



Síntese de derivados 1,3,4-oxadiazóis catalisada por pentacloreto de nióbio

Maria Luiza C. D. Tomás^{1*} (G), Bruno H. S. T. Silva¹ (PQ).

¹ Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Química, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 38400-902.

e-mail: marialuizacdt2005@ufu.br

RESUMO

Os 1,3,4-oxadiazóis são compostos heterocíclicos, conhecidos por exibirem uma ampla variedade de atividades biológicas, incluindo ações antitumoral, anti-inflamatória, antimicrobiana, entre outras. Contudo, várias das principais metodologias descritas na literatura apresentam desvantagens, como alto tempo reacional, elevadas temperaturas e, em alguns casos, rendimentos insatisfatórios. Nesse contexto, este trabalho apresenta uma nova metodologia sintética para a obtenção de derivados de 1,3,4-oxadiazóis, utilizando o pentacloreto de nióbio (NbCl_5) como ácido de Lewis. Os resultados obtidos nesse trabalho, mostram que o NbCl_5 promove as reações de ciclicização entre hidrazidas de ácidos carboxílicos e dimetilamidas, levando a formação de derivados de 1,3,4-oxadiazóis em rendimentos de 40 a 85%, em apenas 10 minutos de reação. Assim, conclui-se que NbCl_5 é um excelente ácido de Lewis para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis.

Palavras-chave: Nióbio; 1,3,4-oxadiazol; Ácido de Lewis.

Introdução

Os derivados de 1,3,4-oxadiazóis são compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros, formados por um átomo de oxigênio (posição 1 do anel), dois átomos de nitrogênio (posições 3 e 4 do anel) e dois de carbono (Figura 1). Moléculas que contenham o núcleo oxadiazólico são de grande relevância para a química medicinal, devido à sua ampla gama de atividades biológicas, destacando-se pelas propriedades antitumoral, anti-inflamatória, antimicrobiana, antibacteriana, antifúngica, antimalárica, antituberculosa, anticonvulsivante, anti-HIV e antidengue (1-2). Os 1,3,4-oxadiazóis podem ser sintetizados a partir de reações de cicloadição entre hidrazidas de ácido carboxílico e dimetilamidas, na presença de algum ácido de Lewis, contudo, algumas das principais metodologias descritas na literatura apresentam desvantagens, como longos tempos reacionais, elevadas temperaturas e, em alguns casos, rendimentos insatisfatórios (1). Portanto, é imprescindível o desenvolvimento de metodologias sintéticas mais eficientes para a obtenção de compostos com o núcleo oxadiazol. Nesse contexto, o pentacloreto de nióbio (NbCl_5) surge como alternativa promissora, pois é um forte ácido de Lewis, com reconhecidas aplicações na síntese orgânica (3). Além disso, o Brasil é detentor de cerca de 90% das reservas mundiais de nióbio, o que enfatiza a importância do desenvolvimento da química deste elemento em solo brasileiro. Dessa forma, neste trabalho foi estudado o uso do pentacloreto de nióbio (NbCl_5), como ácido de Lewis, na reação entre derivados de hidrazida de ácidos carboxílicos e dimetilamidas, visando a síntese de derivados de 1,3,4-oxadiazóis em curtos tempos reacionais e com altos rendimentos.

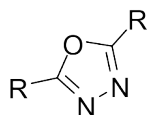


Figura 1. Estrutura química dos derivados de 1,3,4-oxadiazóis.

Experimental

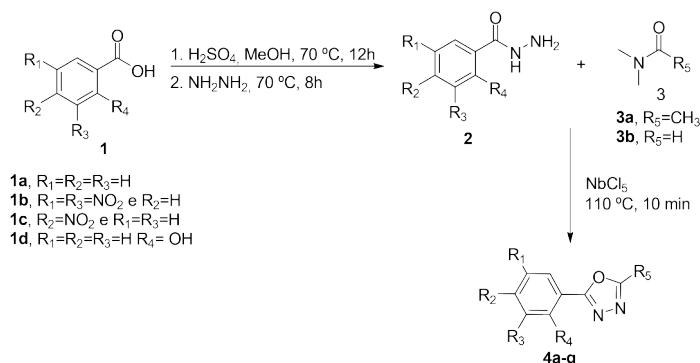
Derivados de 1,3,4-oxadiazóis podem ser sintetizados a partir de cicloadições entre hidrazidas de ácido carboxílico e dimetilamidas, na presença de algum ácido de Lewis e aquecimento. Portanto, reagiu-se 1,1 mmol de derivado de hidrazida de ácido carboxílico com 2,0 mL de dimetilacetamida (DMA) ou dimetilformamida (DMF) na presença de 2,0 equivalentes de NbCl_5 sob aquecimento de 110 °C. Importante destacar que todos os derivados de hidrazida foram previamente sintetizados em duas etapas reacionais, sendo a primeira a esterificação entre o ácido carboxílico (1a-d) correspondente e metanol, seguido pela reação do éster com hidrazina, resultando no derivado de hidrazida (2) (Esquema 1). O curso de todas as reações foi monitorado por cromatografia em camada delgada e as purificações, quando necessário, foram realizadas por cromatografia em coluna. Todos os produtos obtidos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear ^1H e de ^{13}C .

Resultados e Discussão

Com base nos resultados obtidos, descritos na Tabela 1, pode-se observar que o NbCl_5 é um excelente ácido de Lewis para essas reações, já que os derivados de 1,3,4-oxadiazóis foram obtidos com bons rendimentos, variando de 40 a 85%, em tempos reacionais de apenas 10 minutos. Observou-se que a reação se mostrou compatível com diferentes hidrazidas de ácidos carboxílicos, contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons. Além disso, verificou-se que as reações em DMA (3a) apresentaram rendimentos superiores às realizadas em DMF (3b), provavelmente em razão da maior reatividade do DMF, que



favorece a formação de subprodutos, os quais foram inclusive detectados no acompanhamento por CCD. É importante ressaltar, ainda, que o DMF pode formar complexos com haletos de nióbio, os quais podem competir com a rota principal e comprometer a seletividade e o rendimento da reação (4).

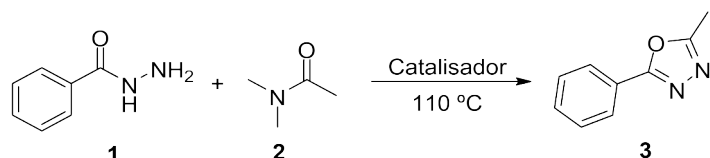


Esquema 1. Síntese de derivados 1,3,4-oxadiazóis utilizando NbCl₅.

Tabela 1. Resultados obtidos utilizando diferentes hidrazidas de ácido carboxílico.

Composto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rend. (%)
4a	H	H	H	H	CH ₃	71
4b	NO ₂	H	NO ₂	H	CH ₃	85
4c	H	NO ₂	H	H	CH ₃	85
4d	H	H	H	OH	CH ₃	40
4e	H	H	H	H	H	40
4f	NO ₂	H	NO ₂	H	H	60
4g	H	NO ₂	H	H	H	78

A seguir, na Tabela 2, é apresentada uma comparação entre os resultados obtidos com NbCl₅ e outros ácidos de Lewis descritos na literatura, na reação padrão entre a hidrazida do ácido benzóico (1) e o DMA (2), conforme destacado no Esquema 2.



Esquema 2. Reação para obtenção do derivado 1,3,4-oxadiazol correspondente a partir da hidrazida do ácido benzóico, na presença de diferentes ácidos de Lewis.

Tabela 2. Comparação do uso do NbCl₅ com outros catalisadores (1).

Catalisador	Concentração (eq.)	Tempo (min)	Rendimento (%)
H ₂ SO ₄	2	90	24
Conc. HCl	2	90	traço

HAc	2	90	traço
TsOH	2	90	traço
ZnCl ₂	2	90	NR
FeCl ₃	2	90	traço
Cu(OAc) ₂	2	90	NR
CaCl ₂	2	90	NR
CuBr	2	90	traço
NbCl ₅	2	10	71

Ao analisar a Tabela 2, nota-se que diversos ácidos de Lewis, amplamente reconhecidos por suas aplicações na síntese orgânica, não foram capazes de promover a formação do derivado de 1,3,4-oxadiazol, mesmo após 90 minutos de reação. Em contraste, o NbCl₅ destacou-se como um catalisador altamente eficiente, conduzindo à formação do produto com rendimento de 71% em apenas 10 minutos de reação.

Conclusões

Conclui-se que o NbCl₅ é um ótimo ácido de Lewis nas reações de cicloadição entre hidrazidas de ácidos carboxílicos e dimetilamidas, visando a síntese de derivados de 1,3,4-oxadiazóis, uma vez que, os produtos de interesse foram obtidos em curtos tempos reacionais e em bons rendimentos. Assim, estes resultados reforçam a aplicabilidade do NbCl₅ como uma alternativa eficiente e sustentável para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis, especialmente no contexto brasileiro, considerando a ampla disponibilidade do nióbio no país.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPEMIG (Projeto APQ-01887-22 da 001/2022-DEMANDA UNIVERSAL) e CNPq pelo apoio financeiro, e CBMM pelo pentacloreto de Nióbio fornecido.

Referências

- Zhang, L., et. al. (2020). TiCl₄ mediated facile synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles and 1, 3, 4-thiadiazoles. *Synthetic Communications*, 50(3), 423-431.
- Adawara, S. N., et. al. (2021). In silico studies of oxadiazole derivatives as potent dengue virus inhibitors. *Chemistry Africa*, 4, 861-868.
- Henrique Arpini, B., et. al. (2015). Recent advances in using niobium compounds as catalysts in organic chemistry. *Current Organic Synthesis*, 12(5), 570-583.
- Kirksey, K., & Hamilton, J. B. (1972). Niobium(IV) halide complexes of N,N-dimethylformamide. *Inorganic Chemistry*, 11(8), 1945-1948.