

Rajendra M. Srivastava

Departamento de Química Fundamental - Universidade Federal de Pernambuco - Cidade Universitária - 50.740-540 - Recife - PE

Recebido em 30/5/94; aceito em 21/10/94

Preparation of the title compounds are described. These are easy to synthesize in the undergraduate laboratory. The aim is to generate interest among the beginning students in the field of organic chemistry.

Keywords: benzonitrile; hydroxylamine; 1,2,4-oxadiazole.

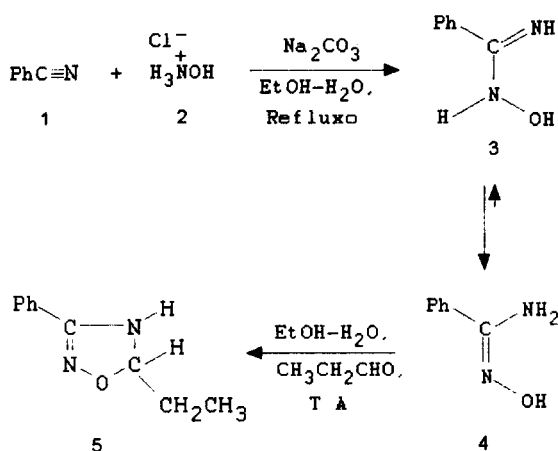
## INTRODUÇÃO

A maioria dos laboratórios de graduação adotam várias sínteses de compostos orgânicos a fim de treinar os químicos iniciantes. Muitas vezes, estas experiências geram interesse entre os alunos, e pelo menos alguns deles começam a fazer pesquisa no terceiro ou quarto ano da graduação. A finalidade desta comunicação é sugerir duas sínteses, que podem ser realizadas em laboratórios de graduação. Estas são as seguintes:

### Benzamidoxima [4]

Este composto é conhecido desde 1884 quando Tiemann o sintetizou<sup>1</sup>. Esta substância é importante porque ela pode ser empregada para preparar uma variedade de novos e valiosos produtos<sup>2-4</sup>. Nós temos usado a benzamidoxima como o material de partida na nossa pesquisa em várias ocasiões, para sintetizar compostos heterocíclicos e não heterocíclicos<sup>5,6</sup>.

A síntese da benzamidoxima é realizada a partir de benzonitrila, cloridrato de hidroxilamina, carbonato de sódio em etanol-água (Esquema 1) pela modificação do método de Tiemann<sup>1</sup>. Esta molécula tem algumas características interessantes que são mencionados abaixo.



Cálculos de orbitais moleculares<sup>7</sup> mostraram que: (1) que a molécula existe exclusivamente na forma amino-oxima, 4, e não na outra forma tautomérica,  $\alpha$ -hidroxiaminobenzilideno imina, 3; (2) os grupos  $-NH_2$  e  $-OH$  estão no mesmo lado, isto

significa que a configuração na ligação  $C=N$  é Z; e (3) a hibridização do nitrogênio do  $-NH_2$  é  $sp^2$ ; com isso os dois hidrogênios amínicos ficam no mesmo plano do  $N-C=N$ .

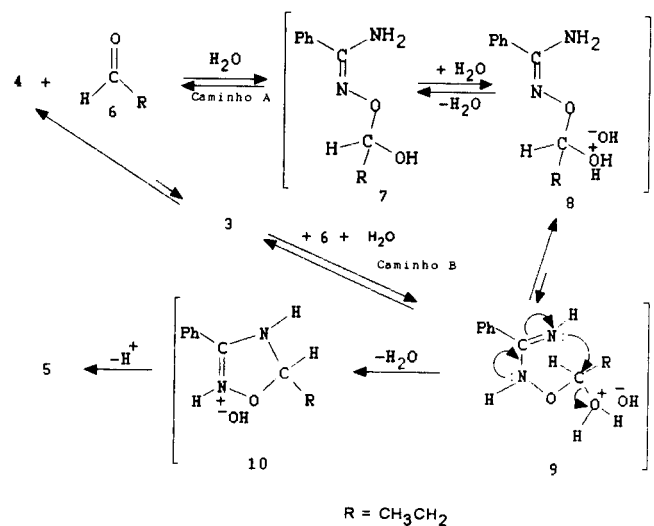
Evidências favorecendo o tautômero amino-oxima, 4, aparecem também nos resultados de infravermelho (IV) e de ressonância magnética nuclear protônica (RMN<sup>1</sup>H)<sup>8</sup>. A configuração Z de  $NH_2$  e  $OH$  na dupla ligação  $C=N$  foi também demonstrada pelos dados de momento dipolo elétrico<sup>9,10</sup>.

### 5-Etil-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol [5]

A reação de 4 com propionaldeído em etanol-água fornece o composto 5. A reação ocorre na temperatura ambiente e é uma modificação do método relatado por pesquisadores franceses<sup>11</sup>. O Esquema 1 mostra as seqüências das reações.

A estrutura cíclica do composto 5 foi confirmada pela dupla ressonância magnética protônica<sup>12</sup>.

O mais provável mecanismo da formação de 5 a partir de benzamidoxima e propionaldeído é mostrado no esquema 2. O composto 4 inicialmente reage com o propionaldeído, 6, para formar um hemiacetal não-estável, 7 (caminho A), a sua protonação com água produz 8, que pode estar em equilíbrio com o intermediário 9. Alternativamente, a amidoxima na sua forma tautomérica, 3, pode combinar com o propionaldeído seguida por protonação (caminho B). De qualquer modo, o intermediário necessita a configuração mostrada em 9 para ciclização.



Uma vez formado o composto **10**, ele pode perder facilmente um próton para dar o 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol, **5**.

Os compostos **4** e **5** citados acima têm as seguintes vantagens:

1. Eles podem ser preparados facilmente sem qualquer aparelho sofisticado;
2. Ambos são produtos cristalinos;
3. Eles são estáveis na temperatura ambiente.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Benzamidoxima [4]<sup>13</sup>

No balão redondo de 250 ml são colocados 10,42g (0,15 mol) de cloridrato de hidroxilamina, **2**, 7,95g (0,075 mol) do carbonato de sódio anidro e 40 ml de água, e o conteúdo é agitado manualmente até que a efervescência pare. 10,3g (0,1 mol) da benzonitrila, **1**, e 40 ml de etanol são adicionados ao balão e a mistura é refluxada durante seis horas. Após a reação, a cromatografia em camada delgada (1:1 *n*-hexano-clorofórmio), seguida pela revelação das manchas com vapores de iodo mostra o desaparecimento da benzonitrila ( $R_f = 0,6$ ), e a formação de benzamidoxima ( $R_f = 0,085$ ).

A remoção do solvente sob pressão reduzida produz um material viscoso contaminado com cloreto de sódio, ao qual adiciona-se 15ml de água. A mistura é deixada durante a noite na geladeira onde ocorre a formação de duas fases, sendo uma delas viscosa. A decantação da camada aquosa remove a maioria do sal e hidroxilamina. Se a cristalização não ocorre, uma cromatografia líquida em sílica gel usando clorofórmio purifica o composto. O sólido obtido, após a cromatografia, é cristalizado em clorofórmio e *n*-hexano para fornecer 10,4g (76,5%) de cristais incolores, p.f. 80°C, [Lit<sup>1,14</sup>, p. f. 79-80°C].

No espectro de IV (Nujol), há absorções em 3.453,1 e 3.350,7  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ -NH<sub>2</sub> assimétrica e simétrica), 3.211,9 ( $\nu$  OH, b), 3.056,8 ( $\nu$  =C-H, Ar) e 1.649,1 ( $\nu$  C=N).

O espectro de RMN<sup>1</sup>H (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) mostra um sinal largo em  $\delta$  5,20 (2H, b, -NH<sub>2</sub>), 7,27-7,47 (3H, m, Ar-*meta* e *para* prótons), 7,47-7,80 (2H, m, Ar-*orto* prótons) e 9,50 (1H, b, -OH).

### 5-Etil-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol [5]<sup>13</sup>

A reação é feita pela modificação do método anterior<sup>11</sup>.

Dissolve-se 1,0g (7,3 mmol) da benzamidoxima em 2,0 ml de etanol, e 20 ml de água até que a solução fique turva. A essa solução é adicionado 0,42 g (7,3 mmol) de propionaldeído, destilado imediatamente antes da reação, e o conteúdo agitado na temperatura ambiente. Após 24h, mais propionaldeído 0,26ml (3,65 mmol) é adicionado a essa solução e a agitação é mantida. Finalmente, mais aldeído (0,26 ml) é colocado após 72h. A reação termina entre 4 a 5 dias. Os cristais são filtrados e recristalizados em etanol-água, p.f. 72-72,5°C [Lit<sup>11</sup> p.f. 72°C]. A cromatografia em camada delgada de sílica gel (clorofórmio), após a revelação numa câmara saturada com vapores

de iodo apresenta uma mancha com  $R_f = 0,5$ . O reagente de partida, benzamidoxima tem o  $R_f = 0,1$  no mesmo sistema<sup>15</sup>.

O espectro de IV (Nujol) mostra absorções em 3.211,9  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  NH, b), 3.058,8 ( $\nu$  =C-H, Ar), 1.600,3 ( $\nu$  C=N), 850,9 ( $\nu$  N-O).

O espectro de RMN<sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) registrou os sinais em  $\delta$  1,00 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1,6-1,96 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 5,38 (1H, b, NH), 5,64 (1H, m,  $J \approx 5,0$  e 4,0 Hz, C-H), 7,20-7,44 (3H, m, *meta* e *para* prótons do anel fenílico) e 7,58-7,76 (2H, m, *orto* prótons do anel fenílico).

Se os cristais do produto **5** forem contaminados pelo composto **4**, este pode ser removido por cristalização ou por cromatografia rápida em coluna com sílica gel. O eluente deve ser uma mistura apropriada de *n*-hexano e clorofórmio.

## AGRADECIMENTOS

O autor agradece ao CNPq pelo o apoio financeiro, ao Prof. Lothar W. Bieber pelo espectro de RMN<sup>1</sup>H, a Eliete F. V. B. N. da Silva pelo espectro de IV e finalmente a Marilu L. de Oliveira pela assistência técnica no laboratório.

## REFERÊNCIAS E NOTAS

1. Tiemann, F.; *Ber.*, (1884), **17**, 126.
2. Brandt, L.; *Meded. Vlaam. Chem. Ver.*, (1967), **29**, 56; *C. A.* **67**: 81610 g.
3. Eloy, F.; Lenaers, R.; *Chem. Rev.*, (1962), **62**, 155.
4. Kawashima, E.; Tabei, K.; *J. Heterocycl. Chem.*, (1986), **23**, 1657.
5. Srivastava, R. M.; Freire, M. V. S.; Chaves, A. S. S. C.; Beltrão, T. M.; Carpenter, G. B.; *J. Heterocycl. Chem.*, (1987), **24**, 101.
6. Brito, M. B.; Srivastava, R. M.; *J. Chem. Eng. Data*, (1985), **30**, 131.
7. Venkatesh, C. G.; Srivastava, R. M.; Brinn, I. M.; *J. Chem. Soc. Perkin II*, (1979), 873.
8. Bell, C. L.; Nambury, C. N. V.; Bauer, L.; *J. Org. Chem.*, (1964), **29**, 2873.
9. Exner, O.; *Coll. Czech. Chem. Comm.*, (1965), **30**, 652.
10. Exner, O.; Jehlicka, V.; Dondoni, A.; Boicelli, A. C.; *J. Chem. Soc. Perkin II*, (1974), 567.
11. N'Gando M'Pondo, T.; Malavaud, C.; Barrans, J.; *C. R. Acad. Sci. Ser. C.*, (1972), **274**, 2026.
12. Srivastava, R. M.; Brinn, I. M.; *J. Org. Chem.*, (1977), **42**, 1555.
13. Os reagentes, isto é, benzonitrila (um irritante), cloridrato de hidroxilamina (uma droga tóxica), propionaldeído (tendo aroma sufocante) e o clorofórmio (um agente suspeito de câncer) devem ser manuseados com cuidado. Ambas as reações e a cromatografia em coluna devem ser realizadas na capela.
14. Tiemann, F.; Krüger, P.; *Ber.*, (1884), **17**, 1685.
15. A luz de UV pode também ser usada para revelar as manchas de **4** e **5** nas placas de cromatografia em camada delgada.