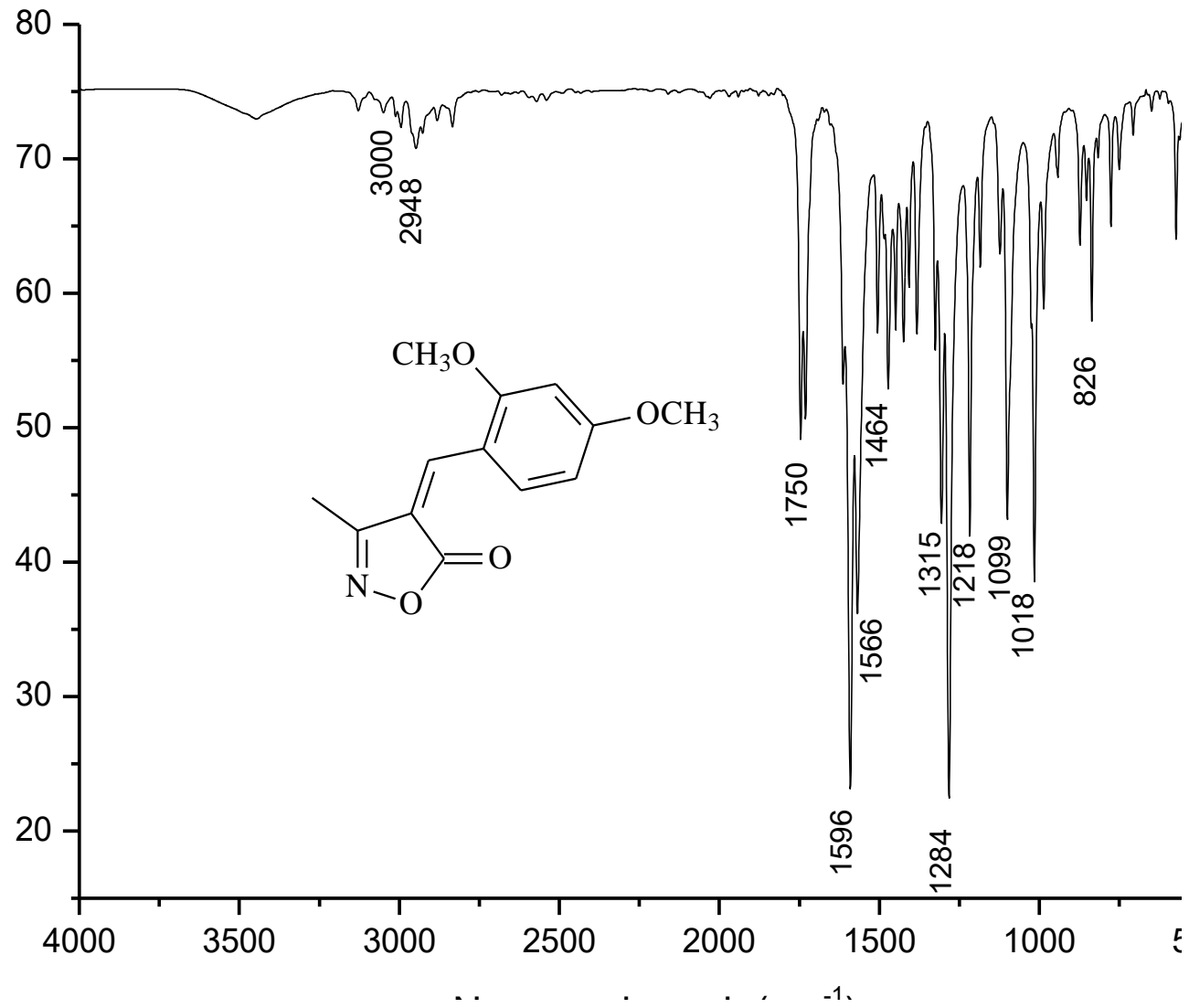


Figura 46. Espectro de RMN ^1H do composto ISX 10 (CDCl_3 , 500MHz)

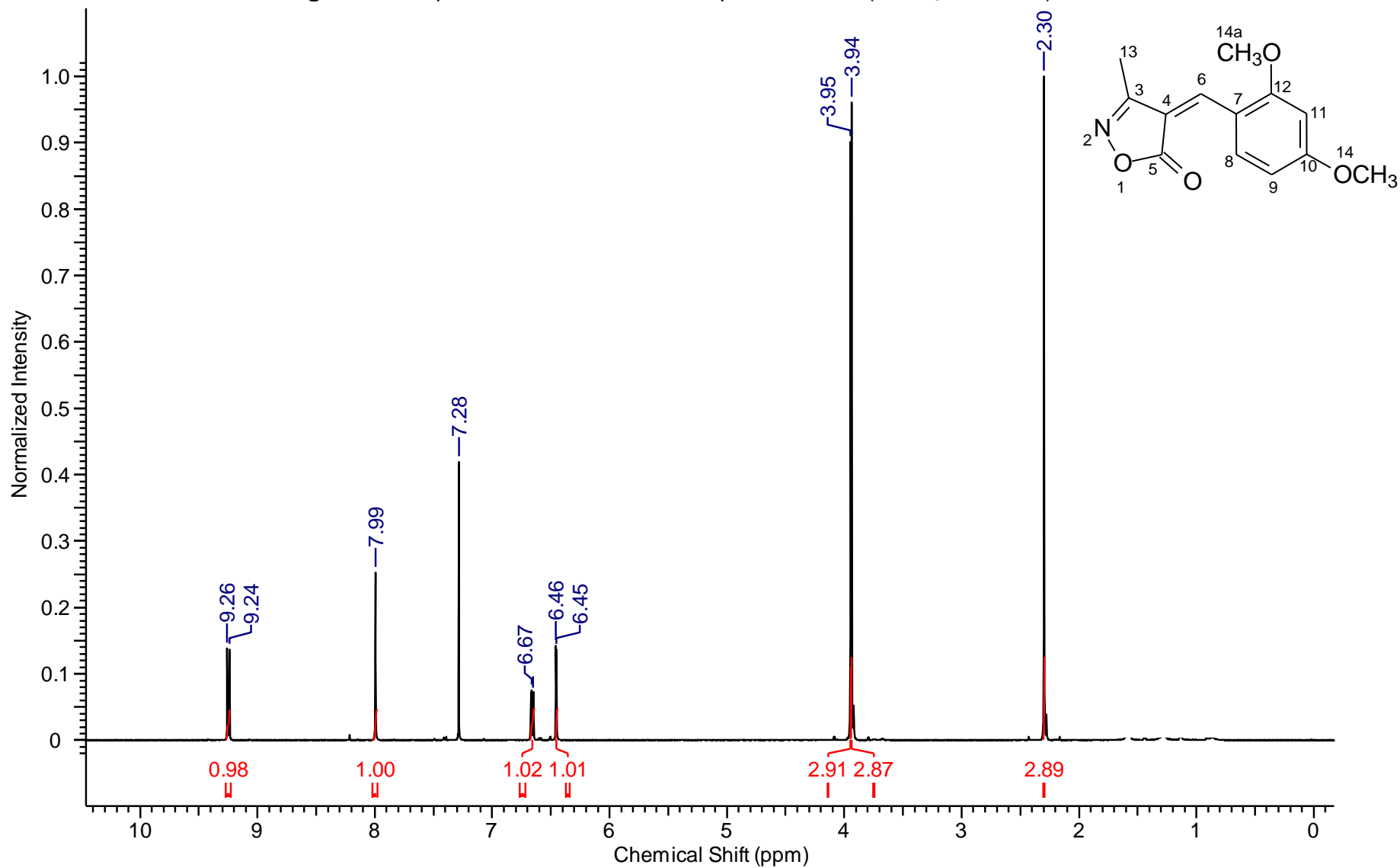


Figura 47. Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 10 (CDCl_3 , 125 MHz)

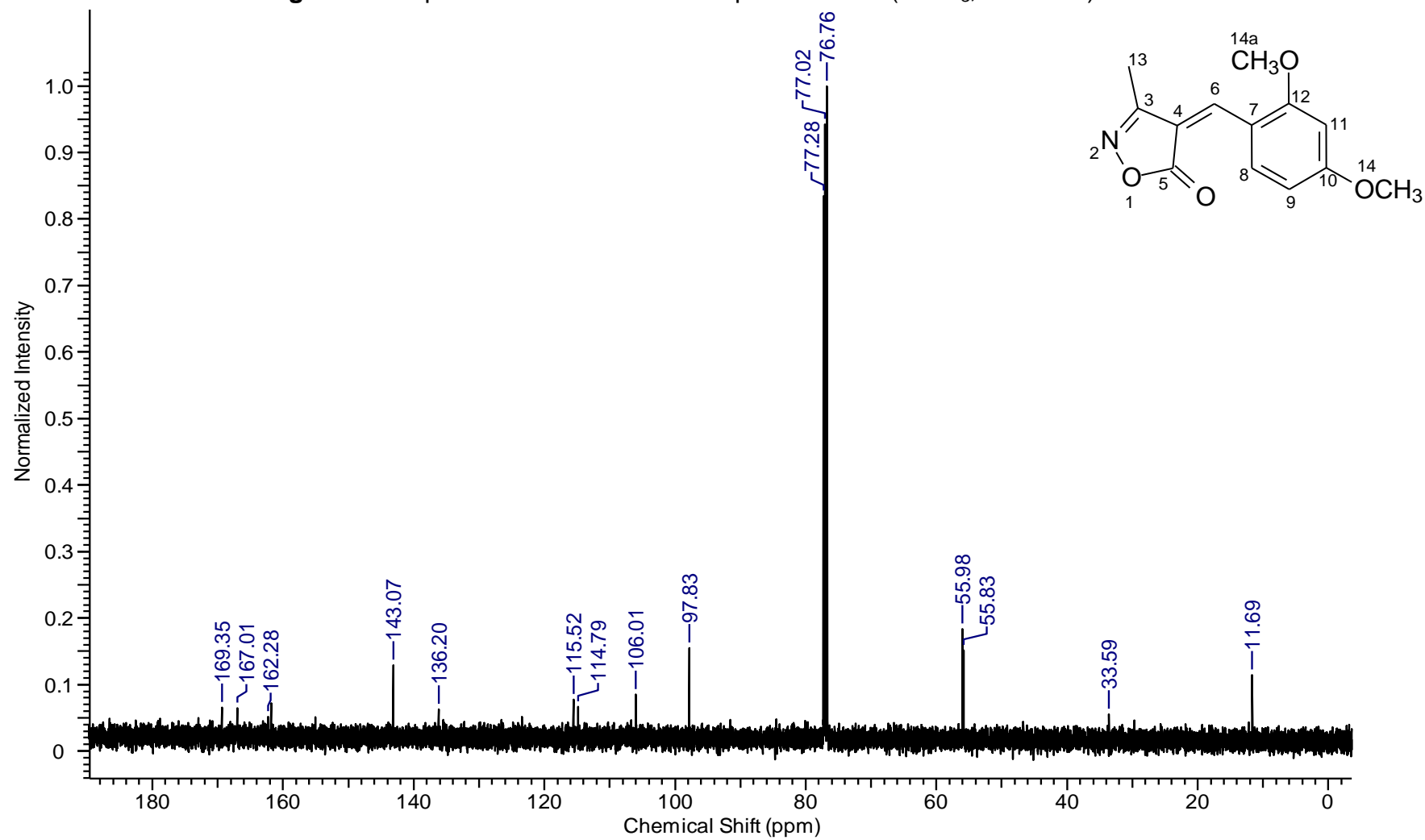


Figura 48. Espectro de IV do composto ISX 11(KBr).

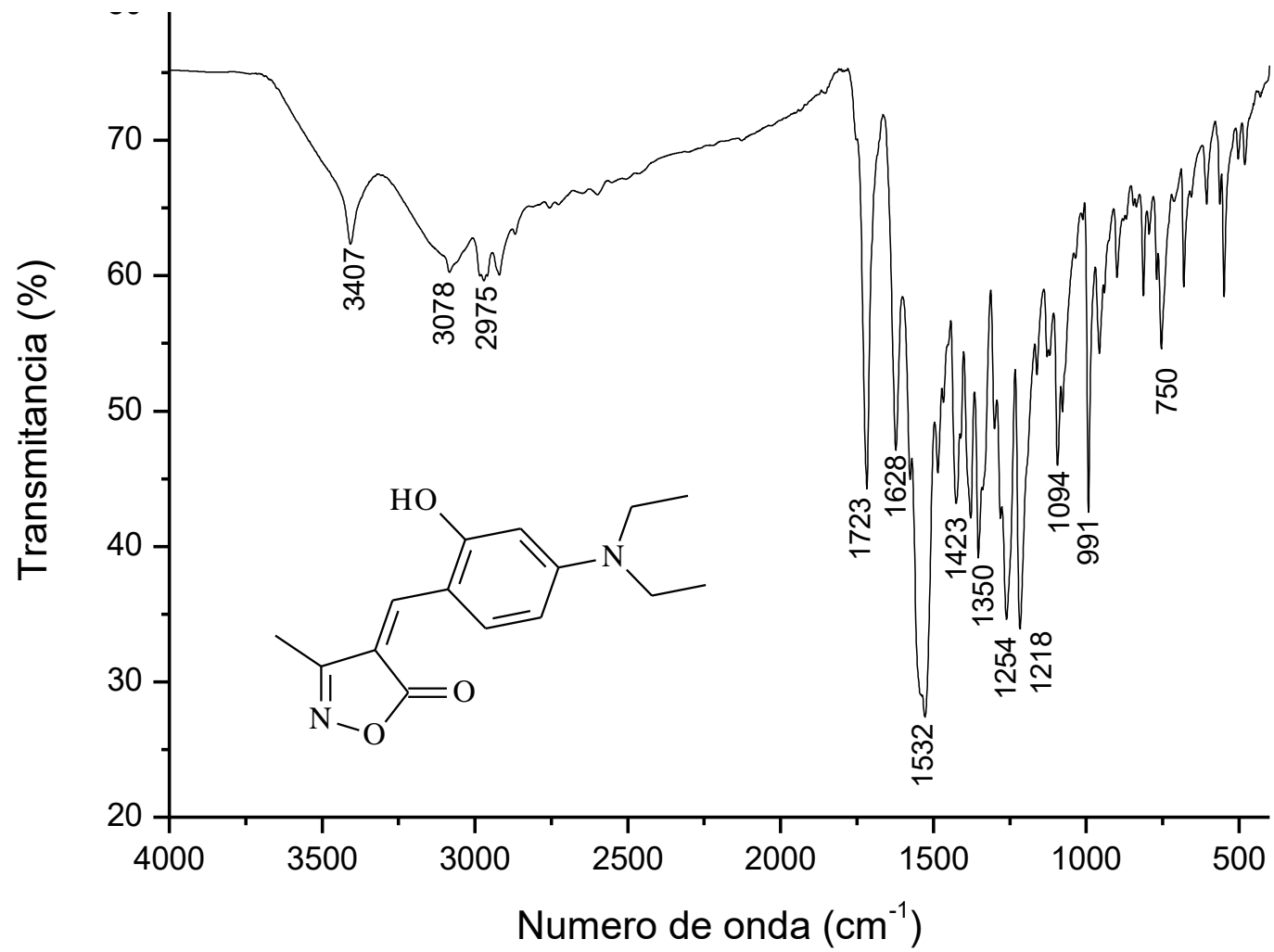


Figura 49. Espectro de RMN ^1H do composto ISX 11 (DMSO - d_6 , 500 MHz).

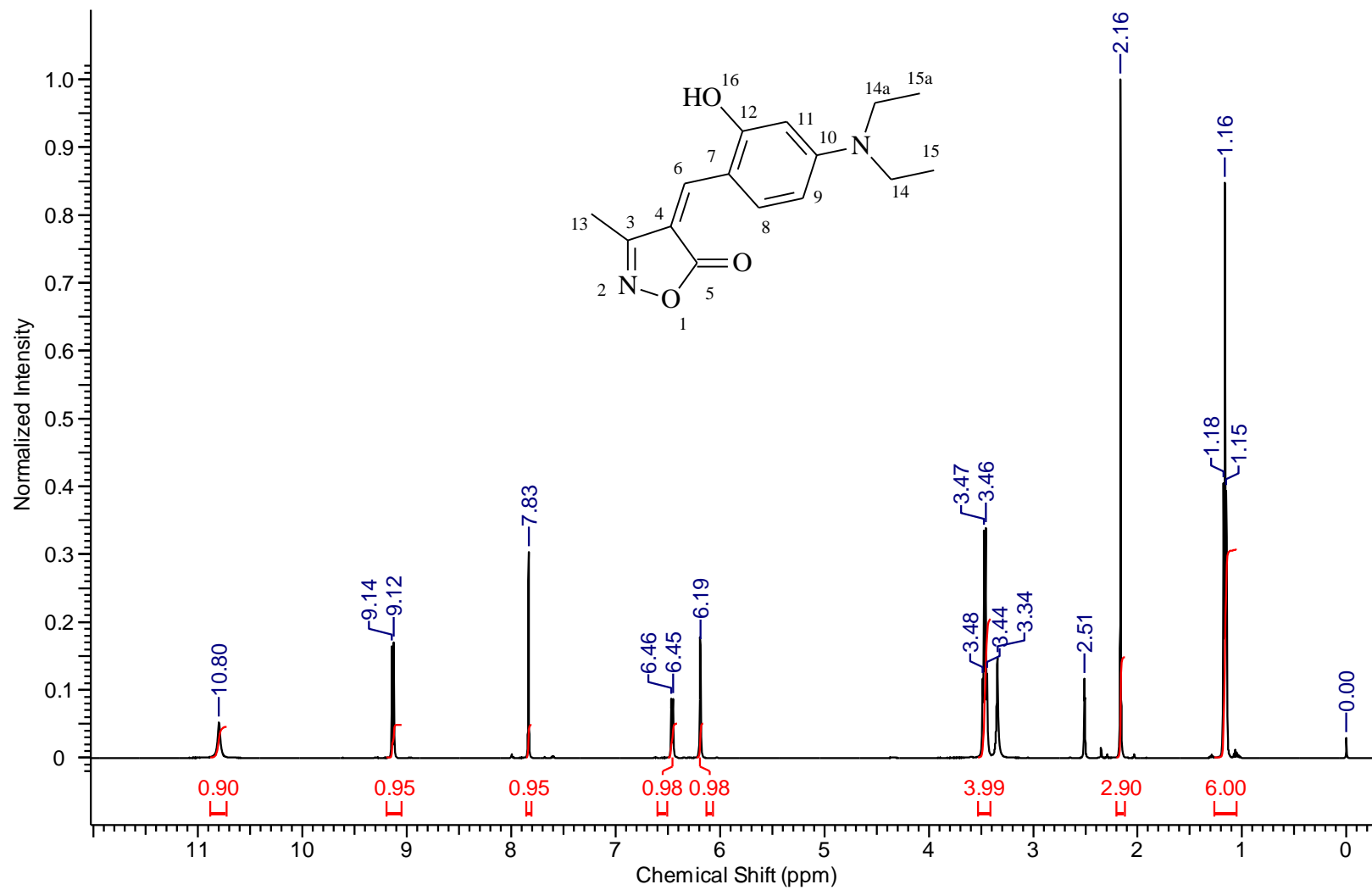


Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 11 (DMSO - d_6 , 125 MHz).

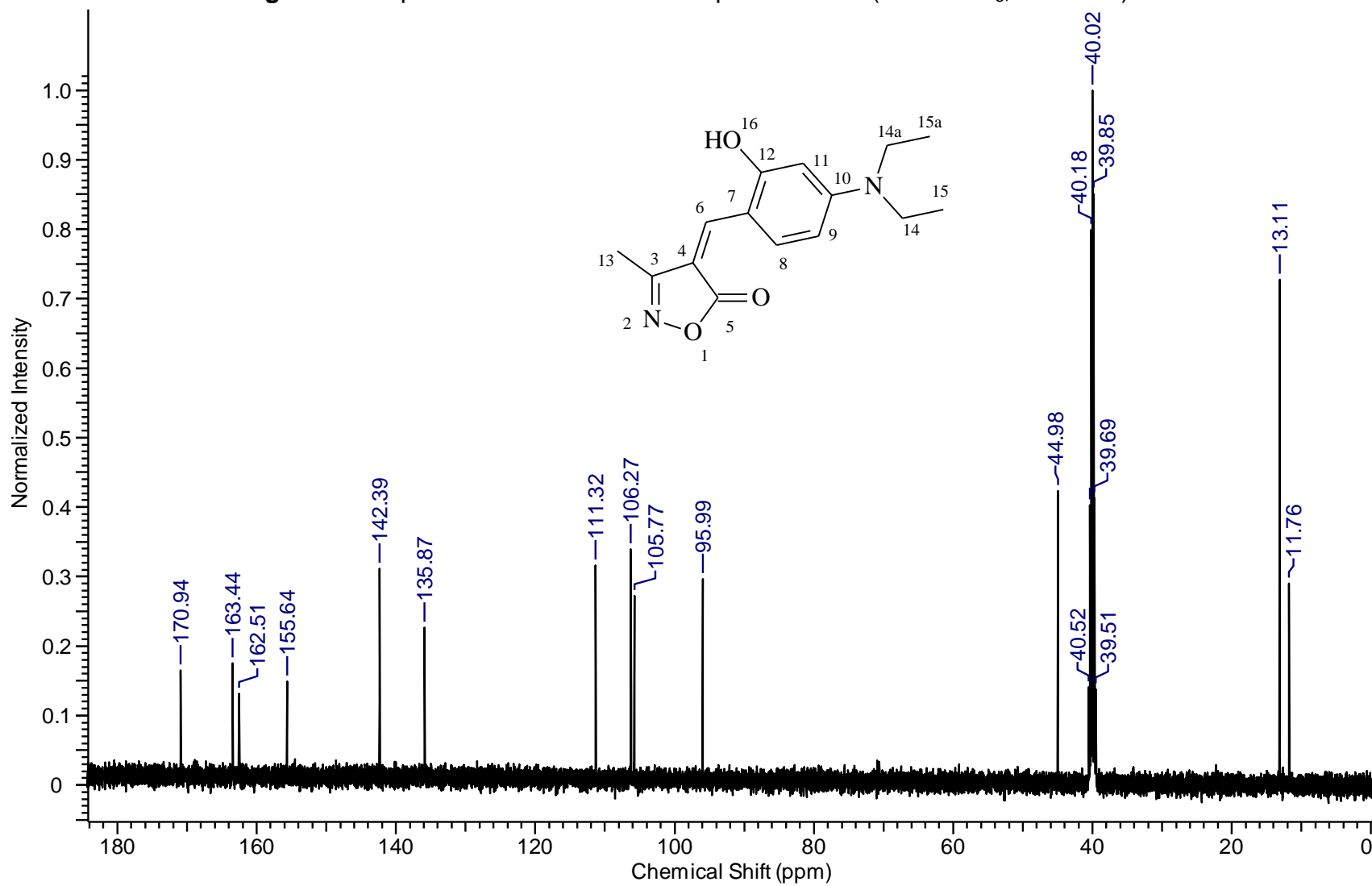


Figura 51. Espectro de IV do composto ISX 12(KBr)

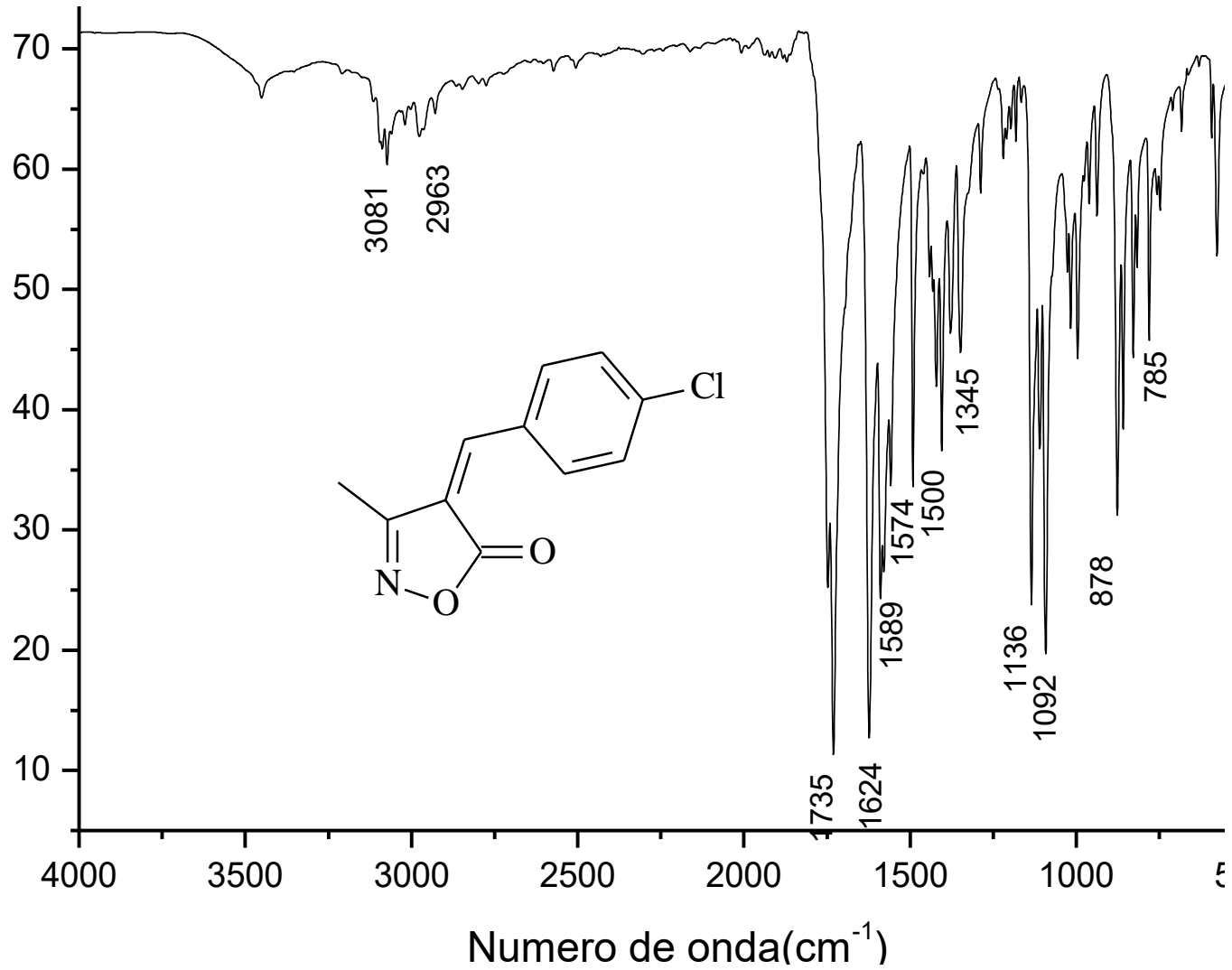


Figura 52. Espectro de RMN ^1H do composto ISX 12 (CDCl_3 , 500 MHz).

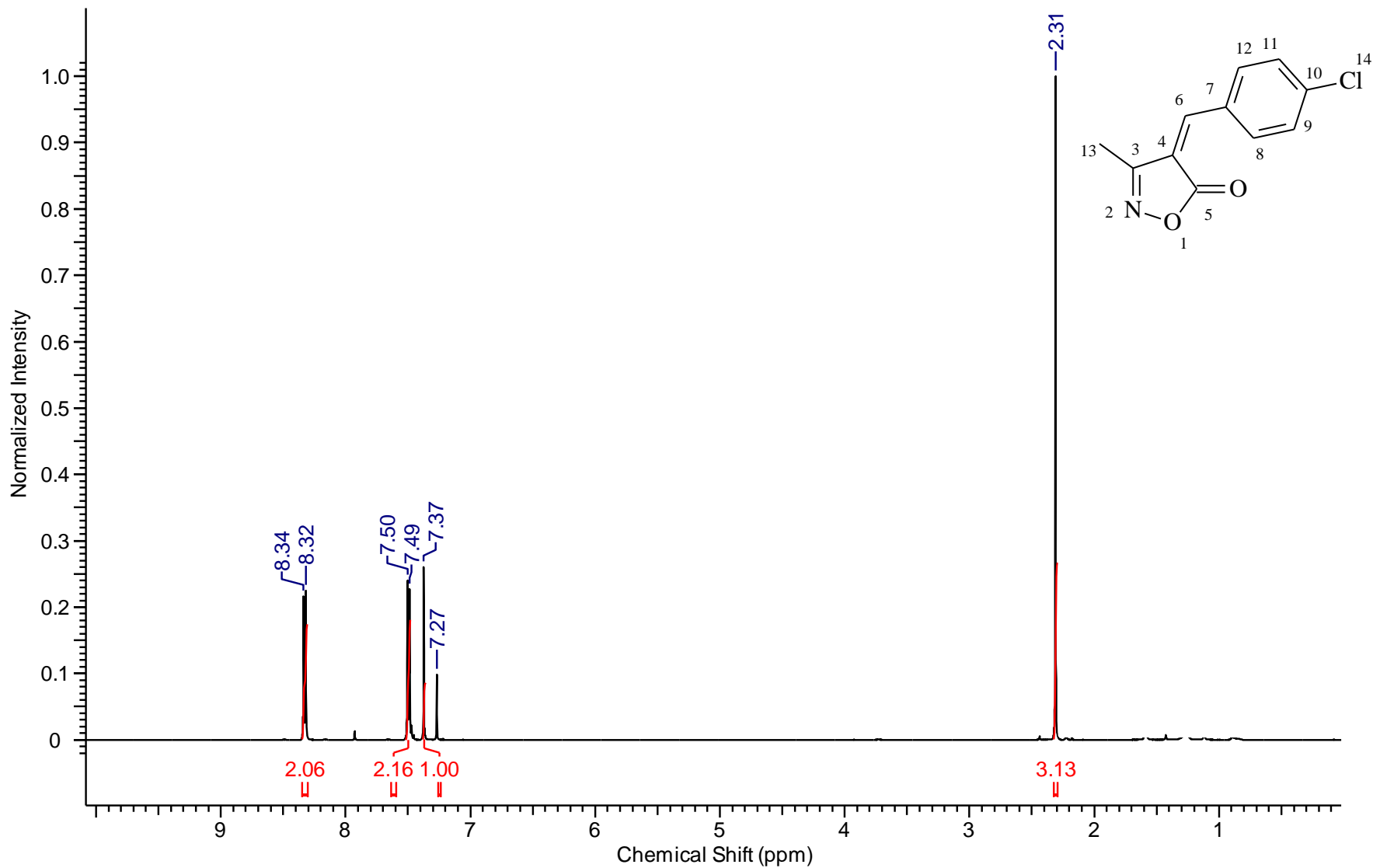


Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C do composto ISX 12 (CDCl_3-d_6 , 125 MHz).

