

SÍNTESE FOTOCATALÍTICA MEDIADA POR LUZ VISÍVEL DE OXAZÓIS-5-CARBALDEÍDOS 2-SUBSTITUÍDOS PROMOVIDA POR ÁCIDO BENZENOSSELENÍNICO

GABRIELA TRISCH DE QUADROS;¹ LAURA ABENANTE;² EDER JOÃO LENARDÃO³

¹Universidade Federal de Pelotas – gabrielatrischdequadros@gmail.com

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

³Universidade Federal de Pelotas – lenardao@ufpel.edu.br

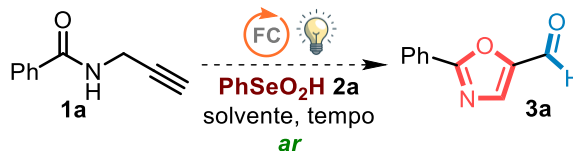
1. INTRODUÇÃO

O núcleo oxazol é um heterociclo aromático que contém em sua estrutura um átomo de oxigênio e um átomo de nitrogênio, nas posições 1 e 3, respectivamente. Ele possui uma 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 antituberculosa,² antifúngica,³ antiviral e anticâncer.⁴

Além disso, destacam-se dois exemplos de anti-inflamatórios não esteroidais comercializados: Oxaprozina,⁵ um potente inibidor da COX-2 e Ditazol, um inibidor da agregação plaquetária.⁶

Nos últimos anos, a ciclização de *N*-propargilamidas **1** tem-se estabelecido como uma abordagem eficaz para acessar anéis oxazóis, sob diversas condições.⁷ Por outro lado, poucas tecnologias sintéticas para a construção de oxazóis funcionalizados com aldeído e cetona foram descritos recentemente e, então, exemplos notáveis podem ser destacados. Em 2015, Jiao, Shi e colaboradores⁸ relataram o uso do sistema catalítico duplo Au/Fe na anelação oxidativa de *N*-propargilamidas **1**, para acessar oxazol-5-carbaldeídos 2-substituídos **3**. Os autores utilizaram um oxidante forte como TBHP e um balão de O₂. Liu e colaboradores⁹ utilizaram Selectfluor® em quantidade catalítica na presença de álcool sob irradiação de luz visível (LED azul) para preparar oxazol-5-acetais 2-substituídos **3**. Alternativamente, Song e colaboradores¹⁰ prepararam oxazol-5-cetonas 2-substituídas **3**, através da ciclização catalisada por Au de *N*-propargilamidas internas **1**, na presença de 4-MeO-TEMPO e 3 equiv. de ^tBuONO como oxidante, sob atmosfera de N₂ e uma temperatura de 90 °C.

Visto a necessidade de uma metodologia mais verde para acessar o núcleo oxazol, o objetivo deste trabalho foi a aplicação de ácido benzenosselenínico **2a**, sob condições fotocatalíticas e irradiação de luz visível para a ciclização de *N*-propargilamidas **1a** e obtenção de oxazóis-5-carbaldeídos 2-substituídos **3a** (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

A fim de obter a melhor condição reacional para a síntese do produto **3a**, foi realizado um estudo de otimização da reação. Primeiro, adicionou-se em um tubo de ensaio a *N*-(propargil)benzamida **1a** (0,3 mmol), ácido benzenosselenínico (PhSeO₂H) **2a** (1 equiv), 5 mol% de eosina Y como fotocatalisador e 1,0 mL de MeCN como solvente, sob irradiação de LED branco (50 W) por 2 horas e sob atmosfera aberta, e obteve-se o produto **3a** em 52% de rendimento (entrada 1). Em

seguida, a quantidade de PhSeO₂H **2a** foi aumentada para 1,5 e 2,0 equiv, proporcionando o produto **3a** com rendimento de 77% e 70%, respectivamente (entradas 2 e 3). O tempo de reação também foi investigado, e a reação foi conduzida por 4 e 1 hora. Nestas condições, o produto **3a** foi obtido com rendimento de 39% e 79%, respectivamente (entradas 4 e 5). Diferentes solventes foram testados como THF, DMSO, EtOH e AcOEt, porém, não foram observadas melhorias significativas em relação ao MeCN (entradas 6-9). Além disso, outros fotocatalisadores foram investigados, e a eficiência da EY não foi superada (entradas 10-13). Por fim, na ausência de EY, mesmo após 2 horas de reação, não foi observada a formação do produto **3a** (entrada 14).

Sendo assim, a melhor condição reacional foi encontrada na entrada 5, utilizando 0,3 mmol **1a**, 1,5 equiv de **2a**, 5 mol% de eosina Y, MeCN como solvente, sob irradiação de luz branca emitida pelo LED por 1 hora.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a melhor condição de reação otimizada, realizou-se um estudo do escopo da reação, avaliando várias *N*-(propargil)benzamidas **1a-l**, previamente sintetizadas (Tabela 1). Inicialmente, *N*-(propargil)benzamidas **1b-f** substituídas com halogênio foram empregadas como substrato, obtendo-se os 2-fenil-oxazóis-5-carbaldeídos **3b-f**. As *N*-(propargil)benzamidas **1b** e **1c** contendo cloro, nas posições *para* e *orto*, apresentaram um desempenho muito bom, dando aos produtos **3b** e **3c** com rendimentos de 85% e 90%, respectivamente. Uma notável diminuição na reatividade foi observada quando as *N*-(propargil)benzamidas **1d** e **1e** *para* e *orto*-bromo foram empregadas como substratos, obtendo os produtos **3d** e **3e** em 40 e 45% de rendimento, respectivamente. Surpreendentemente, a *orto*-iodo *N*-(propargil)benzamida **1f** reagiu dando o produto **3f** com 77% de rendimento (Tabela 1).

Em seguida, avaliou-se também o comportamento da reação na presença de grupos fortemente retiradores de elétrons, empregando-se *N*-(propargil)benzamidas **1g** e **1h** substituídas com grupo NO₂ nas posições *para* e *orto*. Satisfatoriamente, o produto **3g** e **3h** foram obtidos com 84% e 50% de rendimento. A presença de um grupo fortemente doador de elétrons, foi avaliada, realizando a reação com a *N*-(propargil)benzamida **1i**, 3,4-dimetoxi, obtendo-se 75% do produto **3i**. Adicionalmente, a *N*-(propargil)benzamida **1j**, substituída com um grupo metóxi e um bromo foi testada e o respectivo produto **3j** foi obtido com 76% de rendimento. O derivado heteroarílico *N*-(propargil)furan-2-carboxamida **1k** foi utilizado, proporcionando 2-(furanil)oxazol-5-carbaldeído **3k** com 60% de rendimento. Finalmente, o *N*-(prop-2-in-1-il)nicotinamida **1l** foi investigado, e o 2-(piridin-3-il)oxazol-5-carbaldeído **3l** correspondente foi alcançado após 2 horas de reação com 30% de rendimento (Tabela 1).

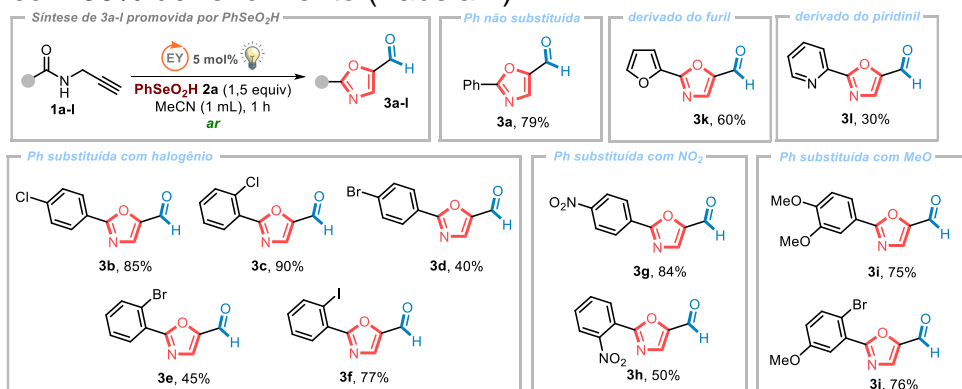
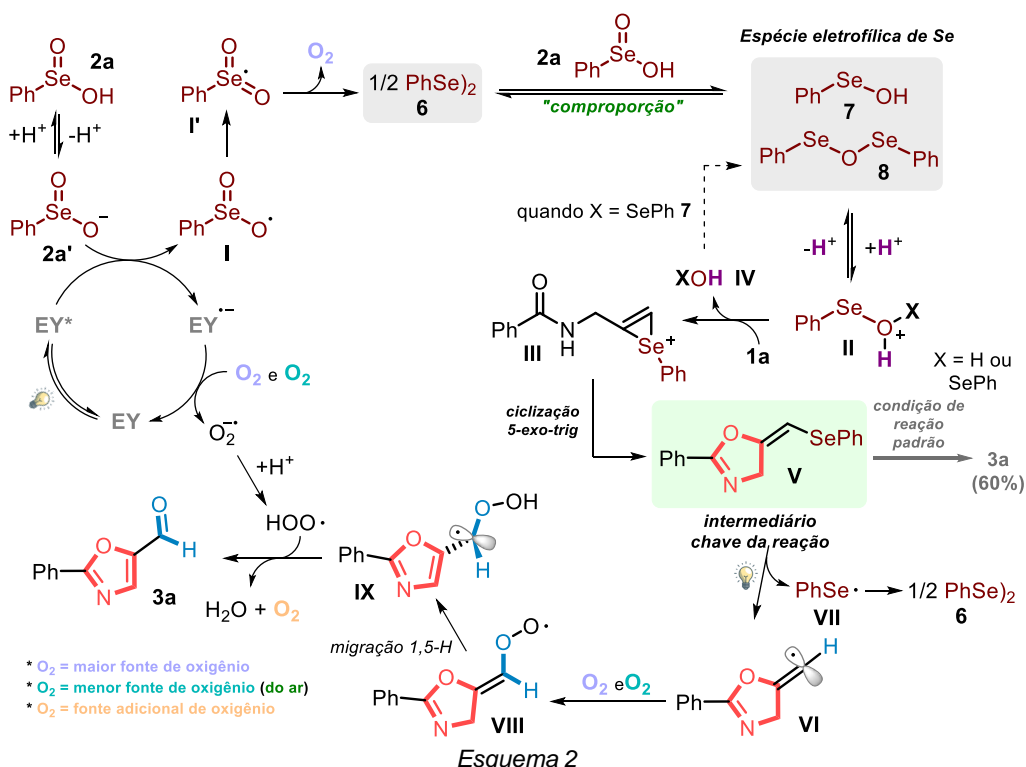


Tabela 1

Sugeriu-se um mecanismo de reação plausível, descrevendo a transformação da *N*-(propargil)benzamida **1a** em 2-feniloxazol-5-carbaldeído **3a** (Esquema 2). Inicialmente, na presença de irradiação de luz visível, EY é excitada para EY*, que pode facilmente sofrer uma redução na presença de benzeneseleninato **2a'**, formado pela desprotonação de **2a**. Este evento produz a espécie reduzida EY^{•-} e o radical *O*-centrado intermediário **I**, que é rapidamente convertido no radical *Se*-centrado intermediário **I'**. Neste ponto, ocorre uma decomposição do radical **I'**, liberando O₂ e fornecendo PhSe)₂ **6**. O processo de comproporção entre PhSe)₂ **6** e PhSeO₂H **2a** desencadeia a principal via de reação, liberando inicialmente as espécies eletrofílicas à base de Se, PhSeOH **7** e PhSeOSePh **8**, que após a protonação, são ambas convertidas nas espécies reativas **II**. Neste ponto, na presença dos intermediários eletrofílicos **II**, a *N*-(propargil)benzamida **1a** é facilmente convertida no intermediário **III**, liberando um equivalente da espécie **IV**, que quando derivada de PhSeOSePh **8**, libera para o meio reacional um equiv. de PhSeOH **7**, que pode reiniciar o processo. Assim, a partir da formação do intermediário **III**, ocorre uma ciclização 5-*exo*-trig, dando o seleneto de vinila **V**, o intermediário chave da reação. Uma vez formado, o intermediário **V** sofre uma clivagem homolítica mediada por luz visível da ligação Csp²-Se, dando o radical vinil intermediário **VI**, e liberando a espécie de radical *Se*-centrado **VII**. O intermediário **VI** é então oxidado, na presença de O₂, no radical **VIII**, que através de um processo de migração 1,5-H, é convertido no radical intermediário **IX**. Finalmente, a espécie radical hidroperoxila (HOO[•]), gerada durante a reação, oxida o intermediário **IX**, produzindo o produto **3a**, H₂O e O₂.



4. CONCLUSÕES

Portanto, foi desenvolvida uma metodologia mais verde, sob condições brandas, para a síntese de 2-feniloxazol-5-carbaldeído, utilizando LED branco, eosina Y como fotocatalisador, um corante barato e de fácil acesso, e também o ácido benenoselenínico, um composto estável e de fácil preparo.

Foram sintetizados 12 exemplos, com rendimentos entre 30-90%, dentre eles 6 moléculas inéditas. Todas foram caracterizadas por ressonância magnética nuclear (RMN) e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG-EM), e as 6 moléculas inéditas também foram caracterizadas por infravermelho (IV) e espectrometria de massa de alta resolução.

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, C. K. *et al.* Synthesis and antifungal activity of benzo[d]oxazole-4,7-diones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**. v. 19, p. 5924-5926, 2009.
4. ZHANG, H. Z. *et al.* Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 144, p. 444-492, 2018.
5. TODD, P. A.; Brogden, R.N. Oxaprozina. **Drugs**. v. 32, p. 291-312, 1986.
6. MUSSONI, L.; POGGI, A.; DE GAETANO, G.; DONATI, M.B. Effect of ditazole, an inhibitor of platelet aggregation, on a metastasizing tumour in mice. **British Journal of Cancer**. v. 37, p. 126-129, 1978.
7. a) NAN, G. M. *et al.* InCl₃-catalyzed 5-*exo-dig* cyclization/1,6-conjugate addition of *N*-propargylamides with *p*-QMs to construct oxazole derivatives. **Organic and Biomolecular Chemistry**. v. 18, p.1780-1784, 2020. b) ZHAO, X. *et al.* Gold-Catalyzed Stereoselective Domino Cyclization/Alkynylation of *N*-Propargylcarboxamides with Benziodoxole Reagents for the Synthesis of Alkynyloxazolines. **Advanced Synthesis and Catalysis**. v. 361, p. 3155-3162, 2019. c) MA, J. W. *et al.* Palladium-Catalyzed Cascade Difluoroalkylation/Cyclization of *N*-Propargylamides: Synthesis of Oxazoles and Oxazolines. **The Journal of Organic Chemistry**. v. 83, p. 13296–13307, 2018.
8. PENG, H., AKHMEDOV, N. G.; LIANG, Y.F.; JIAO, N.; SHI, X. Synergistic Gold and Iron Dual Catalysis: Preferred Radical Addition toward Vinyl–Gold Intermediate over Alkene. **Journal of the American Chemical Society**. v. 137, p. 8912–8915, 2015.
9. 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.
10. AN, H.; MAI, S.; XUAN, Q.; ZHOU, Y.; SONG, Q. Gold Catalyzed Radical-involved Intramolecular Cyclization of Internal *N*-Propargylamides for the Construction of 5-oxazole Ketones. **The Journal of Organic Chemistry**. v. 84, p. 401-408, 2018.