

Síntese de 3-benzoil-1,2,4-oxadiazóis mediada por lantanídeos

Juliana A. Vale (PQ)^{1*}, Wagner M. Faustino (PQ)², José Augusto R. Rodrigues (PQ)¹, Gilberto F. de Sá (PQ)³

¹Laboratório de Biocatálise e Síntese Orgânica- Labiosin, Instituto de Química, UNICAMP, Campinas-SP, CP :6154.

²Departamento de Eletrônica Quântica, IFGW, UNICAMP, Campinas-SP.

³Departamento de Química Fundamental, UFPE, Recife-PE.

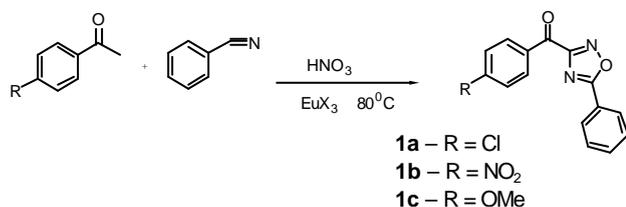
Palavras Chave: 1,2,4-oxadiazóis, Lantanídeo, acetofenonas, nitrila, európio

Introdução

Compostos 1,2,4-oxadiazóis são de grande importância para a química medicinal e seus derivados têm sido aplicados como diversos terapêuticos, tais como, antiinflamatórios, agonistas muscarínicos e adrenergicos e antagonistas serotoninérgicos. Um grande número de métodos sintéticos vem sendo usado na síntese de derivados 1,2,4-oxadiazóis, sendo o mais usado a O-acilação de amidoxima seguida de ciclodesidratação.¹ Nos últimos anos, têm-se buscado métodos sintéticos para obtenção destes heterocíclicos em uma única etapa. Recentemente, Itoh e colaboradores² e Yu e colaboradores³ usaram catalisadores como Fe(NO₃)₃ e Y(OTf)₃, respectivamente, para promover a síntese *one-pot* de 3-acetil e 3-benzoil-1,2,4-oxadiazóis, usando cetonas e nitrilas em meio ácido. No presente trabalho, foi desenvolvida uma metodologia de síntese catalítica de 1,2,4-oxadiazóis, usando óxidos ou ditiocarbamatos de íons lantanídeos.

Resultados e Discussão

Compostos 3-benzoil-1,2,4-oxadiazóis (**1a-c**) foram obtidos a partir da reação de acetofenonas com benzonitrila catalisada por óxido ou ditiocarbamato de európio, em meio ácido. (Esquema 1).



Esquema 1: Síntese de benzoil-1,2,4-oxadiazóis na presença de compostos de európio

Os primeiros ensaios foram realizados utilizando 4 cloroacetofenona e benzonitrila na presença de 10 mol% dos catalisadores de európio. Os resultados obtidos utilizando o óxido ou o dietilditiocarbamato de Eu(III) foram muito similares. Os resultados estão mostrados na Tabela 1.

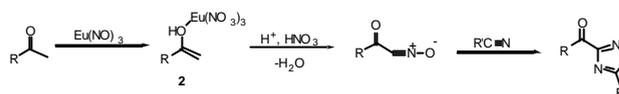
A similaridade observada na Tabela 1 indica que o mecanismo catalítico independe da presença do triflato de terras raras, como indicado por Yu *et al.*³

Tabela 1: Európio catalisando a síntese e 3Cl-benzoil-1,2,4-oxadiazóis (**1a**)

Catalisador	Rend(%) [*]
Eu ₂ O ₃	90
FenEu(NEt ₂ CS ₂) ₃	85
Y(OTf) ₃	83 ³

* determinados a partir da conversão da cetona por GC-MS.

Com base nessas observações, sugerimos que o mecanismo mais apropriado, tanto para o nosso caso, como para aquele descrito por Yu *et al.*³ seja o mostrado no Esquema 2.



Esquema 2: Mecanismo proposto para síntese de 1,2,4-oxadiazóis

O complexo **2**, constituído pelo enol e o Eu(NO₃)₃ formado *in situ*, e não o triflato, como mencionado por Yu *et al.*, é quem atua como intermediário catalítico.

A metodologia utilizando diretamente o óxido de Eu(III) também foi testada para R = NO₂(**1b**) e OMe (**1c**), apresentando, aproximadamente 100% e 40% de conversão, respectivamente, baseado na cetona. É importante mencionar que a metodologia de Yu *et al.* para grupos doadores de elétrons usando Y(OTf)₃, ao contrário da nossa, não resultou no produto desejado, mas em derivados furoxânicos.

A metodologia proposta, além de simples, pode permitir que, futuramente, as propriedades luminescentes do íon Eu(III) possam ser convenientemente aproveitadas no monitoramento das reações.

Conclusões

Uma metodologia simples baseada no uso de óxidos de íons Lantanídeos como catalisador, foi desenvolvida para a síntese 1,2,4-oxadiazóis a partir de cetonas, nitrilas e ácido nítrico. Um mecanismo baseado na formação do intermediário [Ln(III)(CH₂=CROH)(NO₃)₃] foi proposto.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, IMMC

¹R. J. Mathvink, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1869. ²
K. Itoh; H. Sakamaki, C. A. Horiuchi *Synthesis* **2005**, 1935. ³ C.
Yu, *et al*, *Synth. Commun.* **2007**, 37, 4439.