



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE DE 2-METILOXAZÓIS FUNCIONALIZADOS COMO
BLOCOS DE CONSTRUÇÃO NA OBTENÇÃO DE
HETEROCICLOS**

RICARDO ISMAEL MURARO BECHE

ORIENTADOR: PROF. DR. MARCUS CESAR MANDOLESI SÁ

COORIENTADORA: DRA. RENATA AZEVEDO BALAGUEZ

Florianópolis
Dezembro/2022

Ricardo Ismael Muraro Beche

**SÍNTESE DE 2-METILOXAZÓIS FUNCIONALIZADOS COMO BLOCOS DE
CONSTRUÇÃO NA OBTENÇÃO DE HETEROCICLOS**

Projeto de Estágio Supervisionado II (QMC 5512)
apresentado ao Departamento de Química da
Universidade Federal de Santa Catarina



Documento assinado digitalmente
Marcus Cesar Mandolesi Sá
Data: 20/12/2022 02:18:49-0300
CPF: ***.068.968-**-
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof. Dr. Marcus Cesar Mandolesi Sá



Documento assinado digitalmente
RENATA AZEVEDO BALAGUEZ
Data: 20/12/2022 10:43:56-0300
CPF: ***.897.440-**-
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Dra. Renata Azevedo Balaguez

Florianópolis
Dezembro/2022

Esta monografia é dedicada aos meus pais, Edreane Medianeira e Clenio Clari, pilares da minha formação como ser humano, sem eles nada disso seria possível.

Agradecimentos

A todos aqueles que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste trabalho. Aos meus pais, Edreane Medianeira e Clenio Clari, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho. Agradeço a minhas colegas de laboratório, Cinara Teiroba, Gabriela Maciel e Giovana da Silva, por entenderem os momentos de ausência durante o período de TCC. Ao professor Dr. Marcus Cesar Mandolesi Sá por ter sido meu orientador, por todo apoio e suporte e por ter desempenhado tal função com dedicação e amizade. A Dra Renata Azevedo Balaguez por todo apoio dado ao projeto e por ter sido minha coorientadora. Aos meus colegas de curso, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formando. Vocês nunca me negaram uma palavra de apoio, força e cumplicidade ao longo dessa etapa em minha vida. A todos os colegas pesquisadores dos laboratórios vizinhos, com destaque para LaCBio, LaSiMC e LabSelen por todo apoio e conhecimento compartilhado que foram fundamentais para o desenvolvimento da pesquisa que possibilitou a realização deste trabalho. À instituição de ensino UFSC, essencial no meu processo de formação profissional, pela dedicação, e por tudo o que aprendi ao longo dos anos do curso. Aos órgãos fomentadores da ciência no Brasil, com destaque para o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio financeiro que permitiu que este trabalho tenha sido feito.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1. Química Verde.....	12
2.2. Química de Oxazóis.....	13
2.2.1. Síntese de Oxazóis.....	14
3. OBJETIVOS.....	18
3.1. Objetivos Gerais.....	18
3.2. Objetivos Específicos.....	18
4. METODOLOGIA.....	19
4.1. Materiais e Métodos.....	19
4.1.1. Solventes e Reagentes.....	19
4.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	19
4.1.3. Espectroscopia de Infravermelho.....	20
4.1.4. Ponto de Fusão.....	20
4.1.5. Reator de Micro-ondas.....	20
4.1.6. Bombas e Rotaevaporadores.....	20
4.1.7. Segurança no Laboratório e Tratamento de Resíduos.....	20
4.2. Procedimentos Experimentais.....	21
4.2.1. Síntese do 2-Metil-5-feniloxazol (23a).....	21
4.2.2. Halogenação do 2-Metil-5-feniloxazol (23a).....	22
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
4.2.3. Síntese dos Oxazóis.....	23
4.2.3. Síntese do 2-Bromometil-5-feniloxazol (24).....	31
6. CONCLUSÃO.....	36
7. REFERÊNCIAS.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Núcleo básico oxazólico.....	13
Figura 2. Fármacos com o núcleo oxazólico em sua estrutura.....	14
Figura 3. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto 23a	27
Figura 4. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto 23a	28
Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) para o composto 24	33
Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto 24	34
Figura 7. Produto de degradação do AIBN.....	35

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese de oxazóis por van Leusen, Fischer e Robinson-Gabriel.....	15
Esquema 2. Síntese de oxazóis partindo da benzoína (12) e ácidos orgânicos.....	15
Esquema 3. Síntese de oxazóis 16 utilizando acetofenona (14) e aminoácidos 15	16
Esquema 4. Síntese de 2-bromometiloxazóis 19 partindo de azirinas 17	16
Esquema 5. Síntese das vinil azidas 22	16
Esquema 6. Síntese das azirinas 17 via termólise de vinil azidas 22	17
Esquema 7. Resumo das atividades sintéticas planejadas.....	18
Esquema 8. Preparação dos oxazóis 23	21
Esquema 9. Halogenações do oxazol sintetizado.....	22
Esquema 10. Síntese de oxazóis via reação com acetofenona e aminoácidos.....	23
Esquema 11. Reação de síntese dos oxazóis 23 pela oxidação da acetofenona (14).....	23
Esquema 12. Síntese do 2-metil-5-feniloxazol (23a) via reação de acetofenona com L-alanina.....	24
Esquema 13. Síntese do 2-hidroximetil-5-feniloxazol (23b) via reação de acetofenona com L-serina.....	29
Esquema 14. Tentativa de síntese do 2-metil-5-(p-metoxifenil)-oxazol (28) via reação de p-metoxiacetofenona (27) com L-alanina.....	30
Esquema 15. Tentativa de síntese do 2-benzil-5-feniloxazol (29) via reação de acetofenona com L-fenilalanina.....	30
Esquema 16. Síntese do 2-bromometil-5-feniloxazol (24) via reação radicalar.....	31
Esquema 17. Tentativa de síntese do 2-iodometil-5-feniloxazol (32) catalisada por cobre.....	35
Esquema 18. Esquema geral para síntese de oxazóis partindo da acetofenona (14).....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a síntese do 2-metil-5-feniloxazol (23a).....	25
Tabela 2. Otimização das condições reacionais para a síntese do 2-metil-5-feniloxazol (23a) empregando aditivos.....	26
Tabela 3. Otimização das condições reacionais para a síntese do 2-metil-5-feniloxazol (23a) em reator de micro-ondas.....	28
Tabela 4. Otimização das condições reacionais para a síntese do 2-bromometil-5-feniloxazol (24).....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Acetila
ACN	Acetonitrila
AIBN	2,2'-Azobisisobutironitrila
Alq	Alquila
Ar	Arila
BDCCA	Ácido bromodicloroisocianúrico
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etila
NBS	<i>N</i> -Bromossuccinimida
RMN de ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
TBCA	Ácido tribromoisocianúrico
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TosMIC	Isocianeto de tosilmetila

RESUMO

O oxazol é uma classe de compostos herocíclicos que constituem uma larga parte dos fármacos e moléculas biologicamente ativas. Seu padrão de substituição tem papel definitivo nas propriedades químicas e farmacológicas dos derivados. Diversas metodologias de síntese para moléculas contendo o núcleo oxazólico se encontram dispostas na literatura, onde são possíveis a síntese de oxazóis com ampla variação de substituições no anel heterocíclico. Entretanto, o aperfeiçoamento das metodologias existentes tem sido de interesse crescente na química contemporânea, onde é visado o aumento da eficiência energética e atômica dos processos sintéticos, além da redução de etapas. O presente trabalho teve como objetivo desenvolver uma metodologia sintética para síntese eficiente de 2-metiloxazóis funcionalizados a serem utilizados como blocos de construção em projetos de pesquisa desenvolvidos futuramente. Foi estudada a síntese de 2-metiloxazóis funcionalizados tendo como reagentes de partida acetofenona e aminoácidos sob condições oxidativas. A otimização da síntese do 2-metil-5-feniloxazol foi alcançada com rendimento de 59%, onde após diversas variações foi possível elevar a escala da reação mantendo um rendimento aceitável. A variação nos precursores para a síntese de oxazóis fazendo uso da metodologia proposta se mostrou pouco produtiva, onde a variação da cetona aromática e do aminoácido empregado resultou na queda drástica da conversão para os produtos finais, necessitando assim de maior pesquisa e adaptação dos parâmetros reacionais para variação dos materiais de partida. Em posse do 2-metiloxazol foi realizada a halogenação radicalar do carbono metílico, onde fazendo uso de *N*-bromosuccinimida como fonte de bromo e 2,2'-azobisisobutironitrila como iniciador radicalar se obteve o 2-bromometiloxazol com rendimento de 42%. Essa etapa de halogenação foi adaptada da literatura, sendo feito um estudo da variação do solvente visando a substituição de tetracloreto de carbono, que vai contra os princípios da Química Verde. Dentre os solventes testados, o clorofórmio se mostrou o mais promissor, permitindo assim a síntese do oxazol halogenado pela reação radicalar descrita na literatura com redução do impacto ambiental e da periculosidade do processo.

Palavras-chave: oxazol, síntese orgânica, halogenação, química verde.

1. INTRODUÇÃO

A química orgânica é um dos ramos da química que permite criar e explorar moléculas e compostos de carbono, almejando a síntese de substâncias inéditas ou o suprimento da demanda daquelas já conhecidas. Com enfoque não apenas na síntese de moléculas, a química orgânica é multidisciplinar e se relaciona com a pesquisa em outras áreas, tais como farmacológica, agrícola e industrial. A demanda crescente por compostos orgânicos aplicados a novas tecnologias e novos materiais torna necessário não apenas o aperfeiçoamento de rotas sintéticas, mas também a redução do impacto ambiental produzido por sua utilização.

No século passado, ao final da Segunda Guerra Mundial, houve um crescimento explosivo no interesse por compostos heterocíclicos. Isso pode ser atribuído ao fato de que até hoje mais da metade dos compostos químicos registrados são heterocíclicos e este núcleo está presente em mais de 70% dos fármacos em uso. Além disso, é possível lembrar da importância dos heterocíclicos quando pensamos nas unidades fundamentais da vida, presentes nas bases de DNA, RNA etc. Compostos contendo esqueletos heterocíclicos apresentam a vantagem de ter absorção oral favorável e biodisponibilidade devido à sua solubilidade, bem como a possibilidade de formação de sais.

O oxazol é um importante heterociclo muito bem conhecido e caracterizado, que possui átomos de oxigênio e nitrogênio não adjacentes na constituição de um ciclo com cinco átomos. Compostos contendo o núcleo oxazólico apresentam potenciais aplicações em medicina, química, agricultura. Especialmente em química medicinal, oxazóis substituídos e seus derivados ganharam notoriedade por conta de suas atividades biológicas.

A busca por rotas sintéticas eficientes, que utilizem um número menor de etapas e fazem uso de reagentes ambientalmente amigáveis, são alguns dos princípios contidos na Química Verde. Alinhado com esses princípios, este projeto busca uma maneira de viabilizar a síntese de novos oxazóis funcionalizados para a utilização como precursores sintéticos para outras moléculas. Portanto, esse trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de uma metodologia mais verde para a síntese de 2-metiloxazóis substituídos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Química Verde

Para os químicos é essencial assegurar que as próximas gerações de reagentes químicos, materiais e fontes de energia sejam mais sustentáveis que as gerações anteriores. Como tendência internacional, a demanda por processos e produtos químicos ambientalmente benignos requer o desenvolvimento de novas abordagens que aliem baixo custo com prevenção da poluição.¹ A Química Verde é um dos conceitos mais atrativos para a sustentabilidade na química, que engloba vários princípios direcionados em reduzir ou eliminar o uso ou geração de substâncias perigosas, desde o projeto até a fabricação e aplicação de produtos químicos.²

A Química Verde é definida como o “design de produtos químicos e processos para redução ou eliminação do uso e geração de substâncias perigosas”, esse conceito e definição foi primeiramente formulado no início dos anos 1990.³ Em 1998, Paul Anastas e John Warner não só fomentaram uma visão mais ambiental na utilização e produção de compostos, mas também estabeleceram 12 princípios fundamentais para o emprego da Química Verde nas atividades laboratoriais.³

Dentre os princípios estruturados, os mais relevantes para aplicação na química orgânica são economia atômica, síntese de produtos menos perigosos, utilização de solventes não nocivos, eficiência energética, uso de matéria-prima renovável, redução de derivatizações, catálise e desenvolvimento de processos mais seguros para prevenção de acidentes.^{4,5}

Embora alguns destes princípios estejam alinhados ao senso comum, seu uso de maneira conjunta frequentemente requer uma reestruturação dos produtos químicos e processos envolvidos. Um dos princípios presentes na Química Verde é a eliminação de solventes em processos químicos ou a substituição de solventes perigosos por compostos inócuos.¹ A busca por solventes ambientalmente amigáveis é certamente uma das áreas líderes nas pesquisas em Química Verde, com grandes avanços em catálise bifásica conduzida em meio aquoso.^{6,7}

O interesse crescente da química orgânica por estratégias sintéticas visando eficiência química e economia atômica, além da diminuição do número de etapas nos

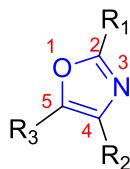
processos sintéticos, vem sendo um dos objetivos principais da ciência contemporânea. Portanto, como comunidade acadêmica, é importante acelerar a pesquisa nessas áreas.⁸

2.2. Química de Oxazóis

Compostos heterocíclicos constituem uma larga parte dos fármacos e moléculas biologicamente ativas. Comumente, a presença de heteroátomos provém especificidades nas respostas biológicas destes compostos cíclicos.⁹ O estudo químico e biológico dos compostos heterocíclicos tem sido uma área de enfoque de pesquisadores há muito tempo,¹⁰ em que o heterociclo oxazol vem ganhando atenção devido à sua elevada importância na área de química medicinal.

Oxazóis são anéis de 5 membros duplamente insaturados, com um átomo de oxigênio na posição 1 e um nitrogênio na posição 3 separados por um carbono entre eles.⁹ A Figura 1 abaixo representa a estrutura básica de um núcleo oxazólico (azul) e a numeração usual utilizada para os substituintes (vermelho).

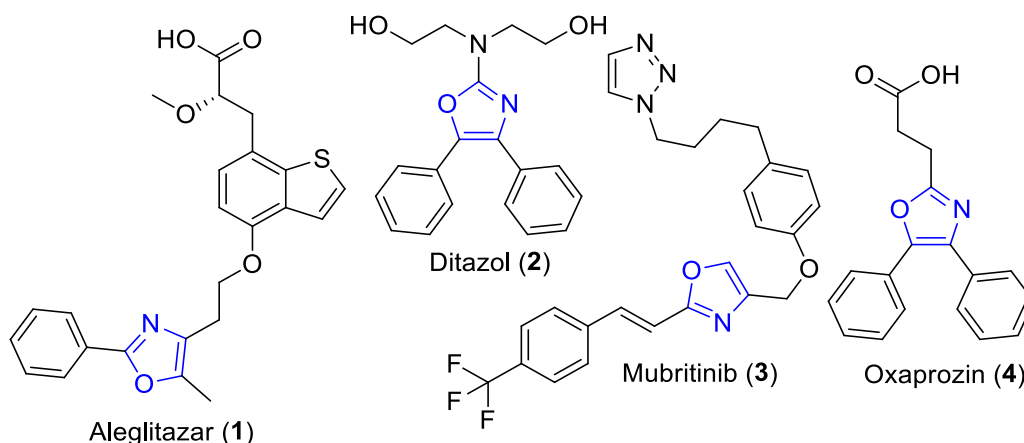
Figura 1. Núcleo básico oxazólico.



O padrão de substituição dos derivados oxazólicos tem um papel definitivo na delimitação da atividade biológica destes, podendo atuar como agentes antimicrobianos,¹¹ antitumorais,¹² antitubercular,¹³ anti-inflamatórios,¹⁴ antidiabéticos,¹⁵ antiobesidade,¹⁶ antioxidantes¹⁷ etc.

A Figura 2 apresenta alguns oxazóis que são fármacos mundialmente conhecidos: Aloglitazar (**1**, antidiabético), Ditazol (**2**, inibidor da formação de plaquetas), Mubritinib (**3**, inibidor da tirosina-quinase), e Oxaprozin (**4**, anti-inflamatório).^{18,19}

Figura 2. Fármacos com o núcleo oxazólico em sua estrutura.

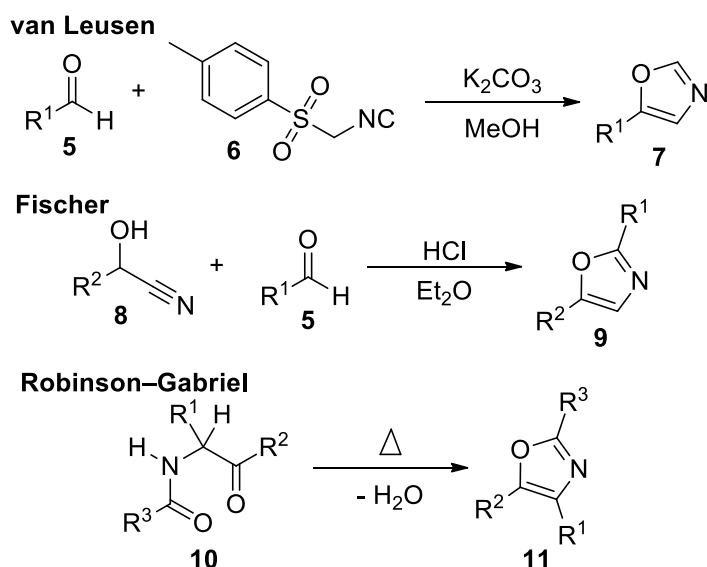


O anel oxálico é conhecido como um dos principais esqueletos para a descoberta de medicamentos. Por conta da diversidade estrutural e química, moléculas possuindo um oxazol como núcleo central não permitem apenas diferentes tipos de interações com vários receptores e enzimas, revelando ampla atividade biológica, mas também ocupam uma posição central na química sintética e medicinal, mostrando seu enorme valor na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos.^{9,20}

2.2.1. Síntese de Oxazóis

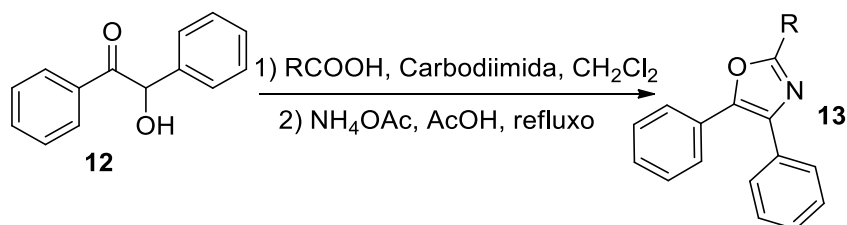
Diversas metodologias de síntese de oxazóis foram desenvolvidas, as mais tradicionais são as reações de van Leusen,²¹ Fischer,²² e Robinson-Gabriel,²³ dispostas no Esquema 1. A reação de van Leusen possibilita a síntese de oxazóis 5-substituídos **7**, sendo sintetizados partindo da reação do aldeído **5** com isocianeto de tosilmética (**6**, TosMIC) em meio básico. Através da reação de Fischer é possível obter oxazóis 2,5-disubstituídos **9** partindo da cianidrina **8** e aldeído **5** em meio ácido. Já a reação de Robinson-Gabriel se baseia na desidratação intramolecular da 2-acilamino-cetona **10** para formação do oxazol 2,4,5-trissubstituído **11**.

Esquema 1. Síntese de oxazóis por van Leusen, Fischer e Robinson-Gabriel.²⁰⁻²²



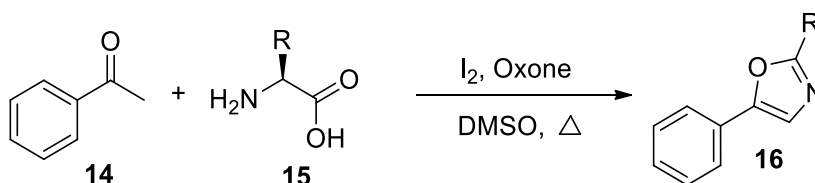
Outra rota sintética clássica para obtenção de oxazóis é utilizando a benzoína (**12**) como material de partida, disposta no Esquema 2. Essa metodologia possibilita a síntese de 4,5-difeniloxazóis substituídos na posição 2 (**13**), onde a reação se procede inicialmente pela acilação da benzoína (**12**) seguida da reação com acetato de amônio e subsequente fechamento do anel oxazólico.²⁴

Esquema 2. Síntese de oxazóis partindo da benzoína (**12**) e ácidos orgânicos.



Apesar de existirem diversas metodologias para a síntese de oxazóis, uma estratégia interessante que vem sendo estudada envolve o emprego de aminoácidos como precursores de oxazóis. A reação proposta por Xu e colaboradores apresenta a síntese de 5-feniloxazóis substituídos na posição 2 (**16**), fazendo uso de acetofenona (**14**) em combinação com aminoácidos **15** em meio oxidante,²⁵ conforme disposto no Esquema 3.

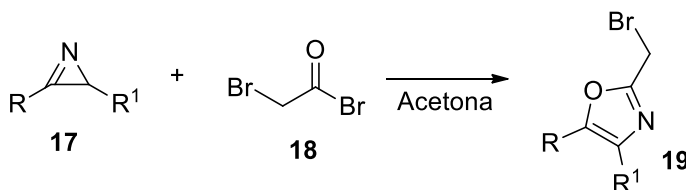
Esquema 3. Síntese de oxazóis **16** utilizando acetofenona (**14**) e aminoácidos **15**.



Para ambas as reações utilizando benzoína ou acetofenona como substrato, é possível a obtenção de 2-metiloxazóis substituídos a partir, respectivamente, de ácido acético ou L-alanina. Entretanto, é possível a obtenção direta de 2-halometiloxazóis via reação da benzoína com ácidos 2-haloacéticos ou análogos.

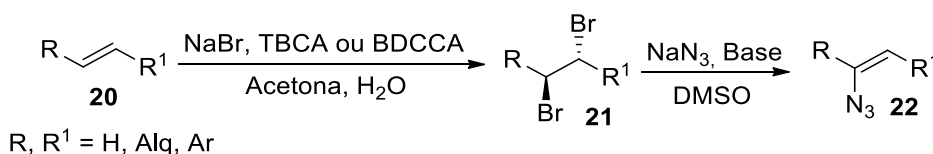
Outra rota sintética para obtenção direta de 2-halometiloxazóis foi desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa, e consiste em sintetizar os 2-bromometiloxazóis **19** em uma única etapa, partindo da azirina **17** juntamente com o brometo de bromoaceta (**18**).^{26,27}

Esquema 4. Síntese de 2-bromometiloxazóis **19** partindo de azirinas **17**.



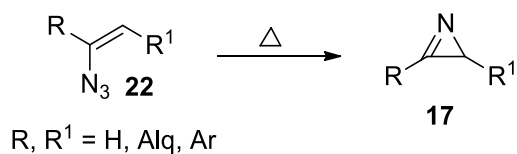
A síntese dessas azirinas **17** pode ser realizada de diversas maneiras, sendo uma delas desenvolvida e publicada pelo grupo, que emprega a reação de bromação de alcenos funcionalizados **20** para obtenção dos compostos dibromados **21** de forma diastereosseletiva. Em seguida, estes compostos são submetidos a uma reação de substituição seguida de eliminação de HBr para obtenção das vinil azidas **22**.²⁸

Esquema 5. Síntese das vinil azidas **22**.



Estas vinil azidas **22** são submetidas a termólise para gerar as azirinas funcionalizadas **17**.²⁸

Esquema 6. Síntese das azirinas **17** via termólise de vinil azidas **22**.



A quantidade de etapas empregadas para obtenção de 2-halometiloxazóis partindo de alcenos funcionalizados torna essa rota sintética não só ineficiente em termos de economia atômica, mas também quanto ao tempo necessário para realização de todo o processo, incluindo etapas de purificação e outros aspectos considerando o custo-benefício do método.

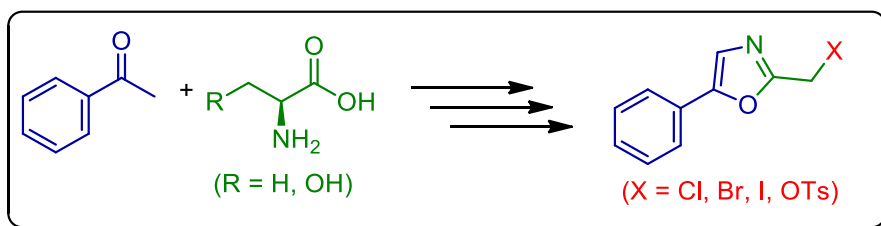
Neste contexto, é notável o interesse para o desenvolvimento de uma metodologia mais eficiente para a obtenção de 2-halometiloxazóis, visando suprir a demanda para sua utilização como bloco construtor em sínteses subsequentes.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

O presente trabalho teve como objetivo sintetizar oxazóis contendo um grupo de saída (X) ligado a um grupo metileno na posição 2 do anel.

Esquema 7. Resumo das atividades sintéticas realizadas.



3.2. Objetivos Específicos

- Estudar a síntese dos oxazóis pela reação entre acetofenona (**14**) e aminoácidos **15**;
- Realizar a halogenação dos 2-metiloxazóis sintetizados;
- Caracterizar os produtos através de técnicas de RMN de ¹H e de ¹³C, entre outras.

4. METODOLOGIA

4.1. Materiais e Métodos

4.1.1. Solventes e Reagentes

Os solventes utilizados para a realização deste trabalho foram obtidos de fontes comerciais procedentes das marcas Vetec, Quimidrol, Synth, Aldrich, Neon e Merck. Entre eles, o hexano usado na cromatografia em coluna foi destilado antes do uso.

Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando uma coluna de vidro, sílica gel 60 Å (70-230 mesh) como fase estacionária e hexano/acetato de etila em proporções adequadas como eluente. As frações purificadas foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada com folhas de sílica gel Macherey-Nagel G/UV254 de 0,20 mm, obtidas de fonte comercial. Como método de revelação, é utilizada cuba de iodo e luz ultravioleta.

Acetofenona, ácidos carboxílicos, L-serina, L-alanina e outros aminoácidos foram obtidos de fontes comerciais, estando disponíveis no laboratório e sendo utilizados sem purificação prévia. *N*-Bromossuccinimida (NBS) e azobisisobutironitrila (AIBN) foram purificados por recristalização, respectivamente, em água e éter etílico, conforme informações dispostas na literatura.²⁹

4.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C são obtidos em espectrômetros das marcas Bruker Avance 200 ou Varian AS-400, operados em 200 ou 400 MHz, respectivamente, e estão localizados na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. As amostras a serem analisadas foram preparadas por meio da dissolução dos respectivos compostos em clorofórmio deuterado (CDCl_3). Os deslocamentos químicos (δ) estão apresentados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS (0,00 ppm, padrão para RMN de ^1H) ou ao CDCl_3 (77,16 ppm, padrão para RMN de ^{13}C).

4.1.3. Espectroscopia de Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr na região de 4000 a 400 cm^{-1} , utilizando um espectrômetro FT Alpha-Bruker que se encontra localizado na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC

4.1.4. Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (P.F.) foram determinados em um aparelho de fusão Microquímica modelo APF-301, que se encontra localizado no Laboratório de Síntese Multicomponente (LaSiMC), e não serão corrigidos.

4.1.5. Reator de Micro-ondas

As reações assistidas por micro-ondas foram realizadas em tubos de vidro Pyrex de 10 mL em um reator monomodo CEM Explorer com medida de temperatura por infravermelho e medidor de pressão não-invasivos. Este equipamento se encontra localizado no Laboratório de Metodologia e Síntese Orgânica (MESOLab).

4.1.6. Bombas e Rotaevaporadores

Para a remoção dos solventes foi utilizando evaporador rotativo da marca IKA, modelo Vacuum Pump V-700, e uma linha de vácuo para a secagem final dos produtos, equipada com uma bomba de alto vácuo JB modelo DV-172N-250, os quais se encontram localizados no MESOLab.

4.1.7. Segurança no Laboratório e Tratamento de Resíduos

O cotidiano de trabalho laboratorial requer grande atenção e conhecimento quanto aos reagentes e equipamentos manuseados, necessitando não apenas ter cuidado com os reagentes utilizados, mas também com os produtos das reações destes.

Todos os resíduos gerados foram armazenados e acondicionados de maneira adequada e segura, até que sejam repassados para a empresa terceirizada contratada pela UFSC para coleta e tratamento segundo as normas vigentes.

Foi necessário cautela para realização das reações propostas, pois na maioria dos casos é requerido o uso de aquecimento, carecendo maior atenção para evitar

acidentes. Como forma de se proteger dessas e de muitas outras situações adversas que possam vir a ocorrer no trabalho prático, sempre foi utilizado o espaço da capela e os equipamentos de proteção individual, tais como luvas, óculos de segurança, máscara e jaleco, entre outros.

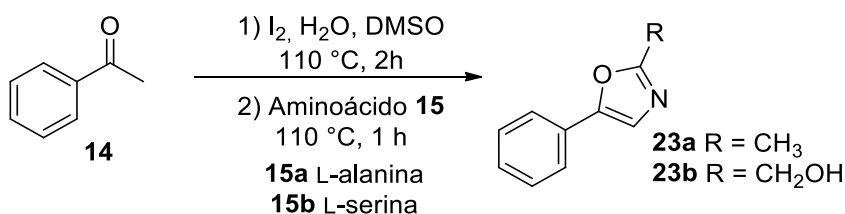
Em tempos pandêmicos, torna-se necessário a adoção de medidas para a prevenção de contaminação no ambiente de trabalho, sendo assim foram respeitadas as medidas de ação determinada pela portaria vigente, onde é estabelecido como obrigatório o uso de máscara cobrindo a boca e o nariz, respeitando as indicações de distanciamento por metro quadrado, portas e janelas abertas, disponibilidade de álcool em gel e 70%, etc.

4.2. Procedimentos Experimentais

4.2.1. Síntese dos 2-Alquil-5-feniloxazóis **23a**

Os 2-alkil-5-feniloxazóis (**23a** e **23b**) foram preparados a partir de adaptações do procedimento descrito na literatura, que envolve a reação entre acetofenona (**14**) e um aminoácido **15** (L-alanina ou L-serina) em meio oxidante.³⁰

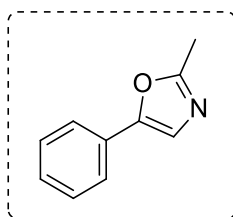
Esquema 8. Preparação dos oxazóis **23**.



A uma solução da cetona **14** (600 mg, 5,0 mmol) em dimetilsulfóxido (30,0 mL) sob agitação foi adicionado sob agitação iodo molecular (2538 mg, 10,0 mmol) seguido de água (90 mg, 90 μL , 5,0 mmol). A mistura reacional resultante foi aquecida a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 horas. Em seguida foi realizada a adição do aminoácido **15** (10,0 mmol) e a mistura resultante foi então aquecida a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob agitação por 1 horas.

Decorrido este tempo, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e posteriormente adicionado ao mesmo tempo soluções aquosas de $Na_2S_2O_3$ (15 mL) e $NaHCO_3$ (15 mL), em seguida a mistura foi extraída com AcOEt. A fase orgânica foi seca utilizando Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada no rotaevaporador. O resíduo

- 1 bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando
2 hexano/acetato de etila (8:1) como eluente.



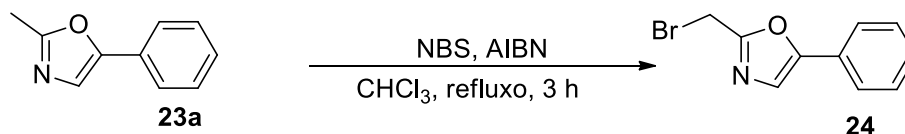
2-Metil-5-feniloxazol (23):

Rendimento: 0,470 g (59%); sólido amarelo; P.F. = 56,5–57,3 °C (Lit. 58–59 °C);²⁵ **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 2,53 (s, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 2H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**: δ 14,2 (CH₃), 121,9 (CH), 124,1 (2xCH), 128,26 (C), 128,31 (CH), 129,0 (2xCH), 151,3 (C), 161,2 (C).

3 4.2.2. Halogenação do 2-Metil-5-feniloxazol 23a

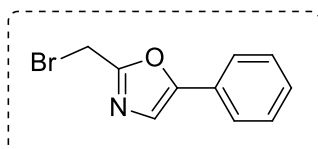
- 4 O 2-bromometiloxazol (24) foi preparado a partir de adaptações do
5 procedimento descrito na literatura, que envolve o uso de *N*-bromosuccinimida (NBS)
6 na reação de halogenação radicalar da metila do 2-metiloxazol (23a) para obtenção
7 do oxazol halogenado 24.³¹

8 Esquema 9. Halogenação do oxazol sintetizado.



9

- 10 A uma solução do 2-metil-5-feniloxazol 23a (159 mg, 1,0 mmol) em clorofórmio
11 (5,0 mL) sob agitação foi adicionado NBS (178 mg, 1,0 mmol) seguido de 2,2'-
12 azobisisobutironitrila (AIBN) (33 mg, 0,2 mmol) e a mistura obtida foi aquecida sob
13 refluxo por 3 horas. Após o tempo reacional, a mistura foi então resfriada e o solvente
14 evaporado no rota-evaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em
15 coluna de sílica gel usando hexano/ acetato de etila (95:5) como eluente.



2-Bromometil-5-feniloxazol (24):

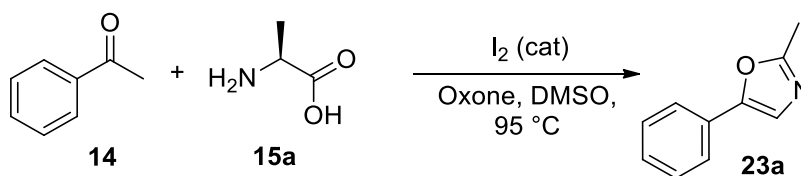
Rendimento: 0,100 g (42%); sólido branco; P.F. = 78–79,2 °C (Lit. 79–81 °C)³¹; **RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃)**: δ 4,52 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 2H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**: δ 20,7 (CH₂), 122,8 (CH), 124,3 (2xCH), 127,3 (C), 128,8 (CH), 128,9 (2xCH), 152,6 (C), 158,5 (C).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Síntese dos oxazóis

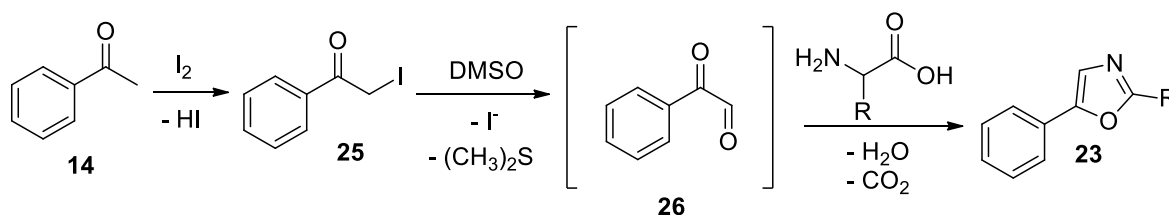
Como metodologia para síntese de oxazóis, foi utilizada inicialmente uma rota sintética no qual são empregados acetofenona e aminoácidos como materiais de partida em meio oxidante.²⁵ Essa rota foi escolhida pelo fato de apresentar uma única etapa sintética e maior economia atômica quando comparado ao uso de azirinas como precursoras de heterociclos. Além disso, o uso de aminoácidos como precursores de outros compostos se encontra em acordo com os princípios da Química Verde, haja vista que aminoácidos são oriundos de recursos renováveis, dispondo de baixo impacto ambiental em comparação com compostos derivados de fontes não renováveis.³²

Esquema 10. Síntese de oxazóis via reação com acetofenona e aminoácidos.



O uso de iodo molecular como catalisador tem como objetivo halogenar a posição alfa da acetofenona (**14**). Na presença de DMSO o composto halogenado **25** sofre uma oxidação de Kornblum, gerando assim o intermediário reacional **26** (Esquema 11). A presença de Oxone no meio reacional serve para regenerar o iodo, esse que após a oxidação de Kornblum se encontra na forma reduzida, necessitando assim de um agente oxidante para retornar ao estado oxidado e possibilitar nova reação com acetofenona (**14**) para gerar mais composto **26**.

Esquema 11. Reação de síntese dos oxazóis **23** pela oxidação da acetofenona (**14**).

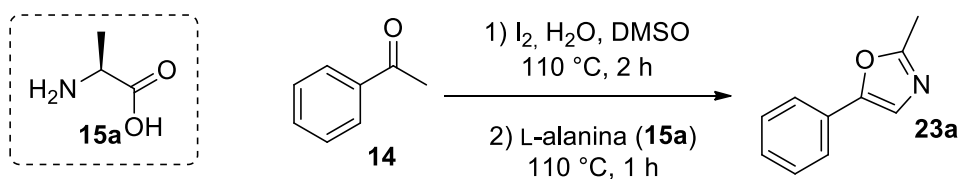


Entretanto, ao repetir a síntese conforme disposto na literatura²⁵ não foi formada quantidade suficiente do oxazol esperado para que fosse observável no bruto

reacional. Conforme disposto pelos autores, o rendimento para o oxazol oriundo da L-alanina é de somente 20%. Por conta do baixo rendimento esperado e da ausência de picos característicos no espectro de RMN de ^1H do bruto, nova pesquisa bibliográfica foi conduzida buscando a obtenção de um método alternativo para o preparo do 2-metil-5-feniloxazol (**23a**).

Como metodologia substituta para o preparo do 2-metil-5-feniloxazol (**23a**) foi utilizado o trabalho publicado por Wu e colaboradores (Esquema 12), que de maneira análoga a rota sintética testada anteriormente²⁵ com acetofenona, faz uso de aminoácidos em conjunto com aril metil cetonas.³⁰ Assim, a utilização de uma aril metil cetona derivada do indol em combinação com L-alanina deve fornecer um rendimento de 80% para o oxazol correspondente.³⁰

Esquema 12. Síntese do 2-metil-5-feniloxazol (**23a**) via reação de acetofenona e L-alanina.



De maneira semelhante a metodologia testada inicialmente²⁵ (Esquema 10) onde se utilizou uma combinação de Oxone e iodo molecular, a síntese do oxazol (**23a**) é feita a partir do iodo molecular neste caso participando como reagente e não somente como catalisador. Propõe-se que a reação também se proceda em duas etapas, onde inicialmente é adicionado iodo molecular a uma solução de acetofenona em dimetilsulfóxido, sob agitação e aquecimento a 110 °C por 2 hora, com o intuito de gerar o composto **26** *in situ* (Esquema 11). Em seguida é realizada a adição do aminoácido e a reação se mantém sob agitação e aquecimento a 110 °C por mais 1 horas.

Sendo assim, com o intuito de obter as condições ótimas para a síntese do 2-metil-5-feniloxazol (**23a**), diversas condições reacionais foram testadas. Prévio ao processo de purificação, todas as reações realizadas tiveram seu bruto reacional analisado por RMN de ^1H para melhor otimização de tempo e dos recursos. A presença de traços do produto almejado indica uma baixa conversão e consequentemente um valor de rendimento muito abaixo do esperado. Os

rendimentos obtidos a partir das variações de parâmetros reacionais se encontram dispostos na Tabela 1.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a síntese do 2-metil-5-feniloxazol (**23a**).

Entrada	14 (mmol)	I ₂ (mmol)	DMSO (mL)	L-Alanina (mmol)	Tempo 1 (min)	Tempo 2 (min)	Rendimento (%) ^c
1 ^a	0,5	1,0	3,0	1,0	45	15	traços ^d
2 ^b	0,5	0,5	3,0	1,0	60	-	traços ^d
3	0,5	1,0	3,0	1,0	120	60	47
4	5,0	10,0	30,0	10,0	120	60	52
5	10,0	10,0	10,0	10,0	120	60	23
6	10,0	20,0	10,0	20,0	120	60	27

^aEscala e tempo originais da metodologia presente na literatura.³⁰ ^bAdição simultânea dos materiais de partida. ^cValores após purificação por cromatografia em coluna. ^dBaixa conversão, observada pelo espectro de RMN de ¹H (200 MHz) do bruto reacional.

A condição ótima para a reação se encontra disposta na entrada 4, onde é alcançado um rendimento de 52% do produto **23a** após purificação. Essas condições reacionais foram escolhidas não só pelo rendimento, mas também pela escala, onde a realização de uma reação na escala de 5,0 mmol leva a uma maior economia de tempo, haja vista que o produto dessa etapa tem como objetivo servir de precursor em reações de halogenação posteriores (Seção 5.2.). Todavia, conforme o estudo ia se desenvolvendo, notou-se que as reações não se comportavam de modo uniforme. Ou seja, realizando as reações nas mesmas condições, mas em dias diferentes, foi observado pela análise por RMN do bruto reacional e pelo rendimento após purificação que a taxa de conversão da reação não se mantinha constante, mas apresentava uma larga variação na quantidade de produto obtida.

Com o intuito de alcançar a reprodutibilidade da reação, foi levantada a possibilidade da umidade relativa do ambiente impactar na conversão dos materiais de partida ao produto. Como o possível intermediário **26** se encontra comercialmente disponível na forma de hidrato,³³ a presença de água no meio teria forte influência na estabilidade desse composto, e consequentemente impacto na conversão para o

produto desejado **23a**. Sendo assim, foram realizados testes para determinar a influência da adição ou remoção água do meio reacional, e os rendimentos obtidos para essas variações se encontram dispostos na Tabela 2.

Tabela 2. Otimização das condições reacionais para a síntese do 2-metil-5-feniloxazol (**23a**) empregando aditivos.

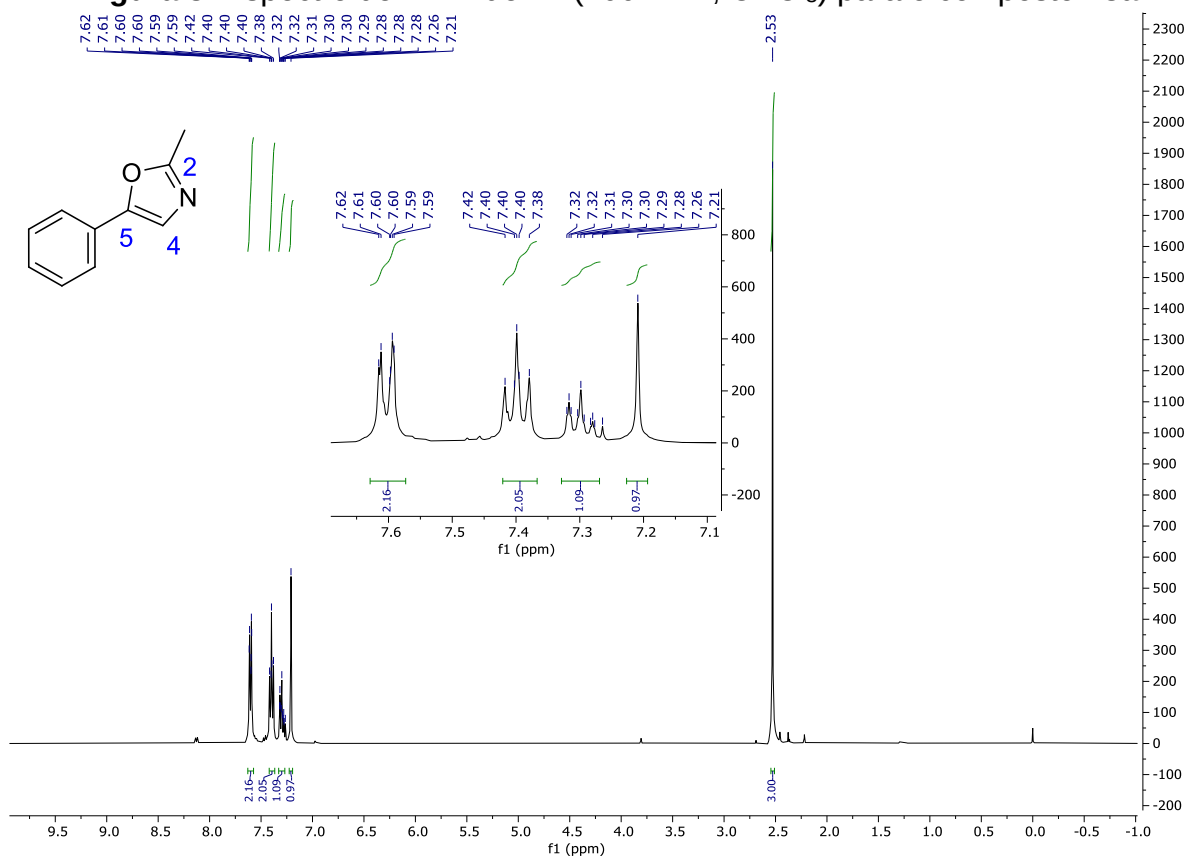
		
Entrada ^a	Aditivo (mmol)	Rendimento (%) ^b
1	H ₂ O (5,0)	59
2	Na ₂ SO ₄ (5,0)	23

^aCondições: 5,0 mmol de **14**; 10,0 mmol de I₂; 30,0 mL de DMSO; 10,0 mmol de L-alanina. ^bValores após purificação por cromatografia em coluna.

A condição ótima para essa variação foi a entrada 1 (Tabela 2), na qual foi realizada a adição de água, fortalecendo assim a hipótese de que a umidade do meio teria efeito positivo na taxa de conversão para o oxazol **23a**, apresentando rendimento superior (59%) ao da condição sem adição de aditivos (52%, Tabela 1).

Quanto a análise de ressonância magnética nuclear (RMN de ¹H) do composto **23a** (Figura 3), pode-se observar em 2,53 ppm um simpleto com integral relativa correspondente a 3 hidrogênios, referente ao grupo metil (CH₃). Em 7,21 ppm é observado um simpleto com integral relativa correspondente a 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio da posição 4 do oxazol. Entre 7,26 ppm e 7,62 ppm observam-se o duplete e os dois tripletos referentes aos hidrogênios do anel aromático, com integral relativa correspondente a 5 hidrogênios.

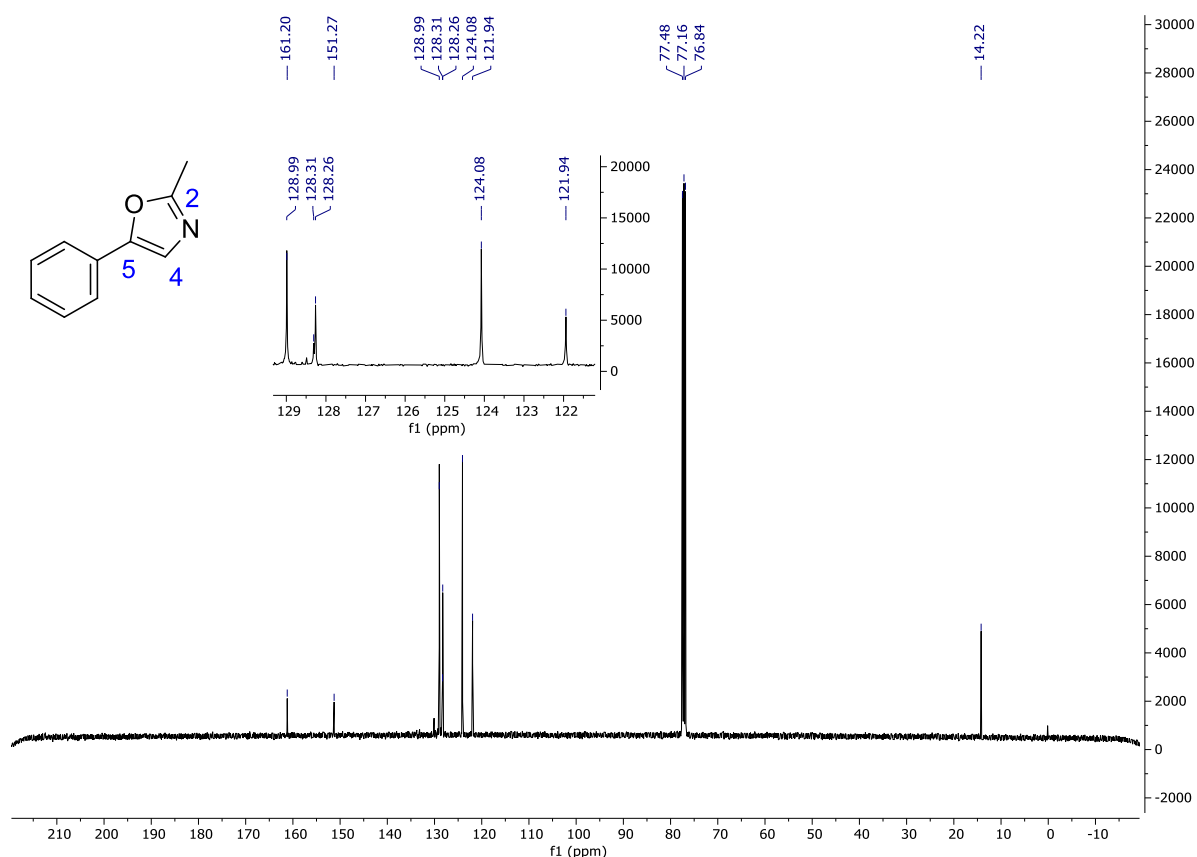
1 **Figura 3.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **23a**.



2

3 No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 4), pode-se observar em 14,2 ppm um pico
 4 referente ao carbono metílico da posição 2 do anel oxazólico. Em 121,9 ppm é
 5 observado um pico referente ao carbono 4 do anel oxazólico. Entre 124,1 ppm e 129,0
 6 ppm são observados os quatro picos referentes aos carbonos do anel aromático ligado
 7 na posição 5 do anel oxazólico. Em 151,3 ppm se encontra o pico referente ao carbono
 8 5 do anel oxazólico. Por fim, em 161,2 ppm é observado o pico proveniente do carbono
 9 na posição 2 do anel oxazólico.

1 **Figura 4.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **23a**.



2
3 Como tentativa de elevar a eficiência energética e reduzir o tempo reacional,
4 foram realizados testes no reator de micro-ondas disponível no MESOLab. As
5 variações das condições reacionais em conjunto com os rendimentos obtidos se
6 encontram na Tabela 3.

7 **Tabela 3.** Otimização das condições reacionais para a síntese do 2-metil-5-
8 feniloxazol (**23a**) em reator de micro-ondas.

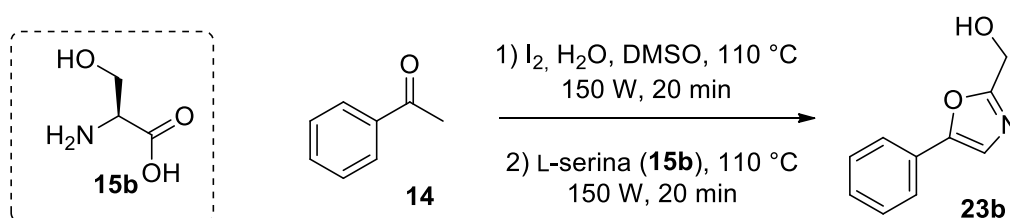
Entrada ^a	14 (mmol)	I₂ (mmol)	DMSO (mL)	L-Alanina (mmol)	Rendimento (%) ^b
1	0,5	1,0	3,0	1,0	56
2	1,2	2,4	7,0	2,4	61

9 ^aReação em reator de micro-ondas, condições: potência de 150 W; 2 minutos de rampa. ^bValores após
10 purificação por cromatografia em coluna.

É notável a maior conversão dos materiais de partida para o produto-alvo, sendo este resultado atribuído a forma no qual o reator de micro-ondas opera, fornecendo energia para as moléculas do meio reacional de maneira mais eficiente quando comparada com o método de aquecimento convencional em banho de óleo. Porém, a utilização do equipamento de micro-ondas oferece algumas limitações, onde processos com liberação de gás tendem a necessitar da redução de escala para que não ocorra acúmulo de gases com aumento da pressão no tubo reacional. De maneira semelhante, a quantidade de volume final não pode passar 70% da capacidade total do tubo reacional utilizado durante a realização do projeto, limitando assim a um volume máximo de 7 mL de solução para o tubo.

O uso de L-serina no lugar de L-alanina também foi estudado, de modo a obter o oxazol correspondente **23b** (Esquema 13). Porém, mesmo realizando a variação das condições reacionais, a utilização desse aminoácido se mostrou ineficiente quanto ao emprego de aquecimento convencional, apresentando conversão insatisfatória para todas as tentativas realizadas. De maneira semelhante ao emprego de L-alanina (Tabela 3), quando a reação se procedeu com aquecimento via reator de micro-ondas foi observado um acréscimo da conversão para o produto **23b** pela análise do bruto reacional por RMN de ^1H (Esquema 13).

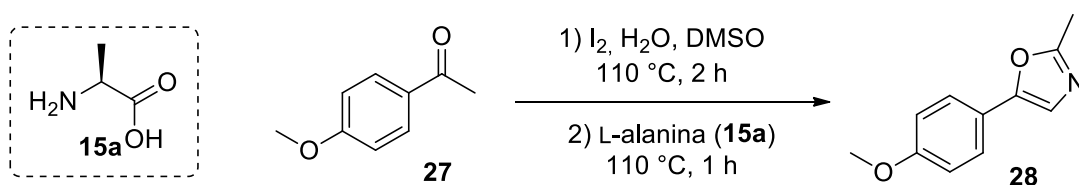
Esquema 13. Síntese do 2-hidroximetil-5-feniloxazol (**23b**) via reação de acetofenona com L-serina.



O 2-hidroximetil-5-feniloxazol (**23b**) foi planejado como um substituto para o 2-bromometil-5-feniloxazol (**24**), haja vista que o grupo hidroxila poderia ser modificado para outros grupos funcionais (haletos, sulfonatos), viabilizando o uso desse oxazol como bloco de construção em reações subsequentes. Entretanto, problemas técnicos com o reator de micro-ondas empregado para os testes causaram a sua inoperância, que por consequência levou a interrupção dessa vertente do projeto.

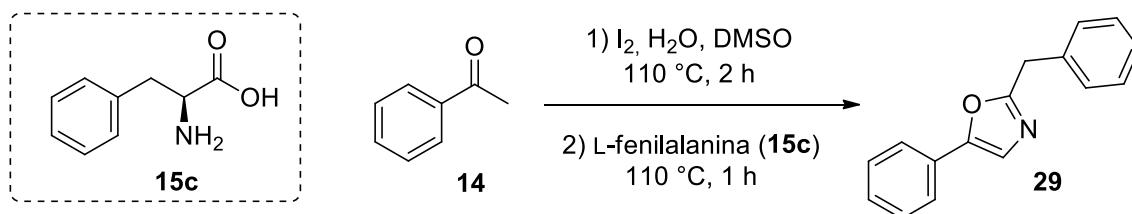
Como variação para a reação de síntese dos oxazóis, foi testado a troca da acetofenona (**14**) pela p-metoxiacetofenona (**27**) (Esquema 14), fazendo uso da condição reacional otimizada anteriormente. Conforme observado pelo espectro de RMN de ^1H do bruto reacional, a reação apresentou baixa conversão para o oxazol esperado **28**. Esta observação está em conformidade com a tendência observada na literatura,²⁵ onde a utilização da cetona **27** na reação com o aminoácido L-leucina resultava num rendimento menor (54%) quando comparado com a mesma reação utilizando acetofenona (**14**) (70%), não dispondo do rendimento referente ao oxazol oriundo da reação de L-alanina com a cetona **27**.

Esquema 14. Tentativa de síntese do 2-metil-5-(p-metoxifenil)-oxazol (**28**) via reação de p-metoxiacetofenona (**27**) com L-alanina.



A reação utilizando a L-fenilalanina (**15c**) no lugar de L-alanina (**15a**) também foi testada (Esquema 15), fazendo uso da condição reacional otimizada anteriormente. De maneira semelhante para a síntese do composto **28**, o espectro de RMN de ^1H do bruto reacional apresentou uma baixa conversão para o produto **29**, se encontrando em conformidade com a tendência observada na literatura,³⁰ onde a utilização de L-fenilalanina ocasiona uma queda no rendimento (51%) em comparação com a utilização da L-alanina (80%), em reações com metilcetonas análogas à acetofenona (**14**).

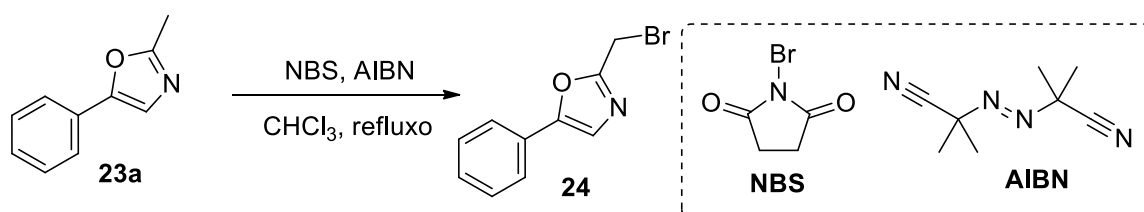
Esquema 15. Tentativa de síntese do 2-benzil-5-feniloxazol (**29**) via reação de acetofenona com L-fenilalanina.



5.2. Síntese do 2-bromometil-5-feniloxazol (24)

Como metodologia para síntese de 2-halometiloxazóis, foi utilizada uma rota sintética no qual se faz uso de uma reação de bromação radicalar de 2-metiloxazóis,³¹ Esquema 16.

Esquema 16. Síntese do 2-bromometil-5-feniloxazol (**24**) via reação radicalar.



A reação disposta na literatura³¹ para bromação do 2-metiloxazol apresenta o uso de tetracloreto de carbono (CCl_4) como solvente, o qual é tóxico e ambientalmente perigoso.³⁴ Como seu uso vai contra os princípios da Química Verde, foram realizados testes para variação do solvente, sendo clorofórmio o que se mostrou mais adequado conforme disposto na Tabela 4, entradas 3-5.³⁴ Com o intuito de obter a melhor condição para a síntese do 2-bromometil-5-feniloxazol (**24**), foram realizadas variações da condição reacional disposta na literatura. Prévio ao processo de purificação, todas as reações realizadas tiveram seu bruto reacional analisado por RMN de ^1H para melhor otimização de tempo e dos recursos. A presença de traços do produto almejado indica uma baixa conversão e consequentemente um valor de rendimento muito abaixo do esperado. Os resultados obtidos a partir das variações de parâmetros reacionais se encontram dispostos na Tabela 4.

Tabela 4. Otimização das condições reacionais para a síntese do 2-bromometil-5-feniloxazol (**24**).

Reaction scheme: 23a $\xrightarrow[\text{Solvente, refluxo, 3 h}]{\text{NBS, AIBN}}$ 24 + 30

Entrada	23a (mmol)	NBS (mmol)	AIBN (mmol)	Solvente (mL)	Rendimento (%) ^a
1	0,5	0,5	0,1	CH ₂ Cl ₂ (5,0)	traços ^b
2	0,5	0,5	0,1	CH ₃ CN (5,0)	traços ^b
3	0,5	0,5	0,1	CHCl ₃ (5,0)	39
4	1,0	1,0	0,2	CHCl ₃ (5,0)	42
5	1,0	2,0	0,4	CHCl ₃ (5,0)	27

^aValores após purificação por cromatografia em coluna. ^bBaixa conversão observada pelo espectro de RMN de ¹H do bruto reacional.

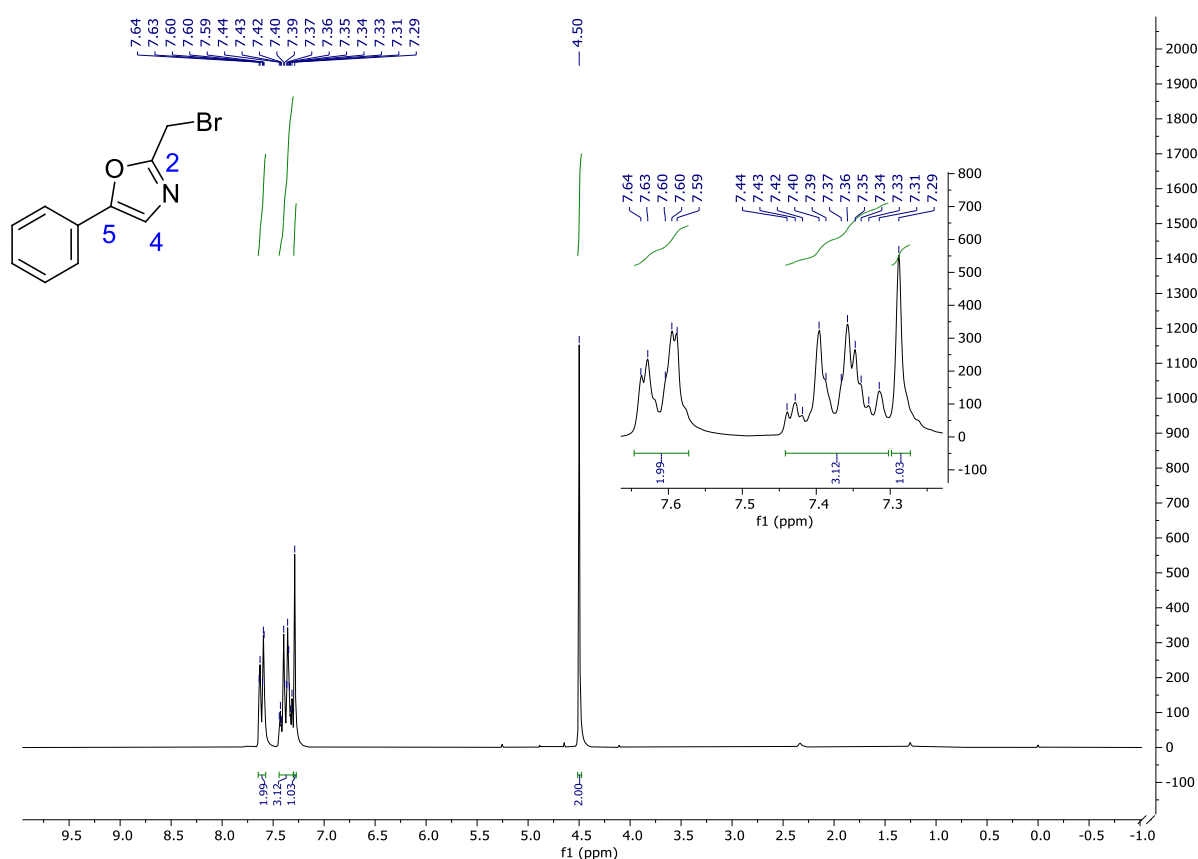
O processo de síntese dos 2-halometiloxazóis fazendo uso de reações radiculares se encontra amplamente descrito na literatura e apresenta três etapas distintas: iniciação, propagação e término. Para iniciar a formação de radicais no meio, se faz o uso de AIBN, que sob aquecimento sofre termólise e gera o radical **30** no meio (Tabela 4). O uso de diclorometano como solvente, por apresentar baixo ponto de ebulição (39,6 °C), não se mostrou eficiente (Entrada 1). Entretanto, o uso de acetonitrila, mesmo apresentando um ponto de ebulição maior (81,6 °C), não propiciou a formação do produto desejado **24** no bruto reacional (Entrada 2). Todavia, a utilização de clorofórmio se mostrou mais eficiente para síntese do produto halogenado **24** (39%, Entrada 3). Importante, a reação em maior escala apresentou um acréscimo no rendimento (42%, Entrada 4). Em contrapartida, foi testado a influência do aumento da quantidade de NBS e AIBN na reação para a escala de 1,0 mmol do oxazol **23a**, levando a um decréscimo muito pronunciado no rendimento (27%, Entrada 5). Por conta da não seletividade na etapa de propagação, é possível que o mesmo oxazol seja halogenado mais de uma vez, consumindo o produto gerado e reduzindo assim o rendimento obtido, o que explicaria assim a redução na quantidade de produto obtida na Entrada 5 em comparação com a Entrada 4.

A utilização do reator de micro-ondas poderia vir como solução para o uso de iniciadores radiculares da reação de halogenação, teste esse que não foi colocado em

prática por problemas técnicos com o equipamento, sendo este uma rota possível de ser explorada para variações futuras do desenvolvimento do projeto.

Quanto ao espectro de RMN de ^1H do composto **24** (Figura 5), pode-se observar em 4,50 ppm um simpleto com integral relativa correspondente a 2 hidrogênios, referente ao grupo CH_2 ligado ao átomo de bromo. Em 7,29 ppm é observado um simpleto com integral relativa correspondente a 1 hidrogênio, referente ao CH da posição 4 do anel do oxazol. Entre 7,31 ppm e 7,64 ppm observam-se os sinais com integral relativa correspondente a 5 hidrogênios, referente aos hidrogênios CH do anel aromático ligado na posição 5 do oxazol.

Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) para o composto **24**.

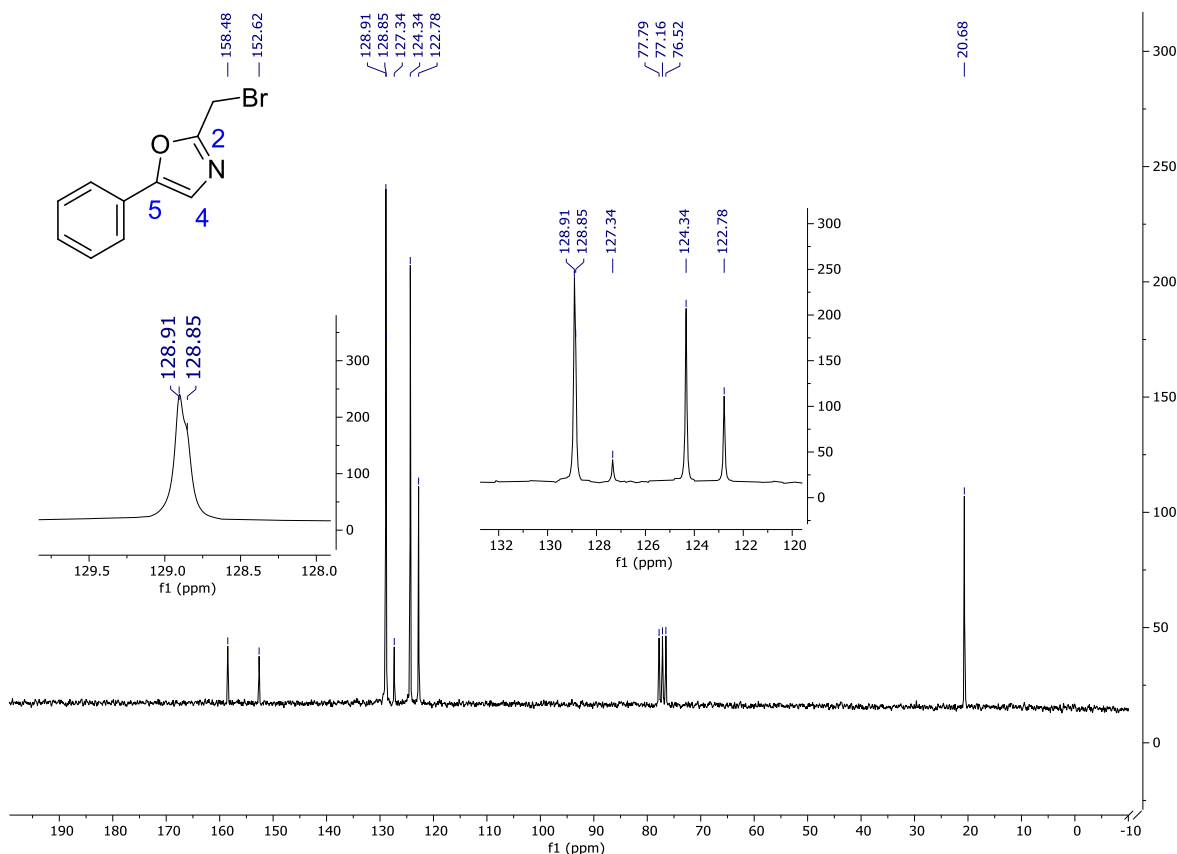


No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 6), pode-se observar em 20,7 ppm um pico referente ao carbono metileno da posição 2 do anel oxazólico. Em 122,8 ppm é observado um pico referente ao carbono 4 do anel oxazólico. Entre 124 e 129 ppm são observados os quatro picos referentes aos carbonos do anel aromático ligado na posição 5 do anel oxazólico. Em 152,6 ppm se encontra o pico referente ao carbono

- 1 5 do anel oxazólico. Por fim, em 158,5 ppm é observado o pico proveniente do carbono
 2 na posição 2 do anel oxazólico.

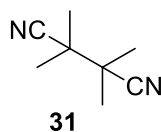
3 **Figura 6.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **24**.

4

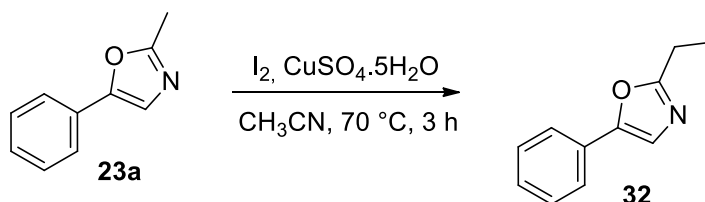


5

- 6 Por conta da reação de halogenação utilizar iniciador radicalar, o subproduto
 7 da termólise do AIBN (**31**, Figura 7) se encontra presente no bruto reacional, este que
 8 apresenta moderada dificuldade de separação por cromatografia em coluna, haja vista
 9 que apresenta fator de retenção próximo ao 2-bromometil-5-feniloxazol (**24**),
 10 necessitando em alguns casos da realização de duas etapas de purificação em
 11 sequência para obtenção do produto **24** puro. Portanto, se torna necessário o
 12 desenvolvimento de uma alternativa para a etapa de purificação, visando remover o
 13 subproduto de degradação **31** em uma única etapa ou a substituição do iniciador
 14 radicalar para evitar a formação desse contaminante.

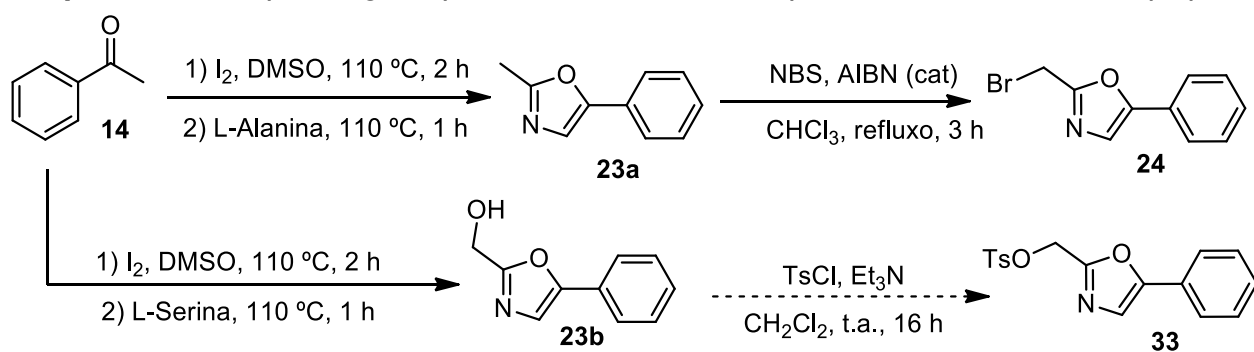
Figura 7. Produto de degradação do AIBN.

Com intuito de realizar a halogenação de uma forma mais branda, sem necessidade de iniciadores radicalares, foi colocado em teste a metodologia de Zhao³⁵ e colaboradores que propõem a iodação de metil-heterociclos com sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) e iodo molecular em acetonitrila (Esquema 17). Todavia, utilizando o composto **23a** como material de partida, não foi observada a formação do 2-iodometil-5-feniloxazol (**32**) pela análise do RMN de ^1H do bruto reacional, onde essa tendência se manteve mesmo duplicando o tempo reacional. Sendo assim, foi descartada a utilização dessa metodologia para produção de 2-halometiloxazóis.

Esquema 17. Tentativa de síntese do 2-iodometil-5-feniloxazol (**32**) catalisada por cobre.

Como forma de sumarizar as reações referentes ao trabalho, o Esquema 18 apresenta as reações utilizando acetofenona (**14**) como precursora dos oxazóis **24** e **33**. A utilização da L-alanina como substrato gera o 2-metil-5-feniloxazol (**23a**) que necessita de uma etapa de halogenação do carbono metílico, enquanto que a utilização da L-serina gera o 2-(hidroximetil)-5-feniloxazol (**23b**) que necessita de uma etapa de tosilção para gerar um produto análogo estruturalmente **33**.

1 **Esquema 18.** Esquema geral para síntese de oxazóis partindo da acetofenona (**14**).



2

6. CONCLUSÃO

Foi visto que a metodologia sintética para preparo de 2-metiloxazóis substituídos se mostrou eficiente e de relativa facilidade. Entretanto, a reprodutibilidade da metodologia proposta apresentou dificuldade para a formação do 2-metil-5-feniloxazol (**23a**), tendo como possível alternativa o uso de reator de micro-ondas. A redução de etapas quando comparado com outras metodologias de síntese de oxazóis vem a ser um dos principais pontos para atestar o êxito do principal objetivo proposto pelo trabalho, a partir de uma rota mais eficiente e com possibilidade de suprir as necessidades quanto à geração de oxazóis para o grupo de pesquisa no qual o projeto foi desenvolvido.

Quanto a etapa de halogenação, foi realizado o preparo do bromometiloxazol **24** por reação radicalar, tendo como dificuldade a etapa de purificação, haja vista que a utilização de AIBN como iniciador radicalar gera o composto **31** como subproduto, o qual apresenta fator de retenção próximo ao do produto desejado **24**, dificultando assim a separação por cromatografia em coluna. Todavia, quando realizado o teste da reação de halogenação pela metodologia não radicalar, fazendo uso de catalisador de cobre com iodo molecular, não foi constatado a formação do iodometiloxazol correspondente, necessitando assim maior estudo nessa vertente do projeto. A utilização de reagentes mais ambientalmente amigáveis é uma alternativa a ser estudada para a etapa de halogenação proposta no trabalho, onde a substituição de NBS por uma fonte de bromo mais branda já teria como benefício a redução no impacto ambiental do processo. Entretanto, o emprego de solvente halogenado continua sendo um ponto negativo da rota sintética proposta, necessitando assim de estudos para otimização das condições reacionais nessa etapa.

Como projeções futuras, o grupo de pesquisa fará uso da metodologia de síntese e halogenação de oxazóis proposta neste trabalho, onde os compostos gerados serão utilizados como blocos de construção partindo da substituição nucleofílica no carbono metileno, com posterior rearranjo intramolecular para obtenção de tiazolinas. Pretende-se ainda publicar os resultados obtidos para divulgação ao meio científico.

7. REFERÊNCIAS

- [1] ANASTAS, P. T. **Introduction: Green Chemistry**. Chemical Reviews. 2007, 107, 6, 2167–2168. <https://doi.org/10.1021/cr0783784>
- [2] United States Environmental Protection Agency. **GREEN CHEMISTRY**. Disponível em: <https://www.epa.gov/greenchemistry>. Acesso em: 02 jun. 2022.
- [3] ANASTAS, P. T., EGHBALI, N. **Green Chemistry: Principles and Practice**. Chemical Society Reviews. 2010, 39, 301-312. <https://doi.org/10.1039/b918763b>
- [4] ANASTAS, P. T., WARNER, J. **Green Chemistry: Theory and Practice**. Oxford University Press. London, 1998.
- [5] American Chemical Society. **12 PRINCIPLES OF GREEN CHEMISTRY**. Disponível em: <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html>. Acesso em: 02 jun. 2022.
- [6] SHELDON, R. A. **Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design**. Chemical Society Reviews. 2012, 41, 1437-1451. <https://doi.org/10.1039/c1cs15219j>
- [7] LI, C.-J., TROST, B. M. **Green chemistry for chemical synthesis**. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008, 105, 36, 13197-13202. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804348105>
- [8] HORVÁTH, I. T., ANASTAS, P. T. **Innovations and Green Chemistry**. Chemical Reviews. 2007, 107, 6, 2169–2173. <https://doi.org/10.1021/cr078380v>
- [9] KAUR, R., PALTA, K., KUMAR, M., BHARGAVA, M., DAHIYA, L. **Therapeutic potential of oxazole scaffold: a patent review (2006–2017)**. Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2018, 28, 11, 783-812. <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1526280>
- [10] PATEL, N. B., SHAIKH, F. M. **New 4-thiazolidinones of nicotinic acid with 2-amino-6-methyl benzothiazole and their biological activity**. Scientia Pharmaceutica. 2010, 78, 4, 753–765. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1009-15>
- [11] ZHANG, W., LIU, W., JIANG, X., JIANG, F., ZHUANG, H., FU, L. **Design, synthesis and antimicrobial activity of chiral 2-(substituted-hydroxyl)-3-(benzo[d]oxazol-5-yl)propanoic acid derivatives**. European Journal of Medicinal Chemistry. 2011, 46, 9, 3639–3650. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.028>
- [12] KUMAR, D., KUMAR, N. M., SUNDAREE, S., JOHNSON, E. O., SHAH, K. **An expeditious synthesis and anticancer activity of novel 4-(3'-indolyl)oxazole**.

- 1 European Journal of Medicinal Chemistry. 2010, 45, 3, 1244–1249.
2 <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.024>
- 3 [13] MORASKI, G. C., CHANG, M., VILLEGAS-ESTRADA, A., FRANZBLAU, S. G.,
4 MÖLLMANN, U., MILLER, M. J. **Structure-activity relationship of new anti-**
5 **tuberculosis agents derived from oxazoline and oxazole benzyl esters.** European
6 Journal of Medicinal Chemistry. 2010, 45, 5, 1703–1716.
7 <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.074>
- 8 [14] EREN, G., ÜNLÜ, S., NUÑEZ, M.-T., LABEAGA, L., LEDO, F., ENTRENA, A.,
9 BANOĞLU, E., CONSTANTINO, G., ŞAHİN, M. F. **Synthesis, biological evaluation,**
10 **and docking studies of novel heterocyclic diaryl compounds as selective COX-**
11 **2 inhibitors.** Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2010, 18, 6367–6376.
12 <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.07.009>
- 13 [15] ASHTON, W. T., SISCO, R. M., DONG, H., LYONS, K. A., HE, H., DOSS, G. A.,
14 LEITING, B., PATEL, R. A., WU, J. K., MARSILIO, F., THORNBERRY, N. A., WEBER,
15 A. E. **Dipeptidyl peptidase IV inhibitors derived from β -aminoacylpiperidines**
16 **bearing a fused thiazole, oxazole, isoxazole, or pyrazole.** Bioorganic & Medicinal
17 Chemistry Letters. 2005, 15, 9, 2253–2258. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.03.012>
- 18 [16] JADHAV, R. D., KADAM, K. S., KANDRE, S., GUHA, T., REDDY, M. M. K.,
19 BRAHMA, M. K., DESHMUKH, N. J., DIXIT, A., DOSHI, L., POTDAR, N., ENOSE, A.
20 A., VISHWAKARMA, R. A., SIVARAMAKRISHNAN, H., SRINIVASAN, S., NEMMANI,
21 K. V. S., GUPTA, A., GANGOPADHYAY, A. K., SHARMA, R. **Synthesis and**
22 **biological evaluation of isoxazole, oxazole, and oxadiazole containing heteroaryl**
23 **analogs of biarylureas as DGAT1 inhibitors.** European Journal of Medicinal
24 Chemistry. 2012, 54, 324–342. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.05.016>
- 25 [17] PARVEEN, M., ALI, A., AHMED, S., MALLA, A. M., ALAM, M., SILVA, P. S. P.,
26 SILVA, M. R., LEE, D.-U. **Synthesis, bioassay, crystal structure and *ab initio***
27 **studies of Erlenmeyer azlactones.** Spectrochimica Acta
28 Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2013, 104, 538–545.
29 <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.11.054>
- 30 [18] KAKKAR, S., KUMAR, S., LIM, S. M., RAMASAMY, K., MANI, V., SHAH, S. A. A.,
31 NARASIMHAN, B. **Design, synthesis and biological evaluation of 3-(2-**
32 **aminooxazol-5-yl)-2H-chromen-2-one derivatives.** Chemistry Central Journal.
33 2018, 12, 130, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0499-x>

- [19] JOSHI, S., BISHT, A. S., JUYAL, D. **Systematic scientific study of 1,3-oxazole derivatives as a useful lead for pharmaceuticals: a review.** Pharma Innovation Journal. 2017, 6, 1, 109-117. Disponível em: <https://www.thepharmajournal.com/archives/?year=2017&vol=6&issue=1&ArticleId=936>. Acesso em: 02 jun. 2022.
- [20] ZHENG, X., WEI, L., DAWEL, Z. **Recent Advances in the Synthesis of Oxazole-Based Molecules via van Leusen Oxazole Synthesis.** Molecules. 2020, 25, 7, 1594. <https://doi.org/10.3390/molecules25071594>
- [21] VAN LEUSEN, A. M., HOOGENBOOM, B. E., SIDERIUS, H. **A novel and efficient synthesis of oxazoles from tosylmethylisocyanide and carbonyl compounds.** Tetrahedron Letters. 1972, 13, 23, 2369–2372. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)85305-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)85305-3)
- [22] FISCHER, E. **Neue bildungsweise der oxazole.** European Journal of Inorganic Chemistry. 1896, 29, 1, 205–214. <https://doi.org/10.1002/cber.18960290143>
- [23] WASSERMAN, H. H., VINICK, F. J. **Mechanism of the Robinson-Gabriel synthesis of oxazoles.** Journal of Organic Chemistry. 1973, 38, 13, 2407–2408. <https://doi.org/10.1021/jo00953a028>
- [24] LOPEZ, O. D., ST. LAURENT, D. R., GOODRICH, J., ROMINE, J. L., SERRANO-WU, M., YANG, F., KAKARLA, R., YANG, X., QIU, Y., SNYDER, L. B. **Hepatitis C Virus Inhibitors.** US n. WO2011/082077. Depósito: 22 dez. 2010. Concessão: 7 jul. 2011. 215-218.
- [25] XU, W., KLOECKNER, U., NACHTSHEIM, B. J. **Direct Synthesis of 2,5-Disubstituted Oxazoles through an Iodine- Catalyzed Decarboxylative Domino Reaction.** The Journal of Organic Chemistry. 2013, 78, 12, 6065-6074. <https://doi.org/10.1021/jo400753n>
- [26] ROSSA, T. A. **Síntese eficiente de azóis e derivados a partir de azirinas funcionalizadas em reações de expansão anelar.** Tese, UFSC, 2019.
- [27] ROSSA, T. A., SUVEGES, N. S., SÁ, M. M., CANTILLO, D., KAPPE, C. O. **Continuous multistep synthesis of 2-(azidomethyl)oxazoles.** Beilstein Journal of Organic Chemistry. 2018, 14, 506–514. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.36>
- [28] ROSSA, T. A. **Síntese de azirinas contendo um grupo metileno ativado como precursores de heterociclos multifuncionalizados.** Dissertação, UFSC, 2015.

- 1 [29] PERRIN, D. D., ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**.
2 Pergamon Press. Camberra, 1989. 391.
- 3 [30] XIANG, J., WANG, J., WANG, M., MENG, X., WU, A. **One-pot total synthesis:**
4 **the first total synthesis of chiral alkaloid pimprinol A and the facile construction**
5 **of its natural congeners from amino acids**. Tetrahedron. 2014, 70, 7470-7475.
6 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2014.08.022>
- 7 [31] ALI, F. E.-F., BONDINELL, W., HUFFMAN, W. F., LAGO, M. A., KEENAN, R. M.,
8 KWON, C., MILLER, W. H., NGUYEN, T., TAKATA, D.
9 **T. Benzimidazoles/Imidazoles linked to a fibrinogen receptor antagonist**
10 **template having vtronectin receptor antagonist activity**. US n. WO96/00730.
11 Depósito: 29 jun. 1995. Concessão: 2 nov. 1999. 5977101.
- 12 [32] USUDA, Y., HARA, Y., KOJIMA, H. **Toward sustainable amino acid production**.
13 Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology. 2016, 289-304.
14 https://doi.org/10.1007/10_2016_36
- 15 [33] **Phenylglyoxal hydrate**. Sigma Aldrich. Disponível em:
16 <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/aldrich/142433>. Acesso em: 16
17 novembro 2022.
- 18 [34] PRAT, D., WELLS, A., HAYLER, J., SNEDDON, H., MCELROY, C. R., ABOU-
19 SHEHADA, S., DUNN, P. J. **CHEM21 selection guide of classical - and less**
20 **classical - solvents**. Green Chemistry. 2016, 18, 288-296.
21 <https://doi.org/10.1039/c5gc01008j>
- 22 [35] BI, W. Z., QU, C., CHEN, X. L., WEI, S. K., QU, L. B., LIU, S. Y., SUN, K., ZHAO,
23 Y. F. **Copper (II) catalyzed heterobenzylic C(sp³)-H activation: Two efficient**
24 **halogenation methodologies towards heterobenzyl halides**. Tetrahedron. 2018,
25 74, 15, 1908-1917. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.02.058>