

Síntese de 2-amino-1,3,4-oxadiazóis via ciclocondensação oxidativa de semicarbazonas utilizando NBS

Mateus Emanuel Coldeira* (IC), Kenia Pissinate (PQ), Luiz Augusto Basso (PQ), Diógenes S. Santos (PQ), Pablo Machado (PQ)

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Tuberculose, Centro de Pesquisas em Biologia Molecular e Funcional, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 90619-900, Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

mateus.coldeira@acad.pucrs.br

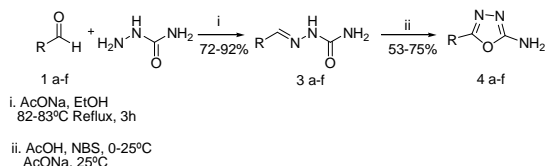
Palavras Chave: 1,3,4-oxadiazóis, semicarbazonas, ciclocondensação.

Introdução

Compostos heterocíclicos contendo o sistema 2-amino-1,3,4-oxadiazol são amplamente empregados como intermediários sintéticos para a síntese de moléculas com atividade anticâncer, antibacteriana e antituberculose¹. O sistema 2-amino-1,3,4-oxadiazol pode ser obtido por diferentes métodos sintéticos. No entanto, muitos são desvantajosos, pois utilizam condições drásticas como altas temperaturas e reagentes tóxicos, dificultando o escalonamento dos compostos. Um exemplo é a reação de ciclocondensação oxidativa das semicarbazonas que emprega o Br₂ como agente oxidante². O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma metodologia mais branda, segura e efetiva utilizando ciclocondensação oxidativa de semicarbazonas.

Resultados e Discussão

A síntese dos 2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-substituídos foi feita em duas etapas. A primeira etapa corresponde à obtenção de semicarbazonas via metodologia clássica³. Na segunda etapa, a ciclocondensação oxidativa das semicarbazonas foi realizada na presença de *N*-bromosuccinimida (NBS) (1:1) como agente oxidante (**Esquema 1**).



Esquema 1. Síntese dos derivados 2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-substituídos utilizando NBS.

Para uma solução contendo a semicarbazona **3a-f** (1 mmol) em ácido acético (8 mL) a 0 °C foi adicionado o NBS. A mistura de reação foi mantida em agitação à temperatura ambiente. Após 60 min, o acetato de sódio foi adicionado e a reação permaneceu em agitação por 60 min à temperatura ambiente. Posteriormente, a mistura foi vertida em água, os produtos foram obtidos por filtração simples com rendimento de 53-75% (**Tabela 1**).

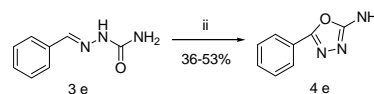
Tabela 1. Rendimentos dos 2-amino-1,3,4-oxadiazóis **4a-f** obtidos.

Entrada	R	Rendimento (%)
a	4-Br-C ₆ H ₅	75
b	4-Cl-C ₆ H ₅	74
c	4-MeO-C ₆ H ₅	73
d	4-NO ₂ -C ₆ H ₅	77
e	Ph	53
f	α-C ₁₀ H ₇	75

Todos os compostos foram devidamente caracterizados e apresentaram pureza relativa satisfatória avaliada por experimentos em CLAE.

Também foi avaliada a ciclocondensação da semicarbazona **3e** na presença de NCS (*N*-clorosuccinimida) e NIS (*N*-iodosuccinimida) como fontes de halogênio. No entanto, a conversão para o produto **4e** foi pouco satisfatória comparado ao uso do NBS (NBS > NIS > NCS) (**Tabela 2**).

Tabela 2. Rendimentos e pureza relativa (CLAE) do derivado obtido **4e** utilizando NXS.



Reagentes	Rendimento (%)	CLAE
NBS	53	94%
NIS	53	40%
NCS	36	2%

Conclusões

O trabalho apresentou uma metodologia simples, branda e eficiente para síntese de 2-amino-1,3,4-oxadiazóis utilizando NBS como agente oxidante.

Agradecimentos

CNPq, Capes e FAPERGS.

¹ Simithy, J.; Reeve, N.; Hobrath, J.V.; Reynolds, R. C.; Calderón, A. I. *Tuberculosis* 94, 152-158, 2014.

² Gupta, V.; Kashaw, S.K.; Jatav, V.; Mishra, P. *Med. Chem. Res.* 17, 205-211, 2008.

³ Johnsoa, A and Wilcox. *Lab. Exp. Org. Chem.* (The Macmillan Company, Collier Macmillian Limited, London) p.219, 1969.