

SÍNTESE DE 2-FENILOXAZOL-5-CARBALDEÍDO PROMOVIDA POR LUZ VISÍVEL PARTINDO DE *N*-PROPARGILAMIDA E ÁCIDO BENZENOSSELENÍNICO

CAROLINE SIGNORINI GOMES¹; LAURA ABENANTE²; FILIPE PENTEADO³;
EDER JOÃO LENARDÃO⁴

¹Universidade Federal de Pelotas– carosigomes@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas– laura.abenante2018@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas– penteado.filipe@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas– elenardao@uol.com.br

1. INTRODUÇÃO

O núcleo oxazol, além de ser conhecido por sua ampla aplicabilidade sintética como por exemplo na formação de polímeros e na construção de novas moléculas,¹ também faz parte de importantes classes de compostos que possuem diversas atividades biológicas, como atividade antitubercular,² antifúngica,³ antiviral e anticâncer.⁴

Por outro lado, a fotocatálise mostrou-se como uma ferramenta sintética simples e poderosa para a construção de compostos orgânicos utilizando fotocatalisadores à base de rutênio e irídio.⁵ Recentemente, fotocatalisadores à base de corantes surgiram como uma alternativa economicamente viável para promover transformações mediadas por luz visível, envolvendo processos de formação de radicais através da transferência de um único elétron (*Single Electron Transfer* – SET).⁶

Os ácidos benzenosselenínicos são conhecidos na literatura por atuar como catalisadores em reações químicas, como por exemplo na oxidação de álcoois e fenóis, na ciclização de ácidos carboxílicos insaturados e na halogenação de benzenos.⁷ Recentemente, o nosso grupo de pesquisa utilizou ácidos arilselenínicos como eletrófilos na preparação de selanilanilinas e 3-selanilindóis.⁸ Além disso, o ácido pode ser obtido comercialmente, é estável e também pode ser facilmente preparado a partir de seu respectivo disseleneto com a adição de H₂O₂ sob condições de reação moderadas, sem a necessidade de posterior purificação.⁹

Um dos métodos utilizados para alcançar oxazóis substituídos é a partir da ciclização de *N*-propargilamidas. Para a síntese de oxazol carbaldeído, Zhao e colaboradores usaram *N*-propargilamida utilizando catálise de disseleneto de difenila, Selectfluor como oxidante, 1 equivalente de água, durante 12 horas a temperatura ambiente.¹⁰ Mais recentemente, Liu e colaboradores acessaram oxazol acetal a partir de *N*-propargilamida e álcool, sob luz visível LED azul, catalisada por disseleneto de difenila e Selectfluor como oxidante, durante 6 horas de reação a temperatura ambiente.¹¹ Porém, ambas as metodologias descritas possuem algumas limitações, como longo tempo reacional, além do uso de Selectfluor como oxidante, um composto disponível comercialmente e de alto custo.

Baseado no que foi exposto, e tendo em vista as limitações dos métodos presentes na literatura para acessar oxazóis substituídos a partir de *N*-propargilamidas, o objetivo desse trabalho era elaborar uma síntese de 2-fenil-5-((fenilselanil)metil)oxazol utilizando *N*-propargilamida e ácido benzenosselenínico através da fotocatálise, uma ferramenta alternativa ao uso de aquecimento convencional.

2. METODOLOGIA

Para síntese de 2-feniloxazol-5-carbaldeído **3**, foram adicionados em um tubo de ensaio a *N*-propargilamida **1** (0,2 mmol), o ácido benzenosselenínico **2** (0,3 mmol), eosina Y (5 mol%) e CH₃CN (1 mL) como solvente. A solução foi mantida sob agitação e sob irradiação de luz branca (LED branco 50 W). A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada e após o tempo reacional de 1 h foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a água residual foi removida com Mg₂SO₄ anidro, sendo a solução posteriormente filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Por fim, o produto desejado **3** foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10) como fase móvel.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

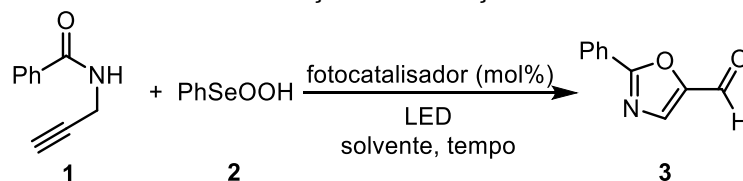
O objetivo desse trabalho era sintetizar 2-fenil-5-((fenilselanil)metil)oxazol utilizando *N*-propargilamida e ácido benzenosselenínico em uma reação fotocatalise. Após a purificação do produto, foram realizadas análises de caracterização, como RMN (Ressonância Magnética Nuclear) e CG-EM (Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas). De acordo com os resultados das análises, o produto formado não era o 2-fenil-5-((fenilselanil)metil)oxazol, mas foi formado o 2-feniloxazol-5-carbaldeído. Sendo assim, o foco desse trabalho se tornou desenvolver uma síntese para o produto descoberto 2-feniloxazol-5-carbaldeído.

A fim de obter a melhor condição reacional para a síntese do produto **3**, foi realizado um estudo de otimização da reação (Tabela 1). Primeiro foi avaliada a estequiometria da reação, e foi observado que não houve diferença ao utilizar 1 ou 2 equivalentes do reagente **2** (Tabela 1, entradas 1 e 2). Ao realizar uma mistura com os solventes H₂O/CH₃CN na proporção 1:1, variando ainda a estequiometria da reação (Tabela 1, entradas 3 e 4), o rendimento não melhorou, enquanto na proporção 1:1 a eficiência da reação diminuiu para 38%. Quando a quantidade do fotocatalisador eosina Y foi aumentada para 10 mol% o rendimento diminuiu para 45%, e com 15 mol% o rendimento foi de 61% (Tabela 1, entradas 5 e 6). Ao utilizar uma quantidade catalítica de ácido benzenosselenínico e com a adição de 2 equivalentes de H₂O₂, a reação não aconteceu (Tabela 1, entrada 7). Ao manter a reação sob atmosfera de N₂, o produto foi obtido com apenas 51% de rendimento (Tabela 1, entrada 8). Quando utilizado o ácido benzenosselenínico em excesso e variando novamente a quantidade de fotocatalisador (Tabela 1, entradas 9 e 10), não houve melhora no rendimento reacional. Ao variar diferentes comprimentos de onda na região do visível, a luz branca se demonstrou mais eficiente que as outras, obtendo-se o produto com 70% de rendimento (Tabela 1, entradas 11 e 12). Sendo assim, sob LED branco foi variada a estequiometria da reação utilizando 5 mol% de eosina Y, e o rendimento de 77% foi alcançado (Tabela 1, entradas 13-15). Ao variar o tempo reacional, o rendimento aumentou para 79% com 1 hora de reação (Tabela 1, entradas 16-19). Diferentes solventes foram testados, entretanto nenhum deles deu melhores resultados do obtido com CH₃CN (Tabela 1, entradas 20-23). Também, diferentes fotocatalisadores foram testados (Tabela 1, entradas 24-27), e ao utilizar o azul de metileno (Tabela 1, entradas 25) o produto foi obtido em 82% de rendimento, mas devido ao seu alto custo e à purificação do produto ser mais difícil, a eosina Y foi escolhida como o melhor fotocatalisador para essa reação. Por fim, ao realizar a reação na ausência do fotocatalisador, a reação não aconteceu (Tabela 1, entrada 28).

Contudo, a melhor condição reacional estabelecida se encontra descrita na entrada 16, utilizando na proporção 1:1,5 os substratos **1** e **2**, 5 mol% de eosina Y

como fotocatalisador, irradiação de LED branco, CH₃CN como solvente, durante 1 hora de reação, formando o produto desejado em 79% de rendimento.

Tabela 1: Otimização das condições reacionais



#	1 (equiv.)	2 (equiv.)	Fotocat. (mol%)	LED	Solvente (mL)	t (h)	3 (%) ³
1	1	2	EY (5)	azul	CH ₃ CN	2	58
2	1	1	EY (5)	azul	CH ₃ CN	2	60
3	1	2	EY (5)	azul	H ₂ O/CH ₃ CN (1:2)	2	65
4	1	1	EY (5)	azul	H ₂ O/CH ₃ CN (1:2)	2	38
5	1	1	EY (10)	azul	CH ₃ CN	2	45
6	1	1	EY (15)	azul	CH ₃ CN	2	61
7 ¹	1	10 mol%	EY (15)	azul	CH ₃ CN	2	n.r.
8 ²	1	1	EY (15)	azul	CH ₃ CN	2	51
9	1	2	EY (10)	azul	CH ₃ CN	2	50
10	1	2	Eosina Y (15)	azul	CH ₃ CN	2	60
11	1	2	Eosina Y (15)	verde	CH ₃ CN	2	58
12	1	2	Eosina Y (15)	branca	CH ₃ CN	2	70
13	1	2	Eosina Y (5)	branca	CH ₃ CN	2	70
14	1	1,5	Eosina Y (5)	branca	CH ₃ CN	2	77
15	1	1	Eosina Y (5)	branca	CH ₃ CN	2	52
16	1	1,5	Eosina Y (5)	branca	CH₃CN	1	79
17	1	1,5	Eosina Y (5)	branca	CH ₃ CN	0,5	64
18	1	1,5	Eosina Y (5)	branca	CH ₃ CN	4	39
19	1	1,5	Eosina Y (5)	branca	CH ₃ CN	6	59
20	1	1,5	Eosina Y (5)	branca	THF	1	30
21	1	1,5	Eosina Y (5)	branca	DMSO	1	50
22	1	1,5	Eosina Y (5)	branca	EtOH	1	traços
23	1	1,5	Eosina Y (5)	branca	AcOEt	1	traços
24	1	1,5	Rodamina B (5)	branca	CH ₃ CN	1	75
25	1	1,5	Azul de Metileno (5)	branca	CH ₃ CN	1	82
26	1	1,5	Rose Bengal (5)	branca	CH ₃ CN	1	43
27	1	1,5	Azul Comassie (5)	branca	CH ₃ CN	1	71
28	1	2	não	branca	CH ₃ CN	2	n.r.

¹ Adição de 2 equiv. de H₂O₂. ² Sob atmosfera de N₂. ³ Produto isolado por cromatografia em coluna. n.r. = não reagiu.

4. CONCLUSÕES

Portanto, foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de 2-feniloxazol-5-carbaldeído, utilizando LED branco, e eosina Y como fotocatalisador, um corante barato e de fácil acesso. Além disso, o ácido benenoselenínico, um composto estável, comercial, de fácil preparo e manuseio, foi utilizado como agente oxidante.

Esse trabalho segue em andamento e como perspectivas serão realizados estudos reacionais a fim de determinar a generalidade do método e as suas limitações, como por exemplo variar o substrato *N*-propargilamida **1** com diferentes substituintes, além de esclarecer o mecanismo da reação e também fazer a reação em maior escala (*scale-up*).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. a) FISK, J. S. *et al.* The diverse chemistry of oxazol-5-(4H)-ones, **Chemical Society Reviews**. v. 36, p. 1432-1440, 2007; b) HAM, N. K. *et al.* Acylation of oxazoles by the copper-mediated reaction of oxazol-2-ylzinc chloride derivatives.

- Tetrahedron Letters.** v. 36, p. 9453-9456, 1995; c) ARSLAN, A. *et al.* Novel poly(2-(6-(5-oxo-4-(thiophen-2-ylmethylene)-4,5-dihydrooxazol-2-yl)naphthalen-2-yl)-4-(thiophen-2-ylmethylene)oxazol-5(4H)-one): Synthesis, electrochemical polymerization and characterization of its super capacitive properties. **Synthetic Metals.** v. 257, p. 116166, 2019; d) HÜR, E. *et al.* Synthesis and electrochemical polymerization of a novel 2-(thiophen-2-yl)-4-(thiophen-2-ylmethylene)oxazol-5(4H)-one monomer for supercapacitor applications. **Reactive and Functional Polymers.** v. 99, p. 35-41, 2016.
2. YOGITA, K. *et al.* Synthesis and antimycobacterial screening of new thiazolyl-oxazole derivatives, **European Journal of Medicinal Chemistry.** v. 132, p. 333-340, 2017.
 3. RYU, CK. *et al.* Synthesis and antifungal activity of benzo[d]oxazole-4,7-diones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.** v. 19, p. 5924-5926, 2009.
 4. ZHANG, HZ. *et al.* Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry.** v. 144, p. 444-492, 2018.
 5. PRIER, C. K. *et al.* Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis **Chemical Reviews.** v. 113, p. 5322-5363, 2013.
 6. ROMERO, N. A. *et al.* Organic Photoredox Catalysis. **Chemical Reviews.** v. 116, p. 10075-10166, 2016.
 7. Back e-EROS. **Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis.** 2007.
 8. ABENANTE, L. *et al.* Arylseleninic Acid as a Green, Bench-Stable Selenylating Agent: Synthesis of Selanylanilines and 3-Selanylindole. **Organic & Biomolecular Chemistry.** v. 18, p. 5210-5217, 2020.
 9. SYPER, L.; L. MLOCHOWSKI, J. **Synthesis** 1984, 747.
 10. LIAO, L. *et al.* Selenium- π -Acid Catalyzed Oxidative Functionalization of Alkynes: Facile Access to Ynones and Multisubstituted Oxazoles. **ACS Catalysis.** v. 8, p. 6745-6750, 2018.
 11. WANG, X. Y. *et al.* Preparation of Oxazole Acetals from *N*-Propargylamides Enabled by Visible-Light-Promoted Selenium- π -Acid Catalysis. **ChemPhotoChem.** v. 5, p. 240-244, 2021.