

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Marcelo Magno De Siqueira

Desenvolvimento de Reações Catalíticas Envolvendo Isoxazolonas

Juiz de Fora

2024

Marcelo Magno De Siqueira

Desenvolvimento de Reações Catalíticas Envolvendo Isoxazolonas

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção de título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

Juiz de Fora

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

**Siqueira, Marcelo Magno de .**

Desenvolvimento de reações catalíticas envolvendo isoxazolonas / Marcelo Magno de Siqueira. -- 2024.  
187 f. : il.

Orientador: Giovanni Wilson Amarante

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2024.

1. Isoxazol-5-ona. 2. Aza-Michael. 3. Steglich. I. Amarante, Giovanni Wilson , orient. II. Título.

**Marcelo Magno de Siqueira**

**Desenvolvimento de Reações Catalíticas envolvendo Isoxazolonas**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Química. Área de concentração: Química.

Aprovada em 25 de janeiro de 2024.

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante** - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Profa. Dra. Vânia Maria Teixeira Carneiro**  
Universidade Federal de Viçosa

**Prof. Dr. Celso de Oliveira Rezende Júnior**  
Universidade Federal de Uberlândia

**Profa. Dra. Fernanda Irene Bombonato**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 08/01/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Giovanni Wilson Amarante, Professor(a)**, em 25/01/2024, às 18:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vânia Maria Teixeira Carneiro, Usuário Externo**, em 25/01/2024, às 18:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Irene Bombonato, Professor(a)**, em 25/01/2024, às 18:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **celso de oliveira rezende júnior, Usuário Externo**, em 25/01/2024, às 18:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Vieira de Almeida, Professor(a)**, em 25/01/2024, às 18:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1654640** e o código CRC **F190293F**.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus sou grato por tudo o que vivi e aprendi, um ciclo foi encerrado na minha vida, hoje percebo que sou uma pessoa melhor e um profissional melhor. Fiz novos amigos e mantive os velhos amigos, segui novos caminhos que me levaram mais longe do que eu podia imaginar. Obrigado Deus por ter me ajudado a fazer as escolhas certas que me permitiram chegar até aqui.

Agradeço minha mãe e aos meus irmãos que sempre estiveram ao meu lado.

Ao Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante, o meu total agradecimento por me permitir fazer parte do Grupo de Pesquisas em Metodologias Sintéticas (GPMS). A ele agradeço toda a disponibilidade demonstrada, ideias, acompanhamento e orientação na elaboração deste trabalho. Aprendi muito com ele ao longo do meu Doutorado.

Ao Pedro Pôssa e a Juliana Alves, agradeço imensamente pelas contribuições acadêmicas e pela amizade. Vocês foram muito importantes nessa etapa da minha formação.

A todos os colegas integrantes e ex-integrantes do GPMS e do laboratório, especialmente Isabella Flores, Luan, Arthur, Pedro, Juliana, Bernardo, Adriane, Amanda, Danielle, Fernanda, Larissa, Marcelo, Vinícius, Leonardo, Ana Carolyny, Geovana, Izabel, João, Eloah, Viviane, Laura, Gabriela, Ana e Larissa. Fica aqui a minha palavra de apreço por tudo o que me ajudaram a construir durante esta etapa.

A todos os professores e professoras do Programa de Pós-Graduação em Química da UFJF, que contribuíram diretamente ou indiretamente com a minha formação.

Agradeço aos órgãos de fomento à pesquisa, Capes, CNPQ, FAPEMIG e a UFJF.

## RESUMO

A isoxazol-5-ona é um heterociclo com um anel de cinco membros contendo nitrogênio e oxigênio, além de contar com a presença de uma carbonila na posição 5. Muitos derivados de isoxazol-5-ona apresentam importantes propriedades biológicas, por exemplo atividade anti-obesidade, anticâncer, anti-inflamatória, antibacteriana e antiandrogênica. Alguns derivados também encontram aplicações como agroquímicos. Nas últimas décadas, também foi observado um grande aumento na utilização de derivados de isoxazol-5-onas como substratos em síntese orgânica, com a finalidade de obter uma infinidade de novas moléculas complexas. Devido à grande demanda por derivados de isoxazol-5-onas surge a necessidade do desenvolvimento de novas metodologias de baixo custo e alta eficiência capazes de acessar novos derivados dessa molécula. Nesse trabalho apresentamos duas novas metodologias inéditas para acessar novos derivados de isoxazol-5-onas. Na primeira parte deste trabalho, desenvolvemos uma metodologia altamente regioseletiva através do rearranjo Steglich, para acessar isoxazolonas N-substituídas e C-substituídas inéditas em rendimentos de moderados a bons. Na segunda parte foi descrito um protocolo catalítico robusto para a adição do tipo aza-Michael entre isoxazol-5-onas e enonas conjugadas, permitindo a formação dos produtos aza-Michael desejados em até 91% de rendimento isolado. A reação foi desenvolvida na presença de ácido clorídrico ou ácido *p*-sulfônico calix[4]areno como catalisadores.

Palavras-chave: isoxazol-5-ona; rearranjo de Steglich; aza-Michael.

## ABSTRACT

Isoxazol-5-one is a heterocycle with a five-membered ring containing nitrogen and oxygen, in addition to the presence of a carbonyl in position 5. Many isoxazol-5-one derivatives have been exhibited important biological properties, for example, anti-inflammatory, anti-obesity, anticancer, anti-inflammatory, antibacterial and antiandrogenic activities. Some derivatives have also been associated with applications as agrochemicals. In recent decades, a large increase in the use of isoxazol-5-one derivatives as substrates in organic synthesis has also been observed, with the aim of obtaining a multitude of new complex molecules. Due to the great demand for isoxazol-5-one derivatives, there is a need to develop new low-cost and high-efficiency methodologies capable of accessing new derivatives of this molecule. In this work we present two new methodologies to access new isoxazol-5-one derivatives. In the first part of this work, we developed a highly regioselective methodology through Steglich rearrangement, to access novel N-substituted and C-substituted isoxazolones in moderate to good yields. In the second part, a robust catalytic protocol for the addition of the aza-Michael type between isoxazol-5-ones and conjugated enones was described, allowing the formation of the desired aza-Michael products in up to 91% isolated yield. The reaction was carried out in the presence of either hydrochloric acid or *p*-sulfonic acid calix[4]arene as catalysts.

Keywords: isoxazol-5-one; Steglich rearrangement; aza-Michael.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de derivados de isoxazol-5-onas de ocorrência natural ..	21
Figura 2 - Exemplos de Derivados de isoxazol-5-ona biologicamente ativos...	28
Figura 3 - 4-Dimetilaminopiridina (DMAP).....	30
Figura 4 – Exemplos de derivados quirais de DMAP .....	34
Figura 5 - Semelhança entre a forma de uma molécula genérica de cálix[n]areno e o vaso grego calyx-krater .....	34
Figura 6 - Estrutura da oxazolona e da isoxazolona .....	38
Figura 7 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 2 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	43
Figura 8 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 2 ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) ....	44
Figura 9 - Estrutura cristalográfica de raios X do composto 4a.....	45
Figura 10 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 4a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	47
Figura 11 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 4a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)	47
Figura 12 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 5a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	49
Figura 13 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 5a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)	49
Figura 14 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	53
Figura 15 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 7a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)	53
Figura 16 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 9a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	56
Figura 17 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 9a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)	57
Figura 18 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 10a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	59
Figura 19 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 10a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)	60
Figura 20 - Estudo de reversibilidade, comparação entre os espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ do bruto de reação (azul) com os compostos 10a (verde) e do derivado 7a (vermelho) .....	61
Figura 21 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	65
Figura 22 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 5a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)	65
Figura 23 - Estrutura cristalográfica de raios X do composto 12a.....	69
Figura 24 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 13a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	72
Figura 25 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 13a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)	73
Figura 26 - Espectro no IV do composto 13a (ATR).....	73
Figura 27 - Espectro no IV do composto 2 ( $\text{NaCl}$ ).....	103
Figura 28- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 2 (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	103
Figura 29 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 2 (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	104

Figura 30 - Espectro no IV do composto 4a (NaCl).....	104
Figura 31 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 4a (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	105
Figura 32 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 4a (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	105
Figura 33 - Espectro no IV do composto 4b (NaCl).....	106
Figura 34 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 4b (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	106
Figura 35 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 4b (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	107
Figura 36 - Espectro no IV do composto 4c (NaCl).....	107
Figura 37 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 4c (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	108
Figura 38 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 4c (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	108
Figura 39 - Espectro no IV do composto 4d (NaCl).....	109
Figura 40 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 4d (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	109
Figura 41 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 4d (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	110
Figura 42 - Espectro no IV do composto 4e (NaCl).....	110
Figura 43 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 4e (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	111
Figura 44 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 4e (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	111
Figura 45 - Espectro no IV do composto 4f (NaCl).....	112
Figura 46 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 4f (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	112
Figura 47 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 4f (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	113
Figura 48 - Espectro no IV do composto 5a (NaCl).....	113
Figura 49 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 5a (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	114
Figura 50 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 5a (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	114
Figura 51 - Espectro no IV do composto 5b (NaCl).....	115
Figura 52 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 5b (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	115
Figura 53 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 5b (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	116
Figura 54 - Espectro no IV do composto 5c (NaCl).....	116
Figura 55 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 5c (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	117
Figura 56 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 5c (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	117
Figura 57 - Espectro no IV do composto 5d (NaCl).....	118
Figura 58 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 5d (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	118
Figura 59 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 5d (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	119
Figura 60 - Espectro no IV do composto 5e (NaCl).....	119
Figura 61 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 5e (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	120
Figura 62 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 5e (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	120
Figura 63 - Espectro no IV do composto 5f (NaCl).....	121

Figura 64 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 5f (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	121
Figura 65 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 5f (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	122
Figura 66 - Espectro no IV do composto 7a ( $\text{NaCl}$ ).....	122
Figura 67 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7a (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	123
Figura 68 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 7a (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	123
Figura 69 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto 7a (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	124
Figura 70 - Espectro no IV do composto 7b ( $\text{NaCl}$ ).....	124
Figura 71 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7b (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	125
Figura 72 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 7b (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	125
Figura 73 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto 7b (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	126
Figura 74 - Espectro no IV do composto 7c ( $\text{NaCl}$ ).....	126
Figura 75 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7c (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	127
Figura 76 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 7c (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	127
Figura 77 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto 7c (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	128
Figura 78 - Espectro no IV do composto 7d ( $\text{NaCl}$ ).....	128
Figura 79 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7d (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	129
Figura 80 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 7d (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	129
Figura 81 - Espectro no IV do composto 7e ( $\text{NaCl}$ ).....	130
Figura 82 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7e (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	130
Figura 83 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 7e (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	131
Figura 84 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto 7e (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	131
Figura 85 - Espectro no IV do composto 9a ( $\text{NaCl}$ ).....	132
Figura 86 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 9a (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	132
Figura 87 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 9a (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	133
Figura 88 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto 9a (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	133
Figura 89 - Mapa de contorno $^1\text{H} -^{13}\text{C}$ HMBC do composto 9a ( $\text{CDCl}_3$ ).....	134
Figura 90 - Espectro no IV do composto 9b ( $\text{NaCl}$ ).....	134
Figura 91 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 9b (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	135
Figura 92 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 9b (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	135

Figura 93 - Espectro no IV do composto 9c (NaCl).....	136
Figura 94 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 9c (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	136
Figura 95 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 9c (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	137
Figura 96 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto 9c (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	137
Figura 97 - Espectro no IV do composto 9d (NaCl).....	138
Figura 98 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 9d (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	138
Figura 99 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 9d (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	139
Figura 100 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto 9d (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	139
Figura 101 - Espectro no IV do composto 9e (NaCl).....	140
Figura 102 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 9e (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	140
Figura 103 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 9e (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	141
Figura 104 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto 9e (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	141
Figura 105 - Espectro no IV do composto 10a (NaCl).....	142
Figura 106 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 10a (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ...	142
Figura 107 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 10a (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	143
Figura 108 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto 10a (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	143
Figura 109 - Espectro no IV do composto 10b (NaCl).....	144
Figura 110 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 10b (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ...	145
Figura 111 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 10b (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	145
Figura 112 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto 10b (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	146
Figura 113 - Espectro no IV do composto 10c (NaCl).....	146
Figura 114 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 10c (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ...	147
Figura 115 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 10c (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	147
Figura 116 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto 10c (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	148

Figura 117 - Espectro no IV do composto 10d (NaCl).....	148
Figura 118 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 10d (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )...	149
Figura 119 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 10d (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	149
Figura 120 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto 10d (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	150
Figura 121 - Espectro no IV do composto 12a (NaCl).....	150
Figura 122 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12a (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )...	151
Figura 123 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 12a (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	151
Figura 124 - Espectro no IV do composto 12b (NaCl).....	152
Figura 125 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12b (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )...	152
Figura 126 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 12b (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	153
Figura 127 - Espectro no IV do composto 12c (NaCl).....	153
Figura 128 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12c (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )...	154
Figura 129 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 12c (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	154
Figura 130 - Espectro no IV do composto 10d (NaCl).....	155
Figura 131 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 10d (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )...	155
Figura 132 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 10d (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	156
Figura 133 - Espectro no IV do composto 10e (NaCl).....	156
Figura 134 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 10e (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )...	157
Figura 135 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 10e (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	157
Figura 136 - Espectro no IV do composto 12f (NaCl).....	158
Figura 137 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12f (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )....	158
Figura 138 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 12f (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	159
Figura 139 - Espectro no IV do composto 12g (NaCl).....	159
Figura 140 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12g (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )...	160
Figura 141 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 12g (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	160

Figura 142 - Espectro no IV do composto 12h (ATR).....	161
Figura 143 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12h (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ...	161
Figura 144 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 12h (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	162
Figura 145 - Espectro no IV do composto 12i (NaCl) .....	162
Figura 146 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12i (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ....	163
Figura 147 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 12i (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	163
Figura 148 - Espectro no IV do composto 12j (ATR).....	164
Figura 149 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12j (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ....	164
Figura 150 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 12j (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	165
Figura 151 - Espectro no IV do composto 12k (ATR).....	165
Figura 152 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12k (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ...	166
Figura 153 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 12k (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	166
Figura 154 - Espectro no IV do composto 12l (NaCl) .....	167
Figura 155 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12l (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ....	167
Figura 156 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 12l (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	168
Figura 157 - Espectro no IV do composto 12m (NaCl).....	168
Figura 158 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12m (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ..	169
Figura 159 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 12m (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	169
Figura 160 - Espectro no IV do composto 12n (NaCl).....	170
Figura 161 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12n (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )...	170
Figura 162 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 12n (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	171
Figura 163 - Espectro no IV do composto 12o (ATR).....	171
Figura 164 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12o (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )...	172
Figura 165 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto 12o (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	172
Figura 166 - Espectro no IV do composto 12p (ATR).....	173
Figura 167 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12p (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )...	173

Figura 168 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 12p (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	174
Figura 169 - Espectro no IV do composto 12q (ATR).....	174
Figura 170 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12q (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )...	175
Figura 171 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 12q (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	175
Figura 172 - Espectro no IV do composto 12r (ATR) .....	176
Figura 173 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12r (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )....	176
Figura 174 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 12r (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	177
Figura 175 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12r deuterado (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	177
Figura 176 - Espectro no IV do composto 12s (ATR).....	178
Figura 177 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12s (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ...	178
Figura 178 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 12s (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	179
Figura 179 - Espectro no IV do composto 12t (ATR).....	179
Figura 180 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 12t (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ....	180
Figura 181 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 12t (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	180
Figura 182 - Espectro no IV do composto 12u (ATR).....	181
Figura 183 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 3u (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	181
Figura 184 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 3u (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	182
Figura 185 - Espectro no IV do composto 13a (ATR).....	182
Figura 186 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 13a (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )...	183
Figura 187 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto 13a (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	183

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Isoxazol-5-ona e as estruturas de ressonância para seu ânion ..	20
Esquema 2 - Condensação descarboxilativa catalisada por paládio.....	22
Esquema 3 - Reação de contração do anel descarboxilativa catalisada por irídio .....	23
Esquema 4 - Conversão de isoxazol-5-onas em piridinas 2,3-dissubstituídas.	23
Esquema 5 - Reação entre 3-aryl-isoxazol-5-onas e maleimidas .....	24
Esquema 6 - Reação de expansão do anel de isoxazolonas com isocianetos	24
Esquema 7 - Sulfonilação direta de isoxazol-5-ona 3-substituída .....	25
Esquema 8 - Síntese de derivados de diidropirano isoxazol fundidos .....	26
Esquema 9 - Preparação de derivados de indol usando 2-fenil-isoxazol-5-onas .....	26
Esquema 10 - Conversão das isoxazol-5-onas em pirróis tetrassubstituídos ..	27
Esquema 11 - Reação multicomponente empregando 3-(trifluorometil)isoxazol-5-ona .....	27
Esquema 12 - velocidade da reação comparando DMAP versus piridina.....	31
Esquema 13 - Esterificação de ácidos carboxílicos .....	31
Esquema 14 - Hidrometilação de ciclohexenonas.....	32
Esquema 15 – Formação de ciclohexenonas substituídas .....	32
Esquema 16 - Reação de Dakin-West .....	33
Esquema 17 - Acilação mediada por um derivado quiral de (dimetilamino)piridina .....	33
Esquema 18 - Reação de Povarov para a síntese de derivados de julolidina..	35
Esquema 19 - Síntese de 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas através de reações de Biginelli.....	36
Esquema 20 - Síntese de derivados de piperidinas por procedimento multicomponente one-pot.....	37
Esquema 21 - Acilação de oxazolona e rearranjo de Steglich .....	37
Esquema 22 - Rearranjo de Steglich assimétrico catalisado por DMAP-N-óxido quiral .....	38
Esquema 23 - Reação aza-Michael em um composto carbonílico $\alpha,\beta$ -insaturado .....	39
Esquema 24 - Exemplo de reação envolvendo a posição 4 da isoxazol-5-ona	40

Esquema 25 - Ciclização intramolecular do composto $\beta$ -cetoéster .....	42
Esquema 26 – Proposta de mecanismo de ciclização intramolecular .....	42
Esquema 27 - Proposta de mecanismo de condensação aldólica .....	45
Esquema 28 - Condensação aldólica .....	46
Esquema 29 – Redução regiosseletiva .....	48
Esquema 30 - Proposta de mecanismo de síntese do carbonato de isoxazolona .....	51
Esquema 31 - Preparação dos carbonatos de isoxazolonas 7a-7e .....	52
Esquema 32 - Mecanismo do rearranjo de Steglich em isoxazolonas catalisado por DMAP.....	55
Esquema 33 - Rota sintética para preparo dos compostos 9a-e.....	58
Esquema 34 - Rota sintética para preparo dos compostos 10a-d.....	60
Esquema 35 - Reversibilidade da formação do composto 10a .....	61
Esquema 36 - Escopo das reações usando DBAs <sup>a</sup> .....	68
Esquema 37 - Escopo de reação usando outros aceptores de Michael <sup>a</sup> .....	70
Esquema 38 - Escopo da reação usando chalconas substituídas <sup>a</sup> .....	71
Esquema 39 - Redução diastereosseletiva do composto 12a <sup>a,b</sup> .....	71
Esquema 40 - Experimentos de controle (A e B) e proposta mecanística (C)..	76

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Otimização das condições reacionais para formação do composto 9a .....	55
Tabela 2 - Otimização das condições reacionais para formação do composto 10a .....	58
Tabela 3 - Otimização das Condições de Reação <sup>a</sup> .....	63
Tabela 4 - Desempenho de diferentes catalisadores de ácidos de Brønsted <sup>a</sup>	66

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ACS	Ácido canforsulfônico
APTS	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
CCD	Cromatografia em camada delgada
CX <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H	Ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno
d	Dupleto
DBA	Dibenzilidenoacetona
dd	Dupleto duplo
ddd	Duplo dupleto duplo
DBA	Dibenzilideno acetona
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
F.F	Faixa de fusão
IV	Espectroscopia na região do infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
MM	Massa molar
p.f	Ponto de fusão
PHSA	Ácido <i>p</i> -hidroxibenzenosulfônico
ppm	Partes por milhão
pKa	Constante de acidez
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
q	Quarteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de <sup>13</sup> C	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de <sup>1</sup> H	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
sl	Sinal largo
t	Triplete
THF	Tetraidrofurano

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>20</b>
1.1	ISOXAZOL-5-ONA.....	20
1.2	OCORRÊNCIA NATURAL .....	20
1.3	APLICAÇÕES ENVOLVENDO DERIVADOS DE ISOXAZOL-5-ONAS EM SÍNTESE ORGÂNICA.....	21
1.4	PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DOS DERIVADOS DE ISOXAZOL-5-ONA .....	28
1.5	ORGANOCATÁLISE.....	29
1.6	4-DIMETILAMINOPIRIDINA (DMAP).....	30
1.7	CALIXARENOS .....	34
1.8	REARRANJO DE STEGLICH .....	37
1.9	REAÇÃO DE AZA-MICHAEL .....	39
<b>2</b>	<b>SÍNTESE DOS SUBSTRATOS ISOXAZOL-5-ONAS</b> .....	<b>41</b>
2.1	OBJETIVOS.....	41
2.1.1	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>41</b>
2.1.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>41</b>
2.2	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	42
<b>3</b>	<b>VERIFICAÇÃO EXPERIMENTAL DO CONTROLE DA REGIOQUÍMICA DO REARRANJO DE STEGLICH EM ISOXAZOLONAS</b> .....	<b>50</b>
3.1	OBJETIVOS.....	50
3.1.1	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>50</b>
3.1.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>50</b>
3.2	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	51
<b>4</b>	<b>REAÇÃO DE AZA-MICHAEL ENTRE ISOXAZOL-5-ONAS E ENONAS CATALISADA POR ÁCIDO DE BRØNSTED</b> .....	<b>62</b>
4.1	OBJETIVOS.....	62
4.1.1	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>62</b>
4.1.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>62</b>
4.2	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	63
<b>5</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>77</b>
5.1	MATERIAIS E MÉTODOS .....	77
5.2	PROCEDIMENTO PARA PREPARO DO COMPOSTO 2 .....	77

5.3	PROCEDIMENTO PARA PREPARO DOS COMPOSTOS 4A-F.....	78
5.4	PROCEDIMENTO PARA PREPARO DOS COMPOSTOS 5A-F.....	79
5.5	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE CARBONATOS DE ISOXAZOLONA 7A-E.....	82
5.6	PROCEDIMENTOS GERAIS PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS 9A-E.....	83
5.7	PROCEDIMENTOS GERAIS PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS 10A-D.....	84
5.8	PROCEDIMENTO PARA PREPARO DO MONOCRISTAL.....	85
5.9	EXPERIMENTO DE REUTILIZAÇÃO DE CATALISADOR .....	85
5.10	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS ADUTOS MICHAEL 12A-12E.....	86
5.11	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS ADUTOS MICHAEL 12F – 12R .....	88
5.12	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS ADUTOS DE MICHAEL 12s – 12U.....	93
5.13	PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 13A.....	94
<b>6</b>	<b>CONTRIBUIÇÕES ACADÊMICAS.....</b>	<b>96</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>97</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>98</b>
	<b>APÊNDICE A - Espectros .....</b>	<b>103</b>
	<b>APÊNDICE B - Dados de difração.....</b>	<b>184</b>

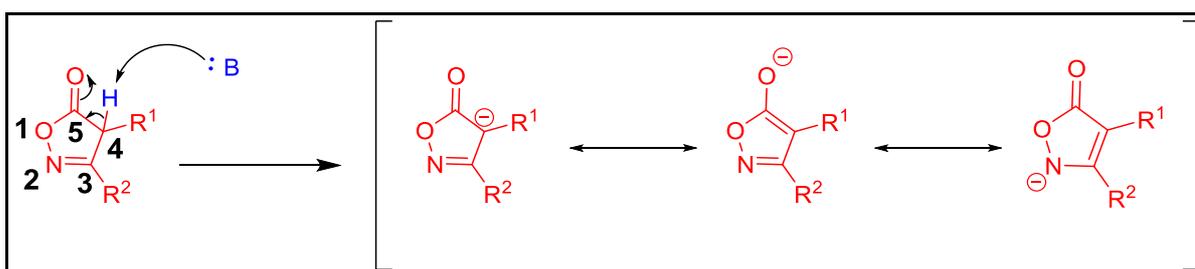
## 1 INTRODUÇÃO

Devido à grande demanda por derivados de isoxazol-5-onas surge a necessidade do desenvolvimento de novas metodologias de baixo custo e alta eficiência capazes de acessar novos derivados dessa molécula. Nesse trabalho apresentamos duas novas metodologias inéditas para acessar derivados de isoxazol-5-onas.

### 1.1 ISOXAZOL-5-ONA

A isoxazol-5-ona é um heterociclo com um anel de cinco membros contendo nitrogênio e oxigênio, além de contar com a presença de uma carbonila na posição 5 (Esquema 1). Sua estrutura apresenta um hidrogênio  $\alpha$ -carbonila com elevada acidez decorrente da estabilização da base conjugada por ressonância, resultando assim em valores de pKa comparáveis aos ácidos carboxílicos (MACCHIA *et al.*, 2021). O ânion da isoxazol-5-ona contém três sítios pro-nucleofílicos (Esquema 1), de acordo com a localização da carga negativa que pode estar no carbono, nitrogênio ou oxigênio. Essa característica permite que esse composto seja empregado em uma ampla gama de reações, onde se pode obter produtos diferentes de acordo com a condição reacional.

Esquema 1 - Isoxazol-5-ona e as estruturas de ressonância para seu ânion



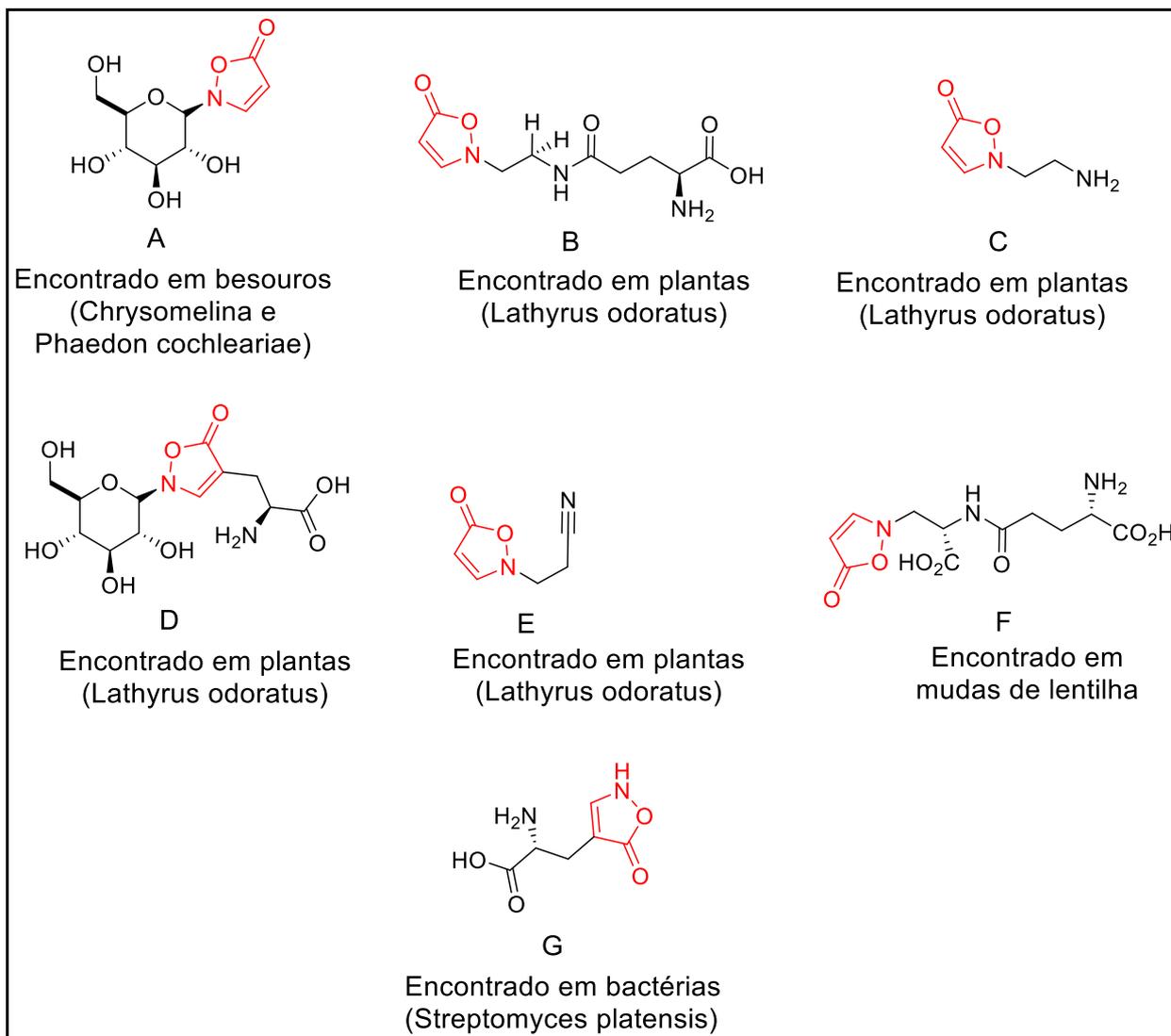
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

### 1.2 OCORRÊNCIA NATURAL

As isoxazol-5-onas podem ser encontradas em uma grande variedade de produtos naturais (Figura 1). Por exemplo em besouros de folhas (*Chrysomelina* e *Phaedon cochleariae*), em espécie de plantas *Lathyrus odoratus*, mudas de lentilha e

bactérias do gênero *Streptomyces platensis* (BECKER *et al.*, 2017; MACCHIA *et al.*, 2021).

Figura 1 - Exemplos de derivados de isoxazol-5-onas de ocorrência natural



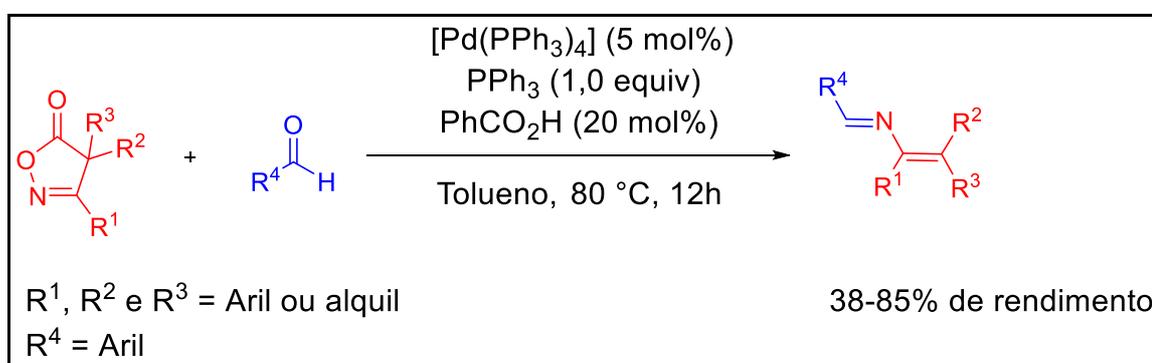
Fonte: Adaptado de BECKER *et al* (2017); MACCHIA *et al* (2021).

### 1.3 APLICAÇÕES ENVOLVENDO DERIVADOS DE ISOXAZOL-5-ONAS EM SÍNTESE ORGÂNICA

Devido à sua versatilidade sintética, a isoxazol-5-ona surge como um importante heterociclo, permitindo a preparação de moléculas complexas que seriam de difícil acesso por outros métodos, isso fica evidente quando analisamos o crescente número de reações que vem sendo desenvolvidas com derivados de

isoxazol-5-onas. Dentre essas reações podemos destacar algumas que foram desenvolvidas nos últimos dez anos. Por exemplo Okamoto apresentou em 2014 (Esquema 2) o desenvolvimento de uma reação descarboxilativa de condensação inter e intramolecular catalisada por paládio de isoxazol-5-onas com compostos carbonílicos na presença de PPh<sub>3</sub>, originando vários 2-azabuta-1,3-dienos com rendimentos na faixa de 38-85%. A reação mostrou tolerância a vários grupos funcionais ligados a aldeídos. Este protocolo utiliza precursores estáveis, isso é um grande diferencial, pois dispensa o uso de substratos mais reativos que exigem manuseio cuidadoso (OKAMOTO *et al.*, 2014).

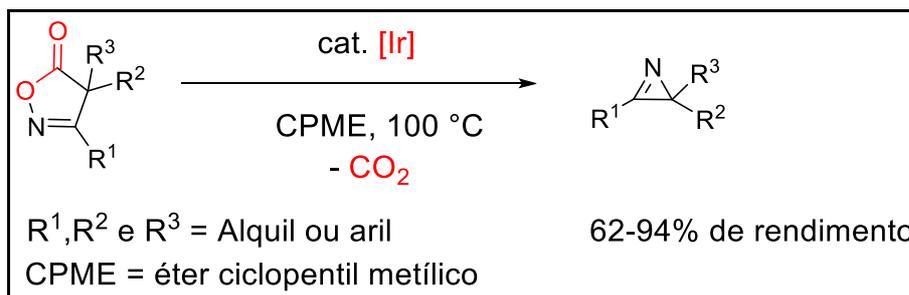
Esquema 2 - Condensação descarboxilativa catalisada por paládio



Fonte: Adaptado de OKAMOTO *et al* (2014).

Em 2016, Okamoto publicou um novo trabalho (Esquema 3) onde foi utilizado um catalisador de irídio isento de fosfina, proporcionando uma reação descarboxilativa de contração do anel de isoxazolonas formando azirinas altamente funcionalizadas. Tendo como vantagens a estabilidade térmica e a disponibilidade das isoxazolonas, em comparação com as abordagens sintéticas convencionais, nas quais são utilizados precursores altamente reativos e termicamente instáveis. Os rendimentos das 2H-azirinas ficaram na faixa de 62–94%. O Método desenvolvido proporciona um protocolo eficiente e ambientalmente benigno que poderia substituir as abordagens convencionais utilizadas para sintetizar 2H-azirinas (OKAMOTO *et al.*, 2016).

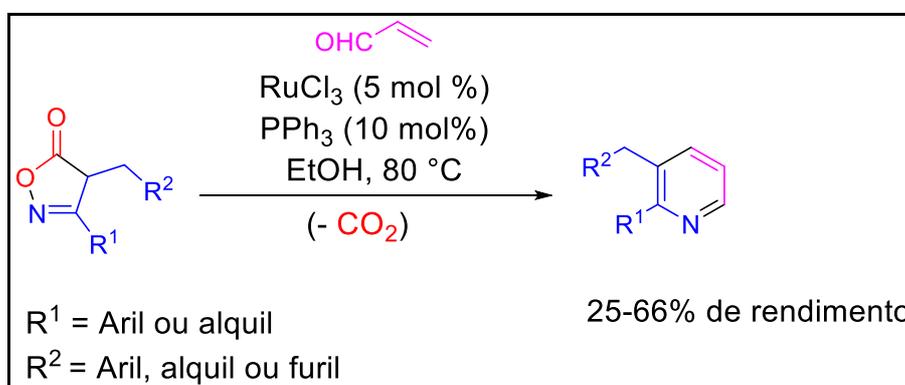
Esquema 3 - Reação de contração do anel descarboxilativa catalisada por irídio



Fonte: Adaptado de OKAMOTO *et al* (2016).

Em 2019, Fernandes (Esquema 4) descreve a utilização de um sistema catalítico inédito composto por  $RuCl_3/PPh_3$  capaz de converter diretamente isoxazol-5-onas e acroleína nas correspondentes piridinas 2,3-dissubstituídas, com rendimentos na faixa de 25-66%. O protocolo desenvolvido permitiu acessar piridinas com um padrão de substituição diferente das obtidas com as metodologias Preexistente, sendo também um exemplo de estratégia catalítica direta (FERNANDES *et al.*, 2019).

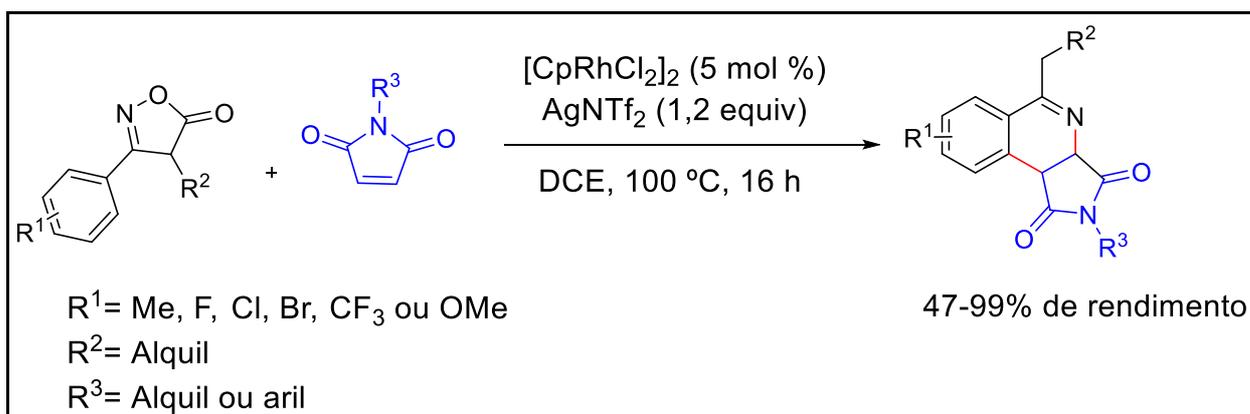
Esquema 4 - Conversão de isoxazol-5-onas em piridinas 2,3-dissubstituídas



Fonte: Adaptado de FERNANDES *et al* (2019).

Em 2020, Wan (Esquema 5) apresentou um protocolo para obtenção de derivados de 3,4-di-hidroisoquinolina sinteticamente importantes a partir de 3-aril-5-isoxazolonas e maleimidas através de uma reação de anulação [4+2] catalisada por ródio (III). Nela uma ligação C–C e uma ligação C–N foram formadas simultaneamente. Esta abordagem apresenta condições amenas e de fácil operação, possui alta regioseletividade, boa compatibilidade de grupos funcionais,  $CO_2$  como único subproduto e rendimentos na faixa de 47-99% (WAN *et al.*, 2020).

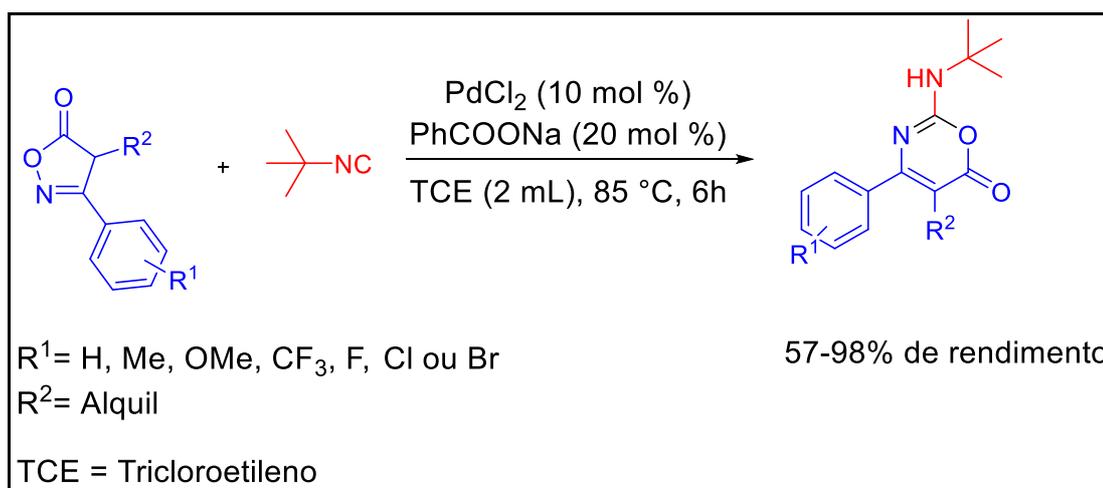
Esquema 5 - Reação entre 3-aryl-isoxazol-5-onas e maleimidazidas



Fonte: Adaptado de WAN *et al* (2020).

Em 2021, Zhu (Esquema 6) publicou um trabalho onde foi relatado uma reação de expansão do anel de isoxazolonas com isocianetos catalisada por paládio para sintetizar compostos 1,3-oxazin-6-ona com rendimentos na faixa de 57-98%. A reação apresentou alta economia de átomos, pois os átomos dos reagentes estão incorporados no produto. O protocolo desenvolvido apresentou condições relativamente brandas. Novamente, o uso de derivado de isoxazol-5-ona apresentou-se como um ganho metodológico, não só pela grande disponibilidade dessa classe de composto, mas também pela estabilidade do mesmo (ZHU *et al.*, 2021).

Esquema 6 - Reação de expansão do anel de isoxazolonas com isocianetos

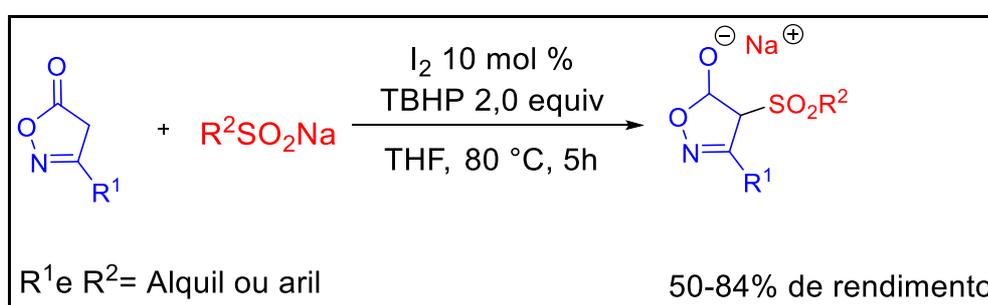


Fonte: Adaptado de ZHU *et al* (2021).

Em 2021, Tang (Esquema 7) apresentou um método de sulfonilação direta de isoxazol-5-ona 3-substituída, fazendo-a reagir com sulfinatos de sódio em condições

brandas obtendo vários sulfonil isoxazóis com rendimentos na faixa de 50-84%. Esta transformação tolera uma ampla gama de substituintes nas isoxazol-5(4H)-onas e nos sulfonato de sódio. Uma característica fundamental é que os produtos finais são sais de sódio orgânicos estáveis. Essa estratégia representa um grande ganho metodológico visto que protocolos para a síntese de isoxazóis contendo sulfona ainda são escassos, apesar de suas amplas aplicações nas áreas de bioquímica, materiais e química sintética (TANG *et al.*, 2021).

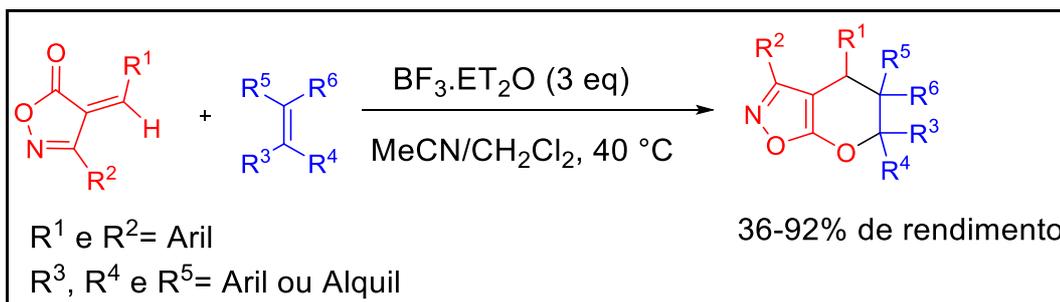
Esquema 7 - Sulfonilação direta de isoxazol-5-ona 3-substituída



Fonte: Adaptado de TANG *et al* (2021).

Em 2022, Zheng (Esquema 8) publicou a síntese de derivados de diidropirano isoxazol fundidos com rendimentos de 36-92%, empregando uma reação intermolecular de Diels-Alder de alquilideno isoxazol-5-onas com alcenos não ativados. Alguns produtos foram obtidos como uma mistura de dois diastereoisômeros com uma razão variando entre 1:1 até 20:1 rd (razão diastereoisomérica). O uso de alcenos inativados nesse tipo de reação é um desafio, e apenas alguns exemplos foram relatados anteriormente na literatura. A cicloadição foi promovida pelo reagente  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  sob condições brandas e isentas de metal. O uso de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  oferece uma grande vantagem metodológica, pois esse reagente é barato e comercialmente disponível, outra característica relevante é que a reação ocorreu sem a necessidade de qualquer catalisador metálico que podem ter alto custo. (ZHENG *et al.*, 2022).

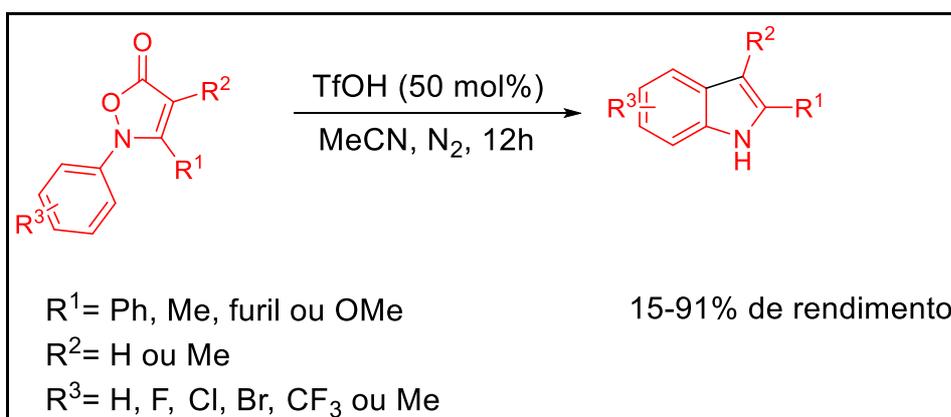
Esquema 8 - Síntese de derivados de diidropirano isoxazol fundidos



Fonte: Adaptado de ZHENG *et al* (2022).

Em 2022, Liu (Esquema 9) reportou um protocolo sintético para a preparação eficiente de derivados de indol com rendimentos na faixa de 15-91%, usando 2-fenilisoxazol-5-onas como material de partida. Esta reação prossegue através da geração de cátions  $\alpha$ -iminil promovidos por ácido de Brønsted por clivagem da ligação N-O e uma subsequente ciclização intramolecular para gerar o ácido 1-*H*-indol-3-carboxílico, que sofre ainda descarboxilação para produzir o produto. Esta metodologia oferece um grande avanço na síntese de derivados de indol, visto que as técnicas tradicionais de síntese dessa classe de composto possui algumas desvantagens, tais como altas temperaturas de reação e o uso de catalisadores de metais de transição caros, já o protocolo apresentado por Liu apresenta condições de reação mais brandas e livre de metais de transição (LIU *et al.*, 2022).

Esquema 9 - Preparação de derivados de indol usando 2-fenilisoxazol-5-onas

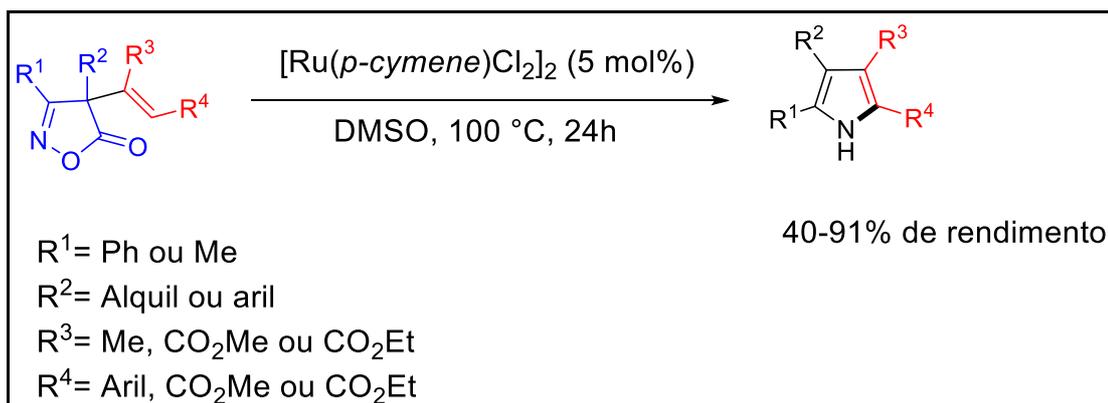


Fonte: Adaptado de LIU *et al* (2022).

Em 2022, Molteni (Esquema 10) descreveu um procedimento para a preparação de NH-pirróis tri e tetrassubstituídos com base no rearranjo de 4-alquenil-

isoxazol-5-onas. A reação ocorre na presença de um catalisador de rutênio (II) sem a necessidade de aditivos, e os produtos são obtidos com rendimentos na faixa de 40-91%. Essa metodologia apresenta um grande avanço na síntese de pirróis, visto que uma grande diversidade de substratos de isoxazol-5-onas podem ser utilizados, o que permite acessar um grande número de derivados de pirróis (MOLTENI *et al.*, 2022).

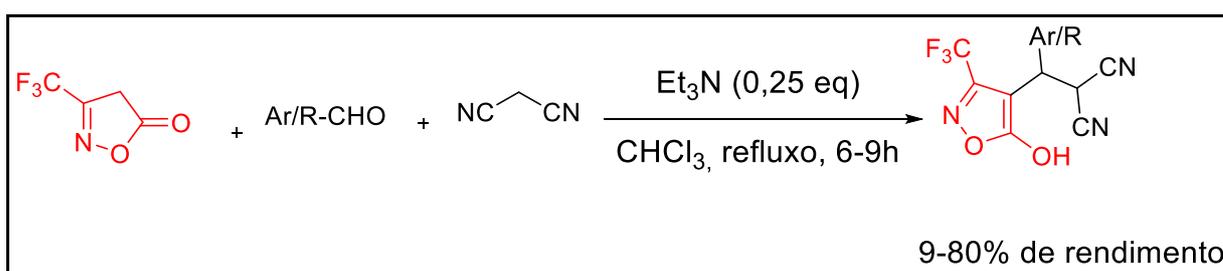
Esquema 10 - Conversão das isoxazol-5-onas em pirróis tetrassubstituídos



Fonte: Adaptado de MOLTENI *et al* (2022).

Em 2023, Zhang (Esquema 11) publicou um trabalho onde relatou uma reação *one-pot* de três componentes que fornece uma maneira simples e conveniente de sintetizar derivados de 2-((isoxazolil)(aril)metil)malononitrila trifluorometilados com rendimentos na faixa de 9-80%. Este trabalho representou o primeiro exemplo de emprego de 3-(trifluorometil)isoxazol-5-ona como um componente padrão em uma reação multicomponente. Essa metodologia é um grande avanço na síntese dessa classe de compostos, pois os produtos com a subunidade isoxazolona trifluorometilada podem ser considerados substratos eficazes para a síntese de compostos heterocíclicos biologicamente ativos (ZHANG *et al.*, 2023).

Esquema 11 - Reação multicomponente empregando 3-(trifluorometil)isoxazol-5-ona

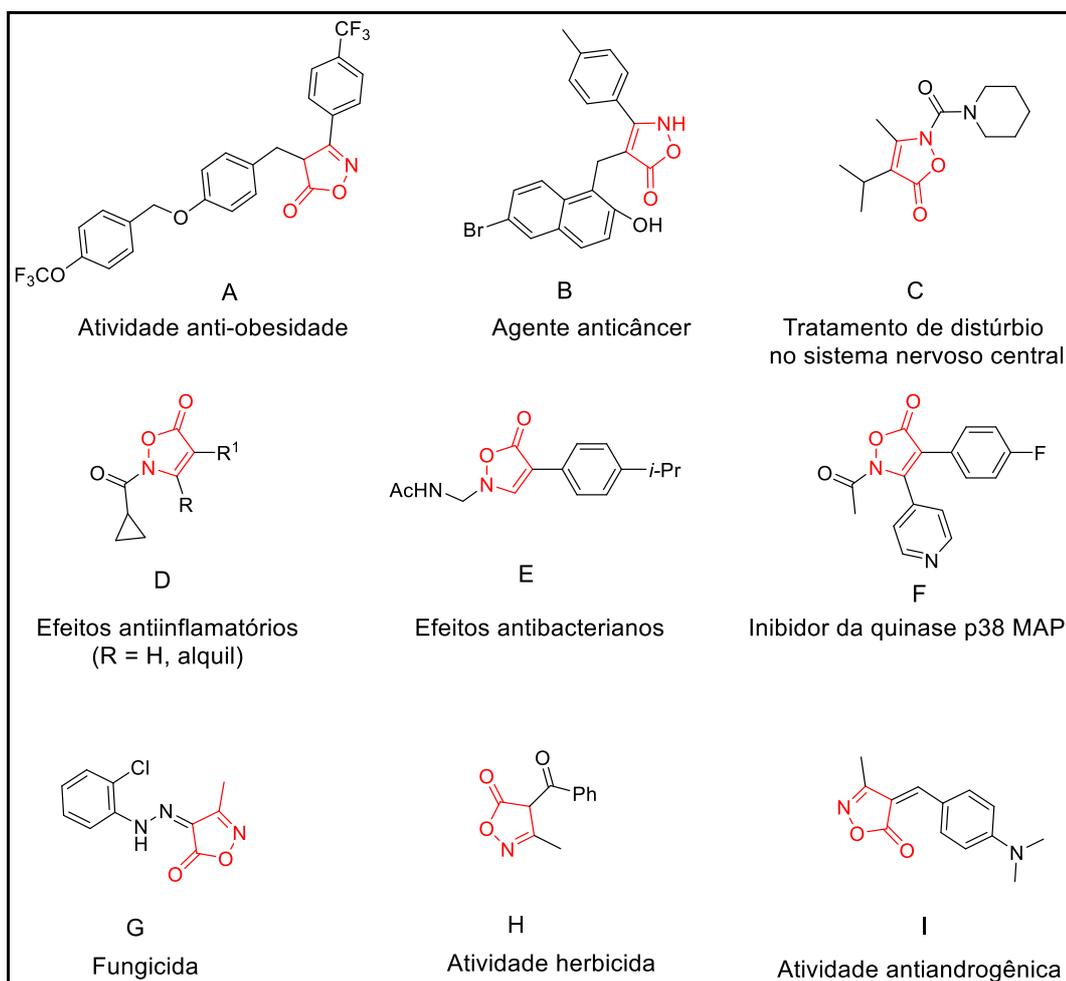


Fonte: Adaptado ZHANG *et al* (2023).

#### 1.4 PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DOS DERIVADOS DE ISOXAZOL-5-ONA

A aplicação de isoxazol-5-onas não se limita à química sintética, com uma diversidade de derivados de isoxazol-5-ona apresentando importantes propriedades biológicas (Figura 2). Por exemplo, alguns deles apresentam atividade anti-obesidade (Figura 2A), são usados como agentes anticâncer (Figura 2B), foram empregados para o tratamento da hiperatividade da bexiga, causada por distúrbios no sistema nervoso central (Figura 2C), ou serviram como inibidores de ENH (elastase de neutrófilos humanos) com efeitos anti-inflamatórios (Figura 2D). Além disso, podem apresentar efeitos antibacterianos (Figura 2E), atividade de inibição da quinase p38 MAP (proteína ativada por mitógeno) (Figura 2F) e atividade antiandrogênica (Figura 2I). Alguns derivados também encontram aplicações como agroquímicos (Figura 2G e 2H) (MACCHIA *et al.*, 2021).

Figura 2 - Exemplos de Derivados de isoxazol-5-ona biologicamente ativos



Fonte: Adaptado de MACCHIA *et al* (2021).

Logo, uma crescente demanda de derivados de isoxazol-5-ona surge, devido a versatilidade que estes compostos apresentam em suas aplicações, tornando-se desejável a criação de novas metodologias sintéticas de baixo custo e alta eficiência para suprir esse mercado.

## 1.5 ORGANOCATÁLISE

O termo “catálise” foi introduzido pela primeira vez em 1836 por Berzelius, que tentou explicar os “poderes especiais” de algumas substâncias químicas capazes de influenciar diversas decomposições e transformações químicas (SHAIKH, 2014). Um organocatalisador é uma molécula orgânica livre de metal que ativa um dos substratos pela formação de interações covalentes (por exemplo, catálise de enamina e imínio) ou não covalentes (catálise ácida de Bronsted, tioureias) (MARQUÉS-LÓPEZ *et al.*, 2010).

Um catalisador funciona interagindo com reagentes, gerando intermediários que reagem para gerar produtos. Na maioria das vezes, também proporciona um controle sutil das conversões químicas, aumentando a taxa de uma via de reação desejada, mas não as taxas de reações secundárias indesejadas (isto é, a seletividade de um processo químico) (SHAIKH, 2014). A exploração de novos catalisadores e novas transformações orgânicas de uma forma ambientalmente sustentável, tornou-se crucialmente importante para a construção de novas e úteis estruturas orgânicas a partir de materiais iniciais versáteis (MARUOKA *et al.*, 2012). Neste contexto, alinhado com princípios da química “verde”, a organocatálise permite a construção de novos catalisadores com características que busca reduzir o consumo de energia e a otimização do uso dos recursos disponíveis, visando tornar-se uma estratégia sustentável nas transformações químicas (HERNÁNDEZ; JUARISTI, 2012).

Embora transformações químicas que utilizam organocatalisadores, tenham sido documentadas esporadicamente ao longo do século XIX e XX, foi somente no final da década de 1990 que o campo da organocatálise “nasceu”, unindo-se em torno de um pequeno número de artigos que inspiraram uma explosão de pesquisas (MACMILLAN, 2008).

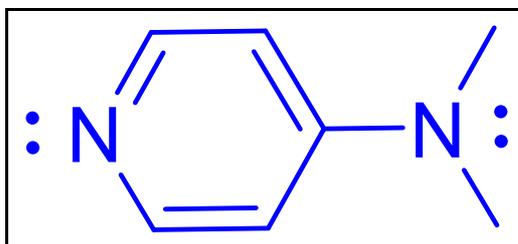
Uma vez que a organocatálise evita a utilização de metais, isto pode tornar alguns processos organocatalíticos menos perigosos. Além disso, em comparação

com metais preciosos ou de transição, os compostos orgânicos são geralmente (mas nem sempre) mais estáveis, menos dispendiosos, menos tóxicos e mais facilmente aplicados a um maior número de substratos (HERNÁNDEZ; JUARISTI, 2012). Embora os catalisadores não sejam consumidos pela reação em si, eles podem ser inibidos, desativados ou destruídos por processos secundários (SHAIKH, 2014). Alguns pesquisadores apontam como desvantagem os baixos números de rotatividade dos organocatalisadores e que isso pode limitar o uso da organocatálise para aplicações industriais. Para qualquer processo catalítico em larga escala, as considerações mais importantes são o custo e a segurança. Como os organocatalisadores são frequentemente mais baratos que os catalisadores à base de metal, os organocatalisadores podem ser usados em quantidades maiores do que os à base de metal pelo mesmo preço (MACMILLAN, 2008).

#### 1.6 4-DIMETILAMINOPIRIDINA (DMAP)

A 4-Dimetilaminopiridina (DMAP) (Figura 3), tem sido reconhecida há muito tempo como um catalisador nucleofílico excepcionalmente eficaz e amplamente aplicável para uma série de reações importantes em química orgânica (MANDAI *et al.*, 2016). Sua fórmula molecular é  $C_7H_{10}N_2$  com registro CAS N° 1122-58-3 e pertence à categoria de derivados de substituição na posição 4 da piridina (SHI *et al.*, 2007).

Figura 3 - 4-Dimetilaminopiridina (DMAP)

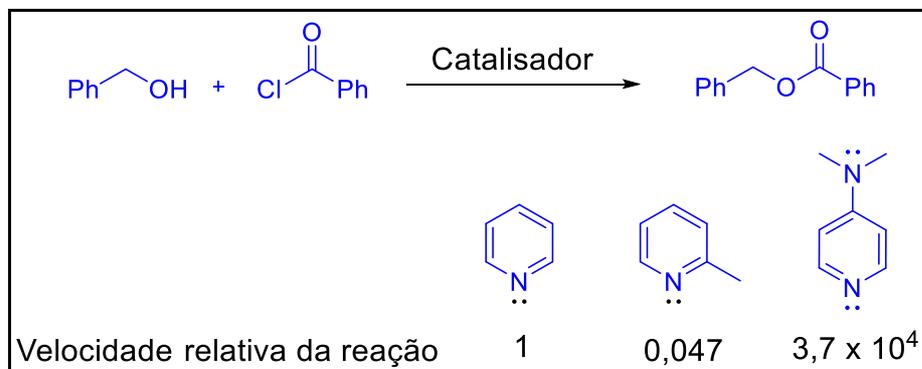


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

A sua utilidade na química orgânica foi descrita pela primeira vez em dois trabalhos pioneiros no final da década de 1960. Em 1967, Litvinenko e Kirichenko estabeleceram que a DMAP proporciona um aumento na velocidade da reação de  $3,7 \times 10^4$  vezes (versus piridina) (Esquema 12). Logo depois, Steglich e Höfle

descreveram o uso de DMAP como catalisador para a acetilação de um álcool estericamente impedido (WURZ, 2007).

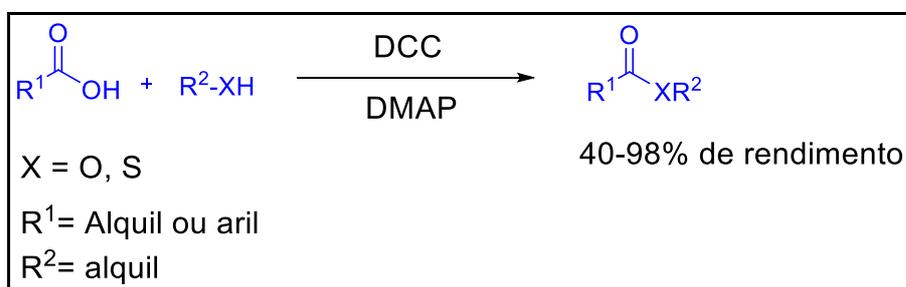
Esquema 12 - velocidade da reação comparando DMAP versus piridina



Fonte: adaptado de Wurz (2007).

Além das acilações, existem outras reações que empregam DMAP, como exemplos podemos citar a esterificação de ácidos carboxílicos (Esquema 13). A adição de 3-10 mol % de DMAP acelera a esterificação de ácidos carboxílicos ativada por *N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida (DCC) com álcoois ou tióis obtendo os produtos com rendimentos na faixa de 40-98% à temperatura ambiente. O principal ganho metodológico desse protocolo está no fato da formação de produtos secundários ser suprimida e até mesmo ésteres estericamente impedidos são formados com bons rendimentos (Neises & Steglich, 1978).

Esquema 13 - Esterificação de ácidos carboxílicos

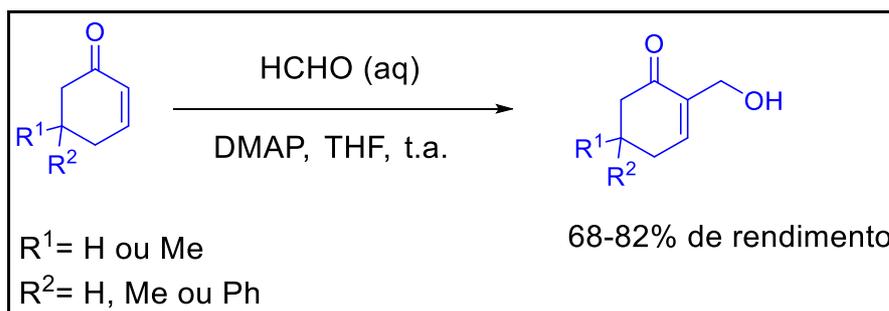


Fonte: adaptado de NEISES; STEGLICH (1978).

O DMAP como catalisador demonstrou ser de grande valor na hidrometilação de ciclohexenonas com solução aquosa formaldeído pela reação de Baylis-Hillman (Esquema 14). O procedimento é eficiente para a  $\alpha$ -hidroximetilação direta de enonas

em uma única etapa com rendimentos na faixa de 68-82%. O fato de a reação ser executada em uma única etapa representou um grande ganho metodológico, pois os métodos preexistentes exigiam duas ou mais etapas. Esta metodologia conveniente é barata e pode ser usada com sucesso em sínteses em larga escala de 2-(hidroximetil)enonas cíclicas (REZGUI *et al.*, 1998).

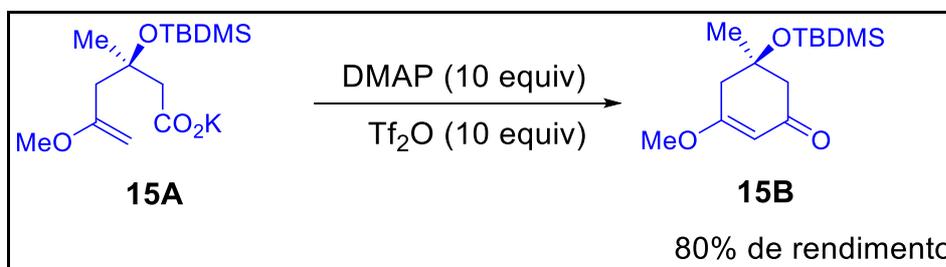
Esquema 14 - Hidrometilação de ciclohexenonas



Fonte: adaptado de REZGUI *et al* (1998).

O tratamento do composto (R)-**15A** com triflato de *N*-triflyl-4-(dimetilamino)piridínio permite o acesso as ciclohexenonas substituídas (R)-**15B** (Esquema 15). Este reagente é facilmente formado a partir de DMAP e anidrido trifílico e é usado em um excesso de 10 vezes. A ciclização alcançada, proporciona a 3-etoxiciclohexenona (R)-**15B** enantiomericamente pura com rendimento de 80%. Esse protocolo representa um grande ganho metodológico visto que o composto (R)-**15B** pode ser usado como substrato para a obtenção de derivados de antraquinonas que possuem grande aplicação biológica (MÜLLER *et al.*, 2000).

Esquema 15 – Formação de ciclohexenonas substituídas

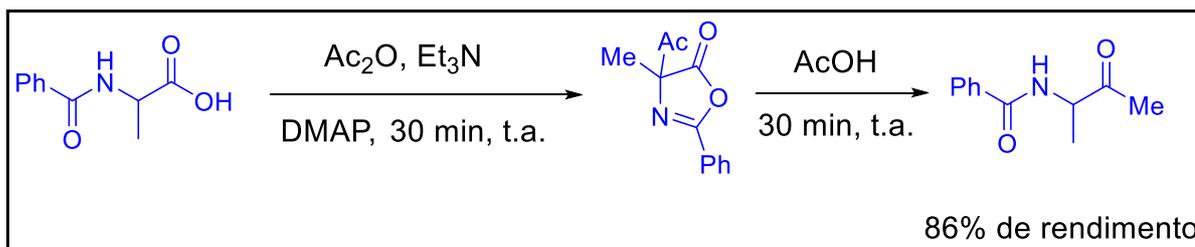


Fonte: adaptado de MÜLLER *et al* (2000).

A transformação de um  $\alpha$ -aminoácido na  $\alpha$ -acetilaminoalquilmetilcetona correspondente é conhecida como reação de Dakin-West (BUCHANAN, 1988). As

metodologias tradicionais normalmente exigem temperaturas altas e tempos de reação longos. Na presença de DMAP catalítico (Esquema 16) esta transformação pode ser realizada à temperatura ambiente ou com aquecimento suave com rendimentos de 86% (HOFLE *et al.*, 1978).

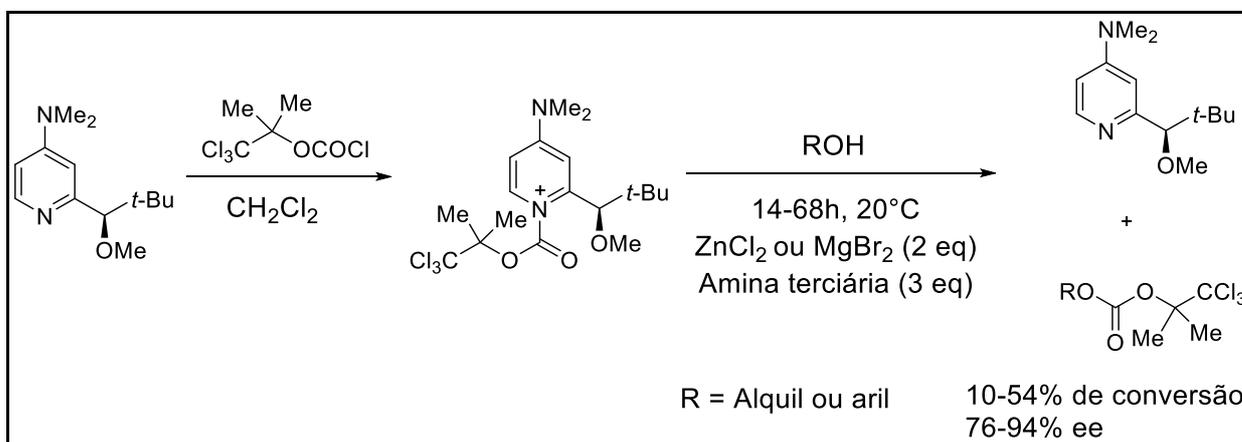
Esquema 16 - Reação de Dakin-West



Fonte: adaptado de BUCHANAN (1988).

Em função da versatilidade da DMAP, o próximo passo foi conceber uma variante quiral que conseguisse a catálise assimétrica, e o primeiro reagente derivado de DMAP quiral foi relatado por Vedejs e Chen em 1996 (M. S. XIE *et al.*, 2020). No trabalho de Vedejs e Chen (Esquema 17) foi feito o tratamento do derivado de DMAP com cloroformato disponível comercialmente, gerando o sal de piridínio correspondente, na sequência foi adicionado um álcool secundário racêmico e uma amina terciária juntamente com um ácido de Lewis ( $ZnCl_2$  ou  $MgBr_2$  anidro) iniciou uma reação lenta de transferência de acila, resultando na formação do produto com conversão na faixa de 10-54% e excesso enantiomérico na faixa de 76-94% ee (VEDEJS; CHEN, 1996).

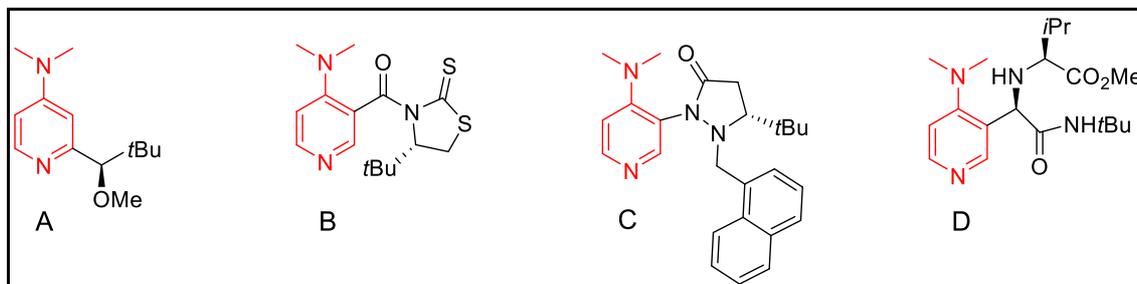
Esquema 17 - Acilação mediada por um derivado quiral de (dimetilamino)piridina



Fonte: adaptado de VEDEJS; CHEN (1996).

O sucesso obtido por Vedejs e posteriormente por outros pesquisadores desencadeou o desenvolvimento de vários derivados quirais de DMAP (Figura 4) para reações assimétricas (M. XIE *et al.*, 2019).

Figura 4 – Exemplos de derivados quirais de DMAP

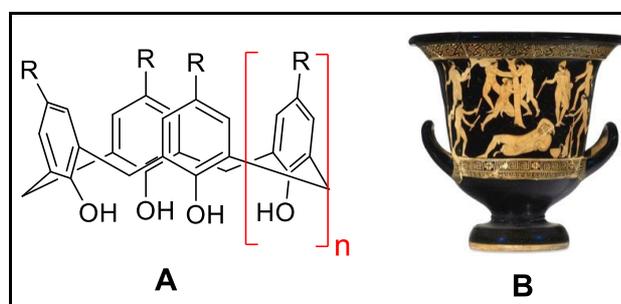


Fonte: adaptado de XIE *et al* (2020).

## 1.7 CALIXARENOS

Os Calix[*n*]arenos são compostos macrocíclicos de unidades fenólicas ligadas por grupos metileno nas posições 2,6, com bordas superiores e inferiores definidas e um anel central (PALERMO *et al.*, 2016). Esse nome foi dado por Gutsche na década de 1970 (Gr. calix significa vaso ou cálice e areno indicando a presença de resíduos de arila na matriz macrocíclica) (SIMÕES *et al.*, 2012). O “*n*” em calix[*n*]arenos refere-se ao número de unidades que se repetem no anel, por exemplo um calix[4]areno tem 4 unidades no anel e um calix[6]areno tem 6 (Figura 5).

Figura 5 - Semelhança entre a forma de uma molécula genérica de cálix[*n*]areno e o vaso grego calyx-krater



Fonte: Adaptado de PEREIRA *et al* (2019).

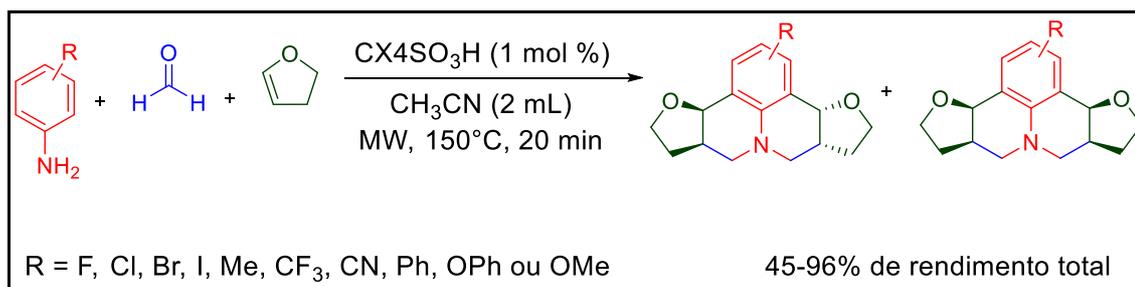
Os derivados do calixareno podem atuar como hospedeiros para uma variedade de espécies hóspedes menores (TAN; MOCERINO, 2016). Complexos de

inclusão hospedeiro/hóspede podem ser definidos como supramoléculas constituídas por duas ou mais espécies distintas que são capazes de se automontar por interações não covalentes sem que nenhuma delas perca sua identidade química (REIS *et al.*, 2018). Isto ocorre porque os calixarenos são moléculas relativamente grandes em forma de cálice. A borda mais larga de uma molécula de calixareno pode ser funcionalizada de forma seletiva e variada para permitir que a cavidade de calixareno se envolva em uma série de interações de ligação com moléculas hóspedes menores. Esta gama de interações pode ser ajustada para ser carregada ou neutra, e pode levar a que a cavidade seja seletiva para um tipo particular de molécula hóspede, dependendo da configuração e do tipo de grupos funcionais na borda mais larga (TAN; MOCERINO, 2016).

A aplicação de calix[*n*]arenos como organocatalisadores em transformações orgânicas tornou-se muito popular devido às suas características não corrosivas, baixa toxicidade, boa estabilidade térmica e química, reciclabilidade e baixa volatilidade (PEREIRA *et al.*, 2019).

Dentre um grande número de moléculas de calix[*n*]areno existentes, o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX4SO<sub>3</sub>H) vem demonstrando ser um eficiente organocatalisador como por exemplo na reação de Povarov para a síntese de derivados de julolidina (Esquema 18). Nessa transformação dois diastereômeros, *cis* e ( $\pm$ )-*trans*, foram obtidos a partir da formação de quatro novas ligações C–C e duas ligações C–N em uma transformação gradual one-pot com rendimento total de até 96%. Os resultados indicam claramente que este método é superior aos métodos relatados anteriormente no que diz respeito à ecologia, onde podemos destacar a menor carga de catalisador, maior rendimento, menor tempo de reação e melhor reciclabilidade do catalisador (ABRANCHES *et al.*, 2018).

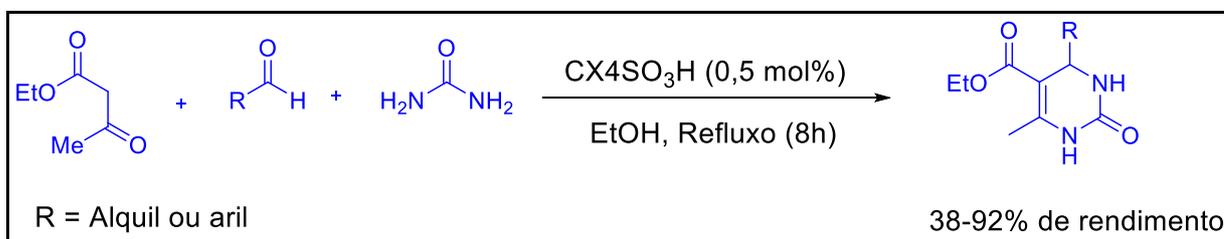
Esquema 18 - Reação de Povarov para a síntese de derivados de julolidina



Fonte: Adaptado de ABRANCHES *et al* (2018).

A síntese de 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (Esquema 19) através de reações de Biginelli com rendimentos na faixa de 38-92%. Onde uma ampla variedade de aldeídos aromáticos pode ser empregada. Esse protocolo é mais ecologicamente amigável do que os protocolos que utilizam catalisador à base de metal. Isto também é, por sua vez, muito atrativo para a obtenção segura de 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-onas/-tionas de interesse farmacológico. Outro ponto relevante é que a eficiência do catalisador não é comprometida após seu uso sucessivo em 5 reações (DA SILVA *et al.*, 2011).

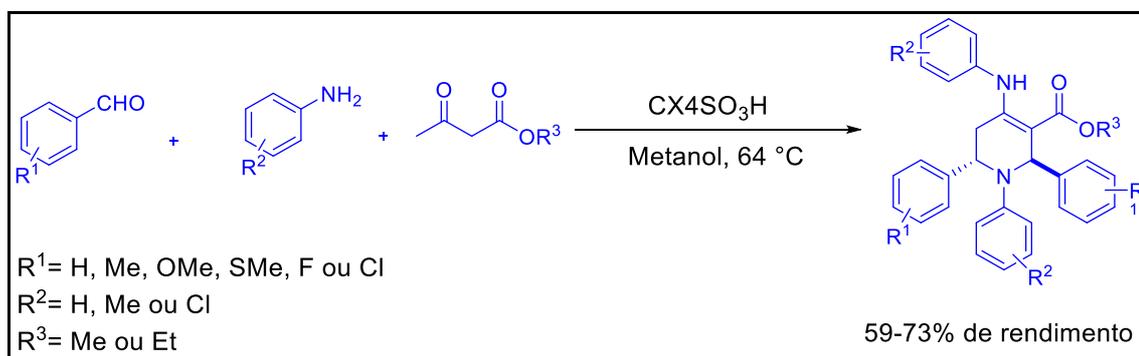
Esquema 19 - Síntese de 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas através de reações de Biginelli



Fonte: Adaptado de DA SILVA *et al* (2011).

A síntese de derivados de piperidinas (Esquema 20) densamente funcionalizadas por procedimento multicomponente *one-pot*, através de uma combinação de β-cetoésteres, aldeídos aromáticos e várias aminas. A reação foi realizada em metanol em refluxo e os produtos foram obtidos com rendimentos na faixa de 59-73%. As características relevantes desta metodologia são os bons rendimentos, condições de reação suaves, economia de átomos, melhor relação custo benefício quando comparada a outras metodologias e os catalisadores são utilizados e reciclados sem redução apreciável da atividade catalítica (PALERMO *et al.*, 2016).

Esquema 20 - Síntese de derivados de piperidinas por procedimento multicomponente one-pot

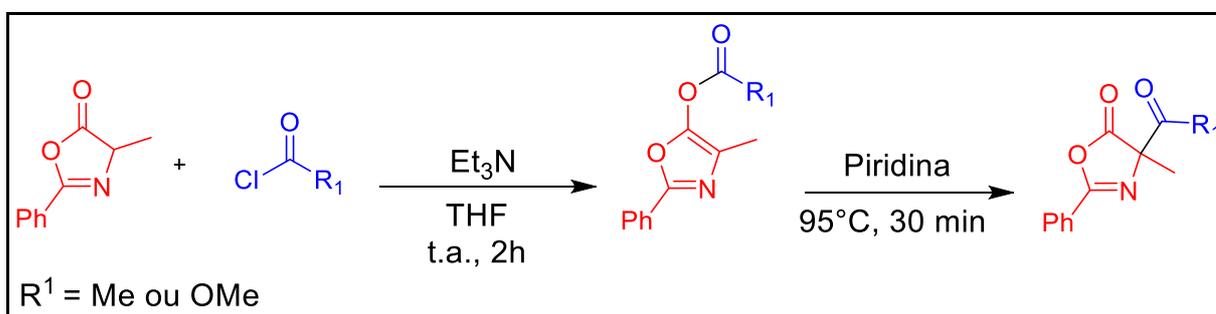


Fonte: Adaptado de PALERMO *et al* (2016).

### 1.8 REARRANJO DE STEGLICH

O rearranjo de Steglich relatado pela primeira vez em 1968 é uma ferramenta poderosa para formação de um novo estereocentro quaternário (Esquema 21). O protocolo apresentado consiste em duas etapas na primeira ocorre a acilação das oxazolonas com cloretos de acila formando 5-carboniloxazóis que em uma segunda etapa são convertidos na presença de piridina em oxazolonas 4-aciladas com rendimento de até 80% (STEGlich; HOFLE, 1968). Esse protocolo apresenta um grande ganho metodológico, pois é uma forma relativamente simples de formar um estereocentro quaternário.

Esquema 21 - Acilação de oxazolona e rearranjo de Steglich

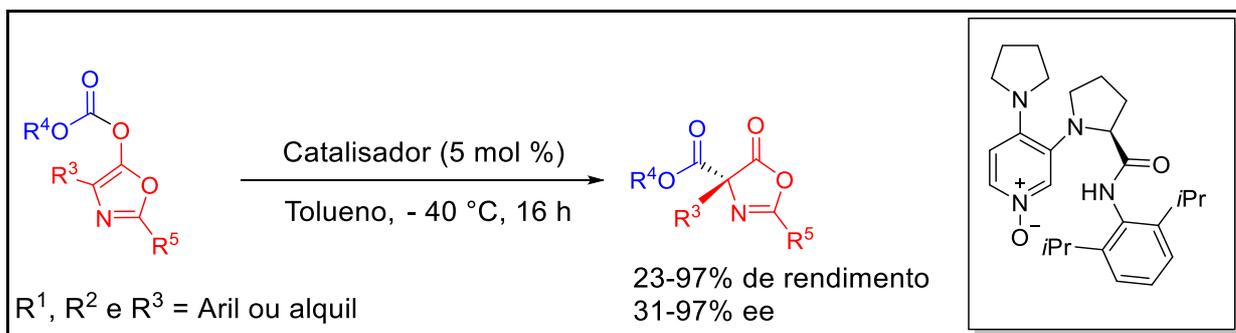


Fonte: Adaptado de STEGLICH e HOFLE (1968).

Desde a sua publicação, o rearranjo de Steglich vem sendo utilizado em muitos trabalhos convertendo oxazolonas O-aciladas em seus isômeros C-acilados utilizando catalisadores derivados de DMAP, como exemplo podemos citar o trabalho

reportado por Xie em 2019 onde um DMAP-*N*-óxido quiral, apresentando um  $\alpha$ -aminoácido como fonte quiral, foi utilizado como um catalisador de transferência de acila. Uma série de oxazolonas O-aciladas foram utilizadas como substratos, dando às oxazolonas C-aciladas possuindo um estereocentro quaternário com rendimentos de até 97% e enantiosseletividades na faixa de 31-97% ee. Comparando com nitrogênio piridínico comumente usado, foi observado que os DMAP-*N*-óxidos quirais, nos quais o oxigênio é agora o sítio nucleofílico, são catalisadores eficientes de transferência de acila produzindo maiores excessos enantioméricos. Esse trabalho pode abrir a porta para novas possibilidades no desenvolvimento de DMAP- *N*-óxidos quirais para reações de transferência de acila assimétricas (XIE *et al.*, 2019).

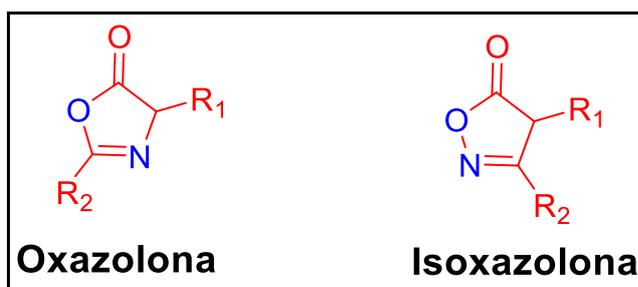
Esquema 22 - Rearranjo de Steglich assimétrico catalisado por DMAP-*N*-óxido quiral



Fonte: Adaptado de XIE et al (2019).

As isoxazolonas são isômeros constitucionais das oxazolonas (Figura 6), e possuem grande potencial para serem utilizadas como substrato em reações de rearranjo de Steglich, formando assim novas ligações carbono-carbono e carbono-nitrogênio.

Figura 6 - Estrutura da oxazolona e da isoxazolona



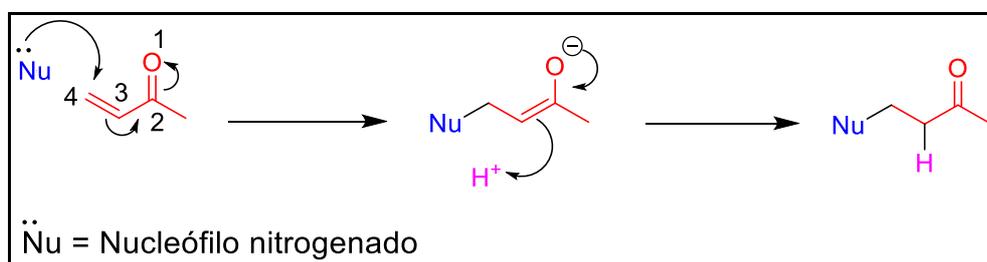
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Porém condições para que esses produtos sejam obtidos ainda precisam ser estudadas visto que apesar de possuírem semelhanças estruturais, a mudança na posição do nitrogênio dentro do heterociclo implica em mudanças importantes na reatividade.

### 1.9 REAÇÃO DE AZA-MICHAEL

A reação de aza-Michael (Esquema 23) é uma reação entre um doador de Michael contendo um nitrogênio nucleofílico e um aceptor de Michael que em muitos casos é um composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, criando uma ligação carbono-nitrogênio no aceptor, produzindo assim um aduto de Michael (BOSICA; ABDILLA, 2016; PEYRTON; AVÉROUS, 2021). Atualmente, o desenvolvimento de métodos sintéticos para a formação de ligações carbono-nitrogênio é uma das áreas mais importantes da síntese orgânica (BARIWAL; EYCKEN, 2013; LI *et al.*, 2014). A presença generalizada de ligações C-N inclui não apenas produtos naturais e outros compostos cruciais para a vida (por exemplo, aminoácidos, bases nitrogenadas e uréia), mas também uma variedade de medicamentos e derivados bioativos (HERAVI; ZADSIRJAN, 2020; KERRU *et al.*, 2020). Neste contexto, a reação de aza-Michael aparece como uma das abordagens mais relevantes e eficientes para a preparação de compostos contendo nitrogênio, com vários protocolos catalíticos sendo descritos nas últimas décadas (SONG; DU, 2021).

Esquema 23 - Reação aza-Michael em um composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado

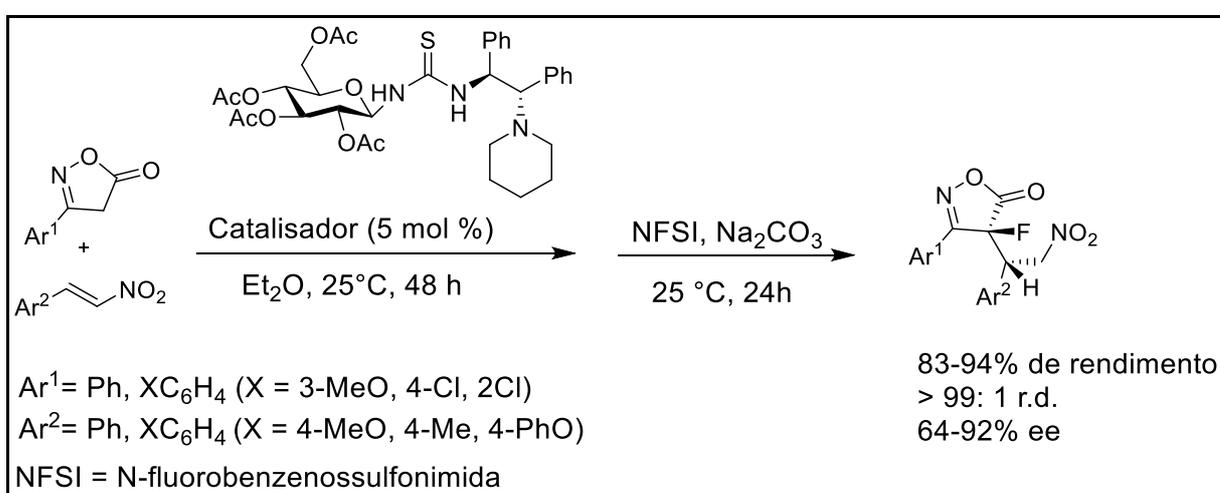


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Devido à sua versatilidade sintética, a isoxazol-5-ona surge como um importante heterociclo, permitindo a preparação de moléculas complexas. Curiosamente, embora 4-arilideno isoxazol-5-onas tenham sido amplamente descritos como aceptores de Michael (MACCHIA *et al.*, 2020), o uso de outras isoxazol-5-onas

4-substituídas como doadores de Michael ainda é escasso (MACCHIA *et al.*, 2021). Além disso, a maioria dos precedentes envolve a reatividade no carbono na posição 4 do heterociclo. Por exemplo, Meng e colaboradores descreveram uma metodologia envolvendo a adição conjugada de isoxazolonas a nitro-olefinas, usando um catalisador bifuncional de amino-tioureia terciária quiral (Esquema 24), obtendo-se uma série de isoxazol-5-onas quirais contendo um estereocentro não hidrogenado, substituído por flúor (MENG *et al.*, 2013).

Esquema 24 - Exemplo de reação envolvendo a posição 4 da isoxazol-5-ona



Fonte: Adaptado de MENG *et al* (2013).

Na primeira parte deste trabalho, desenvolvemos uma metodologia altamente regioseletiva através do rearranjo Steglich, para acessar isoxazolonas N-aciladas e C-aciladas inéditas. Na segunda parte foi descrito um protocolo catalítico robusto para a adição do tipo aza-Michael entre isoxazol-5-onas e enonas conjugadas, permitindo a formação dos produtos aza-Michael desejados.

## 2 SÍNTESE DOS SUBSTRATOS ISOXAZOL-5-ONAS

Antes de iniciar nossos estudos sobre rearranjo Steglich e adição do tipo aza-Michael, sintetizamos os substratos de isoxazol-5-onas.

### 2.1 OBJETIVOS

Realizar uma série de etapas, que permitam a síntese dos diferentes substratos com rendimentos satisfatórios.

#### 2.1.1 Objetivo geral

Sintetizar diferentes isoxazol-5-onas utilizando protocolos descritos na literatura, totalizando três etapas, sendo compostas por uma ciclização intramolecular do composto  $\beta$ -cetoéster, uma reação de Knoevenagel utilizando aldeídos diversos e uma redução regiosseletiva com  $\text{NaBH}_4$ .

#### 2.1.2 Objetivos específicos

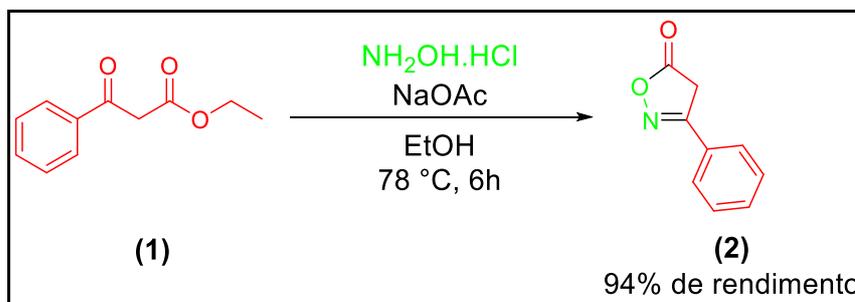
Os objetivos específicos consistem nas seguintes etapas:

- a) realizar a ciclização intramolecular do composto  $\beta$ -cetoéster (3-oxo-3-fenilpropanoato de etila);
- b) modificar a isoxazol-5-ona obtida na etapa anterior através de reações de Knoevenagel utilizando aldeídos diversos;
- c) realizar reduções regiosseletivas com  $\text{NaBH}_4$ , obtendo-se assim os substratos desejados;
- d) caracterizar os compostos obtidos por meio da Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e Espectroscopia na Região do infravermelho (IV).

## 2.2 RESULTADOS E DISCUSSÕES

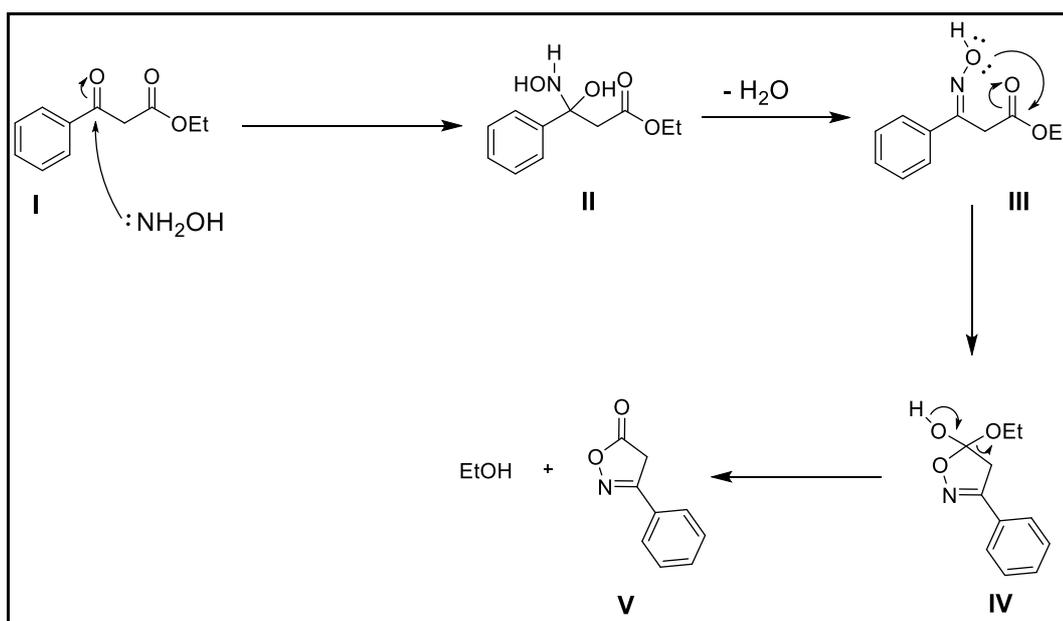
A isoxazol-5-ona **2** (Esquema 25) foi sintetizada com rendimento de 94% utilizando uma metodologia clássica já descrita na literatura, empregando cloridrato de hidroxilamina e um  $\beta$ -cetoéster (3-oxo-3-fenilpropanoato de etila) (JURBERG, 2017). A isoxazolona desejada é formada após uma ciclização intramolecular. O mecanismo ocorre seguindo as seguintes etapas (Esquema 26), uma adição à carbonila pelo ataque nucleofílico da hidroxilamina (etapa I), desidratação do aduto, formando a oxima (etapa II), ataque nucleofílico intramolecular (etapa III), eliminação do etanol (etapa IV), formação da isoxazolona (etapa V).

Esquema 25 - Ciclização intramolecular do composto  $\beta$ -cetoéster



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Esquema 26 – Proposta de mecanismo de ciclização intramolecular

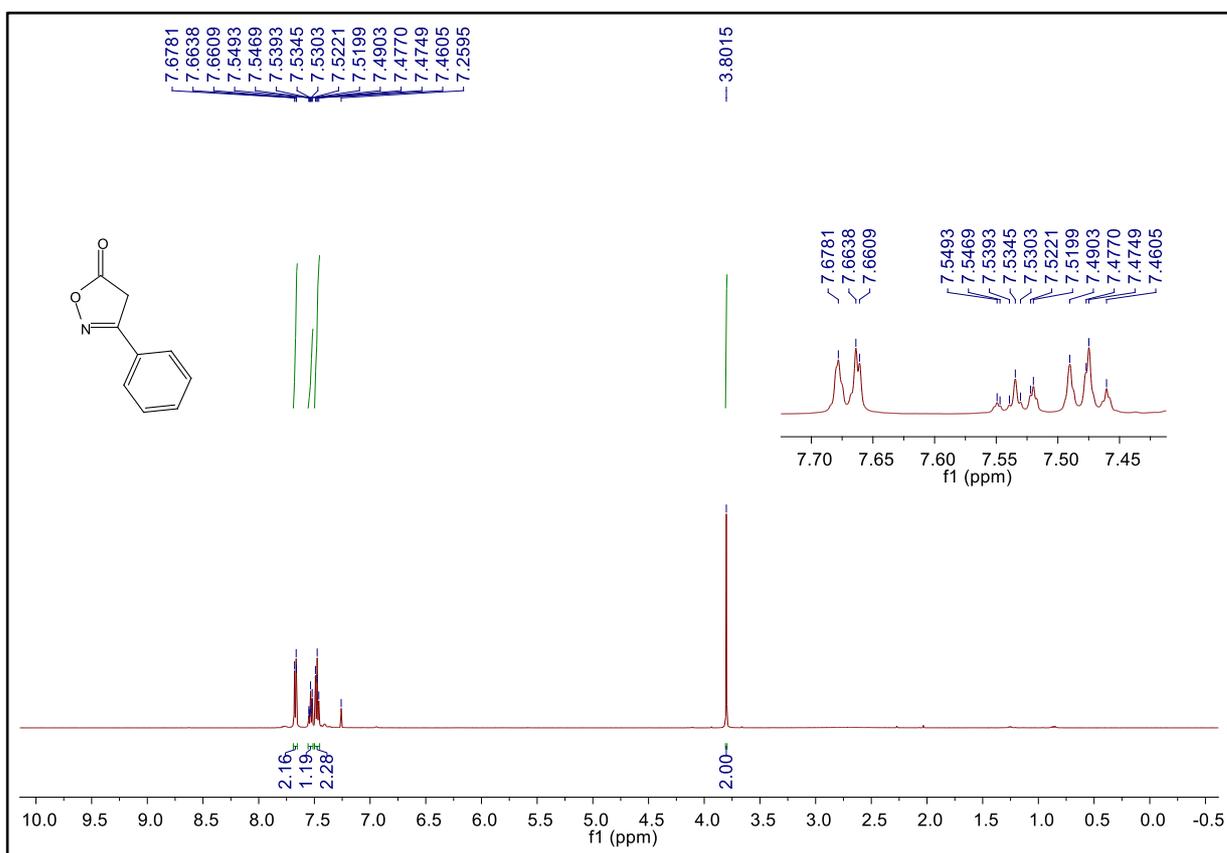


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

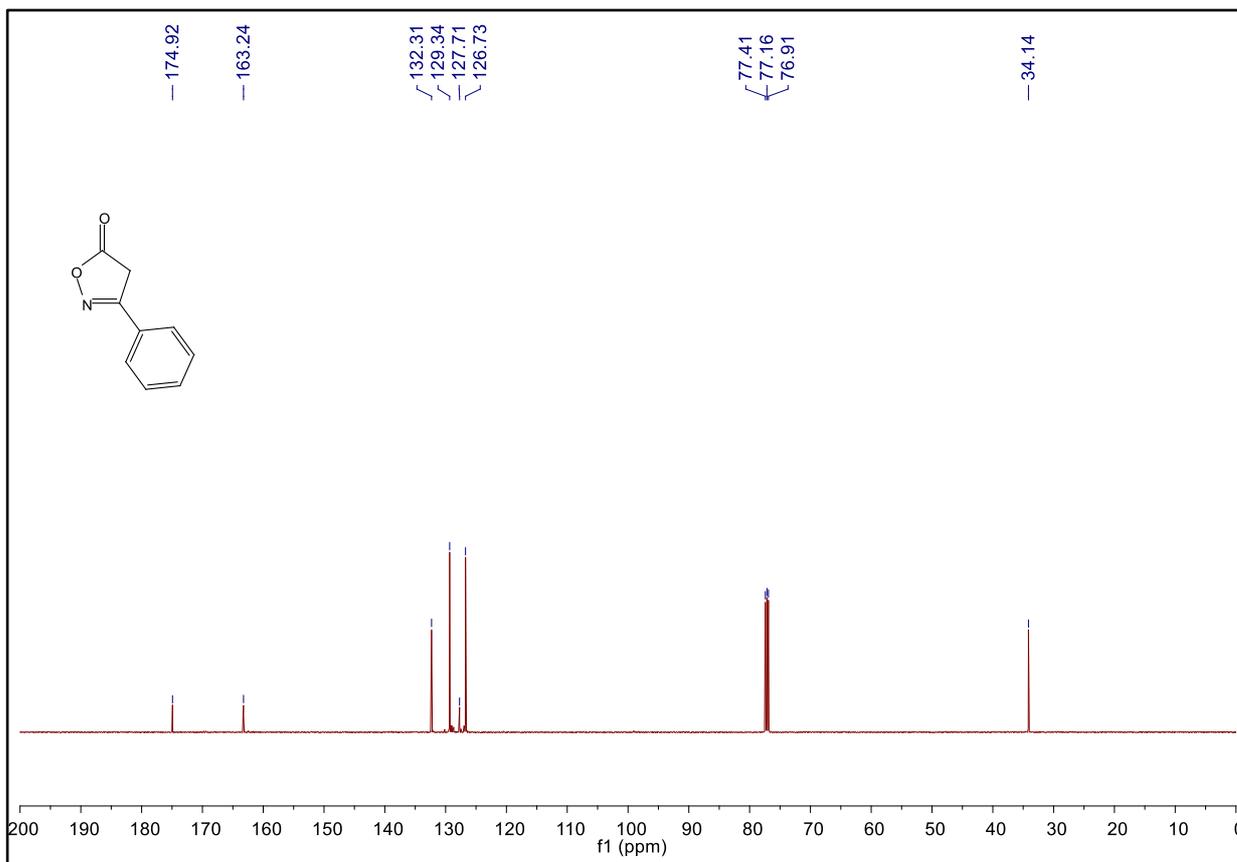
Através da análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2** (Figura 7), podemos observar em 3,80 ppm um simpleto referente aos dois hidrogênios  $\alpha$ -carbonila e entre 7,68-7,46 ppm podemos observar os sinais referentes aos hidrogênios do grupo fenil localizado na posição 3 do anel.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 8) é possível observar um sinal referente ao carbono da carbonila em 174,9 ppm e um sinal referente ao carbono ligado ao nitrogênio em 163,2 ppm. Em 132,3-126,7 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos do grupo fenil e em 34,1 ppm o sinal de absorção referente ao carbono alifático.

Figura 7 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



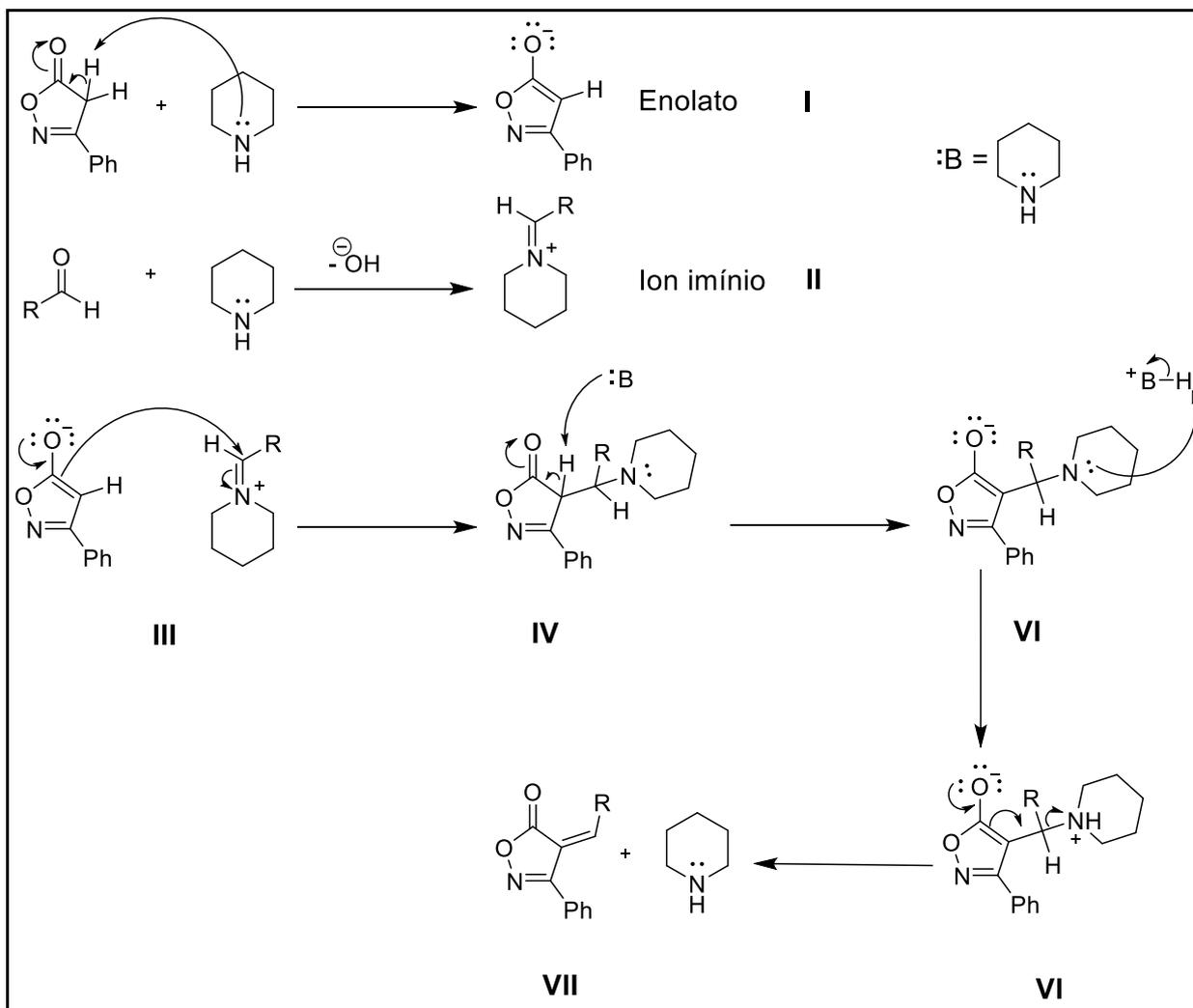
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 8 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **2** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

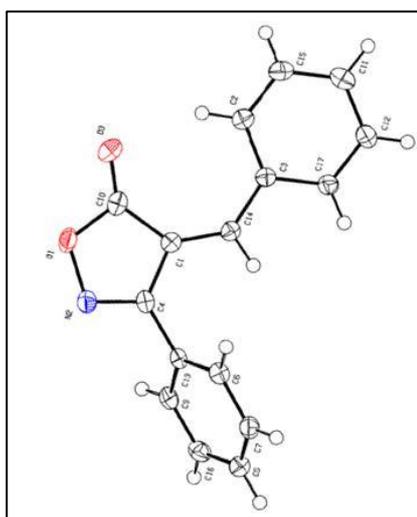
Na sequência, foi realizada uma etapa de condensação aldólica desse heterociclo com diferentes aldeídos seguindo protocolos já descritos na literatura (JURBERG, 2017; ABLAJAN; XIAMUXI, 2011). O mecanismo consiste nas seguintes etapas (Esquema 27), desprotonação da isoxazolona pela piperidina, formando o enolato (etapa I), formação do íon imínio com a adição de piperidina na carbonila do aldeído, seguido de uma eliminação de uma hidroxila (etapa II), ataque nucleofílico do enolato ao íon imínio (etapa III), desprotonação do aduto, formando um novo enolato (etapa IV), protonação da fração da piperidina (etapa V), eliminação (etapa VI), obtenção do produto final (etapa VII). Essa reação resulta na formação exclusiva da olefina com isomeria *Z* (Figura 9). A alta seletividade *Z* é provavelmente porque o isômero *E* é desestabilizado devido à repulsão estérica entre os grupos fenil (NAKAMURA *et al.*, 2010).

Esquema 27 - Proposta de mecanismo de condensação aldólica



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

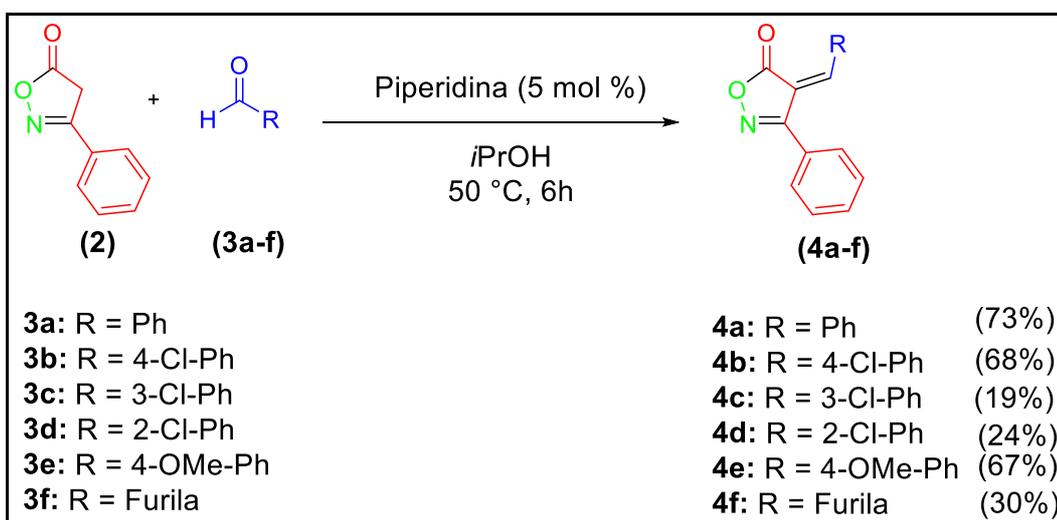
Figura 9 - Estrutura cristalográfica de raios X do composto 4a



Fonte: NAKAMURA *et al* (2010).

Os compostos **4a-f** (Esquema 28) foram formados com rendimentos entre 19 e 73%. O composto **4a**, com o grupo fenila, foi obtido com 73% de rendimento. Quando comparamos os rendimentos dos compostos com grupos arila, observamos os melhores resultados quando o substituinte está na posição 4 do anel aromático compostos **4b** e **4e**, com rendimentos de 68% e 67% respectivamente. Já os compostos com substituintes na posição 2 e 3 do anel aromático **4c** e **4d** apresentaram rendimentos de 19% e 24%, respectivamente. Podemos atribuir essa diferença principalmente a maior repulsão estérica causada pela presença de grupos nessas posições, utilizando a mesma metodologia também foi possível obter o produto com o grupo furila com 30% de rendimento.

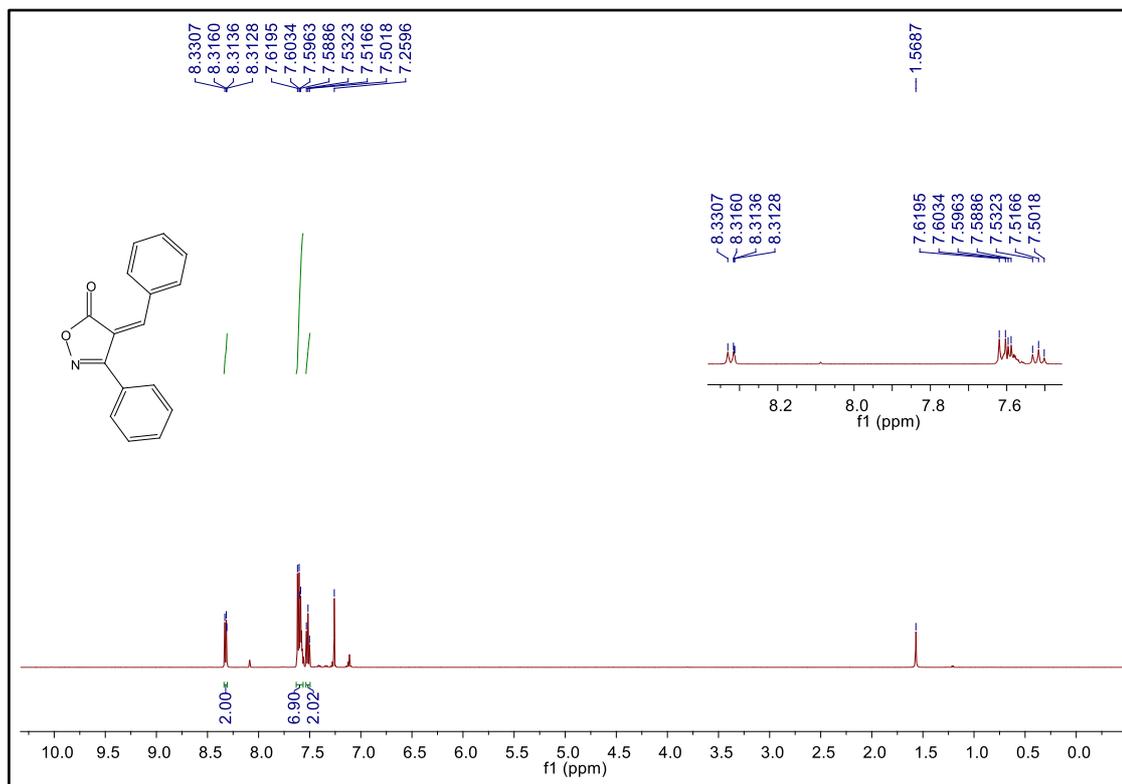
Esquema 28 - Condensação aldólica



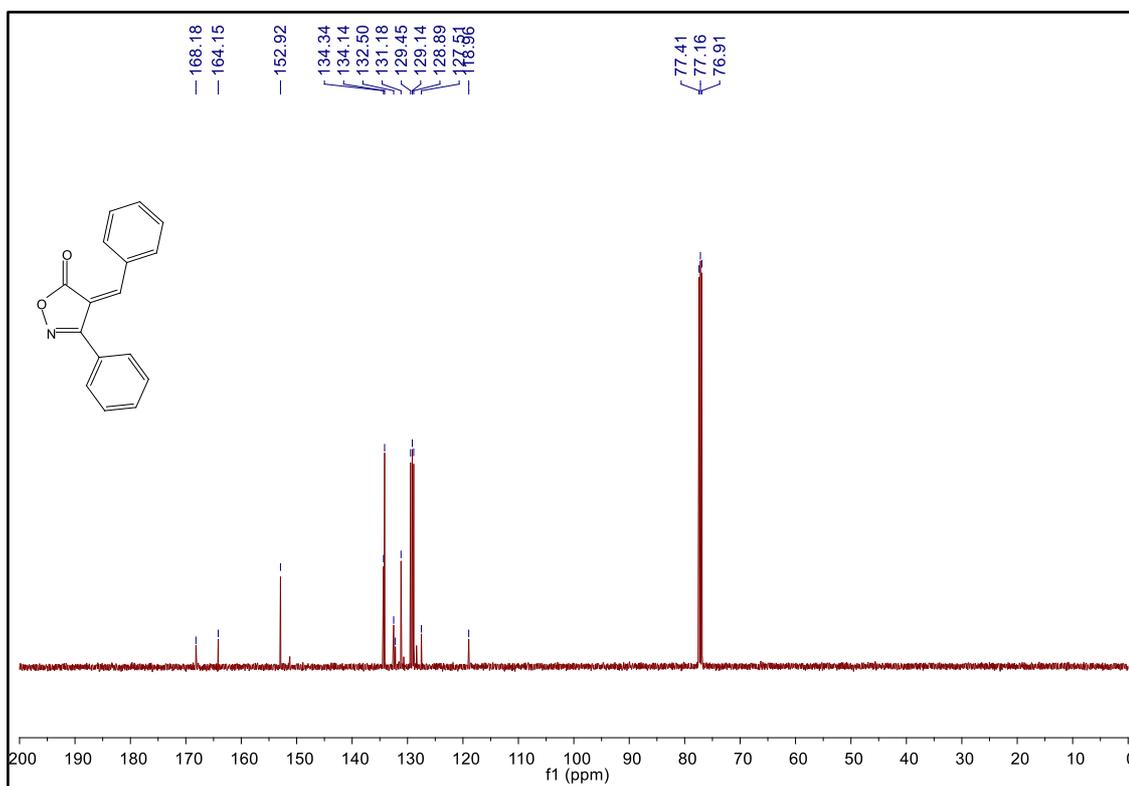
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Através da análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4a** (Figura 10), observa-se o desaparecimento do simpleto em 3,80 ppm referente aos dois hidrogênios  $\alpha$ -carbonila do composto **2** e o aparecimento de um sinal referente a (1H) olefínico na região entre 7,62 - 7,59 ppm.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 11) é possível observar um sinal referente ao carbono da carbonila em 168,18 ppm e um sinal referente ao carbono ligado ao nitrogênio em 164,1 ppm. Em 152,9 ppm tem-se o carbono olefínico da subunidade acíclica da molécula e entre 134,3-127,5 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos dos grupos fenila.

Figura 10 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4a** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

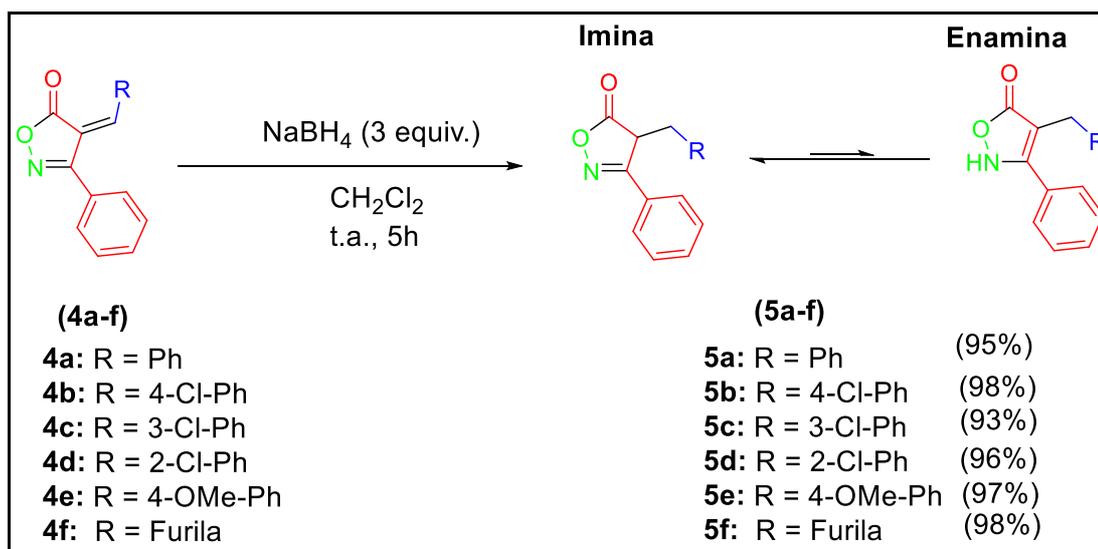
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 11 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **4a** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

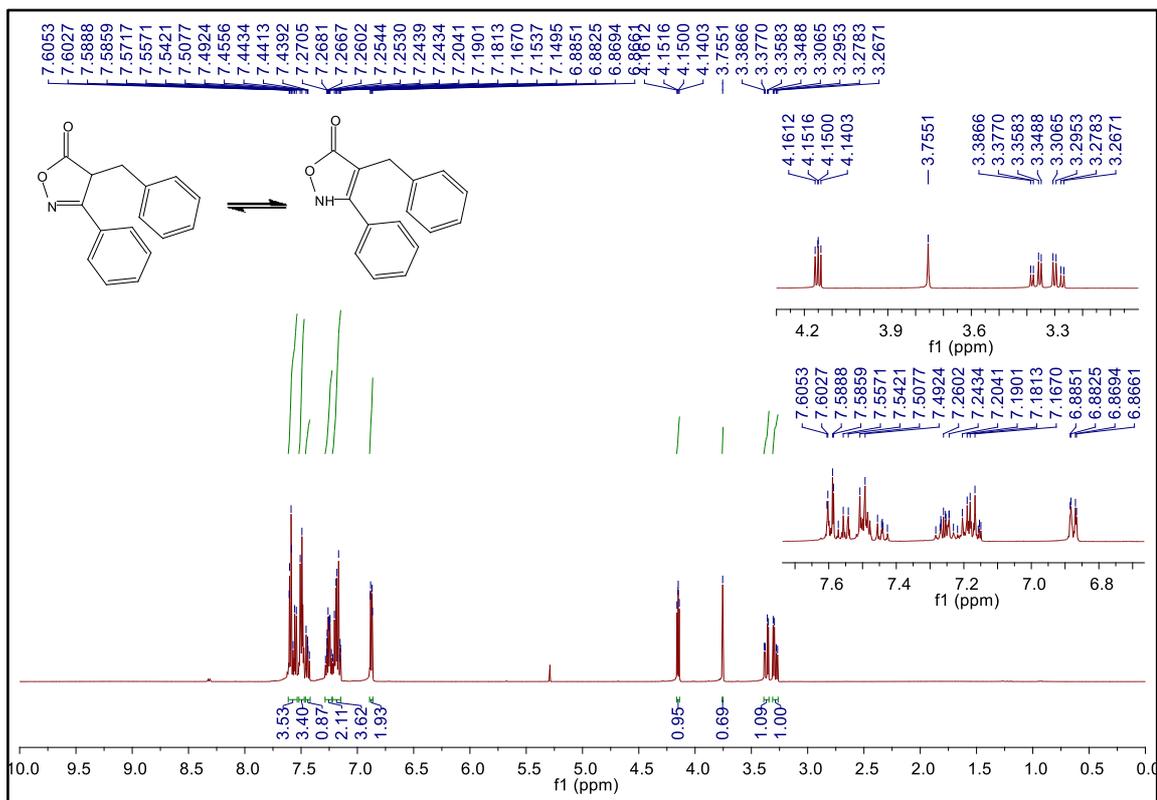
Na sequência foi feita uma redução da olefina dos compostos **4a-f** empregando borohidreto de sódio (Esquema 29). Essa reação levou aos produtos desejados **5a-f** em rendimentos de até 98% e como uma mistura de dois tautômeros (dos tipos, imina e enamina).

Esquema 29 – Redução regioseletiva

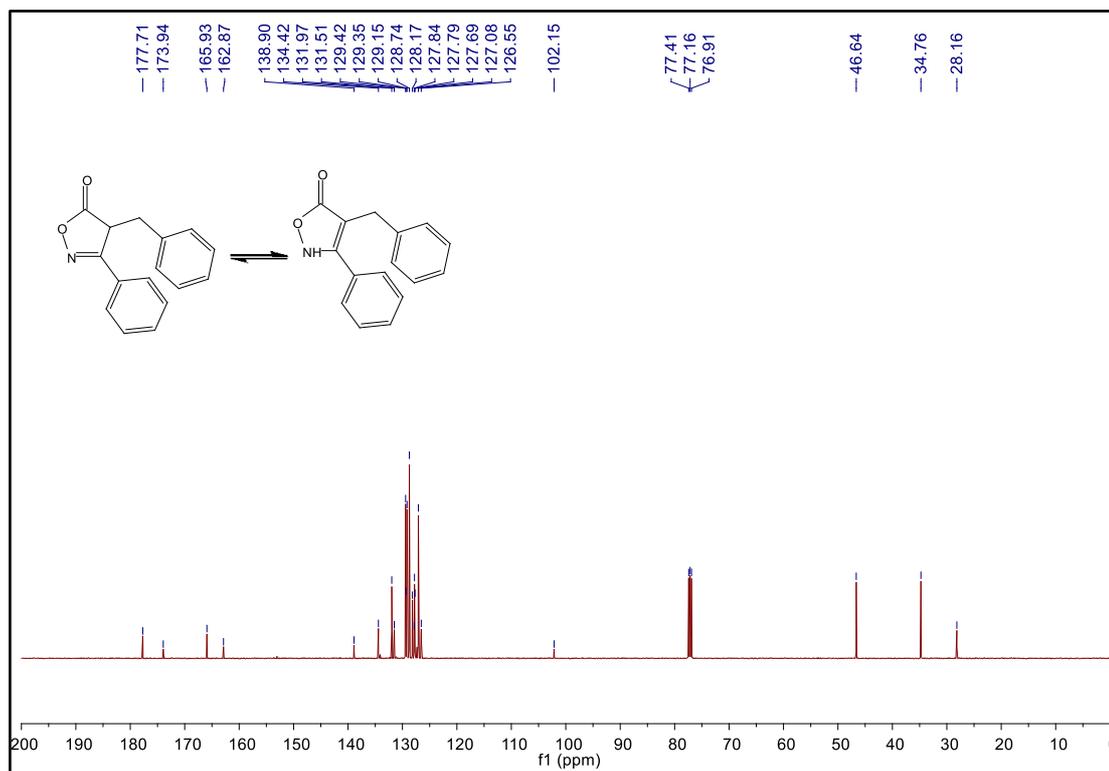


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Através da análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5a** (Figura 12), observam-se sinais de absorção duplicados tanto na região aromática quanto na região alifática evidenciando a formação dos tautômeros. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 13), de forma análoga, também se observam os sinais duplicados onde pode-se destacar em 177,7 e 173,9 ppm os sinais referentes aos carbonos carbonílicos dos dois tautômeros, em 165,9 e 162,9 ppm observam-se os sinais dos carbonos ligados ao nitrogênio dos dois tautômeros e em 102,1 ppm o sinal referente ao carbono  $\alpha$ -carbonila do tautômero enamina.

Figura 12 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5a** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 13 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **5a** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

### 3 VERIFICAÇÃO EXPERIMENTAL DO CONTROLE DA REGIOQUÍMICA DO REARRANJO DE STEGLICH EM ISOXAZOLONAS.

Nessa parte do trabalho, apresentaremos o desenvolvimento de uma metodologia altamente regioseletiva através do rearranjo Steglich.

#### 3.1 OBJETIVOS

Racionalizar formas de acessar isoxazolonas *N*-substituídas e *C*-substituídas inéditas em rendimentos de moderados a bons.

##### 3.1.1 Objetivo geral

Fazer a verificação experimental do controle da regioquímica, guiado por resultados obtidos através de cálculos teóricos. Converter as isoxazolonas utilizando o rearranjo de steglich em seus isômeros *C*-acilados e *N*-acilados formando assim novas ligações carbono-carbono e carbono-nitrogênio.

##### 3.1.2 Objetivos específicos

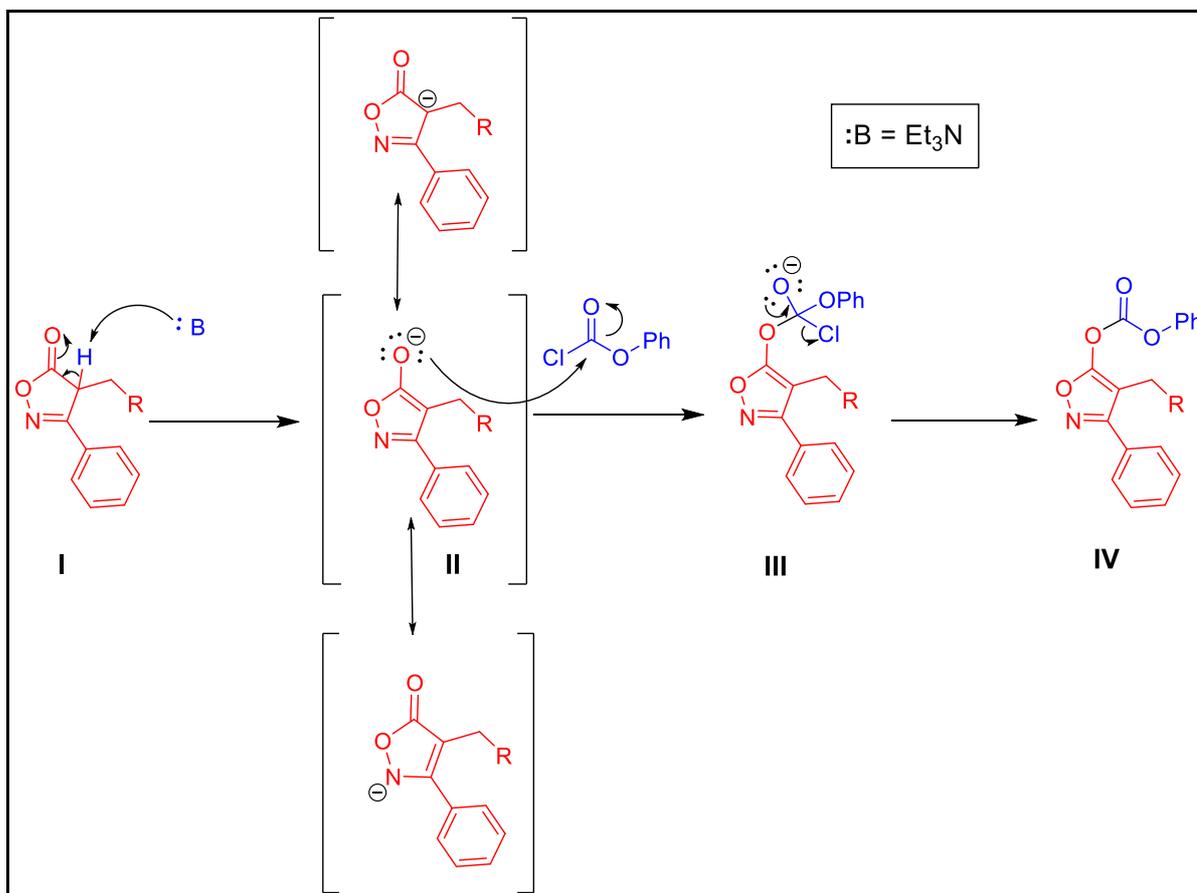
Os objetivos específicos consistem nas seguintes etapas:

- a) sintetizar derivados *O*-substituídos para a posterior conversão em isoxazolonas *C*-aciladas e *N*-aciladas através do rearranjo de Steglich;
- b) verificar experimentalmente a veracidade dos resultados teóricos obtidos sobre o controle da regioseletividade do rearranjo de Steglich em isoxazolonas;
- c) realizar um escopo, demonstrando a generalidade das condições otimizadas;
- d) caracterizar os compostos obtidos por meio da Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e Espectroscopia na Região do infravermelho (IV).

### 3.2 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os estudos foram iniciados com a preparação dos carbonatos de isoxazolonas. O mecanismo consiste nas seguintes etapas (Esquema 30), primeiro ocorre a desprotonação da isoxazolona pela base (etapa I), o contribuinte de ressonância termodinamicamente mais estável devido a aromaticidade e a densidade eletrônica está concentrada no oxigênio que é o átomo mais eletronegativo da estrutura realiza um ataque nucleofílico a carbonila do cloroformato de fenila (etapa II), ocorre a eliminação de cloreto (etapa III) e finalmente a formação do carbonato de isoxazolona (etapa IV).

Esquema 30 - Proposta de mecanismo de síntese do carbonato de isoxazolona

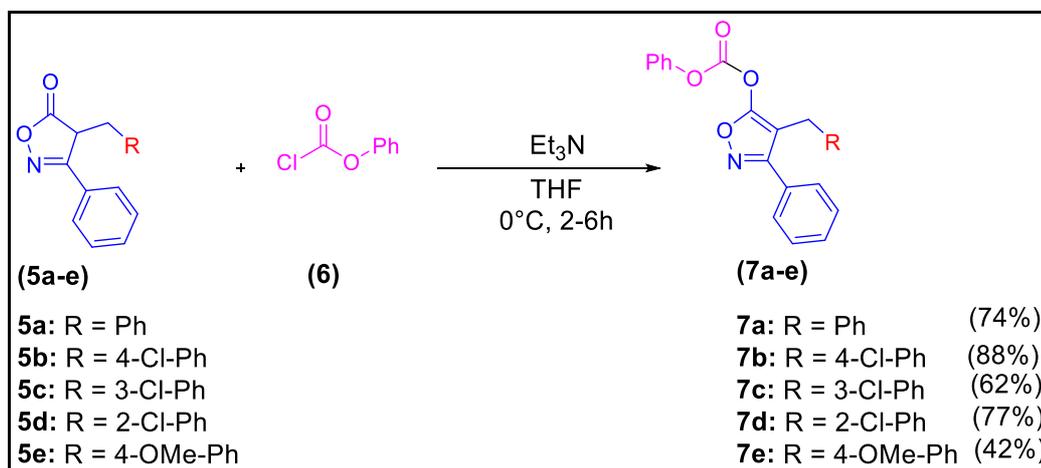


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Os carbonatos de isoxazolonas **7a–e** foram preparados adaptando uma metodologia descrita para a síntese de carbonato de enol de oxazolona (SHAW *et al.*, 2006). A uma solução etérea de um intermediário reduzido **5a–e** na presença de

triethylamina e cloroformato de fenila, sob baixa temperatura por 2-6 h de reação, os carbonatos desejados foram obtidos com rendimentos que variaram entre 42 e 88% (Esquema 31).

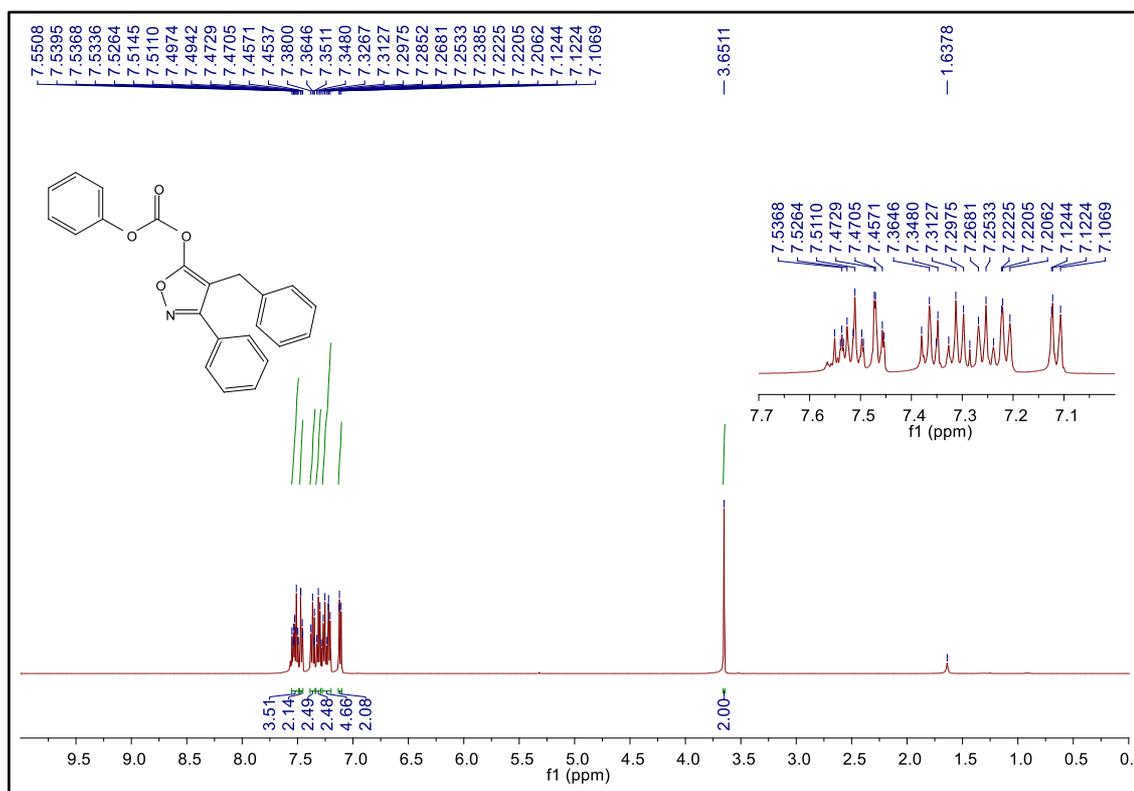
Esquema 31 - Preparação dos carbonatos de isoxazolonas **7a-7e**



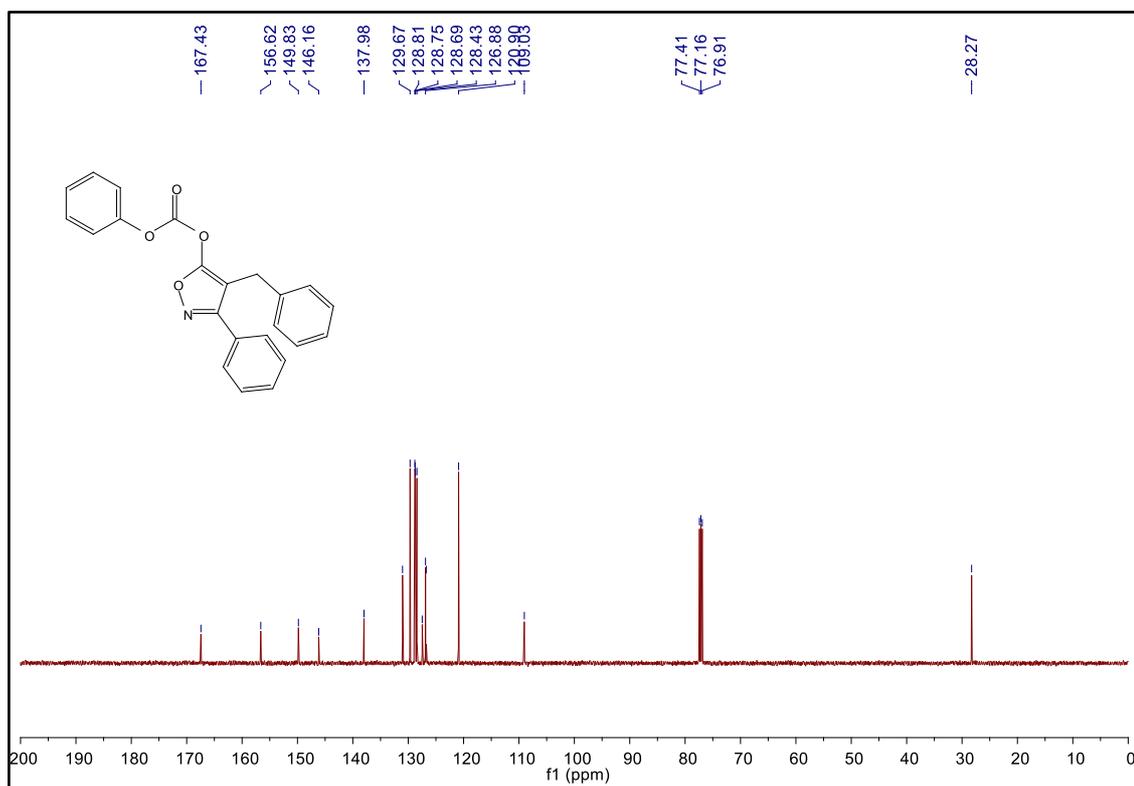
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Através da análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7a** (Figura 14), é possível observar sinais entre 7,55-7,10 ppm (15 H) referentes aos hidrogênios dos três grupos fenila, além de um simpleto centrado em 3,65 ppm referente aos hidrogênios do grupo metilênico.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 15) é possível observar um sinal referente ao carbono da carbonila em 167,4 ppm, o sinal de absorção do carbono 4 do anel isoxazolonico em 109,0 ppm e o sinal do carbono do grupo metilênico em 28,3 ppm.

Figura 14 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7a** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 15 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **7a** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

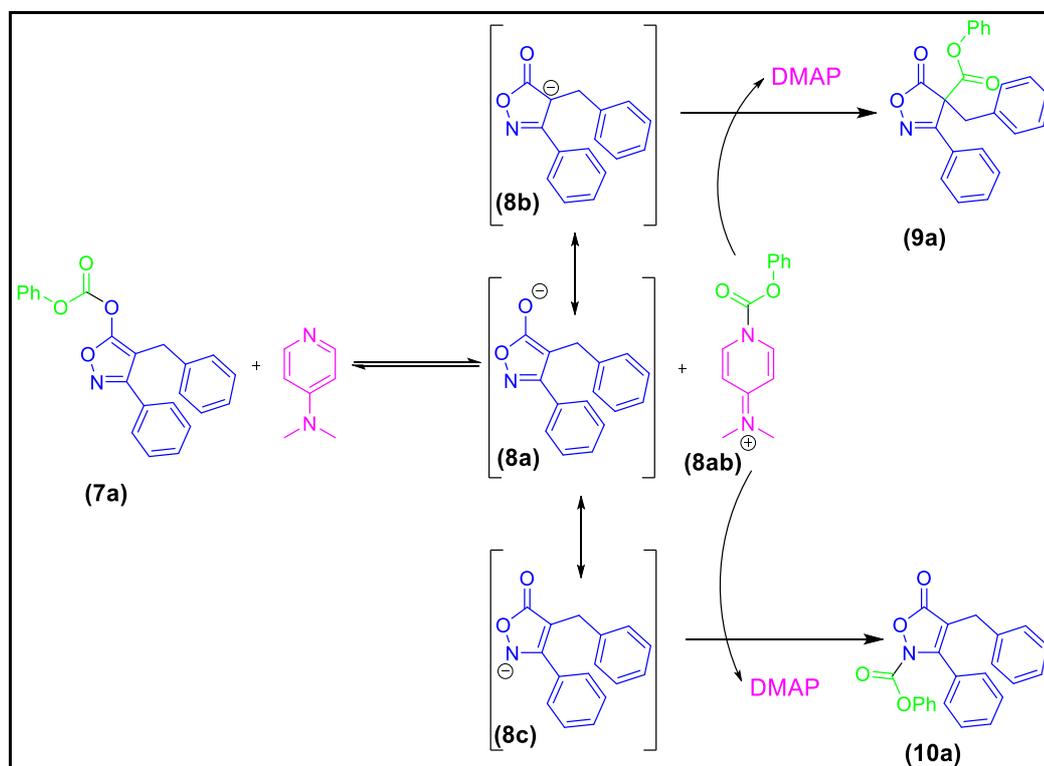
Após a preparação dos carbonatos de isoxazolonas deu-se início a nossa investigação sobre o rearranjo de Steglich. Cálculos teóricos feitos pelo Dr. Pedro Pôssa de Castro, então membro do Grupo de Pesquisas em Metodologias Sintéticas (GPMS), indicaram que o controle cinético leva ao produto **10a**, apresentando barreiras 2 a 5 kcal mol<sup>-1</sup> menores que a de formação do produto **9a**. Assim, esperava-se que o uso de temperaturas reacionais mais baixas levasse majoritariamente ao produto *N*-substituído. Entretanto, o controle termodinâmico mostrou pouca seletividade.

Para permitir o acesso seletivo ao produto *C*-substituído uma consideração deve ser feita: enquanto no produto **9a**, a ligação carbono-carbono é formada irreversivelmente, observou-se que o grupo funcional formado no produto *N*-substituído é um carbamato (o mesmo formado no cátion do par iônico **8ab** envolvido como intermediário no rearranjo). O grupo carbamato formado é suscetível ao ataque nucleofílico do DMAP, o que permite a restauração do intermediário de emparelhamento iônico e com o tempo, isso permitiria o acesso seletivo a **9a**. No entanto a barreira para esse retorno é consideravelmente alta (20,96 kcal mol<sup>-1</sup>) necessitando aquecimento da reação para ocorrer (CASTRO *et al.*, 2019).

Resumindo, em temperaturas mais baixas o produto cinético **10a** seria acessado e em temperaturas mais altas a reversibilidade da reação passa a desempenhar um papel fundamental e, portanto, permite a formação de **9a** (CASTRO *et al.*, 2019).

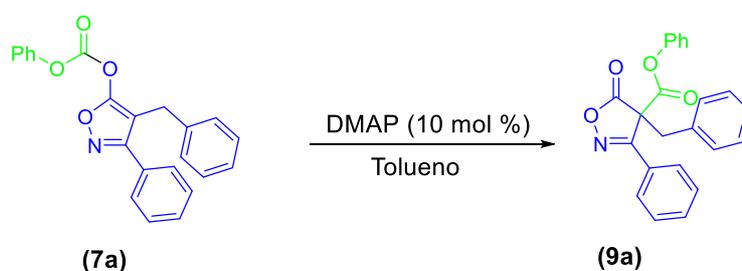
De forma concomitante a verificação experimental iniciou-se, trabalhando com temperaturas elevadas, no intuito de obter de forma seletiva o composto *C*-acilado **9a**. A primeira tentativa foi feita com temperatura de 70 °C o que levou ao produto desejado com 30% de conversão após 30 minutos Tabela 1 (**entrada 1**). Quando se aumentou o tempo de reação para uma hora não foi observado melhoras significativas no resultado, sendo obtido 39% (**entrada 2**). Realizou-se então uma terceira tentativa, porém agora utilizando a temperatura de 90 °C, onde foi possível obter o melhor resultado com 75% de conversão (**entrada 3**).

Esquema 32 - Mecanismo do rearranjo de Steglich em isoxazolonas catalisado por DMAP



Fonte: Adaptado de CASTRO *et al* (2019).

Tabela 1 - Otimização das condições reacionais para formação do composto 9a



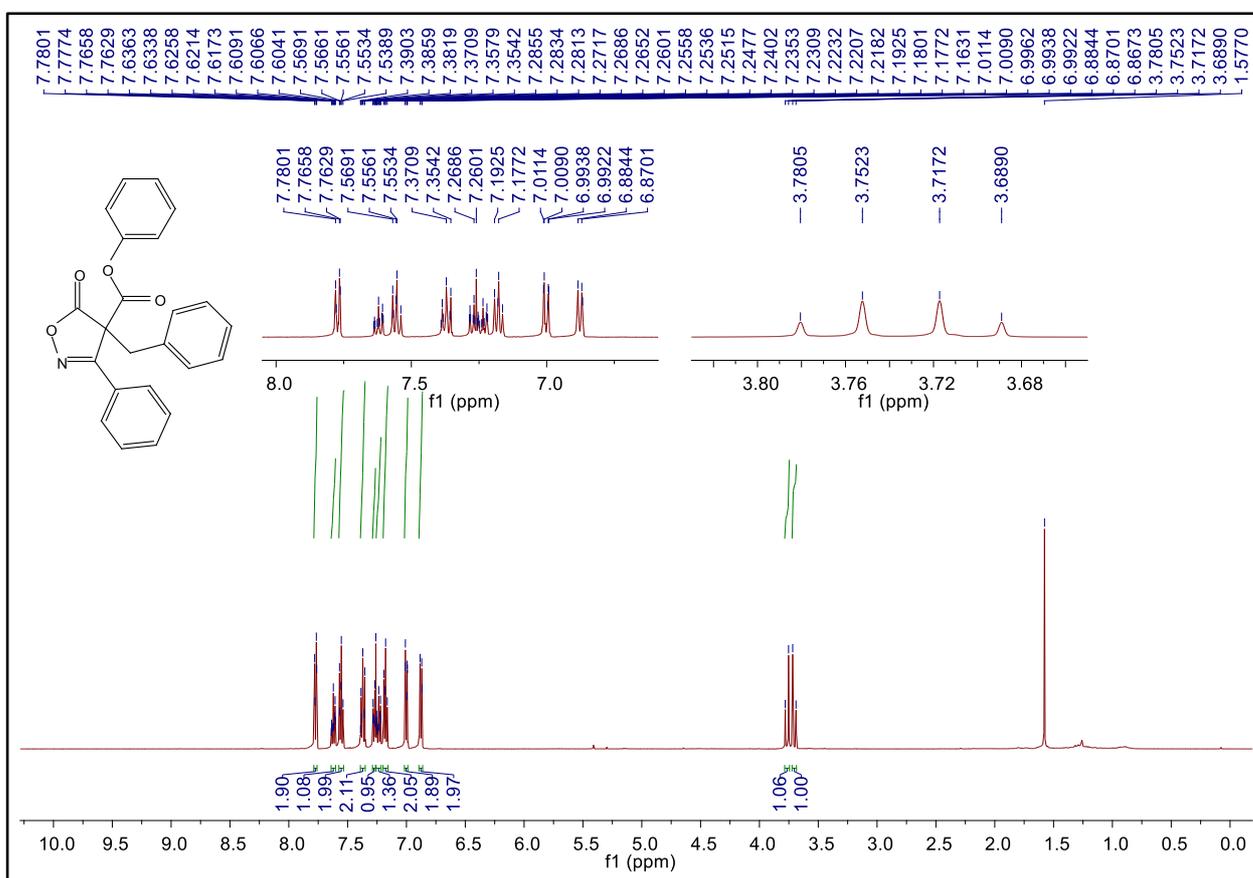
Entrada	Temperatura (°C)	Tempo (h)	9a <sup>a</sup>	7a <sup>a</sup>	Outros <sup>a</sup>
1	70	0,5	30%	64%	6%
2	70	1,0	39%	46%	15%
3	90	1,0	75%	13%	12%

Fonte: Elaborado pelo autor (2023). (<sup>a</sup> Conversão calculada através da análise do bruto de reação por RMN de <sup>1</sup>H).

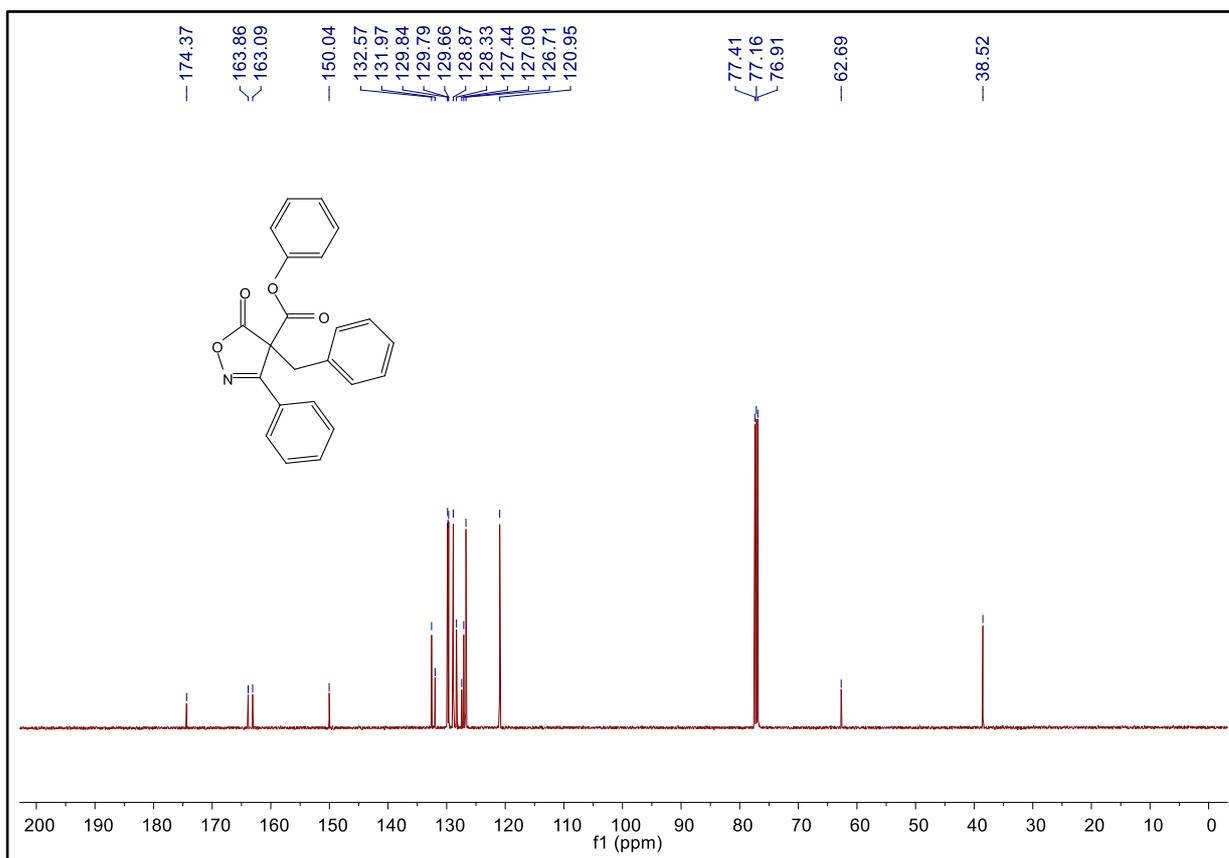
Através da análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **9a** (Figura 16), é possível observar entre 7,78-6,86 ppm os sinais referentes a (15H) dos três grupos fenila, e em 3,77 ppm (d, 1H,  $J = 14,1$  Hz) e 3,70 ppm (d, 1H,  $J = 14,1$  Hz) os sinais dos dois hidrogênios alifáticos.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 17) é possível observar sinais referentes aos dois carbonos das carbonilas em 174,4 ppm e 163,9 ppm, além do sinal do carbono ligado ao nitrogênio em 163,1 ppm. Na parte alifática tem-se dois sinais de absorção, um referente ao carbono  $\alpha$ -carbonila em 62,7 ppm e o outro sinal referente ao carbono do grupo  $\text{CH}_2$  em 38,5 ppm.

Figura 16 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **9a** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

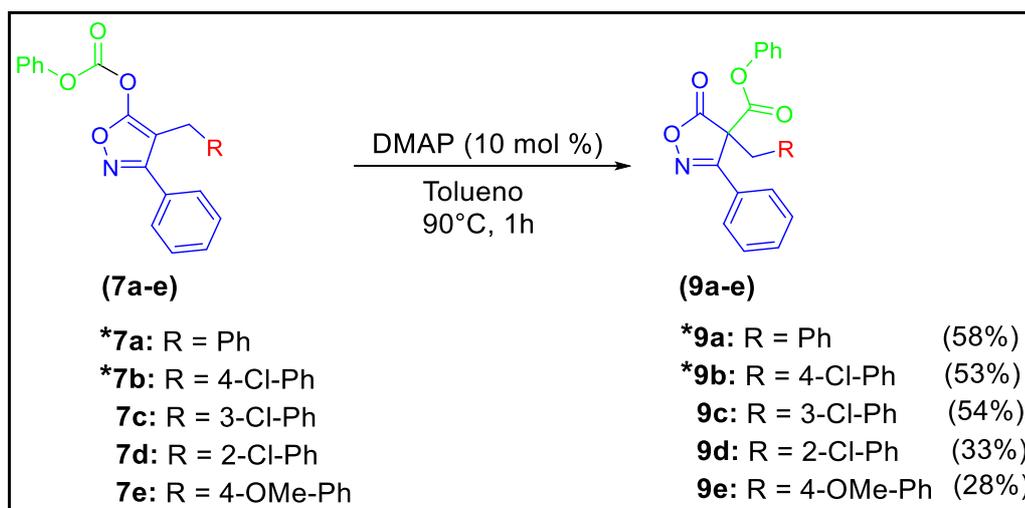


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 17 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **9a** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

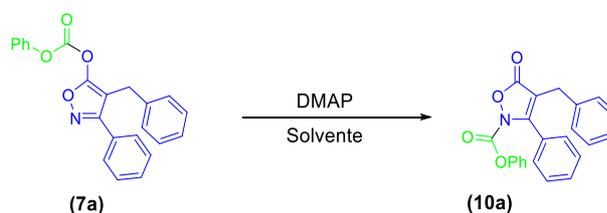
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Mediante a concordância obtida na verificação experimental associada aos cálculos teóricos, utilizou-se a condição otimizada para preparar os compostos **9a-e**. Os produtos foram isolados com rendimentos de até 58% (Esquema 33). Vale ressaltar que através desse rearranjo, mesmo que de uma forma não seletiva, um centro estereogênico quaternário é gerado. Centros estereogênicos quaternários são de difícil acesso em síntese orgânica.

Esquema 33 - Rota sintética para preparo dos compostos **9a-e**

Fonte: Elaborada pelo autor (2023). \* Moléculas já publicadas na tese do Dr. Pedro Pôssa de Castro

O foco dos estudos experimentais agora foi direcionado para acessar o produto *N*-acilado **10a**. De acordo com os cálculos teóricos realizados o produto *N*-acilado é o produto cinético da reação, sendo necessário o uso de baixas temperaturas para acessá-lo de forma seletiva. A redução da temperatura tem impacto direto no tempo de reação conforme observaremos na tabela 2. Quando utilizamos temperatura de 0° C com tempo de reação de 12h, não foi observado a formação do produto (Tabela 2, entrada 1). No intuito de obter o produto *N*-acilado, foi utilizada temperatura de -25 °C e tempo de reação de 11 dias (**entradas 2 e 3**), de forma que conseguimos obter rendimento de 28% utilizando diclorometano como solvente.

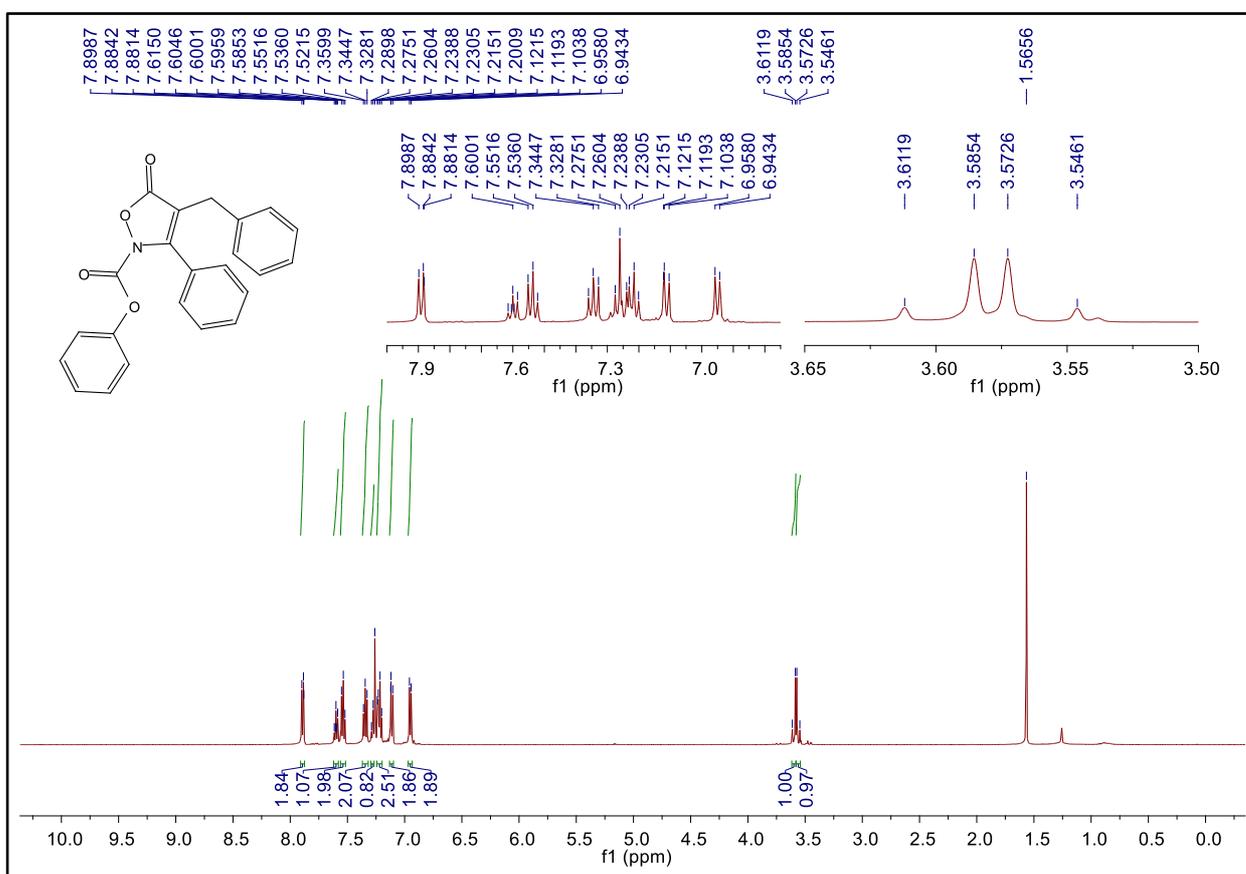
Tabela 2 - Otimização das condições reacionais para formação do composto **10a**

Entrada	Temperatura (°C)	Tempo	Solvente	DMAP	Rendimento <b>10a</b>
1	0	12 horas	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10 mol %	ND
2	-25	11 dias	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 mol %	28%
3	-25	11 dias	Tolueno	20 mol %	7%

Fonte: Elaborada pelo autor (2023). (N.D. = Não determinado devido ao baixo rendimento).

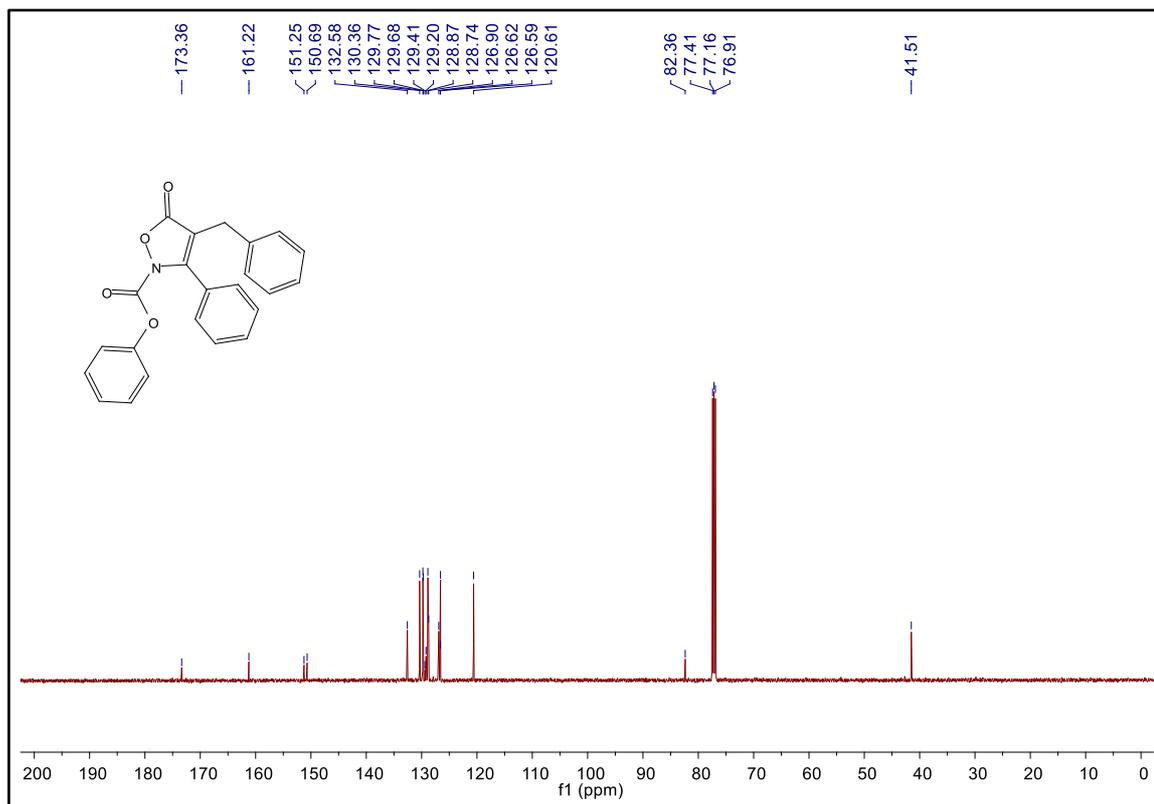
Através da análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10a** (Figura 18), é possível observar entre 7,90-6,94 ppm os sinais referentes a (15H) dos três grupos fenílicos, e em 3,60 ppm (d, 1H,  $J = 13,2$  Hz) e 3,55 ppm (d, 1H,  $J = 13,2$  Hz) os sinais dos dois hidrogênios alifáticos. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 18) é possível observar sinais referentes aos carbonos das duas carbonilas em 173,4 ppm e 161,22 ppm, o sinal de absorção do carbono  $\alpha$ -carbonila em 82,4 ppm e o carbono do grupo  $\text{CH}_2$  em 41,51 ppm.

Figura 18 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10a** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

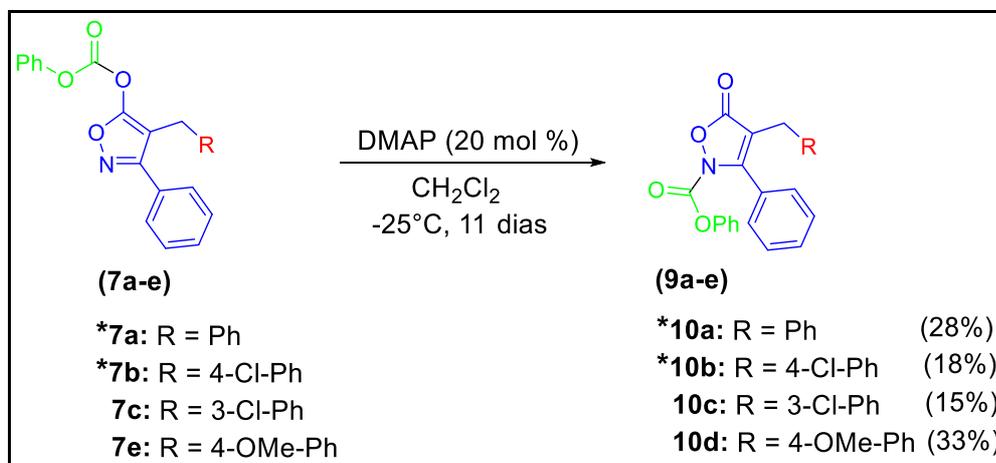
Figura 19 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **10a** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Tendo a condição de formação das isoxazolonas aciladas, um pequeno escopo de substratos foi então preparado. As isoxazolonas *N*-aciladas **10a-d** foram isoladas com rendimentos de até 33% (Esquema 34).

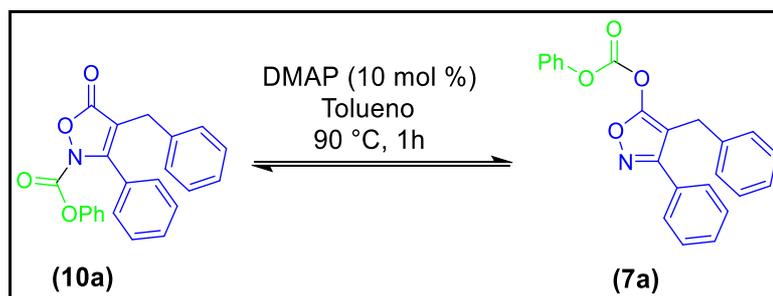
Esquema 34 - Rota sintética para preparo dos compostos **10a-d**



Fonte: Elaborado pelo autor (2023). \*Moléculas já publicadas na tese do Dr. Pedro Pôssa de Castro

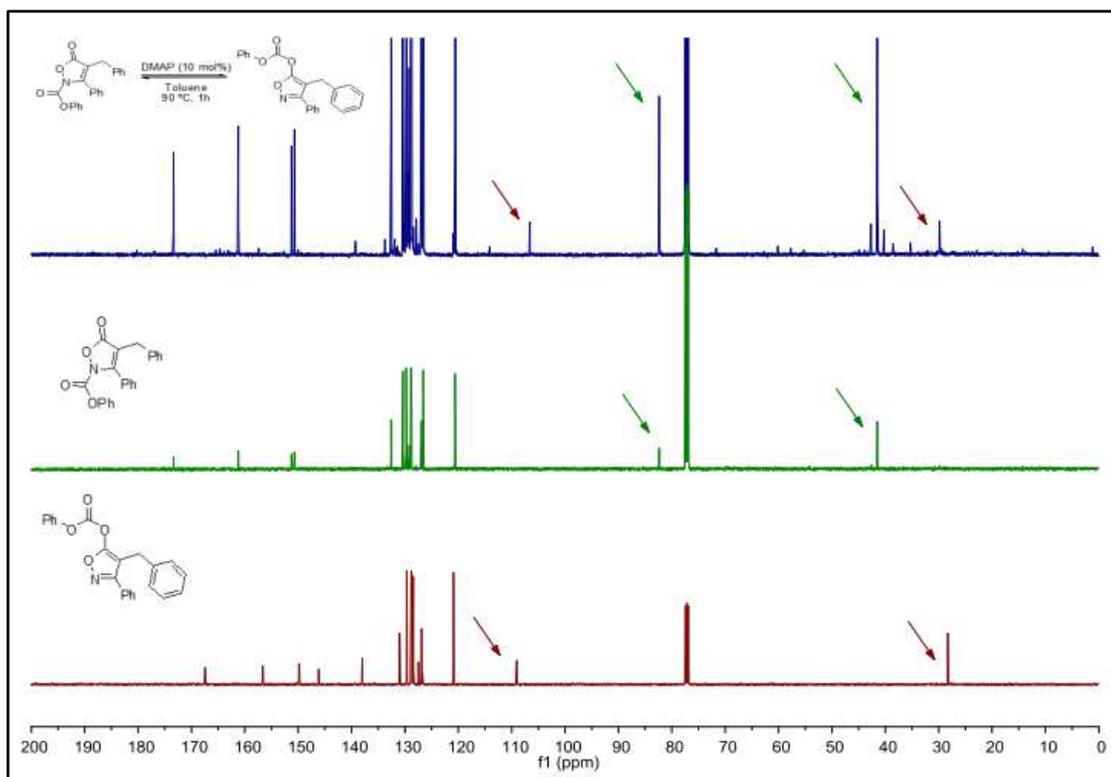
Para finalizar verificamos a reversibilidade da formação do produto *N*-acilado. Para isso foi colocado o composto *N*-acilado **10a** nas condições de reação otimizadas para a formação do composto *C*-acilado **9a** (Esquema 35). A análise do bruto de reação por RMN de  $^{13}\text{C}$  indicou a formação do substrato *O*-substituído, sugerindo assim, que a formação do produto *N*-acilado é reversível (Figura 20), isso corrobora com a obtenção de produtos *C*-acilados mediante aquecimento.

Esquema 35 - Reversibilidade da formação do composto **10a**



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 20 - Estudo de reversibilidade, comparação entre os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  do bruto de reação (azul) com os compostos **10a** (verde) e do derivado **7a** (vermelho)



Fonte: CASTRO *et al* (2019).

## 4 REAÇÃO DE AZA-MICHAEL ENTRE ISOXAZOL-5-ONAS E ENONAS CATALISADA POR ÁCIDO DE BRØNSTED

Nessa parte do trabalho será descrito um protocolo catalítico para a adição do tipo aza-Michael entre isoxazol-5-onas e enonas conjugadas, permitindo a formação de novos derivados.

### 4.1 OBJETIVOS

Racionalizar formas de acessar isoxazol-5-onas *N*-substituídas inéditas em rendimentos de moderados a bons.

#### 4.1.1 Objetivo geral

Desenvolver uma metodologia robusta do tipo aza-Michael livre de metal entre isoxazol-5-onas e enonas, utilizando ácidos de Brønsted como catalisador e compreender os mecanismos dessas reações.

#### 4.1.2 Objetivos específicos

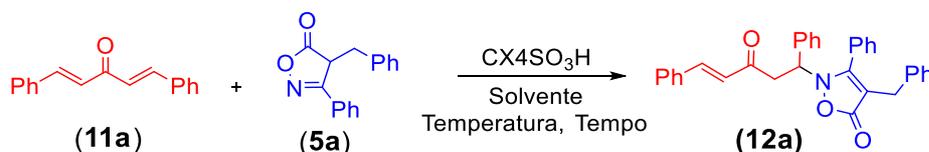
Os objetivos específicos consistem nas seguintes etapas:

- a) avaliar diferentes condições de reação com o intuito de obter uma metodologia robusta;
- b) realizar um amplo escopo, demonstrando a generalidade das condições otimizadas;
- c) avaliar a reutilização do catalisador CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H em ciclos consecutivos;
- d) avaliar a utilidade sintética dos compostos sintetizados em reações de redução diastereosseletiva;
- e) elaborar uma proposta mecanística plausível embasada nos experimentos controle e cálculo teórico desenvolvidos ao longo do trabalho.

## 4.2 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O estudo começou com a avaliação do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX4SO<sub>3</sub>H) como catalisador para a reação aza-Michael entre isoxazol-5-ona **5a** e dibenzilidenoacetona (DBA) **11a**. Usando 5 mol% do catalisador em tolueno, o produto desejado **12a** foi isolado em apenas 33% de rendimento após 24 horas (Tabela 3, **entrada 1**). As tentativas de aumentar o tempo de reação (48 horas) e a temperatura (60 °C) levaram apenas a um ligeiro aumento no rendimento isolado 41% e 40%, respectivamente (**entradas 2 e 3**). Em seguida, foi avaliado o uso de solventes polares próticos nesta transformação, como etanol e metanol, proporcionando a formação do produto com rendimento de 50% e 77%, respectivamente (**entradas 4 e 5**). Embora o uso de água tenha levado ao produto, o rendimento isolado caiu para 43% (**entrada 6**).

Tabela 3 - Otimização das Condições de Reação <sup>a</sup>



Entrada	CX4SO <sub>3</sub> H (mol%)	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	5,0	Tolueno	24	t.a.	33
2	5,0	Tolueno	48	t.a.	41
3	5,0	Tolueno	48	60	40
4	5,0	Etanol	24	t.a.	50
5	5,0	Metanol	24	t.a.	77
6	5,0	Água	24	t.a.	43
7	5,0	THF	24	t.a.	73
8	5,0	DMSO	24	t.a.	28
9	5,0	DMF	24	t.a.	32
10	5,0	Acetonitrila	24	t.a.	68
11	5,0	Clorofórmio	24	t.a.	61
12	5,0	DCM	24	t.a.	81
13	3,0	DCM	24	t.a.	58
14	1,0	DCM	24	t.a.	43
15	5,0	Éter dietílico	24	t.a.	91
16	1,2	Éter dietílico	24	t.a.	55
17	5,0	Éter dietílico	12	t.a.	47
18	5,0	Éter dietílico	48	t.a.	91

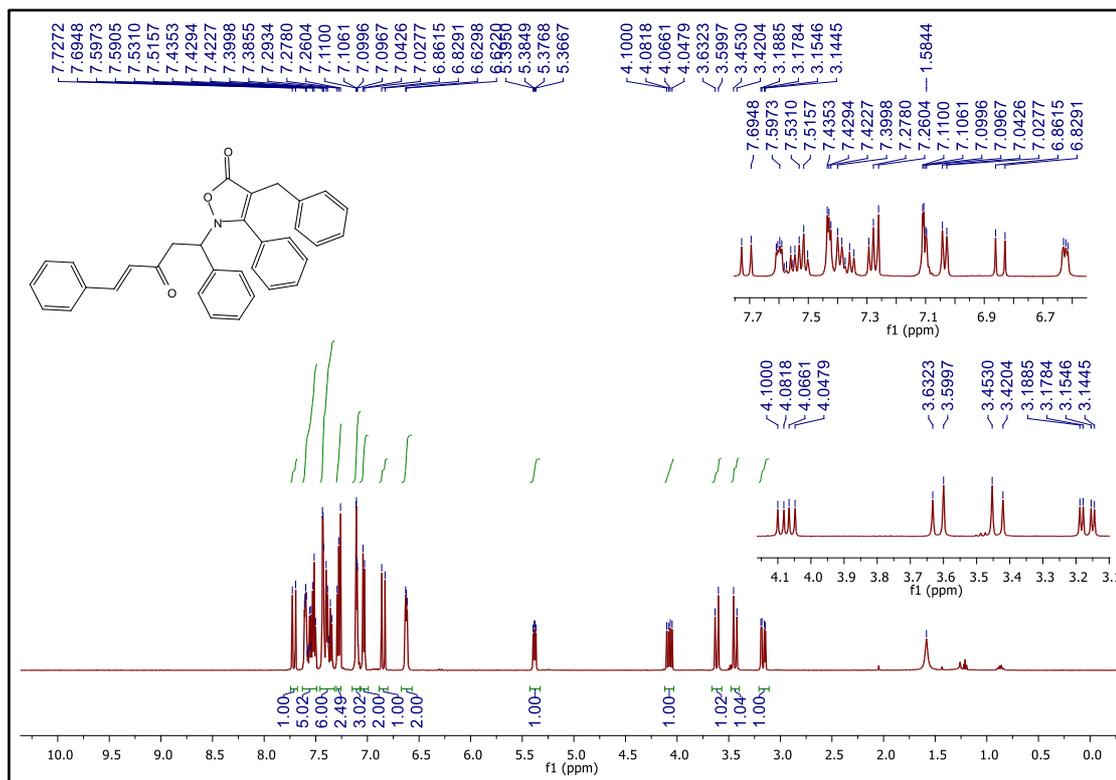
Fonte: Elaborada pelo autor (2023). <sup>a</sup> As Reações foram realizadas usando 0,2 mmol de DBA **11a** e 0,2 mmol de isoxazol-5-ona **5a**.

A utilização de solventes polares apróticos também foi avaliada (**Entradas 7-10**), com THF e acetonitrila levando aos melhores resultados (73 e 68% de rendimento, respectivamente). Finalmente, o uso de solventes com constantes dielétricas mais baixas foi investigado (**Entradas 11, 12 e 15**), com diclorometano e éter dietílico levando aos melhores resultados gerais (81 e 91% de rendimento, respectivamente). A carga do catalisador foi investigada em diclorometano e éter dietílico (**Entradas 13, 14 e 16**), mas levou a uma diminuição nos rendimentos (43-58%). Por último, foi monitorado o tempo de reação (**Entradas 17 e 18**), revelando 24 horas como o tempo ideal para esta reação. Assim, a condição otimizada da reação consistiu em éter dietílico como solvente, 5,0 mol% de CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H, por 24 horas à temperatura ambiente.

Através da análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **12a** (Figura 21), é possível observar os sinais dos hidrogênios alifáticos presentes na unidade acíclica da molécula em 5,38 ppm (dd, 1H,  $J = 9,1$  Hz;  $J = 5,1$  Hz). Os sinais referentes aos hidrogênios ligados ao carbono vizinho ao nitrogênio e os hidrogênios dos grupos CH<sub>2</sub> da subunidade proveniente do acceptor de Michael estão em 4,07 ppm (dd, 1H,  $J = 16,9$  Hz;  $J = 9,1$  Hz) e 3,17 ppm (dd, 1H,  $J = 16,9$  Hz,  $J = 5,1$  Hz). Já os hidrogênios provenientes dos grupos CH<sub>2</sub> do doador de Michael estão dispostos como dois dupletos em 3,62 ppm (d, 1H,  $J = 16,3$  Hz) e 3,44 ppm (d, 1H,  $J = 16,3$  Hz).

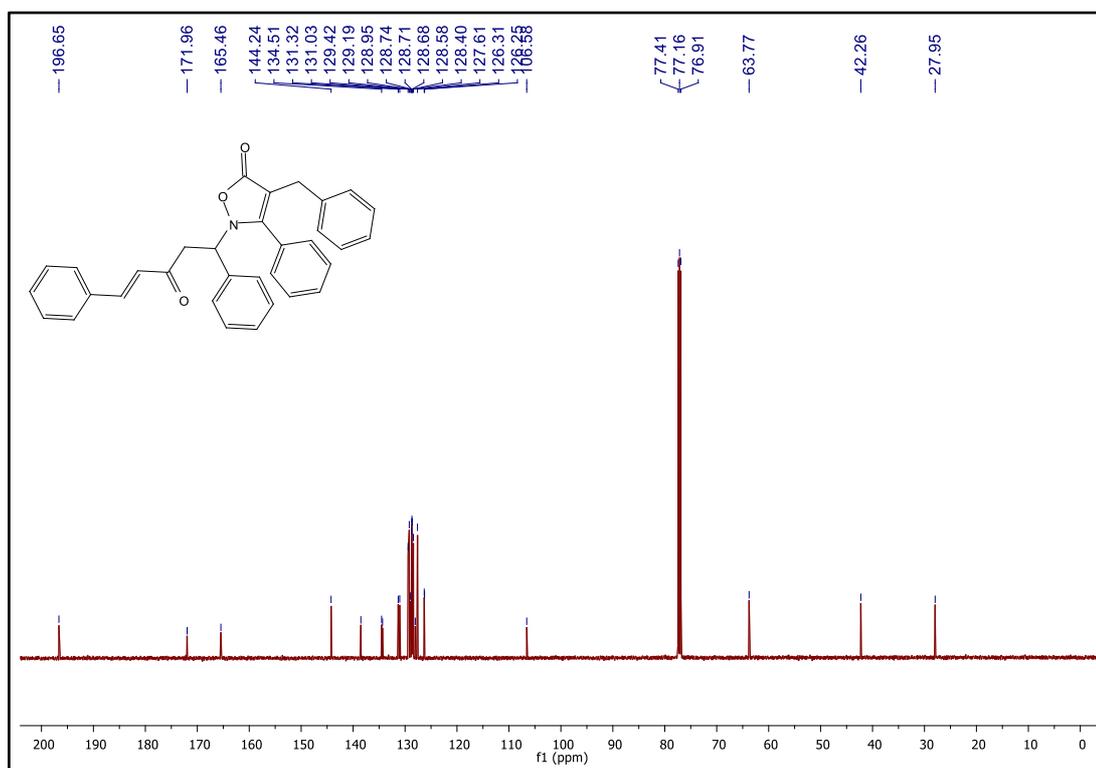
No espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 22) é possível observar sinais referentes aos carbonos das duas carbonilas em 196,6 e 171,7 ppm e do carbono vizinho ao nitrogênio na parte cíclica em 165,4 ppm. Além disso, sinais de absorção referentes ao carbono α-carbonila da parte cíclica em 106,6 ppm, além do sinal do carbono vizinho ao nitrogênio da parte acíclica em 63,8 ppm. Por fim, os sinais referentes aos carbonos dos grupos CH<sub>2</sub> em 42,3 e 27,9 ppm.

Figura 21 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12a** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

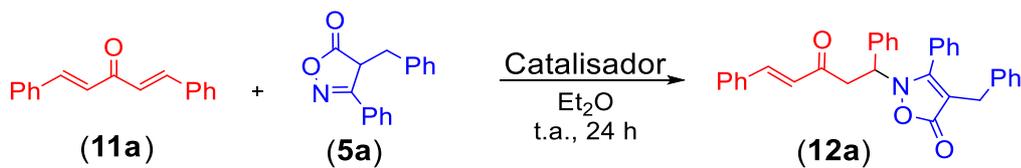
Figura 22 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **5a** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Usando as condições de reação otimizadas, a influência do catalisador nesta transformação foi investigada (Tabela 4). Na ausência do catalisador, apenas 26% do produto desejado foi isolado, revelando um branco de reação de baixo rendimento (**entrada 1**). O uso de catalisadores orgânicos derivados de ácido de Brønsted foi avaliado através do uso de outros ácidos sulfônicos, como ácido 4-hidroxibenzenossulfônico (PHSA) (**Entradas 2 e 3**), ácido 4-toluenossulfônico (PTSA) (**entradas 4 e 5**) e (±)-ácido canforsulfônico (CSA) (**Entradas 6 e 7**). Os resultados levaram ao produto aza-Michael em rendimentos que variaram entre 73 a 88%. Notavelmente, o uso de ácidos inorgânicos (ácido sulfúrico ou ácido clorídrico) também foi tolerado, proporcionando o derivado desejado em até 90% de rendimento e exigindo uma carga de catalisador de apenas 5 mol% (**Entradas 8-11**).

Tabela 4 - Desempenho de diferentes catalisadores de ácidos de Brønsted <sup>a</sup>

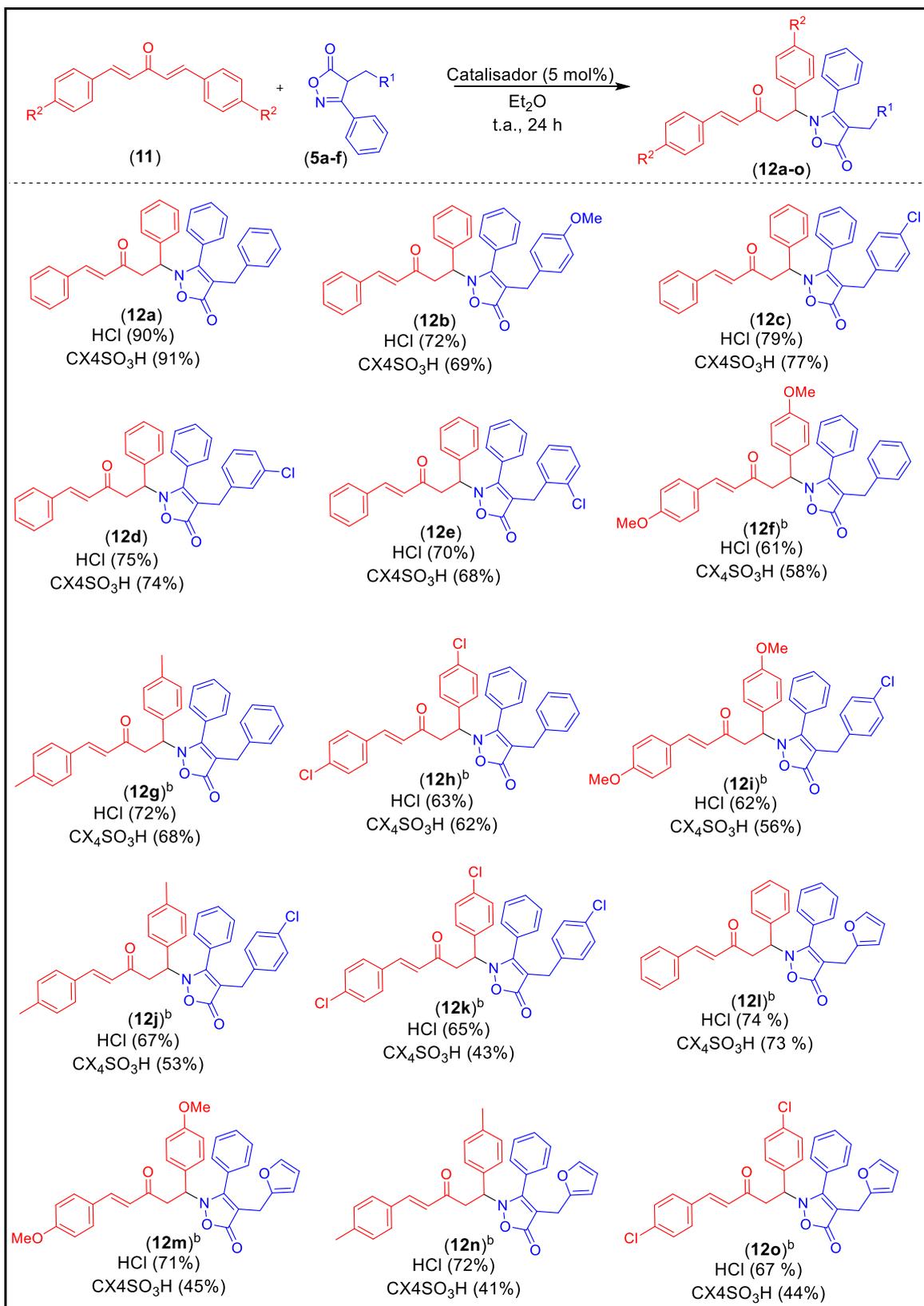


Entrada	Catalisador (mol %)	Rendimento (%)
1	-	26
2	PHSA (5,0)	88
3	PHSA (20,0)	81
4	PTSA (5,0)	85
5	PTSA (20,0)	88
6	CSA (5,0)	73
7	CSA (20,0)	83
8	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (5,0)	89
9	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (10,0)	88
10	HCl (5,0)	90
11	HCl (20,0)	83

Fonte: Elaborada pelo autor (2023). <sup>a</sup> As Reações foram realizadas usando 0,2 mmol de DBA **11a** e 0,2 mmol de isoxazol-5-ona **5a**.

Embora os catalisadores apresentados na Tabela 4 não permitam seu reaproveitamento, a principal vantagem relacionada ao uso do catalisador CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H está relacionada à possibilidade de seu reuso em corridas consecutivas. Para tanto, após a primeira reação, o catalisador foi filtrado da mistura reacional bruta e empregado diretamente em dois ciclos consecutivos. Os rendimentos das três execuções foram de 91%, 84% e 78%, respectivamente.

O sistema catalítico que levou aos melhores resultados gerais, CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H (Tabela 3, **Entrada 15**) e HCl (Tabela 4, **entrada 10**), foi então avaliado na preparação de um escopo representativo da reação aza-Michael entre isoxazol-5-onas e DBAs (Esquema 36). A reação tolerou o uso de isoxazol-5-onas contendo fortes grupos doadores de elétrons, como para-metóxi (**composto 12b**) em até 72% de rendimento. Além disso, a presença de cloro na posição *para*-, *meta*- e mesmo na posição *orto*-, considerada como posição estericamente impedida, proporcionou a formação dos derivados desejados (**12c-12e**) com rendimento variando de 68% a 79%. A utilização de DBAs substituídas também foi possível, mas exigiu que o solvente fosse deslocado para diclorometano (devido à baixa solubilidade da maioria das DBAs em éter dietílico), permitindo a preparação de derivados contendo para-metóxi (**12f**), *para*-metil (**12g**) e *para*-cloro (**12h**) em até 72% de rendimento. Além disso, a preparação de derivados usando isoxazol-5-onas e DBAs substituídas também foi possível, fornecendo os produtos **12i** e **12j** em 62 e 67% de rendimento, respectivamente. Por fim, a reação entre isoxazol-5-onas contendo o grupo furila e DBAs substituídas foi bem tolerada, resultando em produtos **12l-12o** com até 74% de rendimento.

Esquema 36 - Escopo das reações usando DBAs <sup>a</sup>

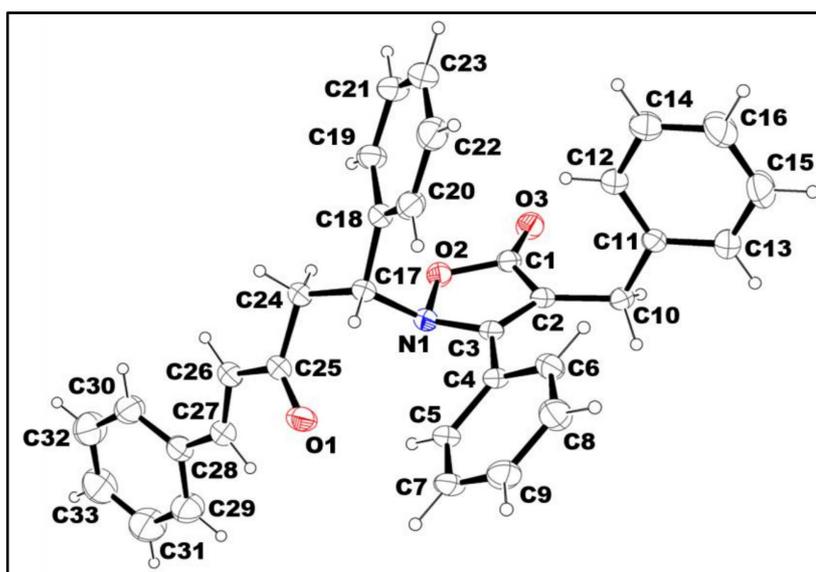
Fonte: Elaborado pelo autor (2023). <sup>a</sup> As Reações foram realizadas utilizando 0,2 mmol de DBA e 0,2 mmol de isoxazol-5-ona; <sup>b</sup> Reações realizadas usando diclorometano como solvente.

A viabilidade desta metodologia também foi demonstrada através de uma síntese em maior escala (escala de 2 mmol) do derivado **12a** usando HCl como catalisador, proporcionando o derivado com um rendimento isolado de 90% (o mesmo que foi encontrado anteriormente em uma reação em menor escala de 0,2 mmol).

Curiosamente, em geral, os rendimentos foram muito semelhantes para os dois catalisadores avaliados (por exemplo, **12a-12h**). No entanto, especialmente para as isoxazol-5-onas contendo grupos heteroaril, o HCl apresentou melhor desempenho em relação ao CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H, levando a um aumento no rendimento isolado de até 31%.

Além de outras técnicas de caracterização, a estrutura do composto **12a** também foi inequivocamente assinalada por análise cristalográfica de raios-X por monocristal (Figura 23). Obtivemos um monocristal de **12a** e a medida e o refinamento foi feito pelo Dr. Leonã Flores, no DQ-UFJF.

Figura 23 - Estrutura cristalográfica de raios X do composto **12a**



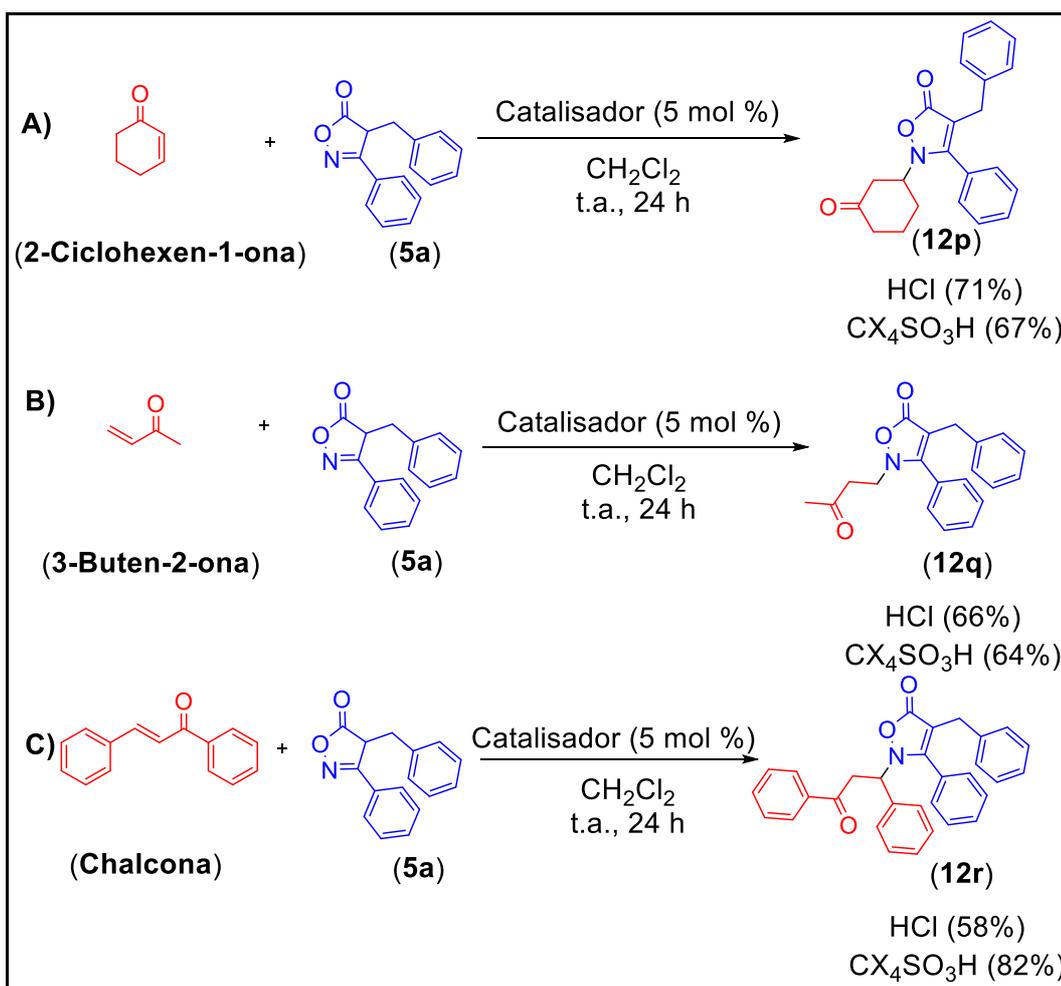
Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Com o objetivo de avaliar a generalidade desta reação, foi investigada a possibilidade de utilização de outros aceptores Michael. As condições de reação otimizadas toleraram o uso de uma olefina terminal (3-buten-2-ona) e de uma cíclica, Z-olefina, (2-ciclohexen-1-ona) como receptores de Michael, fornecendo respectivamente os produtos **12q** e **12p** em até 71% de rendimento (Esquema 37A-B). Ambos os catalisadores foram capazes de fornecer os produtos desejados com

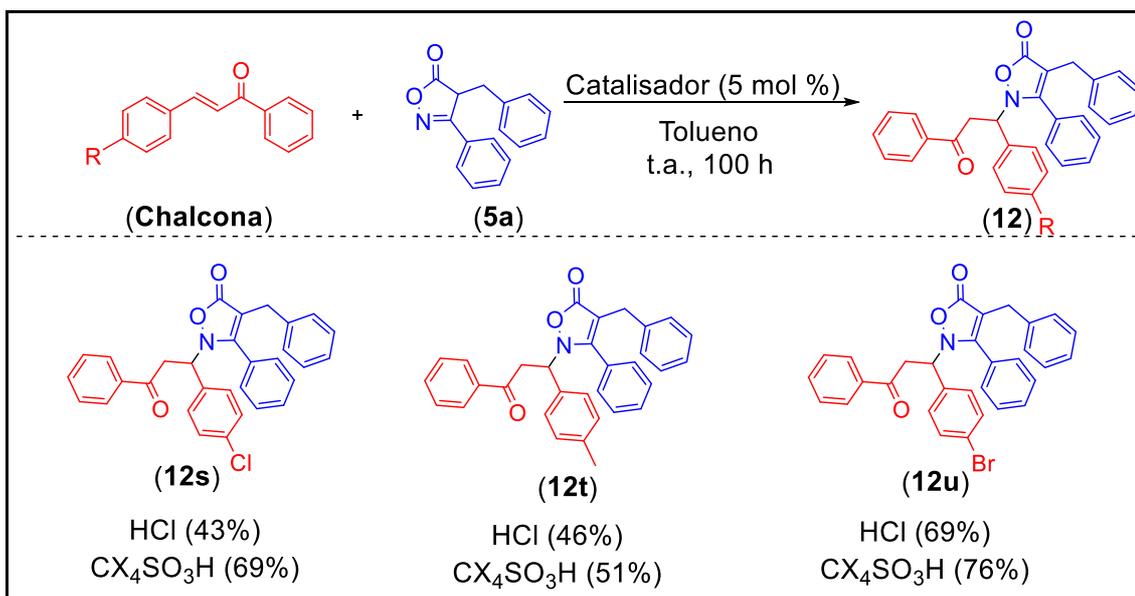
bons rendimentos, com apenas um ligeiro aumento (entre 2-4%) quando HCl foi empregado.

A seguir, avaliou-se o uso de uma chalcona como acceptor de Michael (Esquema 37C). Curiosamente, o CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H forneceu o produto **12r** em rendimento consideravelmente melhor (82%, contra 58% quando o HCl catalítico foi usado). Por outro lado, as chalconas substituídas falharam em gerar os produtos em condições semelhantes. Foi necessário realizar uma otimização adicional das condições de reação, todos os solventes apresentados anteriormente na Tabela 3 foram testados novamente, porém só foi possível observar a formação do produto utilizando tolueno como solvente, a reação foi acompanhada por CCD sendo necessário 100h (Esquema 38). Mais uma vez, um melhor desempenho foi observado quando CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H foi empregado, com aumento de até 26% no rendimento isolado.

Esquema 37 - Escopo de reação usando outros aceptores de Michael <sup>a</sup>

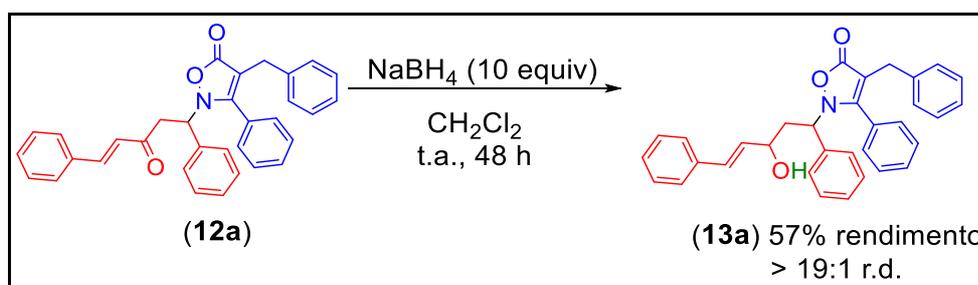


Fonte: Elaborada pelo autor (2023). <sup>a</sup> As Reações foram realizadas usando 0,2 mmol do aceptor de Michael e 0,2 mmol de isoxazol-5-ona.

Esquema 38 - Escopo da reação usando chalconas substituídas <sup>a</sup>

Fonte: Elaborada pelo autor (2023). <sup>a</sup> As Reações foram realizadas com 0,2 mmol de chalcona e 0,2 mmol de isoxazol-5-ona.

Por último, para destacar a utilidade sintética dos compostos sintetizados, o derivado **12a** foi reduzido seletivamente usando boro-hidreto de sódio, proporcionando o derivado **13a** com 57% de rendimento e uma razão diastereoisomérica de > 19:1 (Esquema 39). Vale destacar que a intenção aqui foi demonstrar o potencial sintético com a redução altamente regioseletiva. Por outro lado, em função da maior complexidade dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H desse composto, em um arranjo acíclico, somado ao fato de não ter sido possível uma cristalização adequada para análises por raios-X, a estereoquímica relativa do composto majoritário não foi assinalada.

Esquema 39 - Redução diastereosseletiva do composto **12a** <sup>a,b</sup>

Fonte: Elaborada pelo autor (2023). <sup>a</sup> Reações realizadas usando 0,2 mmol de **12a**.

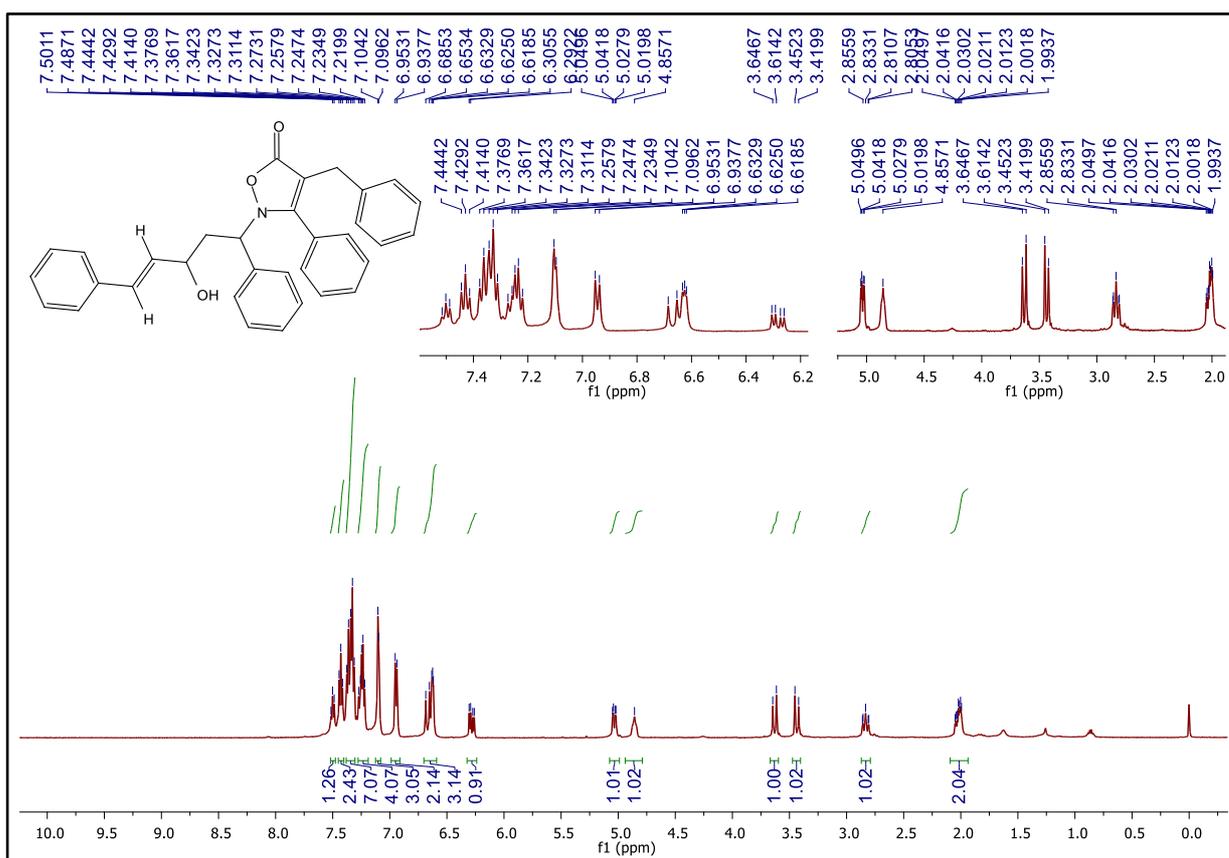
<sup>b</sup> Razão diastereoisomérica medida a partir do espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura de reação bruta.

Através da análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13a** (Figura 24), é possível observar os sinais dos dois hidrogênios olefínicos em 6,67 ppm (d, 1H,  $J = 16$  Hz) e 6,28 ppm (dd, 1H,  $J = 15,9$  Hz,  $J = 6,65$  Hz); do hidrogênio do grupo CH vizinho ao nitrogênio em 5,03 ppm (dd, 1H,  $J = 11$  Hz,  $J = 3,9$  Hz), além do sinal referente ao hidrogênio da hidroxila em 4,86 ppm (s, 1H).

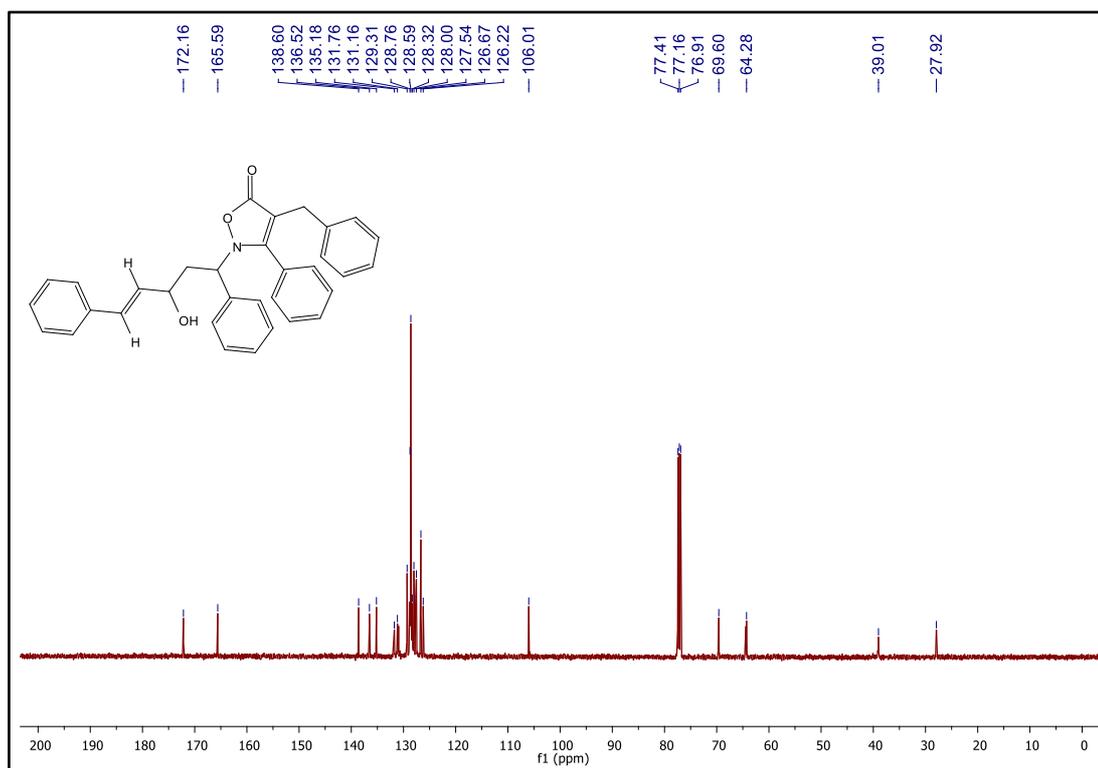
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 25) é possível observar a ausência do sinal de absorção de um carbono de uma das carbonilas, que estavam originalmente presentes no material de partida, além do sinal em 69,6 ppm do carbono em que a hidroxila está ligada.

No espectro no IV (Figura 26) pela presença da banda de absorção localizada na região de  $3463\text{ cm}^{-1}$  pode-se inferir a presença da hidroxila no produto.

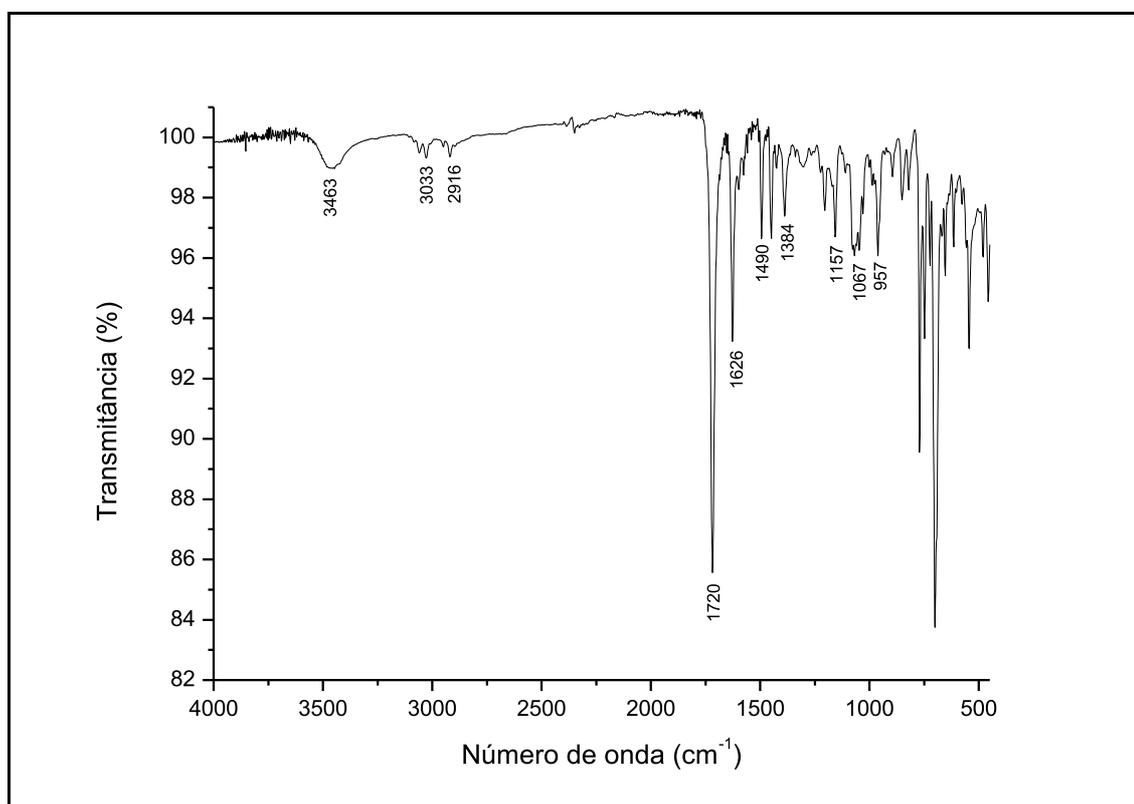
Figura 24 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13a** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 25 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **13a** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 26 - Espectro no IV do composto **13a** (ATR)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

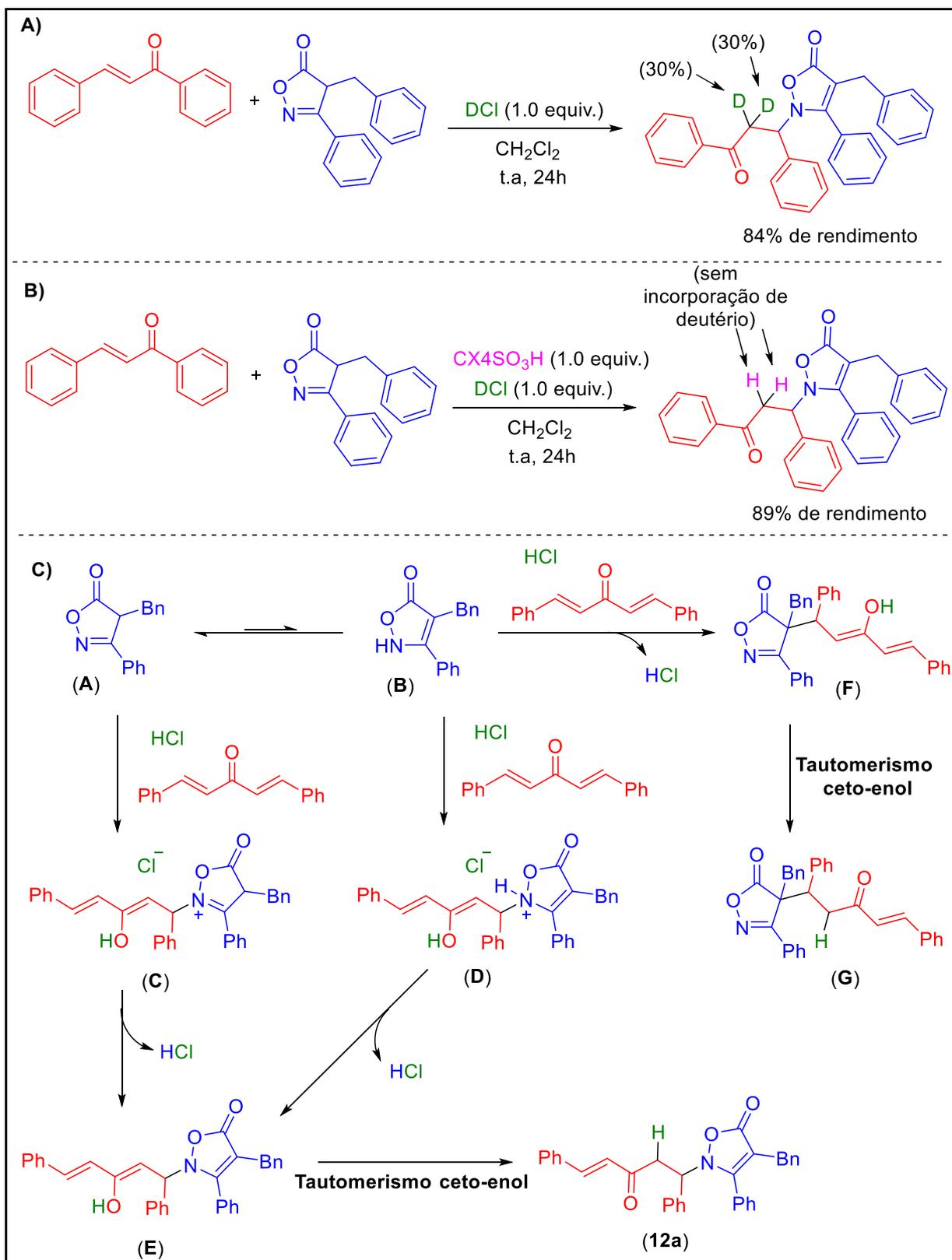
Com o objetivo de obter mais informações sobre o mecanismo da reação, alguns experimentos de controle foram realizados. Primeiro, cloreto de deutério foi usado em vez de ácido clorídrico para a reação entre isoxazol-5-ona **5a** e uma chalcona (Esquema 40A). Neste caso, empregou-se 1,0 equivalente de DCl (ao invés de 5 mol%) visando observar a incorporação ou não do deutério no produto. Notavelmente, o produto **12r** foi isolado com 84% de rendimento e com 60% de incorporação de deutério (30% em cada próton do grupo metileno). Isso sugere que o catalisador é o principal responsável pela transferência de próton para o acceptor de Michael. Um segundo experimento envolveu uma reação competitiva entre **5a** e uma chalcona usando 1,0 equivalente de DCl e 1,0 equivalente de CX4SO<sub>3</sub>H. Curiosamente, nenhuma incorporação de deutério foi detectada no produto, sugerindo que o catalisador CX4SO<sub>3</sub>H pode ser o responsável pela protonação do grupo metileno do acceptor de Michael (Esquema 40B). Isso pode estar relacionado à capacidade do CX4SO<sub>3</sub>H de ativar simultaneamente os substratos através de diferentes sítios de ligação do catalisador, fornecendo um arranjo molecular mais favorável para a reação prosseguir do que a catálise por DCl. Uma associação direta também com os respectivos pKas dos ácidos envolvidos, nos solventes utilizados, deve ser considerada.

Cálculos teóricos usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) feitos pelo colaborador Dr. Pedro Pôssa de Castro, juntamente com os dados dos experimentos de controle ajudaram a compreender a regioselectividade da reação e elucidar a via de reação mais provável (Esquema 40C). O modelo de reação investigado envolveu a reação catalisada por ácido clorídrico entre uma isoxazol-5-ona e uma DBA. A isoxazol-5-ona pode existir em duas formas, um tautômero do tipo imina (**A**) e um tautômero do tipo enamina (**B**). Os cálculos revelaram que no éter dietílico a forma do tipo imina é consideravelmente mais estável que o outro tautômero ( $\Delta G = 3,99 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). De fato, o tautômero do tipo imina também foi encontrado como a forma principal nas análises de RMN dos produtos **5a-f** (em CDCl<sub>3</sub>). Ambas as formas tautoméricas podem reagir através de diferentes vias com as DBAs sob catálise de ácido clorídrico para fornecer o produto desejado. Em ambos os casos, o catalisador ativa o acceptor de Michael através da protonação da porção carbonila, tornando a enona conjugada mais eletrofílica e suscetível ao ataque nucleofílico. O tautômero do tipo imina reage com a enona, fornecendo o intermediário **C** ( $\Delta G^\ddagger = 17,99 \text{ kcal mol}^{-1}$  e  $\Delta G = 14,61 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), enquanto a espécie do tipo enamina produz o intermediário

**D** ( $\Delta G^\ddagger = 9,50 \text{ kcal mol}^{-1}$  e  $\Delta G = 3,29 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Em seguida, a desprotonação mediada por cloreto leva ao intermediário **E**, que é comum para ambas as vias e fornece o produto **12a** após um tautomerismo ceto-enol. Considerando o perfil energético completo de ambas as vias, é possível concluir que a formação do produto através da isoxazol-5-ona do tipo enamina é muito mais provável de ocorrer.

Por fim, considerando que a formação do produto **G** também é possível (a partir do ataque do carbono na posição 4 da isoxazol-5-ona à enona) e visando compreender a evidência experimental da formação exclusiva do produto envolvendo o nitrogênio como nucleófilo, uma terceira via de reação foi investigada. Nesta proposta o tautômero do tipo enamina reage com a enona conjugada, gerando o intermediário **F**. Notavelmente, esta etapa envolve simultaneamente não apenas a adição do conjugado, mas também a transferência de prótons da isoxazol-5-ona para o cloro (regenerando o catalisador). No entanto, esta proposta apresentou uma barreira consideravelmente maior do que as vias previamente investigadas ( $\Delta G^\ddagger = 19,97 \text{ kcal.mol}^{-1}$  contra apenas  $9,50 \text{ kcal.mol}^{-1}$  para a adição de aza-Michael), o que explica a regioseletividade da reação (somente o nitrogênio atuando como nucleófilo).

Esquema 40 - Experimentos de controle (A e B) e proposta mecanística (C)



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

## 5 PARTE EXPERIMENTAL

Nessa parte do trabalho será apresentado os materiais e métodos e os procedimentos para preparação dos compostos.

### 5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os produtos químicos adquiridos foram empregados sem purificação adicional. Os solventes foram secos de acordo com procedimentos padrão. A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada em placas de CCD (sílica gel 60 F254) e visualizada por uma lâmpada UV; a cromatografia em coluna foi realizada usando sílica gel de 230-400 mesh. Os rendimentos referem-se a compostos purificados por cromatografia e espectroscopicamente puros. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados em 500 e 125 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos para o RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram relatados como  $\delta$  (partes por milhão) em relação aos sinais de  $\text{CHCl}_3$  a 7,26 ppm (simpleto) e 77 ppm (triplete), respectivamente. Os deslocamentos químicos são relatados empregando o seguinte padrão de abreviação de pico: s, simpleto; d, duplete; dd, duplo duplete; dt, duplo triplete; t, triplete; td, triplete de dupletos; m, multiplete. Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram obtidos utilizando ionização por eletrospray (IES-EM(/EM)) e um detector por tempo de voo (TOF); as análises foram realizadas no modo positivo e dentro da faixa  $m/z$  50-1000. Os pontos de fusão foram registrados em um aparelho de ponto de fusão.

### 5.2 PROCEDIMENTO PARA PREPARO DO COMPOSTO 2

A isoxazol-5-ona **2** foi sintetizada utilizando uma metodologia clássica já descrita na literatura (JURBERG, 2017). Em um balão de fundo redondo foram adicionados 15 mmol de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (1,5 equiv.), 15 mmol de  $\text{NaOAc}$  (1,5 equiv.) e 40 mL de etanol. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 min. Em seguida, foram adicionados 10 mmol de benzoilacetato de etila (1,0 equiv.). A reação foi aquecida a refluxo ( $78^\circ\text{C}$ ) e deixada sob agitação por 6 h. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e extraída usando  $\text{AcOEt}$  e  $\text{H}_2\text{O}$ . A fase orgânica foi concentrada

sob pressão reduzida e o produto utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.

**3-Fenilisoazol-5(4H)-ona (2):** O composto foi obtido como um sólido violeta (1,51 g, 94%). **FF:** 132,8-135,2 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 7,68-7,66 (m, 2H); 7,55-7,52 (m, 1H); 7,49-7,46 (m, 2H); 3,80 (s, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 174,9; 163,2; 132,3; 129,3; 127,7; 126,7; 34,1. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 2920; 1880; 1792; 1163.

### 5.3 PROCEDIMENTO PARA PREPARO DOS COMPOSTOS 4a-f

Os compostos 4a-f foram sintetizados seguindo protocolos já descritos na literatura (Jurberg, 2017; Ablajan; Xiamuxi, 2011). Um balão de fundo redondo foi carregado com 10 mmol de isoxazol-5-ona **2** (1,0 equiv.), 12 mmol de aldeído (1,2 equiv.) e 20 mL de álcool isopropílico. A mistura foi agitada por 5 min, seguida da adição de 50 µL de piperidina. A solução foi aquecida a 50 °C e deixada sob agitação magnética por 5 h. Após a conclusão da reação, os produtos foram purificados por filtração ou concentrados sob pressão reduzida seguido por cromatografia em coluna *flash*.

**(Z)-4-(Benzilideno)-3-fenilisoazol-5(4H)-ona (4a):** O composto foi isolado por filtração como um sólido amarelo (3,74 g, 73%). **FF:** 177,7-178,5 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 8,33-8,31 (m, 2H); 7,62-7,57 (m, 7H); 7,53-7,50 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 168,2; 164,2; 152,9; 134,3; 134,1; 132,5; 132,2; 131,2; 129,5; 129,1; 128,9; 127,5; 119,0. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3057; 2912; 1747; 1618; 1074.

**(Z)-4-(4-Clorobenzilideno)-3-fenilisoazol-5(4H)-ona (4b):** O composto foi isolado por filtração como um sólido amarelo (1,78 g, 68%). **FF:** 165,5-167,2 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 8,29 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,61-7,57 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 168,1; 164,0; 151,1; 149,3; 140,8; 135,3; 133,4; 131,3; 130,9; 129,5; 129,0; 128,8; 128,3; 127,3; 119,3. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3098; 3058; 2912; 1744; 1611; 1580; 1090.

(*Z*)-4-(3-Clorobenzilideno)-3-fenilisoaxazol-5(4*H*)-ona (**4c**): O composto foi isolado por cromatografia *flash* em sílica gel como um sólido laranja (0,50 g, 19%). **FF**: 135,1–136,0 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**: δ 8,26–8,24 (m, 2H), 7,60–7,53 (m, 7H); 7,45 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 167,8; 163,9; 150,8; 148,9; 135,1; 133,9; 133,8; 132,1; 131,8; 131,7; 131,3; 131,0; 130,3; 130,0; 129,6; 128,8; 128,2; 127,1; 120,4. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>)**: 3103; 3065; 2914; 1757; 1617; 1117; 1097.

(*Z*)-4-(2-Clorobenzilideno)-3-fenilisoaxazol-5(4*H*)-ona (**4d**): O composto foi isolado por cromatografia *flash* em sílica gel como um sólido amarelo (0,63 g, 24%). **FF**: 106,3-107,7 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**: δ 8,69 (m, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,66-7,65 (m, 2H); 7,60-7,56 (m, 3H); 7,50-7,49 (m, 2H); 7,44-7,40 (m, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 167,7; 163,7; 148,2; 137,2; 134,6; 133,3; 131,4; 130,1; 129,7; 129,5; 128,7; 127,1; 120,3. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>)**: 3066; 2914; 2849; 1767; 1623; 1094.

(*Z*)-4-(4-Metoxibenzilideno)-3-fenilisoaxazol-5(4*H*)-ona (**4e**): O composto foi isolado por filtração como um sólido amarelo (1,73 g, 67%). **FF**: 159,3-160,0 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**: δ 8,42-8,39 (m, 2H); 7,59-7,53 (m, 5H); 7,51 (s, 1H); 7,00-6,98 (m, 2H); 3,90 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 169,1; 165,0; 164,4; 152,3; 137,4; 135,7; 130,9; 129,3; 129,0; 128,9; 128,3; 127,9; 126,1; 115,4; 114,8; 114,1; 55,9. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>)**: 2913; 2843; 1741; 1583; 1266; 1176; 1093.

(*Z*)-4-(furan-2-ilmetileno)-3-fenilisoaxazol-5(4*H*)-ona (**4f**): O composto foi isolado por filtração como um sólido marrom (0,780 g, 30%). **FF**: 125,7-126,4 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**: δ 8,65 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz); 7,79 (s, 1H); 7,60-7,54 (m, 6H); 6,77 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 168,8; 163,3; 150,6; 150,0; 134,2; 131,1; 129,4; 128,5; 127,6; 126,8; 115,5; 113,1. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>)**: 3146; 3062; 1749; 1614; 1449; 1352; 1090; 1028.

#### 5.4 PROCEDIMENTO PARA PREPARO DOS COMPOSTOS 5a-f

Em um balão de fundo redondo, 3,5 mmol de um dos compostos **4a-f** (1,0 equiv) foi dissolvido em 40,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e em seguida, 10,5 mmol de NaBH<sub>4</sub> (3,0 equiv) foram adicionados em pequenas porções. A solução resultante foi agitada à

temperatura ambiente e monitorada por CCD (tempo de reação entre 5,5 e 7,5 h). Após a conclusão da reação, a mistura foi tratada com uma solução aquosa de HCl a 9%. Em seguida, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída mais uma vez com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida. O material bruto resultante foi usado na próxima etapa de reação sem purificação adicional e foi obtido como uma mistura de tautômeros do tipo imina/enamina.

*4-Benzil-3-fenilisoaxazol-5(4H)-ona (5a)*: O produto foi obtido como um sólido amarelo (1,07 g, 95%). Tempo de reação: 5,5 h. **FF**: 104,2–105,0 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**: δ 7,60–7,39 (m, 7,7H); 7,27–7,15 (m, 5,7H); 6,87 (dd, 1H, *J* = 1,65; 1,3 Hz); 4,15 (dd, 0,95H; *J* = 5,6, 4,8 Hz); 3,76 (s, 0,7H); 3,37 (dd, 1H, *J* = 14,1; 4,8 Hz); 3,29 (dd, 1H, *J* = 14,1, 5,6 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 177,7; 173,9; 165,9; 162,9; 138,9; 134,4; 131,9; 131,5; 129,4; 129,3; 129,1; 128,7; 128,2; 127,8; 127,7; 127,6; 127,1; 126,5; 102,1; 46,6; 34,8; 28,2. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>)**: 3062; 3029; 2912; 2849; 1798; 1693; 1612; 1029.

*4-(4-Clorobenzil)-3-fenilisoaxazol-5(4H)-ona (5b)*: O produto foi obtido como um sólido amarelo (0,98 g, 98%). Tempo de reação: 5,5 h. **FF**: 115,5–116,6 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**: δ 7,60–7,55 (m, 3,2H); 7,52–7,49 (m, 2,5H); 7,47–7,46 (m, 1,7H); 7,23–7,21 (m, 0,95H); 6,80–6,78 (m, 1,9H); 4,15 (dd, 0,98H; *J* = 5,4, 4,8 Hz); 3,71 (s, 0,84H); 3,51 (dd, 1,06H; *J* = 14,1; 4,6 Hz); 3,25 (dd, 1H, *J* = 14,2; 5,6 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 177,5; 173,7; 165,6; 163,0; 137,3; 135,3; 133,9; 132,8; 132,4; 132,2; 131,7; 130,6; 129,6; 129,5; 128,9; 128,8; 127,7; 127,6; 127,2; 127,0; 101,9; 46,5; 34,1; 27,6. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>)**: 3065; 2814; 1796; 1694; 1614; 1491; 1014.

*4-(3-Clorobenzil)-3-fenilisoaxazol-5(4H)-ona (5c)*: O produto foi obtido como óleo vermelho (0,47 g, 93%). Tempo de reação: 7,5 h. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**: δ 7,59–7,55 (m, 3H); 7,53–7,49 (m, 2,7H); 7,47–7,46 (m, 2,1H); 7,20–7,16 (m, 3,09H); 7,13–7,10 (m, 1,59H); 6,81–6,79 (m, 1,83H); 4,18 (dd, 0,91H, *J* = 5,7; 4,7 Hz); 3,75 (s, 1,14H); 3,35 (dd, 1,08H, *J* = 14,1; 4,7 Hz); 3,26 (dd, 1H, *J* = 14,1; 5,7 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 177,4; 173,7; 165,7; 163,1; 140,9; 136,4; 134,5; 132,2; 131,7; 130,1; 130,0; 129,6; 129,5; 129,4; 128,3; 128,1; 127,7; 127,6; 127,3; 127,1;

126,9; 126,4; 46,4; 34,3; 27,9. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3063; 2820; 1798; 1692; 1611; 1474; 1431; 1044.

*4-(2-Clorobenzil)-3-fenilisoazol-5(4H)-ona (5d)*: O produto foi obtido como um sólido rosa (0,60 g, 96%). Tempo de reação: 5,5 h. **FF:** 113,2–114,9 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 7,57–7,55 (m, 2H), 7,49–7,46 (m, 1,75H); 7,43–7,42 (m, 2,15H), 7,40–7,37 (m, 2,14H); 7,35–7,33 (m, 1,5H); 7,24–7,19 (m, 1,6H); 7,17–7,14 (m, 1H); 7,13–7,06 (m, 1,9H); 4,25 (dd, 0,90H; *J*= 6,7; 8,5 Hz); 3,87 (s, 1H), 3,40 (dd, 0,95H; *J*= 14,2; 6,7 Hz); 3,21 (dd, 1H, *J*= 14,2; 8,5 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 177,0; 173,5; 166,7; 163,6; 134,1; 132,7; 132,3; 131,9; 131,7; 129,8; 129,6; 129,5; 129,4; 129,3; 129,2; 128,0; 127,6; 127,5; 127,3; 127,2; 127,1; 101,0; 43,7; 33,8; 26,0. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3067; 2927; 2817; 1801; 1695; 1613; 1445; 1050.

*4-(4-Metoxibenzil)-3-fenilisoazol-5(4H)-ona (5e)*: O produto foi obtido como um sólido amarelo (1,23 g, 97%). Tempo de reação: 7 h. **FF:** 110,9–111,8 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 7,62–7,60 (m, 1,99H); 7,57–7,54 (m, 1,04H); 7,51–7,44 (m, 3,14H); 7,17–7,14 (m, 0,46H); 6,81–6,76 (m, 2,47H); 6,70–6,67 (m, 1,97H); 4,12–4,10 (m, 0,95H); 3,76–3,73 (m, 4,26H); 3,33 (dd, 1,01H; *J*= 14,2; 4,6 Hz), 3,24 (dd, 1H, *J*= 14,2; 5,4 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 177,8; 173,7; 165,9; 162,8; 159,1; 158,3; 132,0; 131,5; 130,3; 129,4; 129,2; 127,9; 127,7; 127,1; 126,3; 114,2; 114,1; 103,4; 55,4; 55,3; 46,9; 34,0; 27,4. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3064; 2932; 2835; 1797; 1694; 1612; 1513; 1246; 1033.

*4-(furan-2-ilmetil)-3-fenilisoazol-5(4H)-ona (5f)*: O produto foi obtido como um sólido marrom (0,77 g, 98%). Tempo de reação: 6,0 h. **FF:** 86,0–86,7 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 7,63–7,61 (m, 0,81H), 7,58–7,56 (m, 2H); 7,53–7,44 (m, 5H); 7,24–7,23 (m, 1H); 6,28–6,11 (m, 2H); 5,91–5,90 (m, 1H); 4,13 (t, 1H, *J*= 5,15 Hz); 3,72 (s, 1H); 3,41–3,31 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 177,3; 173,3; 166,1; 163,0; 151,9; 148,5; 142,5; 141,6; 131,9; 129,3; 127,6; 127,0; 110,6; 108,4; 106,6; 99,7; 44,5; 27,7; 21,7. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3068; 2919; 2823; 1801; 1697; 1611; 1510; 1148; 1016.

## 5.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE CARBONATOS DE ISOXAZOLONA 7a–e

Os carbonatos de isoxazolonas **7a–e** foram preparados adaptando uma metodologia descrita para a síntese de carbonato de enol de oxazolona (Shaw et al., 2006). Uma solução de um intermediário reduzido **5a–e** (2,1 mmol, 1,0 equiv) em THF (18,0 mL, 8,5 mL/mmol de intermediário) a 0 °C, Et<sub>3</sub>N (2,3 mmol, 1,1 equiv) e cloroformato de fenila (2,3 mmol, 1,1 equiv) foram adicionados com a formação de um precipitado branco. A mistura resultante foi agitada a 0 °C, até que nenhum material de partida fosse detectado por CCD (tempo de reação entre 2 e 6 h). Em seguida, a reação foi lavada com H<sub>2</sub>O e extraída com Et<sub>2</sub>O (2X). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa de HCl 0,1 M, solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> 0,1 M e salmoura. Em seguida, foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel (hexano/EtOAc = 95:5 a 80:20) ou recristalização em hexano.

*Carbonato de fenil 4-(3-Clorobenzil)-3-fenilisoxazol-5-ila (7c)*: Este composto foi isolado por cromatografia *flash* (hexanos/EtOAc = 95:5 a 80:20) como um sólido rosa (0,35 g, 62%). Tempo de reação: 2h. **FF**: 101,4–102,3 °C. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>)**: 3065; 2926; 1775; 1752; 1344; 1307; 1213. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**: δ 7,52–7,47 (m, 3H); 7,41–7,39 (m, 2H); 7,35–7,32 (m, 2H); 7,24–7,21 (m, 1H); 7,20–7,19 (m, 2H); 7,11–7,07 (m, 3H); 7,06–7,04 (m, 1H); 3,58 (s, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 167,2; 156,9; 149,8; 139,9; 131,2; 130,1; 129,7; 128,8; 128,6; 128,5; 127,2; 127,1; 126,8; 126,6; 127,9; 126,6; 126,6; 108,2; 27,9. **EMAR (IES-TOF)**: m/z [M + Na]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup> 428,0666 encontrado 428,0665.

*Carbonato de fenil 4-(2-Clorobenzil)-3-fenilisoxazol-5-ila (7d)*: Este composto foi isolado por recristalização como um sólido branco (0,20 g, 77%). Tempo de reação: 4 h. **FF**: 100,3–101,9 °C. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>)**: 3063; 3021; 2921; 1777; 1752; 1630; 1346; 1312; 1213. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**: δ 7,48–7,45 (m, 1H); 7,43–7,40 (m, 2H); 7,38–7,32 (m, 4H); 7,30–7,29 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,24–7,21 (m, 2H); 7,19–7,13 (m, 2H); 7,11–7,09 (m, 2H); 3,76 (s, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 167,2; 157,4; 149,9; 146,1; 131,0; 130,2; 129,7; 129,6; 128,7; 128,6; 128,3; 127,0; 126,8;

129,2; 107,2; 107,2; 107,2; 107,2; 107,2; 107,2; 128,7; 107,2; 26,2. **EMAR (IES-TOF):** m/z [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup> 428,0666 encontrado 428,0658.

*Carbonato de fenil 4-(4-Metoxibenzil)-3-fenilisoaxazol-5-ila (7e):* Este composto foi isolado por cromatografia flash (hexanos/EtOAc = 90:10) como um sólido branco (0,69 g, 42%). Tempo de reação: 6 h. **FF:** 118,6–119,5 °C. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3064; 2911; 2837; 1775; 1752; 1513; 1209. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 7,54–7,47 (m, 3H); 7,45–7,42 (m, 2H); 7,35–7,32 (m, 2H); 7,24–7,21 (m, 1H); 7,10–7,07 (m, 4H); 6,82–6,81 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,55 (s, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 167,5; 158,5; 156,4; 149,8; 146,2; 131,0; 130,0; 129,7; 129,5; 128,8; 128,7; 127,5; 126,7; 120,4; 109,4; 55,4; 27,4. **EMAR (IES-TOF):** m/z [M + Na]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> + Na]<sup>+</sup> 424,1161, encontrado 424,1148.

## 5.6 PROCEDIMENTOS GERAIS PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS 9a-e

A uma solução dos carbonatos de isoxazolona correspondentes **7a–e** (0,13 mmol, 1,0 equiv) em 1,0 mL de tolueno a 90 °C, 10 mol % de DMAP (0,013 mmol, 0,1 equiv) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 90 °C em um banho de óleo por 1 h (monitorado por análise TLC). Depois disso, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e tratada com 10,0 mL de solução aquosa de HCl 0,1 mol L<sup>-1</sup>. A fase orgânica foi separada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos brutos do rearranjo de Steglich foram purificados por meio de cromatografia *flash* em sílica gel (hexanos/EtOAc = 9:1).

*Fenil-4-(3-clorobenzil)-5-oxo-3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-4-carboxilato (9c):* Este composto foi isolado como um óleo incolor (29 mg, 54%). **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3065; 2930; 1800; 1764; 1598; 1492; 1204; 1183. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 7,76–7,73 (m, 2H); 7,65–7,62 (m, 1H); 7,58–7,55 (m, 2H); 7,39–7,36 (m, 2H); 7,29–7,27 (m, 1H); 7,23–7,21 (m, 1H); 7,14–7,11 (m, 1H); 7,02–7,00 (m, 2H); 6,80 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 6,77 (t, 1H, J = 1,7 Hz); 3,71 (d, 1H, J = 14,1 Hz); 3,64 (d, 1H, J = 14,1 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 174,1; 163,6; 162,9; 150,0; 134,6; 133,9; 132,8; 130,2; 129,9; 129,8; 128,6; 127,8; 127,2; 126,7; 120,9; 62,4; 37,9. **EMAR (IES-TOF):** m/z [M + Na]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup> 428,0666, encontrado 428,0666.

*Fenil-4-(2-clorobenzil)-5-oxo-3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-4-carboxilato* (9d):

Este composto foi isolado como um óleo amarelo (18 mg, 33%). **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3066; 2925; 2850; 1803; 1765; 1592; 1493; 1231; 1179. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 7,69–7,68 (m, 2H); 7,54–7,51 (m, 1H); 7,46–7,42 (m, 2H); 7,40–7,37 (m, 2H); 7,35–7,32 (m, 2H); 7,25–7,22 (m, 2H); 7,20–7,18 (m, 1H); 7,15–7,10 (m, 1H); 6,96–6,95 (m, 1H); 3,96 (d, 1H, *J* = 14,6 Hz); 3,90 (d, 1H, *J* = 14,6 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 174,1; 164,0; 163,5; 151,1; 150,0; 135,1; 132,4; 131,6; 130,5; 130,0; 129,8; 129,7; 129,6; 127,5; 127,2; 127,5; 127,2; 126,9; 126,4; 121,1; 120,9; 61,5; 34,8. **EMAR (IES-TOF):** m/z [M + Na]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup> 428,0666, encontrado 428,0659.

*Fenil-4-(4-metoxibenzil)-5-oxo-3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-4-carboxilato* (9e):

Este composto foi isolado como um óleo incolor (15 mg, 28%). **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3044; 2935; 2838; 1800; 1763; 1612; 1513; 1446; 1254; 1179. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 7,78–7,77 (m, 2H); 7,63–7,60 (m, 1H); 7,56–7,53 (m, 2H); 7,38–7,34 (m, 2H); 7,27–7,24 (m, 1H); 7,00–6,98 (m, 2H); 6,80–6,78 (m, 2H); 6,70–6,69 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,73 (d, 1H, *J* = 14,2 Hz); 3,65 (d, 1H, *J* = 14,2 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 174,4; 163,9; 163,2; 159,5; 150,0; 132,5; 130,8; 129,8; 129,7; 127,4; 127,0; 126,7; 123,8; 120,9; 114,2; 62,9; 55,3; 37,8. **EMAR (IES-TOF):** m/z [M + Na]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> + Na]<sup>+</sup> 424,1161, encontrado 424,1155.

## 5.7 PROCEDIMENTOS GERAIS PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS 10a-d

A uma solução dos carbonatos de isoxazolona correspondentes **7a-d** (0,13 mmol, 1,0 equiv) em 1,0 mL de tolueno, 20 mol % de DMAP (0,026 mmol, 0,2 equiv) foi adicionado. A mistura de reação foi mantida a -25 °C por 11 dias (monitorado por CCD). A mistura foi então tratada com 10,0 mL de solução aquosa de HCl 0,1 M. A fase orgânica foi separada e concentrada sob pressão reduzida. As misturas reacionais brutas foram purificadas por meio de cromatografia *flash* em sílica gel (hexano/EtOAc = 9:1).

*Fenil-4-(3-clorobenzil)-5-oxo-3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-2(5H)-carboxilato* (10c): Este composto foi isolado como um óleo incolor (8 mg, 15%). **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3067; 2925; 2853; 1811; 1768; 1598; 1493; 1265; 1089. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 7,88–

7,86 (m, 2H); 7,63–7,60 (m, 1H); 7,57–7,53 (m, 2H); 7,37–7,33 (m, 2H); 7,27–7,23 (m, 2H); 7,18–7,15 (m, 1H); 7,13–7,11 (m, 2H); 6,90–6,87 (m, 2H); 3,52 (s, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  173,0; 161,1; 151,2; 150,7; 134,6; 132,8; 131,2; 130,5; 130,1; 129,8; 129,7; 129,0; 128,6; 126,5; 126,4; 126,5; 126,4; 120,6; 81,9; 40,9. **EMAR (IES-TOF):** m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$  428,0666, encontrado 428,0663.

*Fenil-4-(4-metoxibenzil)-5-oxo-3-fenilisoazol-2(5H) -carboxilato (10d):* Este composto foi isolado como um óleo incolor (18 mg, 33%). **IV ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3035; 2932; 2838; 1812; 1768; 1614; 1514; 1255; 1085. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):**  $\delta$  7,91–7,89 (m, 2H); 7,61–7,58 (m, 1H); 7,55–7,52 (m, 2H); 7,36–7,32 (m, 2H); 7,25–7,22 (m, 1H); 7,12–7,10 (m, 2H); 6,87–6,85 (m, 2H); 6,75–6,72 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,55 (d, 1H,  $J = 13,4$  Hz); 3,51 (d, 1H,  $J = 13,4$  Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  173,5; 161,3; 159,8; 151,3; 150,7; 132,6; 131,5; 130,6; 129,8; 129,7; 129,0; 128,7; 128,1; 126,9; 126,9; 120,6; 126,9; 126,9; 114,3; 114,2; 113,9; 82,4; 55,3; 40,7. **EMAR (IES-TOF):** m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $[\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_5 + \text{Na}]^+$  424,1161, encontrado 424,1155.

## 5.8 PROCEDIMENTO PARA PREPARO DO MONOCRISTAL

Um monocristal cristal único do composto **12a** foi preparado por cristalização multissolvente usando uma mistura de diclorometano e hexano como solvente. O composto (aproximadamente 100 mg) foi transferido para um Erlenmeyer de 25 mL e adicionou-se 5 mL de diclorometano, seguido da adição de 15 mL de hexano. A mistura foi mantida em temperatura ambiente por vários dias até que pequenos cristais brancos aparecessem. Os dados de monocristal cristal único para o composto **12a** ( $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ ) foram coletados em um Rigaku SuperNova, Dual, Cu at home/near, AtlasS2, Cu  $\text{K}\alpha$  ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ ) a 291.0(5) K.

## 5.9 EXPERIMENTO DE REUTILIZAÇÃO DE CATALISADOR

O experimento de reciclagem do catalisador  $\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$  foi realizado em éter dietílico utilizando 0,2 mmol de **11a** e 0,2 mmol de **5a**, na presença de 5 mol% de  $\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$ , por 24 horas. Após a conclusão da reação, o éter dietílico foi removido sob pressão reduzida e a mistura de reação bruta foi diluída em diclorometano. Em

seguida, o catalisador foi removido por filtração simples e lavado com diclorometano. O catalisador foi recuperado como um sólido e usado diretamente nos ciclos consecutivos sem purificação adicional.

#### 5.10 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS ADUTOS MICHAEL 12a-12e

Em um frasco de 5,0 mL, foi adicionado 1,5 mL de éter dietílico. Em seguida, foram adicionados 0,20 mmol (1,0 equiv.) de isoxazolona **5a-e** e 0,20 mmol (1,0 equiv.) de DBA. Após 5 minutos sob agitação magnética, 0,01 mmol (5 mol%) de HCl ou ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H) foi adicionado. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, a mistura reacional bruta foi transferida para um balão de fundo redondo, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna.

*(E)*-4-benzil-2-(3-oxo-1,5-difenilpent-4-en-1-il)-3-fenilisoxazol-5(2H)-ona (**12a**): O composto foi isolado como um sólido branco (87 mg, 90%). **FF**: 138,8-139,4 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**: δ 7,71 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 7,61-7,50 (m, 5H); 7,44-7,34 (m, 6H); 7,29-7,26 (m, 2H); 7,11-7,10 (m, 3H); 7,04 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz); 6,85 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 6,63-6,61 (m, 2H); 5,38 (dd, 1H, *J* = 9,1 Hz; *J* = 5,1 Hz) 4,07 (dd, 1H, *J* = 16,9 Hz; *J* = 9,1 Hz); 3,62 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz); 3,44 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz), 3,17 (dd, 1H, *J* = 16,9 Hz, *J* = 5,1 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 196,6; 172,0; 165,5; 144,2; 138,5; 134,5; 131,0; 129,4; 129,2; 128,9; 128,7; 128,6; 128,5; 128,4; 128,0; 127,6; 126,3; 126,2; 106,6; 63,8; 42,3; 28,0. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>)**: 3026; 2920; 1740; 1610; 1494; 1450; 1375; 1178; 1075. **EMAR (IES-TOF)**: *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 486,2069, encontrado 486,2063.

*(E)*-4-(4-metoxibenzil)-2-(3-oxo-1,5-difenilpent-4-en-1-il)-3-fenilisoxazol-5(2H)-ona (**12b**): O composto foi isolado como um sólido amarelo (66 mg, 72%). **FF**: 150,7-152,1 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**: δ 7,71 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 7,60-7,51 (m, 5H); 7,43-7,34 (m, 6H); 7,29-7,26 (m, 2H); 7,03 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 6,84 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 6,64 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 6,54 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 5,37 (dd, 1H, *J* = 9,0 Hz, *J* = 5,0 Hz); 4,07 (dd, 1H, *J* = 17,0 Hz; *J* = 9,1 Hz); 3,75 (s, 3H); 3,55 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 3,37 (d, 1H, 16,1 Hz); 3,16 (dd, 1H, *J* = 17,0 Hz, *J* = 5,0 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}**

(**CDCl<sub>3</sub>**, **125 MHz**):  $\delta$  196,6; 172,0; 165,3; 158,0; 144,2; 134,5; 130,6; 129,2; 128,9; 128,7; 128,4; 128,0; 126,3; 113,9; 106,9; 63,7; 55,3; 42,2; 27,1. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>)**: 3023; 2919; 2829; 1743; 1607; 1510; 1449; 1245; 1174; 1070. **EMAR (IES-TOF)**: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 516,2175, encontrado 516,2172.

(*E*)-4-(4-clorobenzil)-2-(3-oxo-1,5-difenilpent-4-en-1-il)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (**12c**): O composto foi isolado como um sólido branco (72 mg, 79%). **FF**: 175,0-176,1 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**:  $\delta$  7,71 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz); 7,60-7,51 (m, 5H); 7,44-7,43 (m, 3H); 7,39-7,36 (m, 3H); 7,30-7,26 (m, 2H); 7,05 (dd, 4H, *J* = 17,7 Hz, *J* = 8,2 Hz); 6,84 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 6,54 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 5,38 (dd, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J* = 5,0 Hz); 4,08 (dd, 1H, *J* = 17,0 Hz, *J* = 9,2 Hz); 3,57 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz); 3,39 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz); 3,16 (dd, 1H, *J* = 17,0; Hz, *J* = 5,0 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (**CDCl<sub>3</sub>**, **125 MHz**):  $\delta$  196,6; 171,8; 165,6; 144,3; 137,0; 134,4; 132,1; 131,5; 131,1; 129,5; 129,0; 128,7; 128,4; 127,8; 126,2; 106,0; 63,9; 42,2; 27,4. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>)**: 3026; 2919; 1737; 1611; 1497; 1378; 1177; 1073. **EMAR (IES-TOF)**: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 520,1679, encontrado 520,1685.

(*E*)-4-(3-clorobenzil)-2-(3-oxo-1,5-difenilpent-4-en-1-il)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (**12d**): O composto foi isolado como um sólido branco (68 mg, 75%). **FF**: 138,9-140,9 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**:  $\delta$  7,71 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 7,60-7,52 (m, 5H), 7,43-7,34 (m, 6H); 7,30-7,27 (m, 2H); 7,10 (d, 1H, *J* = 8 Hz); 7,04-7,00 (m, 3H); 6,86-6,79 (m, 2H); 6,48 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 5,39 (dd, 1H, *J* = 9,1; Hz, *J* = 4,8 Hz); 4,07 (dd, 1H, *J* = 17,0 Hz, *J* = 9,2 Hz); 3,58 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz); 3,41 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz); 3,16 (dd, 1H, *J* = 17,0; Hz, *J* = 4,8 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (**CDCl<sub>3</sub>**, **125 MHz**):  $\delta$  196,5; 171,7; 165,6; 144,3; 140,7; 134,5; 131,5; 131,0; 129,5; 129,2; 128,7; 128,2; 127,8; 126,6; 126,2; 125,7; 105,4; 63,7; 42,2; 27,8. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>)**: 3019; 2910; 1737; 1614; 1455; 1374; 1177; 1077; 967. **EMAR (IES-TOF)**: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 520,1679, encontrado 520,1662.

(*E*)-4-(2-clorobenzil)-2-(3-oxo-1,5-difenilpent-4-en-1-il)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (**12e**): O composto foi isolado como um óleo amarelo (64 mg, 70%). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**:  $\delta$  7,73 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,43-7,42 (m, 3H); 7,40-7,37 (m, 1H); 7,34-7,27 (m, 5H); 7,09-7,04 (m, 3H); 6,90-6,85 (m, 2H); 6,04 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz); 5,42 (dd, 1H, *J* = 9,0 Hz, *J* = 4,9 Hz); 4,11 (dd, 1H, *J* = 17,0 Hz, *J* =

9,1 Hz); 3,67 (d, 1H,  $J = 17,3$  Hz); 3,47 (d, 1H,  $J = 17,3$  Hz); 3,19 (dd, 1H,  $J = 17,0$  Hz,  $J = 4,9$  Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  196,6; 171,8; 166,2; 144,3; 135,8; 134,4; 133,9; 131,0; 129,5; 129,3; 129,0; 128,7; 128,3; 127,8; 127,1; 126,2; 105,2; 64,0; 42,1; 26,1. **IV ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3026; 2919; 1740; 1607; 1445; 1374; 1180; 1073; 973. **EMAR (IES-TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $[\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3 + \text{H}]^+$  520,1679, encontrado 520,1679.

#### 5.11 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS ADUTOS MICHAEL 12f – 12r

Em um frasco de 5,0 mL, foi adicionado 1,5 mL de diclorometano. Em seguida, foram adicionados 0,20 mmol (1,0 equiv.) do intermediário **5a-f** e 0,20 mmol (1,0 equiv.) do acceptor de Michael. Após 5 minutos sob agitação magnética, 0,01 mmol (5 mol%) de HCl ou ácido *p*-sulfônico calix[4]areno ( $\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$ ) foi adicionado. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, a mistura reacional bruta foi transferida para um balão de fundo redondo, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna.

*(E)*-4-benzil-2-(1,5-bis(4-metoxifenil)-3-oxopent-4-en-1-il)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (**12f**): O composto foi isolado como um sólido amarelo (66 mg, 61%). **FF:** 185,4-185,9 °C. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):**  $\delta$  7,68 (d, 1H,  $J = 16,2$  Hz); 7,56-7,50 (m, 5H); 7,40-7,39 (m, 2H); 7,12-7,10 (m, 3H); 6,96-6,93 (m, 4H); 6,80-6,78 (m, 2H); 6,74-6,72 (m, 1H); 6,62-6,61 (m, 2H); 5,33 (dd, 1H,  $J = 9,0$ Hz;  $J = 5,1$  Hz); 4,02 (dd, 1H,  $J = 16,8$  Hz;  $J = 9,1$  Hz); 3,86 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,63 (d, 1H,  $J = 16,4$ Hz); 3,43 (d, 1H,  $J = 16,4$  Hz); 3,12 (dd, 1H,  $J = 16,7$  Hz,  $J = 5,1$  Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  196,7; 172,2; 165,7; 162,0; 160,0; 144,0; 138,6; 131,3; 130,5; 129,7; 129,4; 128,7; 128,5; 128,1; 127,7; 127,6; 127,0; 126,5; 126,3; 124,1; 114,6; 113,8; 106,8; 63,6; 55,5; 42,2; 27,9. **IV ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3007; 2933; 2837; 1739; 1599; 1512; 1255; 1172; 1027. **EMAR (IES-TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $[\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{NO}_5 + \text{H}]^+$  546,2280, encontrado 546,2267.

*(E)*-4-benzil-2-(3-oxo-1,5-di-*p*-tolilpent-4-en-1-il)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (**12g**): O composto foi isolado como um sólido branco (74 mg, 72%). **FF:** 190,2-190,8

°C. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):**  $\delta$  7,69 (d, 1H,  $J = 16,2$  Hz); 7,57-7,49 (m, 5H); 7,40-7,39 (m, 2H); 7,24-7,22 (m, 2H); 7,12-7,07 (m, 5H); 6,92-6,91 (m, 2H); 6,80 (d, 1H,  $J = 16,2$  Hz); 6,65-6,64 (m, 2H); 5,34 (dd, 1H,  $J = 9,0$  Hz,  $J = 5$  Hz); 4,04 (dd, 1H,  $J = 16,9$  Hz,  $J = 9,1$  Hz); 3,62 (d, 1H,  $J = 16,3$  Hz); 3,44 (d, 1H,  $J = 16,3$  Hz); 3,13 (dd, 1H,  $J = 16,8$  Hz,  $J = 5,1$  Hz); 2,40 (s, 3H); 2,37 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  196,8; 172,1; 165,5; 144,3; 141,6; 138,6; 131,6; 129,9; 129,3; 128,7; 128,5; 128,3; 128,1; 127,6; 126,2; 125,4; 106,6; 63,6; 42,2; 28,0; 21,7; 21,3. **IV ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3023; 2921; 1737; 1605; 1452; 1380; 1178; 1064. **EMAR (IES-TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $[\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$  514,2382, encontrado 514,2368.

*(E)-4-benzil-2-(1,5-bis(4-clorofenil)-3-oxopent-4-en-1-il)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (12h):* O composto foi isolado como um sólido branco (70 mg, 63%). **FF:** 188,3-188,9 °C. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):**  $\delta$  7,64 (d, 1H,  $J = 16,3$  Hz); 7,58-7,52 (m, 5H); 7,41-7,36 (m, 4H); 7,26-7,24 (m, 2H); 7,16-7,15 (m, 3H); 6,96-6,94 (m, 2H); 6,79 (d, 1H,  $J = 16,2$  Hz); 6,62-6,61 (m, 2H); 5,32 (dd, 1H,  $J = 8,9$  Hz,  $J = 5,3$  Hz); 4,01 (dd, 1H,  $J = 17$  Hz,  $J = 8,8$  Hz); 3,62 (d, 1H,  $J = 16,3$  Hz); 3,43 (d, 1H,  $J = 16,2$  Hz); 3,14 (dd, 1H,  $J = 17$  Hz,  $J = 5,3$  Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  196,1; 171,8; 165,4; 142,9; 138,4; 137,1; 135,1; 132,7; 131,5; 129,8; 129,5; 128,9; 128,7; 127,5; 126,5; 107,3; 63,2; 42,3; 28,0. **IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3064; 1727; 1688; 1605; 1488; 1375; 1085; 982; 807. **EMAR (IES-TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $[\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_3 + \text{H}]^+$  554,1290, encontrado 554,1273.

*(E)-2-(1,5-bis(4-metoxifenil)-3-oxopent-4-en-1-il)-4-(4-clorobenzil)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (12i):* O composto foi isolado como um sólido amarelo (63 mg, 62%). **FF:** 176,2-177,5 °C. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):**  $\delta$  7,67 (d, 1H,  $J = 16,1$  Hz); 7,56-7,51 (m, 5H); 7,36 (d, 2H,  $J = 7,0$  Hz); 7,07 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz); 6,95-6,92 (m, 4H); 6,78 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz); 6,73 (d, 1H,  $J = 16,1$  Hz); 6,55 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz); 5,32 (dd, 1H,  $J = 9,1$  Hz,  $J = 5,1$  Hz); 4,02 (dd, 1H,  $J = 16,8$  Hz,  $J = 9,2$  Hz); 3,86 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,57 (d, 1H,  $J = 16,3$  Hz); 3,38 (d, 1H,  $J = 16,4$  Hz); 3,10 (dd, 1H,  $J = 16,8$  Hz,  $J = 5,1$  Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  196,6; 172,0; 165,8; 162,1; 160,0; 144,0; 137,1; 132,1; 131,4; 130,5; 129,5; 129,0; 128,7; 128,0; 127,0; 126,4; 124,2; 114,7; 113,8; 106,3; 63,6; 55,5; 42,2; 27,4. **IV ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3016; 2936; 2835; 1737; 1604; 1519; 1261; 1174; 1025. **EMAR (IES-TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $[\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{ClNO}_5 + \text{Na}]^+$  602,1710, encontrado 602,1676.

*(E)*-4-(4-clorobenzil)-2-(3-oxo-1,5-di-*p*-tolilpent-4-en-1-il)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (**12j**): O composto foi isolado como um sólido branco (64 mg, 67%). **FF**: 209,3-210,5 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**: δ 7,68 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 7,58-7,48 (m, 5H); 7,36 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz); 7,23 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz); 7,09-7,05 (m, 4H); 6,90 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz); 6,79 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 6,58 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 5,33 (dd, 1H, *J* = 9,2 Hz, *J* = 5,0 Hz); 4,04 (dd, 1H, *J* = 16,8 Hz, *J* = 9,3 Hz); 3,57 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 3,38 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz); 3,11 (dd, 1H, *J* = 16,9 Hz, *J* = 5,0 Hz); 2,40 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 196,7; 171,9; 165,6; 144,3; 141,6; 138,8; 137,2; 132,0; 131,4; 129,9; 129,3; 129,0; 128,7; 128,3; 127,9; 125,4; 106,0; 63,6; 42,2; 27,4; 21,7; 21,3. **IV (ATR, cm<sup>-1</sup>)**: 3026; 2916; 1730; 1604; 1490; 1381; 1200; 1064; 987. **EMAR (IES-TOF)**: *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>ClNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 548,1992, encontrado 548,2642.

*(E)*-2-(1,5-bis(4-clorofenil)-3-oxopent-4-en-1-il)-4-(4-clorobenzil)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (**12k**): O composto foi isolado como um sólido branco (67 mg, 65%). **FF**: 200,6-201,5 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**: δ 7,64 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 7,60-7,51 (m, 5H); 7,41-7,33 (m, 4H); 7,27-7,25 (m, 2H); 7,13 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 6,64 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 6,79 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 6,57 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 5,33 (dd, 1H, *J* = 8,8 Hz, *J* = 5,3 Hz); 4,01 (dd, 1H, *J* = 17,1 Hz, *J* = 8,9 Hz); 3,58 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz); 3,39 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz); 3,14 (dd, 1H, *J* = 17,1 Hz, *J* = 5,3 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 196,0; 171,6; 165,5; 142,9; 136,9; 135,1; 132,7; 131,7; 129,5; 129,0; 128,8; 128,6; 127,7; 126,4; 106,6; 63,1; 42,3; 27,5. **IV (ATR, cm<sup>-1</sup>)**: 3068; 2919; 1723; 1607; 1490; 1381; 1200; 1064. **EMAR (IES-TOF)**: *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 588,0900, encontrado 588,0891.

*(E)*-4-(furan-2-ilmetil)-2-(3-oxo-1,5-difenilpent-4-en-1-il)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (**12l**): O composto foi isolado como um sólido amarelo (73 mg, 74%). **FF**: 154,3-155,5 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)**: δ 7,70 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 7,61-7,53 (m, 5H); 7,49-7,47 (m, 2H); 7,44-7,41 (m, 3H); 7,33-7,29 (m, 1H); 7,28-7,25 (m, 2H); 7,19 (dd, 1H, *J* = 1,9 Hz, *J* = 0,8 Hz); 7,04-7,02 (m, 2H); 6,83 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 6,12 (dd, 1H, *J* = 3,2 Hz, *J* = 1,9 Hz); 5,39 (dd, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J* = 5,0 Hz); 5,27-5,26 (m, 1H); 4,04 (dd, 1H, *J* = 17,0 Hz, *J* = 9,1 Hz); 3,55 (d, 1H, *J* = 16,6 Hz); 3,40 (d, 1H, *J* = 16,6 Hz); 3,15 (dd, 1H, *J* = 17,0 Hz, *J* = 5,0 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**: δ 196,5; 171,4; 165,5; 152,1; 144,3; 141,5; 134,3; 131,0; 129,5; 129,2; 128,9; 128,7;

128,2; 127,7; 126,2; 110,3; 105,8; 103,8; 63,5; 42,2; 21,9. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3023; 2913; 1743; 1611; 1445; 1374; 1174; 1073. **EMAR (IES-TOF):** m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 476,1862, encontrado 476,1856.

*(E)-2-(1,5-bis(4-metoxifenil)-3-oxopent-4-en-1-il)-4-(furan-2-ilmetil)-3-fenilisoxazol-5(2H)-um (12m):* O composto foi isolado como um sólido amarelo (79 mg, 71%). **FF:** 159,3-160,7 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 7,66 (d, 1H, J = 16,2 Hz); 7,56-7,54 (m, 5H); 7,49-7,48 (m, 2H); 7,19 (s, 1H); 6,93 (d, 4H, J = 8,7 Hz); 6,77 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 6,71 (d, 1H, J = 16,1 Hz); 6,12-6,11 (m, 1H); 5,34-5,29 (m, 2H); 3,98 (dd, 1H, J = 16,8 Hz, J = 9,1 Hz); 3,85 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,55 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 3,39 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 3,09 (dd, 1H, J = 16,8 Hz, J = 5,1 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 196,5; 171,5; 165,6; 162,0; 159,9; 152,2; 144,0; 141,6; 131,4; 130,4; 129,5; 128,8; 127,8; 127,0; 124,1; 114,6; 113,8; 110,2; 105,8; 103,9; 63,2; 55,5; 42,2; 21,9. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3016; 2936; 2835; 1743; 1594; 1510; 1251; 1171; 1025. **EMAR (IES-TOF):** m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub> + H]<sup>+</sup> 536,2073, encontrado 536,2076.

*(E)-4-(furan-2-ilmetil)-2-(3-oxo-1,5-di-p-tolilpent-4-en-1-il)-3-fenilisoxazol-5(2H)-ona (12n):* O composto foi isolado como um sólido amarelo (75 mg, 72%). **FF:** 186,5-187,0 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 7,67 (d, 1H, J = 16,2 Hz); 7,57-7,53 (m, 3H); 7,49-7,48 (m, 4H); 7,23-7,20 (m, 3H); 7,07 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 6,90 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 6,79 (d, 1H, J = 16,2 Hz); 6,12-6,11 (m, 1H); 5,34 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 5,0 Hz); 5,23-5,22 (m, 1H); 4,01 (dd, 1H, J = 16,9 Hz, J = 9,1 Hz); 3,55 (d, 1H, J = 16,6 Hz); 3,39 (d, 1H, J = 16,7 Hz); 3,11 (dd, 1H, J = 16,9 Hz, J = 5,1 Hz); 2,39 (s, 3H); 2,32 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 196,7; 171,5; 165,6; 152,2; 144,3; 141,5; 138,8; 131,6; 131,4; 129,9; 129,2; 128,8; 128,1; 127,8; 125,4; 110,2; 105,8; 103,8; 63,4; 42,1; 21,9. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3016; 2919; 1743; 1604; 1510; 1378; 1180; 1070. **EMAR (IES-TOF):** m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 504,2175, encontrado 504,2168.

*(E)-2-(1,5-bis(4-clorofenil)-3-oxopent-4-en-1-il)-4-(furan-2-ilmetil)-3-fenilisoxazol-5(2H)-um (12o):* O composto foi isolado como um sólido amarelo (76 mg, 67%). **FF:** 205,3-206,6 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 7,63 (d, 1H, J = 16,2 Hz); 7,59-7,54 (m, 3H); 7,52-7,51 (m, 2H); 7,48-7,46 (m, 2H); 7,40 (d, 2H, J = 8,5 Hz);

7,24-7,20 (m, 3H); 6,94 (d, 2H, 8,4 Hz); 6,78 (d, 1H,  $J = 16,2$  Hz); 6,18-6,17 (m, 1H); 5,38 (d, 1H,  $J = 3,2$  Hz); 5,32 (dd, 1H,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 5,3$  Hz); 3,97 (dd, 1H,  $J = 17,1$  Hz,  $J = 8,8$  Hz); 3,55 (d, 1H,  $J = 16,5$  Hz); 3,40 (d, 1H,  $J = 16,4$  Hz); 3,13 (dd, 1H,  $J = 17,0$  Hz,  $J = 5,4$  Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  196,0; 171,2; 165,4; 151,8; 142,9; 141,7; 137,1; 135,0; 132,9; 131,6; 129,5; 128,9; 127,6; 126,4; 110,4; 105,9; 104,6; 62,9; 42,3; 21,9. **IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3062; 2916; 1730; 1614; 1490; 1374; 1313; 1200; 1090. **EMAR (IES-TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $[\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4 + \text{H}]^+$  544,1082, encontrado 544,1084.

*4-benzil-2-(3-oxociclohexil)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (12p):* O composto foi isolado como um óleo amarelo (49 mg, 71%). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):**  $\delta$  7,55-7,47 (m, 3H); 7,35-7,34 (m, 2H); 7,27-7,24 (m, 2H); 7,20-7,14 (m, 3H); 3,75-3,69 (m, 1H); 3,66 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz); 3,60 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz); 2,73 (t, 1H, 13,9 Hz); 2,40-2,04 (m, 6H); 1,44-1,35 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  207,8; 171,6; 164,2; 138,9; 131,4; 129,6; 128,8; 128,3; 128,1; 127,5; 126,6; 106,0; 61,0; 43,4; 40,5; 28,3; 27,3; 21,6. **IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3029; 2950; 1717; 1626; 1490; 1445; 1213; 1038; 909. **EMAR (IES-TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$  348,1600, encontrado 348,1599.

*4-benzil-2-(3-oxobutil)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (12q):* O composto foi isolado como um óleo amarelo (42 mg, 66%). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):**  $\delta$  7,57-7,50 (m, 3H); 7,45-7,43 (m, 2H); 7,30-7,27 (m, 2H); 7,22-7,20 (m, 3H); 3,66 (s, 2H); 3,59 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz); 2,88 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz); 2,20 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  205,7; 171,7; 165,6; 139,1; 131,3; 129,4; 128,7; 128,6; 128,2; 127,5; 126,5; 105,1; 48,7; 39,5; 30,5; 28,4. **IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3030; 2913; 1720; 1626; 1494; 1371; 1161; 1073; 906. **EMAR (IES-TOF):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$  322,1443, encontrado 322,1444.

*4-benzil-2-(3-oxo-1,3-difenilpropil)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (12r):* O composto foi isolado como um sólido branco (53 mg, 58%). **FF:** 151,3-152,1 °C. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):**  $\delta$  8,07-8,05 (m, 2H); 7,63-7,60 (m, 1H); 7,56-7,50 (m, 5H); 7,42-7,41 (m, 2H); 7,38-7,35 (m, 1H); 7,30-7,26 (m, 2H); 7,12-7,06 (m, 5H); 6,64-6,62 (m, 2H); 5,49 (dd, 1H,  $J = 8,7$  Hz,  $J = 5,2$  Hz); 4,40 (dd, 1H,  $J = 17,6$  Hz,  $J = 8,7$  Hz); 3,62 (d, 1H, 16,3 Hz); 3,49-3,42 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$  196,7,

171,9; 165,5; 138,5; 136,8; 134,6; 133,8; 131,3; 129,4; 128,9; 128,7; 128,6; 128,4; 128,0; 127,5; 126,2; 106,6; 63,7; 40,5; 27,9. **IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3058; 2922; 1725; 1685; 1614; 1499; 1376; 1204; 1064. **EMAR (IES-TOF):** m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 460,1913, encontrado 460,1906.

## 5.12 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS ADUTOS DE MICHAEL 12s – 12u

Em um frasco de 5,0 mL, foi adicionado 1,5 mL de tolueno. Em seguida, foram adicionados 0,20 mmol (1,0 equiv.) do intermediário **5a** e 0,20 mmol (1,0 equiv.) de chalcona. Após 5 minutos sob agitação magnética, 0,01 mmol (5 mol%) de HCl ou ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H) foi adicionado. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 100 horas. Em seguida, a mistura reacional bruta foi transferida para um balão de fundo redondo, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna.

*4-benzil-2-(1-(4-clorofenil)-3-oxo-3-fenilpropil)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (12s):* O composto foi isolado como um sólido branco (42 mg, 43%). **FF:** 185,8-186,3 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 8,05 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz); 7,64-7,50 (m, 6H); 7,40 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 7,27-7,25 (m, 2H); 7,18-7,16 (m, 2H); 6,99 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 6,63 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz); 5,45-5,43 (m, 1H); 4,34 (dd, 1H, *J* = 17,6 Hz, *J* = 8,2 Hz); 3,64 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 3,51-3,42 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 196,4; 171,8; 165,4; 138,4; 136,6; 135,0; 133,9; 132,9; 131,5; 129,8; 129,5; 128,9; 128,7; 128,4; 127,9; 127,4; 126,4; 107,3; 63,2; 40,5; 28,0. **IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3059; 1727; 1681; 1620; 1497; 1371; 1206; 1070; 831. **EMAR (IES-TOF):** m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 494,1523, encontrado 494,1516.

*4-benzil-2-(3-oxo-3-fenil-1-(*p*-tolil)propil)-3-fenilisoaxazol-5(2H)-ona (12t):* O composto foi isolado como um sólido branco (43 mg, 46%). **FF:** 163,2-164,1 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 8,07-8,06 (m, 2H); 7,63-7,60 (m, 1H); 7,58-7,50 (m, 5H); 7,43-7,41 (m, 2H); 7,13-7,09 (m, 5H); 6,95 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 6,65 (d, 2H, *J* = 6,4 Hz); 5,45 (dd, 1H, *J* = 8,7 Hz, *J* = 5,2 Hz); 4,39 (dd, 1H, *J* = 17,5 Hz, *J* = 8,7 Hz); 3,63 (d, 1H, 16,3 Hz); 3,47-3,42 (m, 2H); 2,37 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ

196,9; 172,0; 165,5; 138,6; 136,8; 133,7; 131,4; 131,2; 129,3; 128,9; 128,7; 128,4; 128,3; 128,1; 127,7; 127,6; 126,2; 106,6; 63,6; 40,6; 27,9; 21,4. **IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3059; 2923; 1730; 1688; 1620; 1452; 1378; 1193; 1064; 828. **EMAR (IES-TOF):** m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 474,2069, encontrado 474,2064.

*4-benzil-2-(1-(4-bromofenil)-3-oxo-3-fenilpropil)-3-fenilisoxazol-5(2H)-ona*

**(12u):** O composto foi isolado como um sólido branco (74 mg, 69%). **FF:** 194,5-196,0 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 8,04 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,63-7,50 (m, 6H); 7,42-7,38 (m, 4H); 7,42-7,38 (m, 4H); 7,20-7,14 (m, 3H); 6,92 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 6,62 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 5,43-5,41 (m, 1H); 4,33 (dd, 1H, *J* = 17,5 Hz, *J* = 8,2 Hz); 3,63 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz); 3,50-3,42 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 196,4; 171,8; 165,4; 138,4; 136,6; 133,9; 133,3; 131,9; 131,5; 130,1; 129,5; 129,0; 128,7; 127,9; 127,4; 126,4; 123,2; 107,3; 63,2; 40,4; 28,0. **IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3065; 1726; 1685; 1620; 1368; 1203; 1064; 825. **EMAR (IES-TOF):** m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 538,1018, encontrado 538,1023.

### 5.13 PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 13a

A um balão de fundo redondo foram adicionados 0,2 mmol do composto **12a** (1,0 equiv.) e 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Após 5 minutos sob agitação magnética, 2,0 mmol de NaBH<sub>4</sub> (10,0 equiv.) foram adicionados em pequenas porções. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente e monitorada por análise TLC (tempo de reação: 48 h). Após a conclusão da reação, a mistura foi tratada com uma solução aquosa de HCl a 9%. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída duas vezes com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida.

*(E)-4-benzil-2-(3-hidroxi-1,5-difenilpent-4-en-1-il)-3-fenilisoxazol-5(2H)-ona*

**(13a):** O composto foi isolado como um sólido branco (57 mg, 57%). **FF:** 166,8-167,8 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** δ 7,51-7,49 (m, 1H); 7,44-7,41 (m, 2H); 7,38-7,31 (m, 7H); 7,27-7,22 (m, 2H); 7,10-7,09 (m, 3H); 6,95-6,94 (m, 2H); 6,67 (d, 1H, *J* = 16 Hz); 6,63-6,62 (m, 2H); 6,28 (dd, 1H, *J* = 15,9 Hz, *J* = 6,65 Hz); 5,03 (dd, 1H, *J* = 11 Hz, *J* = 3,9 Hz); 4,86 (s, 1H); 3,63 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 3,44 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 2,86-2,80 (m, 1H); 2,05-1,99 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 172,2; 165,6; 138,6; 136,5; 135,2; 131,8; 131,2; 129,3; 128,8; 128,6; 128,3; 128,0; 127,5; 126,7;

126,2; 106,0; 69,6; 64,3; 39,0; 27,9. **IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3463; 3033; 2916; 1720; 1626; 1490; 1384; 1157; 1067; 957. **EMAR (IES-TOF):** m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $[\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$  488,2226, encontrado 488,2224.

## 6 CONTRIBUIÇÕES ACADÊMICAS

A divulgação científica dos trabalhos desenvolvidos foi realizada através da publicação de dois artigos. Também foi realizado uma colaboração na escrita de um artigo de revisão:

CASTRO, P. P.; SANTOS, J. A.; SIQUEIRA, M. M.; BATISTA, G. M.; SANTOS, H. F.; AMARANTE, G. W. The quantum chemical guided Steglich rearrangement of azlactones and isoxazolones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, p. 12573-12582, 2019. Doi: [10.1021/acs.joc.9b02099](https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02099).

SIQUEIRA, M. M.; CASTRO, P. P.; SANTOS, J. A.; FLORES, L. S.; PAIVA, W. F.; FERNANDES, S. A.; AMARANTE, G. W. On the Brønsted acid-catalyzed aza-Michael reaction of isoxazol-5-ones to enones: reaction optimization, scope, mechanistic investigations and scale-up. **Reaction Chemistry and Engineering**, v. 8, p 1204-1215, 2023. Doi: [10.1039/D3RE00050H](https://doi.org/10.1039/D3RE00050H).

LIMA, N. M.; FERNANDES, B. L. M.; ALVES, G. F.; SOUZA, J. C.; SIQUEIRA, M. M.; NASCIMENTO, M. P.; MOREIRA, O. B.; SUSSULINI, A.; OLIVEIRA, M. A. L. Mass spectrometry applied to diagnosis, prognosis, and therapeutic targets identification for the novel coronavirus sars-cov-2: a review. **Analytica Chimica ACTA**, v. 1195, p. 339385, 2022. Doi: [10.1016/j.aca.2021.339385](https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.339385).

## 7 CONCLUSÕES

Na primeira parte deste trabalho, desenvolvemos uma metodologia altamente regioseletiva através do rearranjo Steglich, para acessar isoxazolonas *N*-substituídas e *C*-substituídas inéditas em rendimentos de moderados a bons. Com a conclusão deste trabalho, foi possível racionalizar, no nível molecular, o fato de oxazolonas sofrerem o rearranjo de Steglich de forma favorável e o mesmo não ocorrer de forma suave em isoxazolonas, um isômero constitucional. Apesar dessa semelhança estrutural, a competição *C*-substituição x *N*-substituição pôde ser demonstrada como um dos fatores principais para as reatividades distintas.

Na segunda parte foi descrito um protocolo catalítico robusto para a adição de aza-Michael entre isoxazol-5-onas e enonas conjugadas, permitindo a formação dos derivados desejados em até 91% de rendimento isolado. A reação tolerou o uso de ácido clorídrico e CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H como catalisadores. Enquanto o ácido clorídrico levou a rendimentos ligeiramente melhores quando dibenzilidenoacetonas foram empregadas como aceptores de Michael, o uso de CX<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H foi benéfico quando chalconas foram usadas como aceptores de Michael e permitiu a reutilização do catalisador por até três execuções consecutivas. Também verificamos a utilidade sintética dos compostos sintetizados, o derivado **12a** foi reduzido seletivamente usando boro-hidreto de sódio, proporcionando o derivado **13a** com 57% de rendimento e uma razão diastereoisomérica > 19:1. Por último, realizamos experimentos de controle envolvendo marcação isotópica e experimentos de competição para esclarecer o mecanismo da reação, evidenciando o papel do catalisador como um ácido de Brønsted e explicando a regioseletividade desta transformação.

## REFERÊNCIAS

- ABBASOV, M. E.; ROMO, D. The ever-expanding role of asymmetric covalent organocatalysis in scalable: natural product synthesis. **Natural Product Reports**, v.31, n. 10, p. 1318–1327, 2014.
- ABLAJAN, K.; XIAMUXI, H. The convenient synthesis of 4-arylmethylidene-4,5-dihydro-3-phenylisoxazol-5-ones. **Chinese Chemical Letters**, v. 22, n. 2, p. 151–154, 2011.
- ABRANCHES, P. A.; PAIVA, W. F.; Fátima, A.; Martins, F. T.; Fernandes, S. A. Calix[n]arene-catalyzed three-component Povarov reaction: microwave-assisted synthesis of julolidines and mechanistic insights. **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 4, p. 1761–1771, 2018.
- BARIWAL, J.; EYCKEN, E. C-N bond forming cross-coupling reactions: An overview. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 24, p. 9283–9303, 2013.
- BECKER, T.; PASTEELS, J.; WEIGEL, C.; DAHSE, H. M.; VOIGT, K.; BOLAND, W. A. Tale of four kingdoms-isoxazolin-5-one and 3-nitropropanoic acid-derived natural products. **Natural Product Reports**, v. 34, n. 4, p. 343–360, 2017.
- BOSICA, G.; ABDILLA, R. Aza-Michael mono-addition using acidic alumina under solventless conditions. **Molecules**, v. 21, n. 6, 2016.
- BUCHANAN, G. L. The Dakin-West reaction. **Chemical Society Reviews**, v. 17, p. 91–109, 1988.
- SILVA, D. L.; FERNANDES, S. A.; SABINO, A. A.; FÁ, A. P-Sulfonic acid calixarenes as efficient and reusable organocatalysts for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/-thiones. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 48, p. 6328–6330, 2011.
- CASTRO, P. P.; SANTOS, J. A.; SIQUEIRA, M. M.; BATISTA, G. M.; SANTOS, H. F.; AMARANTE, G. W. Quantum chemical-guided steglich rearrangement of azlactones and isoxazolones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n.19, p. 12573–12582, 2019.
- PAIVA, S. P.; OLIVEIRA S. V. J.; FÁTIMA, A.; FERNANDES, S. A. *P*-sulfonic acid calix[4]arene: a highly efficient organocatalyst for dehydration of fructose to 5-hydroxymethylfurfural. **Industrial Crops and Products**, v.138, 2019.
- FERNANDES, A. A.; STIVANIN, M. L.; JURBERG, I. D. Catalyzed direct conversion of isoxazol-5-ones to 2,3-disubstituted pyridines. **Chemistry Select**, v.4, n.12, p. 3360–3365, 2019.
- HERAVI, M. M.; ZADSIRJAN, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. **RSC Advances**, v.10, n. 72, p. 44247–44311, 2020.

HERNÁNDEZ, J. G.; JUARISTI, E. Recent efforts directed to the development of more sustainable asymmetric organocatalysis. **Chemical Communications**, v. 48, n. 44, p. 5396–5409, 2012.

HOFLE, G.; STEGLICH, W.; VORBRUGGEN, H. Dialkylaminopyridines as highly active acylation catalysts. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 17, n. 8, p. 569–583, 1978.

JURBERG, I. D. An aminocatalyzed stereoselective strategy for the formal  $\alpha$ -propargylation of ketones. **A European Journal**, v. 23, n. 41, p. 9716–9720, 2017.

KERRU, N.; GUMMIDI, L.; MADDILA, S.; GANGU, K. K.; JONNALAGADDA, S. B. A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications. **Molecules**, v. 25, n. 8, p. 1–42, 2020.

LI, H.; LI, Y.; KOPER, M. T.; CALLE, F. Bond-making and breaking between carbon, nitrogen, and oxygen in electrocatalysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 44, p. 15694–15701, 2014.

LIU, H.; XING, R.; REN, K.; XUE, F.; FENG, C. Iminyl cation-involved indole construction via brønsted acid-promoted reaction of isoxazol-5-ones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 87, n.16, p. 11226–11230, 2022.

MACCHIA, A.; CUOMO, V. D.; MOLA, A.; PIERRI, G.; TEDESCO, C.; PALOMBI, L.; MASSA, A. On the necessity of one-pot tautomer trapping in asymmetric Michael reactions of arylideneisoxazol-5-ones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 15, p. 2264–2270, 2020.

MACCHIA, A.; EITZINGER, A.; BRIÈRE, J. F.; WASER, M.; MASSA, A. Asymmetric synthesis of isoxazol-5-ones and isoxazolidin-5-ones. **Synthesis**, v. 53, n. 1, p. 107–122, 2021.

MACMILLAN, D. W. C. The advent and development of organocatalysis. **Nature**, v. 455, n. 7211, p. 304–308, 2008.

MANDAI, H.; FUJII, K.; YASUHARA, H.; ABE, K.; MITSUDO, K.; KORENAGA, T.; SUGA, S. Enantioselective acyl transfer catalysis by a combination of common catalytic motifs and electrostatic interactions. **Nature Communications**, v. 7, 2016.

LÓPEZ, E.; HERRERA, R. P.; CHRISTMANN, M. Asymmetric organocatalysis in total synthesis: a trial by fire. **Natural Product Reports**, v. 27, n. 8, p. 1138–1167, 2010.

MARUOKA, K.; LIST, B.; YAMAMOTO, H.; ZHU, G. L. Organocatalysis: a web collection. **Chemical Communications**, v. 48, n. 87, p. 10703–10703, 2012.

MENG, W. T.; ZHENG, Y.; NIE, J.; XIONG, H. Y.; MA, J. A. Organocatalytic asymmetric one-pot sequential conjugate addition/dearomative fluorination: synthesis of chiral fluorinated isoxazol-5-ones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 2, p. 559–567, 2013.

MOLTENI, L.; LORO, C.; CHRISTODOULOU, M. S.; PAPIS, M.; FOSCHI, F.; BECCALLI, E. M.; BROGGINI, G. Ruthenium-catalyzed decarboxylative rearrangement of 4-alkenyl-isoxazol-5-ones to pyrrole derivatives. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 25, 2022.

MULLER, M.; LAMOTTKE, K.; LOW, E.; VEENSTRA, E.; STEGLICH, W. Stereoselective total syntheses of atochryson, torosachryson and related 3,4-dihydroanthracen-1-ones. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions**, v. 1, n. 15, p. 2483–2489, 2000.

NAKAMURA, I.; OKAMOTO, M.; TERADA, M. Gold-catalyzed cyclization and subsequent arylidene group transfer of o-propioloyl oximes. **Organic Letters**, v. 12, n. 11, p. 2453–2455, 2010.

NEISES, B.; STEGLICH, W. Simple method for the esterification of carboxylic acids. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 17, p. 522–524, 1978.

OKAMOTO, K.; SHIMBAYASHI, T.; TAMURA, E.; OHE, K. Palladium-catalyzed aza-Wittig-type condensation of isoxazol-5(4h)-ones with aldehydes. **Chemistry Europe**, v. 20, n. 6, p. 1490–1494, 2014.

OKAMOTO, K.; SHIMBAYASHI, T.; YOSHIDA, M.; NANYA, A.; OHE, K. Synthesis of 2 h -azirines by iridium-catalyzed decarboxylative ring contraction of isoxazol-5(4 h)-ones. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 128, n. 25, p. 7315–7318, 2016.

PALERMO, V.; SATHICQ, A.; LIBERTO, N.; FERNANDES, S.; LANGER, P.; JIOS, J.; ROMANELLI, G. Calix[n]arenes: active organocatalysts for the synthesis of densely functionalized piperidines by one-pot multicomponent procedure. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 19, p. 2049–2054, 2016.

PEYRTON, J.; AVÉROUS, L. Aza-Michael reaction as a greener, safer, and more sustainable approach to biobased polyurethane thermosets. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 9, n. 13, p. 4872–4884, 2021.

REIS, S.; LIBERTO, N. A.; FERNANDES, S. A.; FÁTIMA, A.; ALMEIDA, W. B.; GUIMARÃES, L.; NASCIMENTO, C. S. Theoretical investigation on the molecular inclusion process of urease inhibitors into p-sulfonic acid calix[4,6]arenes. **Chemical Physics Letters**, v. 692, p. 117–123, 2018.

REZGUI, F.; MONCEF, M.; GAIED, E. Catalyzed hydroxymethylation of 2-cyclohexenones in aqueous medium through baylis-hillman reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 39, 1998.

RUBLE, J. C.; FU, G. C. Enantioselective construction of quaternary stereocenters: rearrangements of o-acylated azlactones catalyzed by a planar-chiral derivative of 4-(pyrrolidino)pyridine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 44, p. 11532–11533, 1998.

SHAIKH, I. R. Organocatalysis: key trends in green synthetic chemistry, challenges, scope towards heterogenization, and importance from research and industrial point of view. **Journal of Catalysts**, p. 1–35, 2014.

SHAW, S. A.; ALEMAN, P.; CHRISTY, J.; KAMPF, J. W.; VA, P.; VEDEJS, E. Enantioselective tadmep-catalyzed carboxyl migration reactions for the synthesis of stereogenic quaternary carbon. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 3, p. 925–934, 2006.

SHI, Q.; TAN, Z. C.; DI, Y. Y.; TONG, B.; LI, Y. S.; WANG, S. X. Thermal analysis and calorimetric study of 4-dimethylaminopyridine. **Journal of Chemical and Engineering Data**, v. 52, n. 3, p. 941–947, 2007.

SIMÕES, J. B.; SILVA, D. L.; FÁTIMA, A.; FERNANDES, S. A. Calix[n]arenes in action: useful host-guest catalysis in organic chemistry. **Current Organic Chemistry**, v. 16, 2012.

SONG, Y. X.; DU, D. M. Recent advances in catalytic asymmetric aza-michael addition triggered cascade reactions. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 363, n. 20, p. 4667–4694, 2021.

STEGLICH, W.; HOFLE, G. Acyloxyoxazoles and their rearrangement to 4-acyloxazol-5-ones. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 7, p. 61, 1968.

TAN, D. A.; MOCERINO, M. Calix[4]arenes and resorcinarenes bridged at the wider rim. **Calixarenes and Beyond**, p. 235–253, 2016.

TANG, D.; IQBAL, Z.; SUN, J.; JI, J.; YANG, M.; YANG, Z. Iodine-catalyzed synthesis of sulfonyl isoxazoles from sodium sulfinates and isoxazol-5(4h)-ones. **Tetrahedron Letters**, v. 62, 2021.

VEDEJS, E.; CHEN, X. Kinetic resolution of secondary alcohols: enantioselective acylation mediated by a chiral (dimethylamino)pyridine derivative. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 118, n. 7, 1809-1810, 1996.

WAN, T.; PI, C.; WU, Y.; CUI, X. Catalyzed [4+2] annulation of 3-aryl-5-isoxazolone with maleimides or maleic ester. **Organic Letters**, v. 22, n. 16, p. 6484–6488, 2020.

WURZ, R. P. Chiral dialkylaminopyridine catalysts in asymmetric synthesis. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 12, p. 5570–5595, 2007.

XIE, M. S.; HUANG, B.; LI, N.; TIAN, Y.; WU, X. X.; DENG, Y.; QU, G. R.; GUO, H. M. Rational design of 2-substituted dmap- n-oxides as acyl transfer catalysts: dynamic kinetic resolution of azlactones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 142, n. 45, p. 19226–19238, 2020.

XIE, M.; ZHANG, Y.; SHAN, M.; WU, X.; QU, G.; GUO, H. Chiral dmap-n-oxides as acyl transfer catalysts: design, synthesis, and application in asymmetric steglich

rearrangement. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 131, n. 9, p. 2865–2869, 2019.

ZHANG, Y.; ZHOU, Y.; ZHANG, M.; SONG, L. A convenient synthesis of functionalized trifluoromethylated 2-((isoxazolyl)(aryl)methyl)malononitrile derivatives via one-pot. **Tetrahedron Letters**, v. 123, 2023.

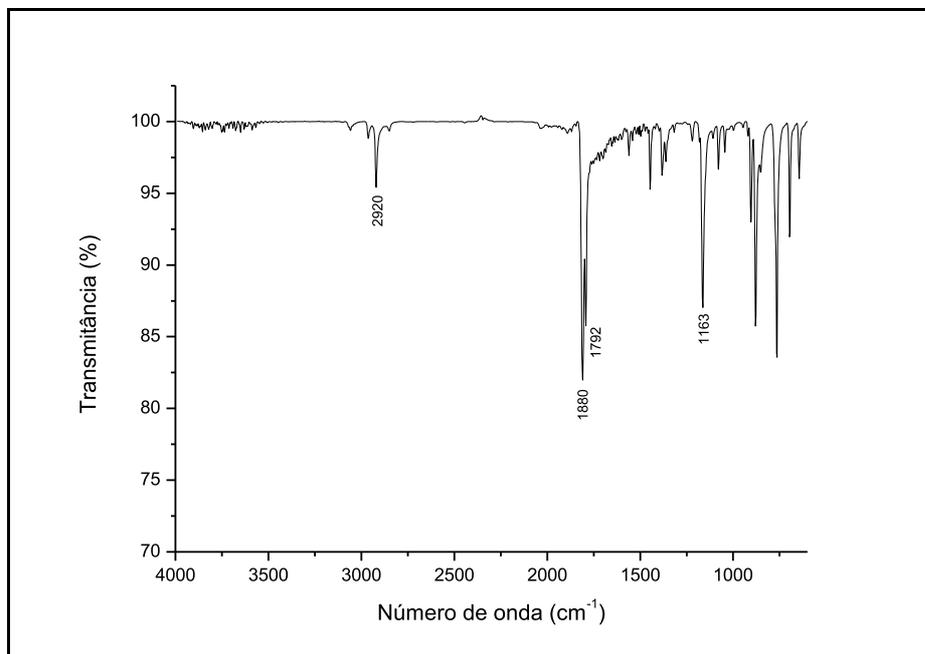
ZHANG, Z.; XIE, F.; JIA, J.; ZHANG, W. Chiral bicycle imidazole nucleophilic catalysts: rational design, facile synthesis, and successful application in asymmetric sigmatropic rearrangement. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n.45, p. 15939–15941, 2010.

ZHENG, Y.; QIAN, S.; XU, P.; MA, T.; HUANG, S. Promoted inverse-electron-demand oxa-diels-alder reaction of alkylidene isoxazol-5-ones with unactivated alkenes. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 364, n. 22, p. 3800–3804, 2022.

ZHU, Y. M.; ZHANG, W.; LI, H.; XU, X. P.; JI, S. J. Palladium catalyzed ring expansion reaction of isoxazolones with isocyanides: synthesis of 1,3-oxazin-6-one derivatives. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 363, n. 3, p. 808–818, 2021.

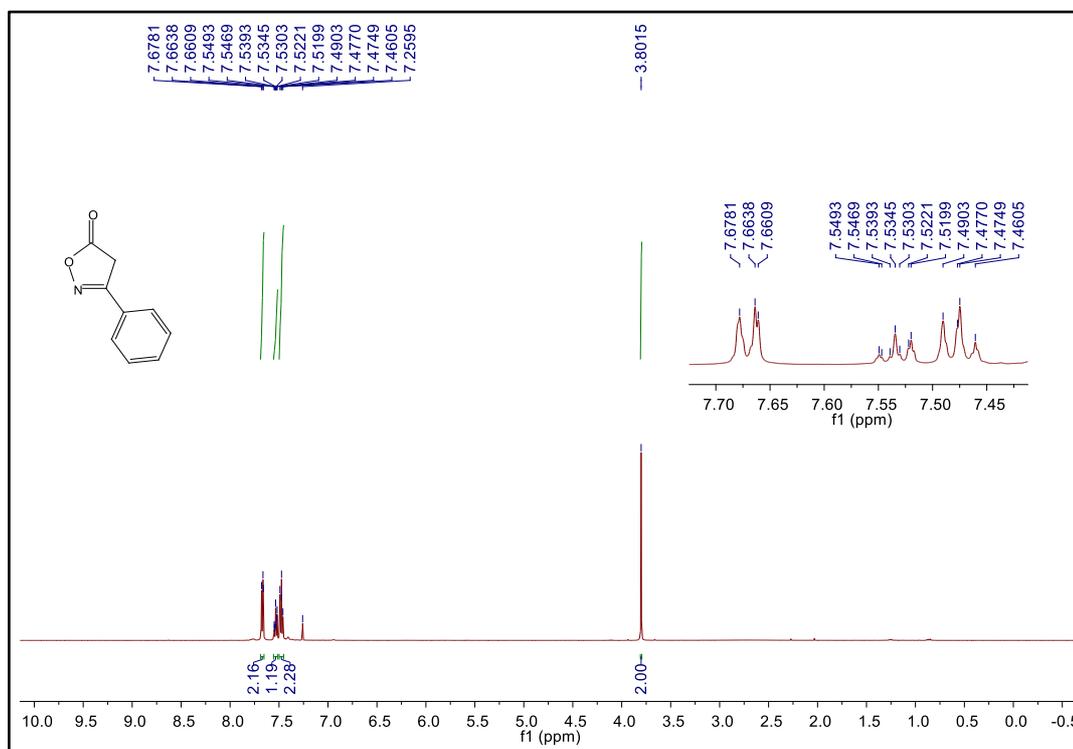
## APÊNDICE A - Espectros

Figura 27 - Espectro no IV do composto **2** (NaCl)

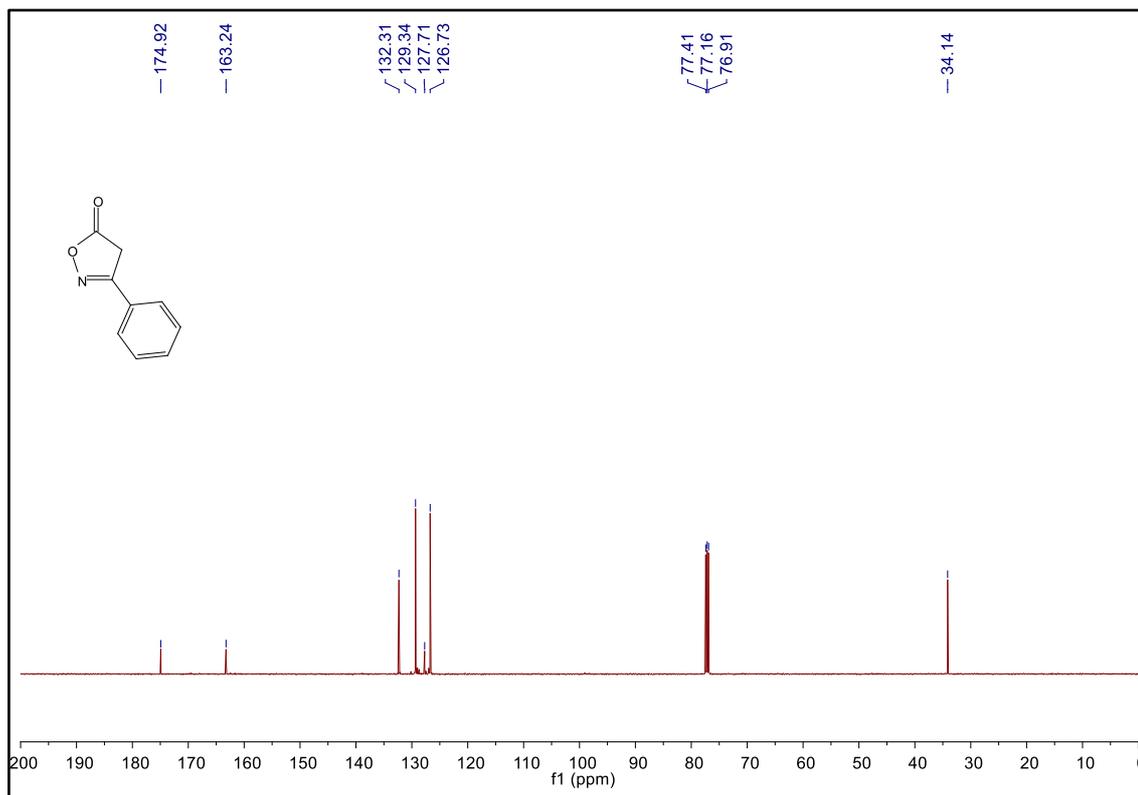


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

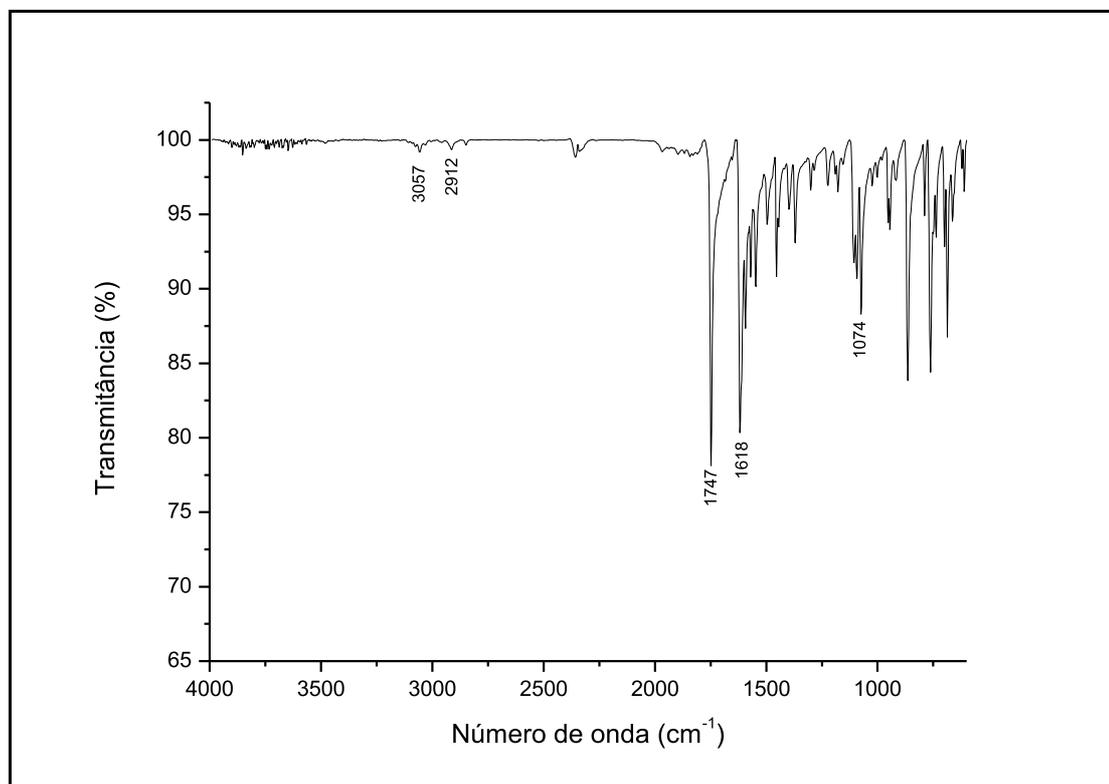
Figura 28- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



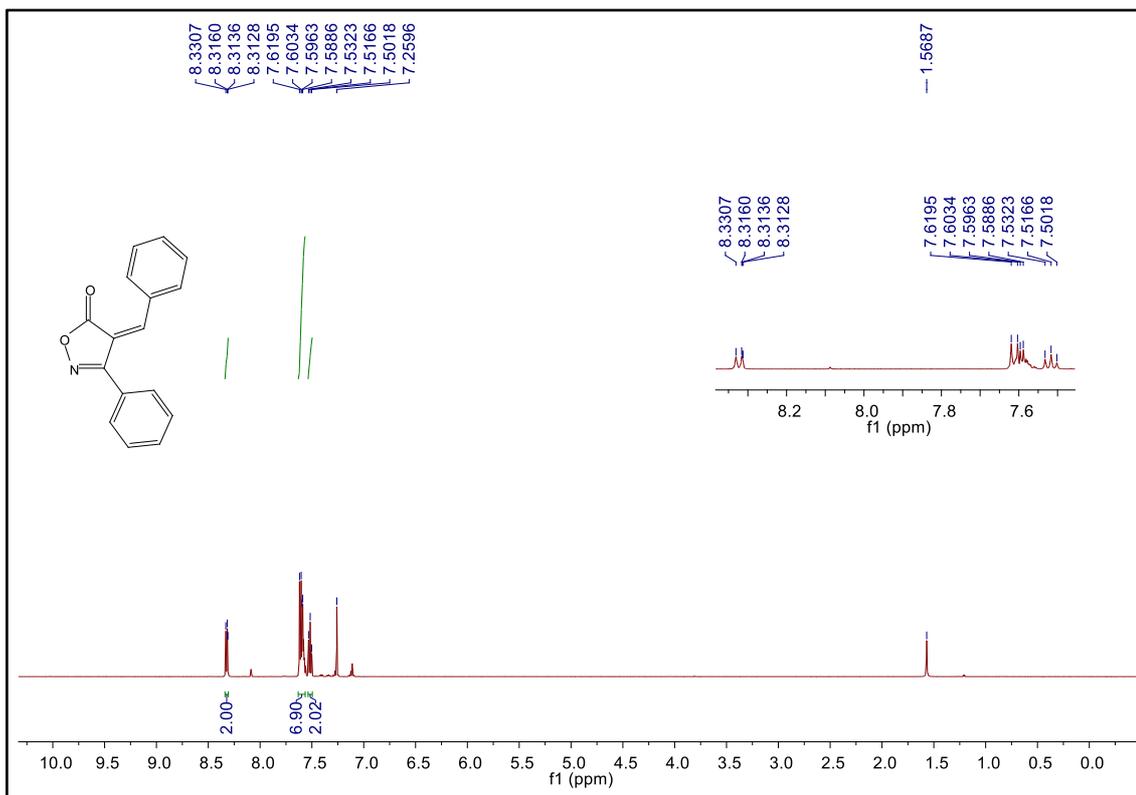
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 29 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **2** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

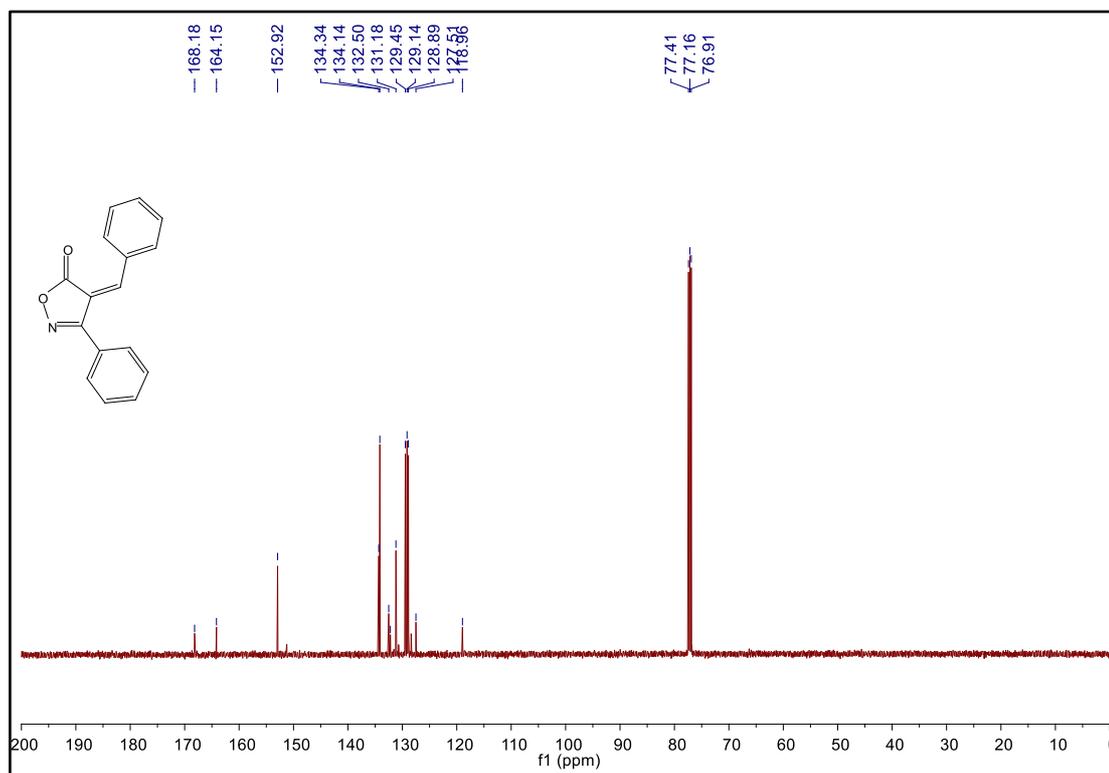
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 30 - Espectro no IV do composto **4a** (NaCl)

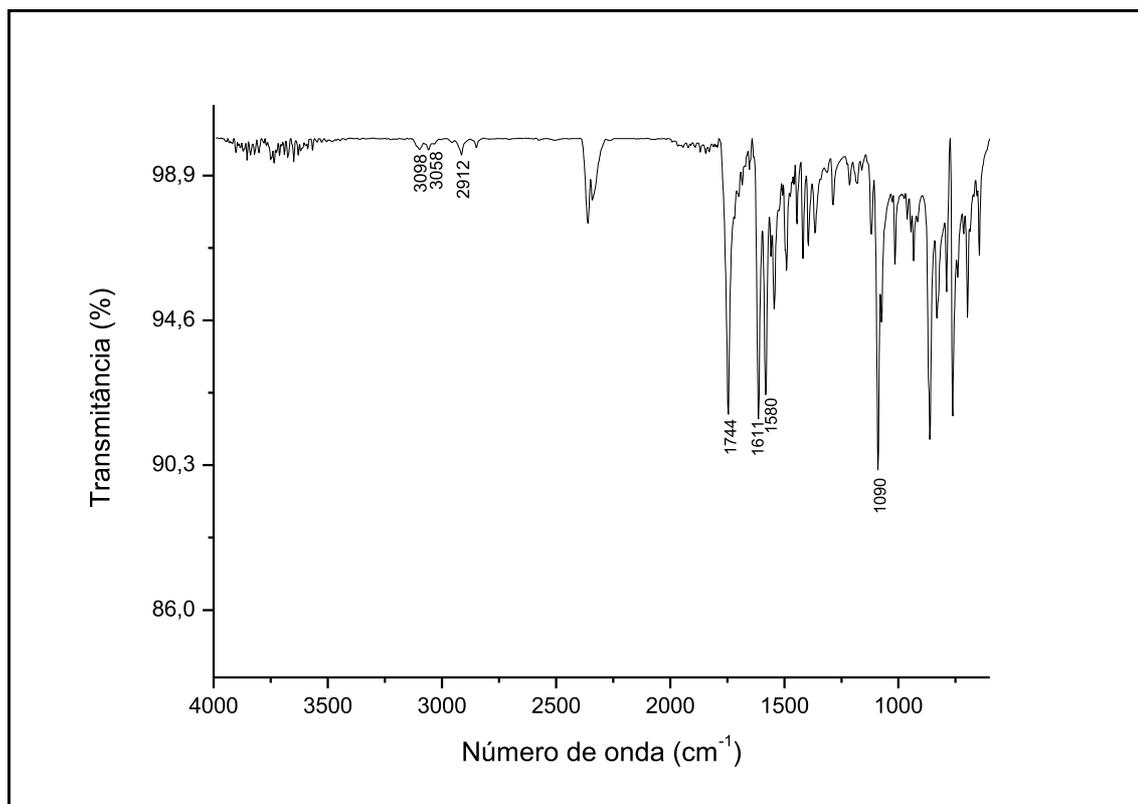
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 31 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4a** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

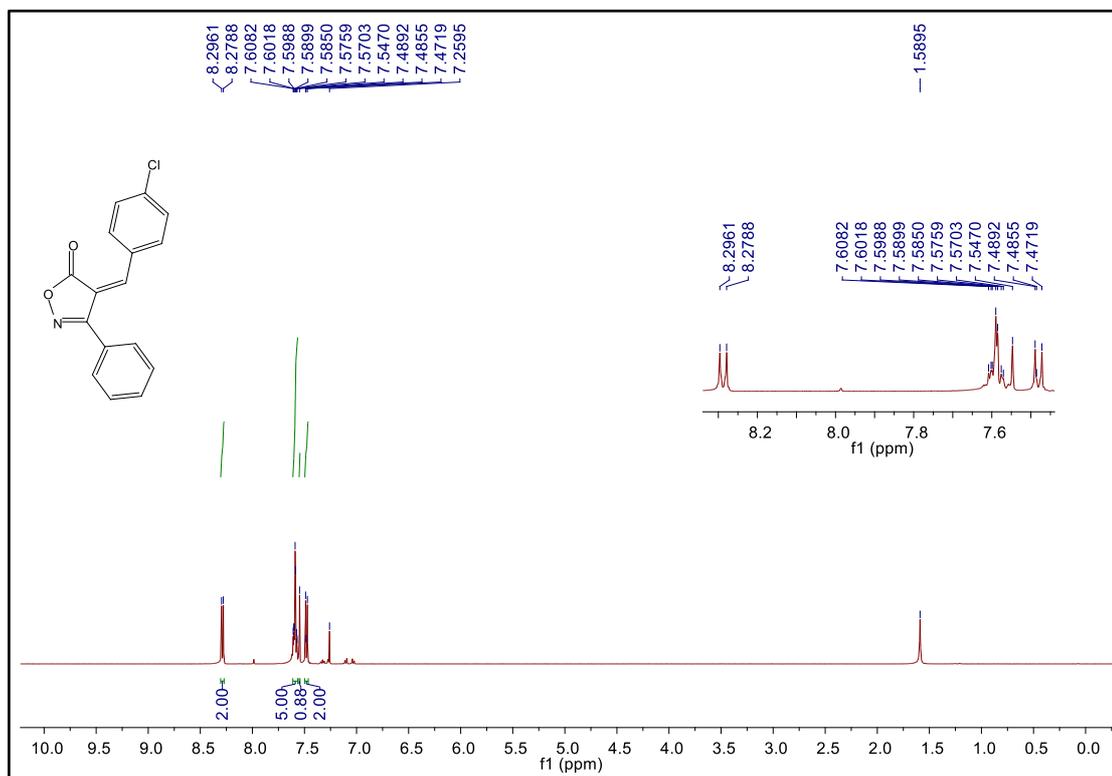
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 32 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **4a** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

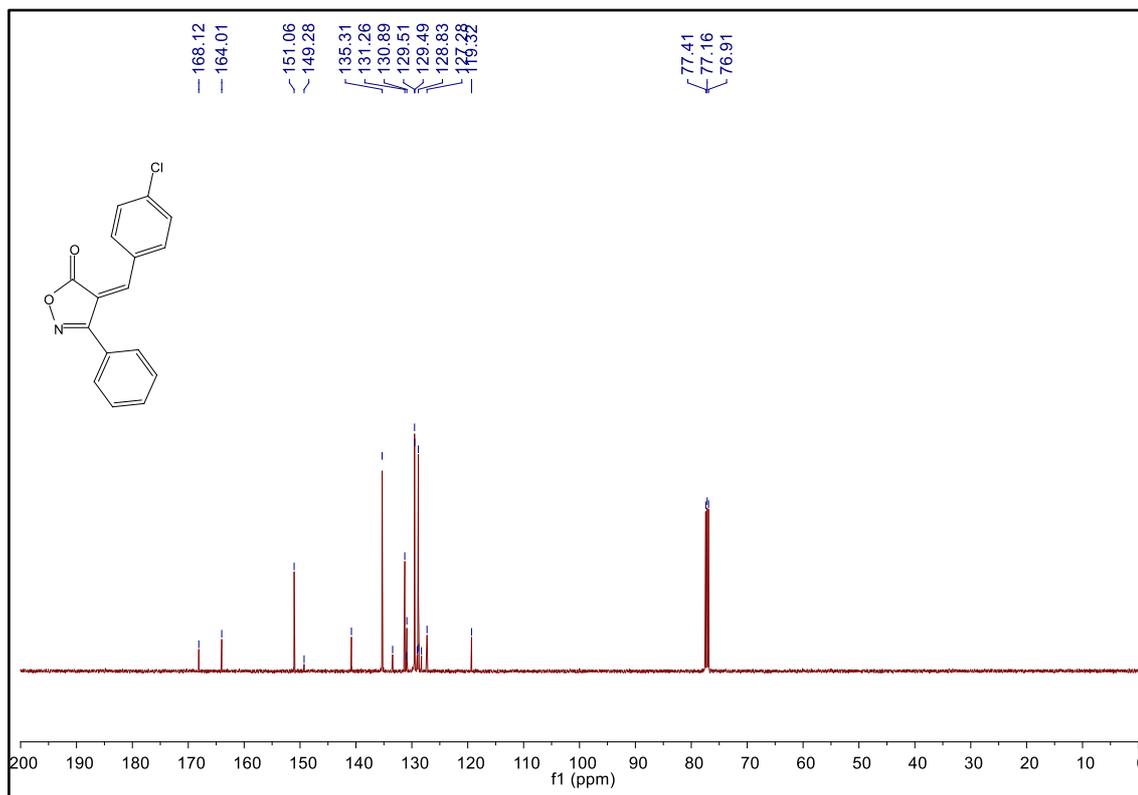
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 33 - Espectro no IV do composto **4b** (NaCl)

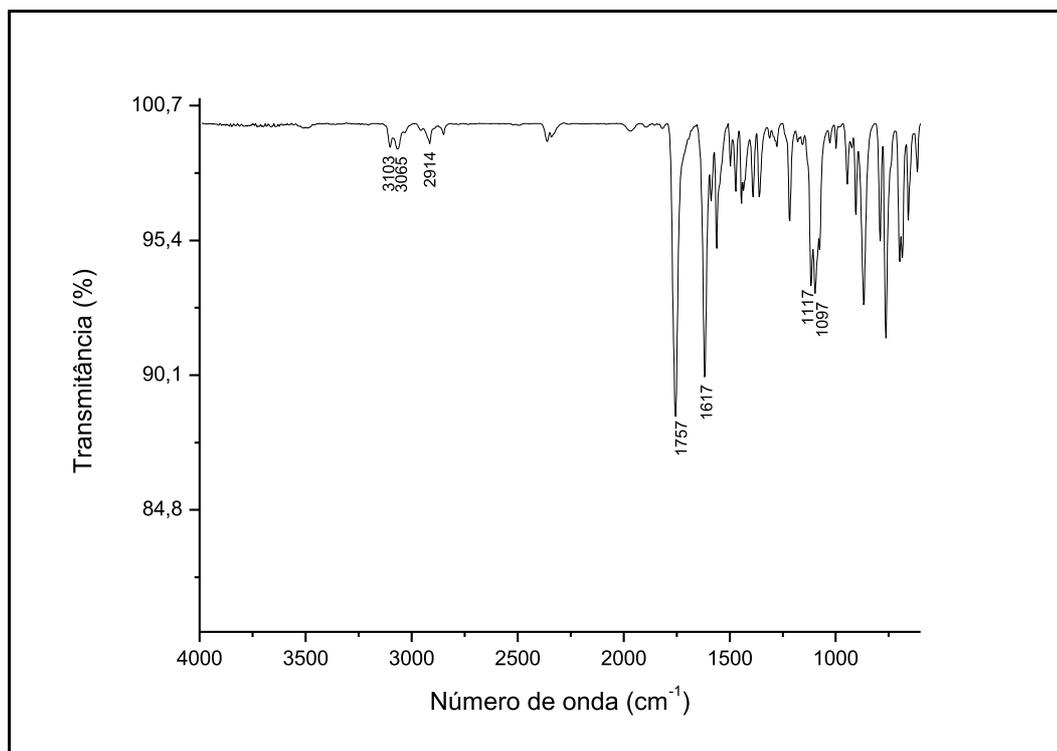
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 34 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **4b** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

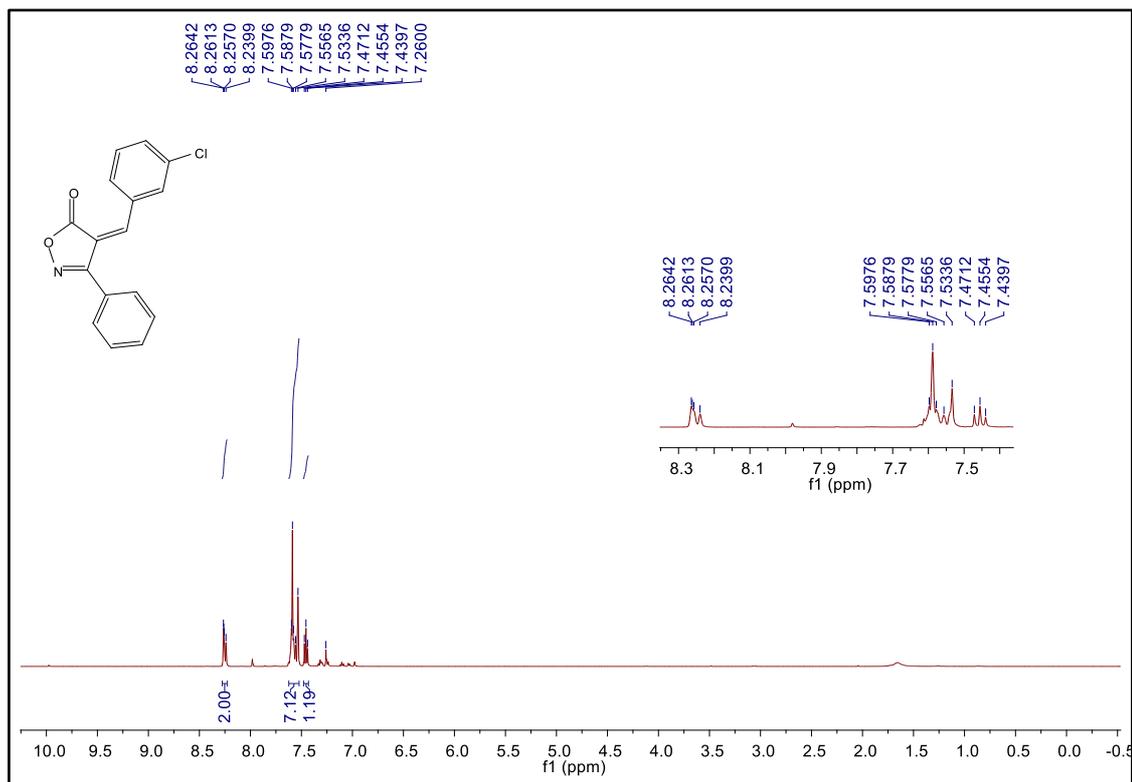
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 35 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **4b** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

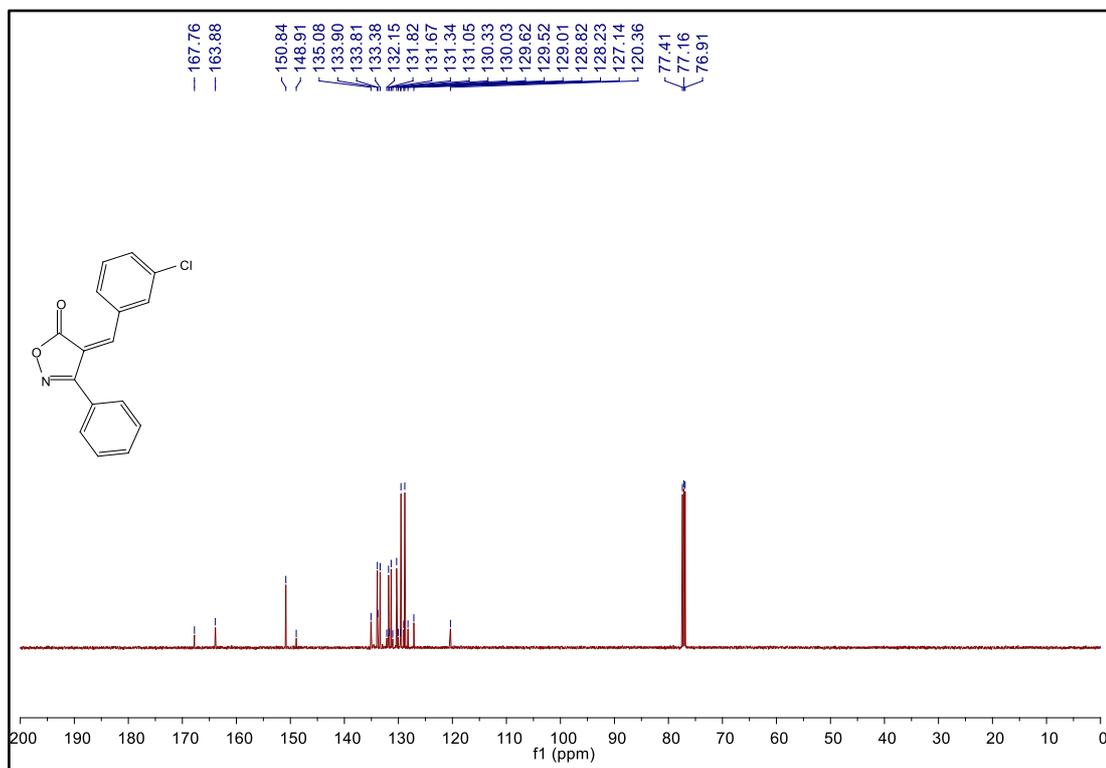
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 36 - Espectro no IV do composto **4c** (NaCl)

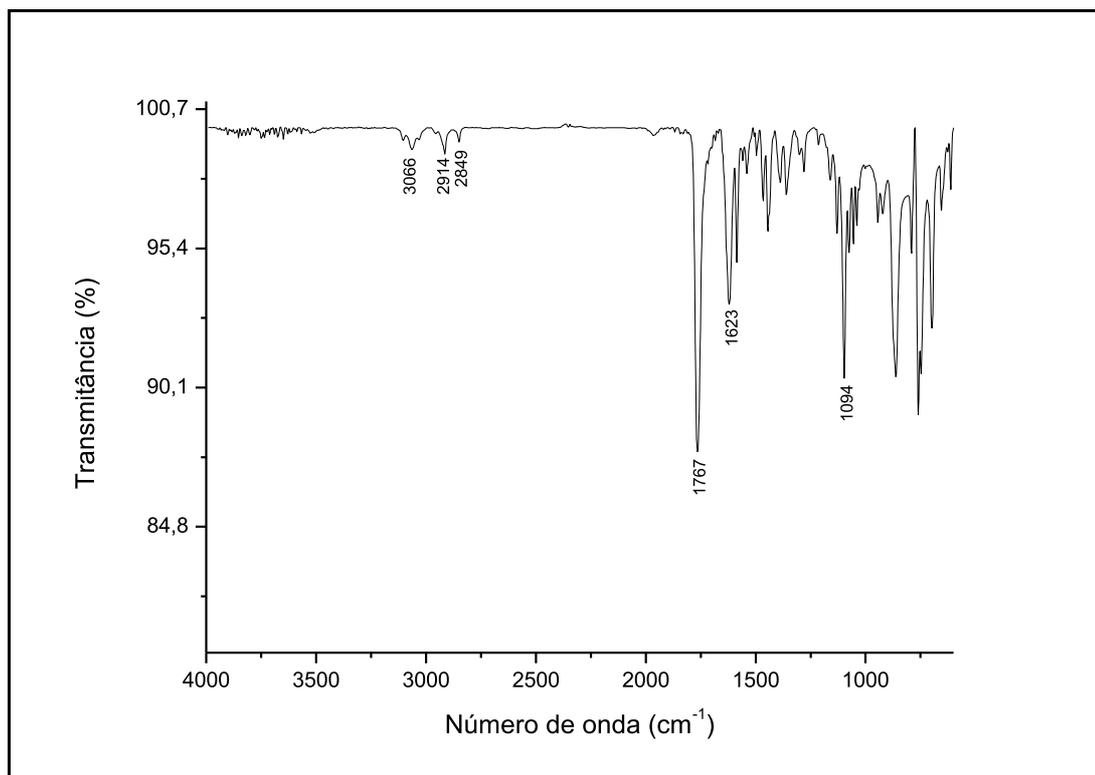
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 37 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4c** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

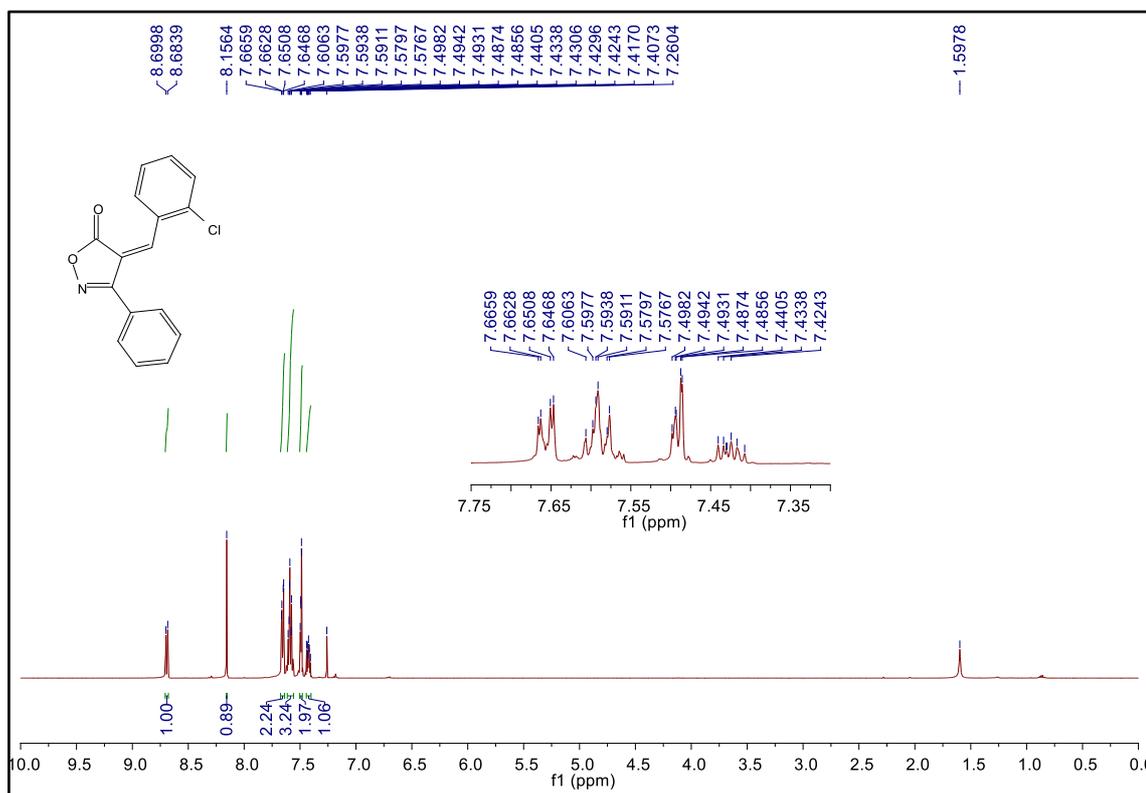
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 38 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **4c** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

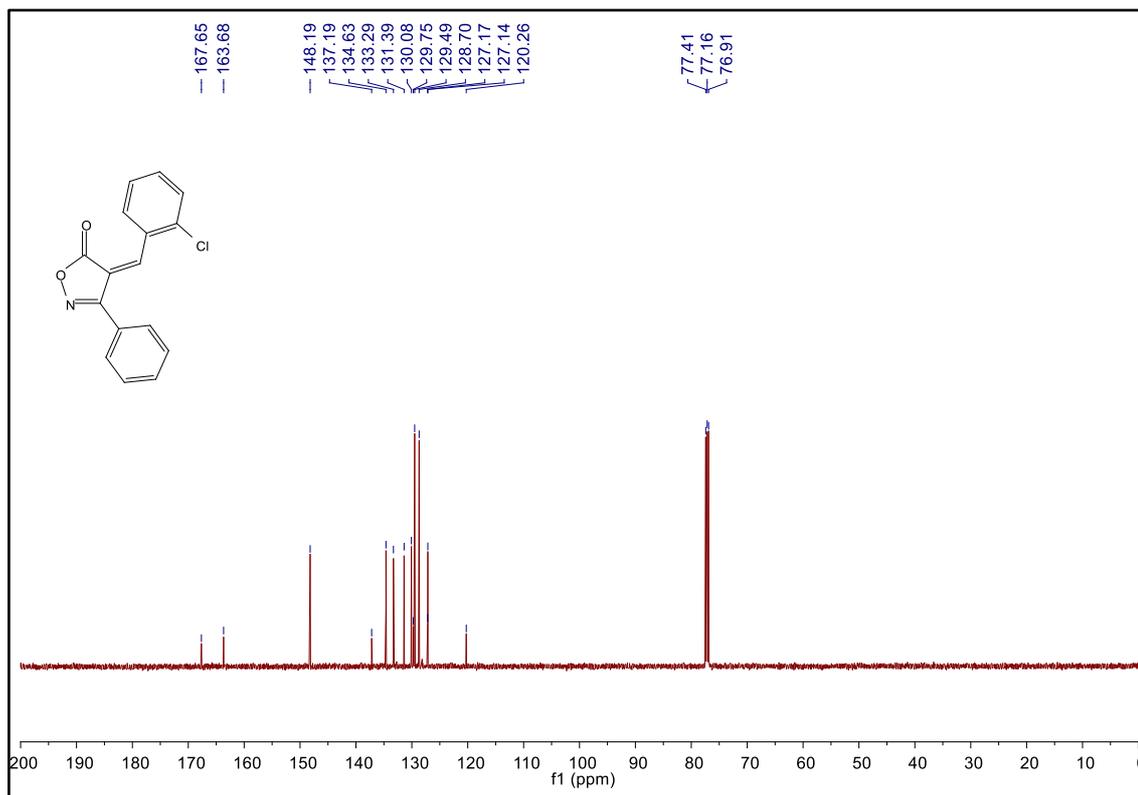
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 39 - Espectro no IV do composto **4d** (NaCl)

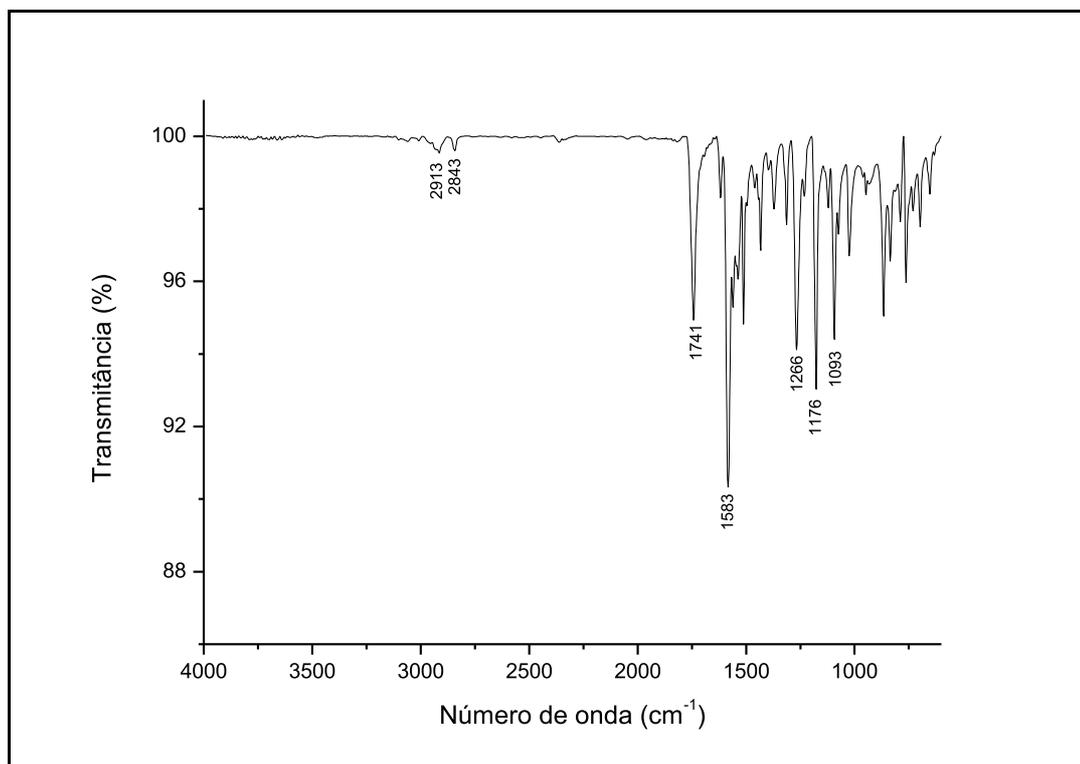
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 40 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **4d** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

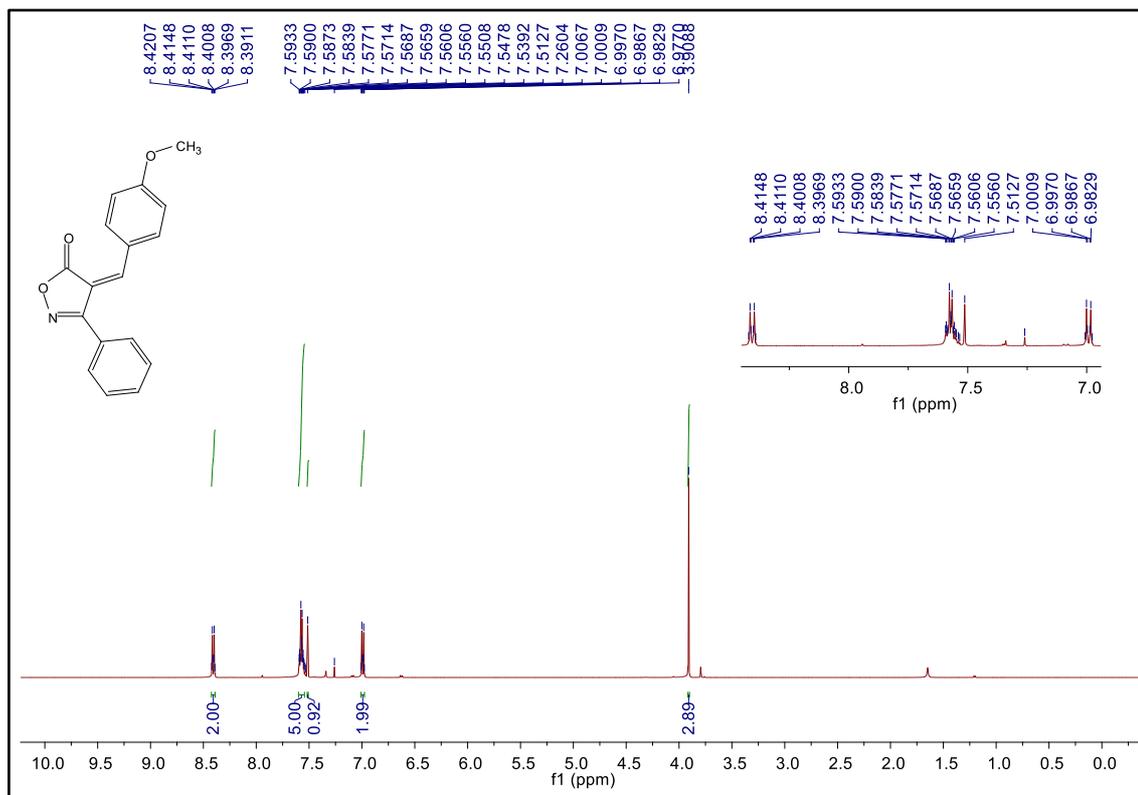
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 41 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **4d** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

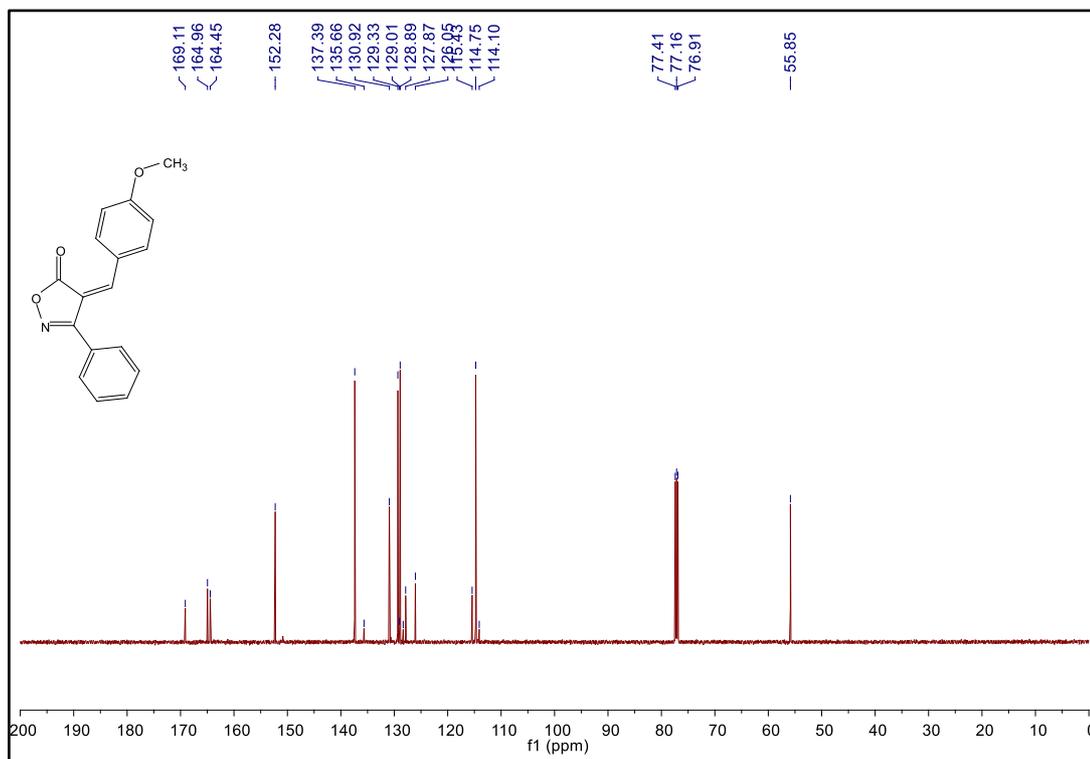
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 42 - Espectro no IV do composto **4e** (NaCl)

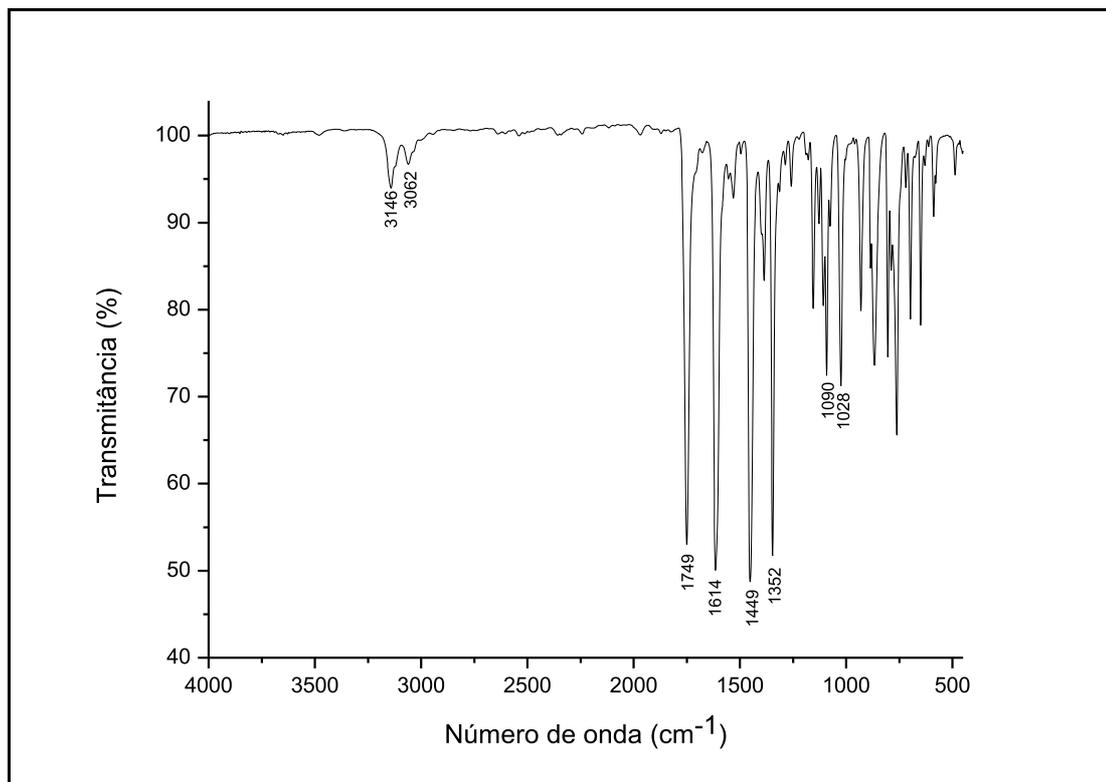
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 43 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4e** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

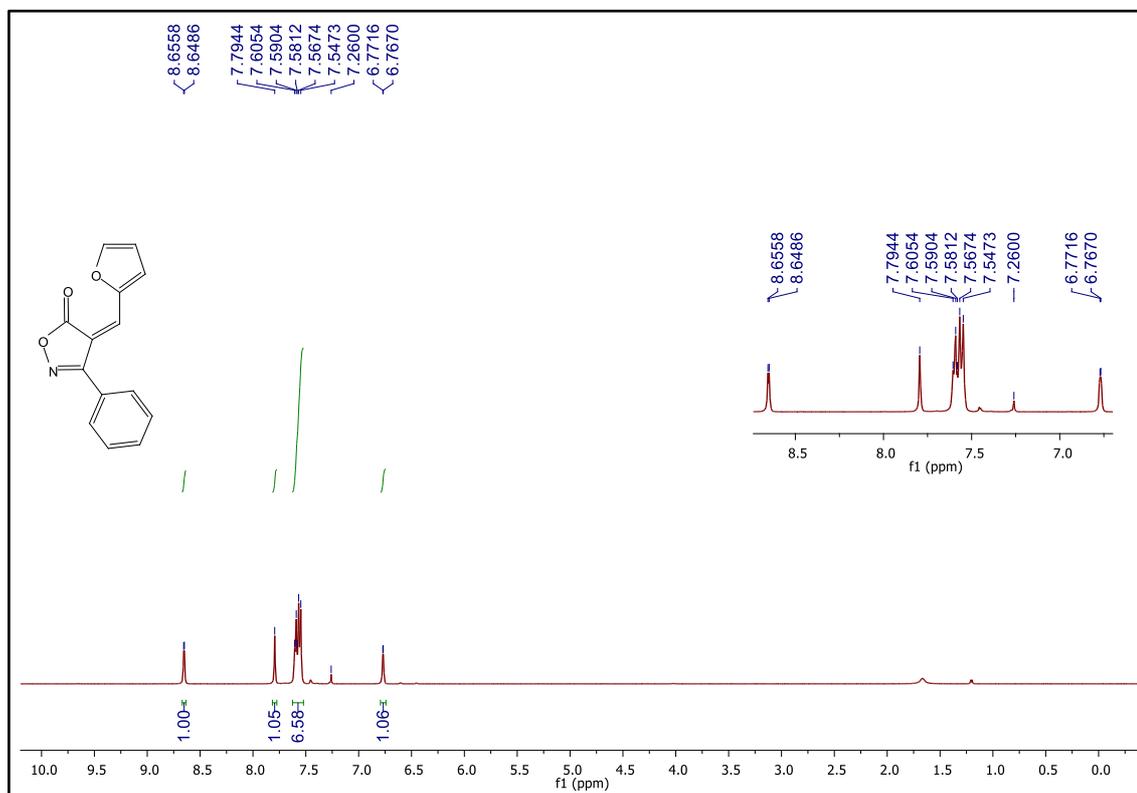
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 44 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **4e** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

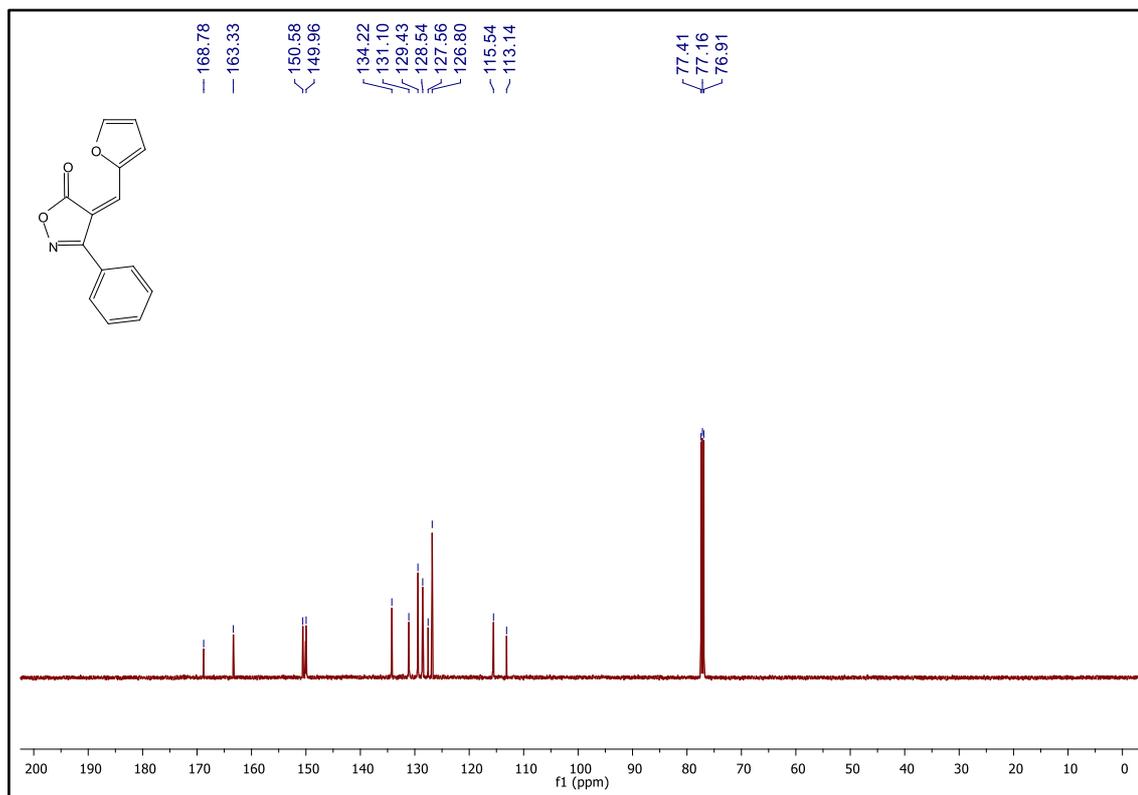
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 45 - Espectro no IV do composto **4f** (NaCl)

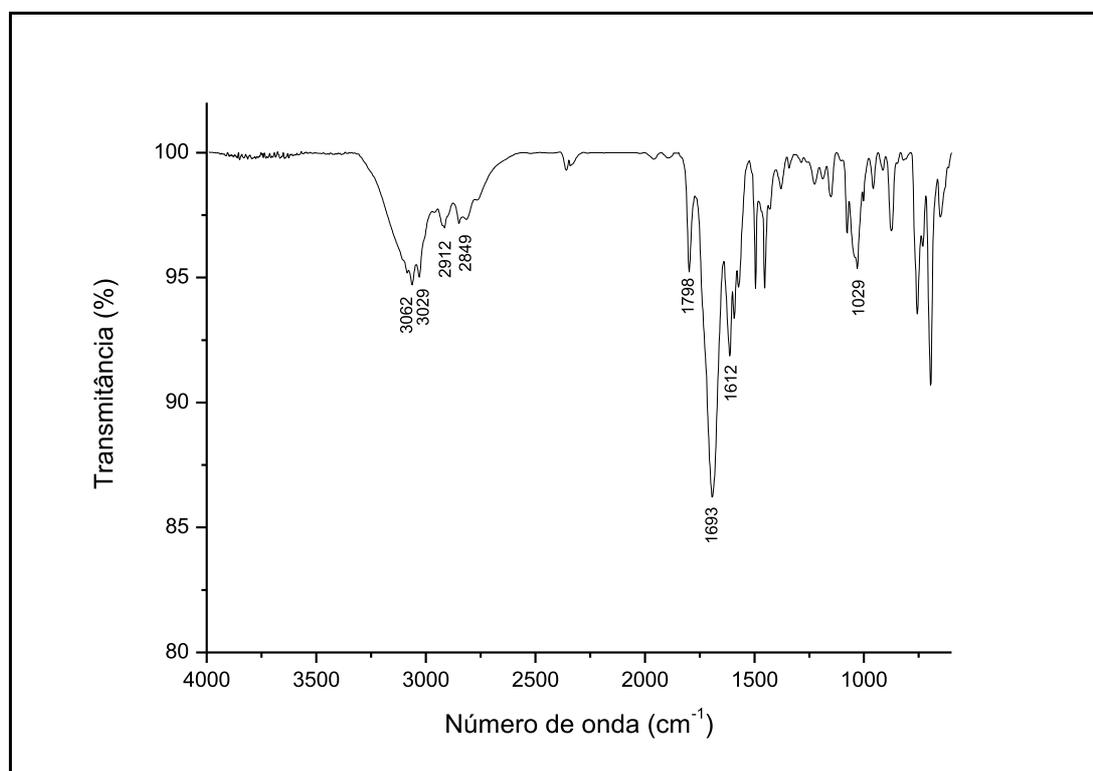
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 46 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4f** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

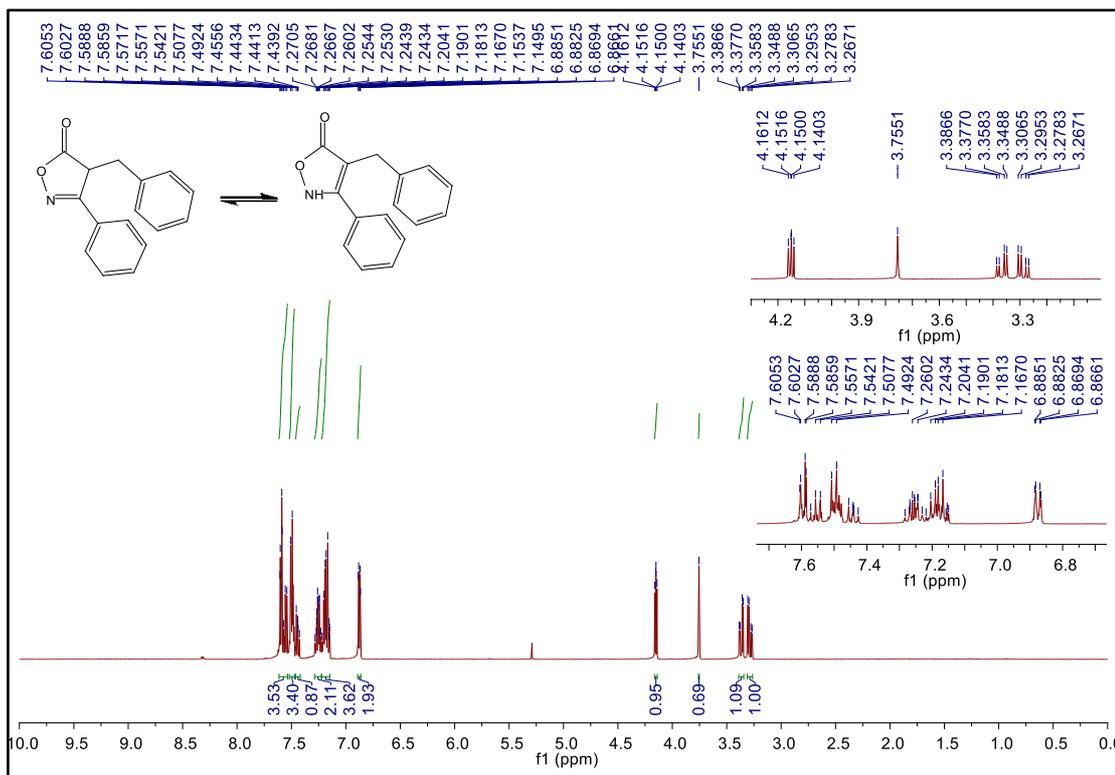
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 47 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **4f** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

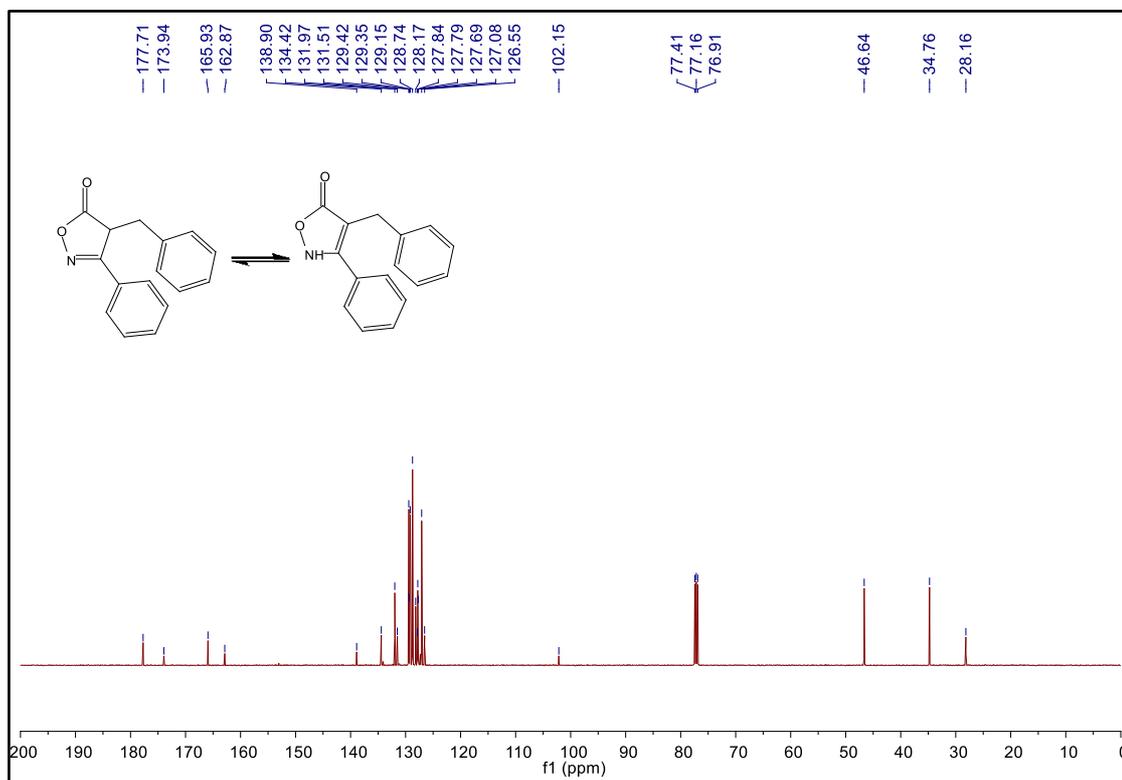
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 48 - Espectro no IV do composto **5a** (NaCl)

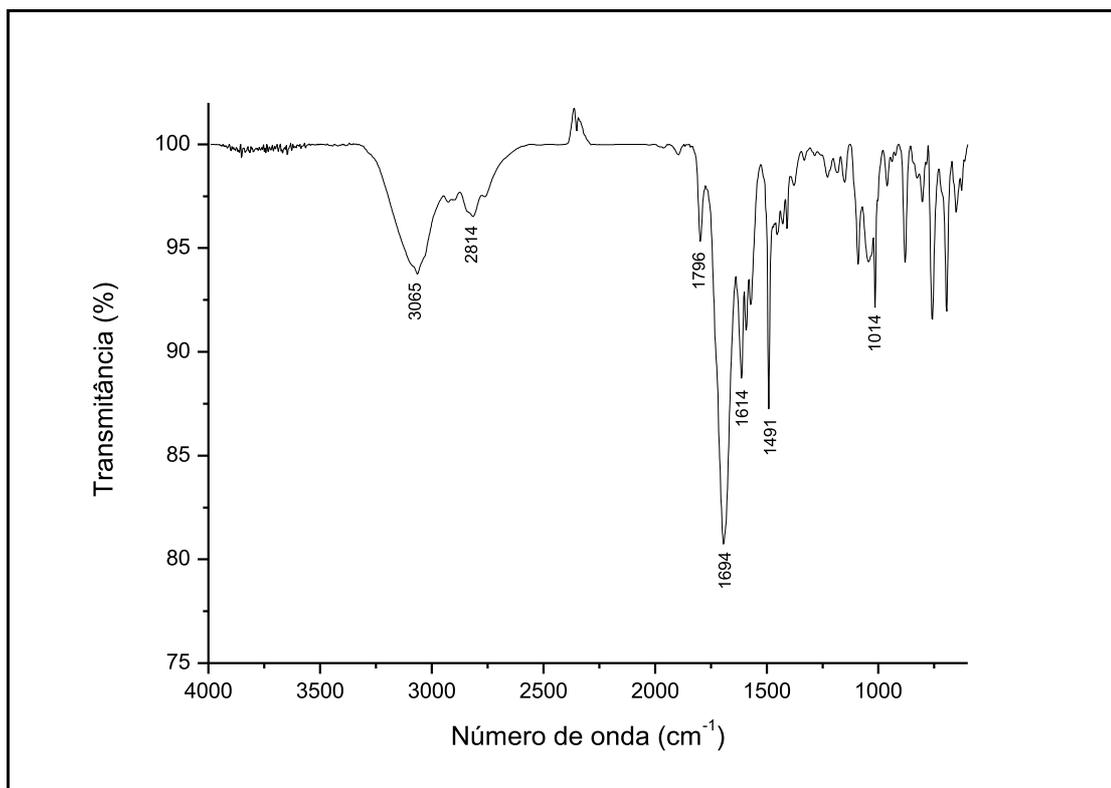
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 49 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5a** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

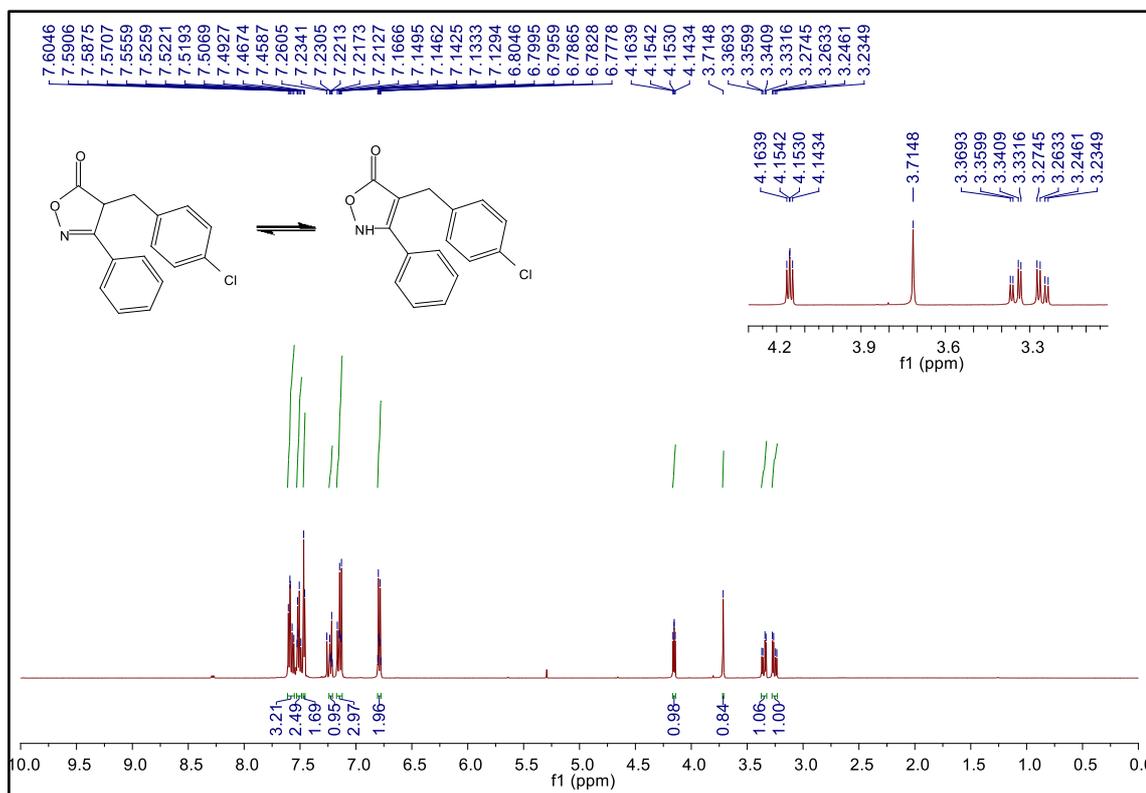
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 50 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **5a** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

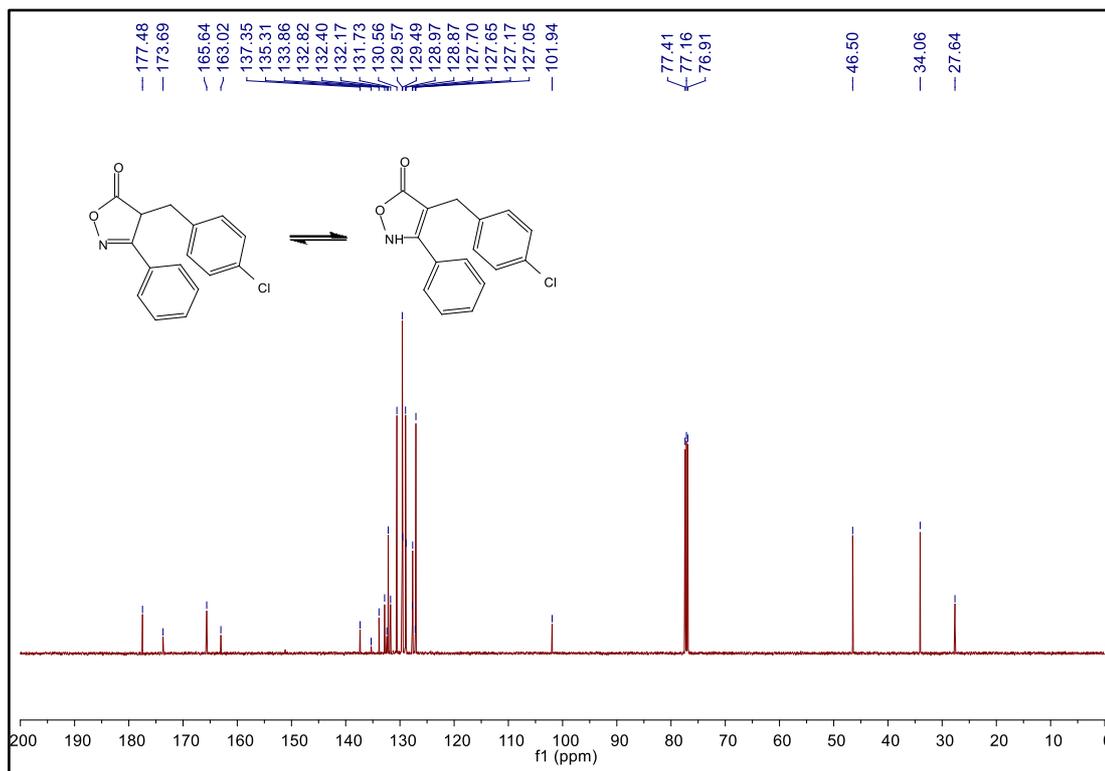
Figura 51 - Espectro no IV do composto **5b** (NaCl)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 52 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **5b** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

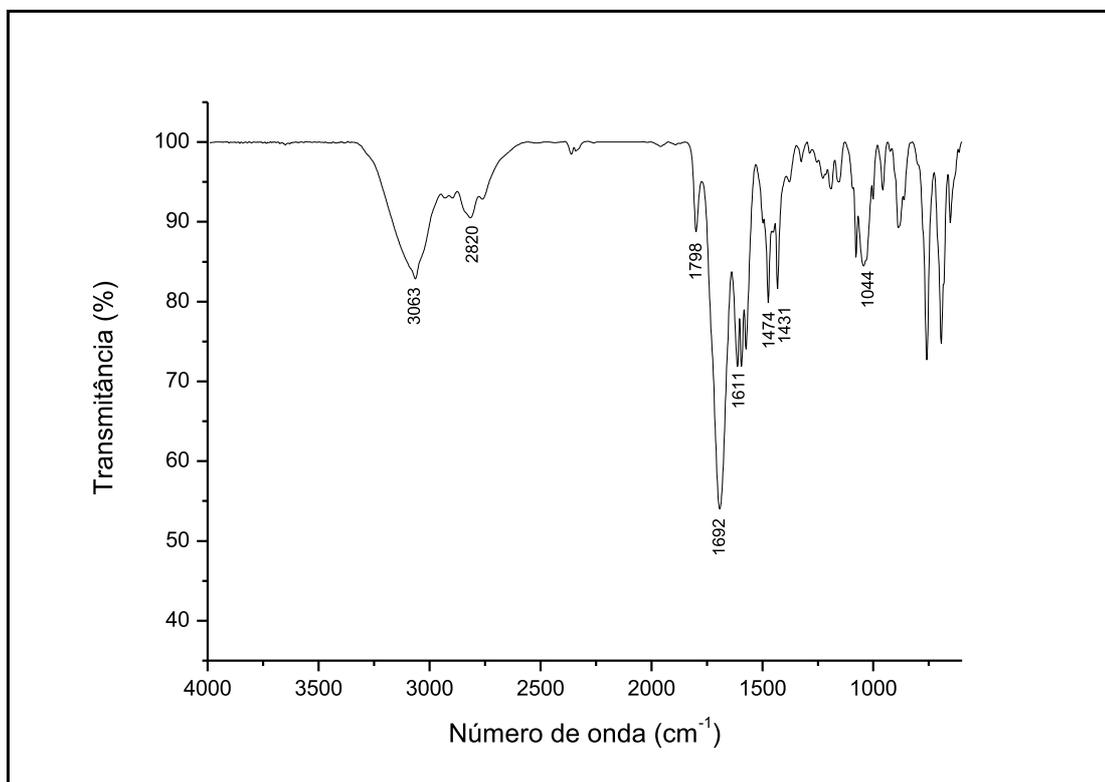
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 53 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **5b** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

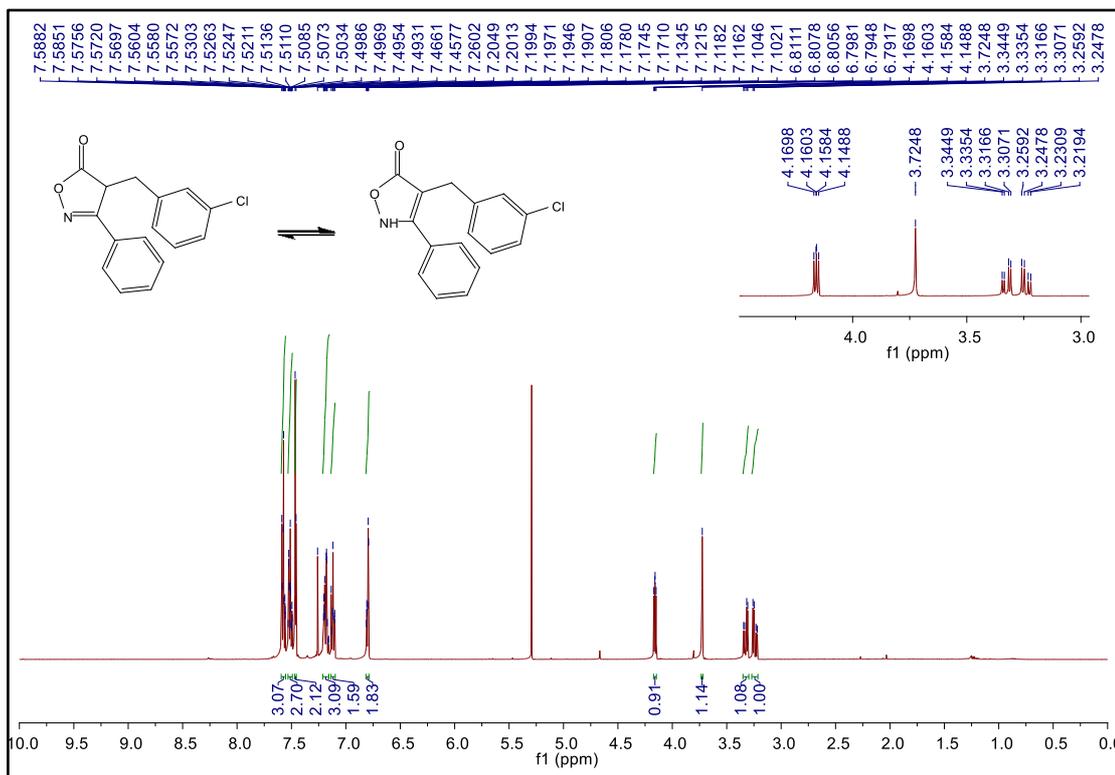


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

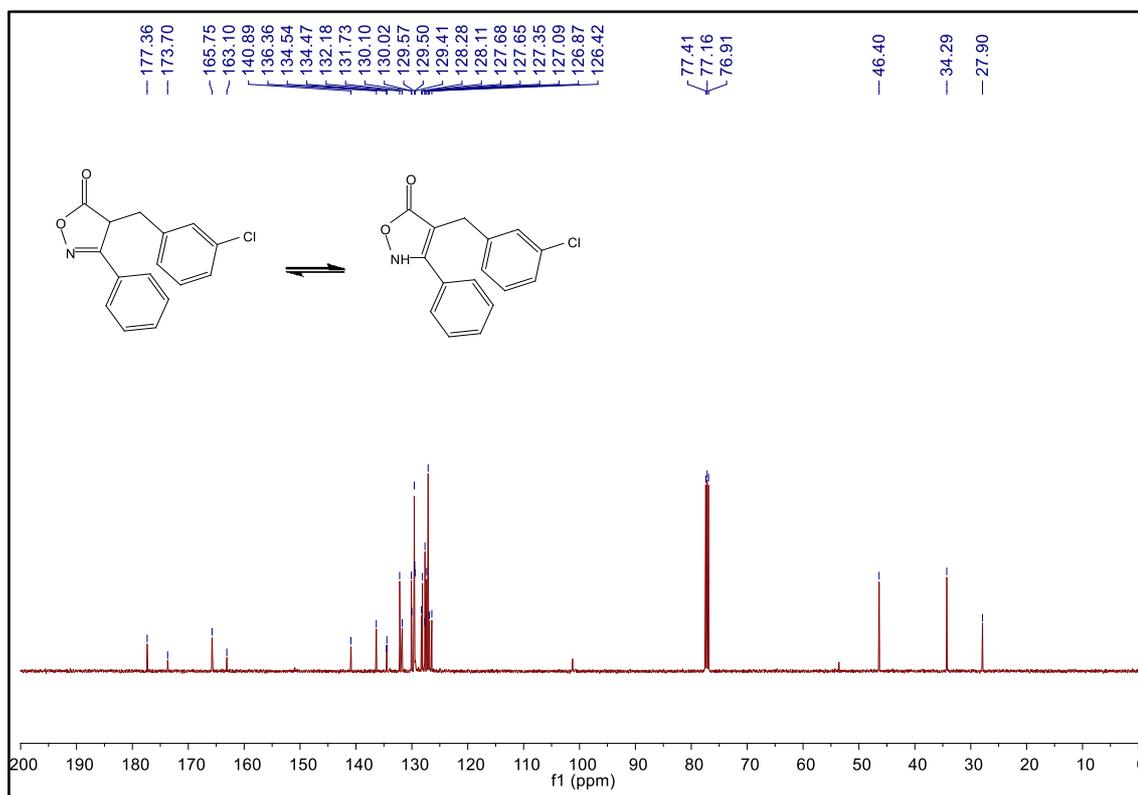
Figura 54 - Espectro no IV do composto **5c** ( $\text{NaCl}$ )



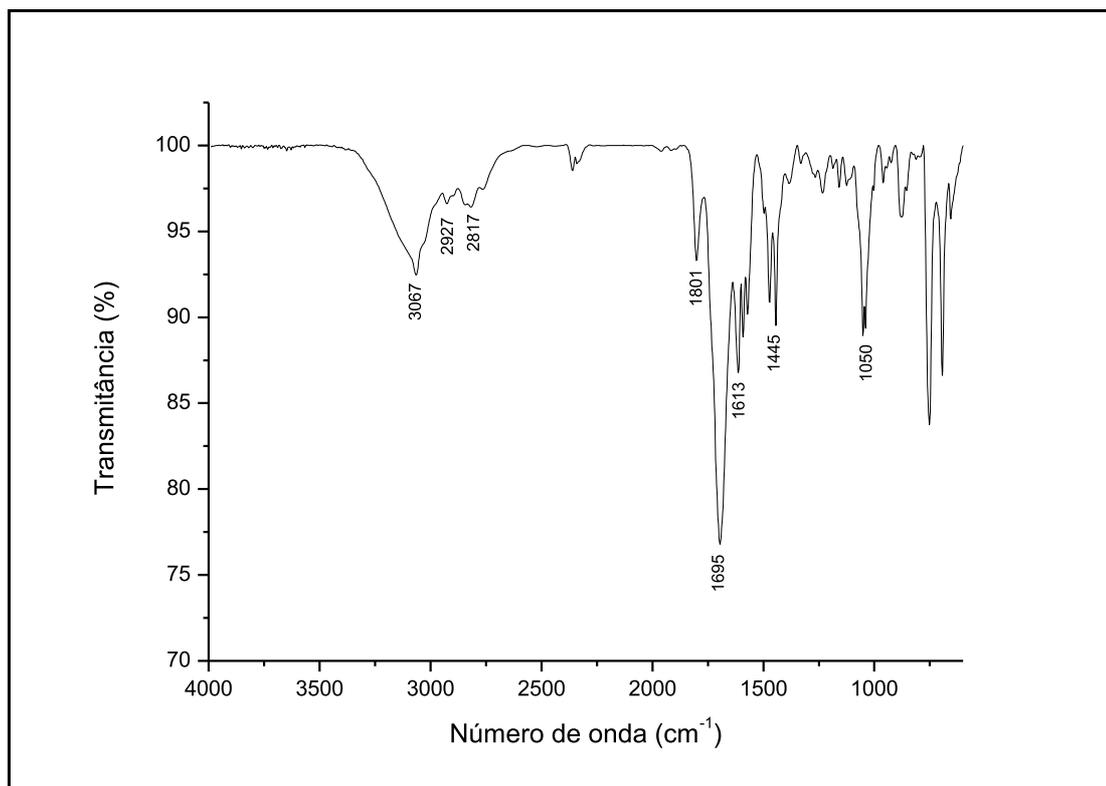
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 55 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5c** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

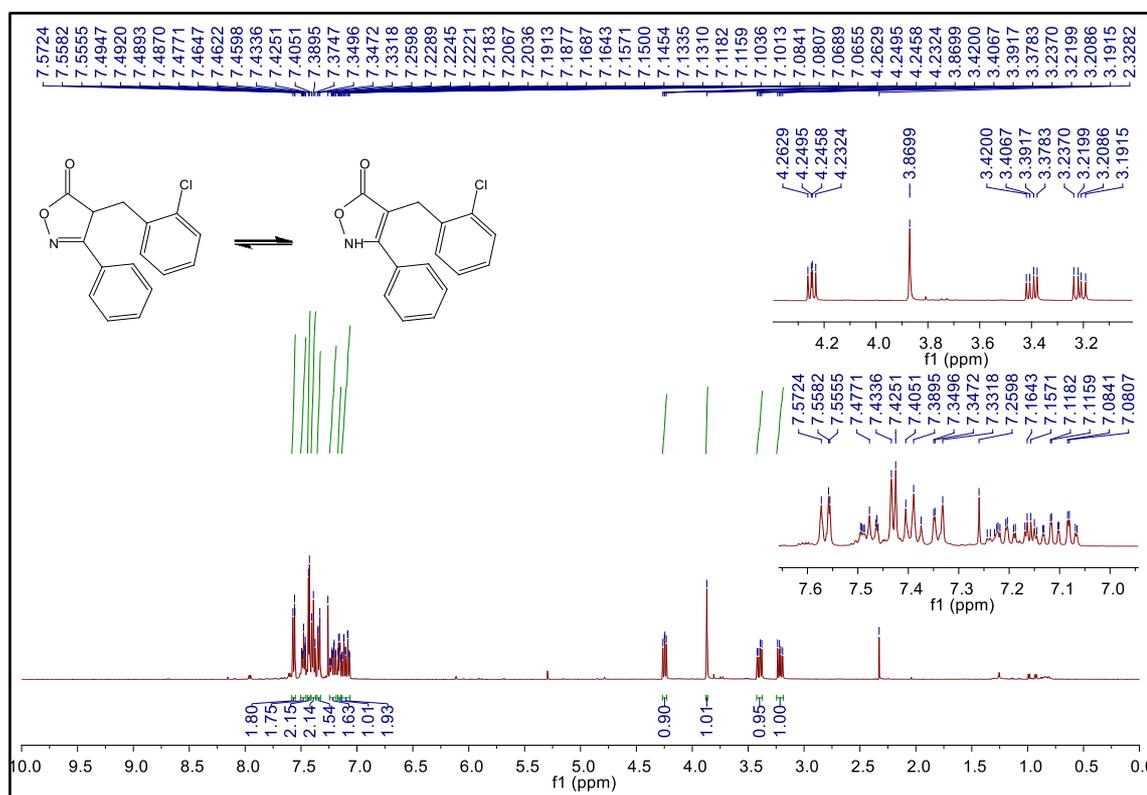
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 56 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **5c** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

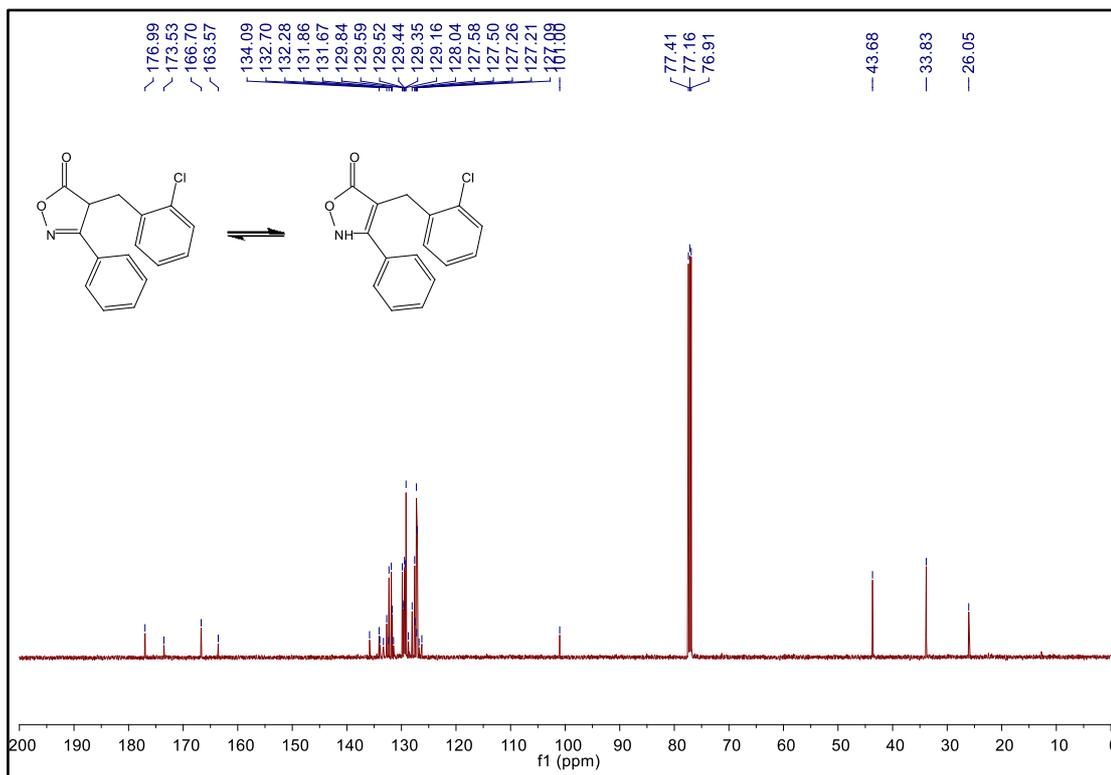
Figura 57 - Espectro no IV do composto **5d** (NaCl)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 58 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **5d** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

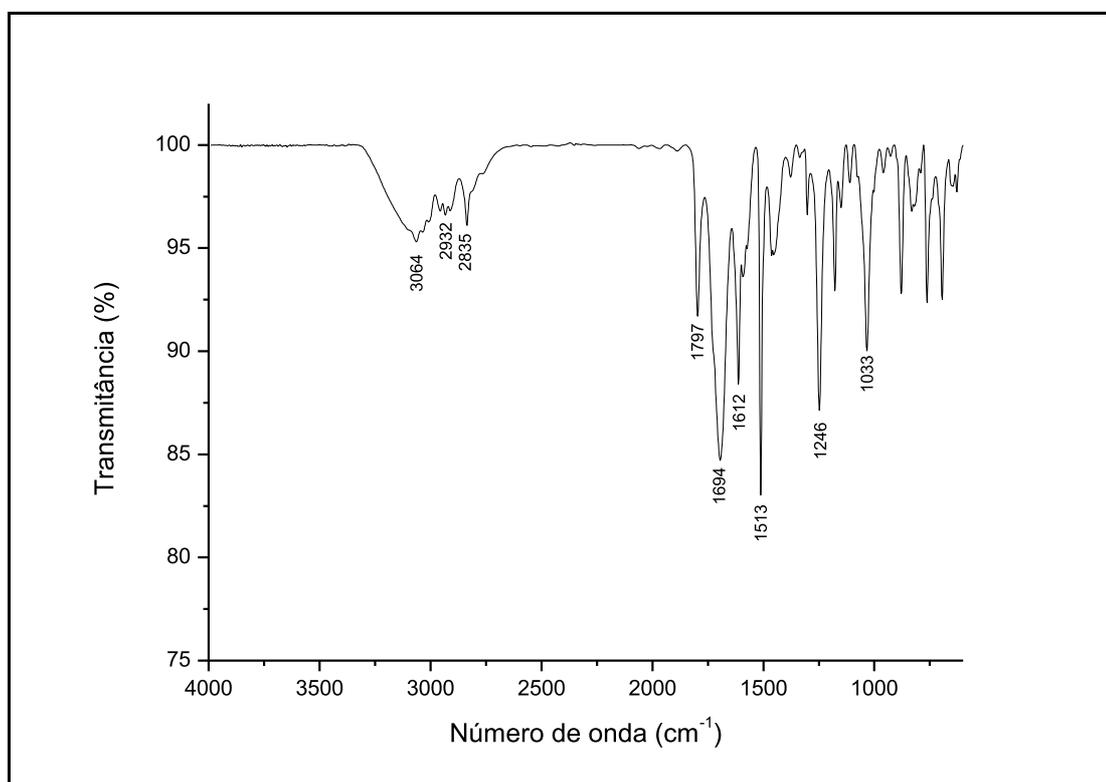
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 59 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **5d** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

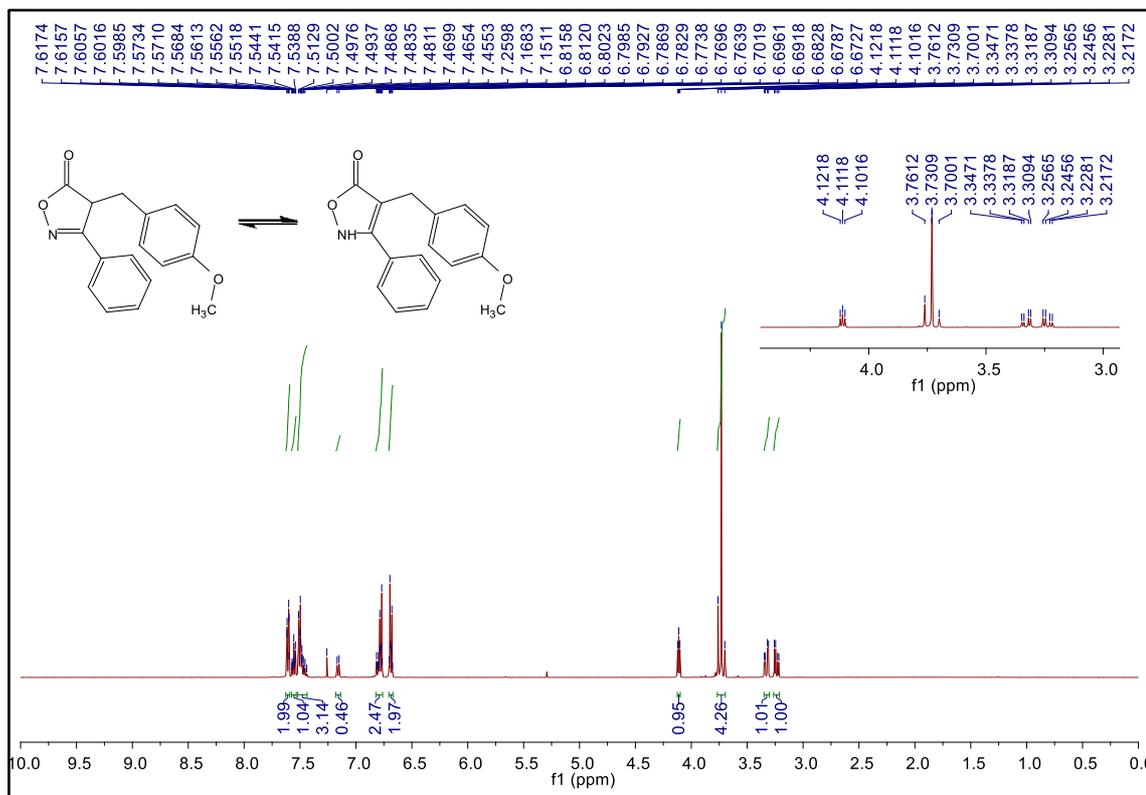


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

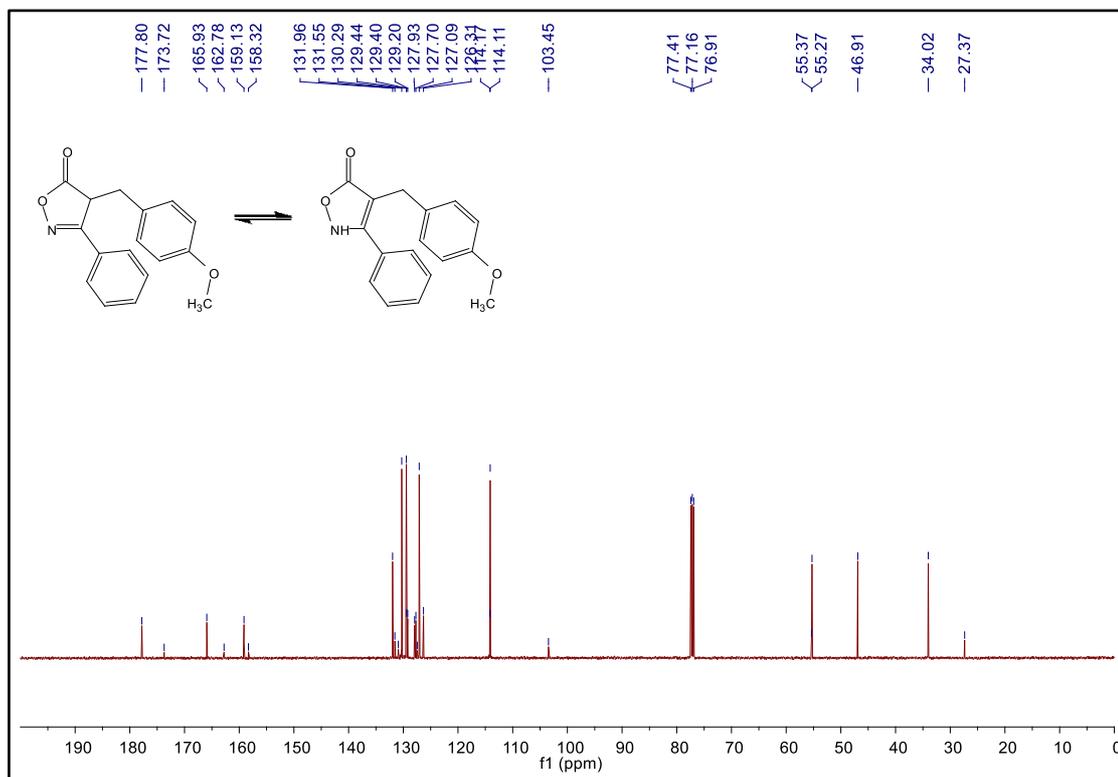
Figura 60 - Espectro no IV do composto **5e** (NaCl)



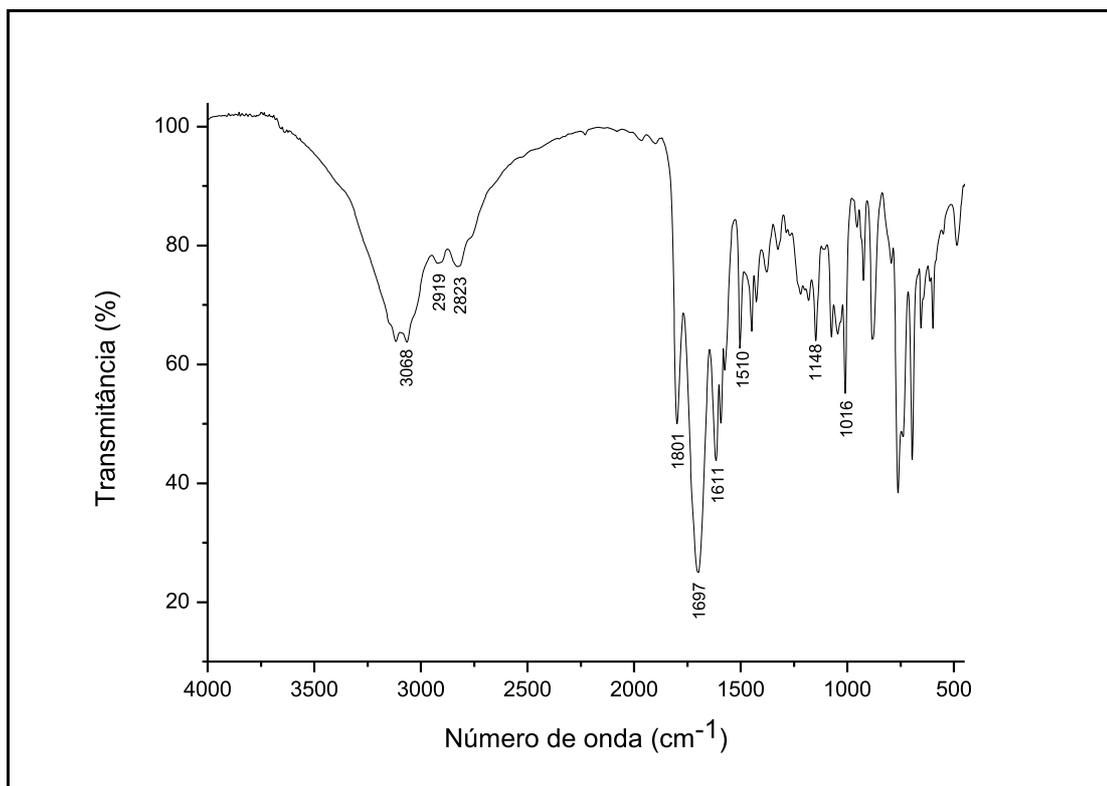
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 61 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5e** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

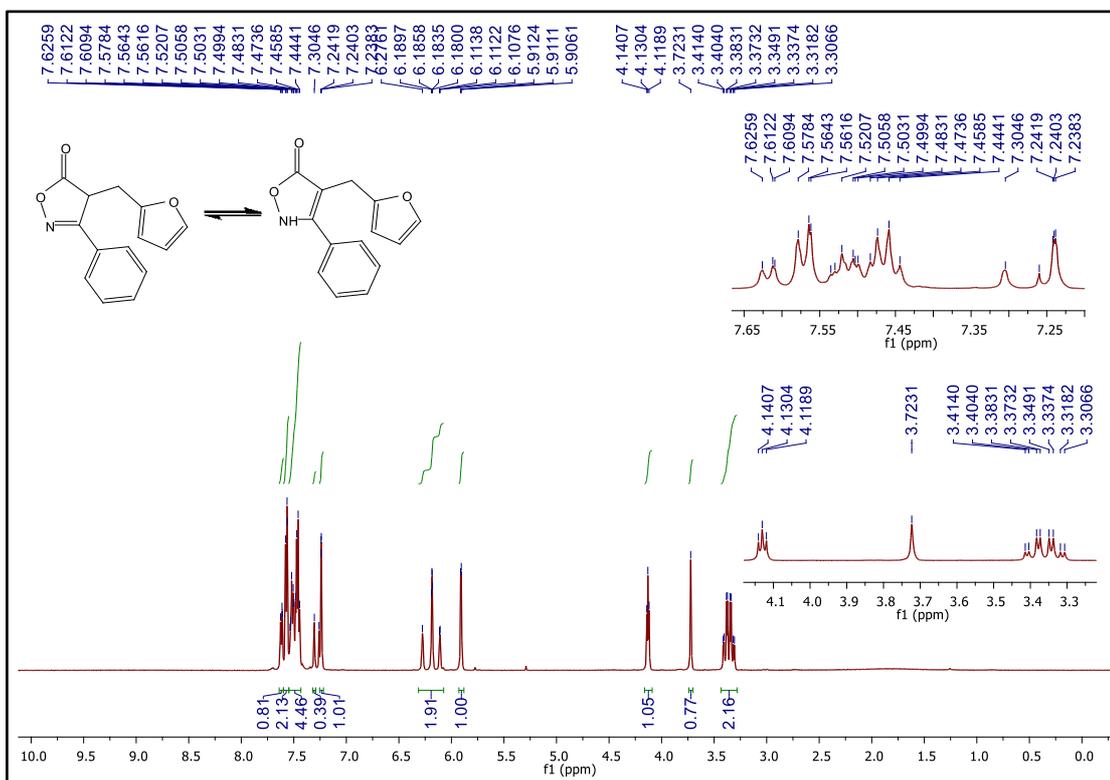
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 62 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **5e** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

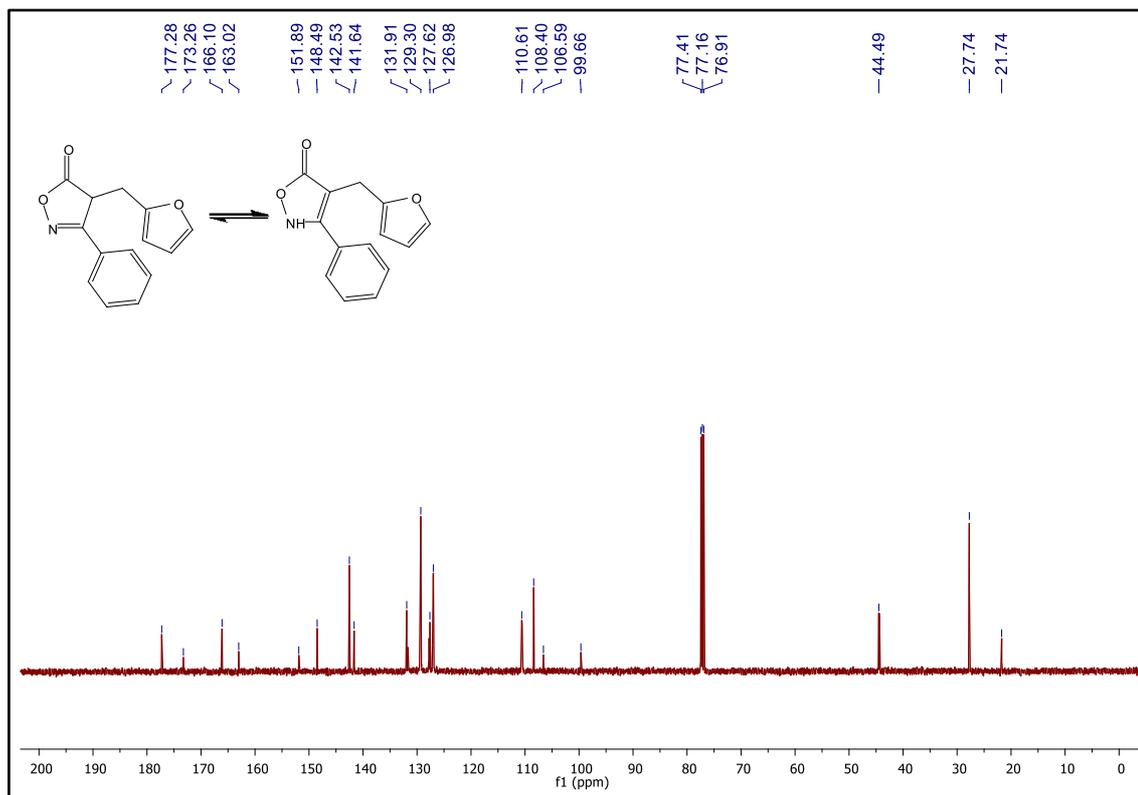
Figura 63 - Espectro no IV do composto **5f** (NaCl)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 64 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5f** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

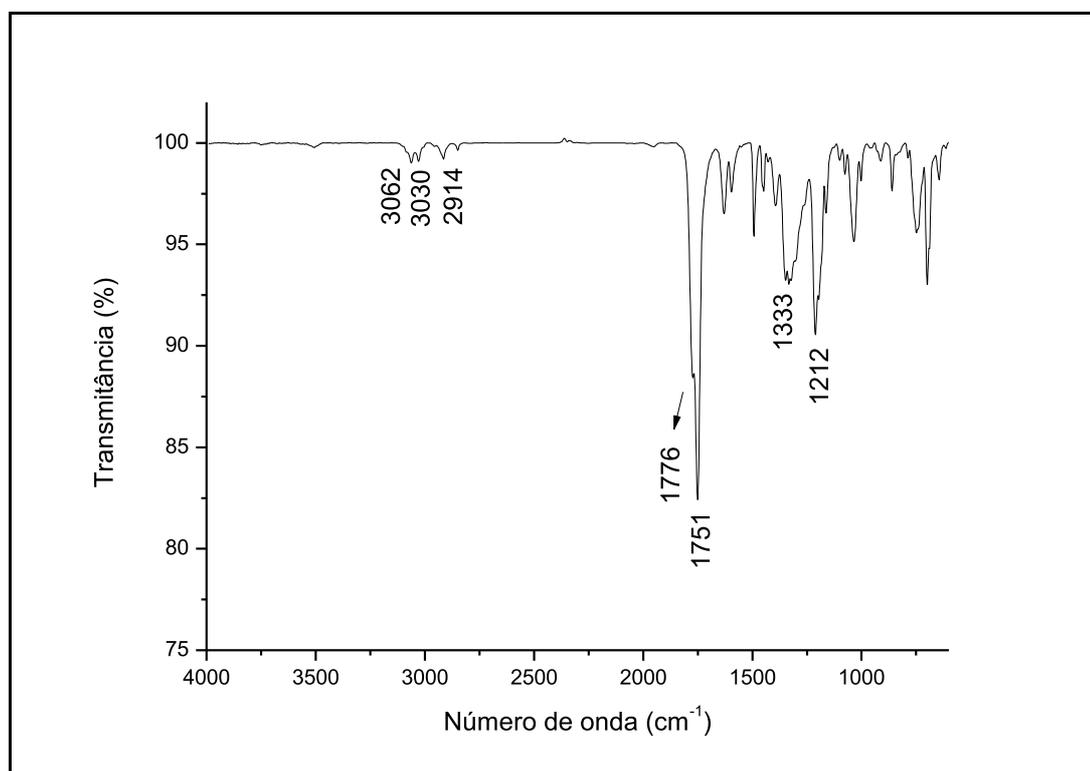
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 65 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **5f** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

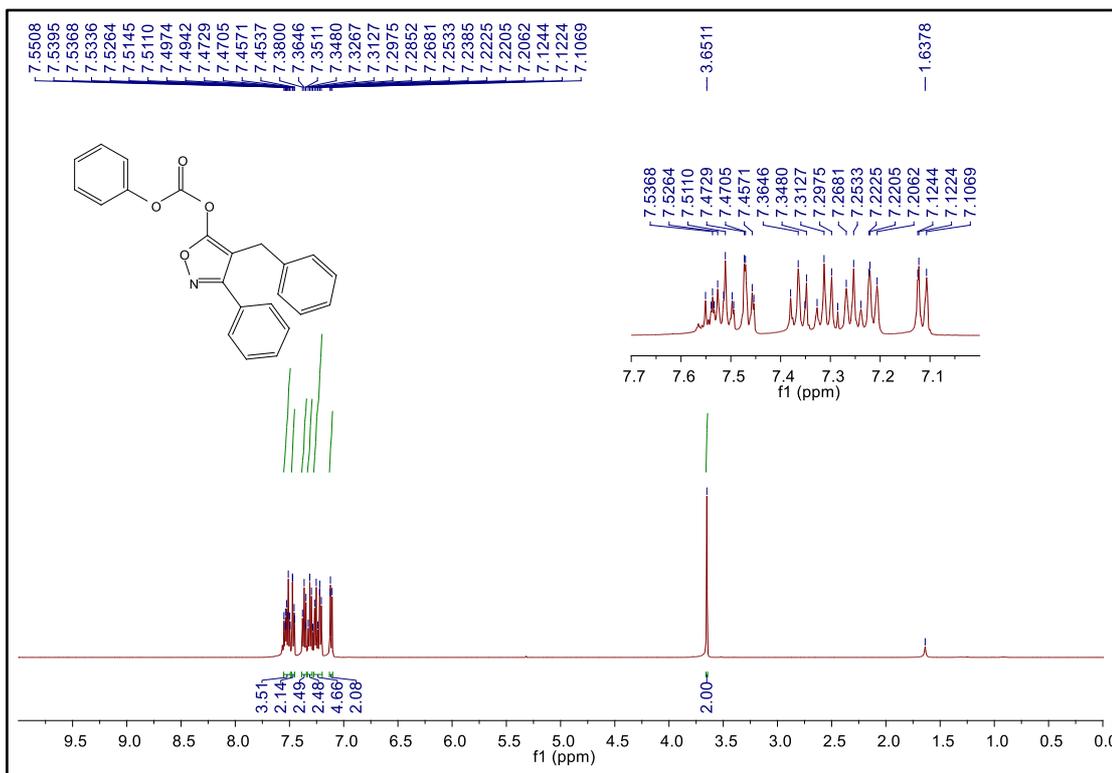


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

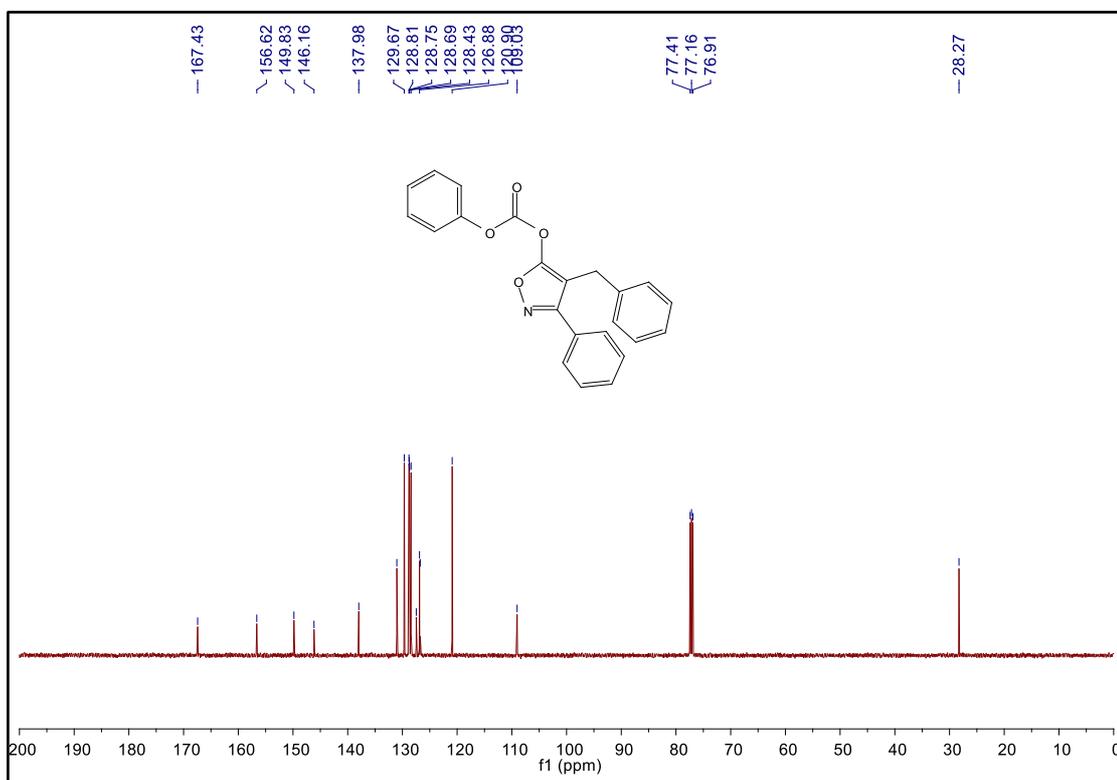
Figura 66 - Espectro no IV do composto **7a** (NaCl)



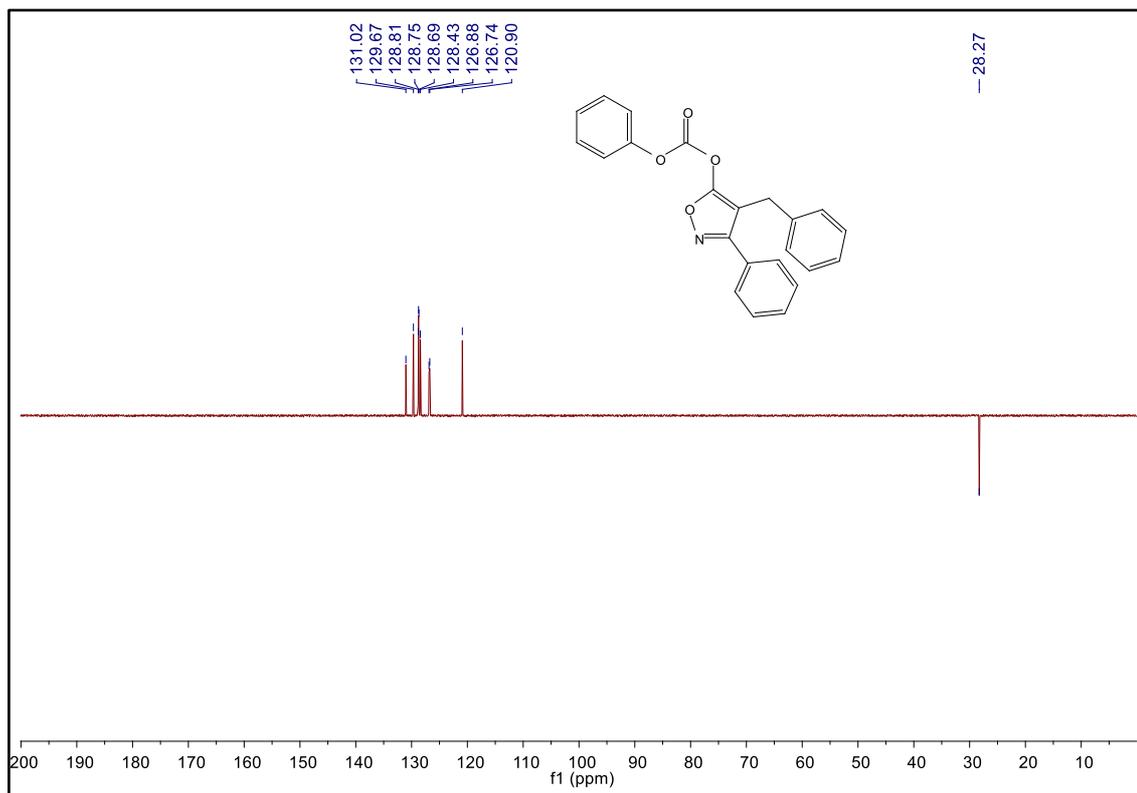
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 67 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7a** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

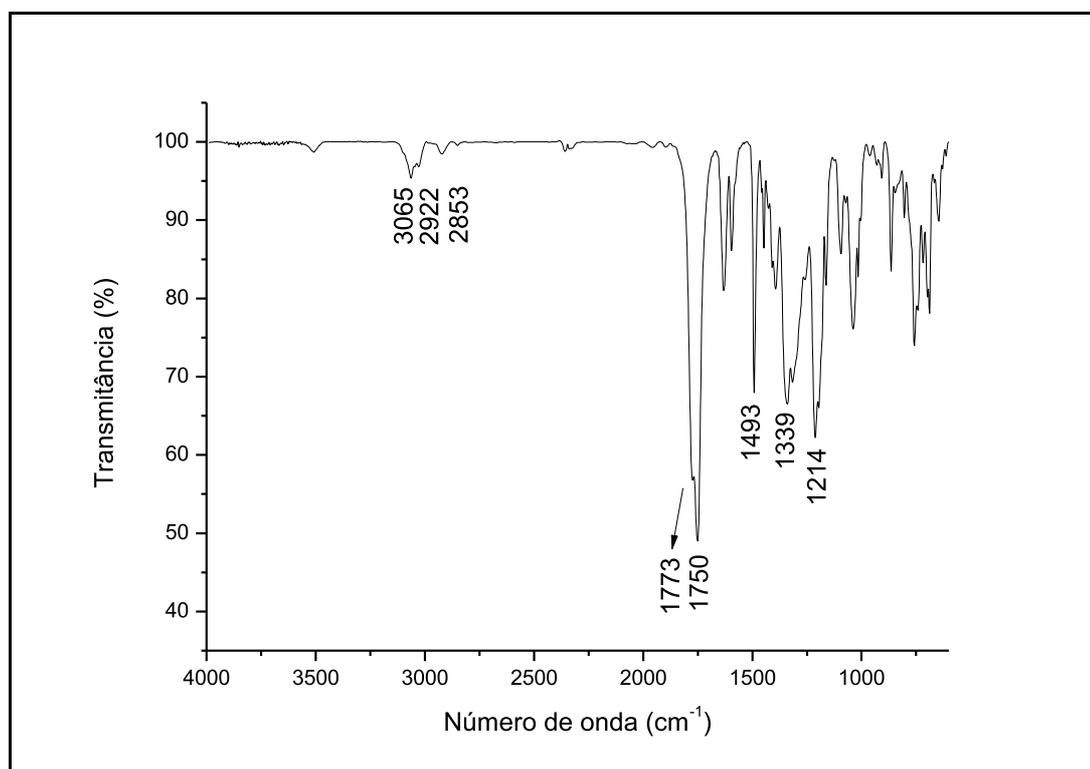
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 68 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **7a** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

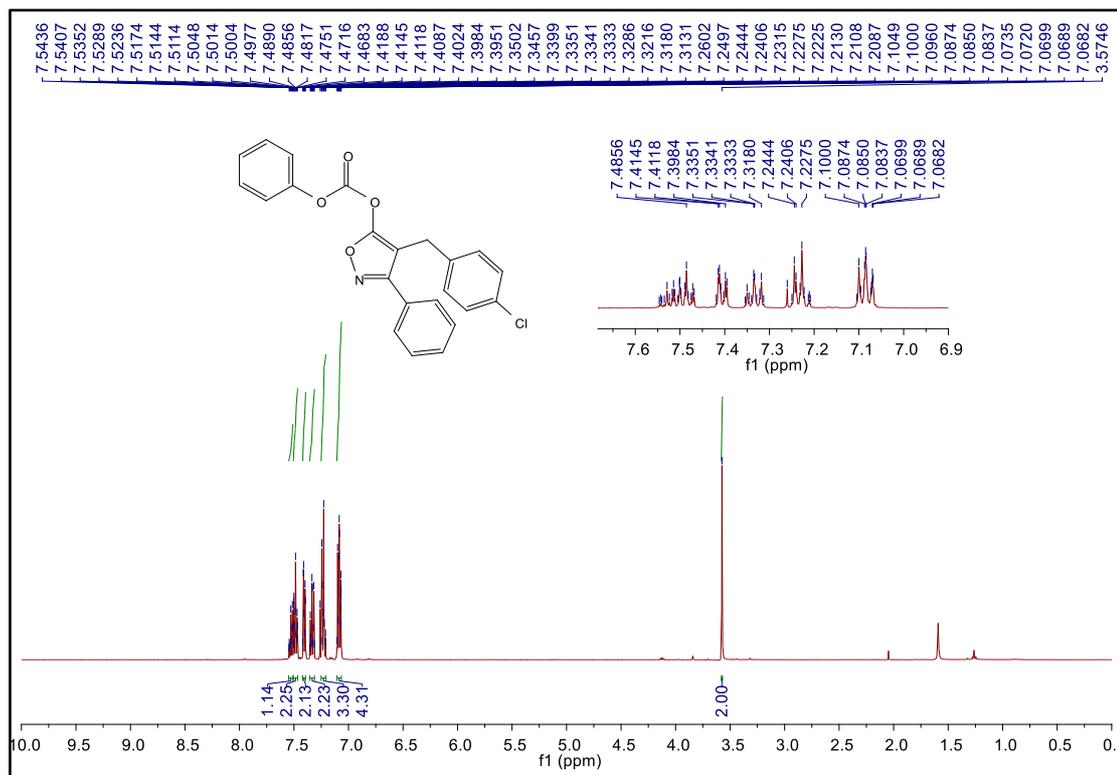
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 69 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto **7a** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

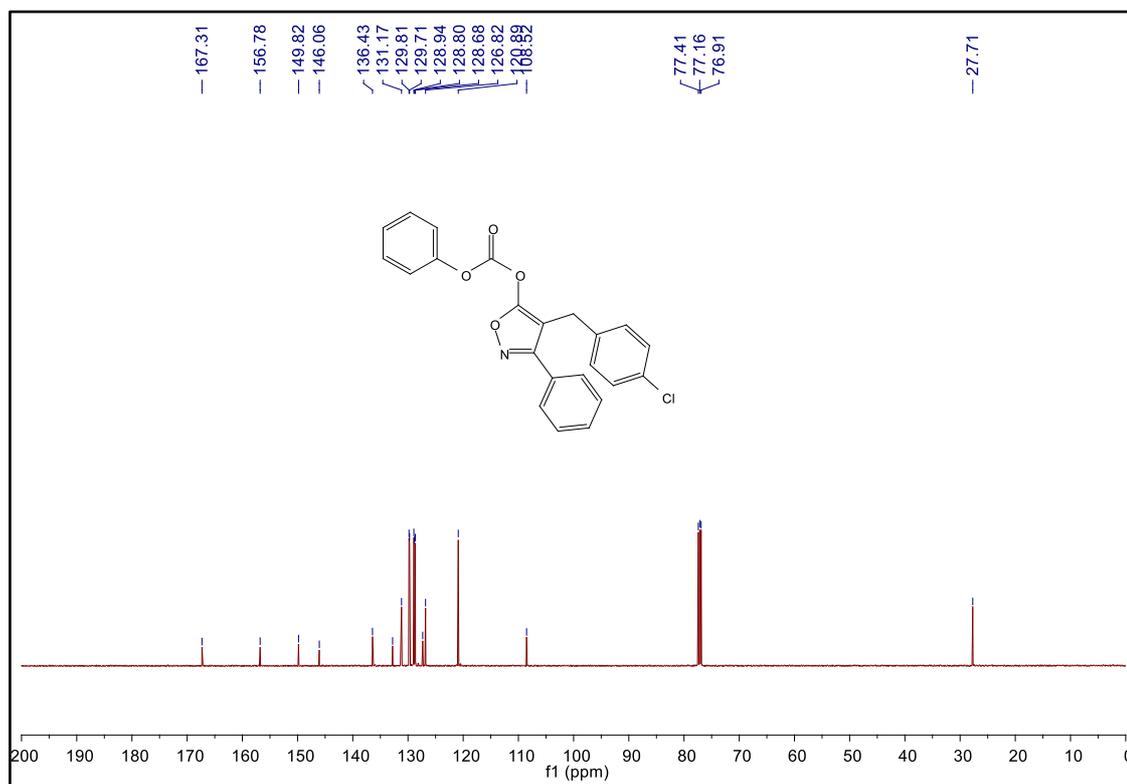
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 70 - Espectro no IV do composto **7b** (NaCl)

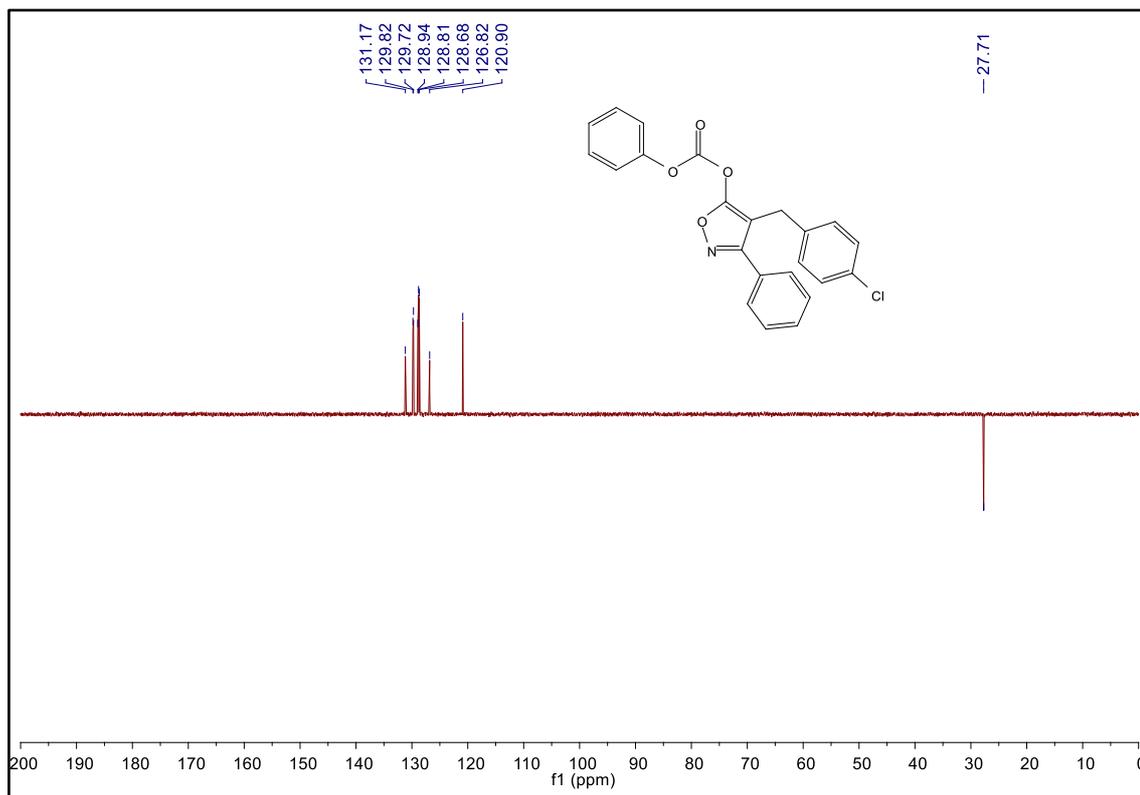
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 71 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7b** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

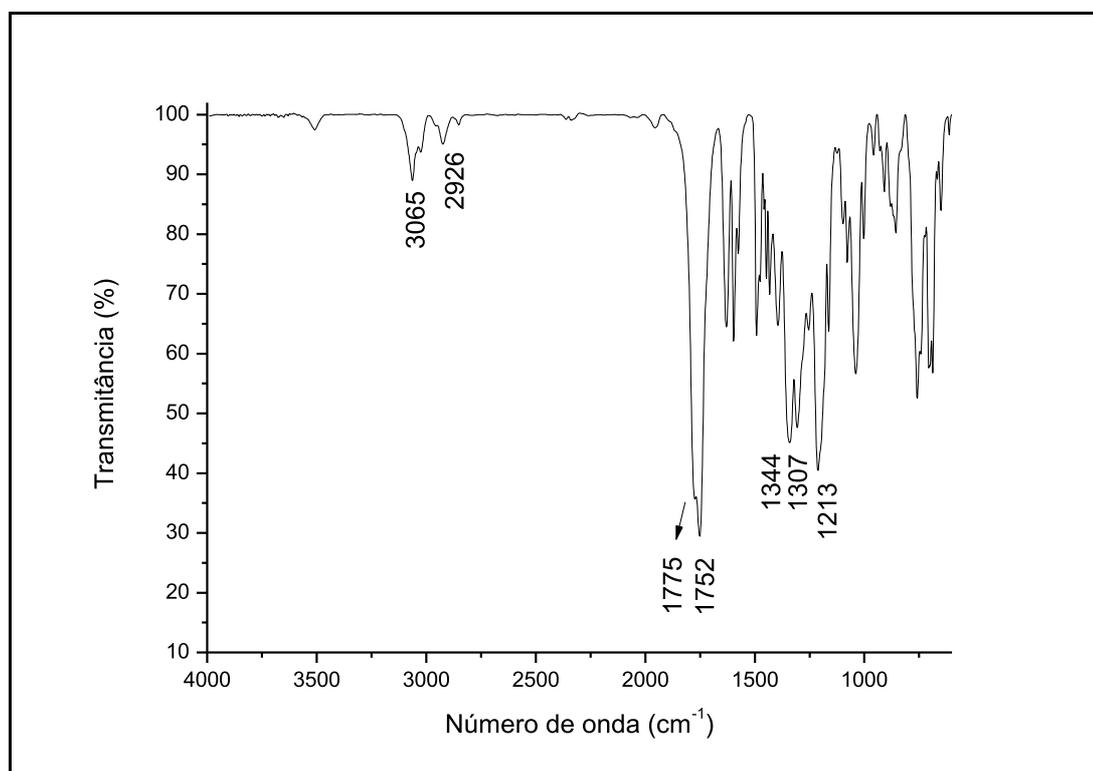
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 72 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **7b** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

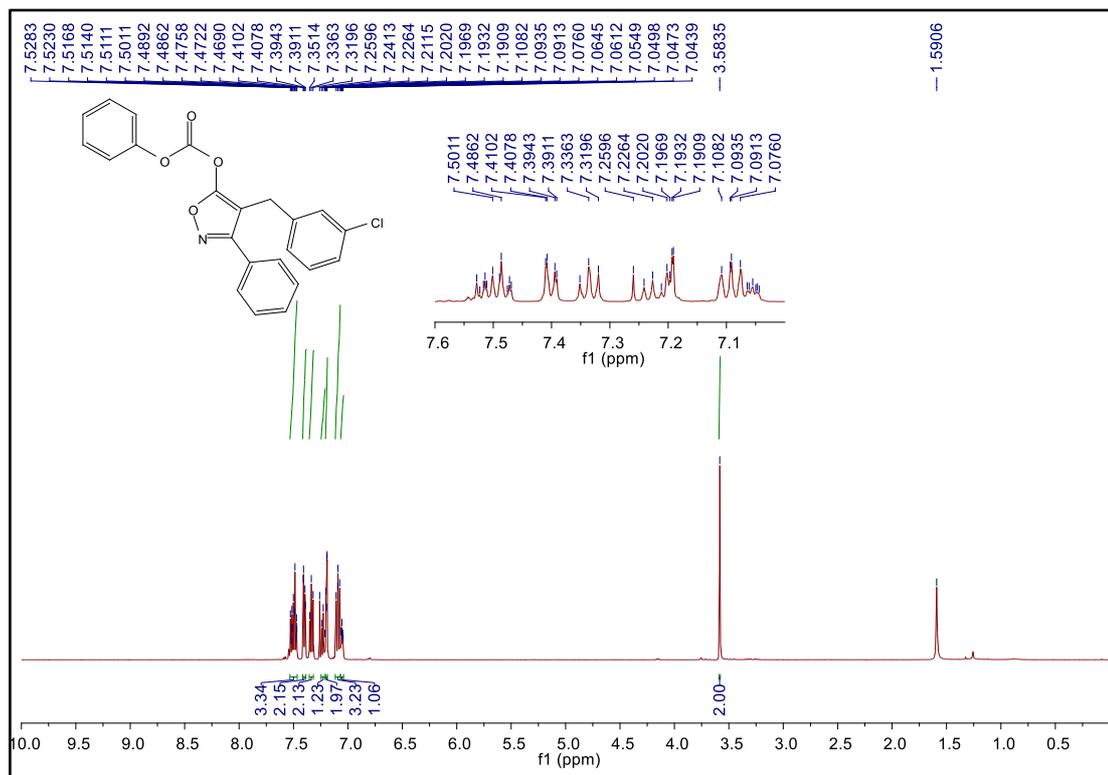
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 73 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto **7b** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

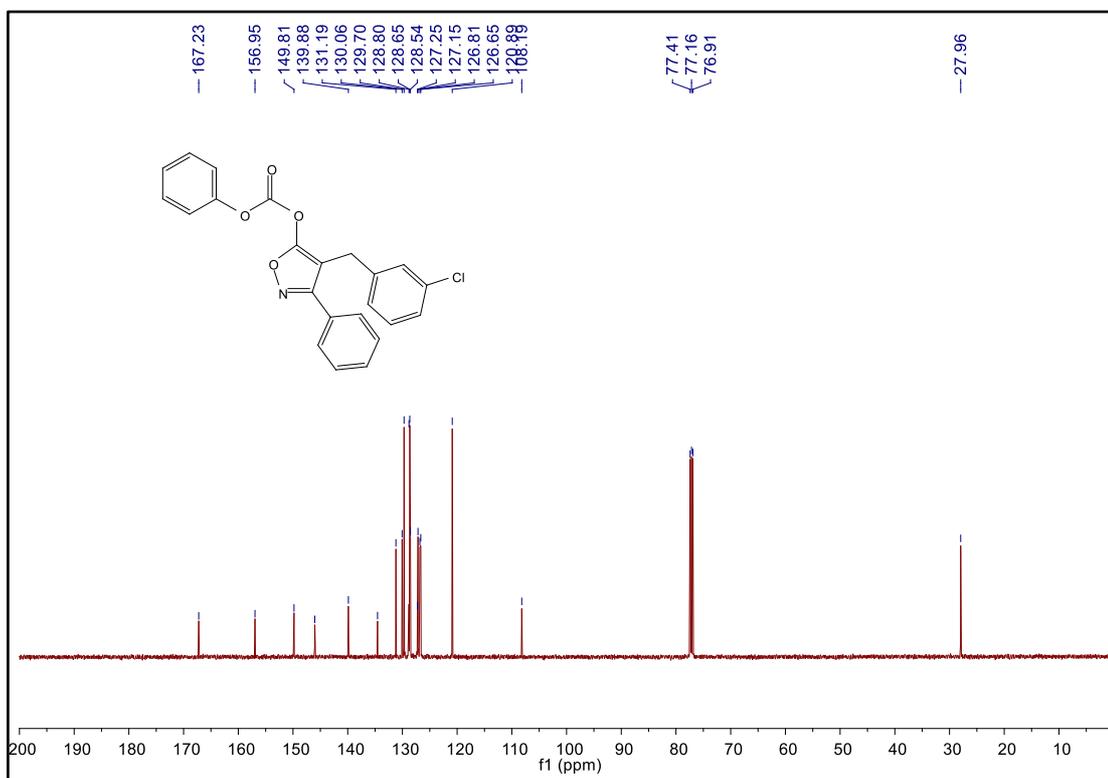
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 74 - Espectro no IV do composto **7c** (NaCl)

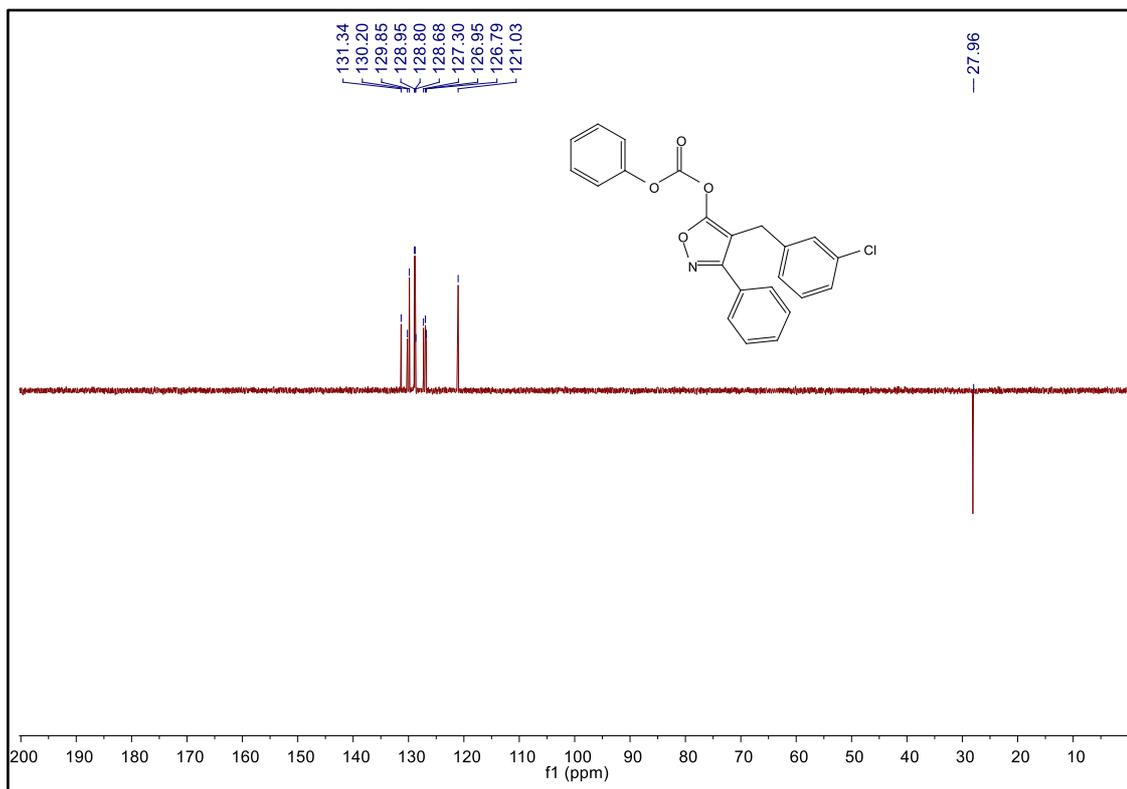
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 75 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7c** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

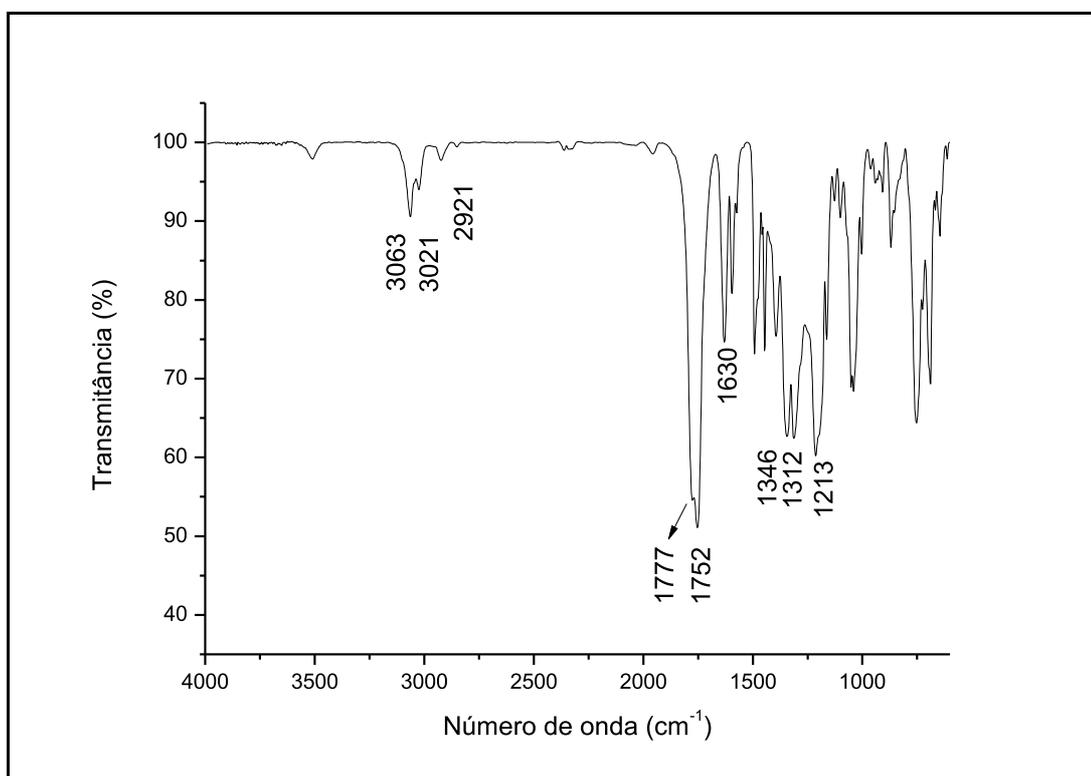
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 76 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **7c** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

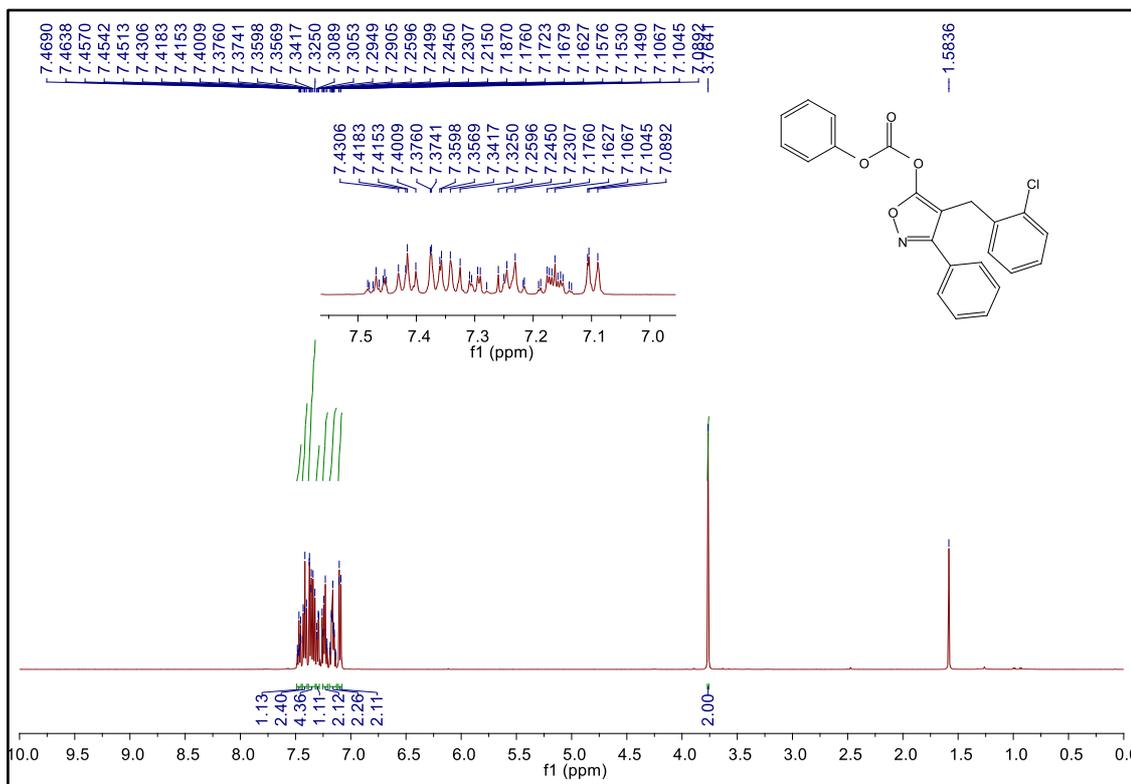
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 77 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto **7c** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

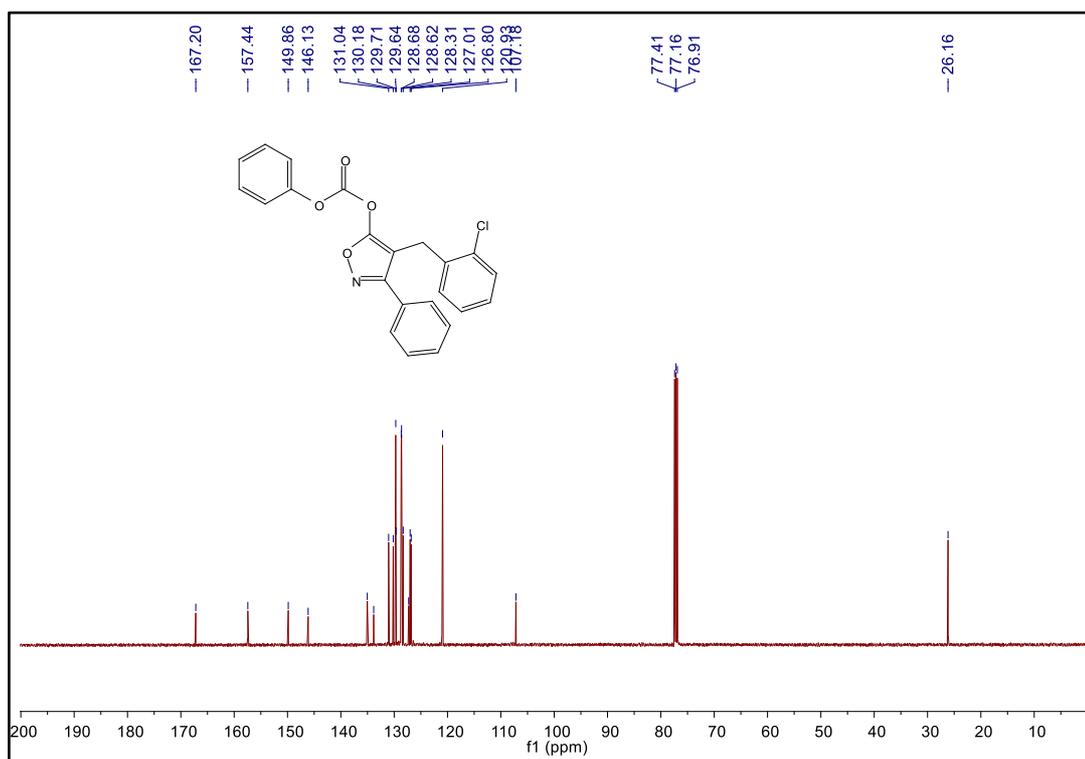
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 78 - Espectro no IV do composto **7d** (NaCl)

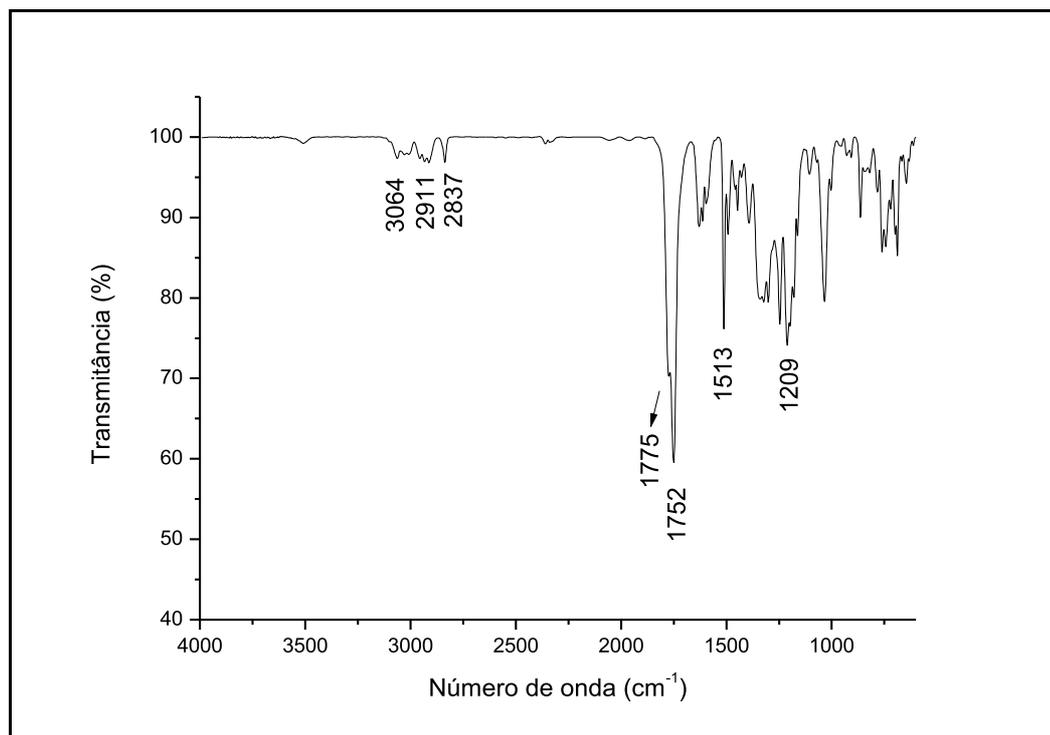
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 79 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7d** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

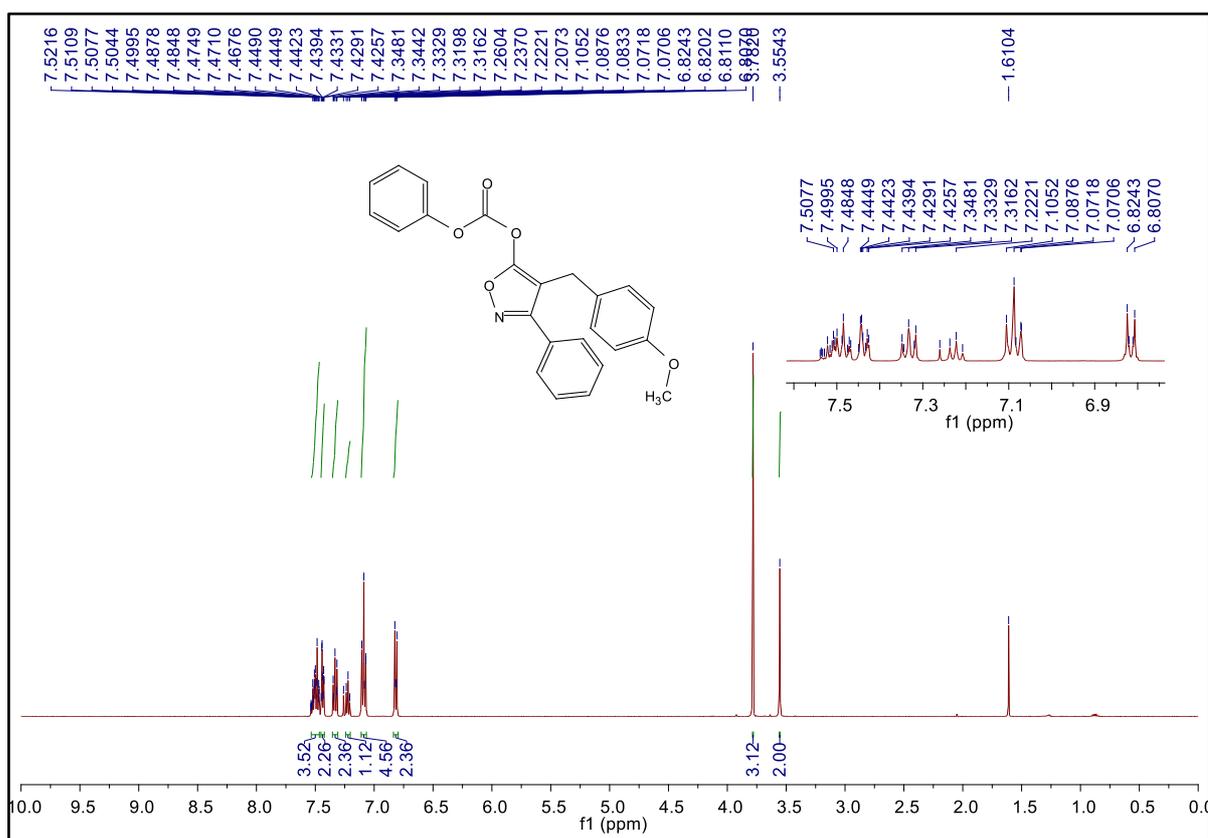
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 80 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **7d** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

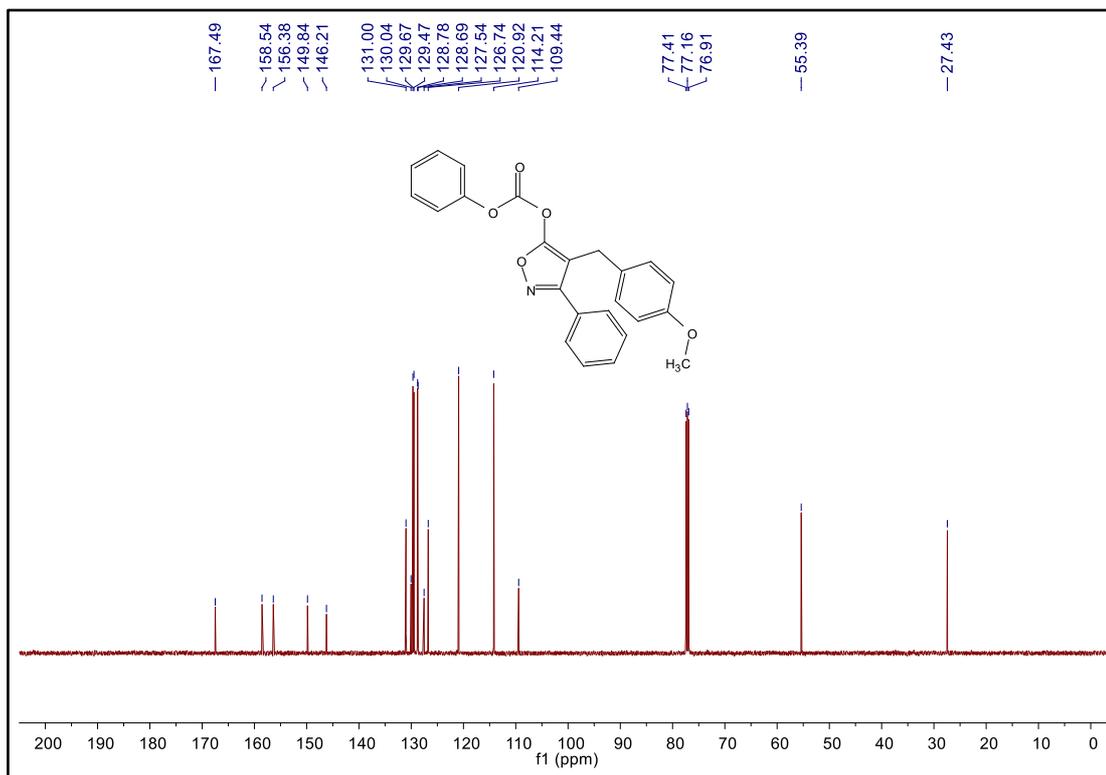
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 81 - Espectro no IV do composto **7e** (NaCl)

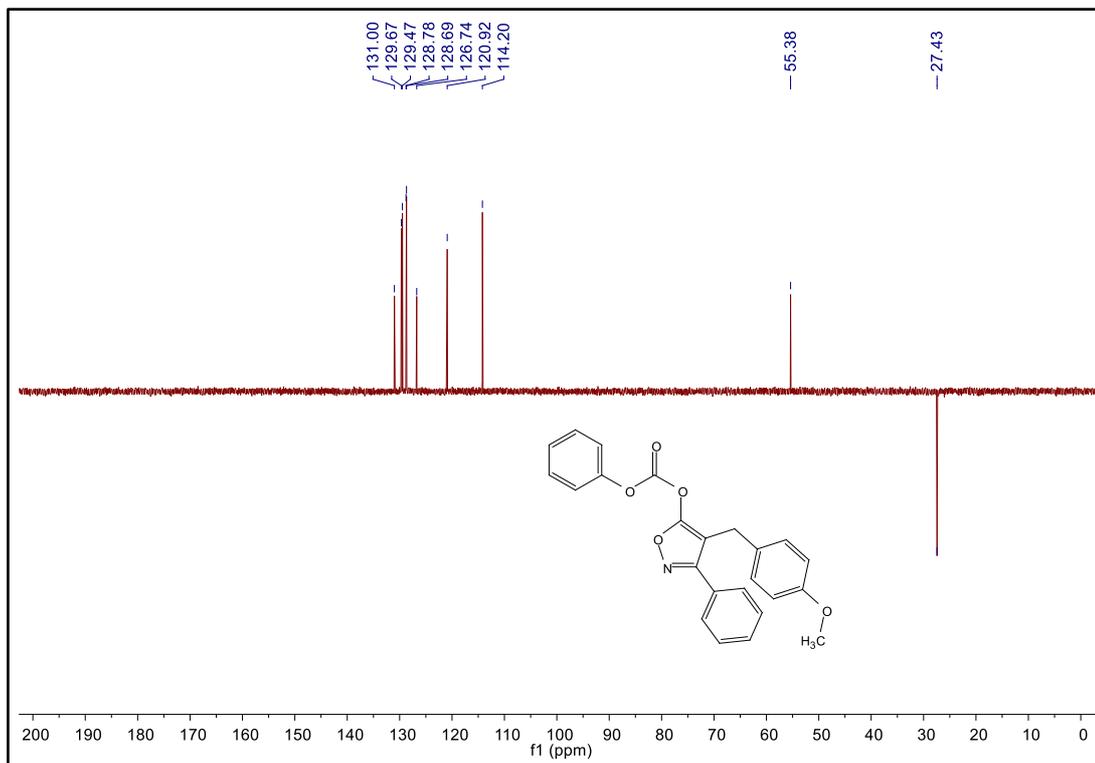
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 82 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **7e** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

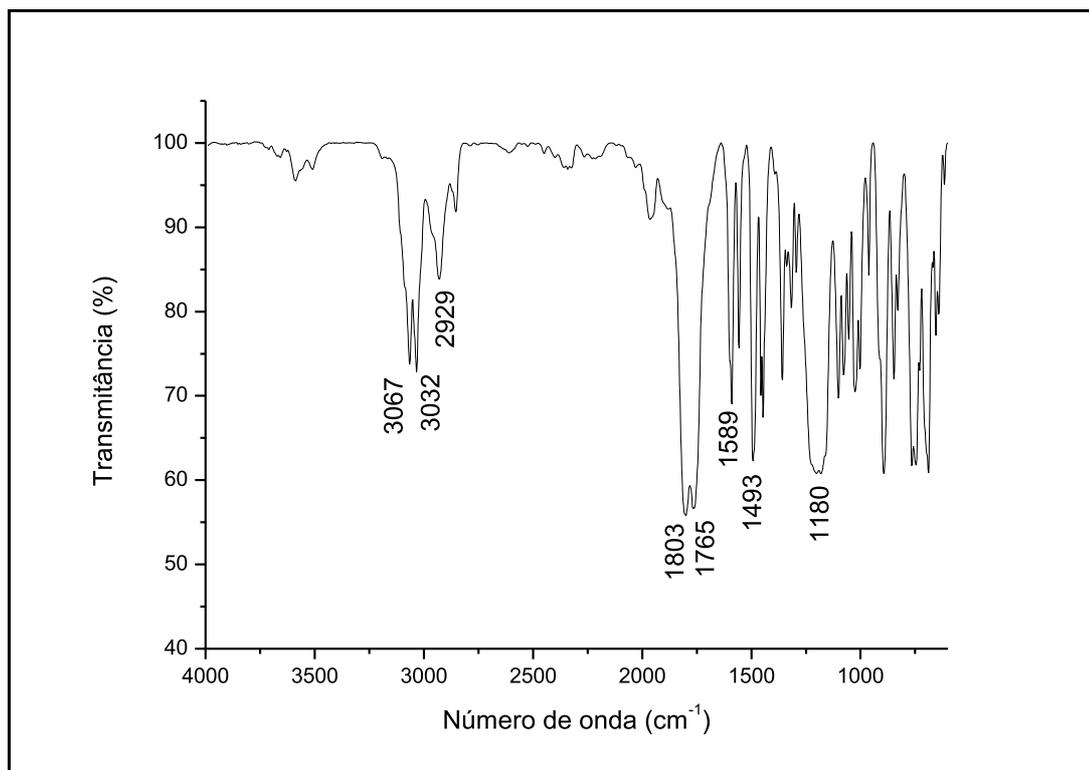
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 83 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **7e** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

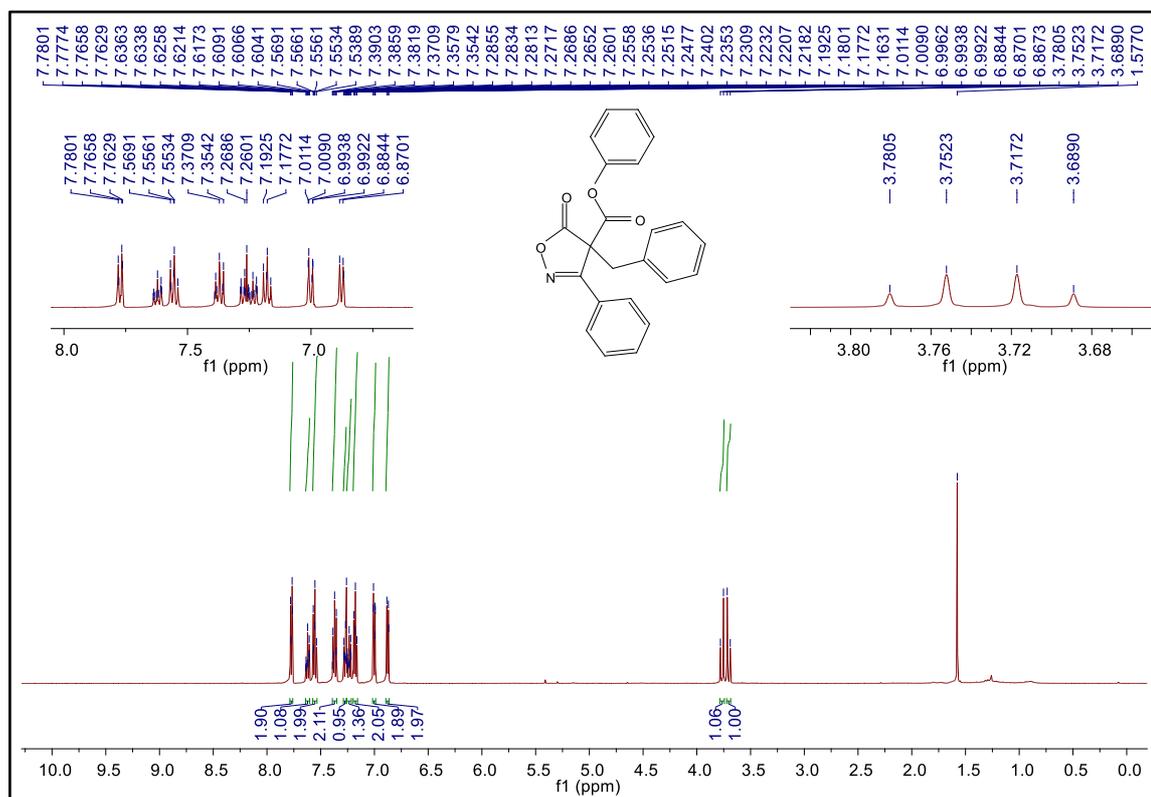
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 84 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto **7e** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

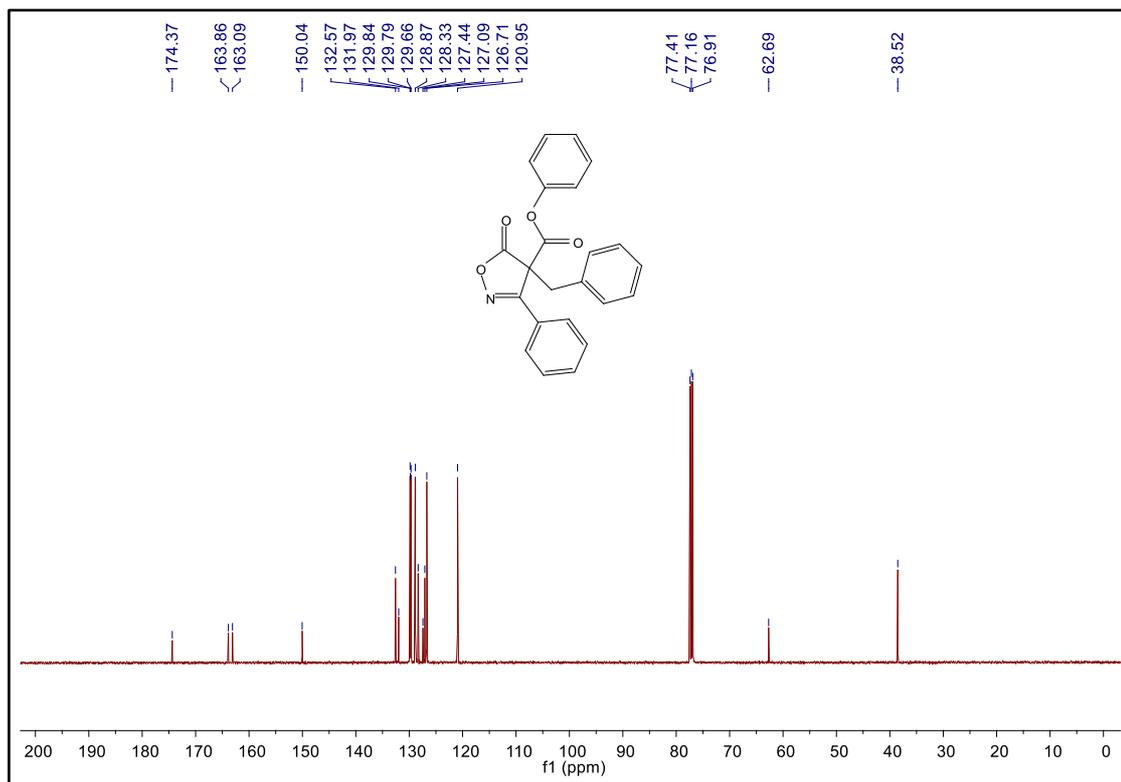
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 85 - Espectro no IV do composto **9a** (NaCl)

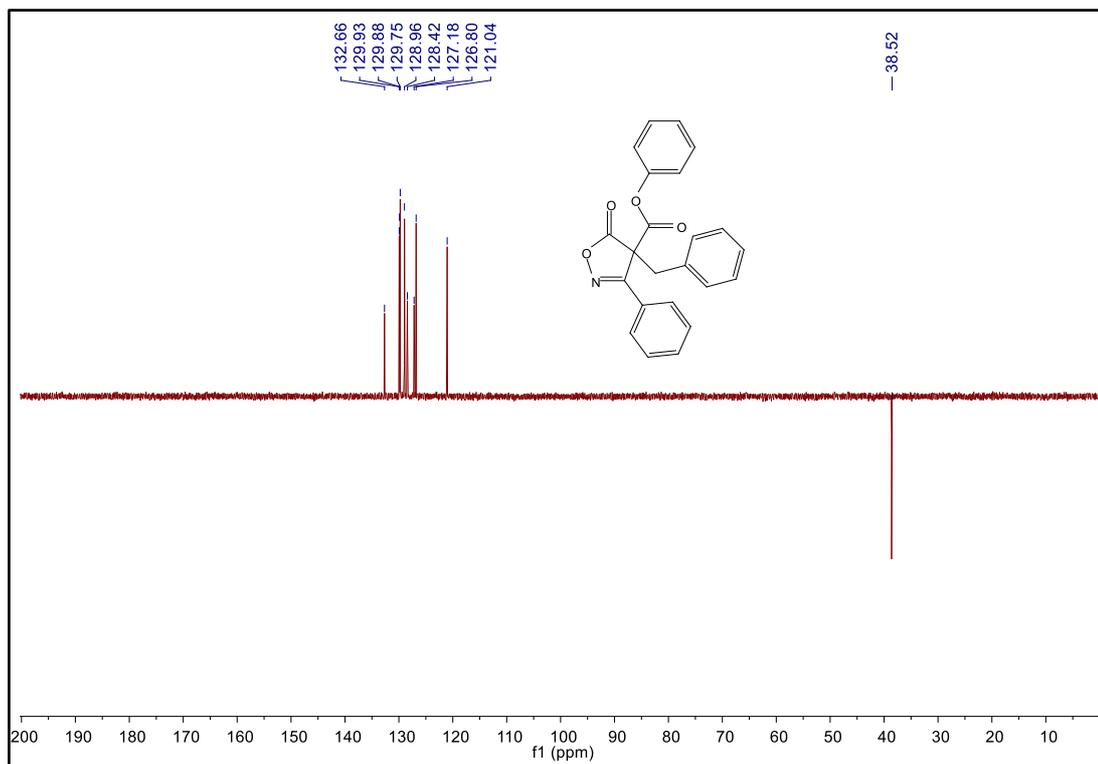
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 86 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **9a** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

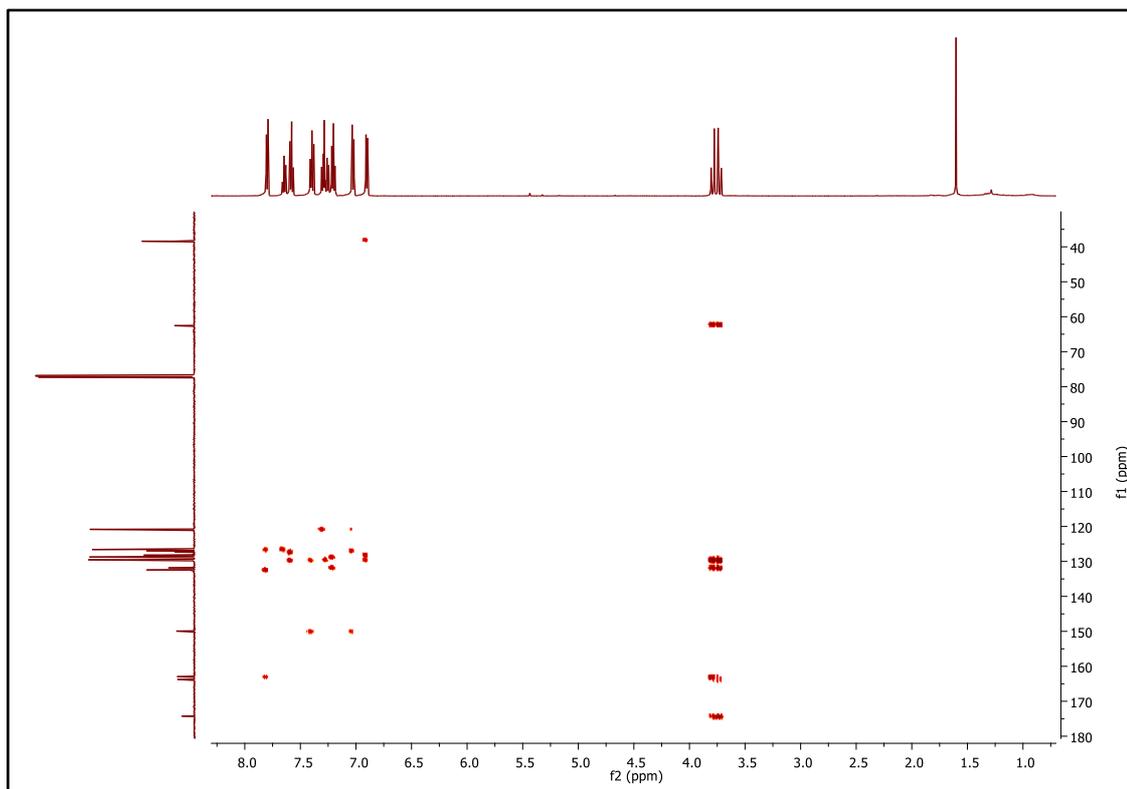
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 87 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **9a** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

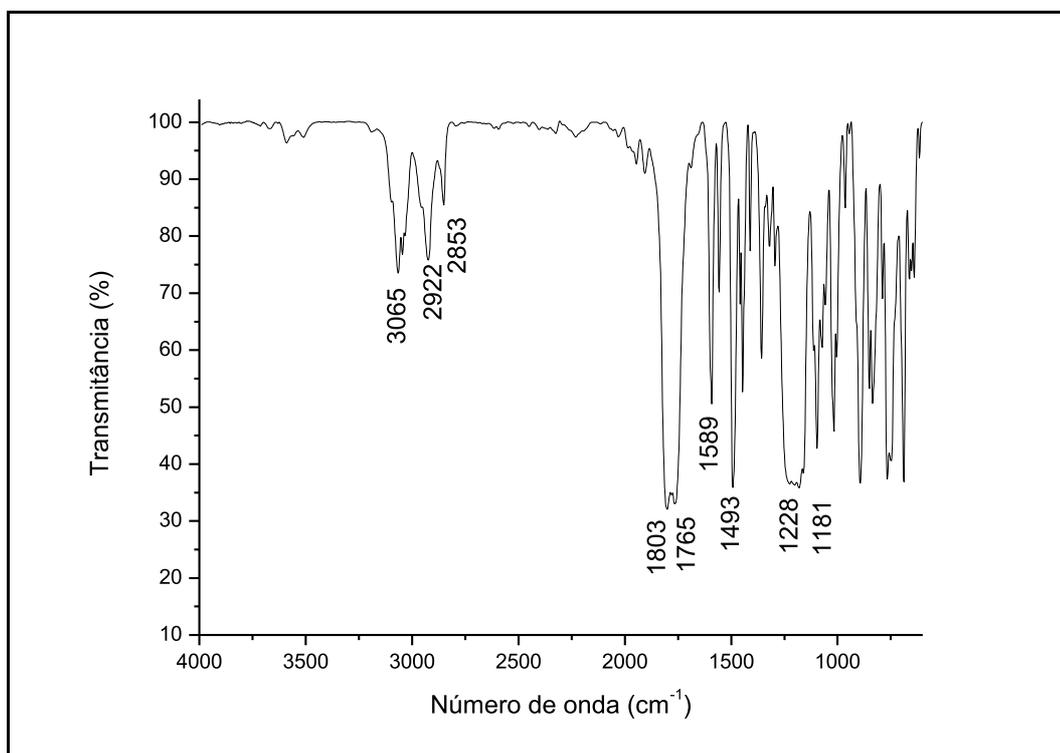
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 88 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto **9a** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

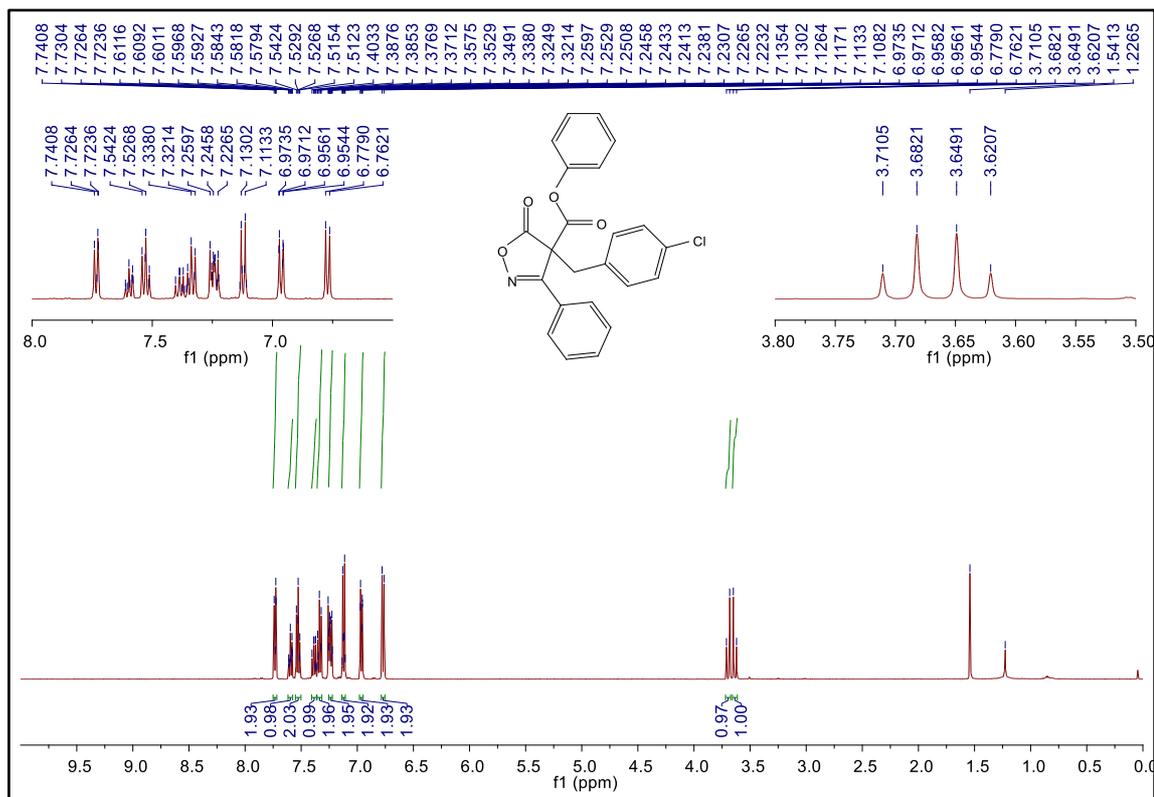
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 89 - Mapa de contorno  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  HMBC do composto **9a** ( $\text{CDCl}_3$ )

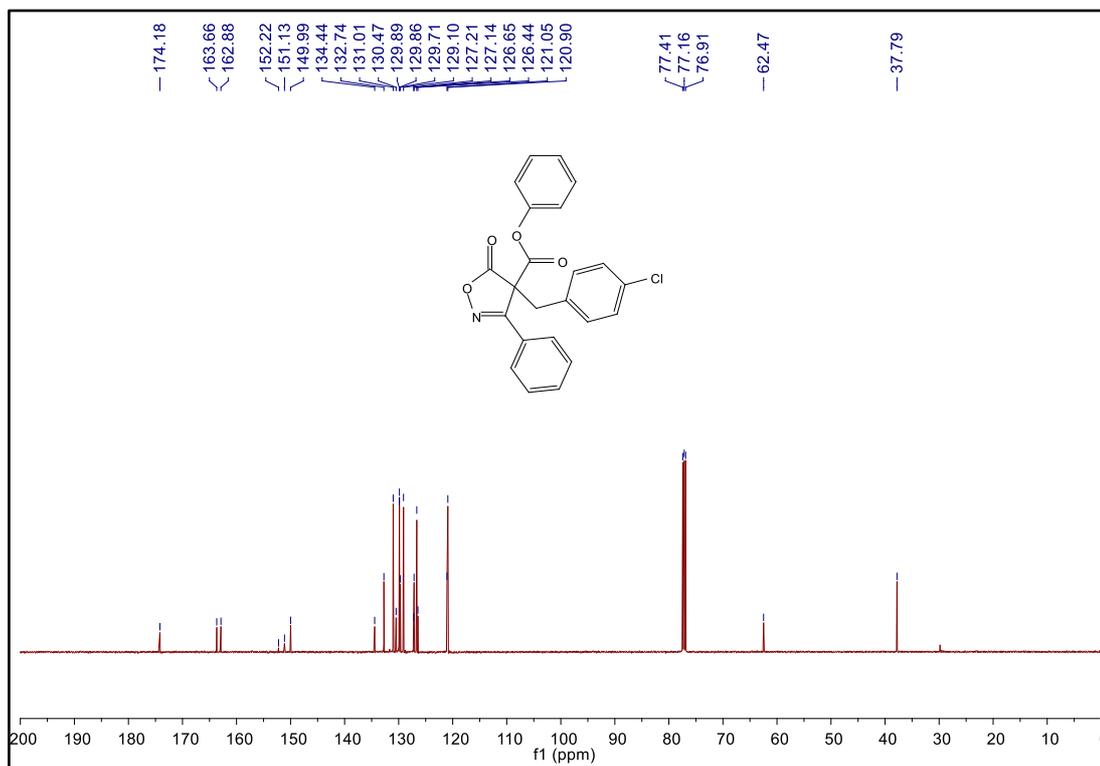
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 90 - Espectro no IV do composto **9b** ( $\text{NaCl}$ )

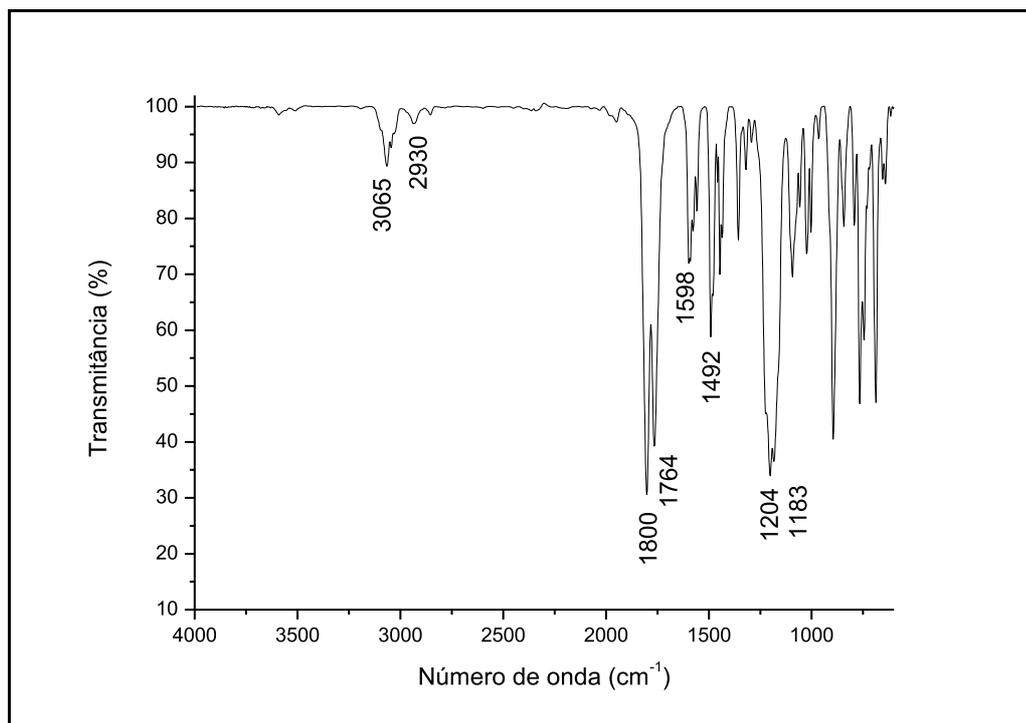
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 91 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **9b** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

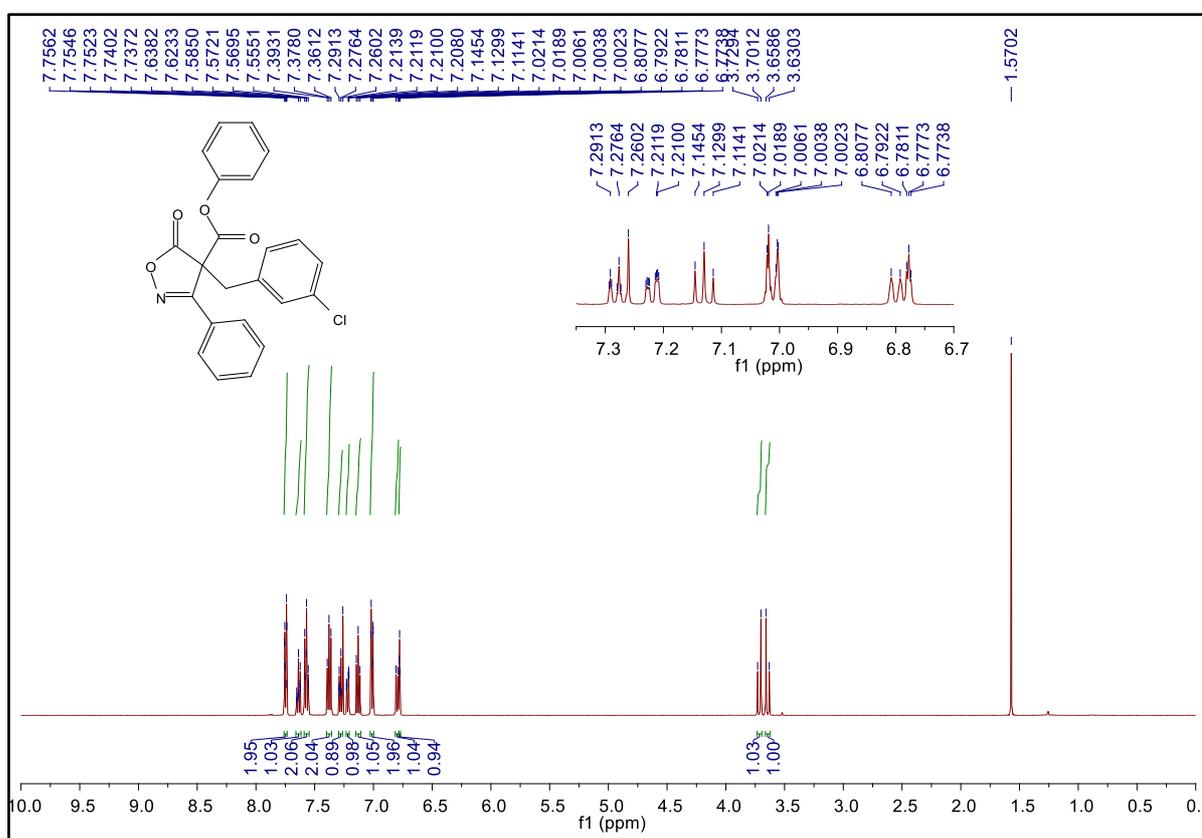
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 92 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **9b** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

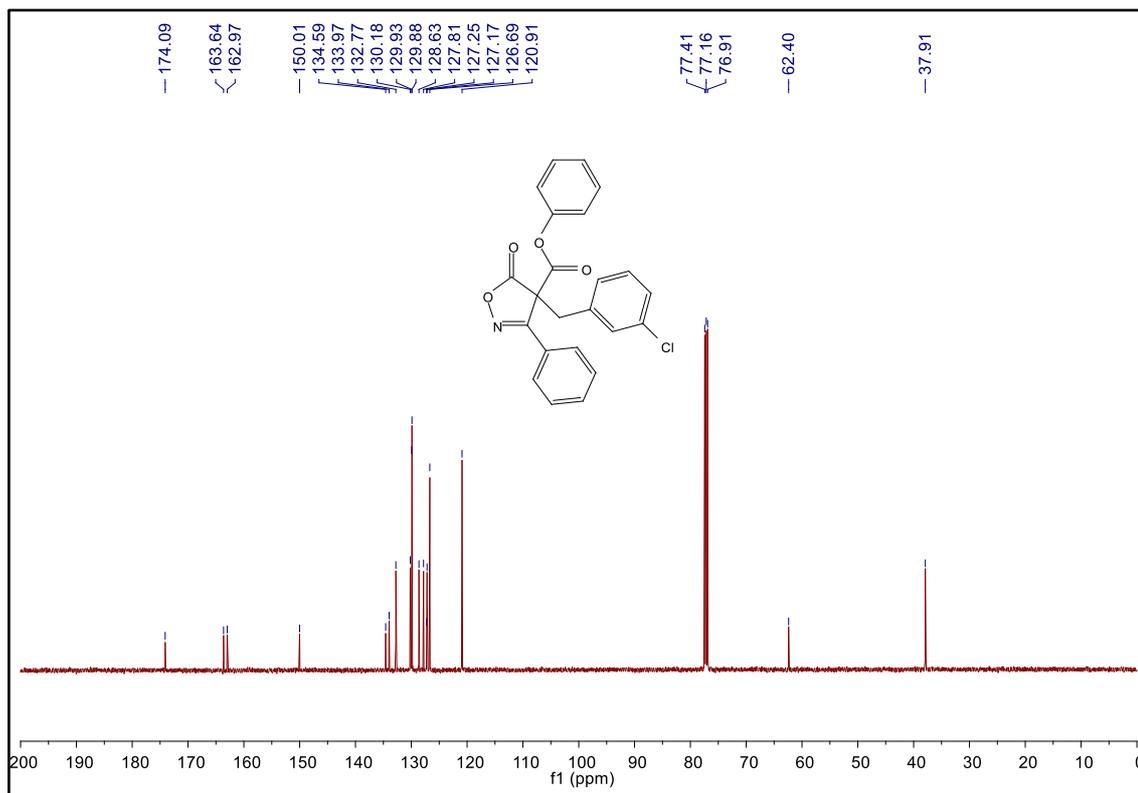
Figura 93 - Espectro no IV do composto **9c** (NaCl)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 94 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **9c** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

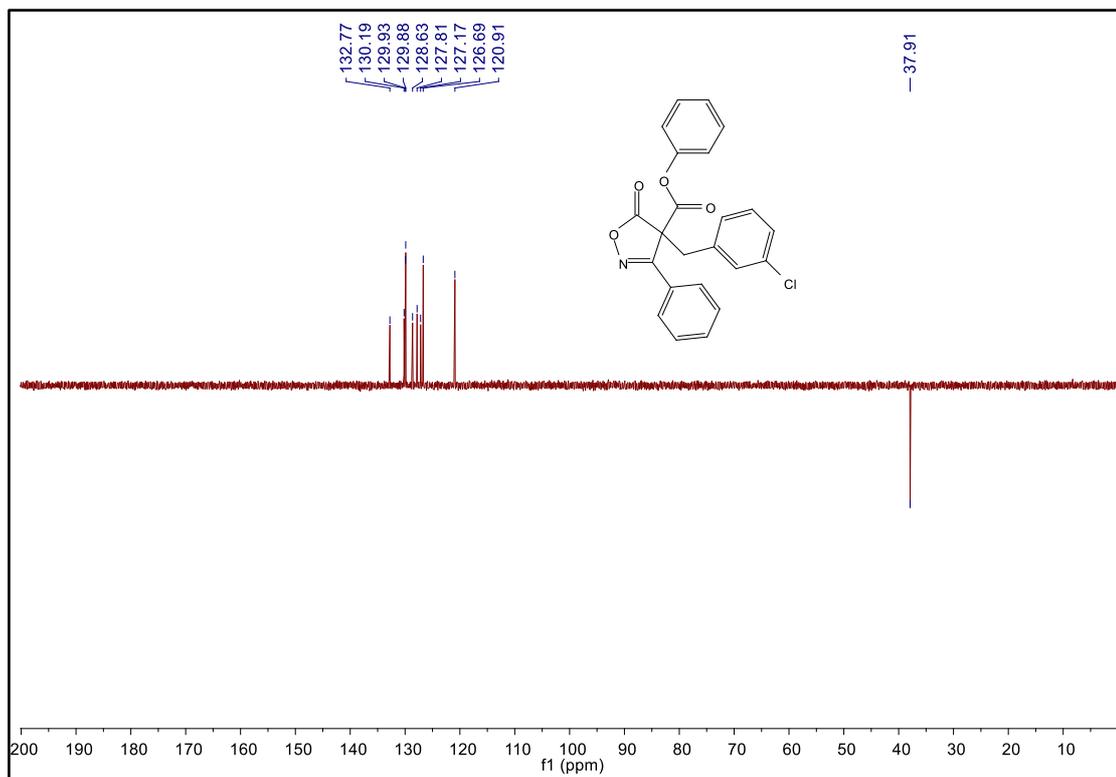
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 95 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **9c** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

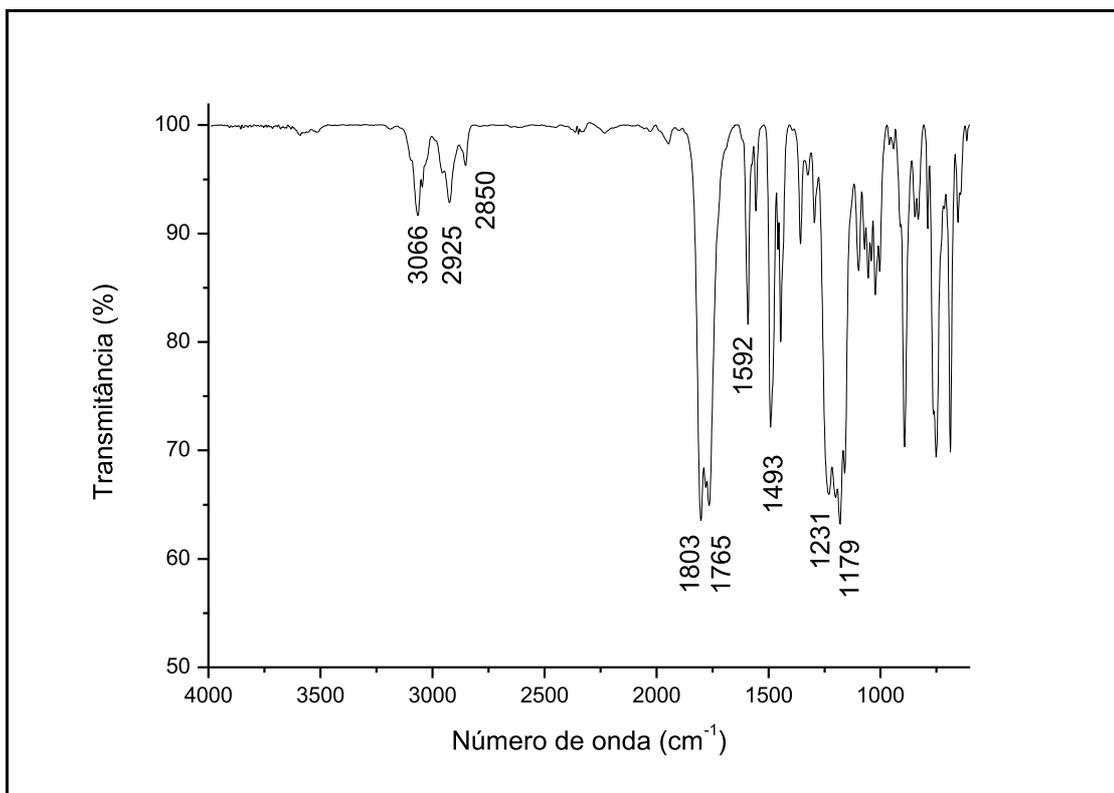


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

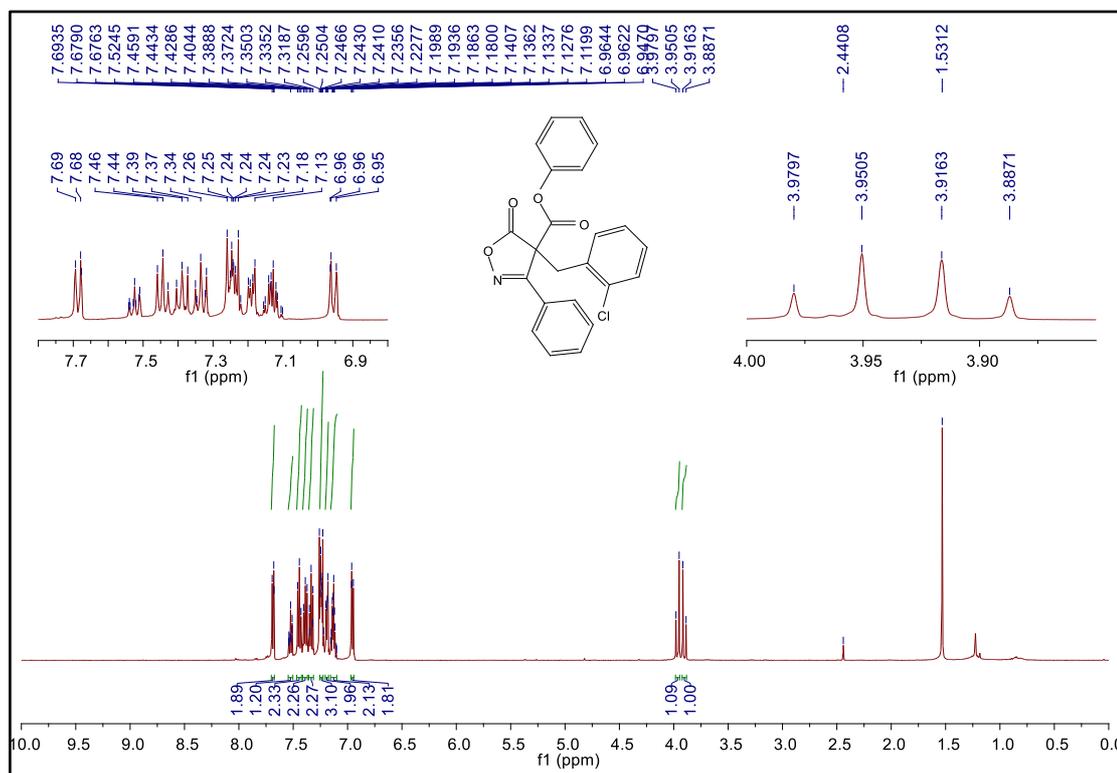
Figura 96 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto **9c** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



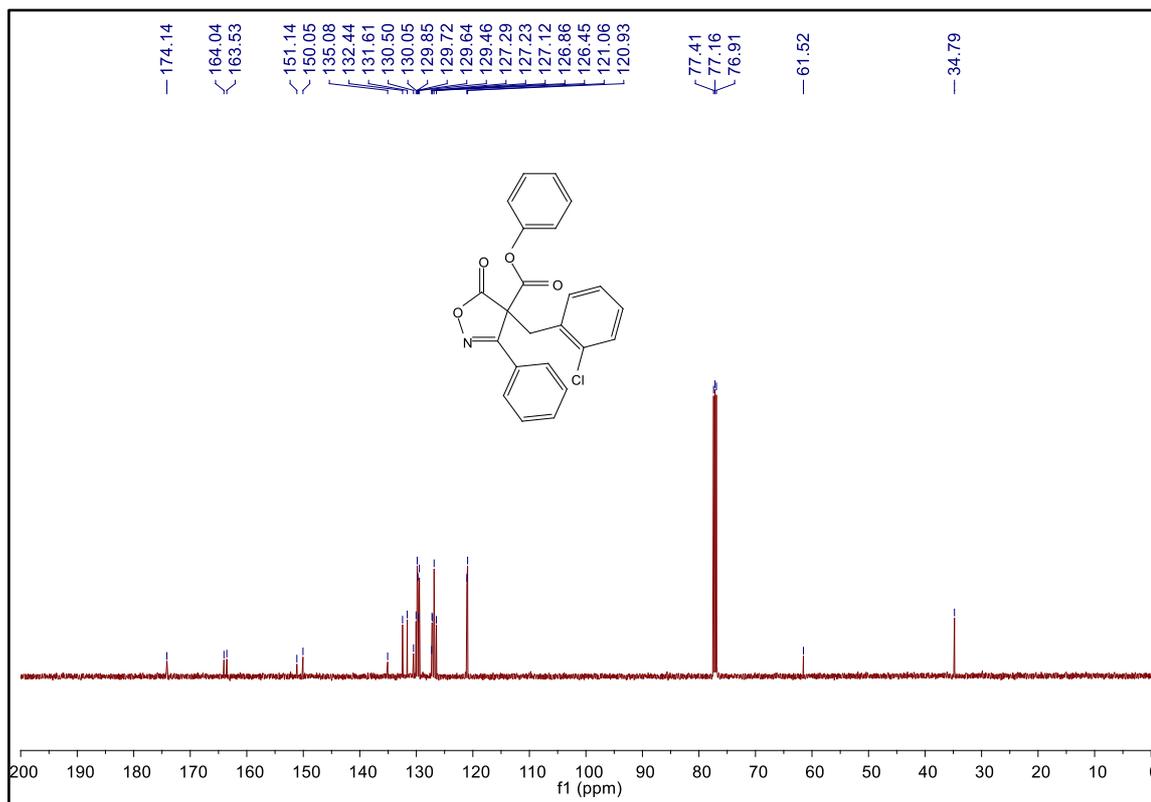
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 97 - Espectro no IV do composto **9d** (NaCl)

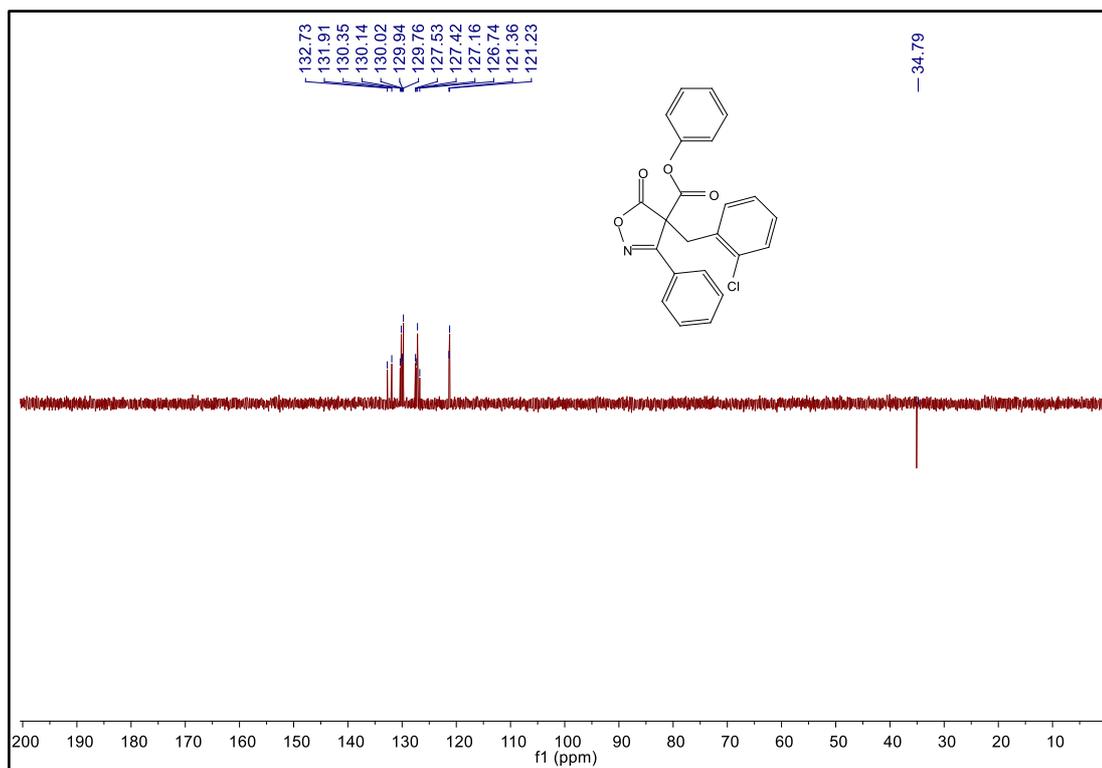
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 98 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **9d** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

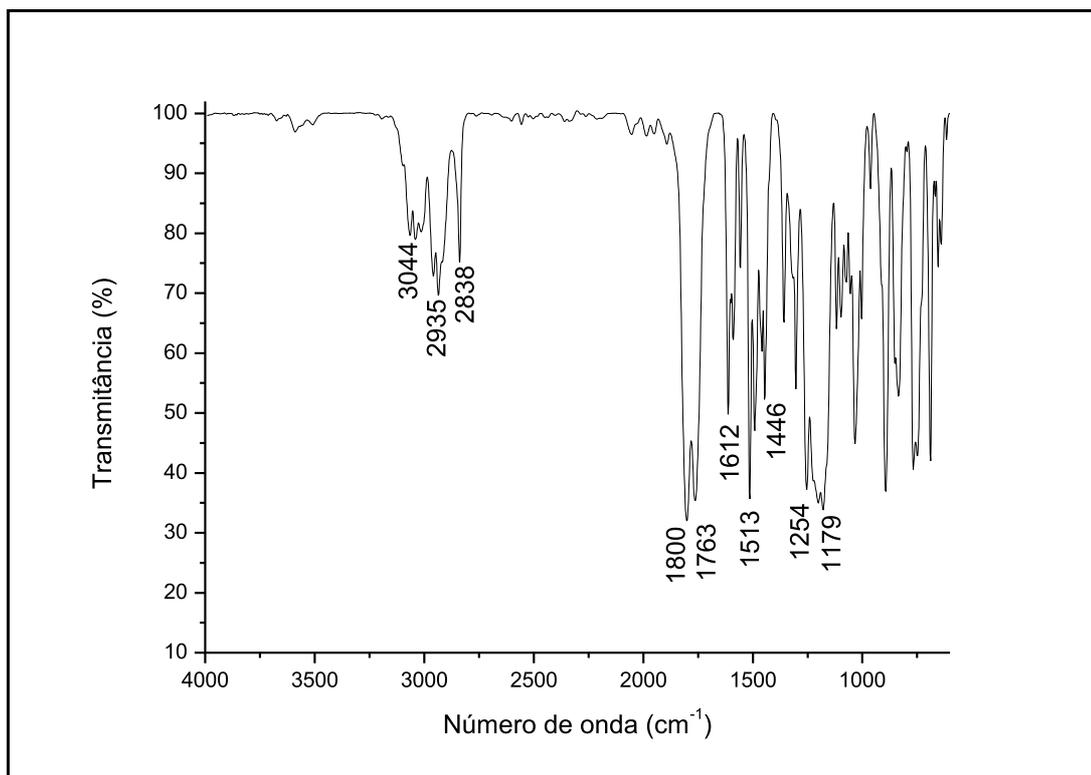
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 99 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **9d** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

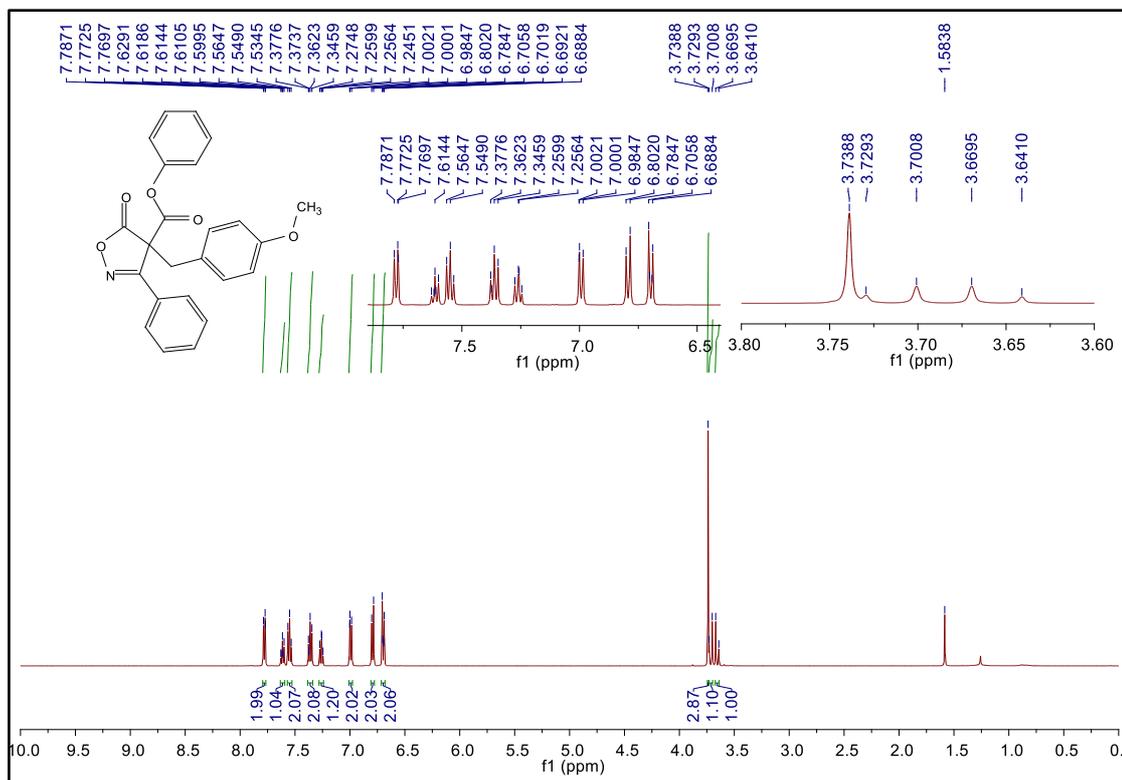
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 100 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto **9d** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

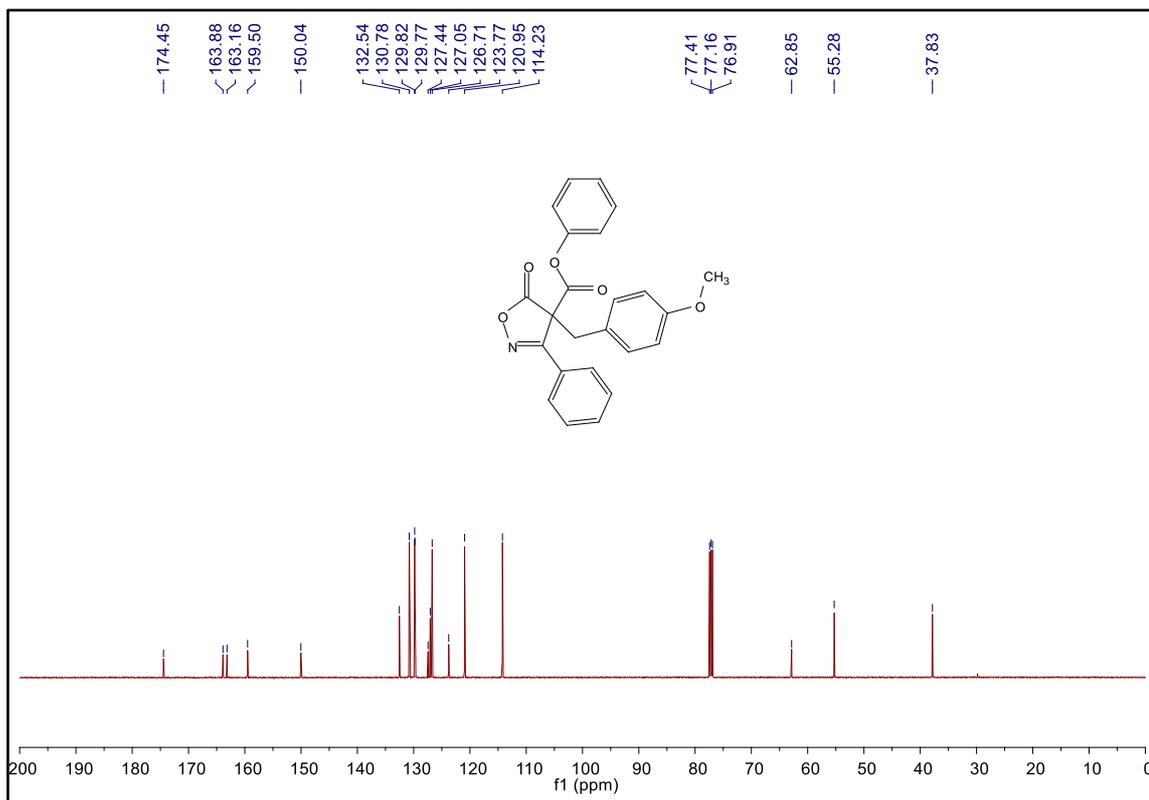
Figura 101 - Espectro no IV do composto **9e** (NaCl)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 102 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **9e** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

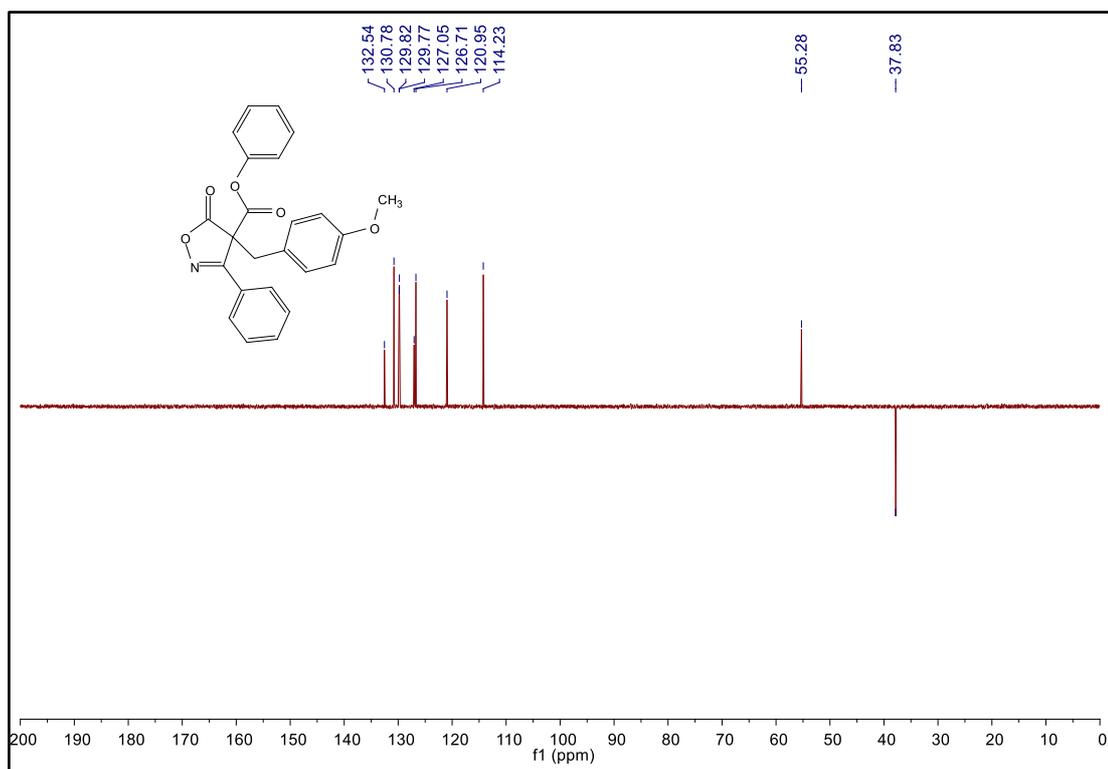
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 103 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **9e** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

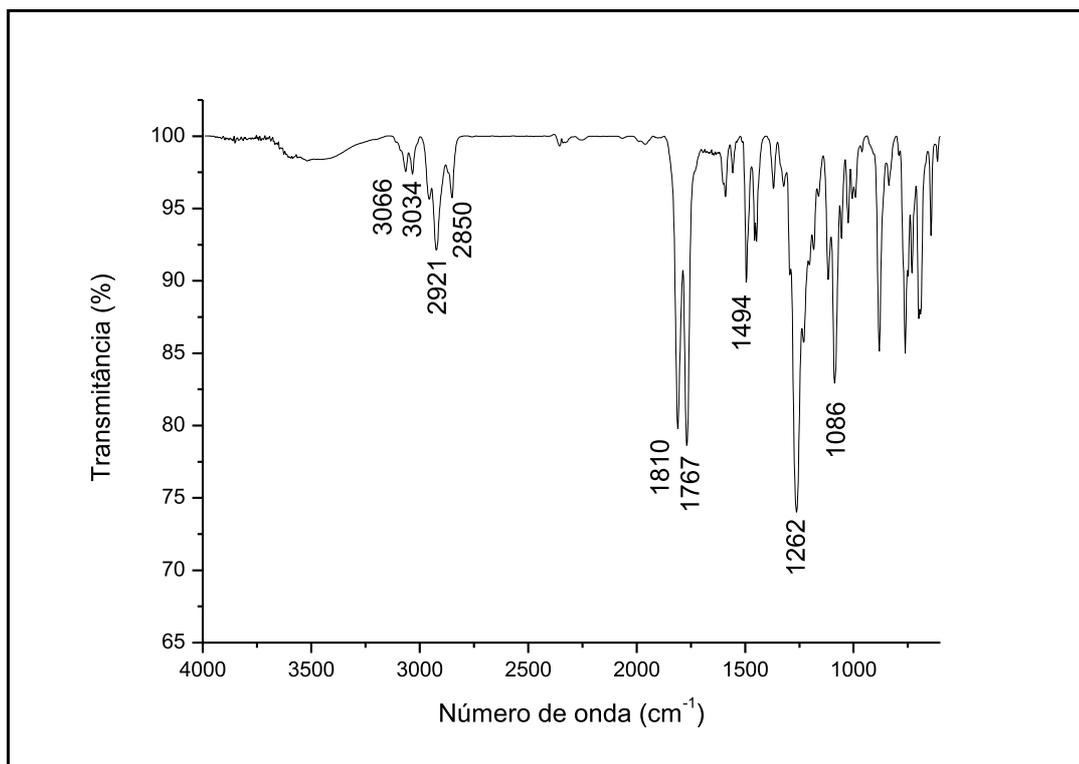


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

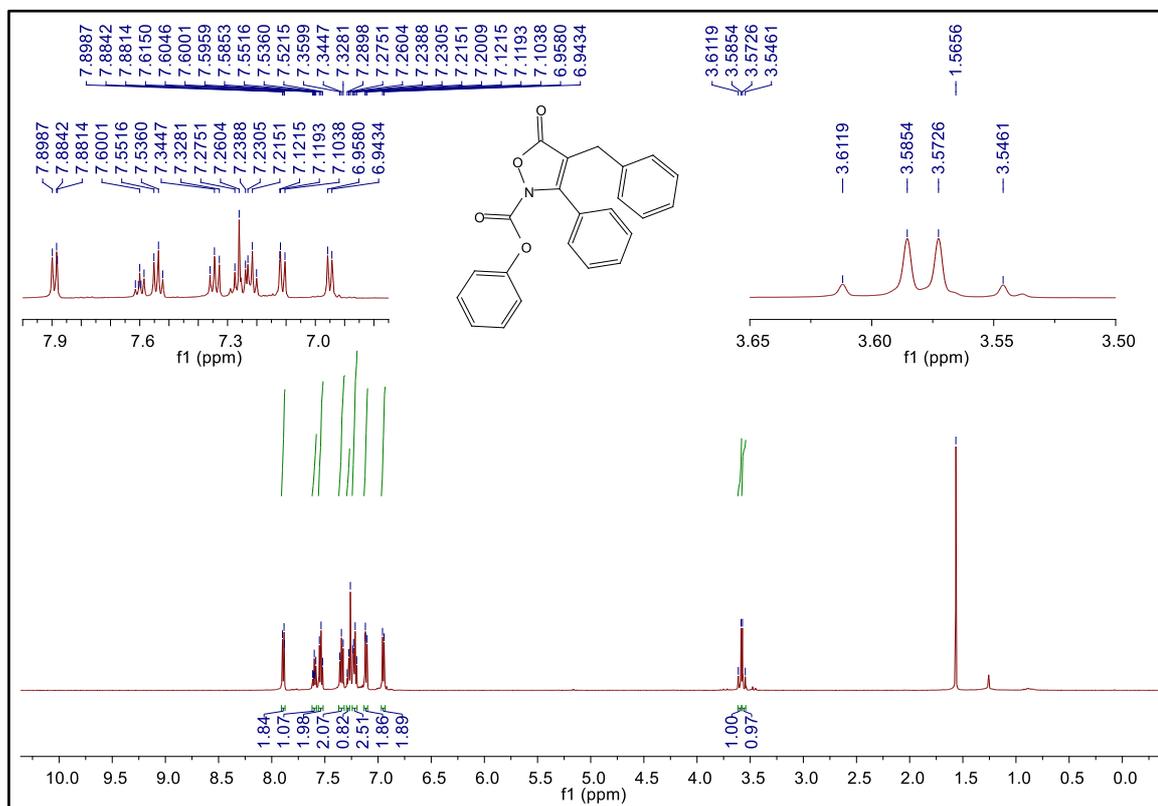
Figura 104 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto **9e** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



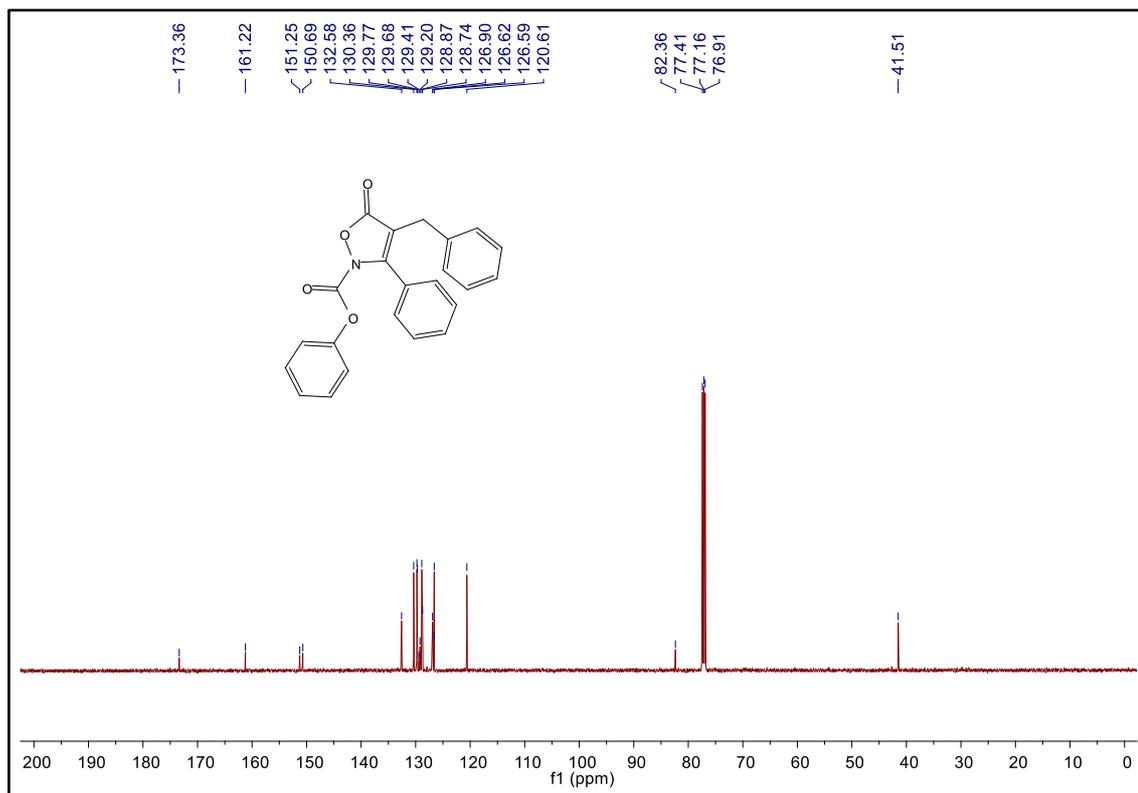
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 105 - Espectro no IV do composto **10a** (NaCl)

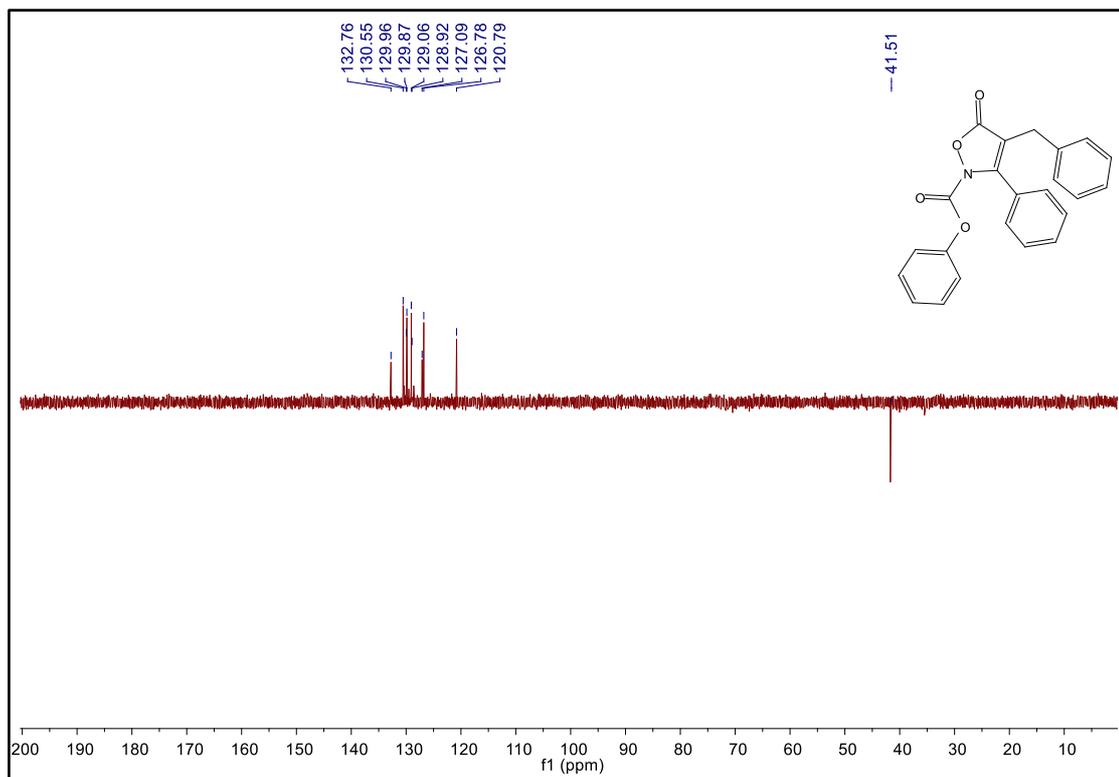
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 106 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **10a** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

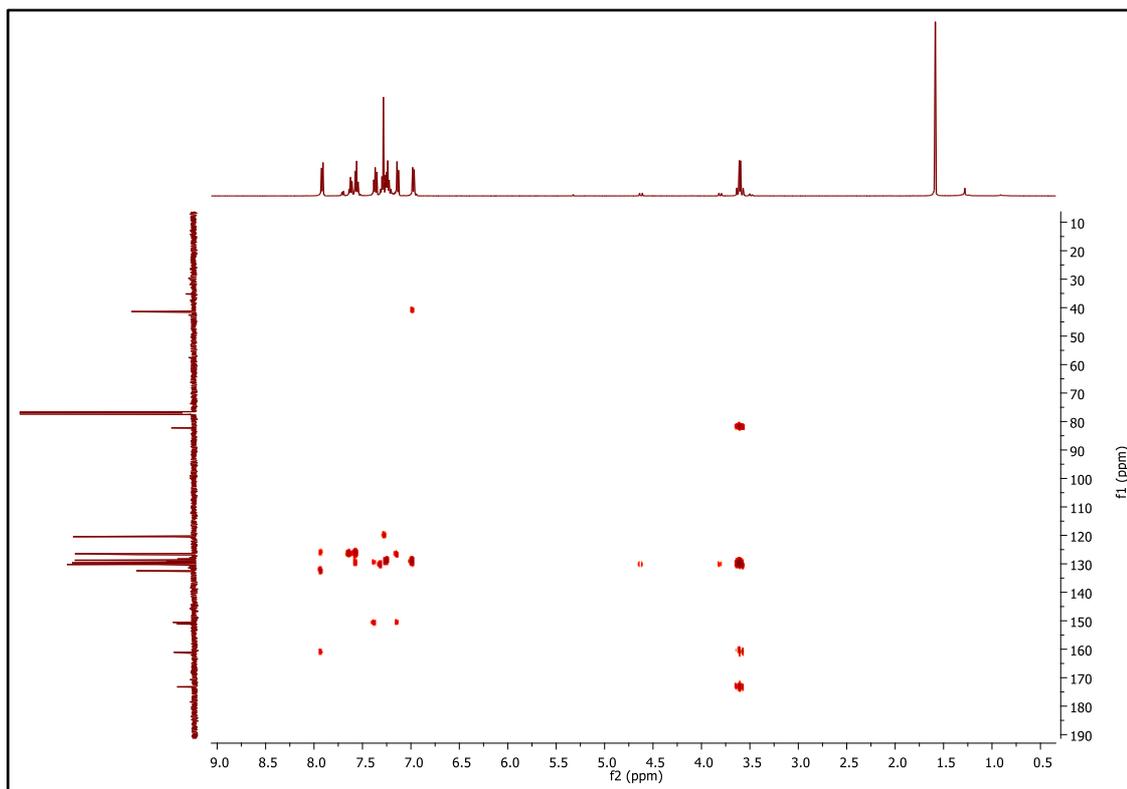
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 107 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **10a** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

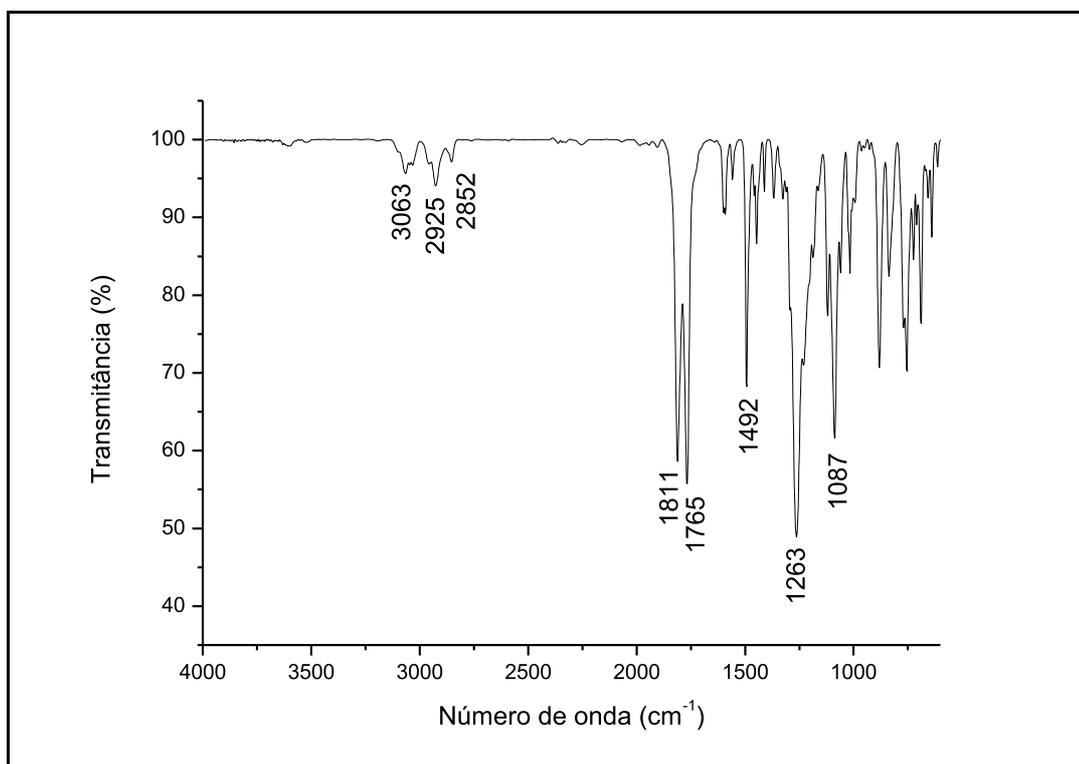
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 108 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto **10a** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

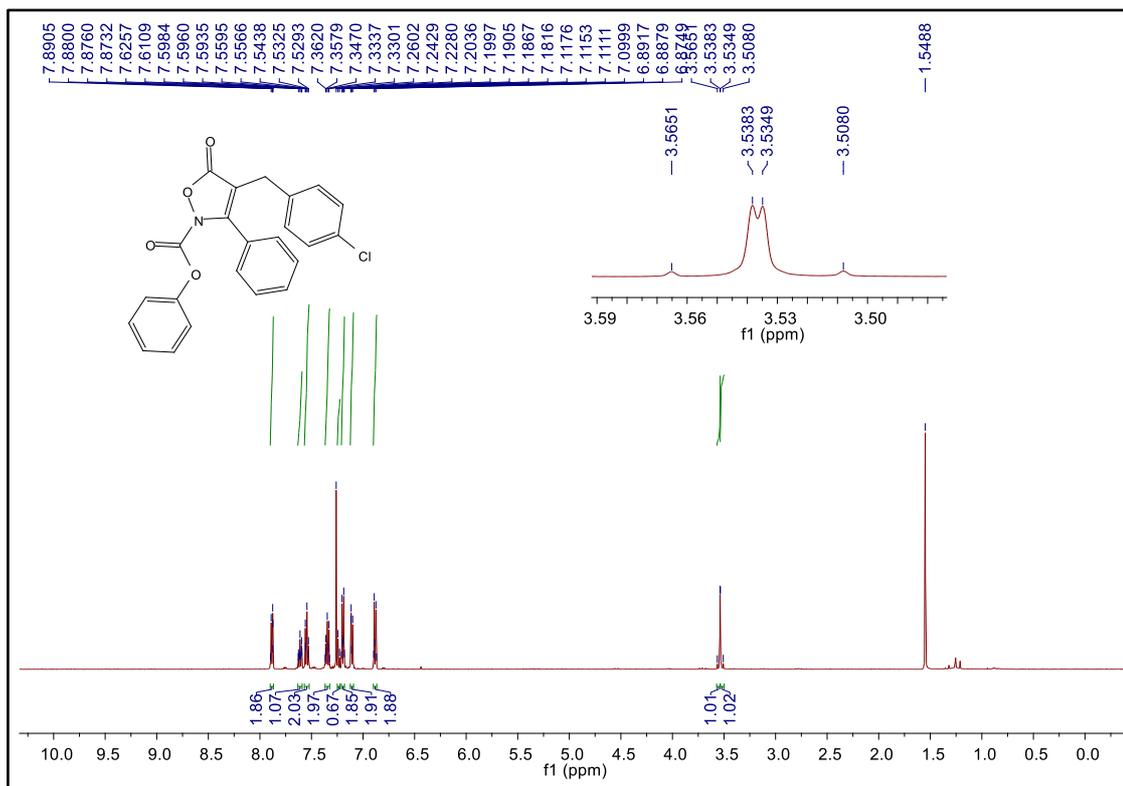
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Mapa de contorno  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC do composto **10a** ( $\text{CDCl}_3$ )

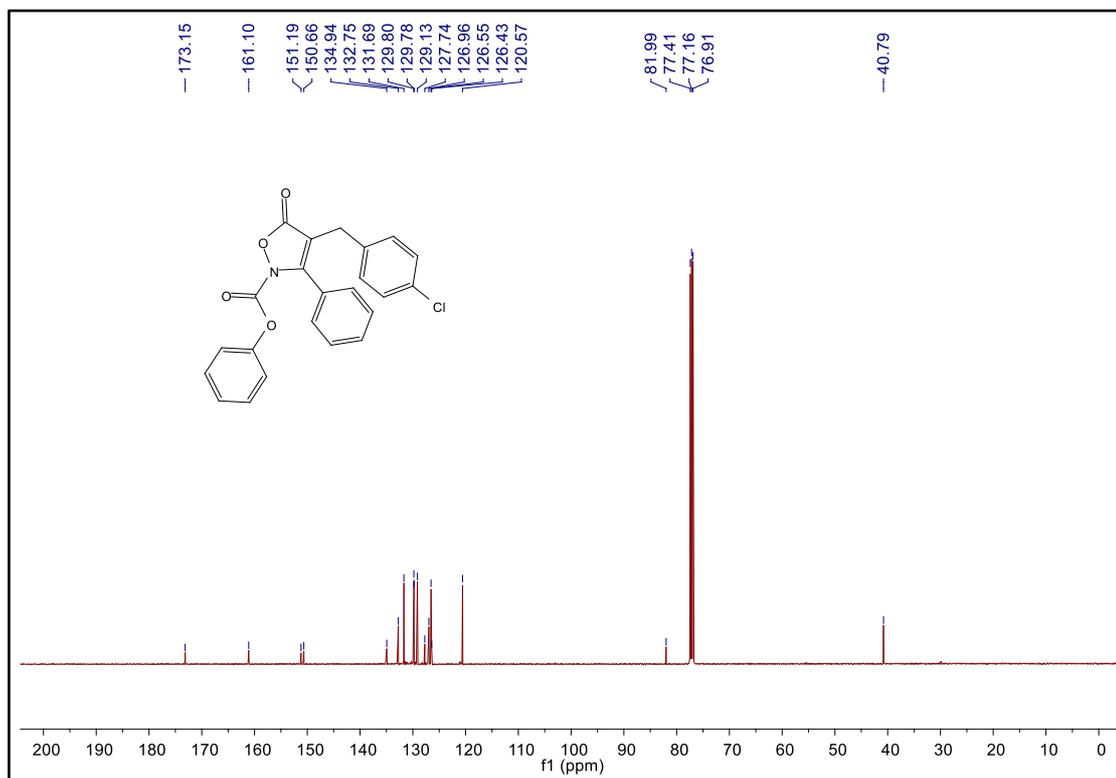
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 109 - Espectro no IV do composto **10b** ( $\text{NaCl}$ )

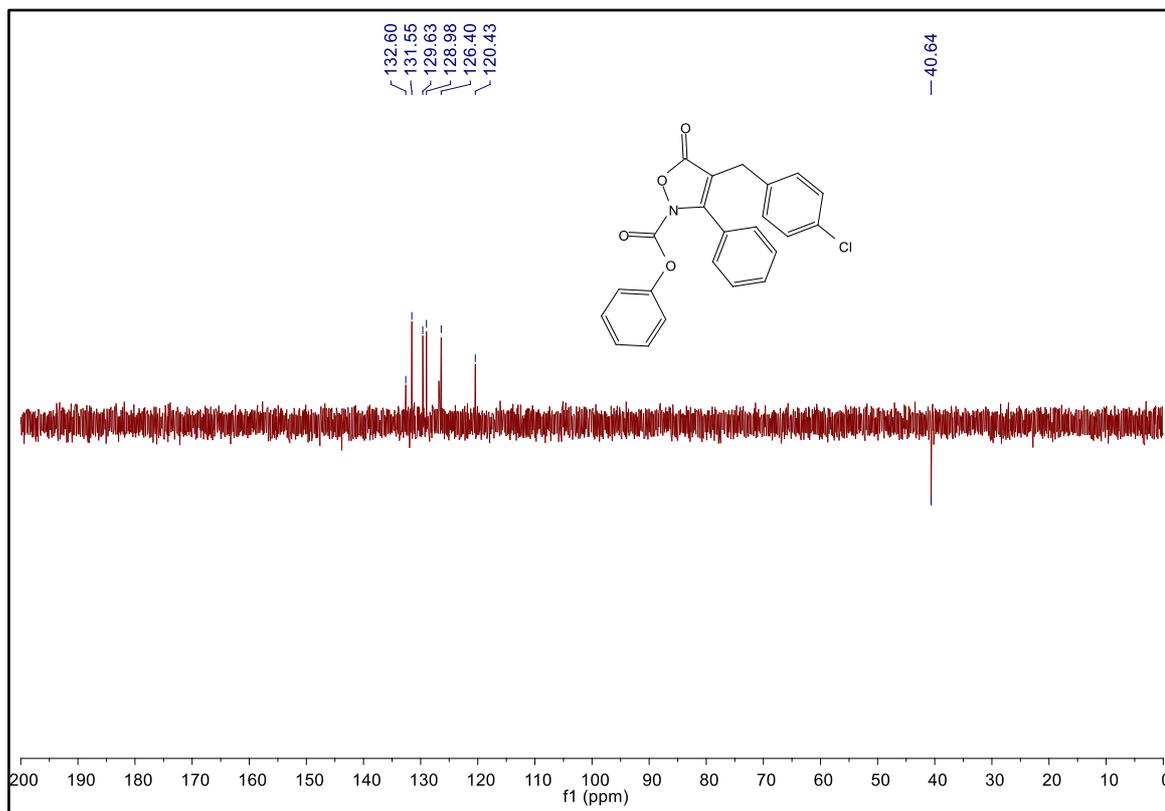
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 110 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10b** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

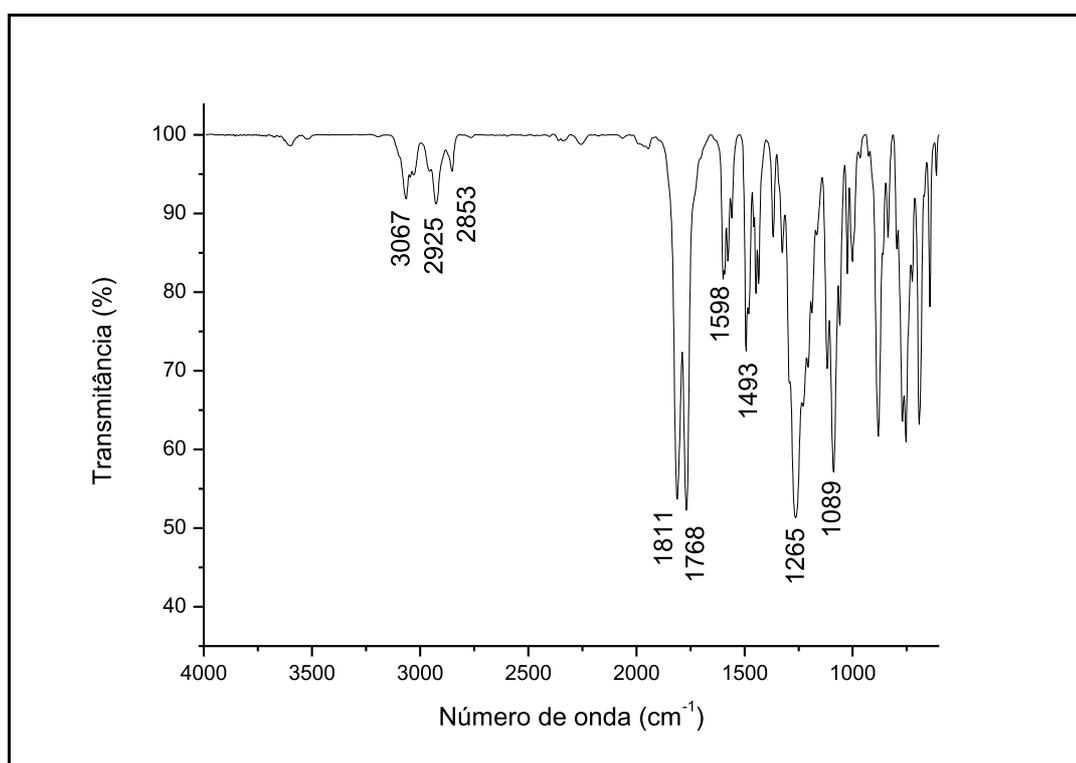
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 111 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **10b** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

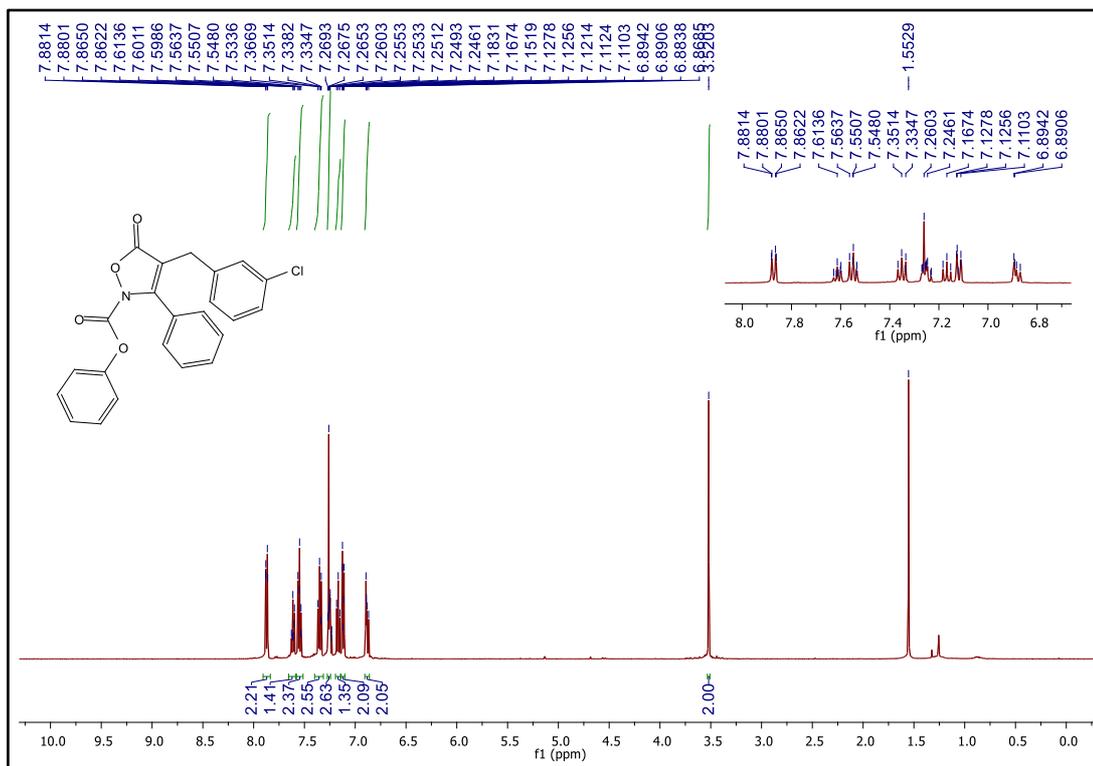
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 112 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto **10b** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

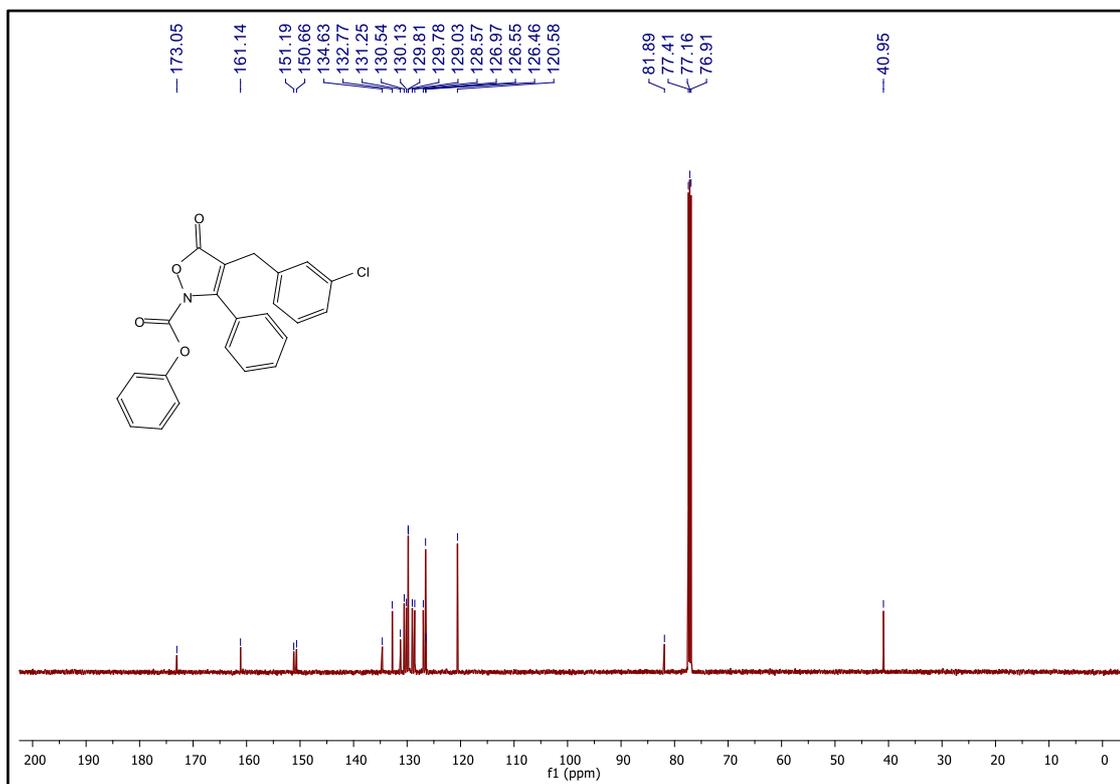
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 113 - Espectro no IV do composto **10c** (NaCl)

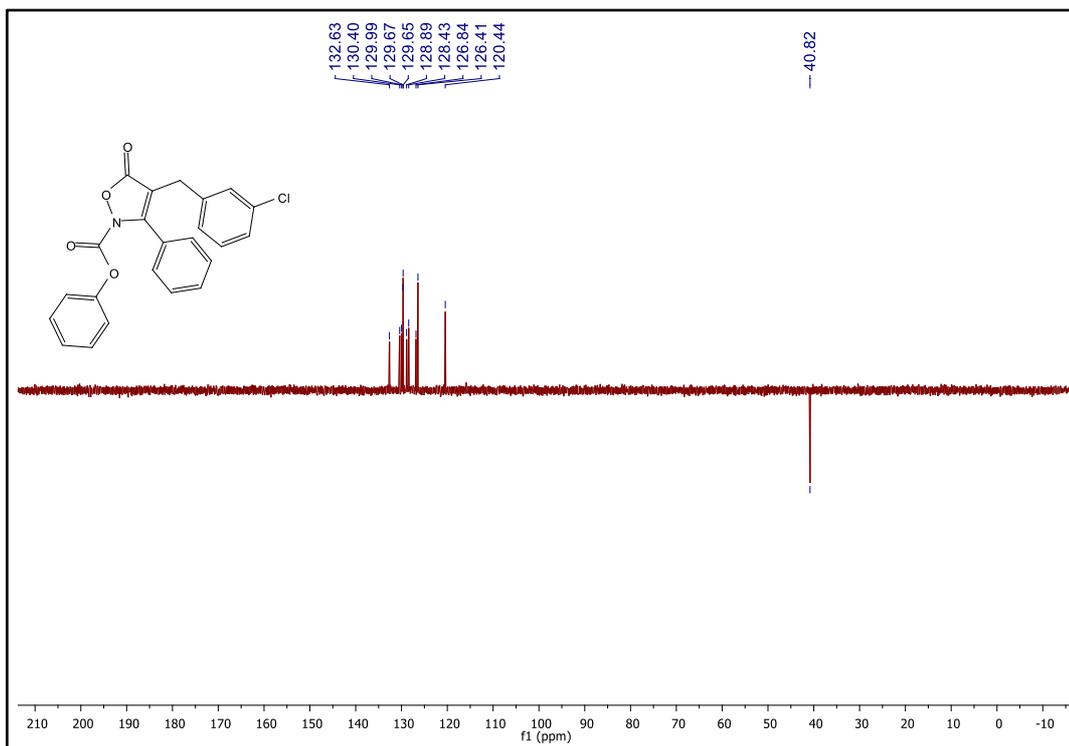
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 114 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10c** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

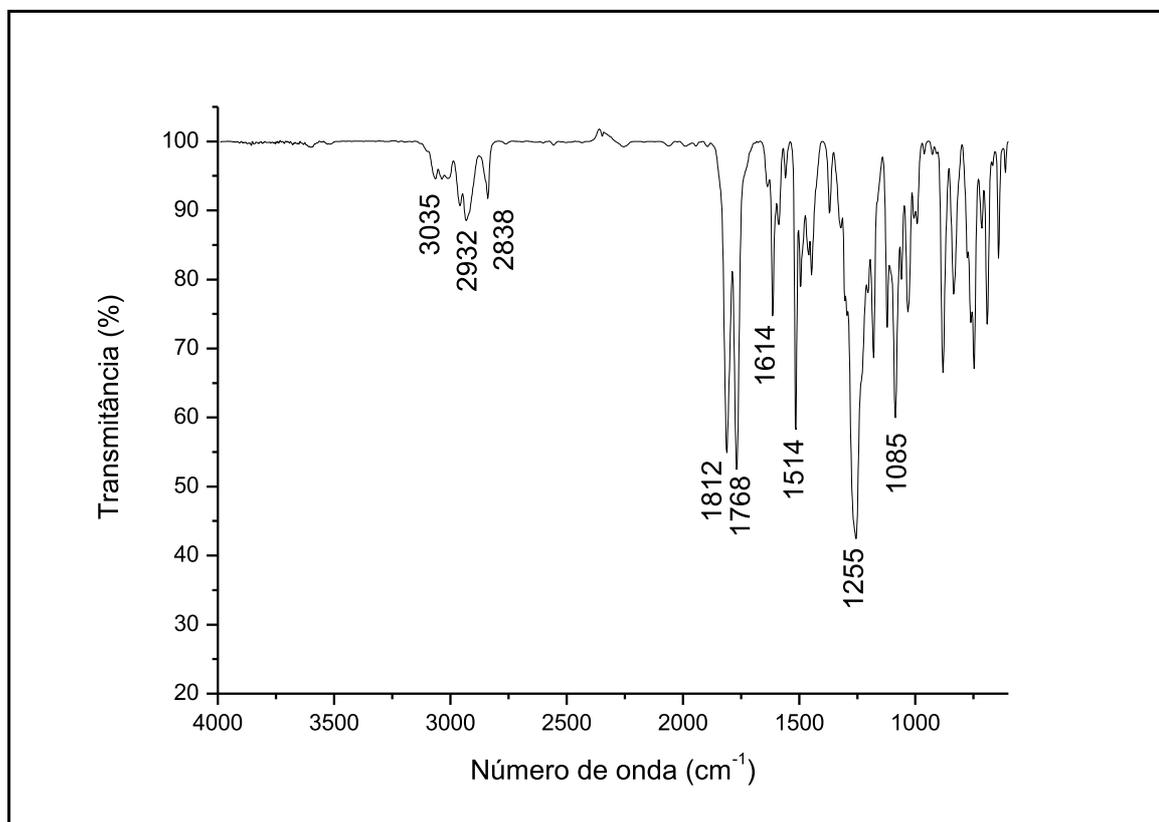
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 115 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **10c** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

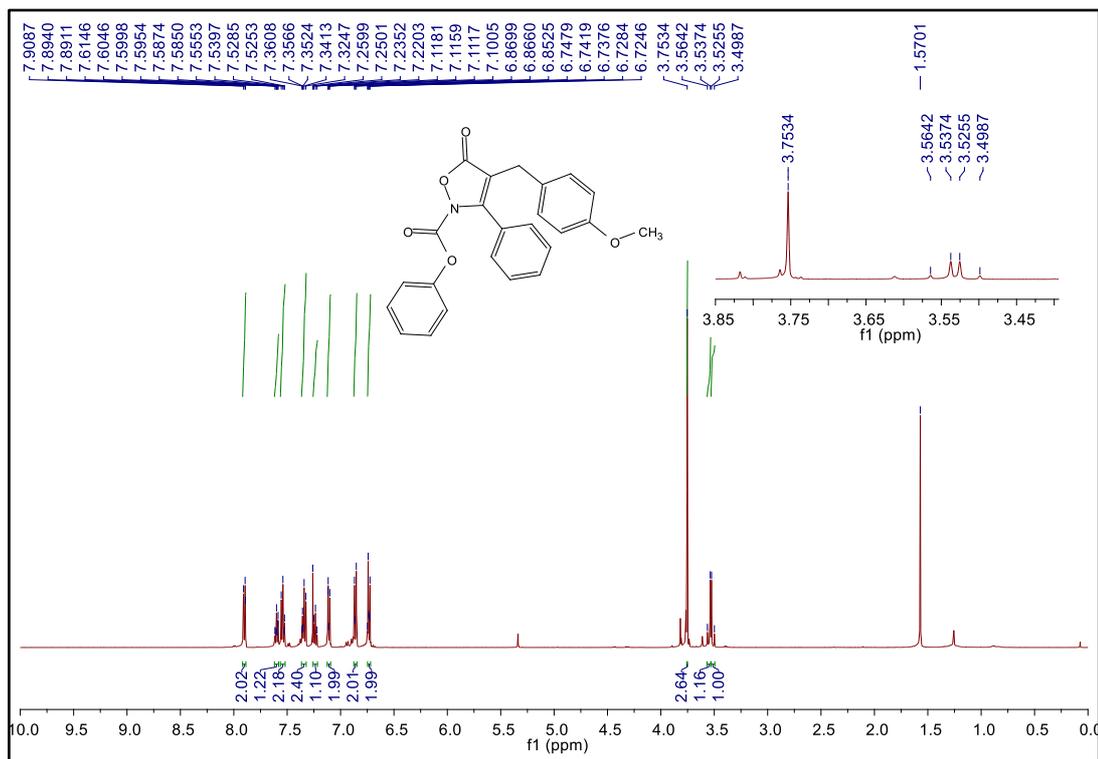
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 116 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto **10c** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

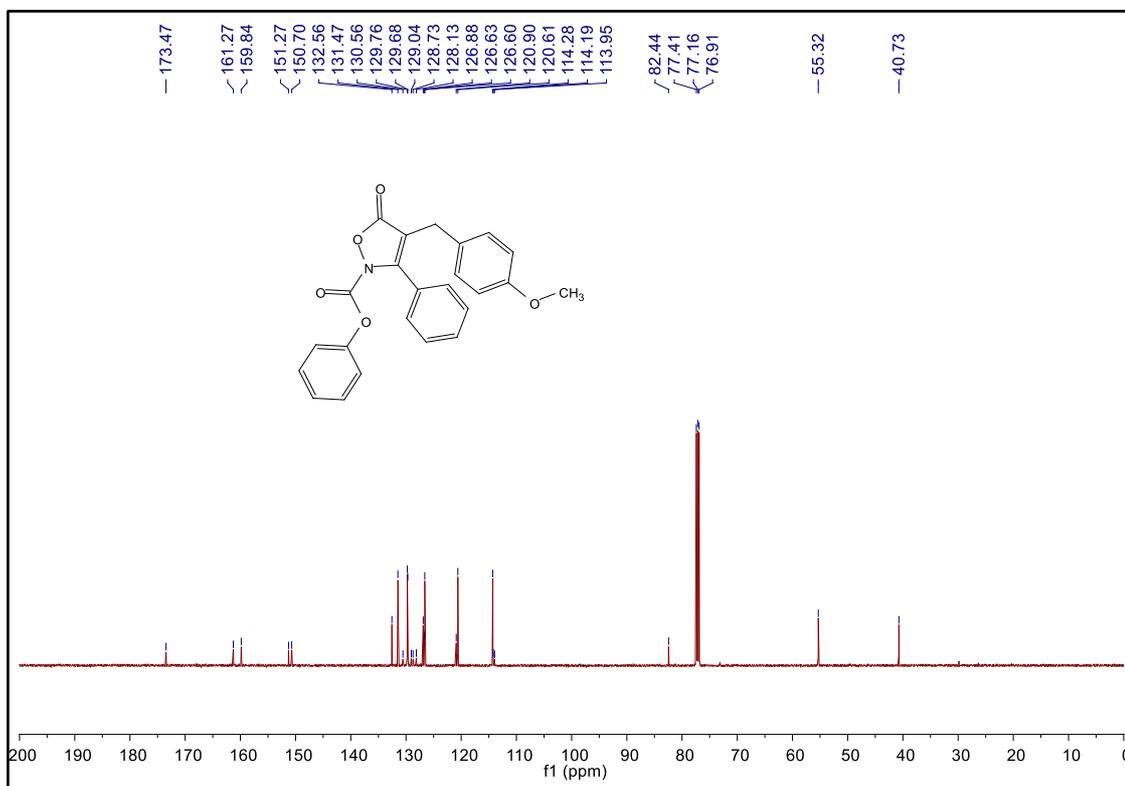
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 117 - Espectro no IV do composto **10d** (NaCl)

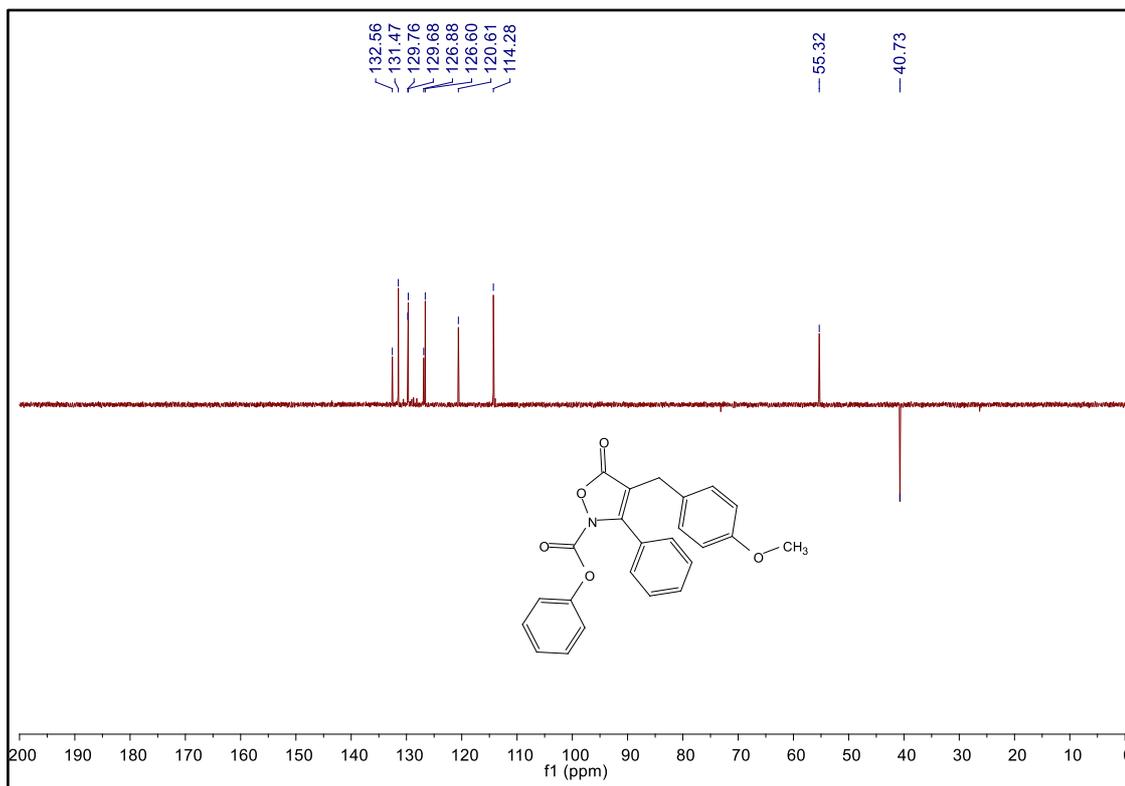
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 118 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10d** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

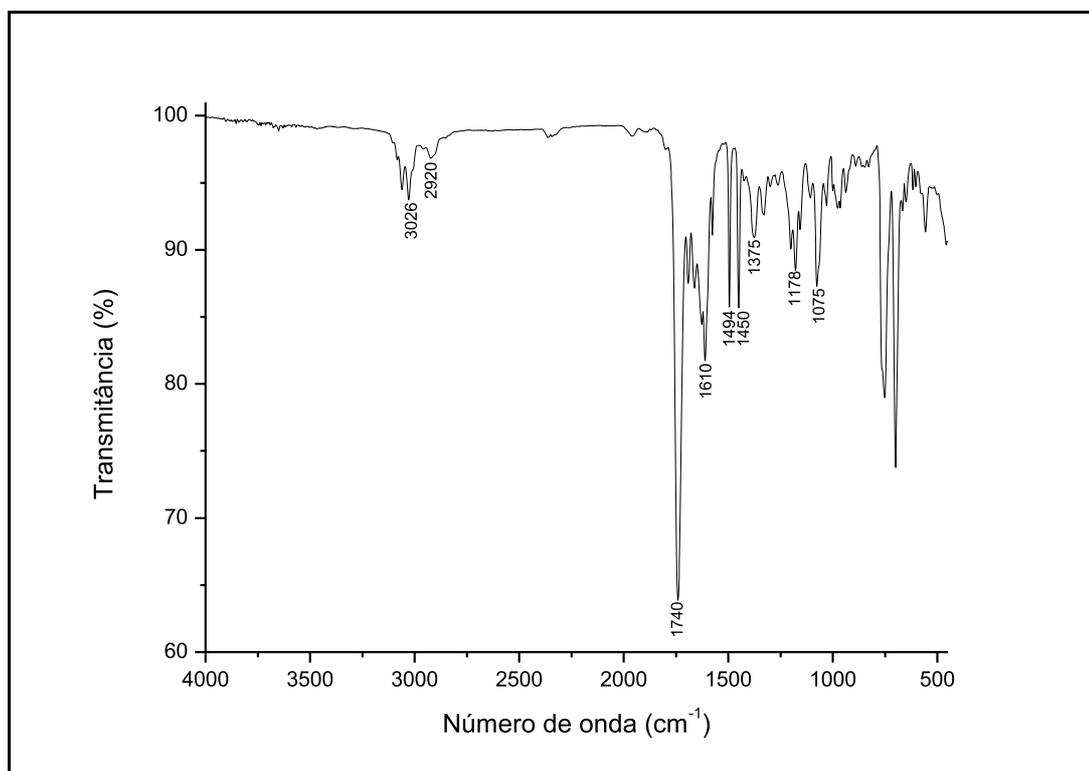
Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Figura 119 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **10d** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

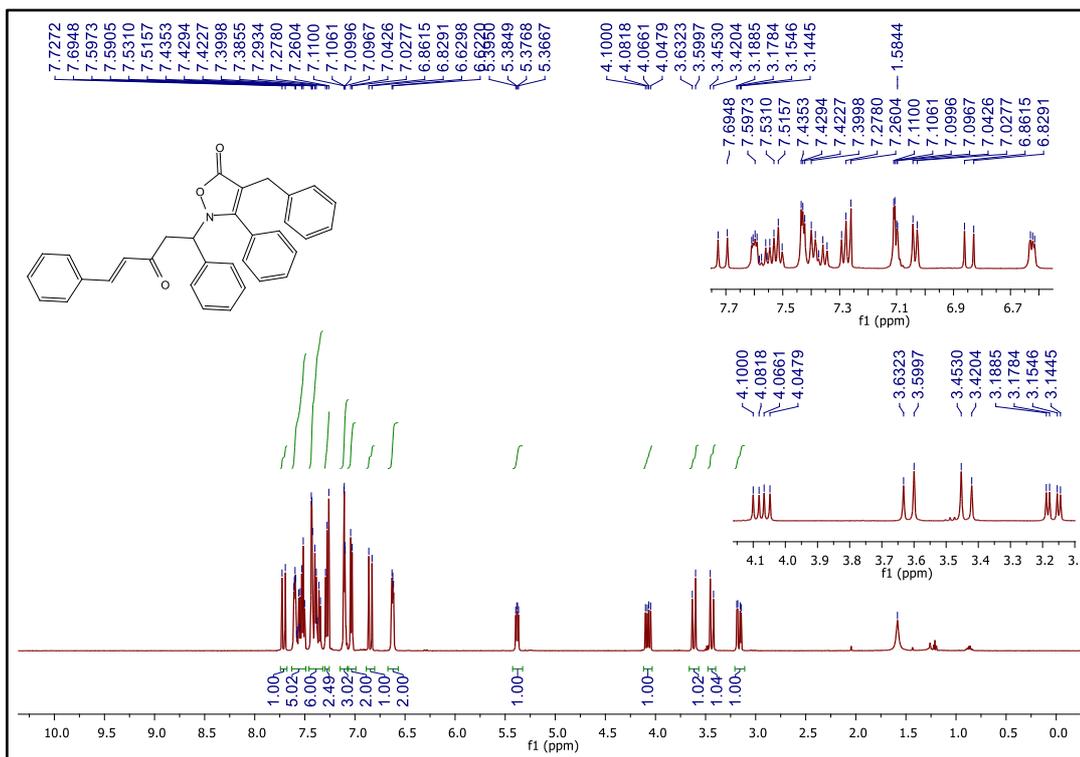
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 120 - Espectro de RMN de DEPT135 do composto **10d** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

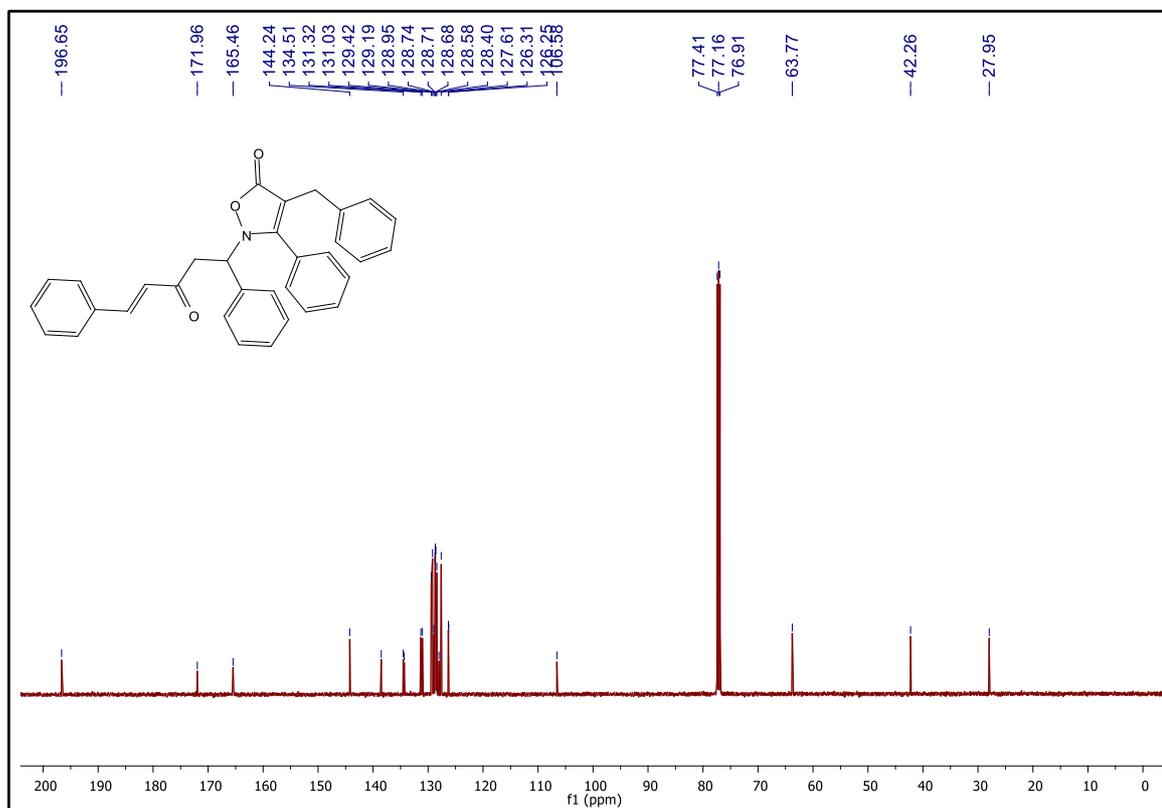
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 121 - Espectro no IV do composto **12a** (NaCl)

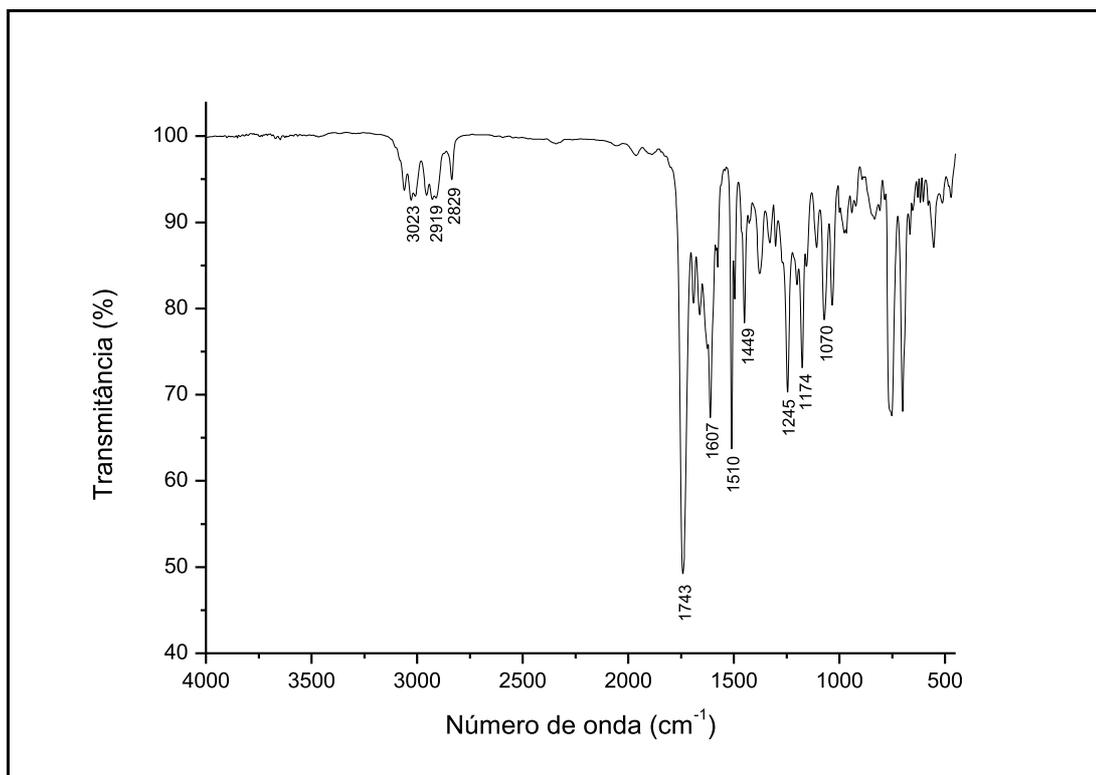
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 122 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12a** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

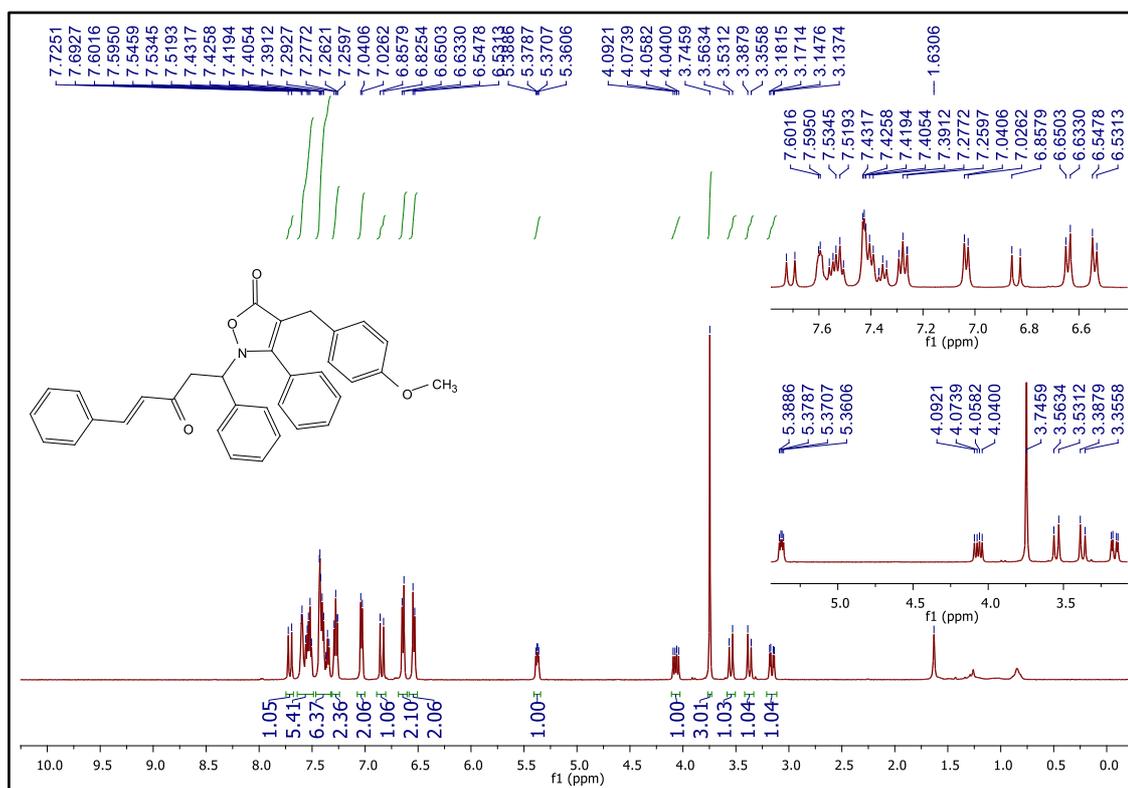
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 123 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12a** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

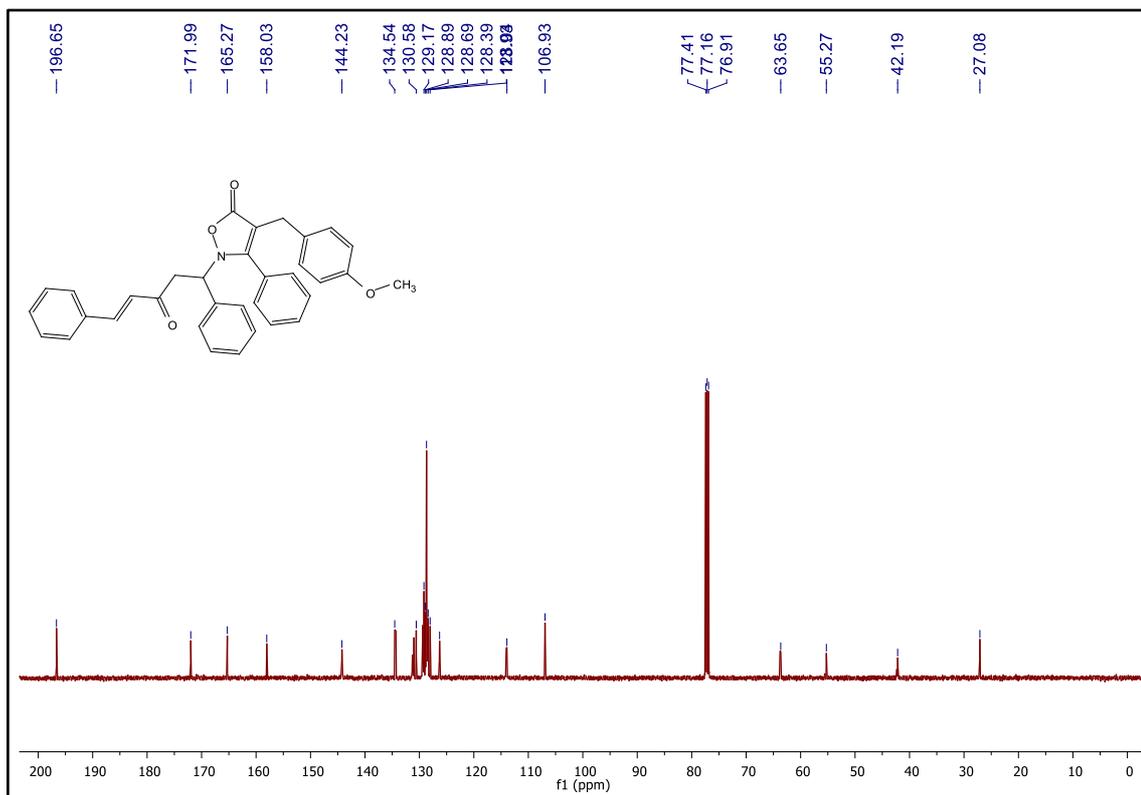
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 124 - Espectro no IV do composto **12b** (NaCl)

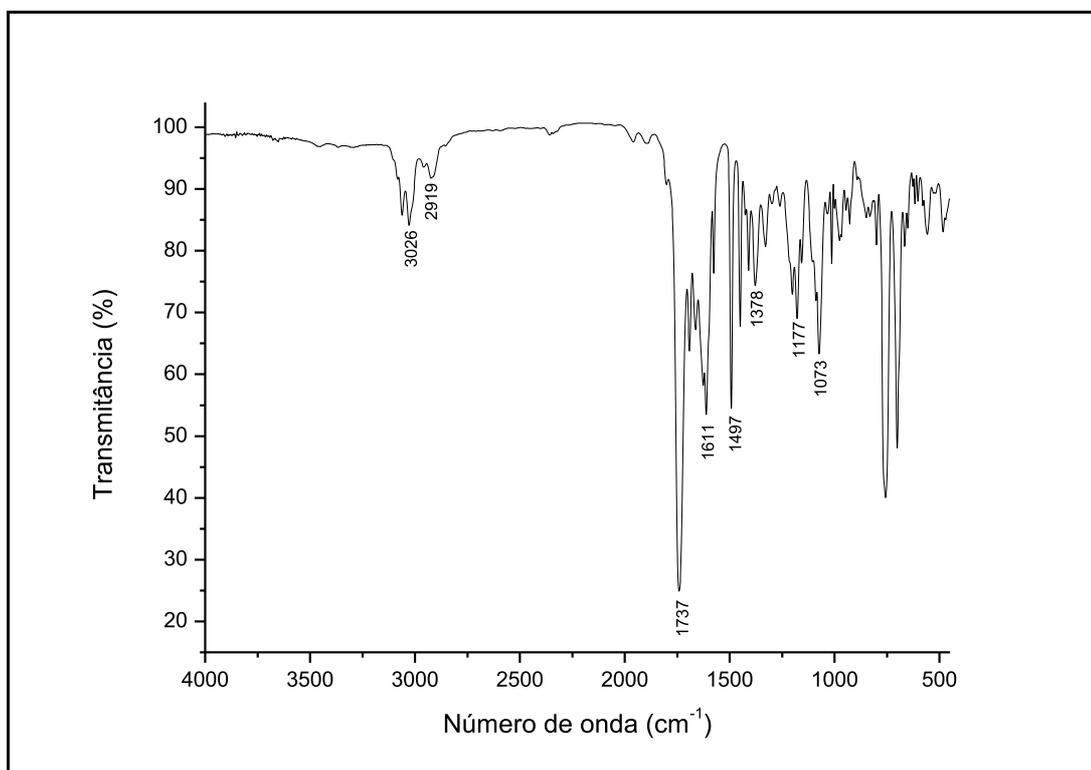
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 125 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **12b** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

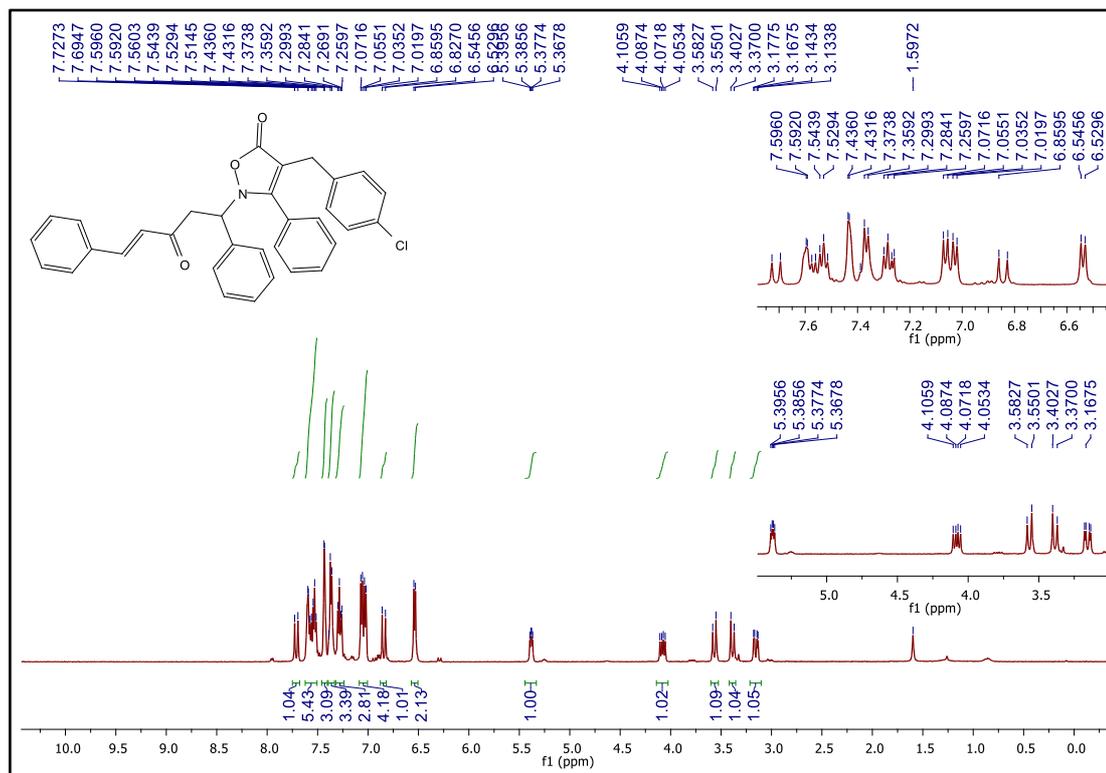
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 126 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12b** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

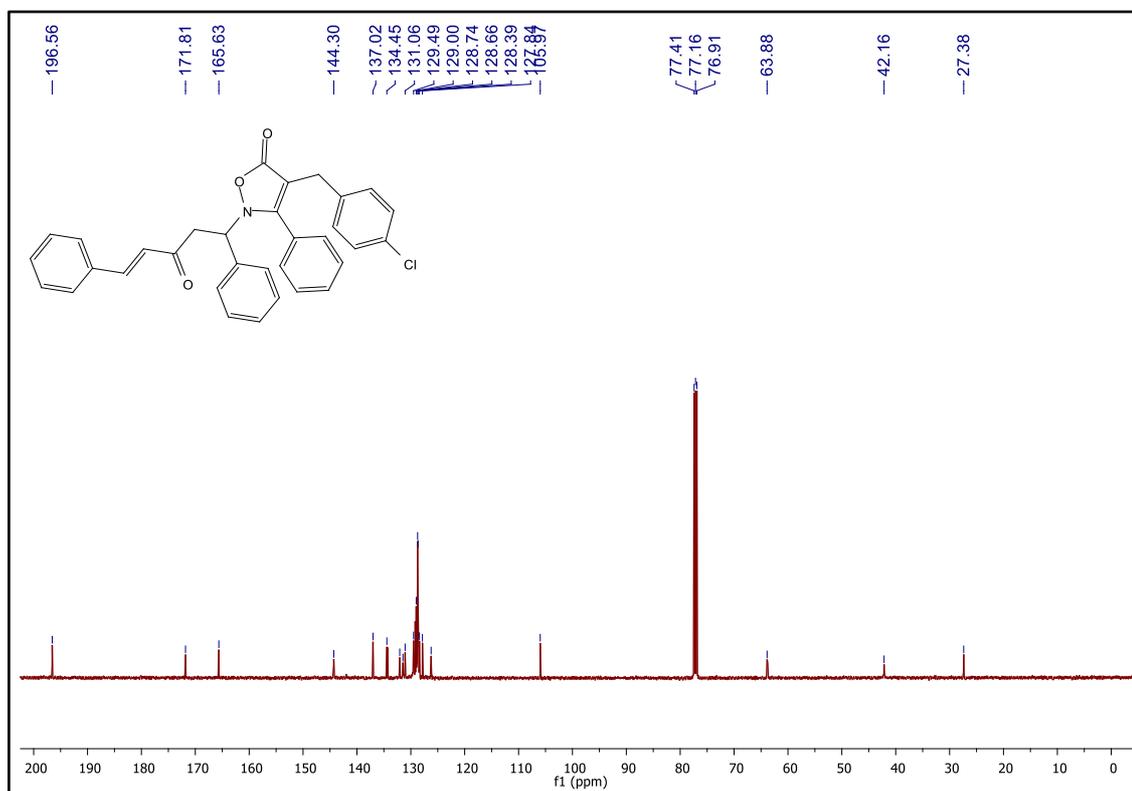
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 127 - Espectro no IV do composto **12c** (NaCl)

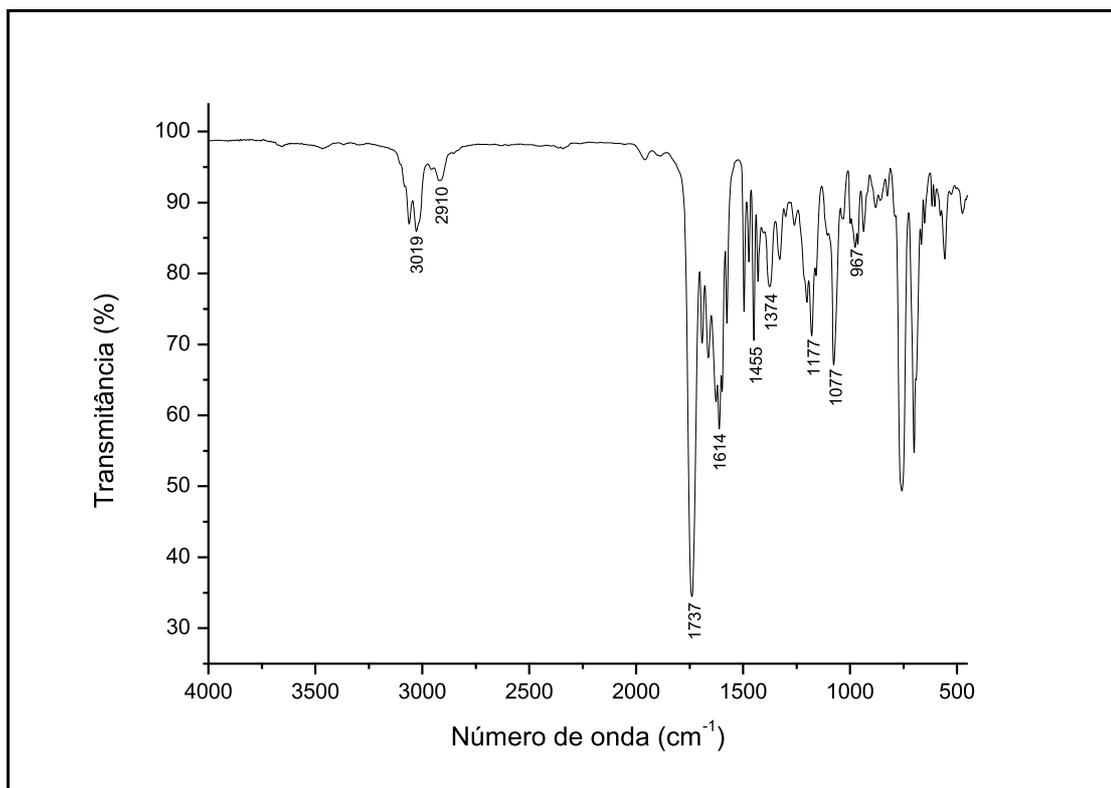
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 128 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12c** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

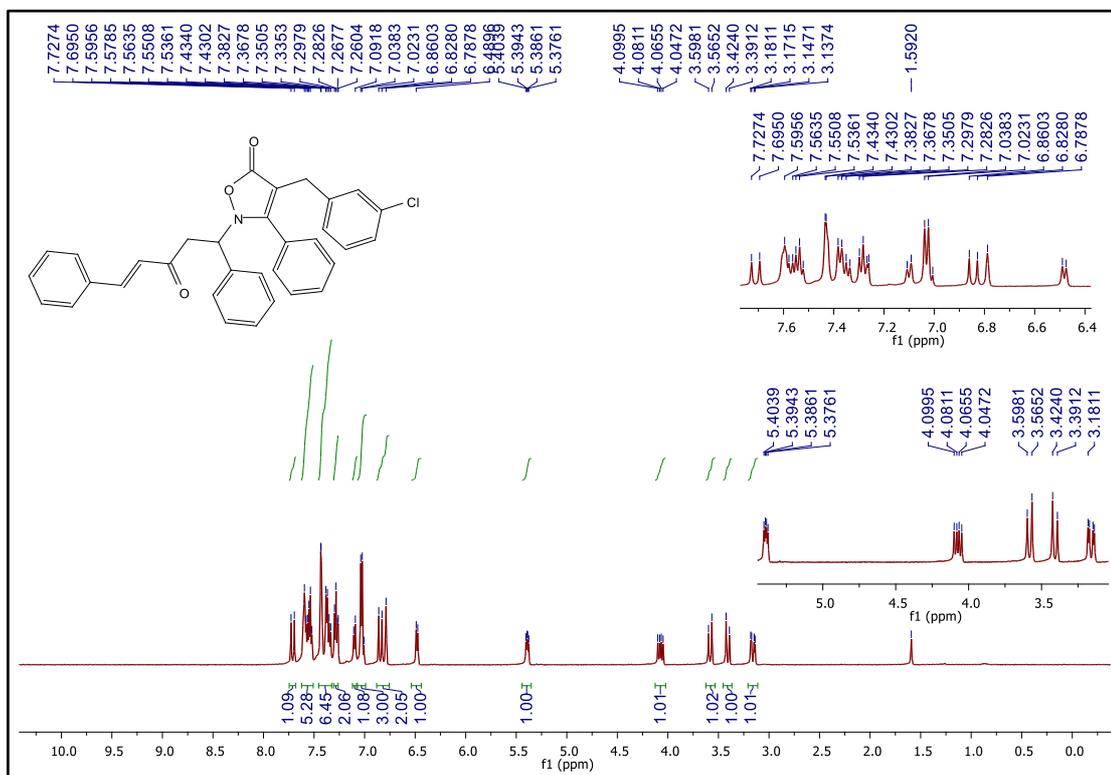
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 129 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12c** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

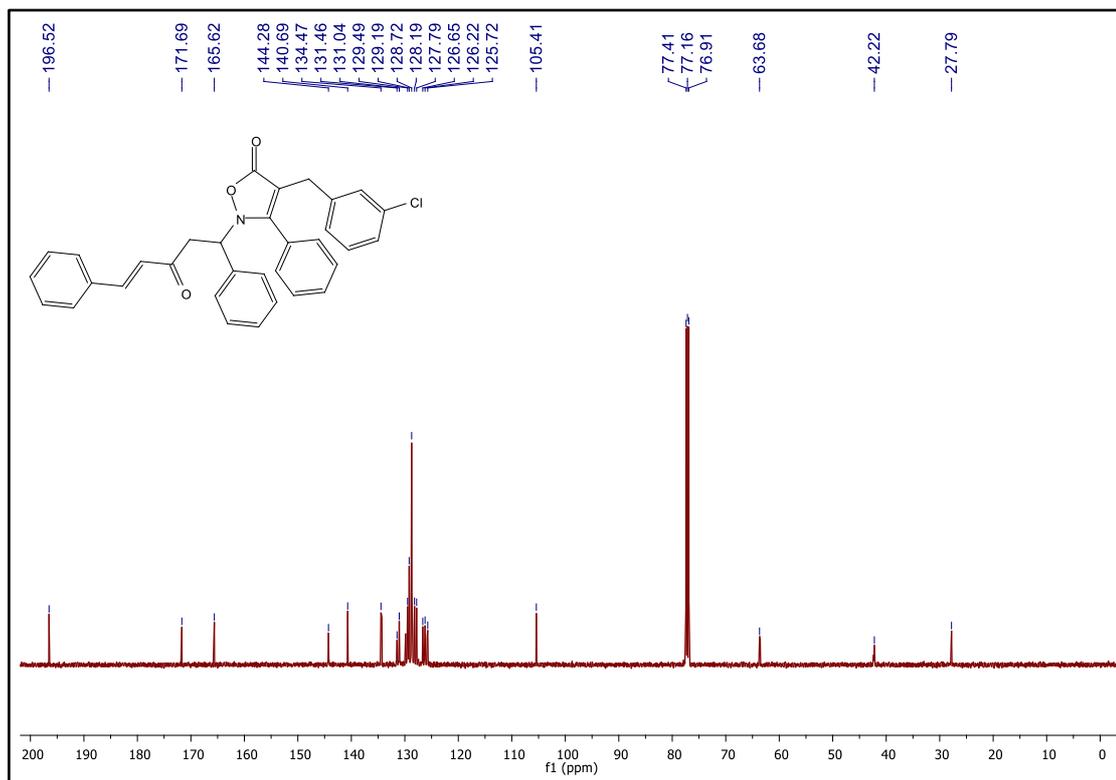
Figura 130 - Espectro no IV do composto **10d** (NaCl)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 131 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **10d** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

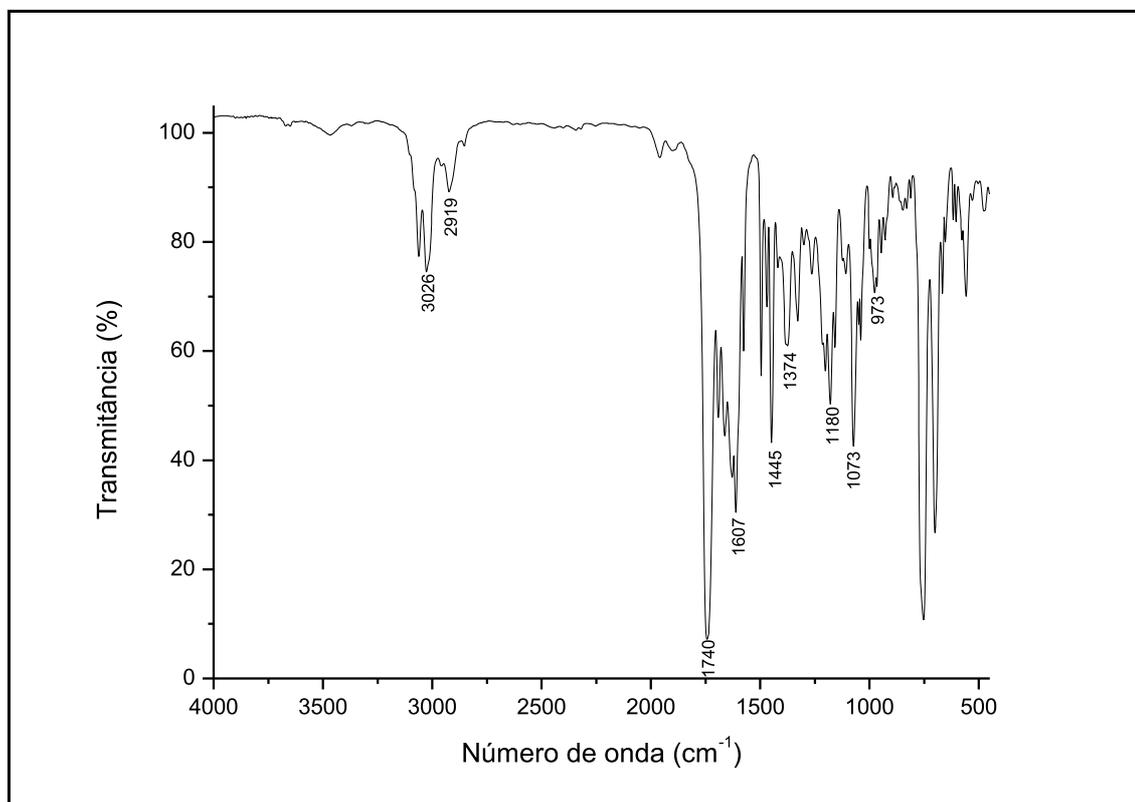
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 132 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **10d** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

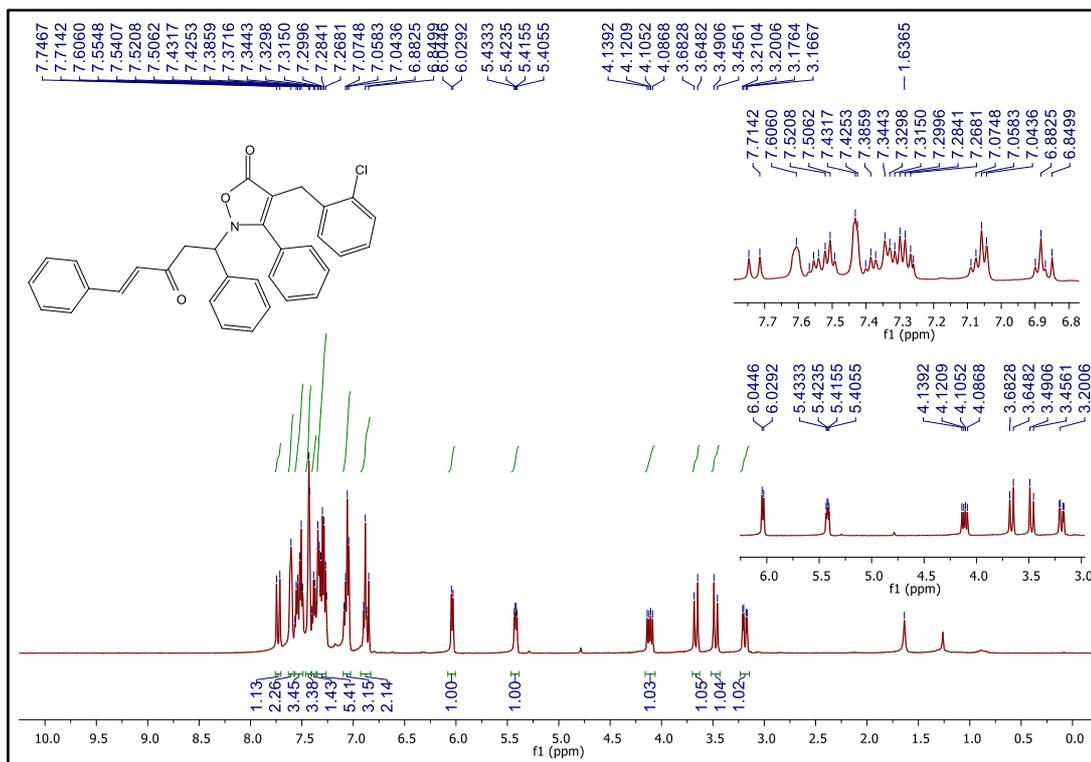


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

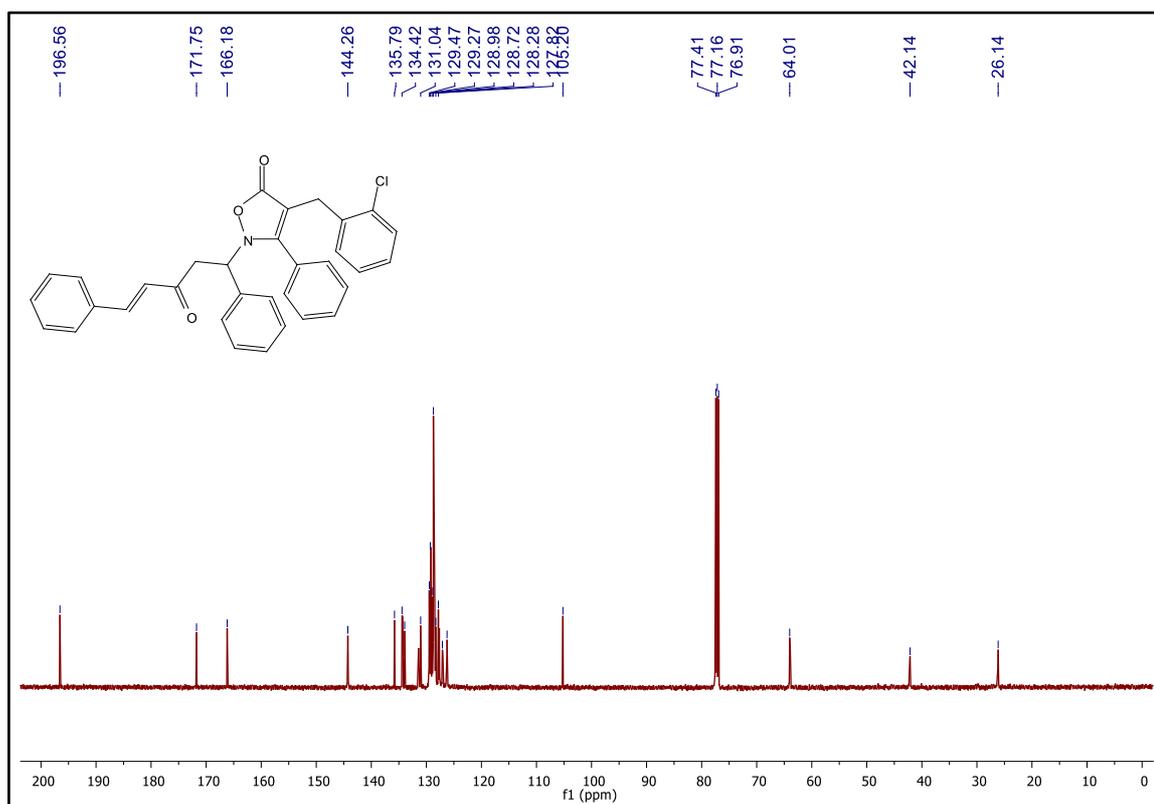
Figura 133 - Espectro no IV do composto **10e** (NaCl)



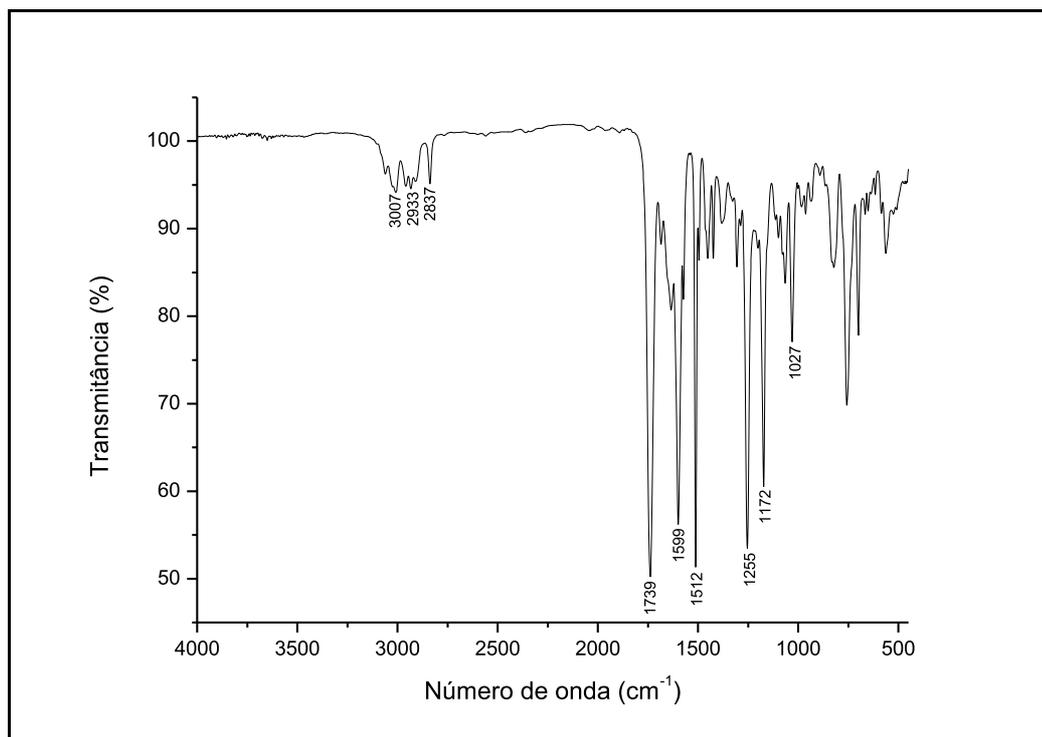
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 134 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10e** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

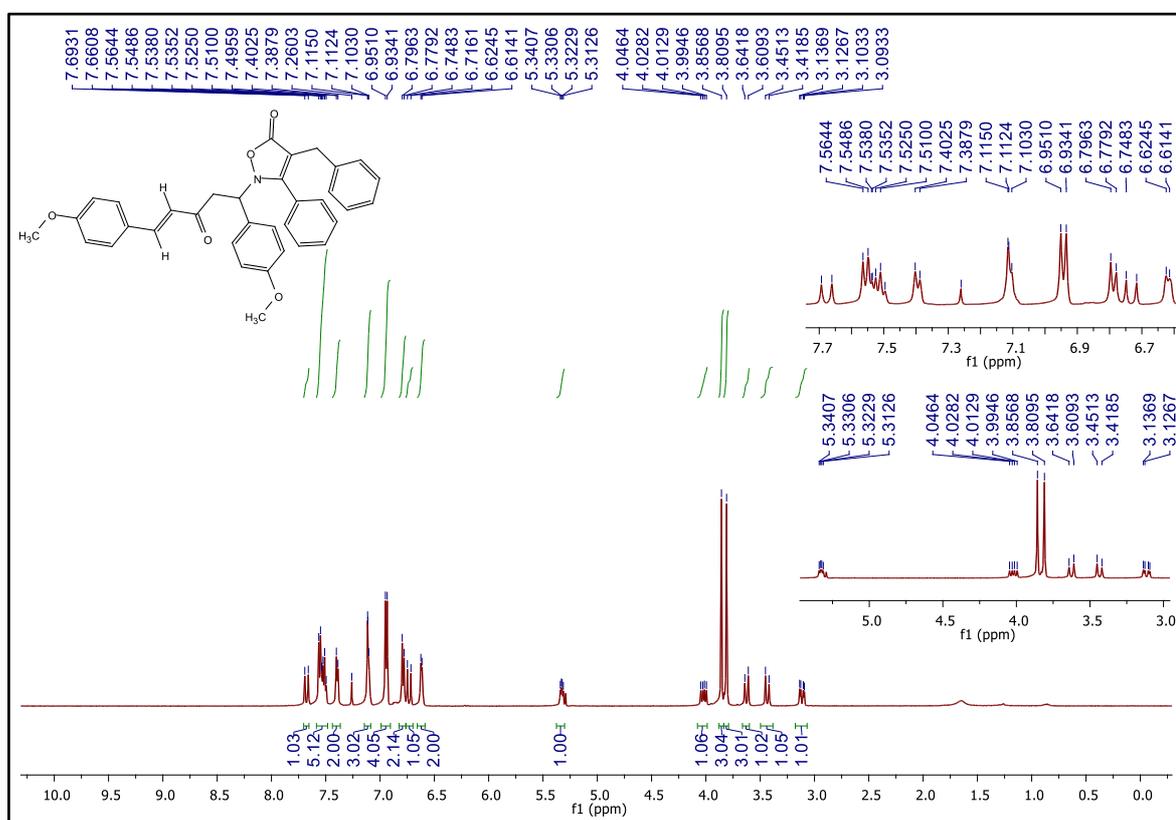
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 135 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **10e** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

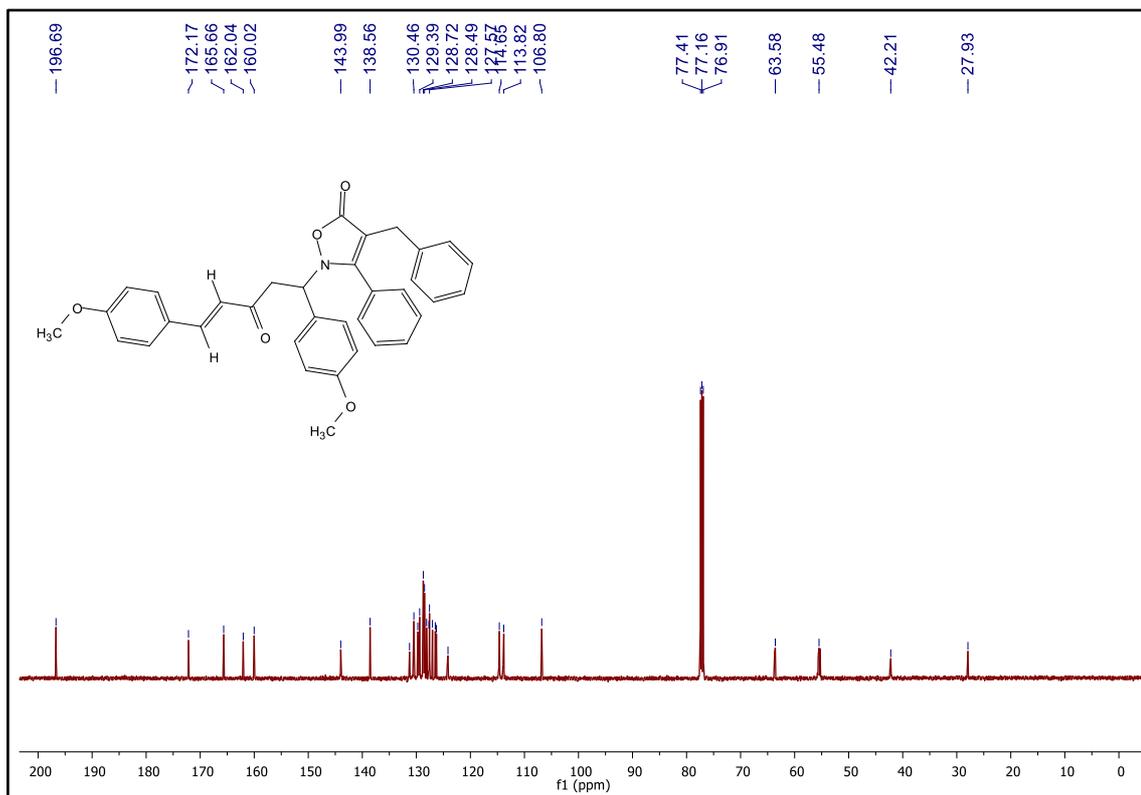
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 136 - Espectro no IV do composto **12f** (NaCl)

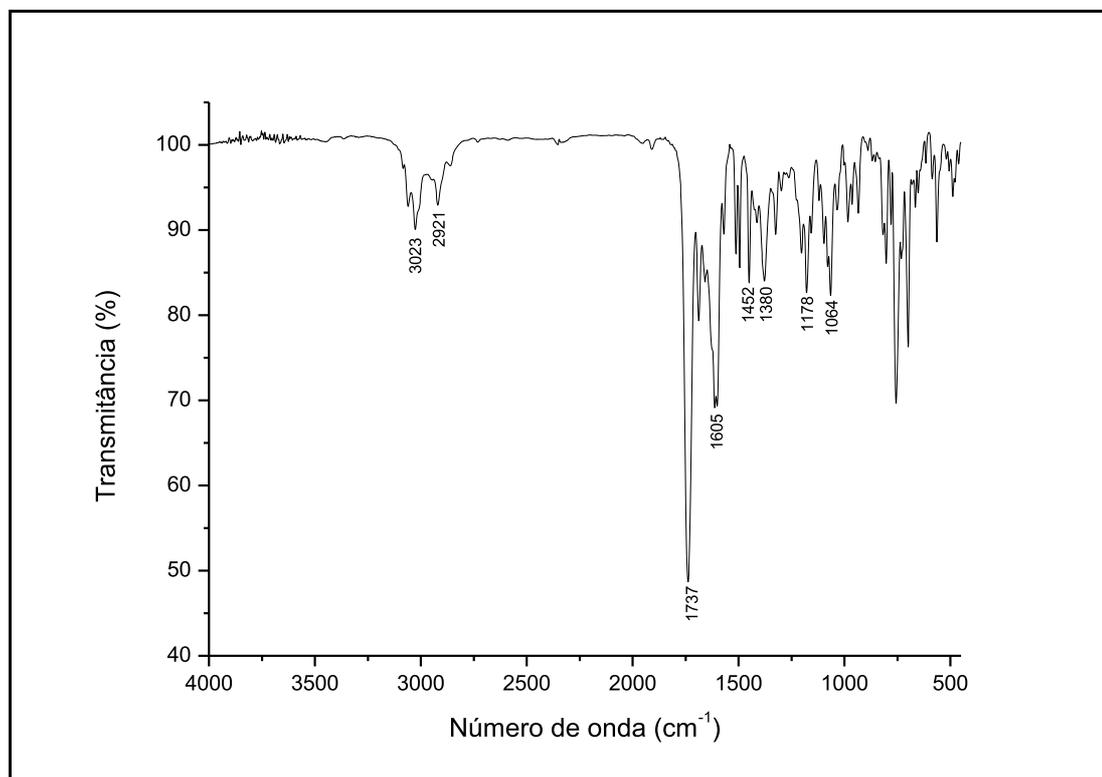
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 137 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **12f** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

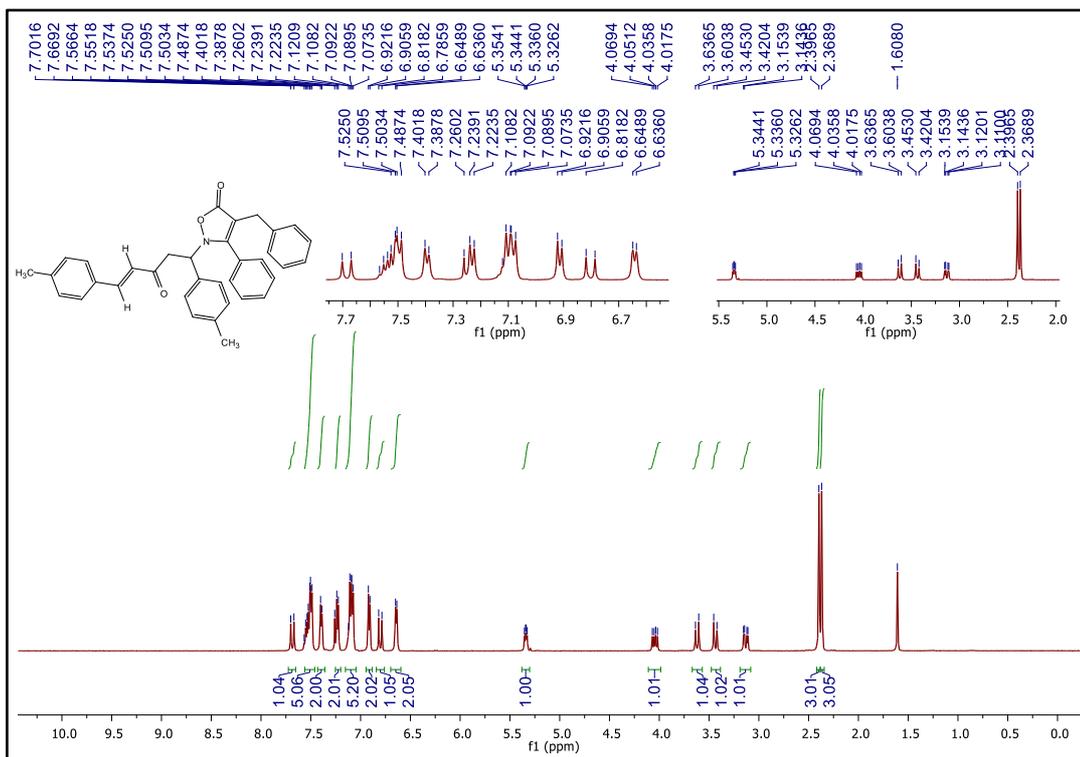
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 138 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12f** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

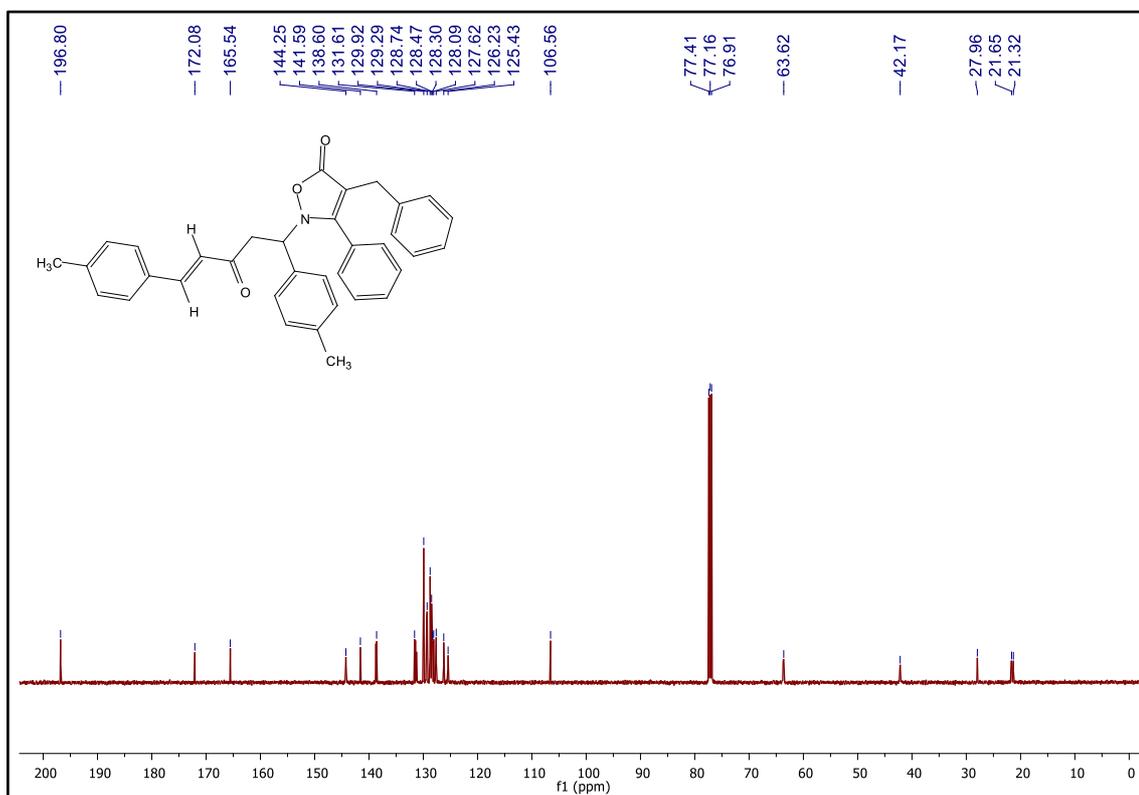
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 139 - Espectro no IV do composto **12g** ( $\text{NaCl}$ )

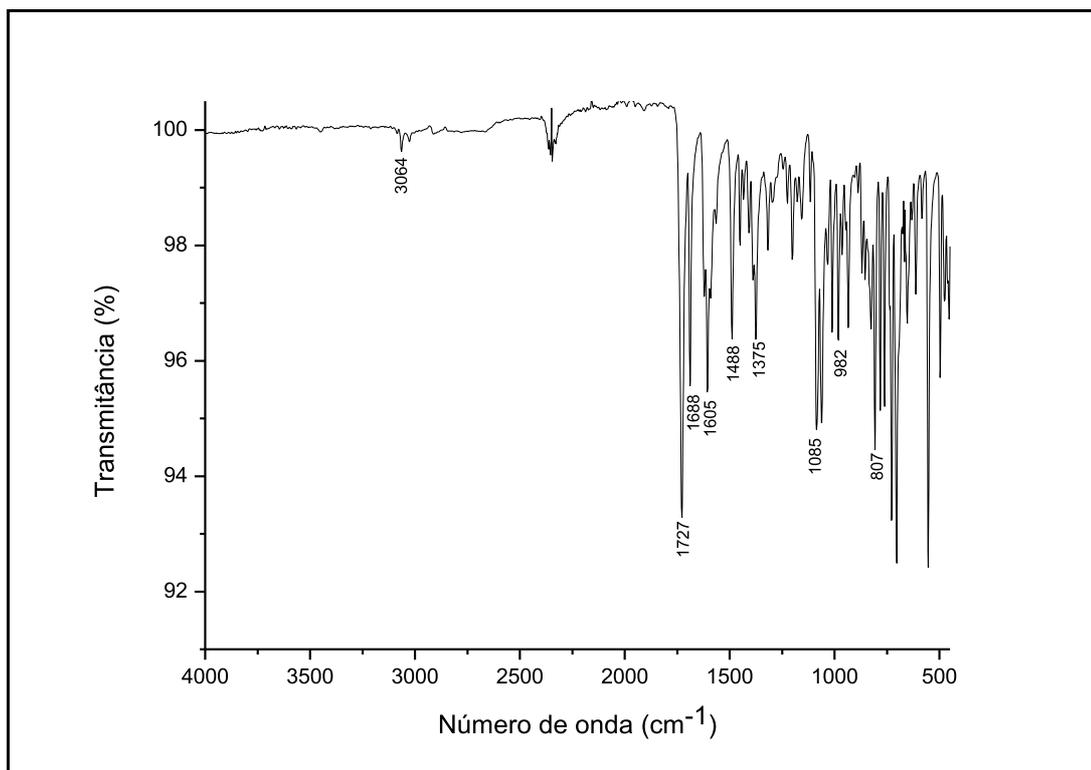
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 140 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12g** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

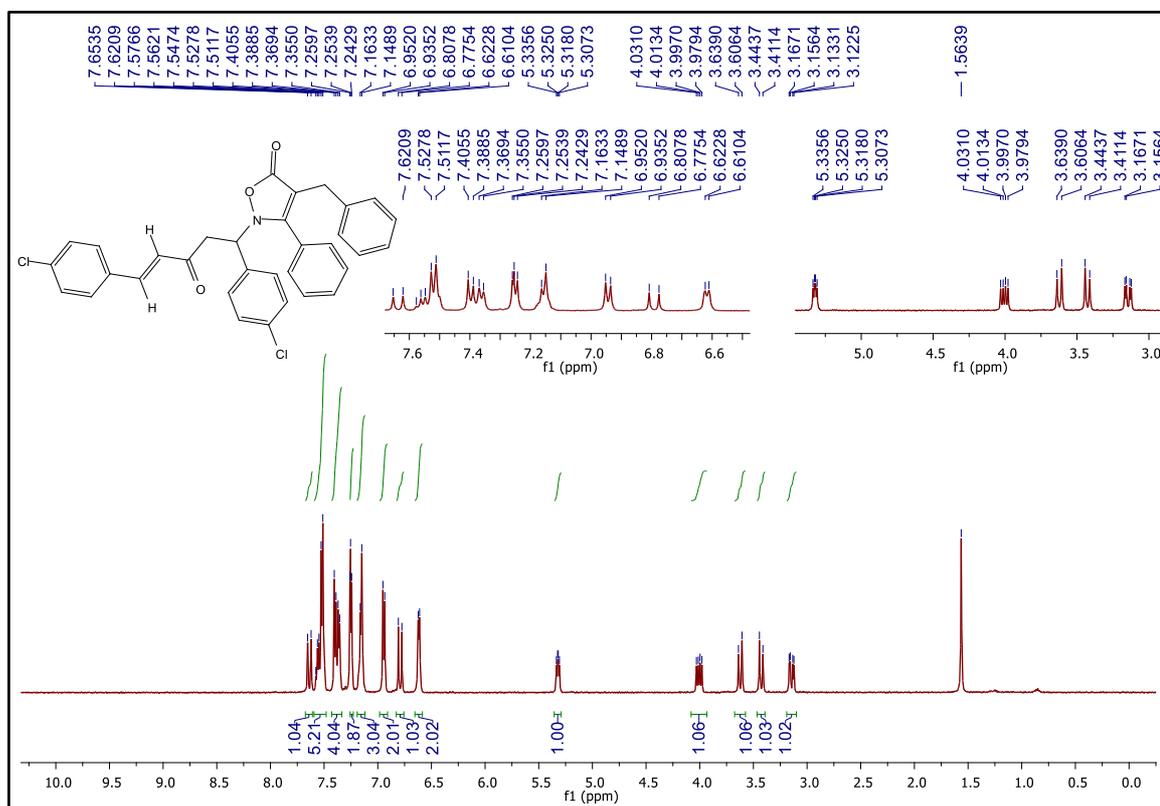
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 141 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12g** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

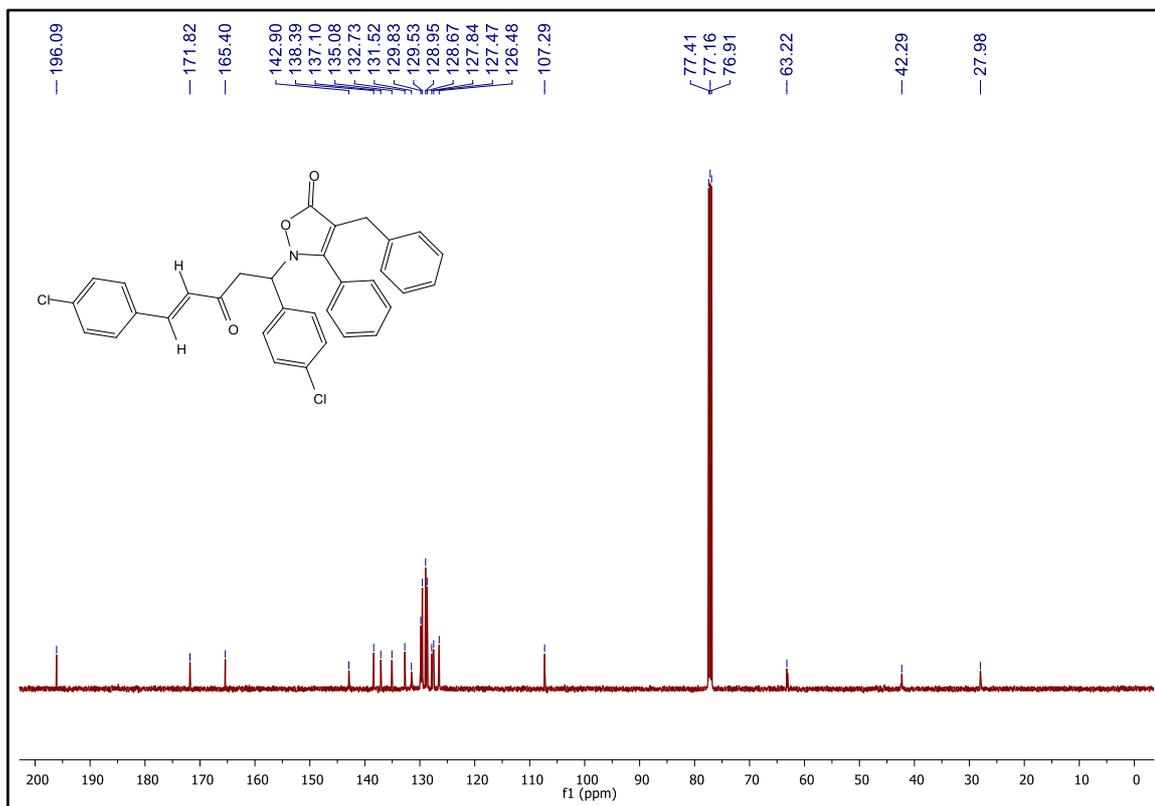
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 142 - Espectro no IV do composto **12h** (ATR)

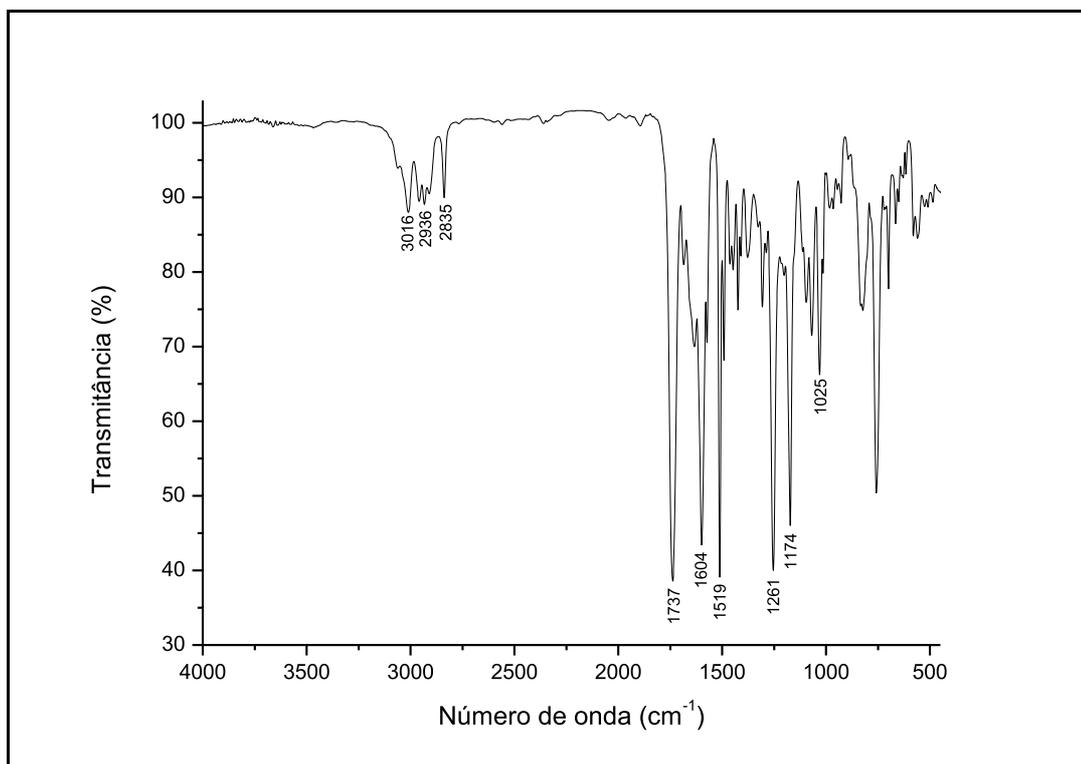
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 143 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **12h** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

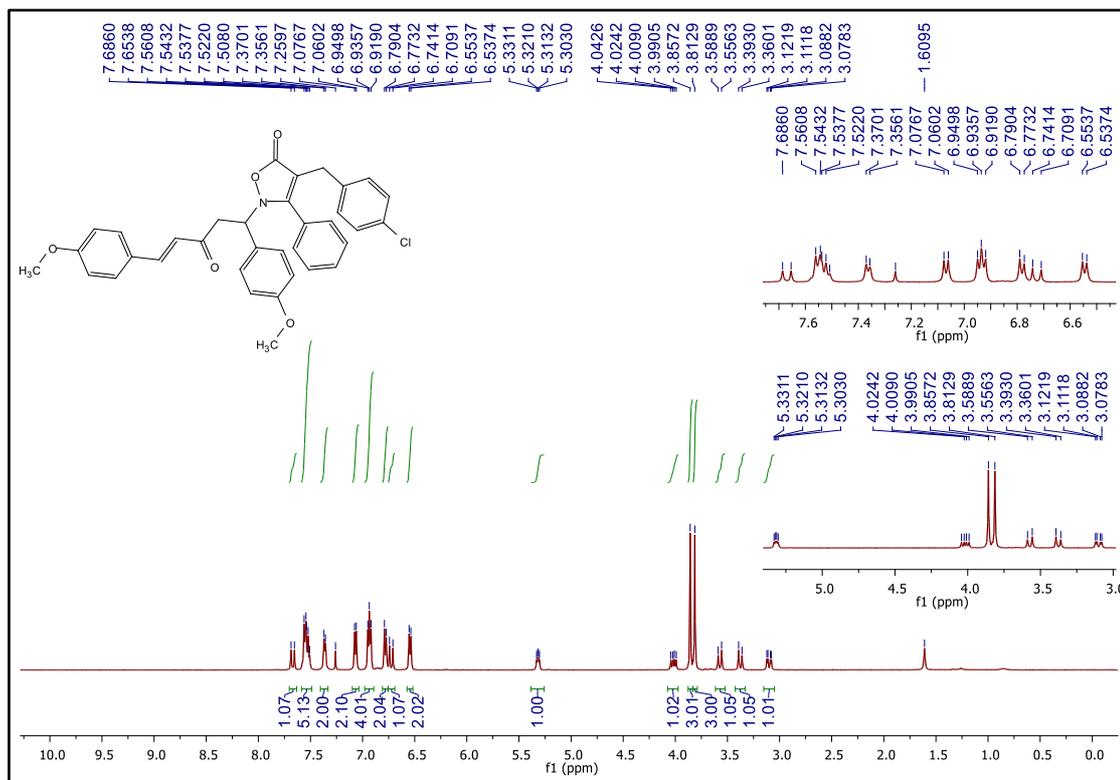
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 144 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12h** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

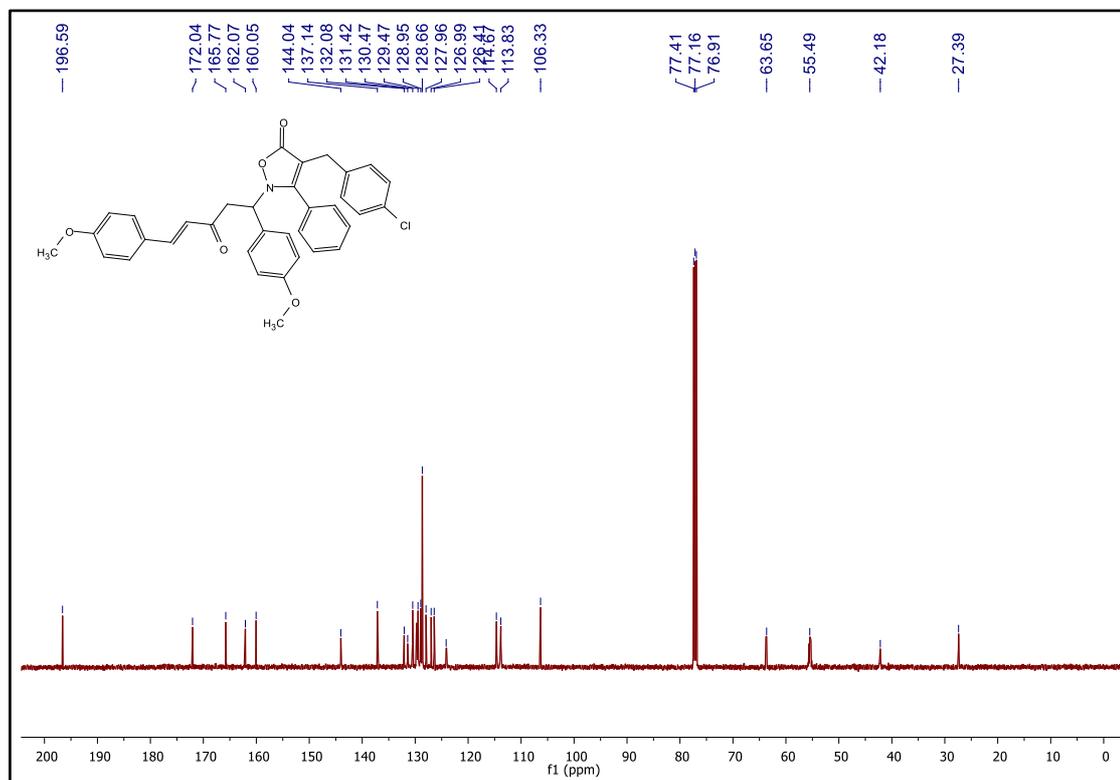
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 145 - Espectro no IV do composto **12i** (NaCl)

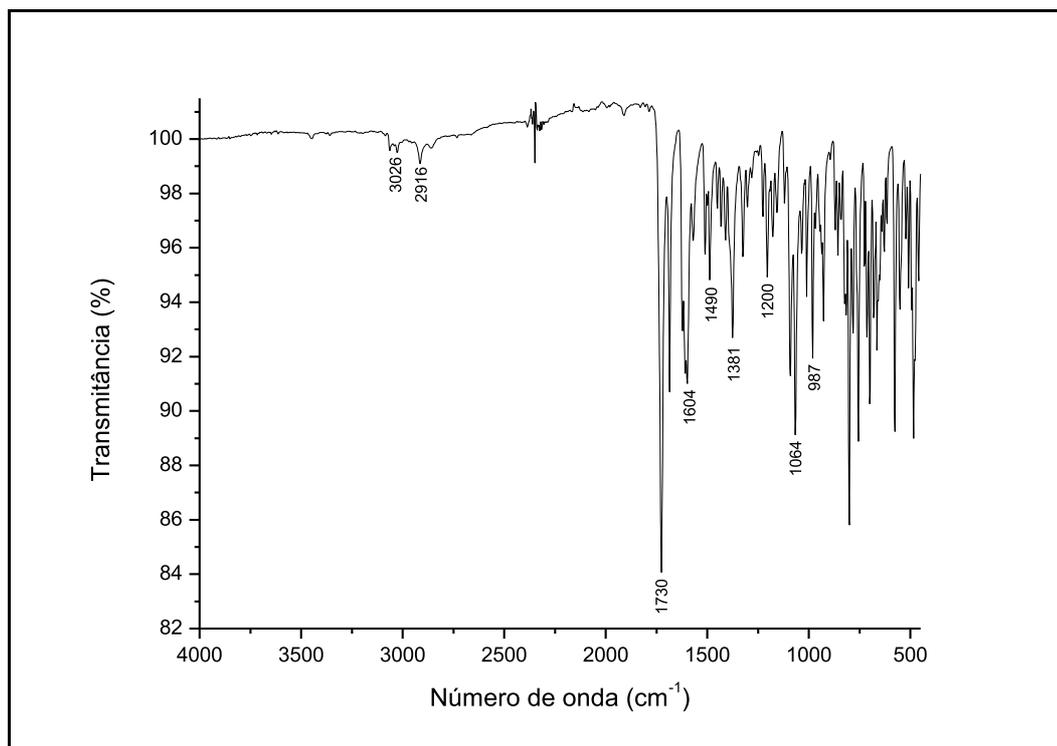
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 146 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12i** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

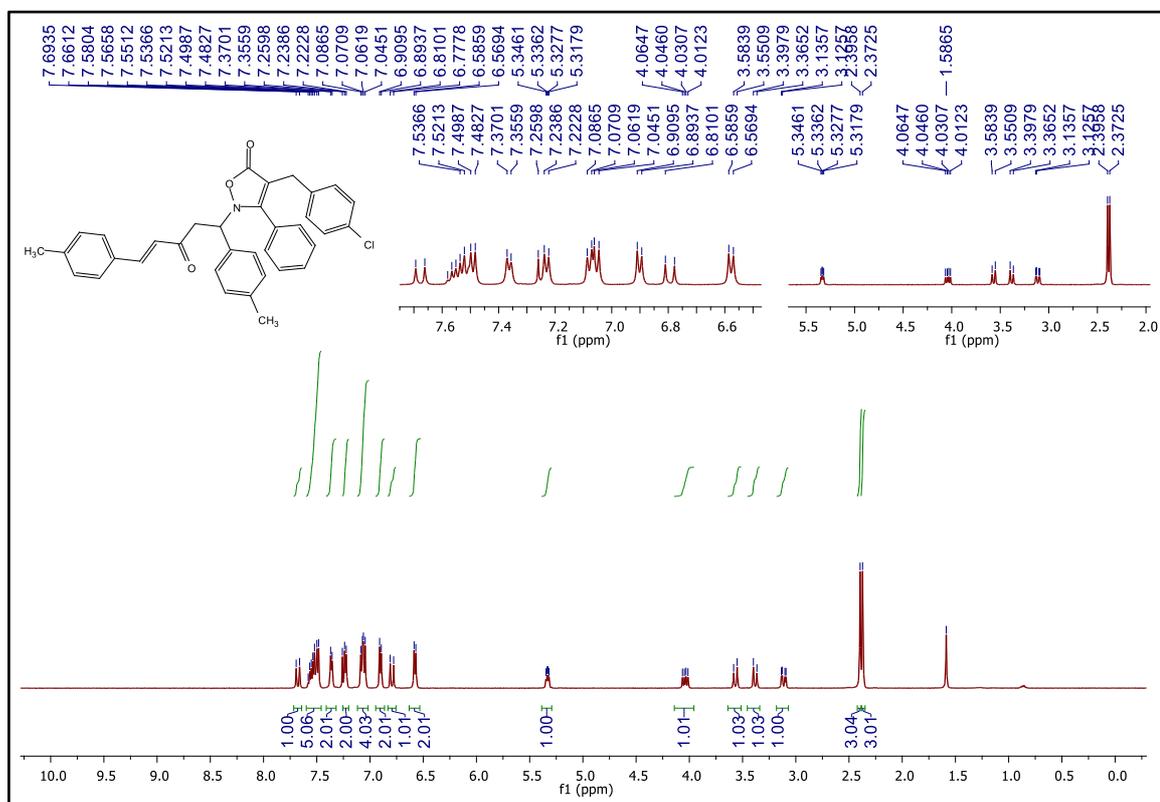
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 147 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12i** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

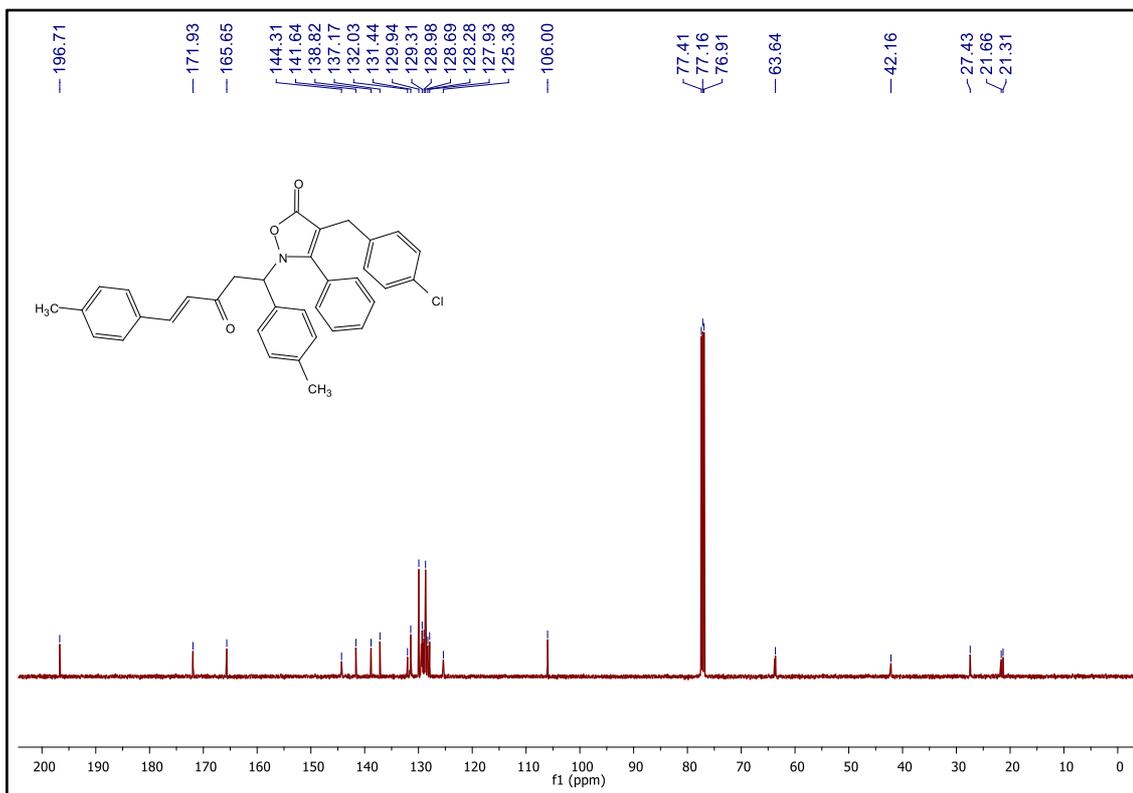
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 148 - Espectro no IV do composto **12j** (ATR)

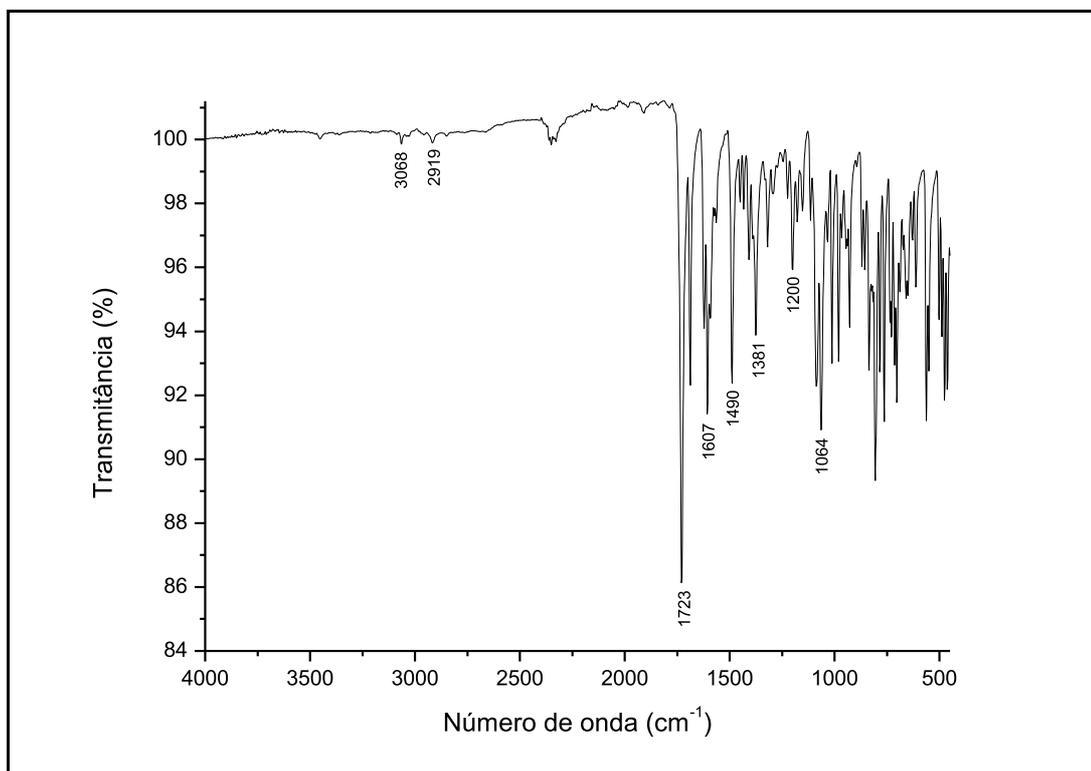
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 149 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12j** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

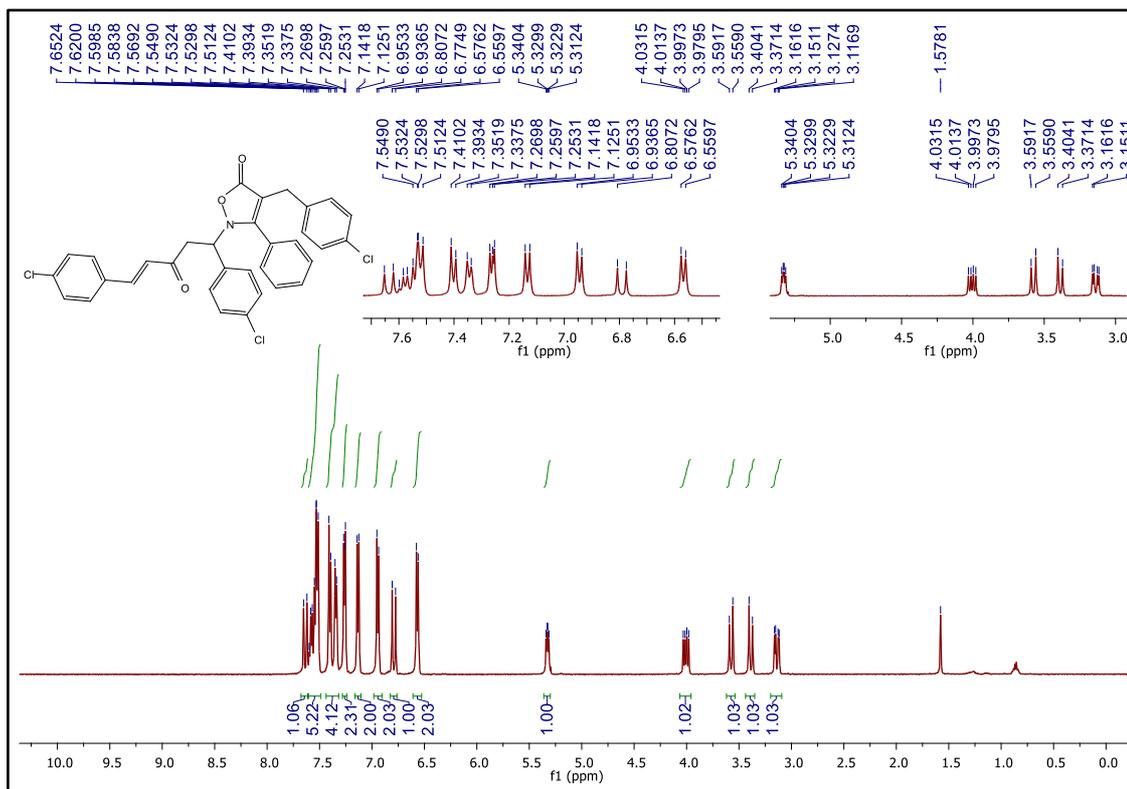
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 150 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12j** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

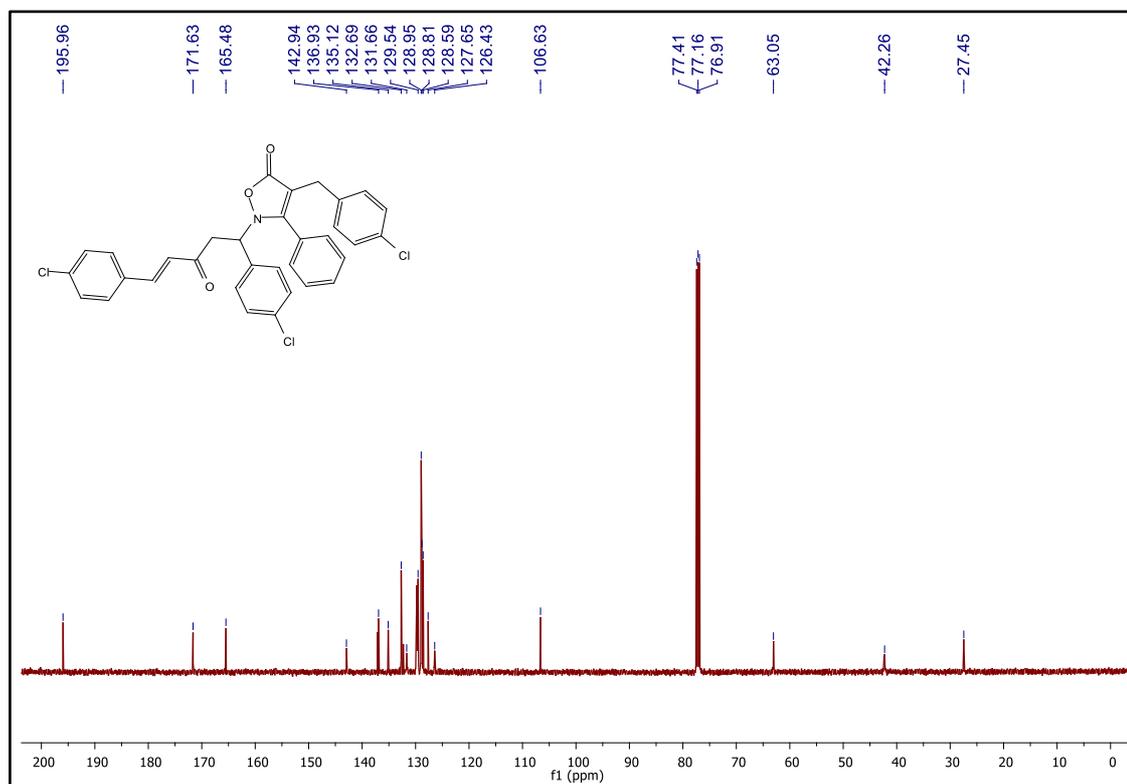
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 151 - Espectro no IV do composto **12k** (ATR)

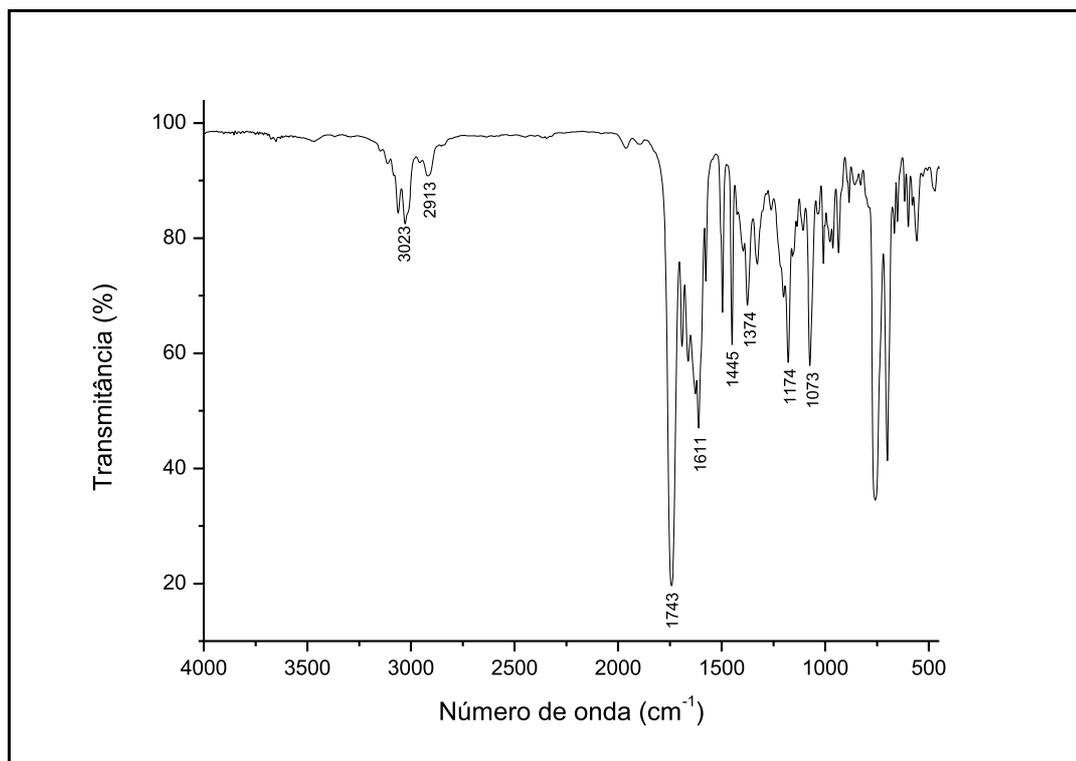
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 152 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12k** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

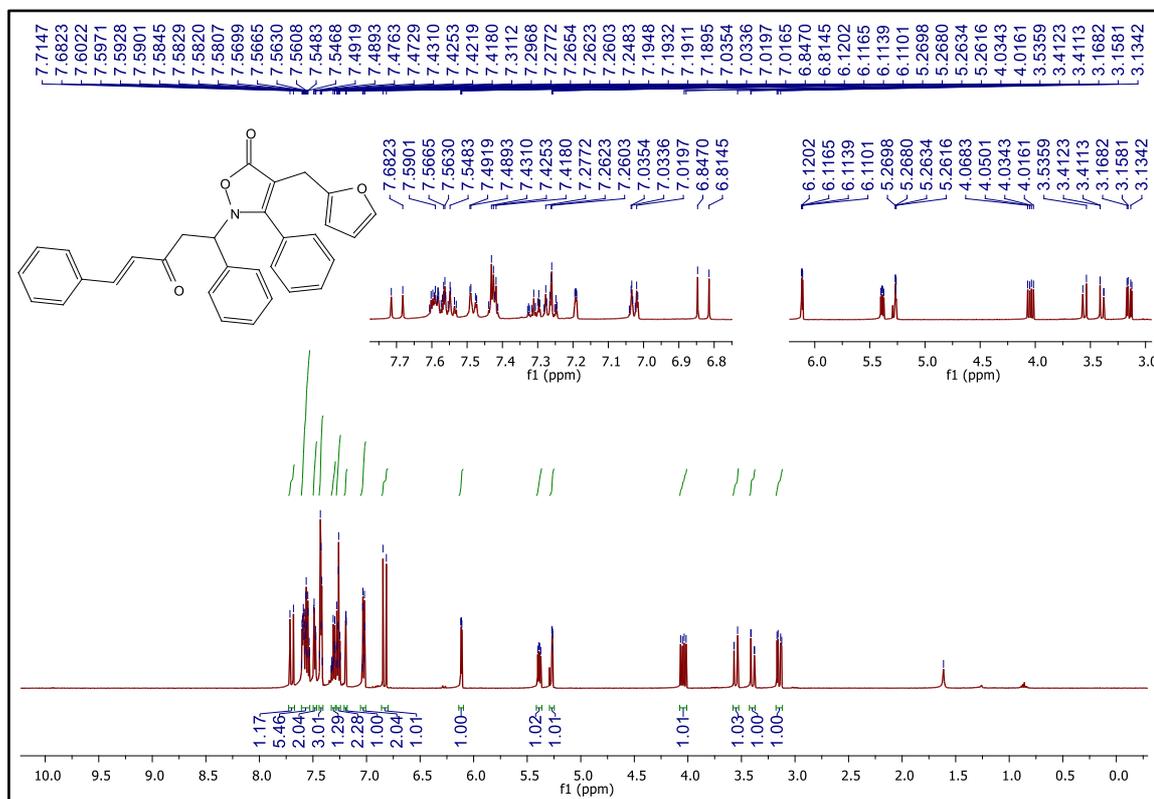
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 153 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12k** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

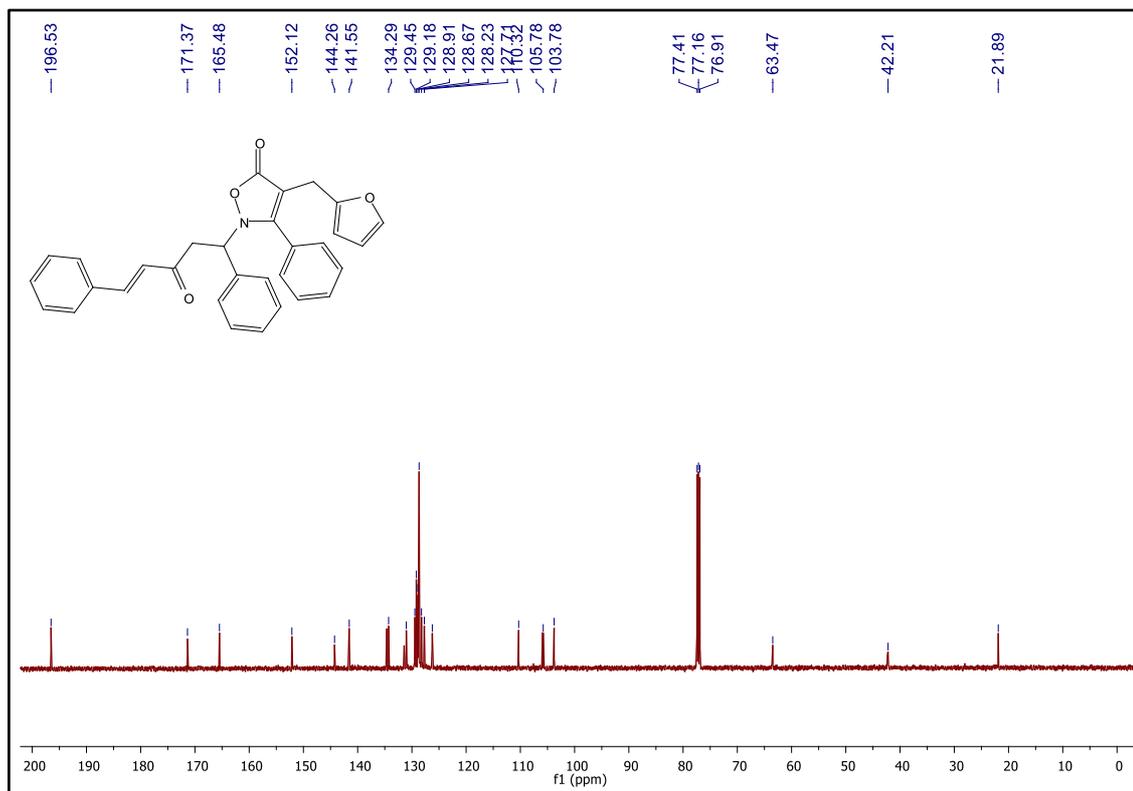
Figura 154 - Espectro no IV do composto **121** (NaCl)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 155 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **121** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

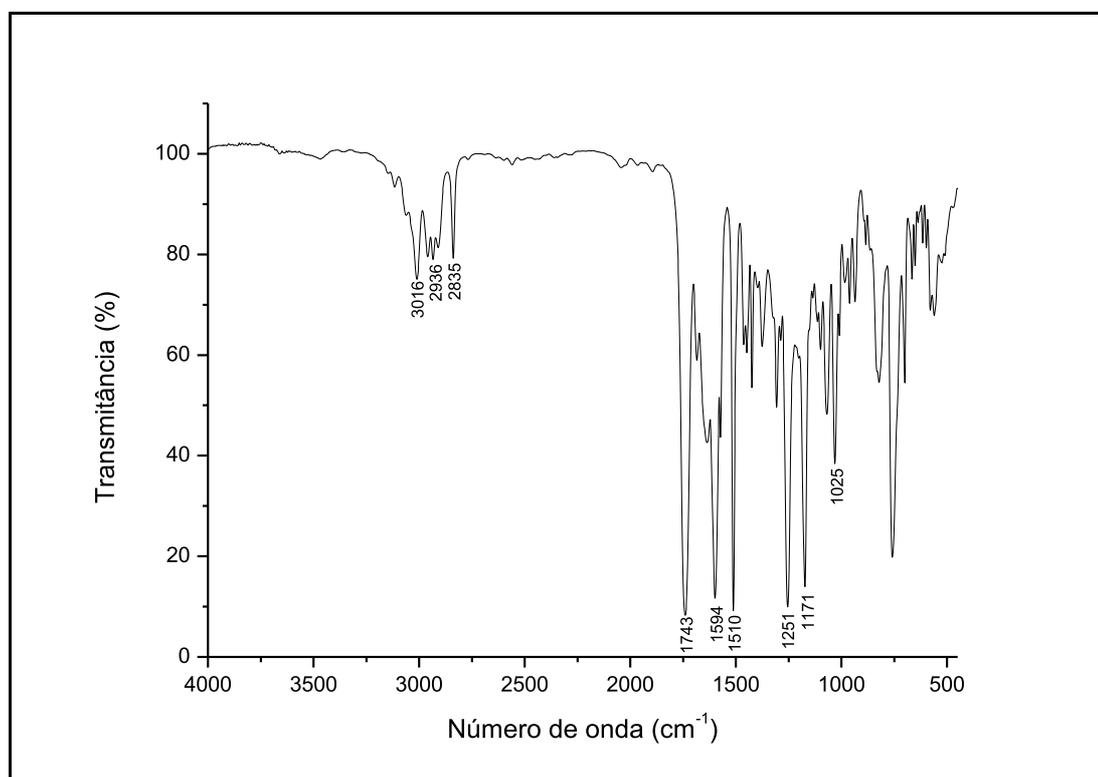
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 156 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12I** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

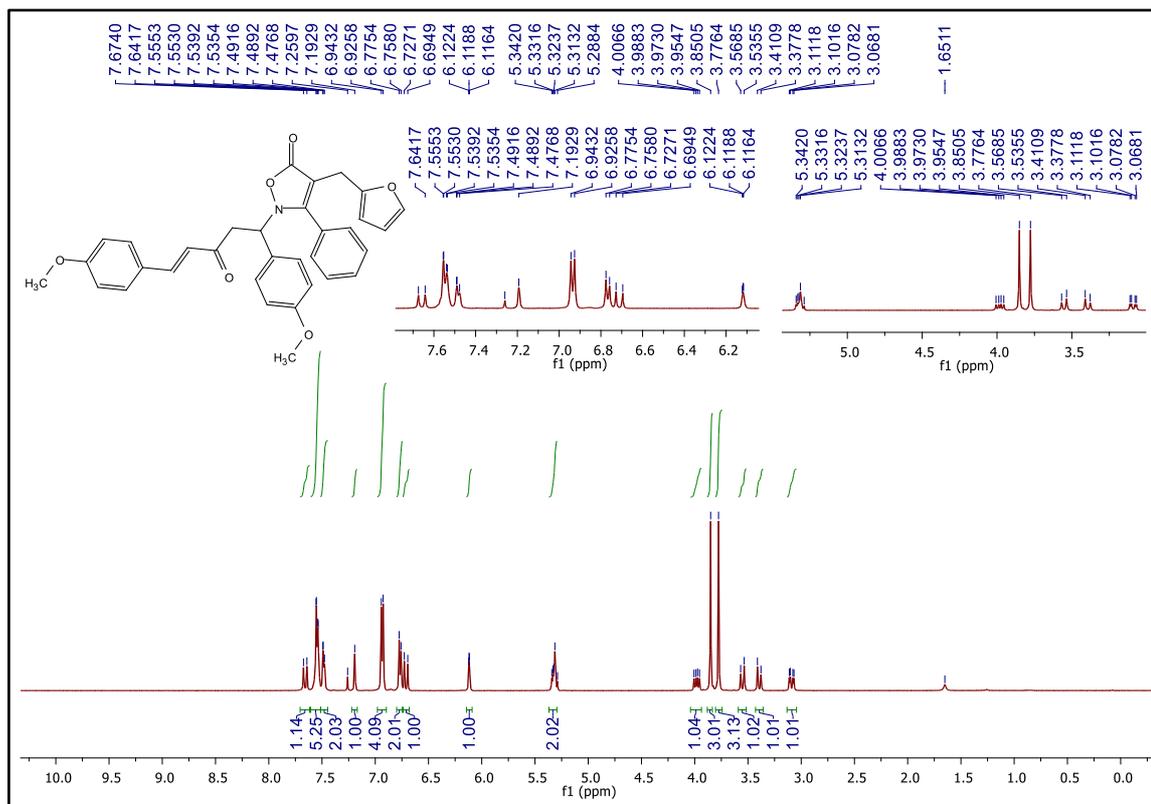


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

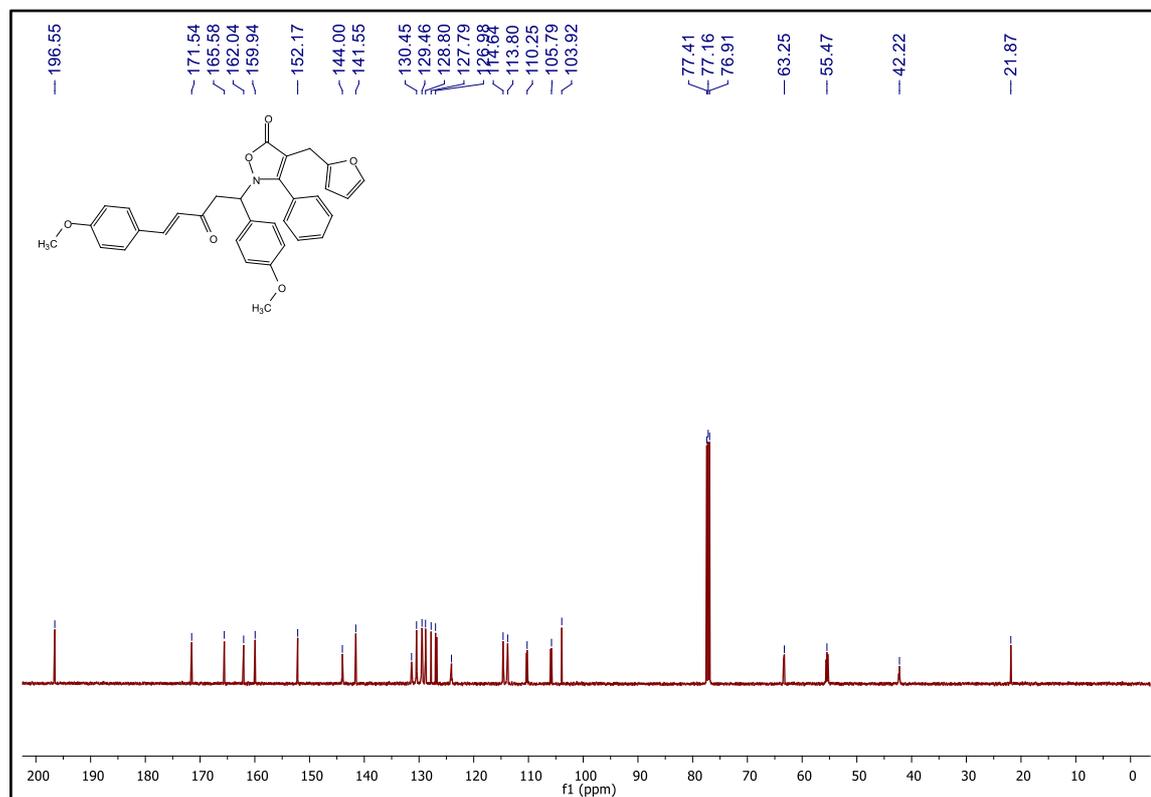
Figura 157 - Espectro no IV do composto **12m** (NaCl)



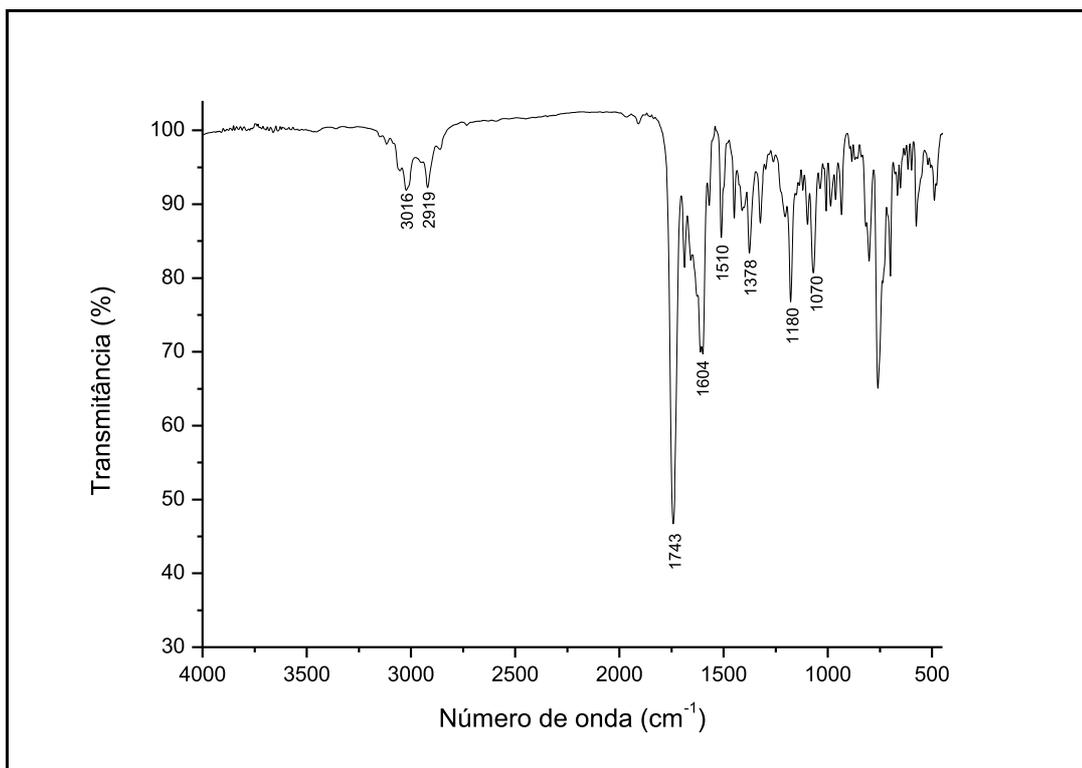
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 158 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12m** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

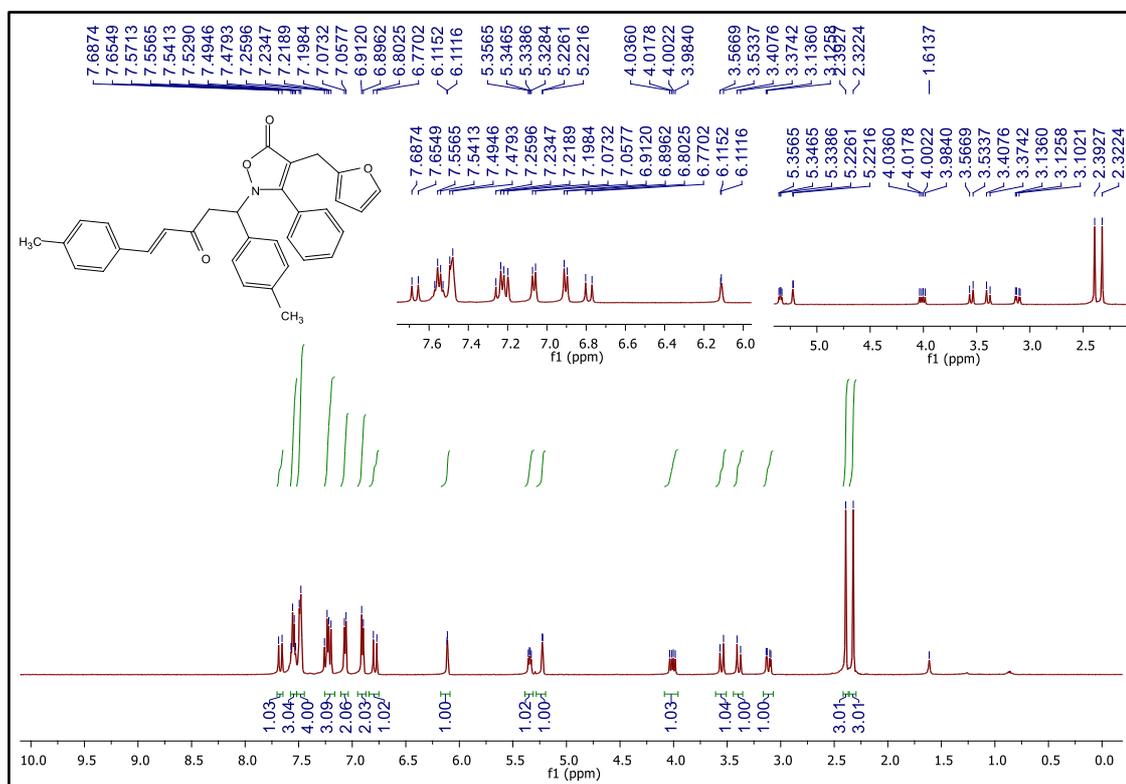
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 159 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12m** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

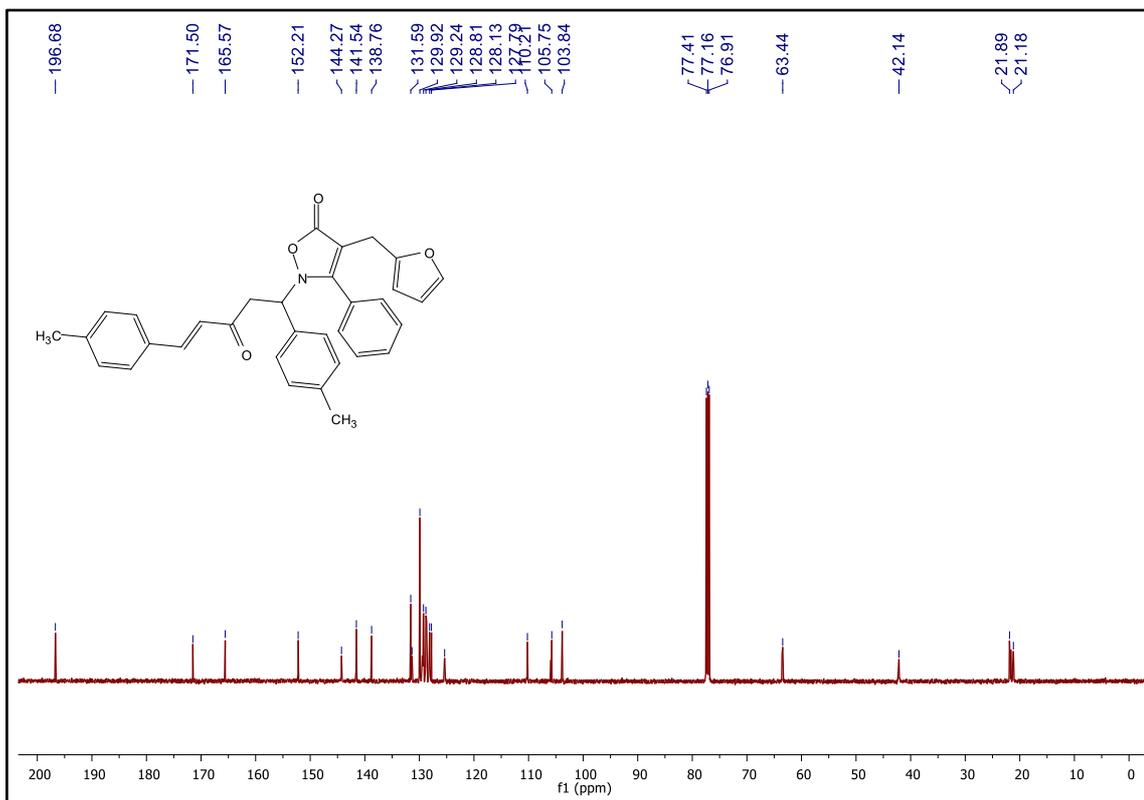
Figura 160 - Espectro no IV do composto **12n** (NaCl)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 161 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **12n** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

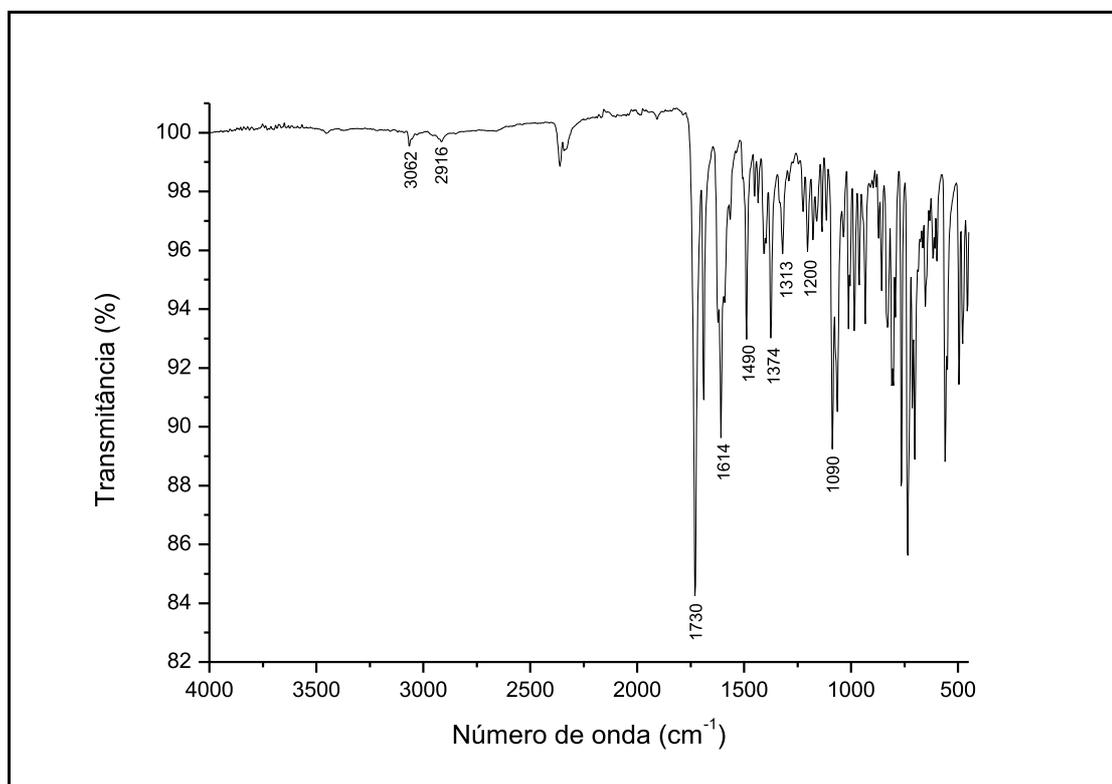
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 162 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12n** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

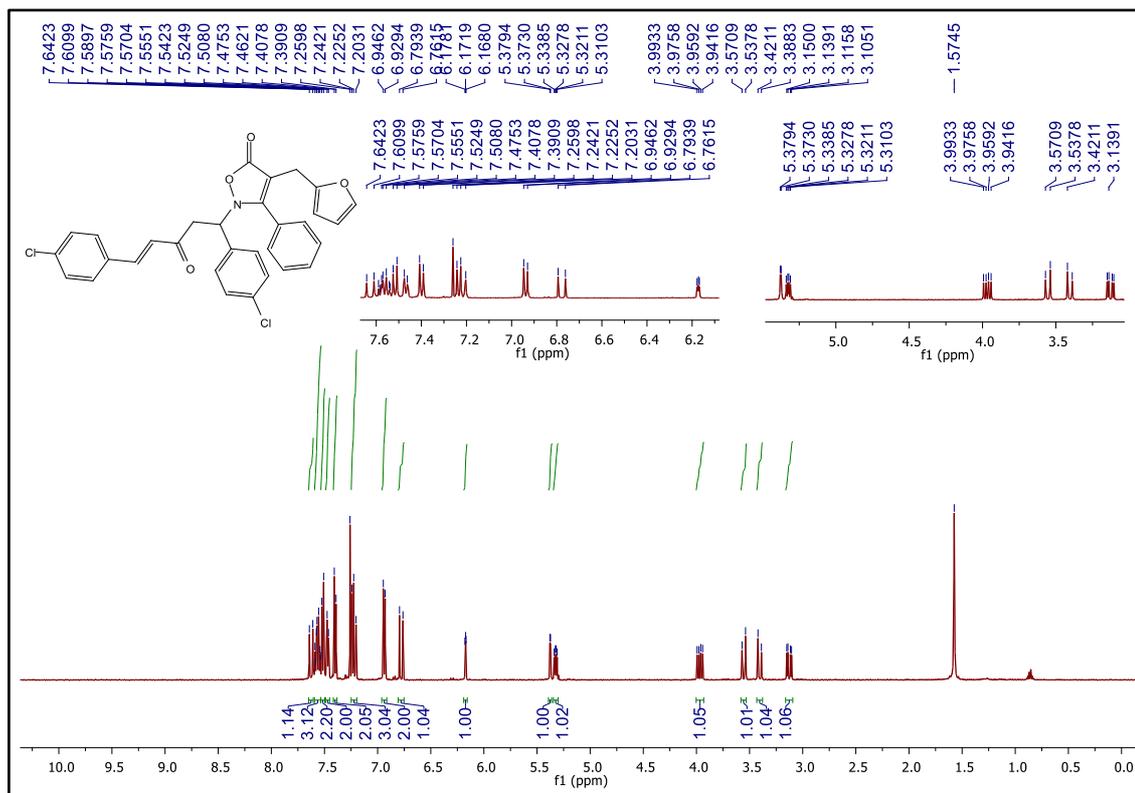


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

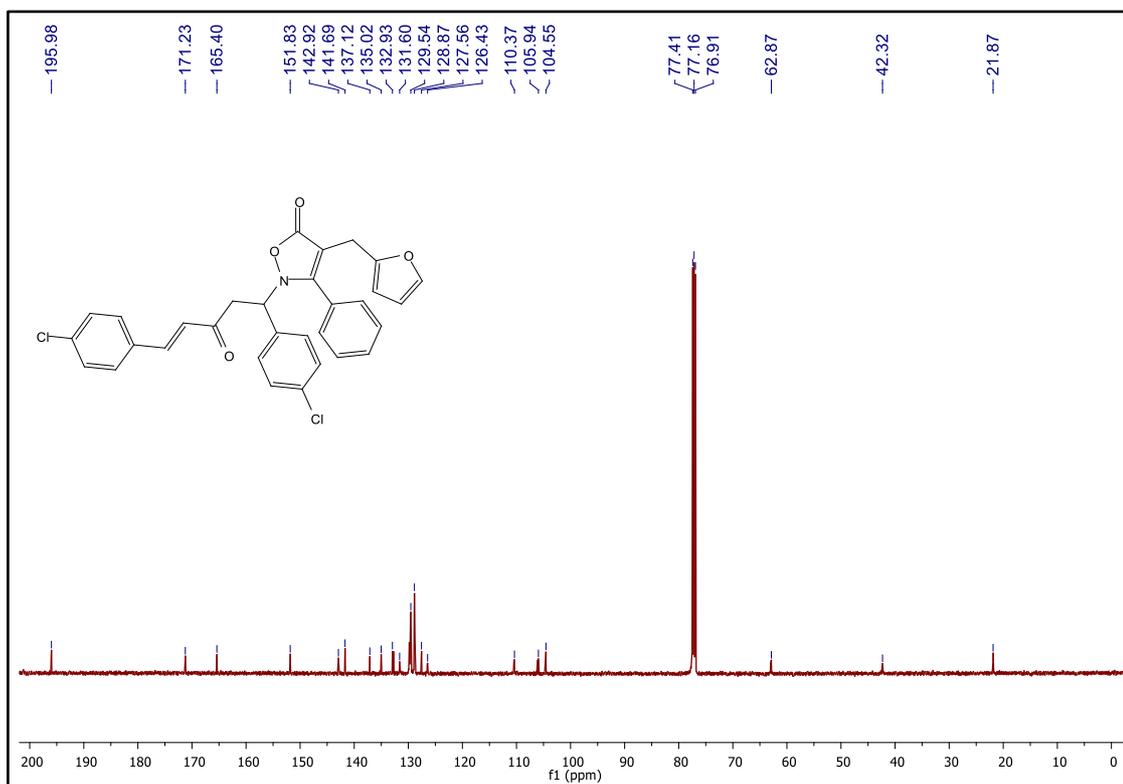
Figura 163 - Espectro no IV do composto **12o** (ATR)



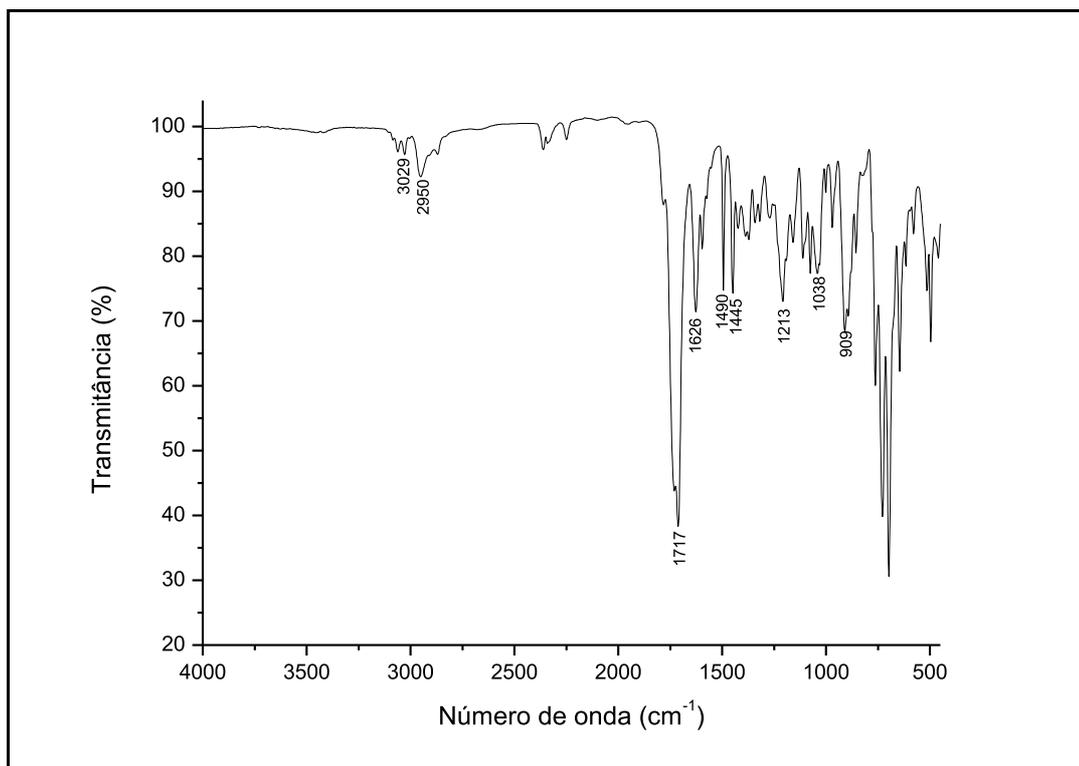
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 164 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12o** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

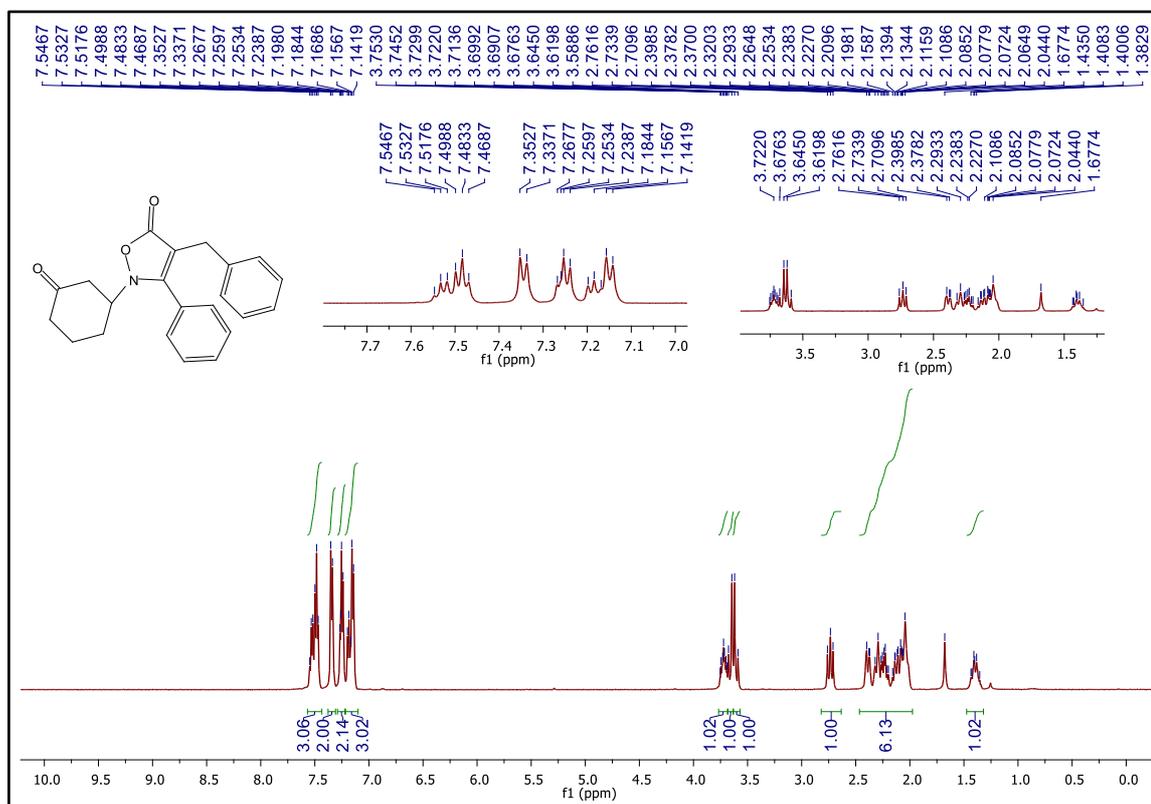
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 165 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12o** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

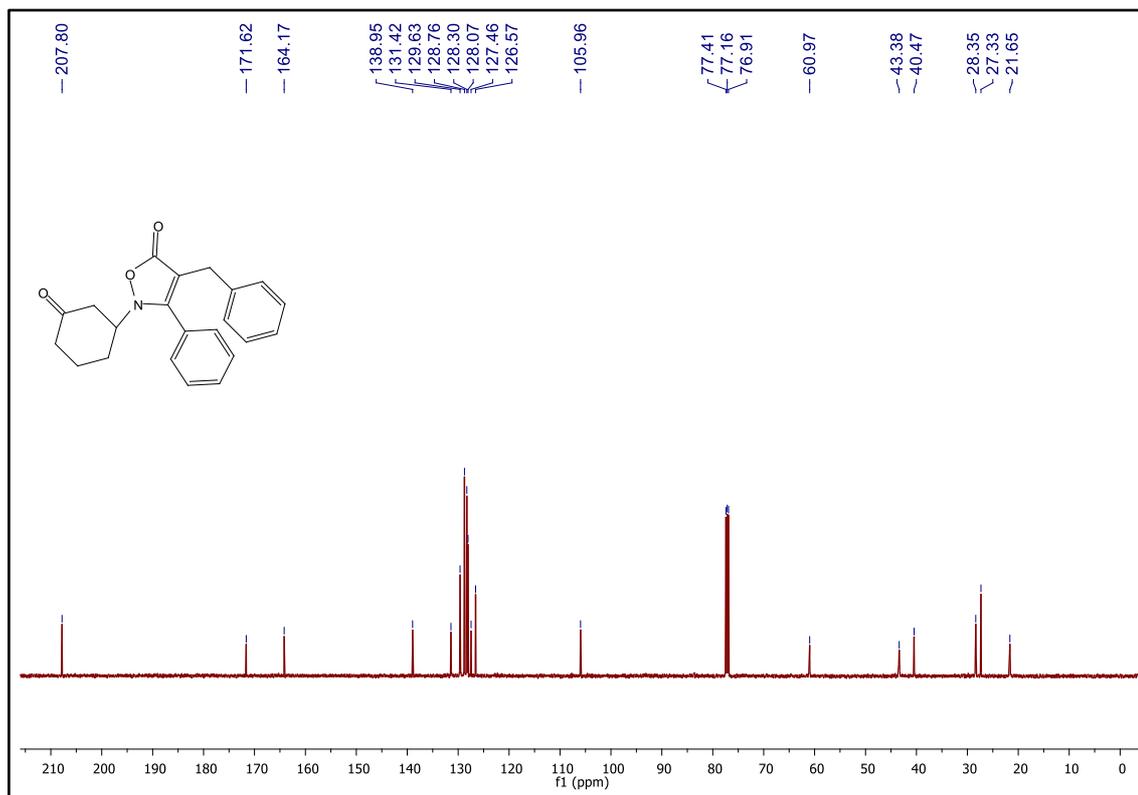
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 166 - Espectro no IV do composto **12p** (ATR)

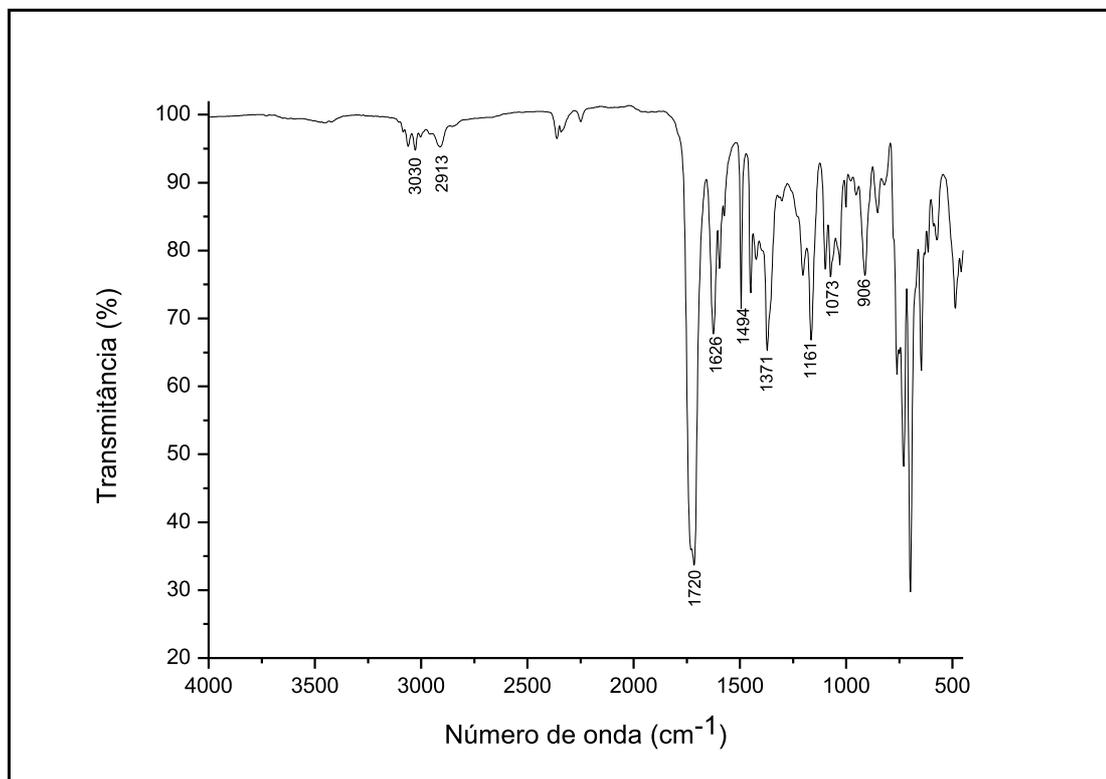
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 167 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **12p** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

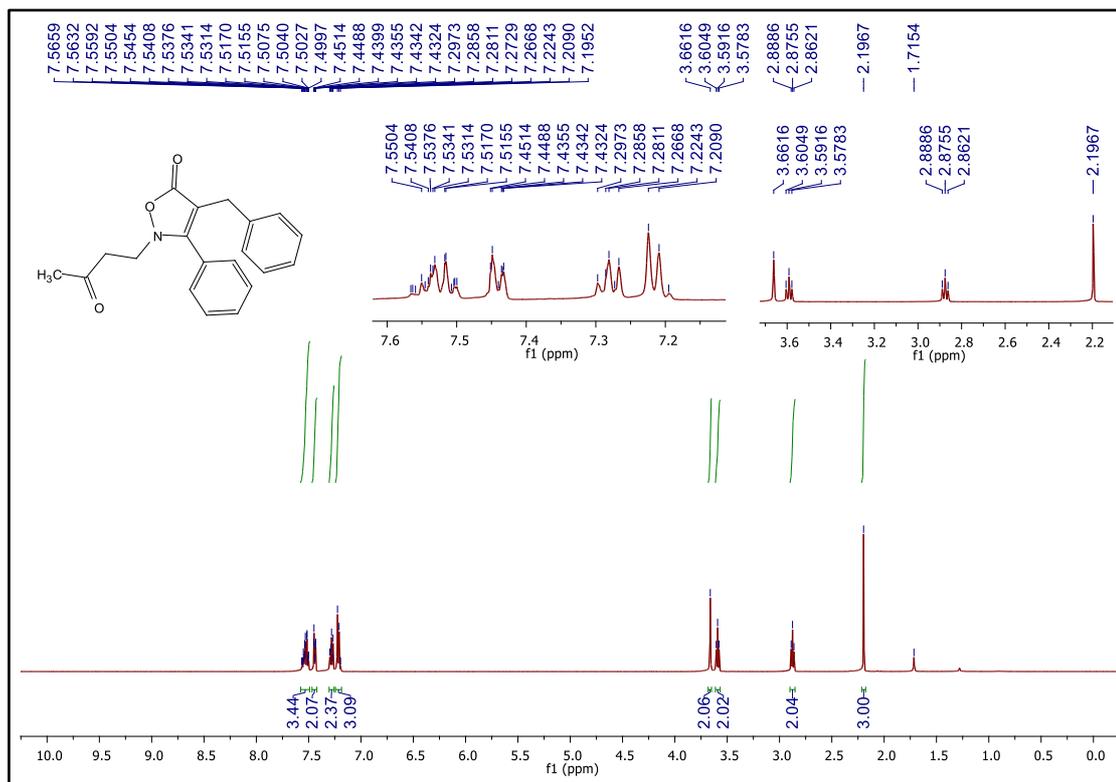
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 168 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12p** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

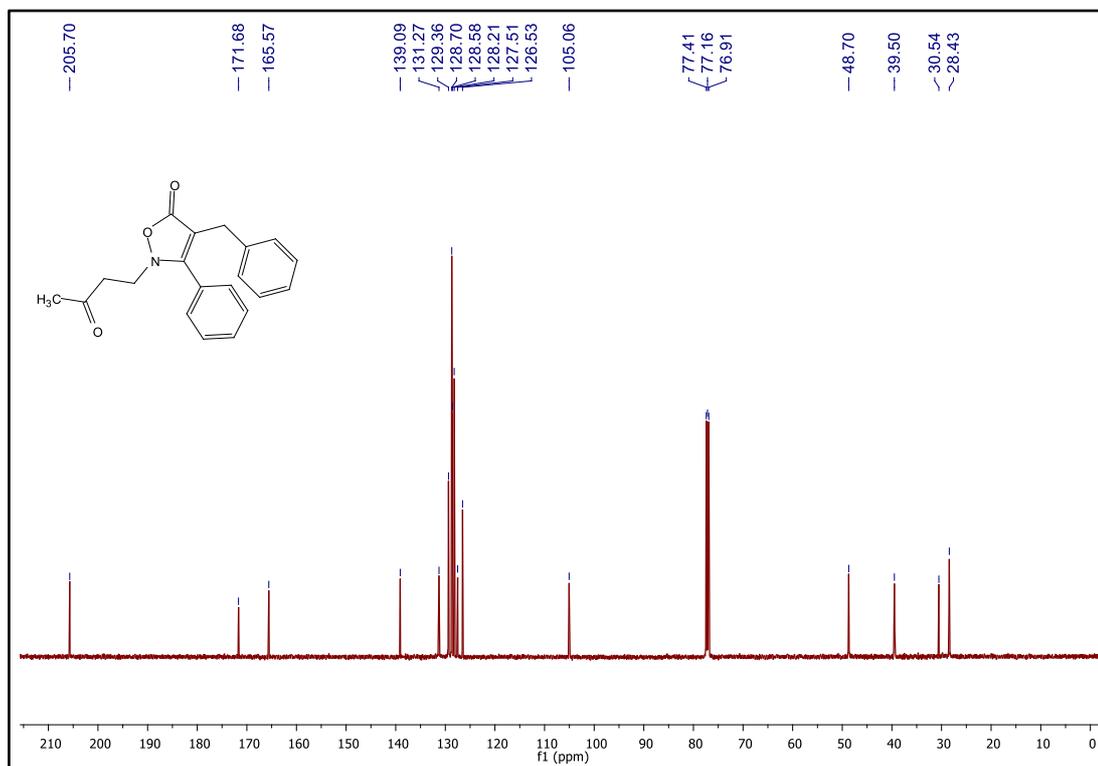
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 169 - Espectro no IV do composto **12q** (ATR)

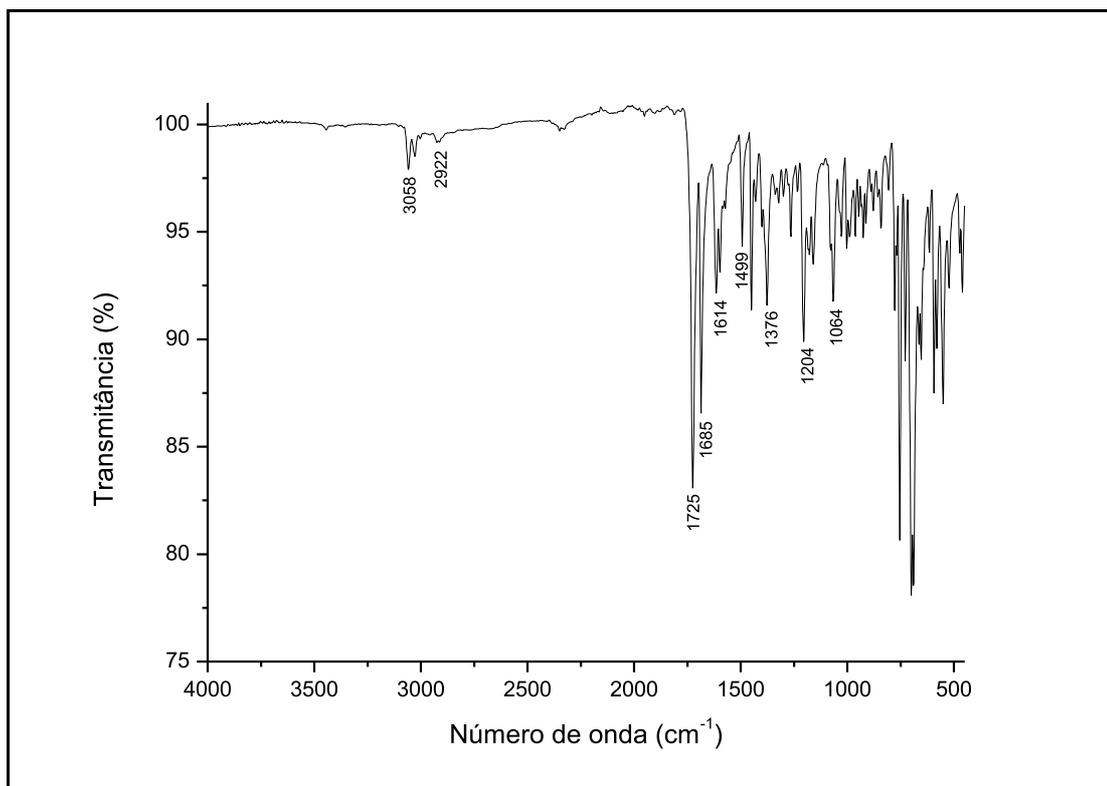
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 170 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12q** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

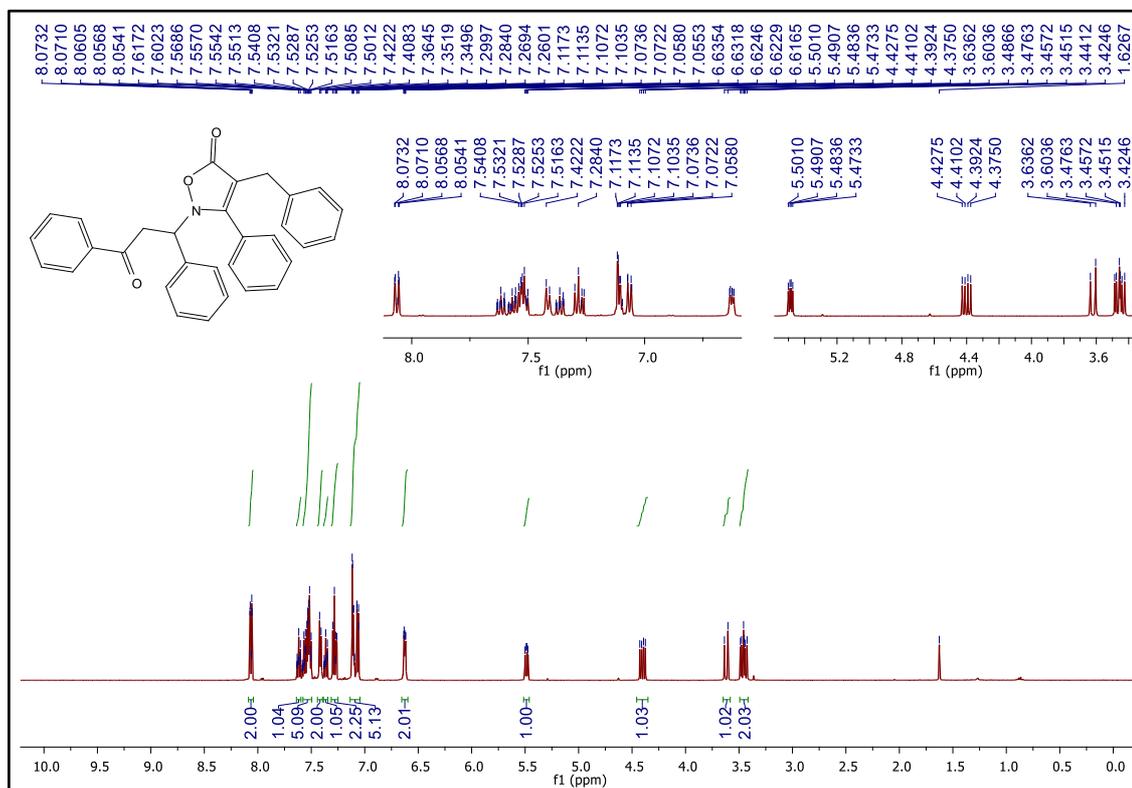
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 171 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12q** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

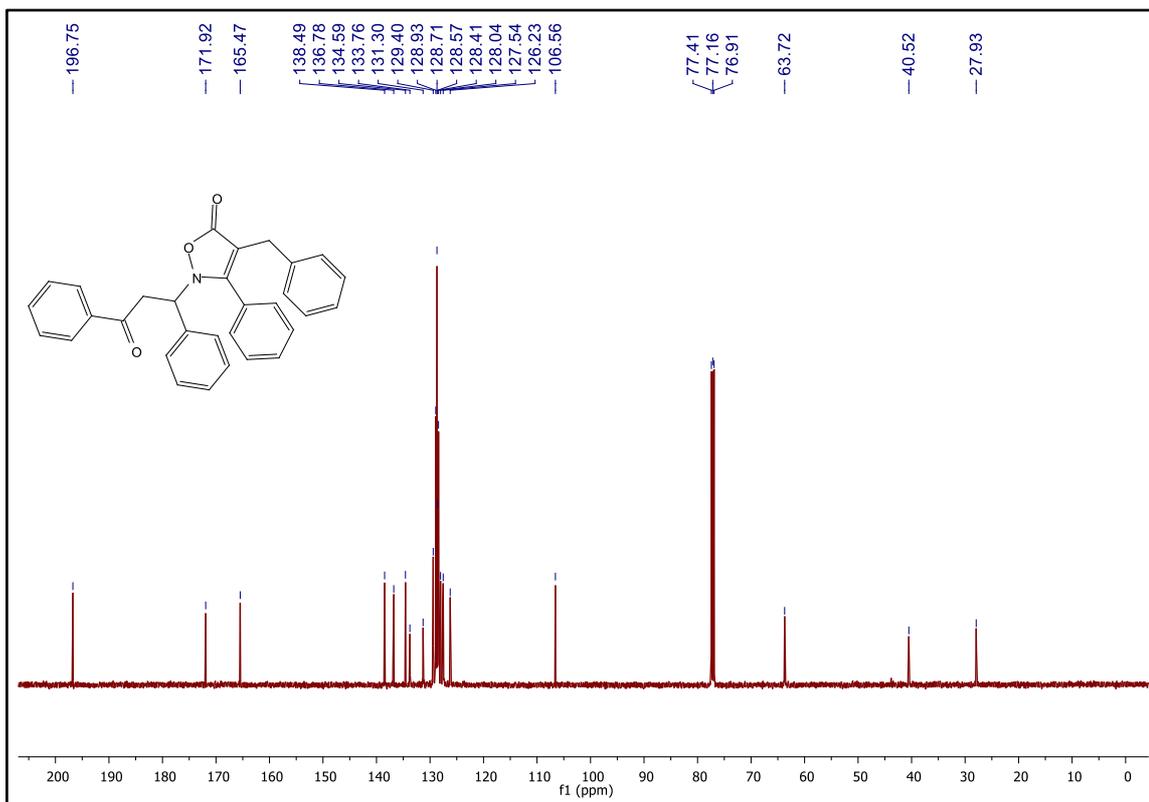
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 172 - Espectro no IV do composto **12r** (ATR)

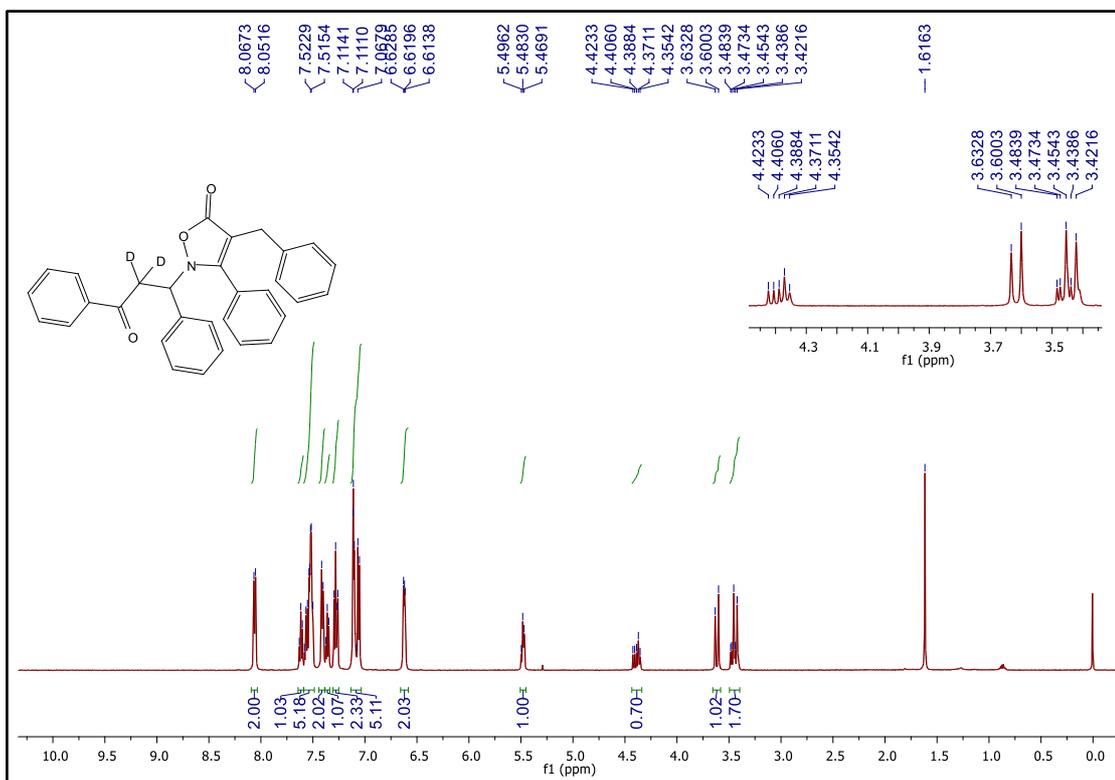
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 173 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **12r** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

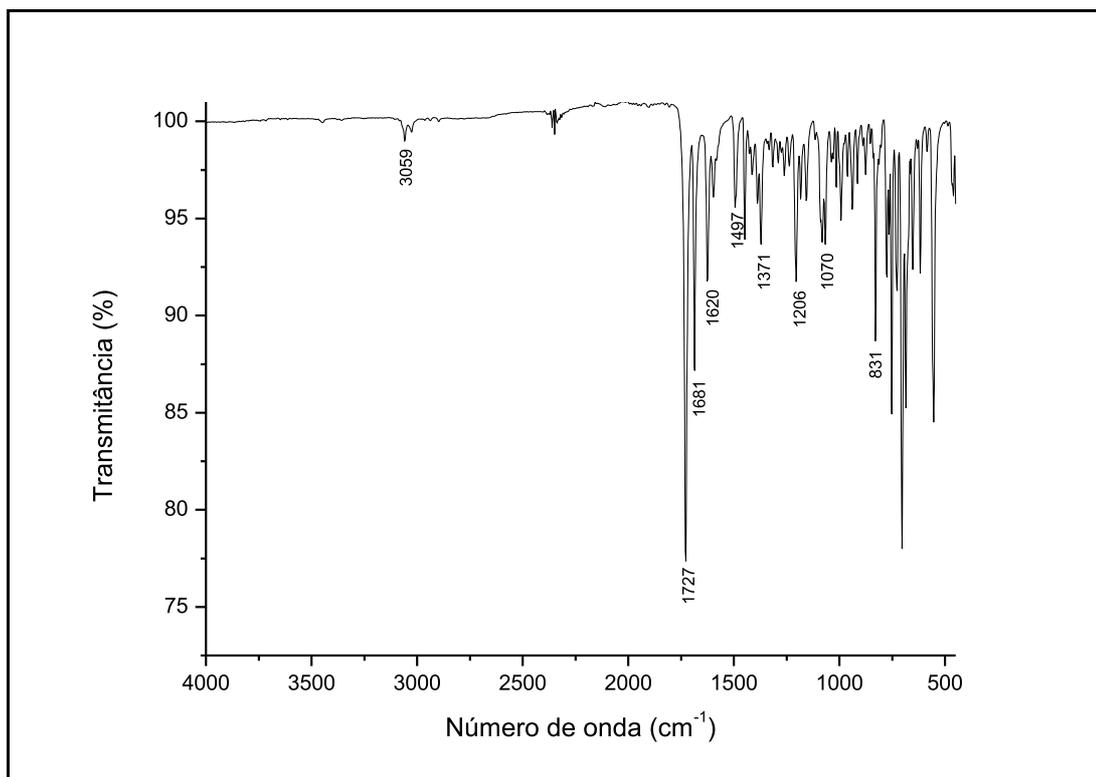
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 174 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12r** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

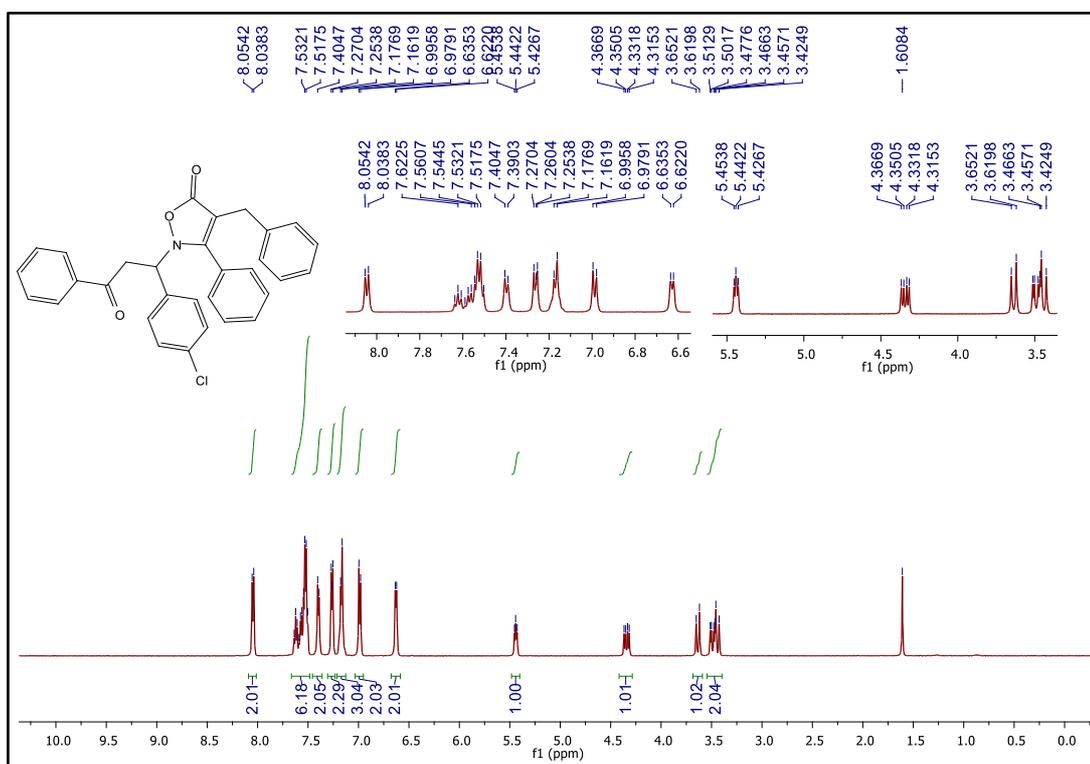
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 175 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12r** deuterado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

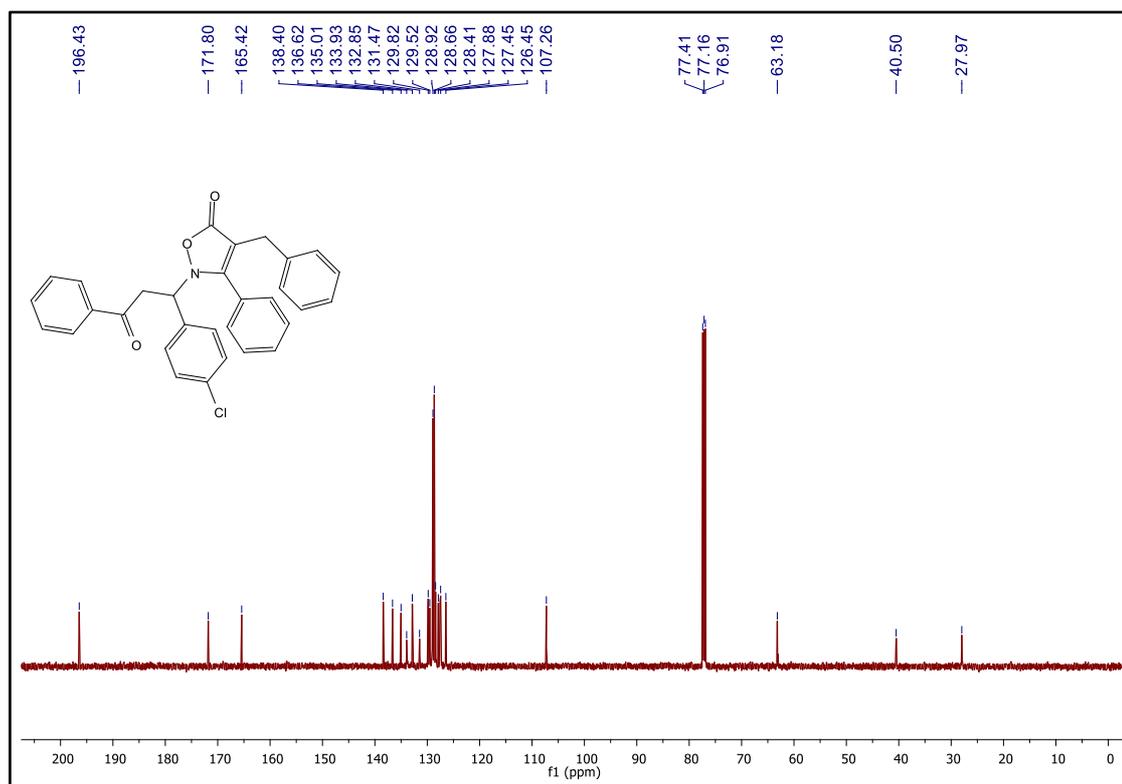
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 176 - Espectro no IV do composto **12s** (ATR)

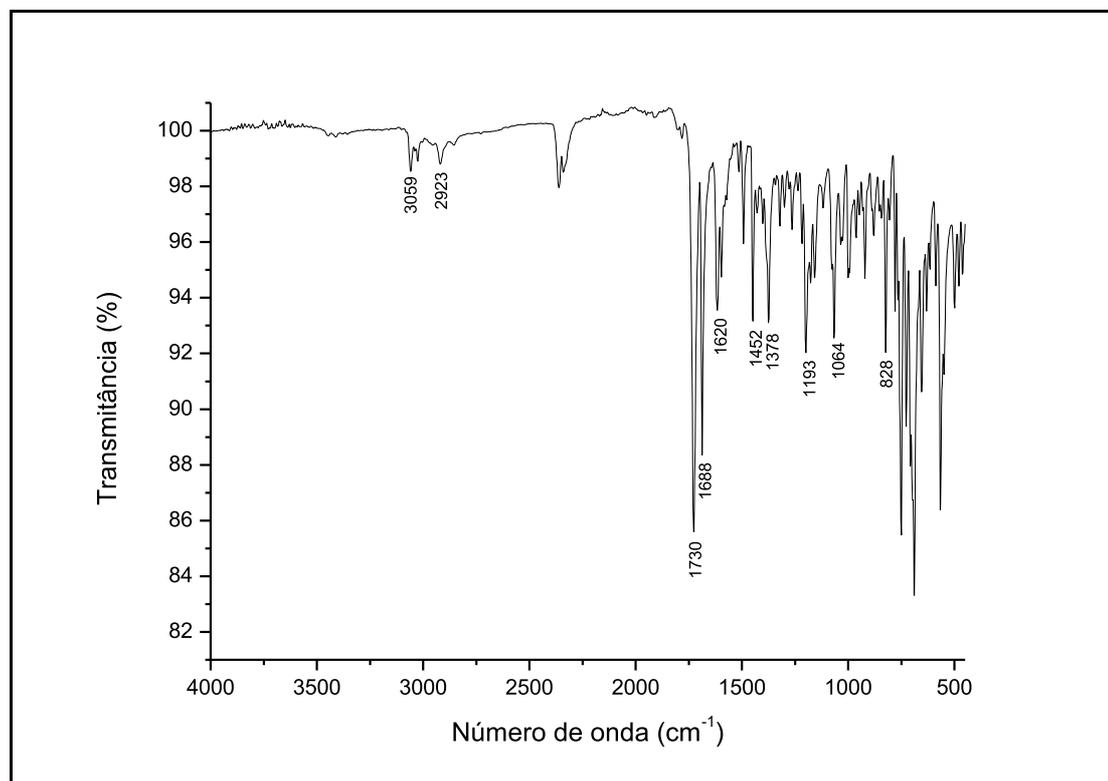
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 177 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **12s** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

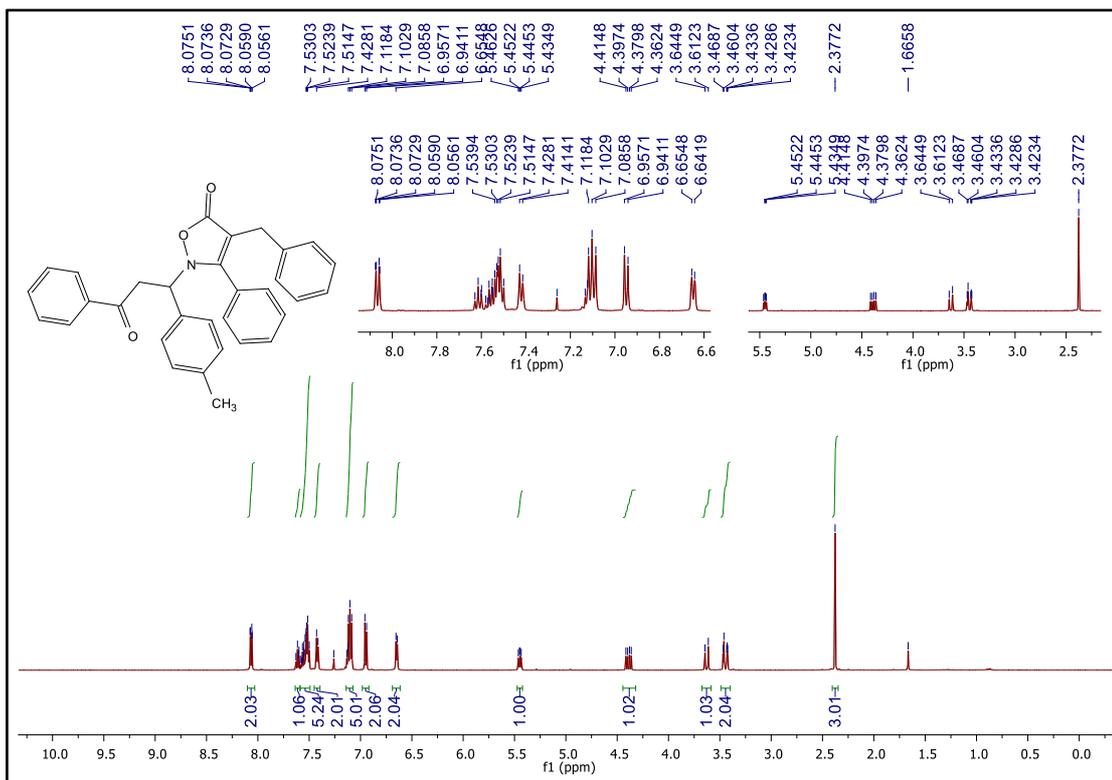
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 178 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12s** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

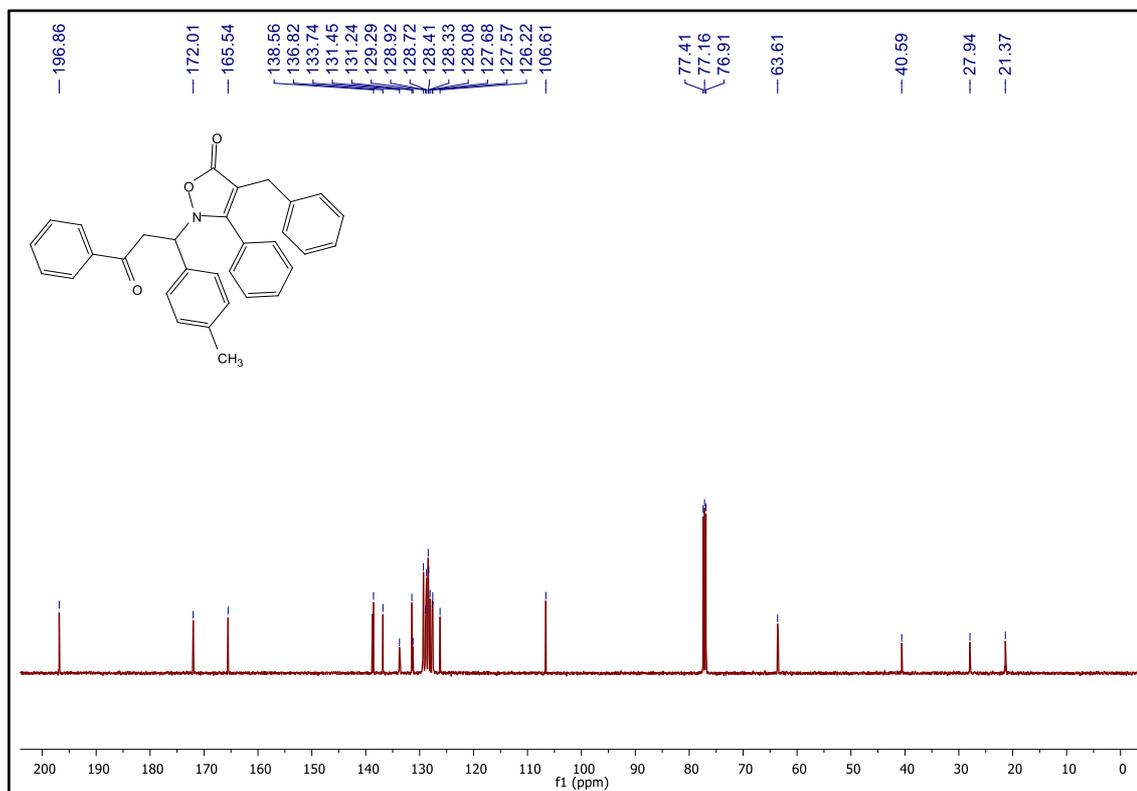
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 179 - Espectro no IV do composto **12t** (ATR)

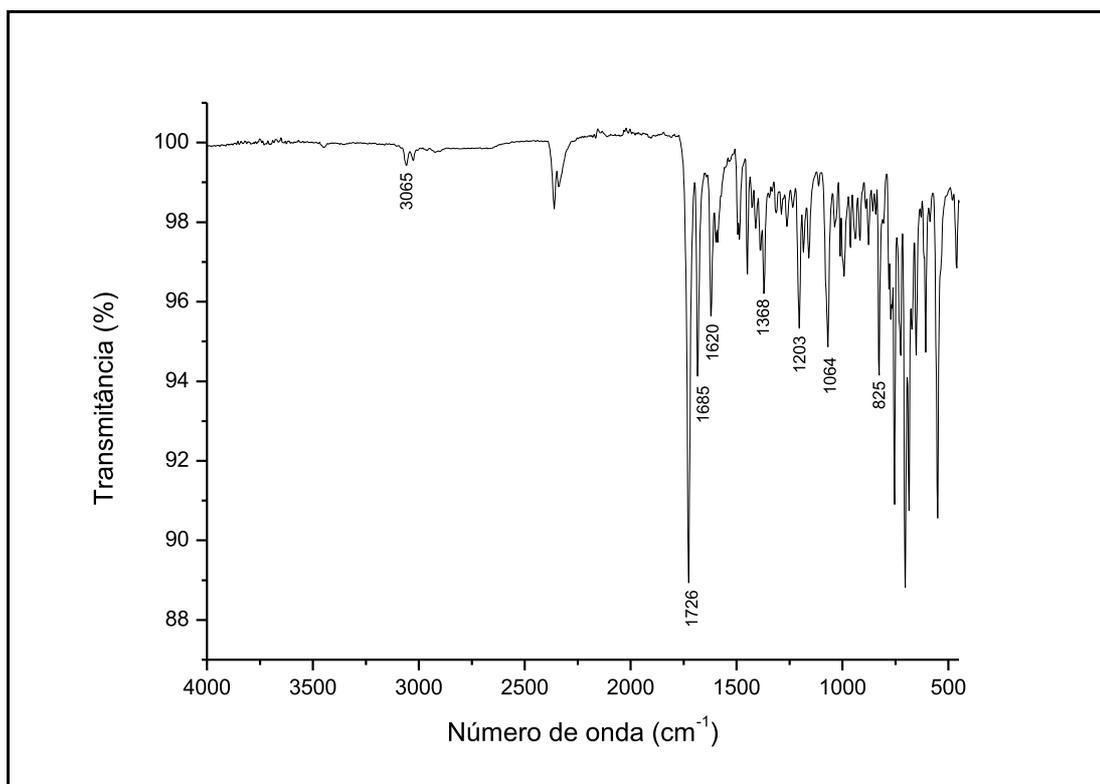
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 180 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12t** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

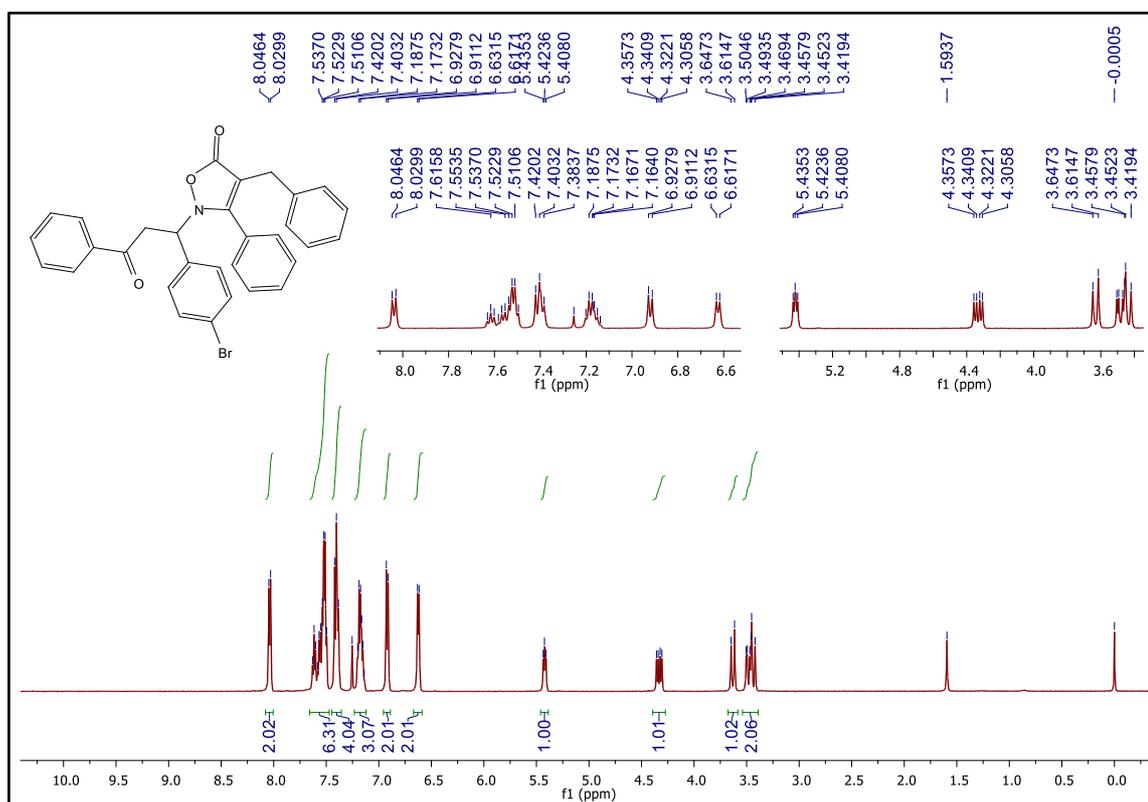
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 181 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **12t** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

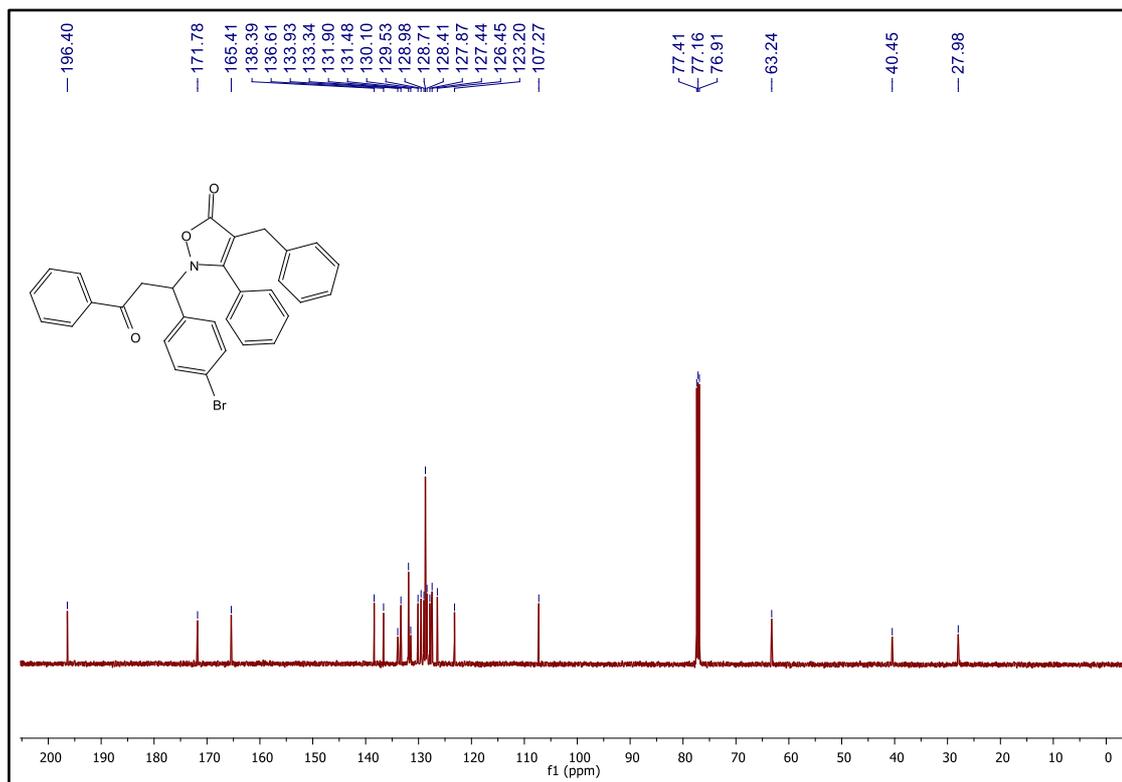
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 182 - Espectro no IV do composto **12u** (ATR)

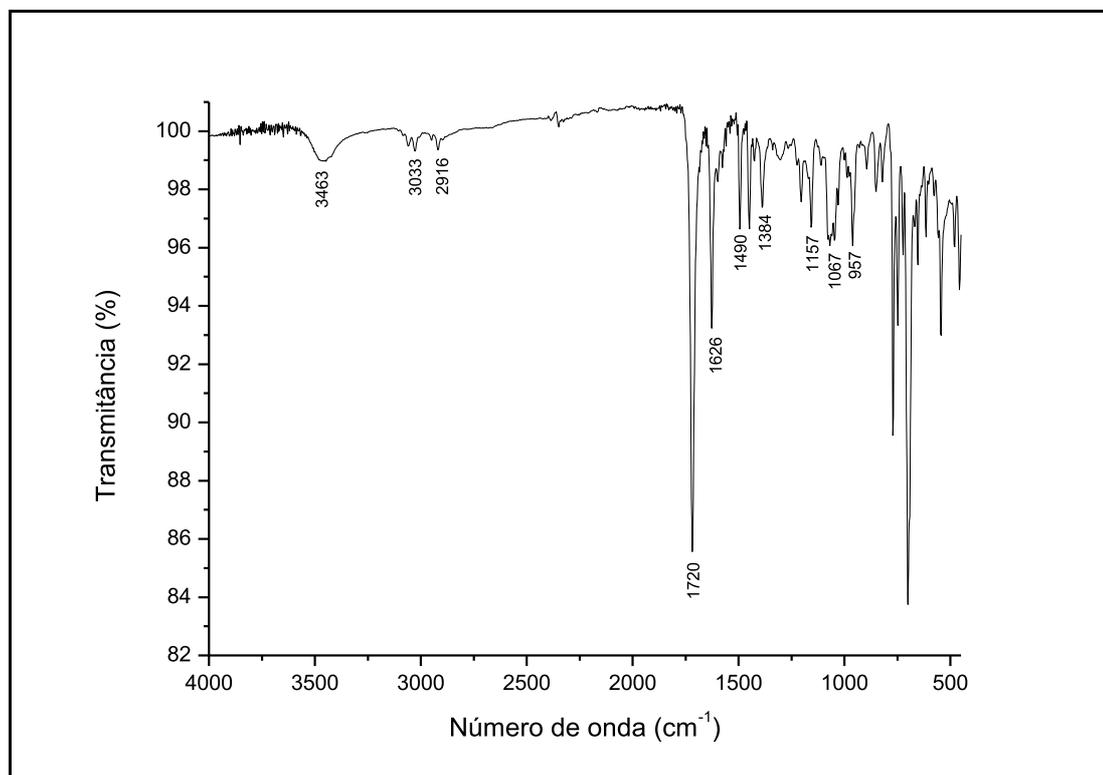
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 183 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3u** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

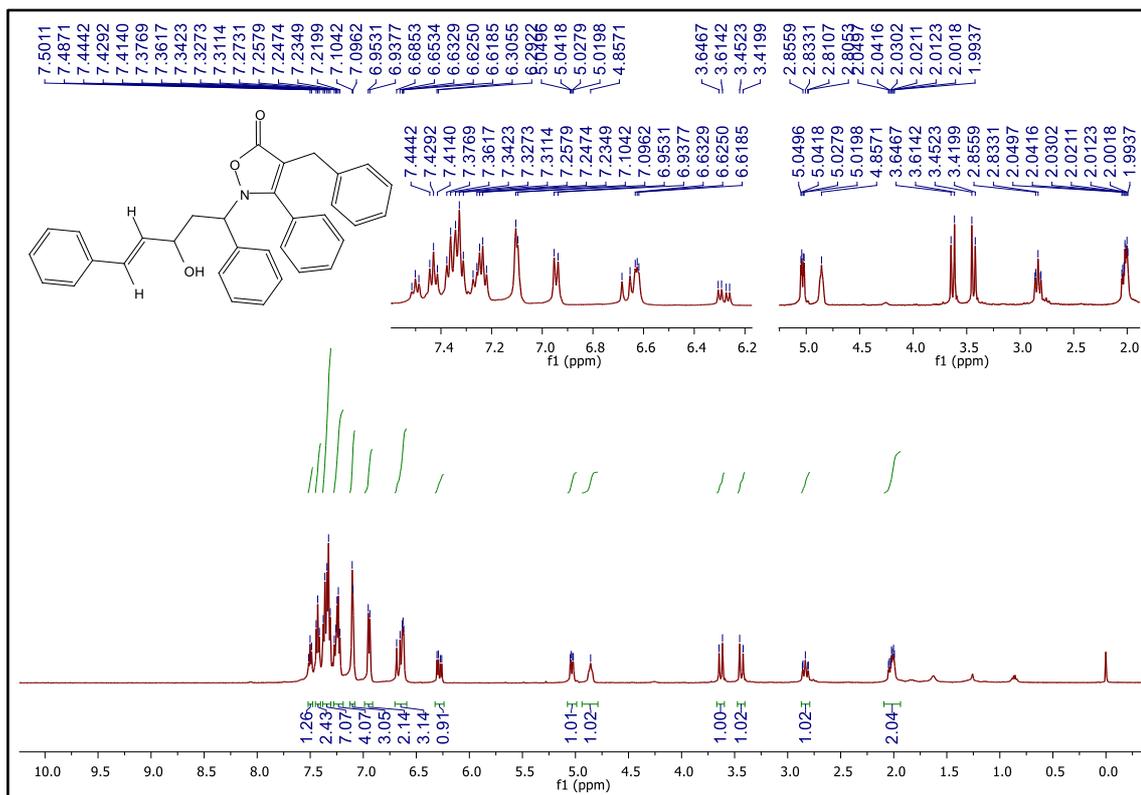
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 184 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **3u** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

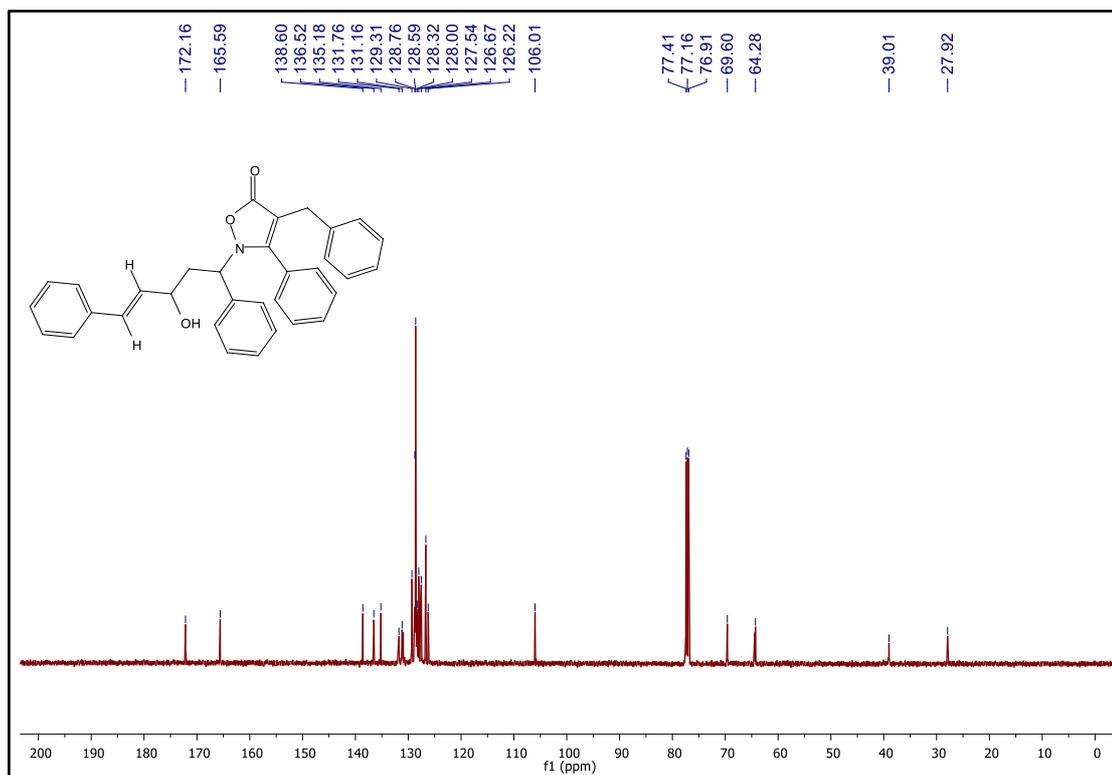
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 185 - Espectro no IV do composto **13a** (ATR)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 186 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13a** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 187 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **13a** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

## APÊNDICE B - Dados de difração

Cristais únicos de  $C_{33}H_{27}NO_3$  (CCDC 2226174) foram preparados por cristalização multissolvente usando uma mistura de diclorometano e hexano como solvente. O composto (aproximadamente 100 mg) foi transferido para um Erlenmeyer de 25 mL e adicionados 5 mL de diclorometano para que toda a amostra fosse diluída e em seguida foram adicionados 15 mL de Hexano. A mistura foi mantida à temperatura ambiente durante vários dias até aparecerem pequenos cristais brancos. Um cristal adequado foi selecionado e montado em um difratômetro SuperNova, Dual, Cu at home/near, AtlasS2. O cristal foi mantido a 291,0(5) K durante a coleta de dados. Usando Olex2 (DOLOMANOV et al., 2009), a estrutura foi resolvida com o programa de solução de estrutura SHELXT (SHELDRICK., 2015) usando Intrinsic Phasing e refinada com o pacote de refinamento SHELXL (SHELDRICK., 2015) usando minimização de mínimos quadrados.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst. A*71, 3-8.
3. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst. C*71, 3-8.

### 7.1.1 Determinação da estrutura cristalina de **MMS-MICHG1**

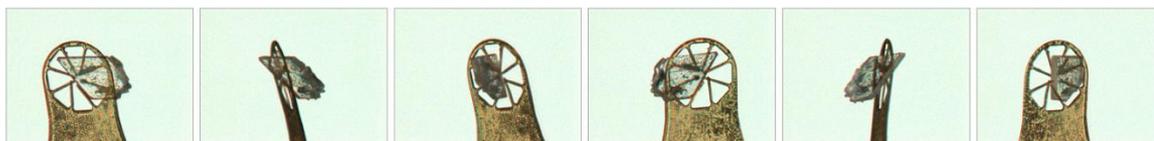
**Dados de cristal para  $C_{33}H_{27}NO_3$  ( $M = 485,55$  g/mol):** triclinico, grupo espacial P-1 (no. 2),  $a = 9,7053(4)$  Å,  $b = 9,7576(5)$  Å,  $c = 15,0112(6)$  Å,  $\alpha = 86,996(4)^\circ$ ,  $\beta = 76,122(3)^\circ$ ,  $\gamma = 70,408(4)^\circ$ ,  $V = 1299,56(11)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $T = 291,0(5)$  K,  $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 0,626$  mm<sup>-1</sup>,  $D_{\text{calc}} = 1,241$  g/cm<sup>3</sup>, 8341 reflexões medidas ( $9,626^\circ \leq 2\theta \leq 135,144^\circ$ ), 4686 único ( $R_{\text{int}} = 0,0395$ ,  $R_{\text{sigma}} = 0,0385$ ) que foram usados em todos os cálculos. O  $R_1$  final foi 0,0643 ( $I > 2\sigma(I)$ ) e  $wR_2$  foi 0,2092 (todos os dados).

### 7.1.2 Descrição do modelo de refinamento

Número de restrições - 0, número de restrições - desconhecido.



Difratômetro	SuperNova, Dual, Cu at
Fonte de radiação	home/near, AtlasS2 Cu
Coleção de dados	$K\alpha(\lambda=1.54184\text{Å})$
Notas de Coleção	CrysAlisPro 1.171.42.63a (Rigaku OD, 2022)



#### Dados de cristal e refinamento de estrutura para MMS-MICHG1

Código de identificação	MMS-MICHG1
Fórmula empírica	$C_{33}H_{27}NO_3$
Fração de fórmula química	$C_{33}H_{27}NO_3, 2(H_2O)$
Massa molecular	485,55
Temperatura/K	291,0(5)
Sistema cristalino	triclinico
Grupo espacial	P-1
$a/\text{Å}$	9,7053(4)
$b/\text{Å}$	9,7576(5)
$c/\text{Å}$	15,0112(6)
$\alpha/^\circ$	86,996(4)
$\beta/^\circ$	76,122(3)
$\gamma/^\circ$	70,408(4)
Volume/ $\text{Å}^3$	1299,56(11)
Z	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{mm}^3$	1,241
$\mu/\text{mm}^{-1}$	0,626
F(000)	512,0
Tamanho do cristal / $\text{mm}^3$	0,503×0,331×0,076

Faixa 2 $\theta$ para coleta de dados	9,626 to 135,144°
Intervalos de índice	-9 $\leq$ h $\leq$ 11, -11 $\leq$ k $\leq$ 11, -10 $\leq$ l $\leq$ 17
Reflexões coletadas	8341
Reflexões independentes	4686[R(int) = 0,0395]
Dados/restrições/parâmetros	4686/0/334
Qualidade de ajuste em F <sup>2</sup>	1,079
Índices R finais [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0643, wR2 = 0,1991
Índices R finais [todos os dados]	R1 = 0,0723, wR2 = 0,2092
Maior diferença. pico/buraco / e Å <sup>-3</sup>	0,23/-0,33

#### COMPRIMENTOS DE LIGAÇÃO PARA MMS-MICHG1

Átomo	Átomo	Comprimento/Å	Átomo	Átomo	Comprimento/Å
O2	N1	1,427(2)	C25	C26	1,476(3)
O2	C1	1,382(2)	C7	C9	1,380(4)
O3	C1	1,206(2)	C6	C8	1,381(3)
O1	C25	1,216(3)	C19	C21	1,387(3)
N1	C3	1,402(2)	C26	C27	1,327(3)
N1	C17	1,494(2)	C27	C28	1,459(3)
C3	C2	1,358(3)	C20	C22	1,390(4)
C3	C4	1,467(3)	C12	C14	1,370(4)
C2	C10	1,495(3)	C28	C30	1,375(4)
C2	C1	1,438(3)	C28	C29	1,392(4)
C4	C5	1,402(3)	C13	C15	1,375(4)
C4	C6	1,391(3)	C9	C8	1,384(4)
C18	C17	1,517(3)	C21	C23	1,364(5)
C18	C19	1,391(3)	C22	C23	1,375(5)
C18	C20	1,383(3)	C14	C16	1,371(5)
C10	C11	1,513(3)	C30	C32	1,373(4)
C17	C24	1,525(3)	C15	C16	1,369(5)
C5	C7	1,380(3)	C29	C31	1,378(5)
C11	C12	1,384(3)	C32	C33	1,373(5)