



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE
COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DA CLASSE 2,3-DIIDRO-1,3,4-OXADIAZOL
DERIVADOS DE N-ACILHIDRAZONAS**

CLEDUALDO SOARES DE OLIVEIRA



João Pessoa – PB

Janeiro/2013



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE
COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DA CLASSE 2,3-DIIDRO-1,3,4-OXADIAZOL
DERIVADOS DE N-ACILHIDRAZONAS**

CLEDUALDO SOARES DE OLIVEIRA *

**Tese apresentada ao Centro de Ciências Exatas e
da Natureza da Universidade Federal da Paraíba,
em cumprimento às exigências para obtenção do
título de Doutor em Química, área de
concentração em Química Orgânica.**

1º Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho

2º Orientador: Prof. Dr. Bruno Freitas Lira

*Bolsista CAPES

João Pessoa – PB

Janeiro/2013

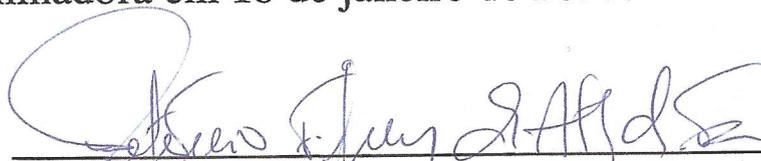
O48s Oliveira, Cleinaldo Soares de.
Síntese, caracterização e atividade antimicrobiana de compostos heterocíclicos da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol derivados de *N*-acilhidrazonas / Cleinaldo Soares de Oliveira.- João Pessoa, 2013.
167f. : il.
Orientadores: Petrônio Filgueiras de Athayde Filho, Bruno Freitas Lira
Tese (Doutorado) – UFPB/CCEN
1. Química Orgânica. 2. 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol.
3. *N*-acilhidrazonas. 4. Atividade antimicrobiana.

UFPB/BC

CDU: 547(043)

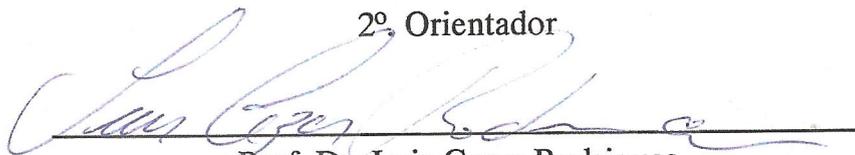
Síntese, Caracterização e Atividade Antimicrobiana de Compostos Heterocíclicos da Classe 2,3-Diidro-1,3,4-Oxadiazol Derivados de N-Acilhidrazonas.

Tese de Doutorado de Cleudualdo Soares de Oliveira aprovada pela banca examinadora em 18 de janeiro de 2013:

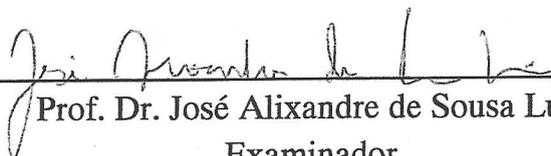


Prof. Dr. Petrónio Filgueiras de Athayde Filho
Orientador/Presidente

Prof. Dr. Bruno Freitas Lira
2º. Orientador



Prof. Dr. Luis Cezar Rodrigues
Examinador



Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luís
Examinador



Prof. Dr. José Rodrigues de Carvalho Filho
Examinador



Profa. Dra. Juliana Alves Vale
Examinadora

Dedicatória

Aos meus pais, Moisés (in memoriam)
e Reni que sempre me deram carinho e amor.
A minha amada esposa Marcele, pelo apoio,
compreensão e ao nosso filho Gustavo fruto do nosso
amor.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus por estar comigo em todos os momentos da minha vida.

Ao Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho por me aceitar como seu orientando e por tornar possível a realização deste trabalho. Ao Prof. Dr. Bruno Freitas Lira pela ajuda valiosa na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho, pela colaboração na publicação dos artigos e pela concessão de alguns reagentes.

Ao professor Dr. José Siqueira e a doutoranda Vivyanne do Laboratório de Genética de Microrganismos (DBM) que realizou os estudos de atividade antibacteriana.

A professora Dra. Edeltrudes do Laboratório de Micologia (CCS) que realizou os estudos sobre atividade antifúngica.

Ao professor Dr. Mário Vasconcellos, coordenador do Laboratório LASOM, pela disponibilidade dos aparelhos de IV, CG/MS e dos materiais solicitados.

Aos professores do Departamento de Química da UFPB.

Aos amigos do Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica (LPBS): Alexsandro, Helivaldo, Cláudia, Yuri, Juliana, Severino, Gabriela e Rogério.

Ao técnico Vicente pela realização das análises de RMN.

Ao secretário da Pós-Graduação em Química, Marcos Pequeno.

E a todos aqueles que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

A Capes pela bolsa concedida

RESUMO

Título: Síntese, caracterização e atividade antimicrobiana de compostos heterocíclicos da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol derivados de *N*-acilhidrazonas.

Entre os compostos heterocíclicos, 1,3,4-oxadiazol representa uma importante unidade de construção para o desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que compostos que contém esta unidade possuem um amplo espectro de atividades biológicas tais como: antibacteriana, antifúngica, analgésica, anti-inflamatória, antiviral, antitumoral, anti-hipertensiva, anticonvulsivante, etc. Neste trabalho, descreve-se a síntese, caracterização e atividade antimicrobiana de compostos heterocíclicos da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, especificamente, 3-acetil-2,5-diaril-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, que foram obtidos como mistura racêmica a partir da reação de ciclização de *N*-acilhidrazonas usando anidrido acético. Os compostos foram divididos em três séries congêneres como: **série 1** (2-aril-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol), **série 2** (2-(5-nitrofurânil)-3-acetil-5-aril-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol) e **série 3** (2-(4-acetoxifenil)-3-acetil-5-aril-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol). Todos os novos compostos foram devidamente caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV, RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massa. Na avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro*, os compostos da série **2** exibiram eficiente atividade frente a diversas linhagens de *Staphylococcus aureus* ensaiadas com concentração inibitória mínima na faixa de 8-32 $\mu\text{g/mL}$, sendo mais potente do que o fármaco padrão cloranfenicol, e boa atividade antifúngica contra seis linhagens de *Candida* com concentração inibitória mínima na faixa de 64 a 512 $\mu\text{g/mL}$.

Palavras-chave: 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, *N*-acilhidrazonas, atividade antimicrobiana.

ABSTRACT

Title: Synthesis, characterization and antimicrobial activity of heterocyclic compounds of the class 2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives of *N*-acylhydrazone.

Among the heterocyclic compounds, 1,3,4-oxadiazole represents an important unit for the development of new drugs, since compounds containing this unit present a broad spectrum of biological activities such as antibacterial, antifungal, analgesic, anti-inflammatory, antiviral, antitumor, antihypertensive, anticonvulsant, etc. We describe the synthesis, characterization and antimicrobial activity of heterocyclic compounds of class 2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole, specifically, 3-acetyl-2,5-diaryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole, that were obtained as racemic mixture from the reaction of cyclization of *N*-acylhydrazones using acetic anhydride. Compounds were divided into three sets congeners as follows: series **1** (2-aryl-3-acetyl-5-(pyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazol), series **2** (2-(5-nitrofuranyl)-3-acetyl-5-aryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazol) and series **3** (2-(4-acetoxyphenyl)-3-acetyl-5-aryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazol). All compounds were characterized by spectroscopic techniques IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and mass spectrometry. In the evaluation of the *in vitro* antimicrobial activity, compounds of the series **2** exhibit efficient activity against several strains of *Staphylococcus aureus* with minimum inhibitory concentration in the range of 8 to 32 μg/mL, being more potent than the standard drug chloramphenicol, and good antifungal activity against six *Candida* strains with minimum inhibitory concentration values ranging from 64 to 512 μg/mL.

Keywords: 2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole, *N*-acylhydrazones, antimicrobial activity

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmulas estruturais de Raltegravir [®] , Nesapidil [®] , Furamisole [®] , Tiodazosin [®] e Zibotentan [®]	3
Figura 2. Número de publicações nos últimos treze anos envolvendo 1,3,4-oxadiazole.....	4
Figura 3. Número de publicações com compostos 1,3,4-oxadiazol no período de 2000-2013 referentes a atividades farmacológicas.....	4
Figura 4. Isômeros de oxadiazol.....	6
Figura 5. Derivados de 1,3,4-oxadiazol.....	7
Figura 6. Fórmulas estruturais de diacilhidrazidas, acilhidrazonas e ditioatos.....	7
Figura 7. 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-tiol obtidos pela reação de acilhidrazida com dissulfeto de carbono.....	12
Figura 8. Compostos contendo a unidade 1,3,4-oxadiazol com atividade antibacteriana e antifúngica.....	25
Figura 9. 1,3,4-oxadiazol com atividade antimicobacteriana contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H ₃₇ RV).....	26
Figura 10. 1,3,4-oxadiazóis com atividade anticonvulsivante.....	26
Figura 11. 1,3,4-oxadiazóis com atividade anti-inflamatória.....	27
Figura 12. Compostos 1,3,4-oxadiazóis com atividade analgésica.....	28
Figura 13. 1,3,4-oxadiazol com atividade antitumoral.....	29
Figura 14. Estruturas de raltegravir [®] e análogo.....	30
Figura 15. 1,3,4-oxadiazóis com atividade antiviral.....	31
Figura 16. 1,3,4-oxadiazóis com atividade anti-hipertensiva.....	32
Figura 17. 1,3,4-oxadiazol com atividade inibitória contra enzimas.....	33
Figura 18. Outras atividades de 1,3,4-oxadiazol.....	33
Figura 19. Fórmula estrutural das moléculas alvo.....	40
Figura 20. Fórmulas estruturais dos compostos <i>N</i> -acilhidrazônicos e rendimentos.....	42
Figura 21. Fórmulas estruturais de diastereoisômeros <i>Z</i> e <i>E</i> de compostos <i>N</i> -acilhidrazônicos.....	44
Figura 22. Espectro de RMN de ¹ H de <i>N'</i> -(4-metilbenzilideno)isonicotinohidrazida (1a).....	45

Figura 23. Estrutura geral das moléculas alvo.....	45
Figura 24. Estruturas privilegiadas <i>N</i> -acilhidrazonas e 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol.....	47
Figura 25. Fórmulas estruturais dos compostos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis: séries 1 , 2 e 3	47
Figura 26. Valores de RMN de ¹ H característicos nos compostos <i>N</i> -acilhidrazônicos e 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol.....	50
Figura 27. Espectro de RMN ¹ H de 2-(4-metilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6a) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz).....	50
Figura 28. Proposta de fragmentação do composto 6b	61
Figura 29. Proposta de fragmentação do composto 6h	61
Figura 30. Proposta de fragmentação do composto 6l	61
Figura 31. Modelo geral esperado para os principais fragmentos dos compostos da série 2	62
Figura 32. Proposta de fragmentação do composto 7a	63
Figura 33. Proposta de fragmentação do composto 7b	63
Figura 34. Proposta de fragmentação do composto 7d	63
Figura 35. Proposta de fragmentação do composto 7e	64
Figura 36. Modelo geral esperado para os principais fragmentos dos compostos da série 3	65
Figura 37. Proposta de fragmentação do composto 8a	65
Figura 38. Proposta de fragmentação do composto 8b	65
Figura 39. Proposta de fragmentação do composto 8c	65
Figura 40. Proposta de fragmentação do composto 8d	66
Figura 41. Proposta de fragmentação do composto 8e	66
Figura 42. Similaridade estrutural entre chloramphenicol e os compostos 4d e 7d	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Deslocamento químico de $CH=N$ e NH nos compostos <i>N</i> -acilhidrazônicos...	44
Tabela 2. Propriedades físico-químicas dos compostos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (6a-l), (7a-l) e (8a-e).....	51
Tabela 3. Deslocamento químico de 1H e ^{13}C (H-2 e C-2) para os compostos da série 1 (4a-l).....	53
Tabela 4. Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C (DMSO- d_6) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (6a-l).....	55
Tabela 5. Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C (DMSO- d_6) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (7a-e).....	56
Tabela 6. Deslocamentos químicos de RMN de 1H e ^{13}C (DMSO- d_6) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (8a-e).....	57
Tabela 7. Bandas de absorções na região de infravermelho dos compostos (6a-l), (7a-e) e (8a-e).....	59
Tabela 8. Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) dos compostos <i>N</i> -acilhidrazônicos (4a-e) e 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (7a-e) frente a linhagens de <i>Staphylococcus aureus</i>	68
Tabela 9. Atividade antifúngica dos compostos (7a-e) e (8a-e).....	71
Tabela 10. Regra dos cinco de lipinski, drug-likeness e riscos de toxicidade dos compostos (6a-l), (7a-e) e (8a-e).....	74

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Análise retrosintética de 5-substituído-2-amino-1,3,4-oxadiazol.....	8
Esquema 2. 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-amino obtidos a partir de acilhidrazidas e brometo de cianogênio.....	9
Esquema 3. 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-amino obtidos a partir de acilhidrazidas e di(benzotriazol-1-il)metanoimina.....	9
Esquema 4. Síntese de compostos 5-sbstituído-2-amino-1,3,4-oxadiazol a partir da ciclização de semicarbazonas.....	10
Esquema 5. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazol-2-amino a partir da ciclização de aciltiosemicarbazida com iodo.....	10
Esquema 6. Síntese de compostos 5-aril-2-amino-1,3,4-oxadiazol a partir de aciltiosemicarbazida e 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína.....	11
Esquema 7. Síntese de compostos 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-amino a partir de aciltiosemicarbazida e cloreto de tosila.....	11
Esquema 8. Síntese de compostos 5-substituído-1,3,4-oxadiazol-2-tiol.....	12
Esquema 9. Análise retrosintética de 2,5-diaril(alquil)-1,3,4-oxadiazol.....	13
Esquema 10. Síntese de compostos 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazol assimétricos.....	13
Esquema 11. Síntese de compostos 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazol derivados do Ibuprofeno.....	14
Esquema 12. Ciclização de diacilhidrazinas com cloreto de tionila.....	14
Esquema 13. Ciclodessidratação de diacilhidrazidas usando óxido de trifenilfosfina e anidrido trifílico.....	15
Esquema 14. Ciclodessidratação de diacilhidrazidas usando EDC.....	15
Esquema 15. Síntese de compostos 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazóis a partir de diacilhidrazidas e sílica suportada com diclofosfato.....	15
Esquema 16. Síntese de compostos 2,5-dissubstituídos-1,3,4-oxadiazóis a partir de diacilhidrazidas e cloreto de zircônio (IV).....	16
Esquema 17. Formação de 1,3,4-oxadiazol a partir de diacilhidrazida usando PPh ₃ /CX ₄ (X = Cl, Br, I) como agente desidratante.....	16
Esquema 18. Preparação de compostos 1,3,4-oxadiazóis a partir de diacilhidrazidas usando XtalFluor-E.....	16

Esquema 19. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazol a partir de ácidos carboxílicos e hidrazidas usando HATU e reagente de Burgess.....	17
Esquema 20. Síntese de compostos 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazol usando CDI e trifetilfosfina.....	17
Esquema 21. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazol usando o reagente Deoxo-Fluor [®] ...	18
Esquema 22. Síntese de compostos 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazol usando irradiação por micro-ondas.....	18
Esquema 23. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazolinas a partir de <i>N</i> -acilhidrazonas.....	18
Esquema 24. Síntese de compostos 2,5-diaril-1,3,4-oxadiazol a partir de benzohidrazida e aldeídos aromáticos.....	19
Esquema 25. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazol a partir de aroilhidrazidas e Cu(OTf) ₂	19
Esquema 26. Ciclização oxidativa de <i>N</i> -acilhidrazonas usando cloramina-T.....	19
Esquema 27. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazol usando ácido tricloroisocianúrico (TCCA).....	20
Esquema 28. Ciclização oxidativa de <i>N</i> -acilhidrazona usando <i>N</i> -clorosuccinimida e 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU).....	20
Esquema 29. Ciclização oxidativa de <i>N</i> -acilhidrazonas usando DMP.....	21
Esquema 30. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazol catalisada por Nafion [®] NR50.....	21
Esquema 31. Reação de ácido cinnâmico hidrazida com trietilortoésteres.....	21
Esquema 32. Síntese de compostos α-ceto-1,3,4-oxadiazol.....	22
Esquema 33. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazol dissubstituídos a partir de quatro componentes em procedimento one-pot.....	22
Esquema 34. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazóis a partir de tetrazóis e cloreto de ácidos.....	23
Esquema 35. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazóis a partir de tetrazóis e anidridos de ácidos.....	23
Esquema 36. Obtenção dos intermediários <i>N</i> -acilhidrazônicos.....	43
Esquema 37. Síntese dos compostos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (6a-l), (7a-e) e (8a-e). ..	48
Esquema 38. Proposta de mecanismo para a formação do núcleo 2,3-diidro- 1,3,4-oxadiazol.....	48

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1. Espectro de RMN ^1H de 2-(4-Metilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6a) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	108
Espectro 2. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(4-Metilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6a) (DMSO- d_6 , 50 MHz).....	108
Espectro 3. Espectro de IV de 2-(4-Metilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6a) (KBr).....	109
Espectro 4. Espectro de RMN de ^1H de 2-(4-Isopropilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6b) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	109
Espectro 5. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(4-Isopropilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6b) (DMSO- d_6 , 50 MHz).....	110
Espectro 6. Espectro de IV de 2-(4-Isopropilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6b) (KBr).....	110
Espectro 7. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(4-Isopropilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6b).....	111
Espectro 8. Espectro de RMN ^1H de 2-(4-Bromofenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6h) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	111
Espectro 9. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(4-Bromofenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6h) (DMSO- d_6 , 50 MHz).....	112
Espectro 10. Espectro de IV de 2-(4-Bromofenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6h) (KBr).....	112
Espectro 11. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(4-Bromofenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6h).....	113
Espectro 12. Espectro de RMN ^1H de 2-(2,5-Dimetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6j) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	113
Espectro 13. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(2,5-Dimetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6j) (DMSO- d_6 , 50 MHz).....	114
Espectro 14. Espectro de IV de 2-(2,5-Dimetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6j) (KBr).....	114
Espectro 15. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(2,5-Dimetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6j).....	115

Espectro 16. Espectro de RMN ¹ H de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6l) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz).....	115
Espectro 17. Espectro de RMN ¹³ C APT de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6l) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 125 MHz).....	116
Espectro 18. Espectro de IV de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6l) (KBr).....	116
Espectro 19. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6l).....	117
Espectro 20. Espectro de RMN ¹ H de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7a) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz).....	117
Espectro 21. Espectro de RMN ¹³ C APT de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7a) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz).....	118
Espectro 22. Espectro de IV de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7a) (KBr).....	118
Espectro 23. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7a).....	119
Espectro 24. Espectro de RMN ¹ H de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7b) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz).....	119
Espectro 25. Espectro de RMN ¹³ C APT de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7b) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 125 MHz).....	120
Espectro 26. Espectro de IV de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7b) (KBr).....	120
Espectro 27. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7b).....	121
Espectro 28. Espectro de RMN ¹ H de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7c) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz).....	121
Espectro 29. Espectro de RMN ¹³ C APT de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7c) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 125 MHz).....	122
Espectro 30. Espectro de IV de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7c) (KBr).....	122
Espectro 31. Espectro de RMN ¹ H de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7d) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz).....	123
Espectro 32. Espectro de RMN ¹³ C de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-	

diidro-1,3,4-oxadiazol (7d) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 125 MHz).....	123
Espectro 33. Espectro de IV de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7d) (KBr).....	124
Espectro 34. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7d).....	124
Espectro 35. Espectro de RMN ¹ H de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7e) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz).....	125
Espectro 36. Espectro de RMN ¹³ C APT de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7e) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz).....	125
Espectro 37. Espectro de IV de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7e) (KBr).....	126
Espectro 38. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7e).....	126
Espectro 39. Espectro de RMN ¹ H de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8a) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz).....	127
Espectro 40. Espectro de RMN ¹³ C APT de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8a) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 125 MHz).....	127
Espectro 41. Espectro de IV de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8a) (KBr).....	128
Espectro 42. Espectro de correlação heteronuclear (COSY) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8a).....	128
Espectro 43. Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8a) na região de aromático.....	129
Espectro 44. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8a).....	129
Espectro 45. Espectro de RMN ¹ H de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8b) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz).....	130
Espectro 46. Espectro de RMN ¹³ C APT de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8b) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz).....	130
Espectro 47. Espectro de IV de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8b) (KBr).....	131
Espectro 48. Espectro de correlação heteronuclear (COSY) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8b).....	131

Espectro 49. Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8b) na região de aromático.....	132
Espectro 50. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8b).....	132
Espectro 51. Espectro de RMN ¹ H de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8c) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz).....	133
Espectro 52. Espectro de RMN ¹³ C APT de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8c) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 125 MHz).....	133
Espectro 53. Espectro de IV de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8c) (KBr).....	134
Espectro 54. Espectro de correlação heteronuclear (COSY) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8c).....	134
Espectro 55. Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) de Acetato de 4-(3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil (8c) na região de aromático.....	135
Espectro 56. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8c).....	135
Espectro 57. Espectro de RMN de ¹ H de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 8d (DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz).....	136
Espectro 58. Espectro de RMN ¹³ C APT de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8d) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz).....	136
Espectro 59. Espectro de IV de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8d) (KBr).....	137
Espectro 60. Espectro de correlação heteronuclear (COSY) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8d) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz).....	137
Espectro 61. Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8d) na região de aromático.....	138
Espectro 62. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8d).....	138
Espectro 63. Espectro de RMN ¹ H de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8e) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz).....	139
Espectro 64. Espectro de RMN ¹³ C APT de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8e) (DMSO- <i>d</i> ₆ , 125 MHz).....	139
Espectro 65. Espectro de IV de 2-(4-acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-	

diidro-1,3,4-oxadiazol (8e) (KBr).....	140
Espectro 66. Espectro de correlação heteronuclear (COSY) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8e).....	140
Espectro 67. Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8e) na região de aromático.....	141
Espectro 68. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8e).....	142

LISTA DE ABREVIATURAS

AAG	Ácido acético glacial
Ac ₂ O	Anidrido acético
Ar	Arila
CBM	Concentração bactericida mínima
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
CGMS	Cromatografia gasosa acoplada com espectrômetro de massa
CIM	Concentração inibitória mínima
COSY	Espectroscopia de correlação (do inglês; C ORrelation S pectroscop Y)
d	Dubleto
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dubleto
DIEA	Diisopropiletilamônio
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
GI ₅₀	Concentração para que ocorra 50% de inibição de crescimento
HATU	hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio
HMPA	hexametilfosforamida
HMQC	Correlação heteronuclear múltiplo quântica (do inglês; H eteronuclear M ultiple Q uantum C orrelation)
HTS	Triagens biológicas automatizadas em alta escala (do inglês; H igh- T hroughput S creening)
IC ₅₀	Concentração requerida para atingir 50% do efeito inibitório máximo
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
MW	Microwave
NAC	Nitrato de amônio e cério
NAH	<i>N</i> -acilhidrazonas
q	Quarteto
QC	Química combinatorial (do inglês; C hemistry C ombinator Y)
QSAR	Relação quantitativa estrutura atividade (do inglês; Q uantitative S tructure- A ctivity R elationship)

RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Singleto
SAR	Relação estrutura atividade (do inglês; Structure Activity Relation)
sl	Singleto largo
t	Tripleto
TEA	Trietilamina
TEBA	Trietilbenzilamônio
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
THF	Tetrahidrofurano
γ -GT	Gamma-glutamiltransferase
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

Resumo	vii
Abstract	viii
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xi
Lista de Esquemas	xii
Lista de Espectros	xiv
INTRODUÇÃO	
1. Introdução.....	2
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	
2.1. Características Estruturais de Oxadiazóis.....	6
2.2. Métodos de Síntese de 2,5-dissubstituído-1,3,4-Oxadiazóis.....	7
2.2.1. Métodos de síntese de 5-substituído-2-amino-1,3,4-oxadiazol.....	7
2.2.2. Métodos de síntese de 5-substituído-1,3,4-oxadiazol-2-tiol.....	11
2.2.3. Métodos de síntese de 2,5-diaril(alquil)-1,3,4-oxadiazol.....	12
2.3. Atividades Farmacológicas de 1,3,4-Oxadiazóis.....	23
2.3.1. Atividade antimicrobiana.....	23
2.3.2. Atividade anticonvulsivante.....	27
2.3.3. Atividade anti-inflamatória.....	27
2.3.4. Atividade antitumoral.....	28
2.3.5. Atividade antiviral.....	28
2.3.6. Atividade anti-hipertensiva.....	29
2.3.7. Inibidores de enzimas.....	31
2.3.8. Atividade analgésica.....	32
2.3.9. Outras atividades.....	33
2.4. Química Medicinal e estudos in silico no planejamento de fármacos.....	34
OBJETIVOS	
3.1. Objetivo geral.....	40
3.2. Objetivos específicos.....	40
RESULTADOS E DISCUSSÃO	
4.1. Obtenção dos intermediários <i>N</i> -acilhidrazônicos (1a-l), (4a-e) e (5a-e).....	42

4.2. Síntese das moléculas alvo 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol.....	45
4.3. Caracterização dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis.....	52
4.3.1. Intepretação dos espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C dos compostos (6a-l), (7a-e) e (8a-e).....	52
4.3.2. Intepretação dos espectros de absorção na região do infravermelho dos compostos (6a-l), (7a-e) e (8a-e).....	58
4.3.3. Intepretação dos espectros de massa dos compostos (6a-l), (7a-e) e (8a-e)	60
4.4. Atividade antimicrobiana.....	66
4.4.1. Atividade antibacteriana.....	66
4.4.2. Atividade antifúngica.....	69
4.5. Estudos <i>in silico</i> dos parâmetros ADMET.....	71
CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	
5.1. Conclusões.....	76
5.2. Perspectivas.....	76
EXPERIMENTAL	
6.1 Materiais e Métodos.....	78
6.2. Instrumentos.....	78
6.3. Preparação dos compostos intermediários.....	79
6.3.1. Preparação de <i>N</i> -acilhidrazonas (1a-l).....	79
6.3.2. Preparação de benzoatos de metila (2a-e).....	81
6.3.3. Preparação das benzohidrazidas (3a-e).....	82
6.3.4. Preparação das <i>N</i> -acilhidrazonas (4a-e).....	82
6.3.5. Preparação das <i>N</i> -acilhidrazonas (5a-e).....	83
6.4. Síntese dos produtos finais.....	85
6.4.1. Síntese e caracterização de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (6a-l).....	85
6.4.2. Síntese e caracterização de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (7a-e).....	88
6.4.3. Síntese e caracterização de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (8a-l).....	90
REFERÊNCIAS	
7. Referências.....	93
ESPECTROS	
8. Espectros.....	108
ANEXOS	
9. Anexos.....	145

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas causadas por microrganismos têm aumentado gradualmente ao longo das últimas três décadas, levando a taxas consideráveis de morbidade e mortalidade, principalmente devido à baixa efetividade dos medicamentos disponíveis e o desenvolvimento de cepas resistentes (SMITH *et al*, 2005; GIBBONS *et al*, 2004).

Portanto, a necessidade de desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos que sejam mais eficazes e seguros do que os fármacos já existentes no mercado são de extrema importância. Nesse sentido, os compostos heterocíclicos têm um lugar especial na Química Medicinal de compostos sintéticos biologicamente importantes. A notável capacidade de núcleos heterocíclicos de servir como unidades reativas contribuem largamente para o seu valor original como tradicionais unidades-chave de numerosos fármacos, (BOSTRÖM *et al*, 2012).

Compostos heterocíclicos formam de longe a maior divisão clássica da Química Orgânica. Sua participação em uma ampla gama de áreas não pode ser subestimada. A maioria dos produtos farmacêuticos que imitam os produtos naturais com atividade biológica são heterocíclicos. A maioria dos avanços significativos no desenvolvimento de novos fármacos contra os diversos tipos de doenças envolve compostos heterocíclicos (MARTINS *et al*, 2008).

De fato, os compostos heterocíclicos estão envolvidos em um número extraordinário de reações químicas; afinal, todos os processos biológicos são processos químicos em última instância; manifestações de vida como fornecimento de energia, transmissão de impulsos nervosos, visão, metabolismo e transferência de informações hereditárias são todas baseadas em reações químicas envolvendo a participação de compostos heterocíclicos, (POZHARSKÜ *et al*, 1997).

Dentre as classes de compostos heterocíclicos, 1,3,4-oxadiazol representa uma importante unidade de construção para o desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que compostos que contém esta unidade possuem um amplo espectro de atividades biológicas tais como: antibacteriana, antifúngica, analgésica, anti-inflamatória, antiviral, antitumoral, anti-hipertensiva, anticonvulsivante, etc. Além disso, eles atuam como bioisómeros das funções éster, amida e ácido carboxílico (KHALILULLAH *et al*, 2012),

A capacidade que os compostos heterocíclicos da classe 1,3,4-oxadiazol têm de sofrer diversas reações químicas têm feito destes compostos bases estruturais importantes para a

construção de inúmeras moléculas com enorme potencial biológico. Exemplos de fármacos que contém a unidade 1,3,4-oxadiazol utilizados atualmente na clinica médica são: Raltegravir[®] (a), um fármaco anti-retroviral produzido pela Merck & Co foi o primeiro inibidor da enzima integrase do HIV aprovado pelo FDA para o tratamento de HIV/AIDS, em outubro de 2007 (SAVARINO, 2006), Nesapidil[®] (b) é classificado como um fármaco antiarrítmico Classe IV, sendo um bloqueador dos canais de cálcio e seu principal efeito é diminuir a velocidade dos canais de Ca²⁺, (SCHLECKER e THIEME, 1988), Furamizole[®] (c) um derivado de nitrofurano, possui uma forte atividade antibacteriana (OGATA et al, 1971; HIRAO, YASHUHIKO e TOSHIYUKI, 1971), Tiodazosin[®] (d) um fármaco anti-hipertensivo, (VARDAN, MOOKHERJEE e EICH, 1983) e Zibotentan[®] (e) um agente anticâncer (JAMES e GROWCOTT, 2009) (Figura 1).

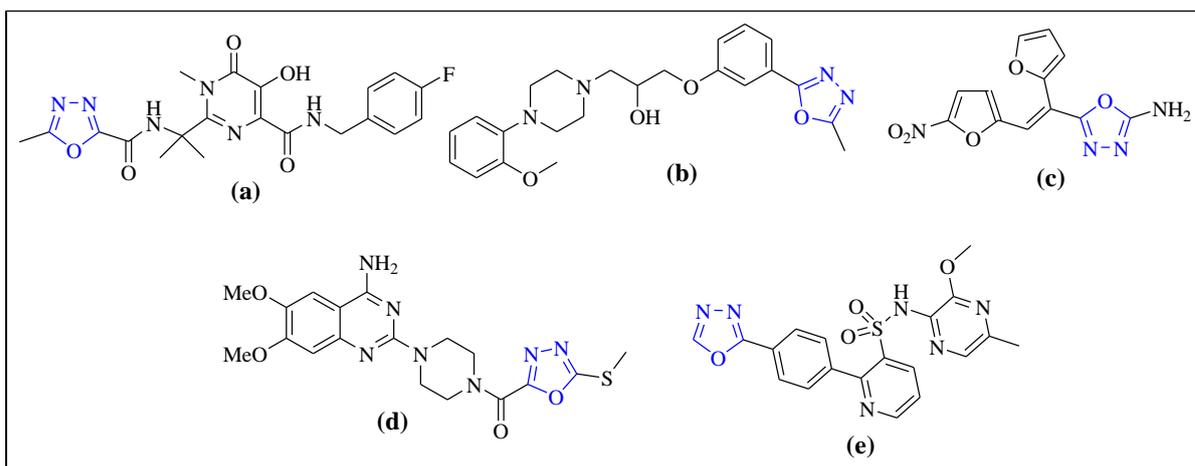


Figura 1. Fórmulas estruturais de Raltegravir[®], Nesapidil[®], Furamizole[®], Tiodazosin[®] e Zibotentan[®].

A síntese de novos derivados de 1,3,4-oxadiazol e a investigação do comportamento de suas propriedades químicas e biológicas ganharam mais importância nas últimas décadas. De fato, a cada ano o número de trabalhos científicos com esses compostos está aumentando consideravelmente como pode ser verificado na base de dados Scifinder Scholar[®] (<http://www.cas.org/products/scifinder/>) que registra 2729 artigos com a palavra “1,3,4-oxadiazole” como entrada¹, demonstrando a relevância de tais compostos na química de compostos heterocíclicos.

¹ Scifinder Scholar[®] acessado em 08/01/2013.

Na Figura 2 está representado o número de publicações nos últimos treze anos envolvendo 1,3,4-oxadiazol. O gráfico não é totalmente linear, observa-se uma diminuição de 2002 (169 artigos) para 2003 (146 artigos) e em seguida um aumento gradual de 2003 até 2006 (219 artigos). Novamente ocorre um pequeno decréscimo de 2006 para 2007 (213 artigos) e um aumento de 2007 até 2011 (325 artigos).

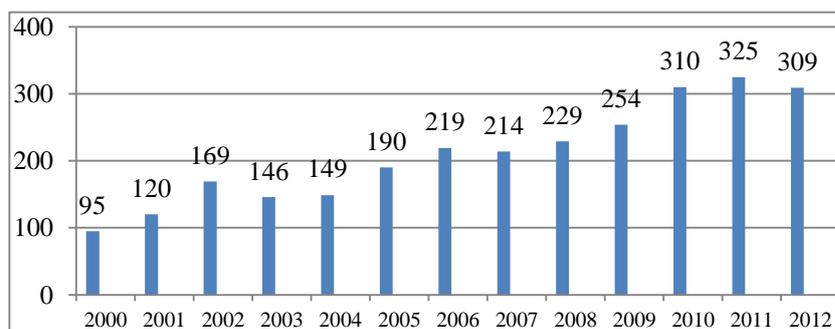


Figura 2. Número de publicações nos últimos treze anos envolvendo 1,3,4-oxadiazol.

O impacto de compostos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol na química medicinal pode ser constatado pelos resultados obtidos na busca por atividades farmacológicas na base de dados Scifinder. Somente no período de 2000 a 2012 foram publicados 726 trabalhos sobre estudos de atividades como, antimicrobiana, antiinflamatória, antiviral, anticonvulsivante, analgésica, anticâncer e inibidores de enzimas, sendo que, 215 destes trabalhos são sobre atividade antibacteriana, (Figura 3).

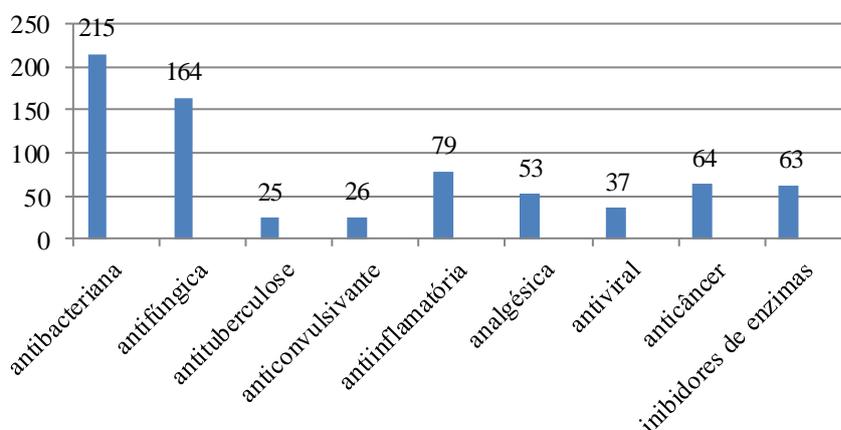


Figura 3. Número de publicações com compostos 1,3,4-oxadiazol no período de 2000-2012 referentes a atividade farmacológica.

Capítulo 2

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Características Estruturais de Oxadiazóis

Oxadiazóis são compostos heterocíclicos contendo um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio em um anel de cinco membros e eles podem ser considerados derivados do furano pela substituição de dois grupos metileno (CH=) por dois nitrogênios tipo piridina (-N=) (NAGARAJ *et al.*, 2011). São conhecidos na literatura quatro isômeros de oxadiazol, a saber: 1,2,4-oxadiazol (**1**), 1,2,3-oxadiazol (**2**), 1,3,4-oxadiazol (**3**) e 1,2,5-oxadiazol (**4**) (Figura 4), (SOMANI e SHIRODKAR, 2009; BOSTRÖM *et al.*, 2012). No entanto, os isômeros 1,3,4-oxadiazol e 1,2,4-oxadiazol são os mais conhecidos e amplamente estudados pelos pesquisadores, pois os mesmos apresentam propriedades físicas, químicas e biológicas mais importantes.

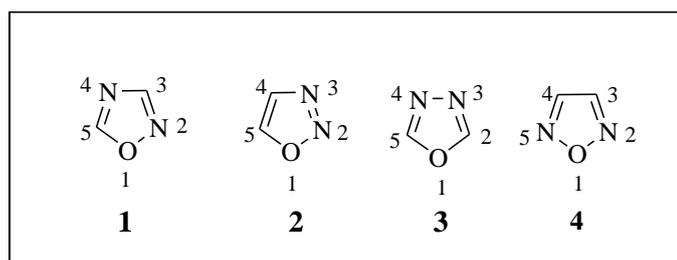


Figura 4. Isômeros de oxadiazol.

Segundo Hill *et al* (1996) e Sharma *et al* (2010) 1,3,4-oxadiazol (**3**) é uma molécula aromática, ciclicamente conjugada e termicamente estável, (Figura 4). Outros sistemas completamente conjugados de estrutura similar são o cátion 1,3,4-oxadiazólio (**5**), o mesoiônico 1,3,4-oxadiazólio (**6**) exociclicamente conjugado e 1,3,4-oxadiazolinas (**7**) (1,3,4-oxadiazolinonas (Y=O), 1,3,4 oxadiazolinonas (Y=S), 1,3,4-oxadiazoliniminas (Y=NR¹)). Também são conhecidos derivados não aromáticos do sistema reduzido não conjugado derivado a partir de 1,3,4-oxadiazol (**3**), a saber: 2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol (Δ^2 -1,3,4-oxadiazolina) (**8**), 2,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol (Δ^3 -1,3,4-oxadiazolina) (**9**) e 2,3,4,5-tetrahidro-1,3,4-oxadiazol (1,3,4-oxadiazolidina) (**10**) (Figura 5), (SUWIŃSKI e SZCZEPANKIEWICZ, 2008).

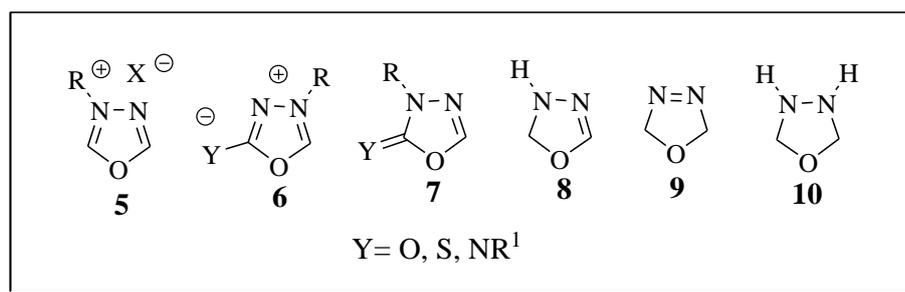


Figura 5. Derivados de 1,3,4-oxadiazol.

2.2. Métodos de Síntese de 2,5-dissubstituído-1,3,4-Oxadiazóis

A obtenção do núcleo 1,3,4-oxadiazol pode ser conseguido a partir de substratos que contenham os fragmentos O-C-N-N-C-O, C-C-N-N-C-O e S-C-N-N-C-O. Exemplos de alguns destes substratos são as diacilhidrazidas (**11**), as acilhidrazonas (**12**) e ditioatos (**13**) (Figura 6).

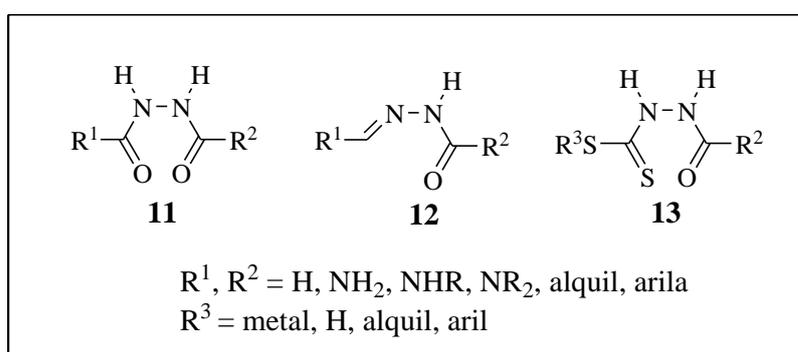
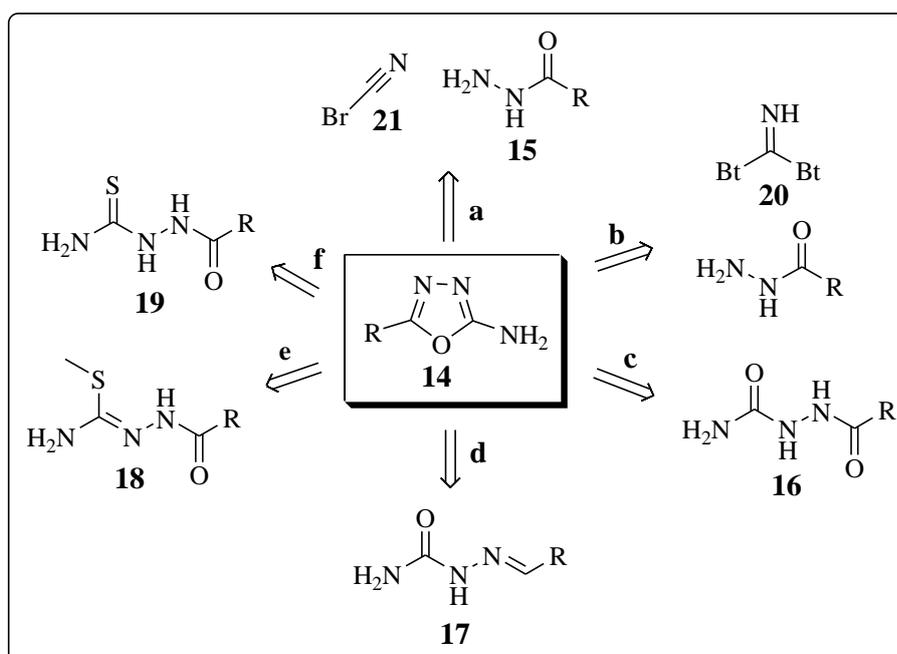


Figura 6. Fórmulas estruturais de diacilhidrazidas, acilhidrazonas e ditioatos.

2.2.1. Métodos de síntese de 5-substituído-2-amino-1,3,4-oxadiazol

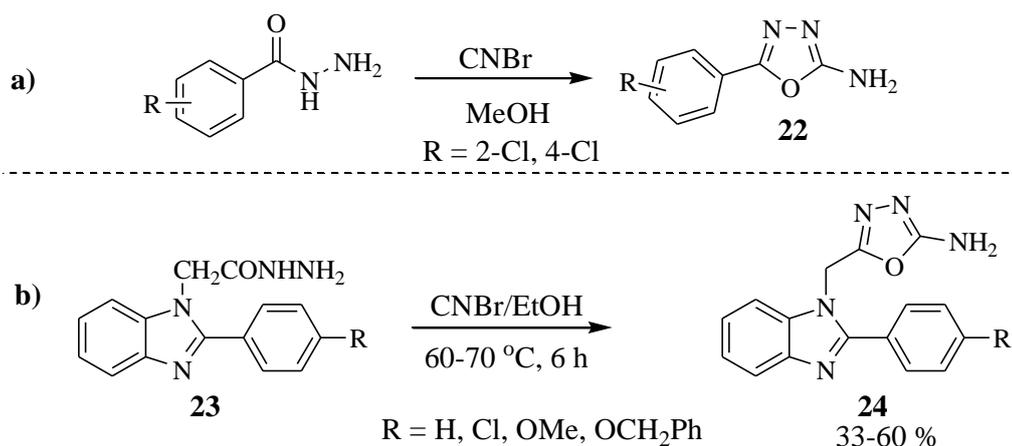
Algumas metodologias relatadas na literatura para a preparação de 5-substituído-2-amino-1,3,4-oxadiazol (**14**) está esboçada no Esquema 1. As abordagens **a** e **b** fazem uso do intermediário acilhidrazida (**15**) que reage facilmente com brometo de cianogênio (**21**) ou com di(benzotriazol-1-il)metanoimina (**20**) para formar 5-substituído-2-amino-1,3,4-oxadiazol (**14**). A desidratação de acilsemicarbazida (**16**) também tem sido bastante usada na síntese de (**14**), embora condições mais rigorosas sejam necessárias (abordagem **c**). Finalmente os intermediários aciltiosemicarbazida (**18**) e (**19**) tem sido usado em diferentes

rotas para a obtenção do heterocíclico desejado, por meio de reações de ciclização oxidativa com iodo a elevadas temperaturas ou com derivados de carbodiimidas (abordagens **e** e **f**). Além disso, semicarbazonas (**17**) são facilmente ciclizadas ao correspondente oxadiazol com bromo em ácido acético (abordagem **d**).



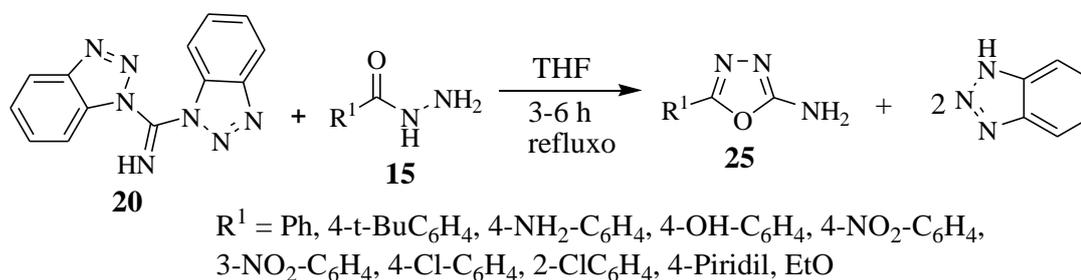
Esquema 1. Análise retrosintética de 5-substituído-2-amino-1,3,4-oxadiazol.

Usando a abordagem **a** do Esquema 1, Patel e Patel (2010) sintetizaram os derivados 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxadiazol (**22**) com rendimentos de 62 e 70%, respectivamente. Estes compostos foram usados como intermediários na síntese de novos derivados de quinazolinonas (Entrada **a**, Esquema 2). Kerimov et al (2012) sintetizaram uma série de 2-amino-1,3,4-oxadiazóis (**24**) contendo o núcleo benzoimidazol a partir da reação entre 2-(2-(4-substituídofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetohidrazida (**23**) e brometo de cianogênio, obtendo-se rendimentos de 33-60 % (Entrada **b**, Esquema 2).



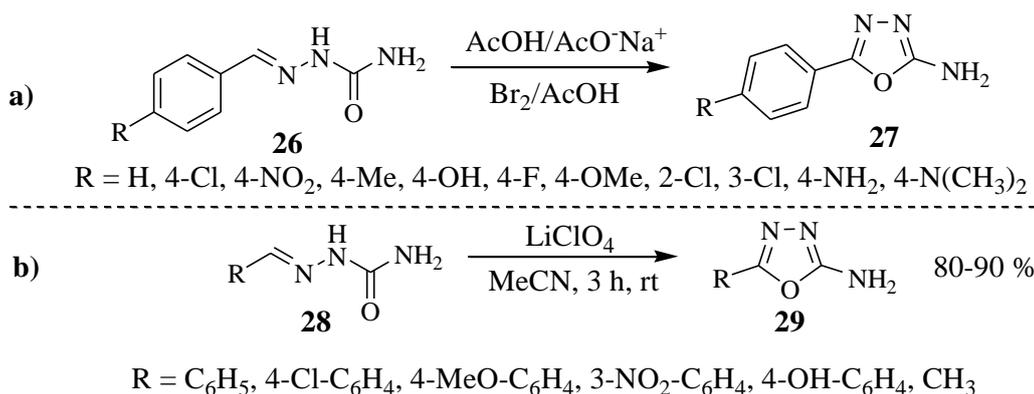
Esquema 2. Compostos 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-amino obtidos a partir de acilhidrazidas e brometo de cianogênio.

Katritzky et al (2002) prepararam os compostos 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxadiazol (**25**) em excelentes rendimentos a partir da reação entre di(benzotriazol-1-il)metanoimina (**20**) e arilhidrazidas (**15**) usando a abordagem **b** do Esquema 1, (Esquema 3).



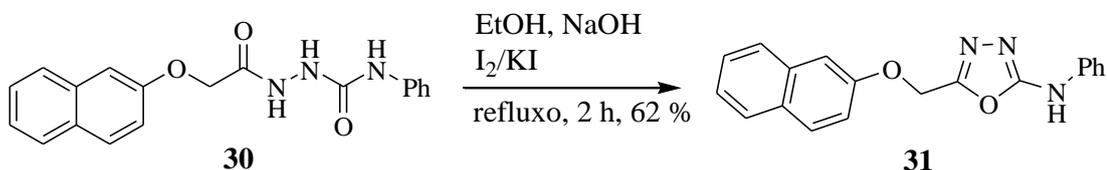
Esquema 3. Compostos 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-amino obtidos a partir de acilhidrazidas e di(benzotriazol-1-il)metanoimina.

A ciclização oxidativa de semicarbazonas (**26**) com bromo em ácido acético é uma das abordagens mais usadas para a preparação de 5-substituído-2-amino-1,3,4-oxadiazóis (**27**) (Entrada **a**, Esquema 4) (RAJAK *et al.*, 2011, GUPTA *et al.*, 2008). Por outro lado, a eletrociclização de semicarbazonas (**28**) fornecendo 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxadiazol (**29**) tem surgido como um método alternativo (Entrada **b**, Esquema 4) (SHARMA *et al.*, 2010, LOTFI *et al.*, 2011).



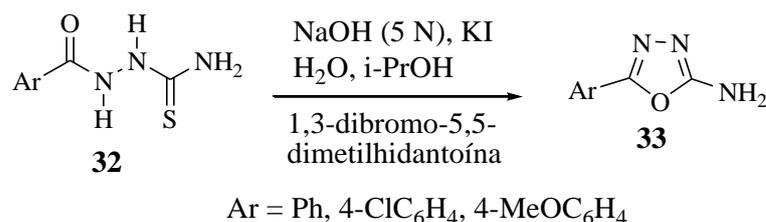
Esquema 4. Síntese de compostos 5-substituído-2-amino-1,3,4-oxadiazóis a partir da ciclização de semicarbazonas.

Outra abordagem interessante para a síntese de 5-substituído-2-amino-1,3,4-oxadiazol é a reação de ciclização de aciltiosemicarbazida usando iodo como agente oxidante. El-Sayed et al (2012) relataram a síntese de 5-((naftalen-2-il-oxi)metil)-N-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-amino (**31**) com rendimentos de 62 %, aquecendo o composto (**30**) em etanol na presença de hidróxido de sódio e iodo em uma solução de iodeto de potássio (Esquema 5).



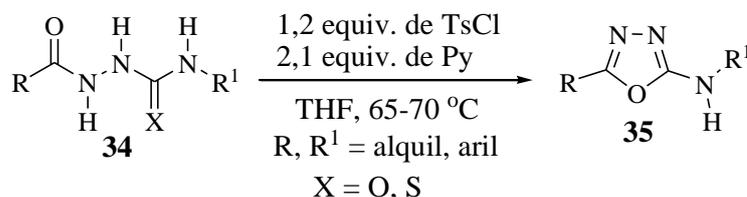
Esquema 5. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazol-2-amino a partir da ciclização de aciltiosemicarbazida com iodo.

Rivera et al (2006) relataram que 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína é um agente de oxidação eficaz para reações de ciclização de aciltiosemicarbazida. Os compostos (**32**) foram ciclizados aos correspondentes 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxadiazol (**33**) com excelentes rendimentos. A principal vantagem deste método é que os reagentes usados são comercialmente baratos e seguros de se trabalhar. Além disso, é aplicável a síntese em grande escala onde o uso de outros agentes oxidantes não podem ser usados (Esquema 6).



Esquema 6. Síntese de compostos 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxadiazol a partir de aciltiosemicarbazida e 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína.

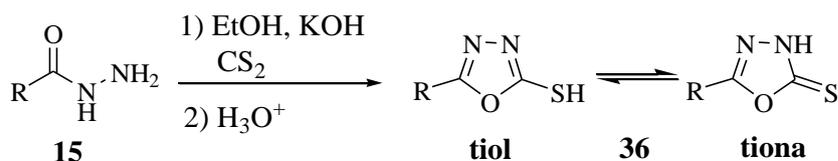
Tipicamente, 5-aryl(alquil)-2-amino-1,3,4-oxadiazol também podem ser preparados pela ciclização de derivados de semicarbazidas e tiosemicarbazidas usando reagentes que ativam o grupo carbonila. Nesse sentido, Dolman e colaboradores (2006) relataram uma nova metodologia de síntese de 5-aryl(alquil)-2-amino-1,3,4-oxadiazol (**35**) a partir de acilsemicarbazida (**34**) (X=O) e aciltiosemicarbazidas (**34**) (X=S) mediada por cloreto de tosila. Rendimentos de 97-99% foram obtidos quando se usou os derivados de tiosemicarbazidas que foram mais reativos do que os de semicarbazida (Esquema 7).



Esquema 7. Síntese de compostos 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-amino a partir de aciltiosemicarbazida e cloreto de tosila.

2.2.2. Métodos de síntese de 5-substituído-1,3,4-oxadiazol-2-tiol

A principal rota para a síntese de 5-substituído-1,3,4-oxadiazol-2-tiol(tiona) (**36**) envolve primeiramente a reação entre acilhidrazidas (**15**) e dissulfeto de carbono em solução alécolica básica seguido de acidificação da mistura reacional (Esquema 8). Um grande número de derivados de oxadiazol preparado por esta via têm sido relatados nos últimos anos. É conhecido a existencia de tautomerismo tiol-tiona nos compostos (**36**) e normalmente uma das formas tautoméricas predomina (KOPARIR, ÇETIN e CANSIZ, 2005).



Esquema 8. Síntese de compostos 5-substituído-1,3,4-oxadiazol-2-tiol.

Os compostos (**37**) (AMIR e SHIKHA, 2004), (**38**) (VOSOOGHI *et al.*, 2005), (**39**) (ALMASIRAD *et al.*, 2007), (**40**) (MANJUNATHA *et al.*, 2010), (**41**) (SAITOH *et al.*, 2009), (**42**) (ALMASIRAD *et al.*, 2011), (**43**) (XU *et al.*, 2011), (**44**) (KAPLANCIKLI, 2011), (**45**) (KOPARIR, ÇETIN e CANSIZ, 2005) e (**46**) (LIU *et al.*, 2008) (Figura 7) são apenas alguns de muitos compostos desta classe preparados utilizando-se a rota sintética do Esquema 8.

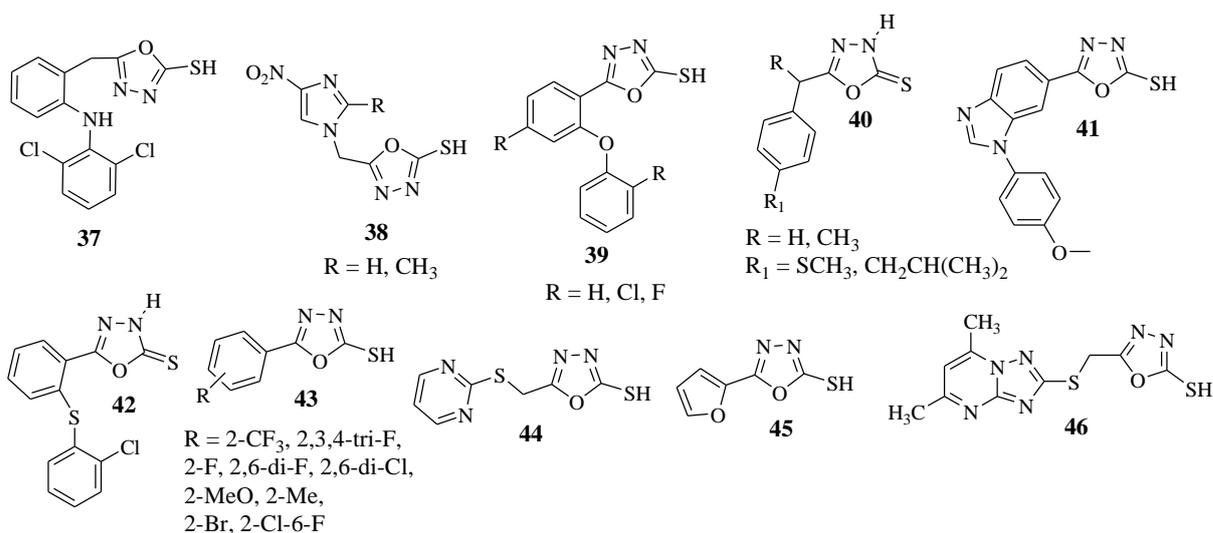
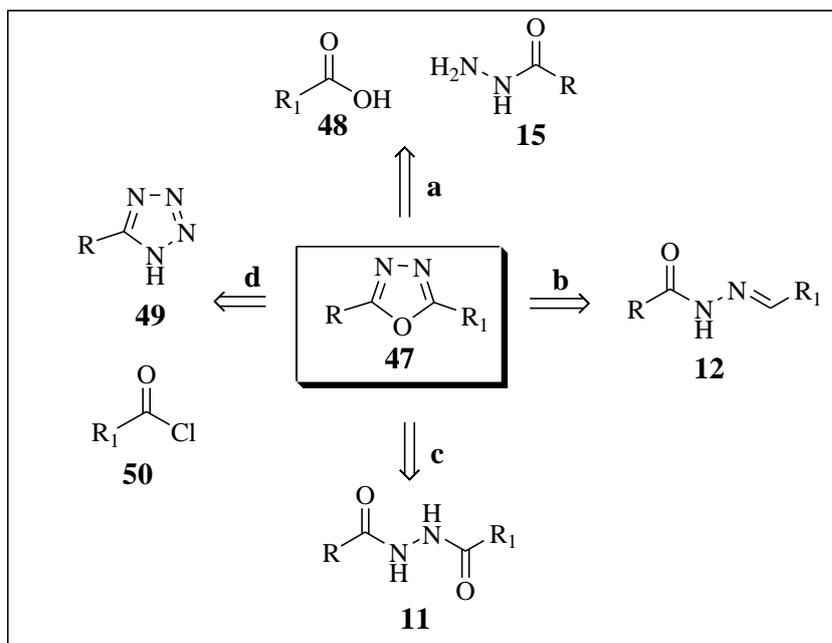


Figura 7. 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-tiol obtidos pela reação de acilhidrazida com dissulfeto de carbono.

2.2.3. Métodos de síntese de 2,5-diaril(alquil)-1,3,4-oxadiazol

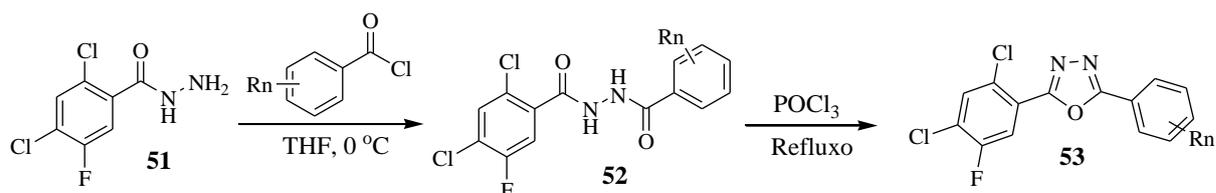
Na última década, diversos métodos sintéticos tem sido relatados na literatura para a preparação de compostos 2,5-diaril(alquil)-1,3,4-oxadiazóis (**47**) simétricos e assimétricos. Um dos métodos mais populares envolve a ciclodesidratação de 1,2-diacilhidrazida (**11**) utilizando-se oxicloreto de fósforo como agente de desidratação, abordagem c do Esquema 9. Outros agentes de desidratação comumente utilizados são ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, pentacloro de fósforo, pentóxido de fósforo, cloreto de tionila,

derivados de carbodiimida, TsCl/piridina, cloreto de trimetilsilil, $\text{Ph}_3\text{O}/\text{Tf}_2\text{O}$, PPh_3/CX_4 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) e reagente de Burgess. Outras rotas importantes para a obtenção de 2,5-diaril(alquil)-1,3,4-oxadiazol simétricos ($\text{R}=\text{R}_1$) ou assimétricos ($\text{R}\neq\text{R}_1$) (**47**) é a reação de acilhidrazida (**15**) com ácidos carboxílicos aromáticos (**48**) (abordagem **a**), a ciclização oxidativa de acilhidrazonas (**12**) (abordagem **b**) e a reação de tetrazóis (**49**) com cloretos de ácidos (**50**) na presença de piridina, abordagem **d** (Esquema 9).

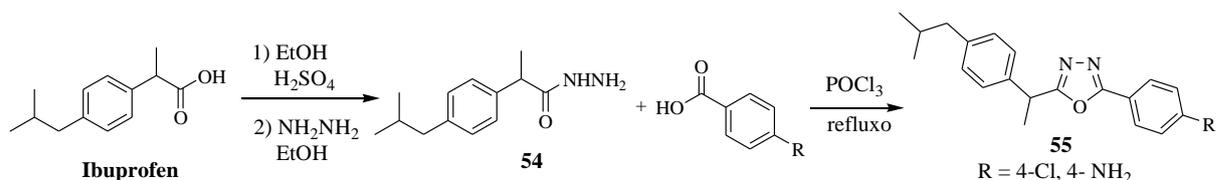


Esquema 9. Análise retrosintética de 2,5-diaril(alquil)-1,3,4-oxadiazol.

Os compostos assimétricos 5-(2,4-dicloro-5-fluorfenil)-2-(aril)-1,3,4-oxadiazol (**53**) foram preparados em duas etapas por Zheng e colaboradores (2003) refluxando a correspondente diacilhidrazida (**52**) com oxiclreto de fósforo (Esquema 10). Amir e Kumar (2007) utilizando-se a abordagem **a** do Esquema 9 relataram a síntese de novos derivados 2,5-dissubstituídos-1,3,4-oxadiazóis (**55**) começando com o fármaco antiinflamatório Ibuprofeno como material de partida. O oxiclreto de fósforo foi usado como agente de desidratação na reação de acilhidrazida (**54**) com alguns ácidos carboxílicos aromáticos substituídos (Esquema 11).

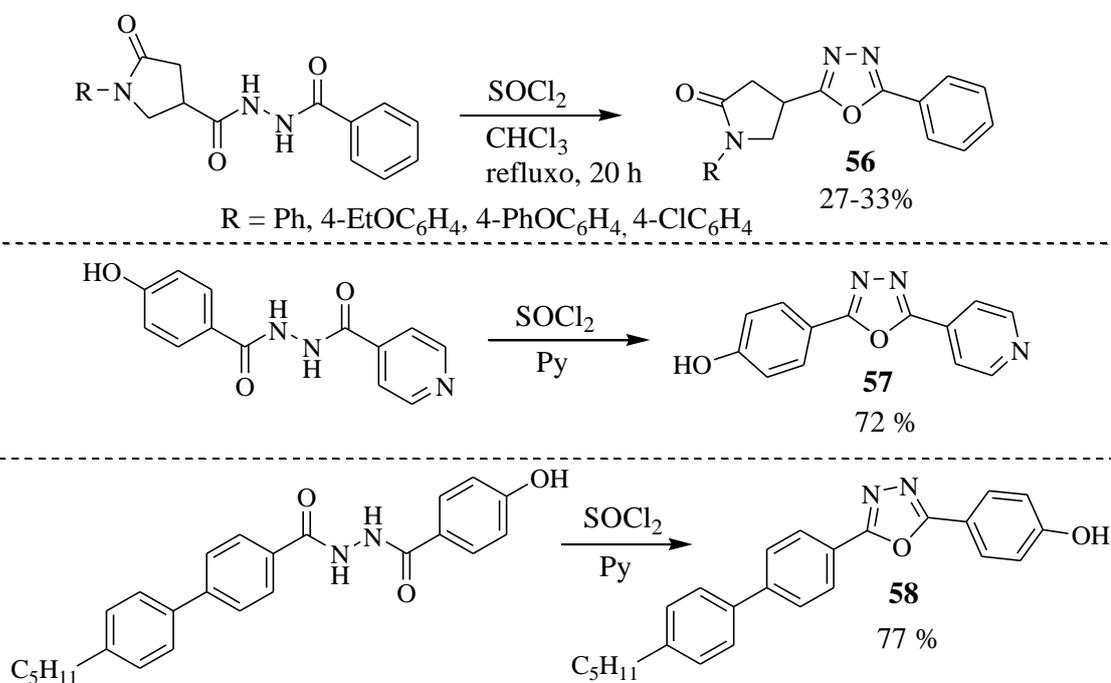


Esquema 10. Síntese de compostos 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazol assimétricos.



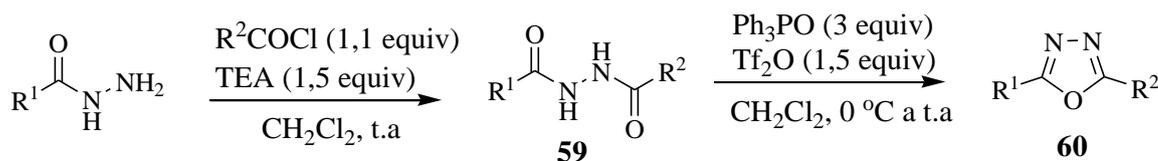
Esquema 11. Síntese de compostos 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazol derivados do Ibuprofeno.

Cloreto de tionila também é normalmente usado para a ciclização de diacilhidrazinas. A síntese dos compostos (**56**) (MICKEVIČIUS, VAICKELIONIENĖ e SAPIJANSKAITĖ, 2009), (**57**) (MARTIN e BRUCE, 2007) e (**58**) (HERNÁNDEZ-AINSA *et al.*, 2012) são alguns exemplos (Esquema 12).



Esquema 12. Ciclização de diacilhidrazinas com cloreto de tionila.

O uso de POCl_3 requer cuidados por que ele é muito tóxico e corrosivo. Reagentes menos perigosos do que POCl_3 surgiram nos últimos anos. Por exemplo, Boström et al (2012) sintetizaram os compostos 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazol (**60**) pela reação de ciclodesidratação de diacilhidrazina (**59**) usando óxido de trifenilfosfina (3 equivalentes) e anidrido trifílico (1,5 equivalentes), obtendo-se 26 a 96 % de rendimentos (Esquema 13).

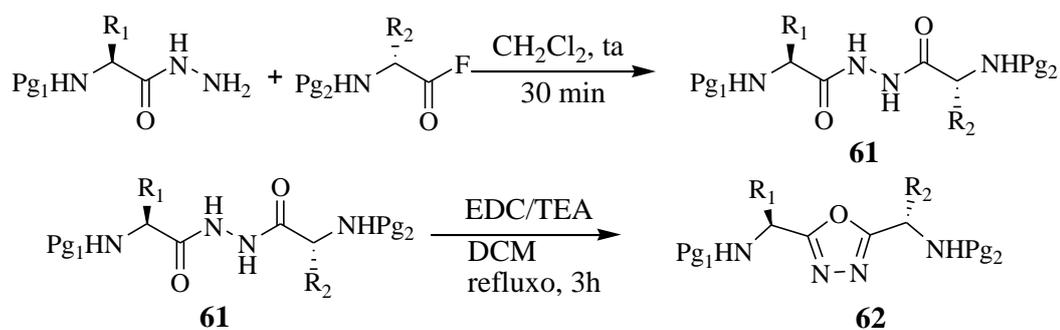


$\text{R}^1 = \text{Ph}$, 3-piridil, n-propil, 5-bromotiofenil-2-il, p-clorofenil, 4-hidroxifenil

$\text{R}^2 = \text{Ph}$, Et, p-tolil, p-clorofenil, benzil, 3-piridil, *iso*-propil, *N,N*-dimetil-4-aminofenil

Esquema 13. Ciclodesidratação de diacilhidrazidas usando óxido de trifenilfosfina e anidrido trifílico.

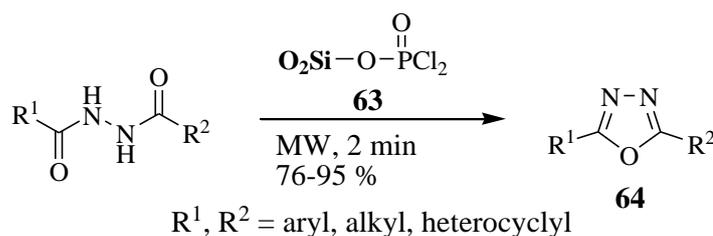
Nagendra et al (2010) relataram a síntese de novos 1,3,4-oxadiazóis (**62**) ortogonalmente protegidos através da ciclodesidratação de diacilhidrazidas (**61**) usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) como agente desidratante, obtendo-se rendimentos de 70-92 % (Esquema 14).



$\text{Pg}_1 = \text{Boc}$ ou grupo Z; $\text{Pg}_2 = \text{BOC}$, grupos Z ou Fmoc 70-92%

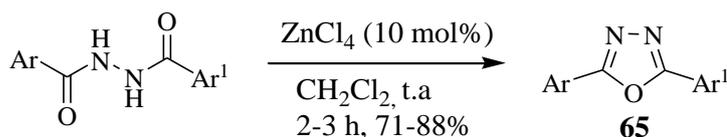
Esquema 14. Ciclodesidratação de diacilhidrazidas usando EDC.

Li et al (2008) relataram que sílica suportada com diclorofosfato (**63**) é um eficiente agente desidratante para a síntese de compostos 2,5-dissubstituídos-1,3,4-oxadiazol simétricos e assimétricos (**64**). A reação procede sem solvente e sob irradiação por microondas. Este processo tem vantagens de ser não corrosivo e nem poluente, apresenta ainda velocidade acelerada, alto rendimento e simples procedimento experimental (Esquema 15).



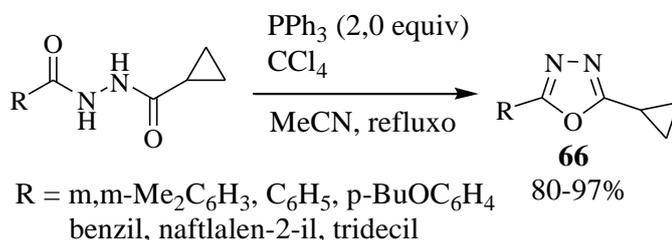
Esquema 15. Síntese de compostos 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazóis a partir de diacilhidrazidas e sílica suportada com diclofosfato.

Sharma et al (2004) desenvolveram um método simples para a síntese de 1,3,4-oxadiazol (**65**) a partir de diacilhidrazidas usando ZrCl_4 como catalisador. As vantagens deste método sobre outros métodos existentes incluem rendimentos mais elevados, tempos de reação mais curtos, e procedimento experimental simples (Esquema 16).



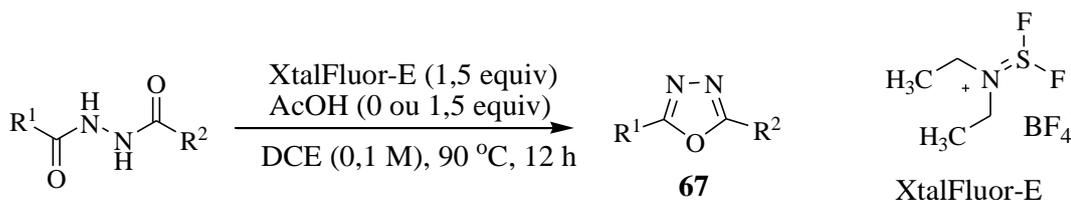
Esquema 16. Síntese de compostos 2,5-dissubstituídos-1,3,4-oxadiazóis a partir de diacilhidrazidas e cloreto de zircônio (IV).

Yang e Shi (2005) relataram a influencia de átomos de halogênios na formação de 1,3,4-oxadiazóis (**66**) em uma reação do tipo Robinson-Gabriel na reação de diacilhidrazidas com PPh_3/CX_4 ($\text{X} = \text{Cl, Br, I}$), (Esquema 17).



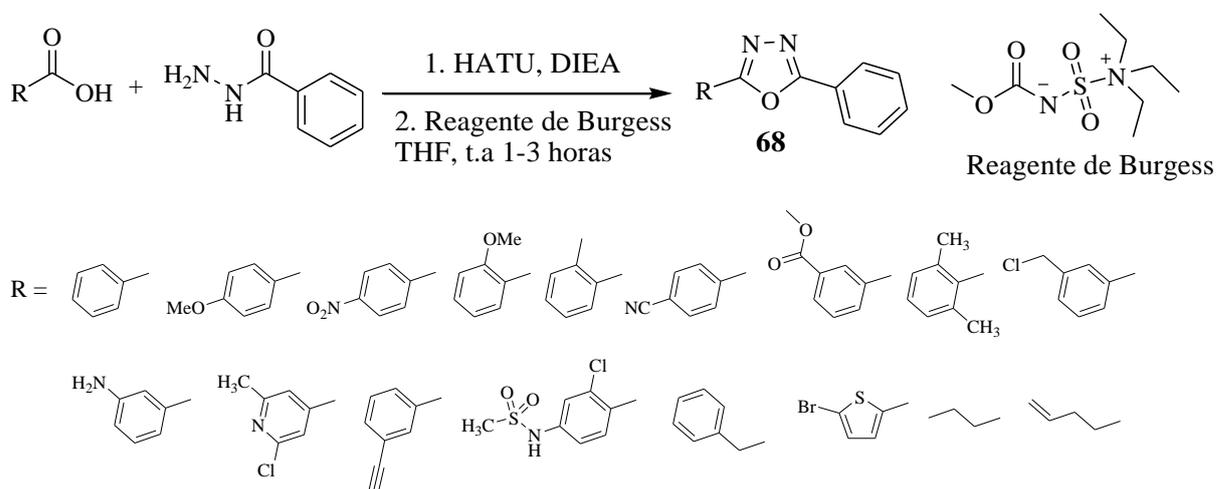
Esquema 17. Formação de 1,3,4-oxadiazol a partir de diacilhidrazida usando PPh_3/CX_4 ($\text{X} = \text{Cl, Br, I}$) como agente desidratante.

Pouliot et al (2012) relataram o uso do reagente ($[\text{Et}_2\text{NSF}_2]\text{BF}_4$), XtalFluor-E, como novo agente desidratante para a preparação de 1,3,4-oxadiazóis (**67**) a partir de diacilhidrazidas (Esquema 18).



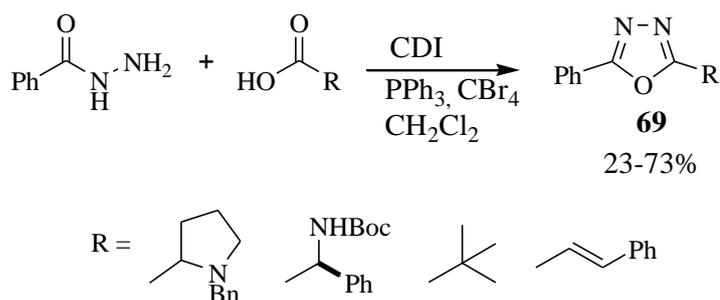
Esquema 18. Preparação de compostos 1,3,4-oxadiazóis a partir de diacilhidrazidas usando XtalFluor-E.

Li e Dickson (2009) desenvolveram um protocolo conveniente one-pot para a síntese de 1,3,4-oxadiazol (**68**) a partir de ácidos carboxílicos e hidrazidas usando (HATU) como agente de acoplamento e reagente de Burgess como agente desidratante (Esquema 19).



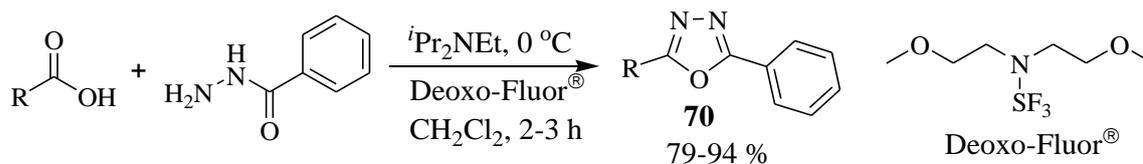
Esquema 19. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazóis a partir de ácidos carboxílicos e hidrazidas usando HATU e reagente de Burgess.

Outro método para a síntese one-pot de 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazol (**69**) a partir de benzohidrazida e ácidos carboxílicos foi relatado por Rajapakse et al (2006) usando o agente de acoplamento 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) e trifenilfosfina como agente desidratante (Esquema 20).



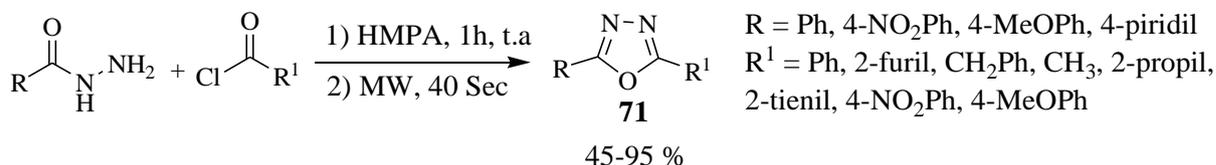
Esquema 20. Síntese de compostos 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazóis usando CDI e trifenilfosfina.

Em 2006, Kangani et al descreveram a síntese direta one-pot de 1,3,4-oxadiazol (**70**) em excelentes rendimentos a partir da reação entre ácidos carboxílicos (1 equivalente) e benzohidrazida (2,2 equivalentes) usando o reagente Deoxo-Fluor[®] (Esquema 21).



Esquema 21. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazóis usando o reagente Deoxo-Fluor[®].

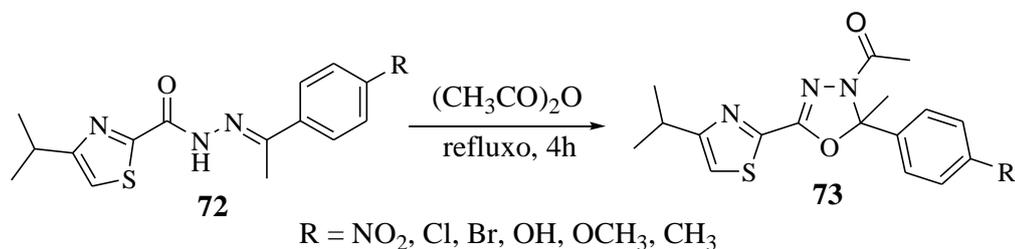
Mashraqui et al (2003) também relataram um procedimento one-pot para a síntese de 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazol (**71**) condensando arilhidrazidas com cloretos de ácidos em hexametilfosforamida (HMPA) e sob irradiação por microondas. Os rendimentos obtidos foram bons a excelentes, o processo foi rápido e não houve a necessidade de nenhum catalisador ou agente desidratante (Esquema 22).



Esquema 22. Síntese de compostos 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazóis usando irradiação por microondas.

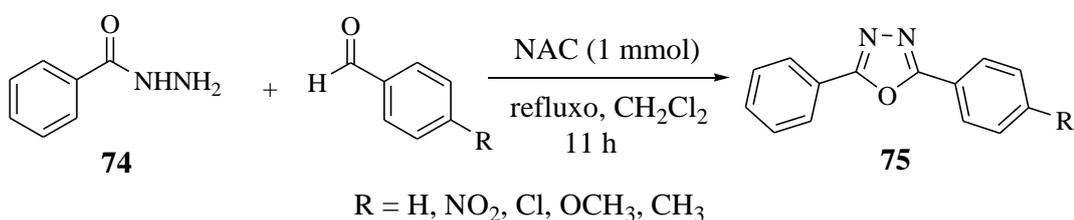
Na abordagem **b** do Esquema 9 (página 13), *N*-acilhidrazonas (**12**) sofrem ciclização oxidativa normalmente sob a ação de agentes oxidantes tais como Br₂, HgO, KMnO₄ e anidrido acético. Outros agentes oxidantes mais brandos surgiram nos últimos anos tais como

nitrito de amônio e cério, trifluorometano sulfonato de cobre (II) ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$), cloramina-T, ácido tricloroisocianúrico e iodo hipervalente. Por exemplo, a reação de *N*-acilhidrazonas (**72**) tratada com anidrido acético sob condições de refluxo forneceram os compostos (**73**) em bons rendimentos, (Esquema 23) (KUMAR *et al.*, 2010).



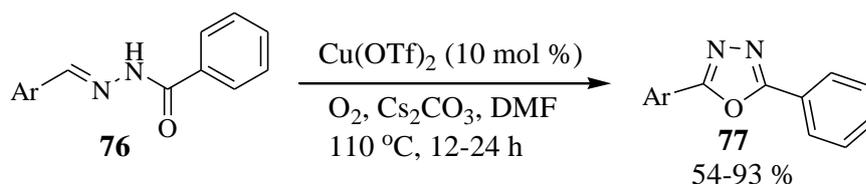
Esquema 23. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazolinas a partir de *N*-acilhidrazonas.

Em 2006, Dabiri e colaboradores relataram um novo procedimento para a síntese de oxadiazóis dissustituídos (**75**) por meio da reação one-pot de benzohidrazida (**74**) e aldeídos aromáticos *para* substituídos na presença de nitrito de amônio e cério (NAC) e diclorometano como solvente, (Esquema 24).



Esquema 24. Síntese de compostos 2,5-diaril-1,3,4-oxadiazóis a partir de benzohidrazida e aldeídos aromáticos.

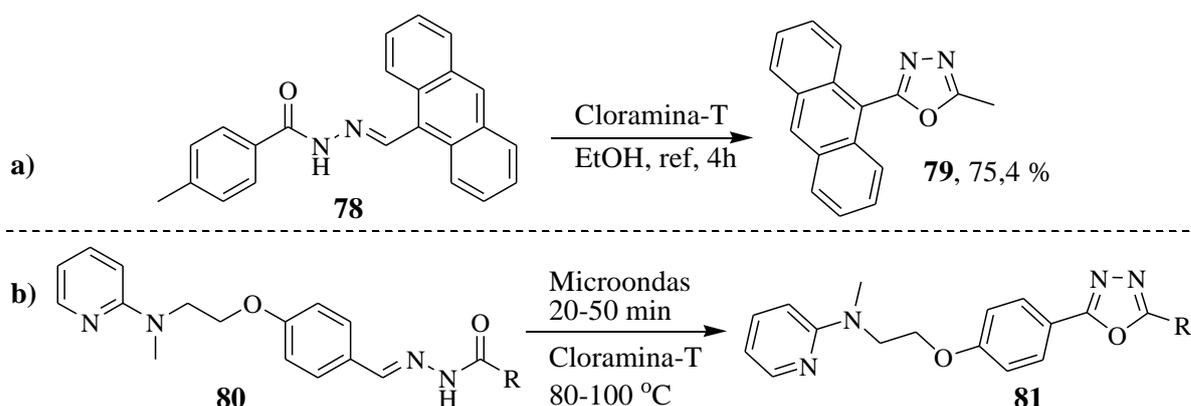
Guin *et al* (2011) relataram a preparação de 2,5-dissustituído-1,3,4-oxadiazol (**77**) simétricos e assimétricos por meio da ciclização de *N*-acilhidrazonas (**76**) usando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como catalisador (Esquema 25).



$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-t-BuC}_6\text{H}_4, 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-diOMeC}_6\text{H}_3, 4\text{-BuOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-AcOC}_6\text{H}_4, 2\text{-piridil}, 2\text{-fúril}, 2\text{-tienil}$

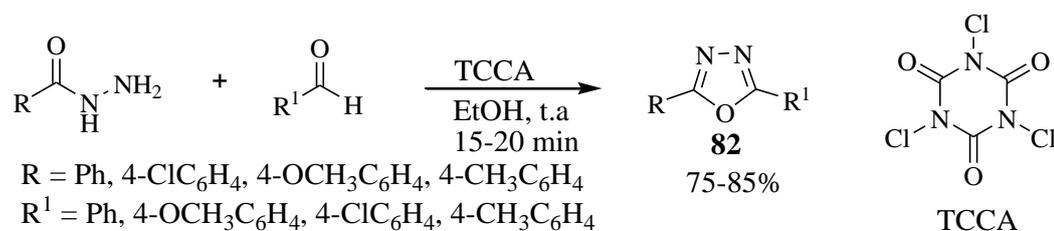
Esquema 25. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazóis a partir de aroilhidrazidas e $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.

Li e He (2012) sintetizaram o composto 2-(antracen-9-il)-5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol (**79**) com rendimento de 75,4 % a partir da ciclização oxidativa da *N*-acilhidrazona (**78**) usando cloramina-T, (Entrada a, Esquema 26). Gaonkar et al (2011) também relataram a síntese de 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazol (**81**) usando cloramina-T e sob irradiação por micro-ondas (Entrada b, Esquema 26).



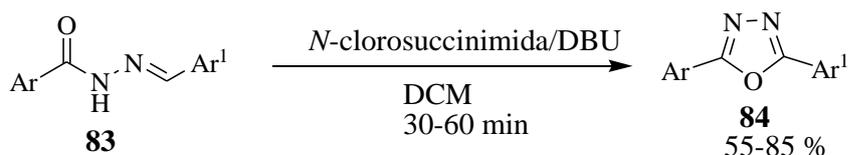
Esquema 26. Ciclização oxidativa de *N*-acilhidrazonas usando cloramina-T.

Pore et al (2008) desenvolveram um eficiente método para a síntese one-pot de 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazóis assimétricos (**82**) usando ácido tricloroisocianúrico (TCCA) à temperatura ambiente. As principais vantagens deste método são as condições brandas e o pouco tempo de reação (Esquema 27).



Esquema 27. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazóis usando ácido tricloroisocianúrico (TCCA).

Pardeshi e colaboradores (2010), usando uma mistura de *N*-clorosuccinimida e 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) ciclizaram diversas acilhidrazonas (**83**) ao correspondente 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazol (**84**) (Esquema 28).

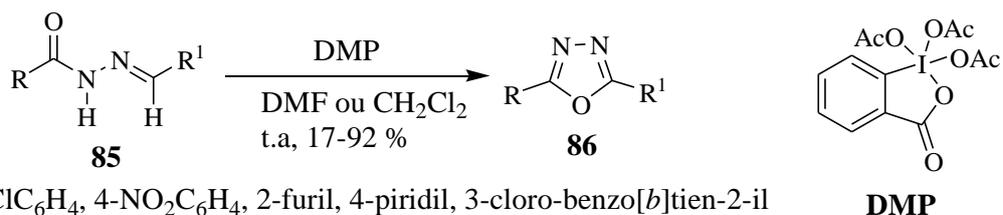


Ar = Ph, 4-NO₂C₆H₄, 4-OCH₃C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 3,5-(CF₃)C₆H₃,

Ar¹ = Ph, 4-OCH₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-piridil

Esquema 28. Ciclização oxidativa de *N*-acilhidrazonas usando *N*-clorosuccinimida e 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Dobrotã et al (2009) relataram a síntese de 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazóis (**86**), convenientemente preparados pela ciclização oxidativa de *N*-acilhidrazonas (**85**) usando 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (DMP) em excesso e sob condições brandas (Esquema 29).



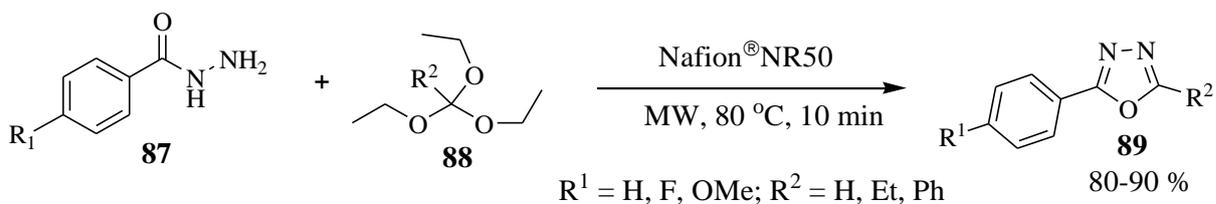
R = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-furil, 4-piridil, 3-cloro-benzo[*b*]tien-2-il

R¹ = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-furil, 2-tienil, 4-piridil, 3-tienil, 3-NO₂C₆H₄

Pr, *i*-Pr, 2-NO₂C₆H₄, 3-MeO-4-BnOC₆H₃,

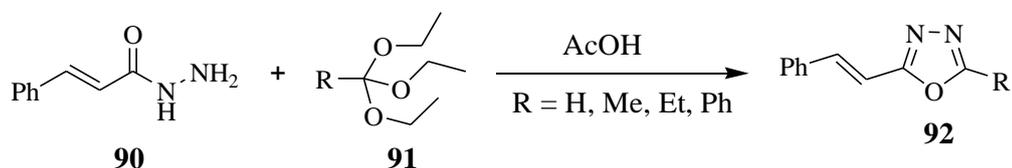
Esquema 29. Ciclização oxidativa de *N*-acilhidrazonas usando DMP.

Polshettiwar e Varma (2008) relataram um nova síntese one-pot e livre de solvente de 1,3,4-oxadiazóis (**89**) pela condensação de benzohidrazida (**87**) e trietilortoalcanatos (**88**) sob irradiação por microondas e eficientemente catalisada por Nafion[®]NR50 (suporte polimérico) (Esquema 30).



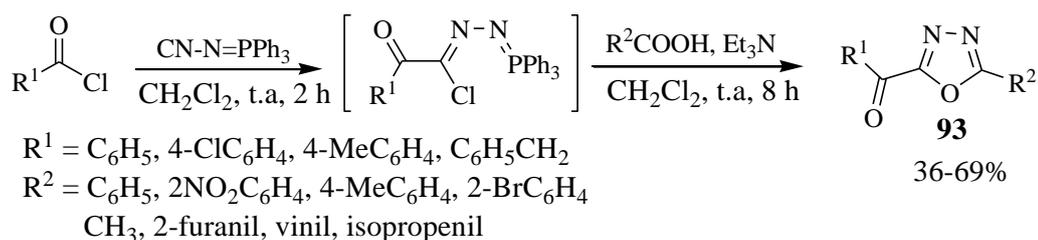
Esquema 30. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazóis catalisada por Nafion[®]NR50.

Kudelko e Zieliński (2012) desenvolveram um método fácil e eficiente para sintetizar 5-substituído-2-estiril-1,3,4-oxadiazol (**92**) a partir de hidrazidas (**90**) e trietilortoésteres (**91**) obtidos comercialmente (Esquema 31).



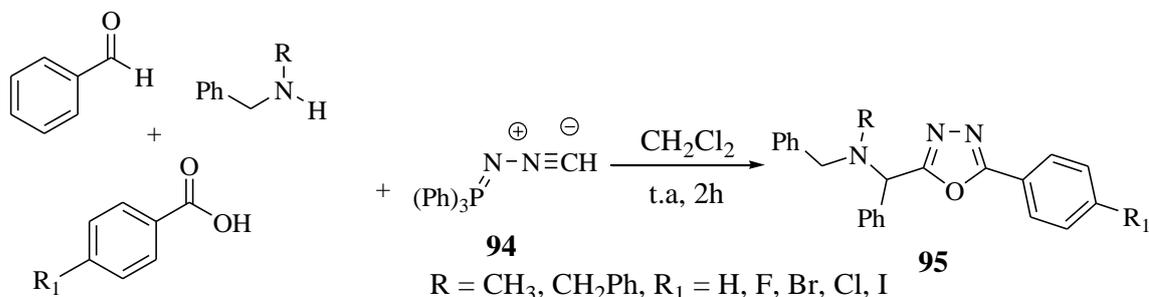
Esquema 31. Reação de ácido cinnâmico hidrazida com trietilortoésteres.

Cui et al (2011) relataram a síntese de vários derivados α -ceto-1,3,4-oxadiazol (**93**) através da reação entre cloreto de ácido, *N*-isocianoiminatrifenilfosforana e ácidos carboxílicos (Esquema 32).



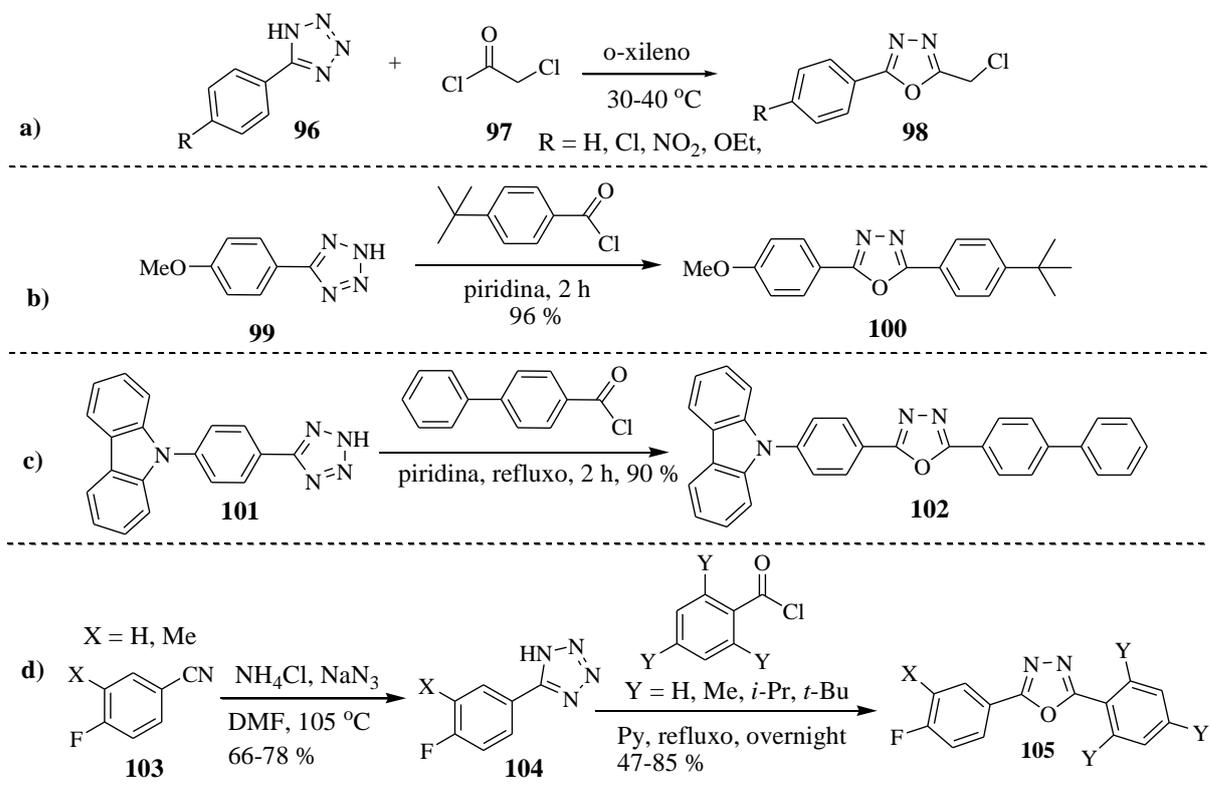
Esquema 32. Síntese de compostos α -ceto-1,3,4-oxadiazóis.

Ramazani e Rezaei (2010) desenvolveram um método inovador e eficiente para a síntese de derivados 2,5-dissubstituídos 1,3,4-oxadiazol (**95**) a partir de 4 componentes e envolvendo um procedimento one-pot pela reação de condensação entre *N*-isocianoimino trifenilfosforana (**94**), uma amina secundária, um ácido carboxílico e um aldeído aromático em CH_2Cl_2 e a temperatura ambiente, obtendo-se assim, altos rendimentos (Esquema 33).



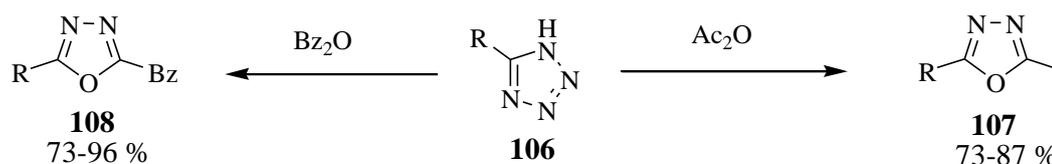
Esquema 33. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazóis dissusbtituídos a partir de quatro componentes em procedimento one-pot.

Embora seja menos popular do que os métodos mencionados acima, a reação de Huisgen (reação de 5-aryl-tetrazol com cloretos ou anidridos de ácidos) é amplamente usada para a síntese de 2,5-disubstituído-1,3,4-oxadiazol. Por exemplo, a reação de tetrazol (**96**) com cloreto de cloroacetila (**97**) forneceu o oxadiazol (**98**) (Entrada **a**, Esquema 34) (BARANOV *et al.*, 2005). O refluxo de 4-Metoxifeniltetrazol (**99**) com cloreto de 4-tert-Butilbenzoil por duas horas forneceu o composto 2-(4-tert-Butilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (**100**) em 96 % de rendimento (Entrada **b**, Esquema 34) (JIANG e REGISTER, 2000). Similarmente, os compostos (**102**, Entrada **c**) (GUAN *et al.*, 2003) e (**105**, Entrada **d**) (ZHENG *et al.*, 2011) foram obtidos em excelentes rendimentos quando os intermediários (**101**) e (**97**) reagiram com o respectivo cloreto de ácido (Esquema 34).



Esquema 34. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazóis a partir de tetrazóis e cloreto de ácidos.

A reação de Huisgen também procede muito bem com anidrido de ácido em substituição aos cloretos de ácidos. Efimova *et al* (2008), sintetizaram os compostos (**107**) e (**108**) pela acilação de uma série de 5-aryl(heteroaryl)tetrazóis (**106**) com anidrido acético e benzóico sob irradiação por microondas (Entrada **e**, Esquema 35) (veja também Reichart e Kappe, 2012).



R = 4-MeOC₆H₄, Ph, 4-BrC₆H₄, 4-O₂NC₄H₄, piridin-2-il, piridin-3-il

Esquema 35. Síntese de compostos 1,3,4-oxadiazóis a partir de tetrazóis e anidridos de ácidos.

2.3. Atividades Farmacológicas de 1,3,4-Oxadiazóis

2.3.1. Atividade antimicrobiana

Durante as últimas décadas a rápida emergência da resistência às drogas no tratamento de doenças infecciosas em todo o mundo enfatiza a necessidade de novos agentes antimicrobianos que sejam mais seguros e eficientes. Muitos pesquisadores tem relatado nos últimos anos que compostos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol apresentam excelentes atividades antimicrobiana.

Recentemente, Oliveira et al (2012) relataram a síntese e atividade antiestafilocócica de derivados 1,3,4-oxadiazolinas (**102**) contra linhagens de *Staphylococcus aureus*. Os compostos (**102**) mostraram eficientes atividades antiestafilocócica a uma concentração mínima inibitória de 4 a 32 µg/mL, sendo que todos os compostos foram 2 a 8 vezes mais potentes do que o fármaco padrão Cloranfenicol (Figura 8).

Uma série de novos derivados de 5-(1-/2-naftiloximetil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tionea (R=SH), 5-(1-/2-naftiloximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-amino (R=NH₂) e 5-(1-/2 naftiloximetil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onas (R=OH) (**103**) foram sintetizados e suas atividades antimicrobianas foram avaliadas por Sahin et al (2002). Estes compostos foram ativos contra *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* e *C. parapsilosis* a uma concentração mínima de 64-256 µg/mL, (Figura 8).

Patel e Patel (2010) verificaram a atividade antibacteriana de uma série de derivados contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol contra duas bactérias Gram-positivas (*S. aureus* MTCC 96 e *S. pyogenes* MTCC 442) e duas bactérias Gram-negativas (*E. coli* MTCC 443 e *P. aeruginosa* MTCC 1688) utilizando ampicilina como fármaco padrão. Os estudos com a bactéria Gram-positiva *Staphylococcus aureus* mostraram que os compostos 4-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzenamima (**104**) e 3-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-

il]metil}-2-{2-[2,6-diclorofenil)amino]benzil}-6 iodoquinazolin-4(3H)-ona (**105**) foram 2,5 e 5,0 vezes mais potente do que o fármaco padrão Ampicilina, respectivamente, (Figura 8).

A atividade antibacteriana e antifúngica de 2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-bromofenol (**106**) e 5-(3,5-dibromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-amino (**107**) foi investigada contra duas linhagens de bactérias Gram-positivas *Bacillus subtilis* e *Streptococcus aureus* e duas Gram-negativas *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* e duas espécies fúngicas *Aspergillus níger* e *C. pannical* os quais exibiram atividade aproximadamente igual aos fármacos padrões Streptomycin e Griseofulvina, respectivamente, (KUMAR, 2010), (Figura 8)

Sangshetti e colaboradores (2011) investigaram a atividade antifúngica de uma série de oxadiazóis dissustituídos (**108**) (Figura 8) contendo a unidade triazol na posição 5 do anel oxadiazol contra diferentes espécies de fungos tais como *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus níger* e *Cryptococcus neoformans*. Miconazol e Fluconazol foram usados como padrão para a comparação da atividade antifúngica. Foi observado que os compostos contendo o substituinte metil-sulfona (SO₂CH₃) ligado ao nitrogênio do anel piperidina e os substituintes Cl ou OH (R₁) exibiram o melhor perfil farmacológico, sendo equipotentes ao fármaco Miconazol em relação a algumas espécies de fungos.

Os compostos (**109**) e (**110**) (Figura 8) foram duas e quatro vezes mais potentes do que o fármaco Furacin na avaliação de atividade antibacteriana contra *E. coli*, *P. aeruginosa*, respectivamente. Enquanto que ambos os compostos (**111**) e (**112**) foram duas vezes mais potentes do que o fármaco Fluconazol no teste de atividade antifúngica contra *C. albicans*, (CHANDRAKANTHA *et al*, 2010) (Figura 8).

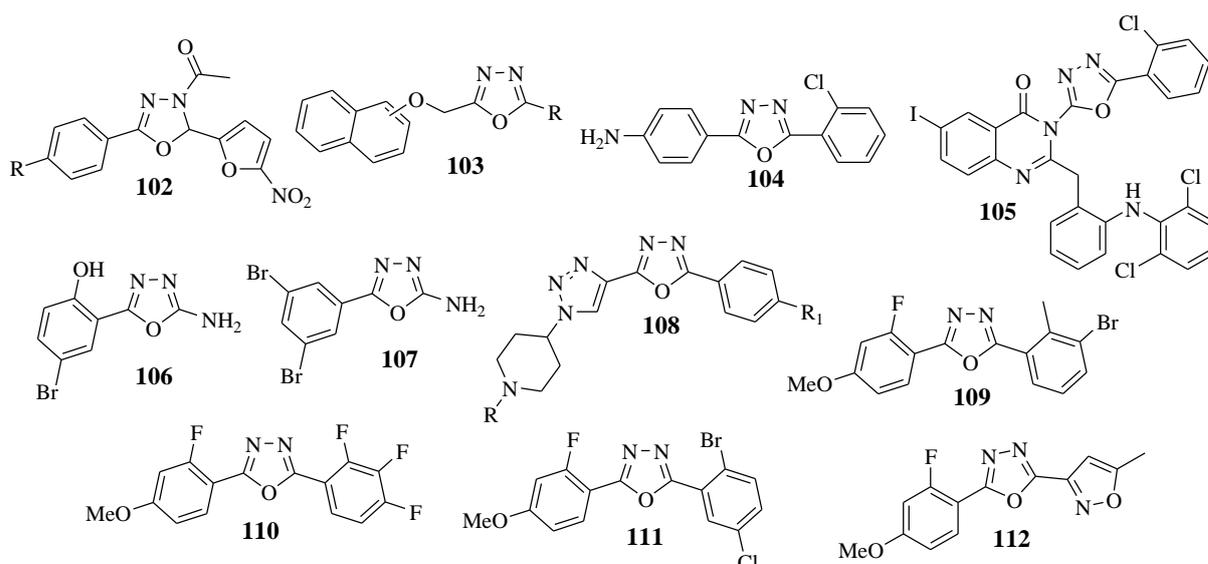


Figura 8. Compostos contendo a unidade 1,3,4-oxadiazol com atividade antibacteriana e antifúngica.

Os compostos 2-(2-naftiloximetil)-5-fenoximetil-1,3,4-oxadiazol (**113**) a uma concentração inibitória mínima de 6,25 µg/ml (YAR *et al*, 2007) exibem atividade *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇RV, (Figura 9). A atividade antimicobacteriana também foi investigada por Kumar e colaboradores (2010) para uma série de oxadiazóis dissustituídos (**114**) contendo a unidade tiazol contra *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇RV. O derivado com o substituinte Cl exibiu excelente inibição a uma concentração inibitória mínima de 4 µg/mL, (Figura 9). Outros compostos com atividade antimicobacteriana são: **115** (YOSHIDA *et al.*, 2000), **116** (BAKAL e GATTAN, 2012) e **117** (ALIA e SHAHARYAR, 2007).

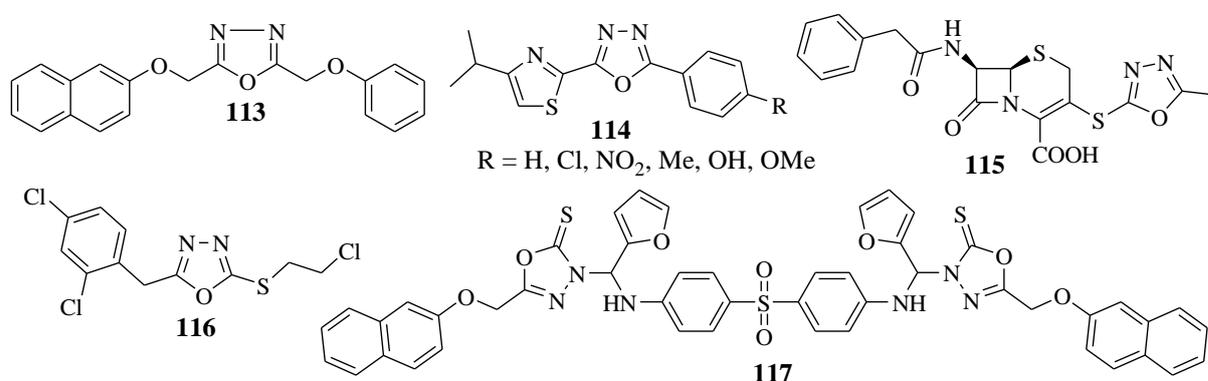


Figura 9. 1,3,4-oxadiazol com atividade antimicobacteriana contra *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇RV.

2.3.2. Atividade anticonvulsivante

Novos derivados 3-[5-(4-substituído)-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-estirilquinazolina-4(3H)-ona (**118**) foram sintetizados e avaliados para suas atividades anticonvulsivantes por Kashaw et al (2010), (Figure 10). Os derivados de 2-substituído-5-(2-benziltiofenil)-1,3,4-oxadiazol (**119**) foram planejados e sintetizados como novos agentes anticonvulsivantes. Os autores encontraram que a introdução do grupo amino na posição 2 do anel oxadiazol e um substituinte flúor na posição para do grupo benziltio são essenciais para a atividade anticonvulsivante (ZARGHI *et al.*, 2005) (Figura 10).

Rajak et al (2010) sintetizaram novas semicarbazonas contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol e o potencial anticonvulsivante desses novos compostos (**120**) foi avaliado por três modelos de teste (MES), (scPTZ) e (scSTY). A maioria dos compostos apresentaram atividades nos três modelos, (Figura 10).

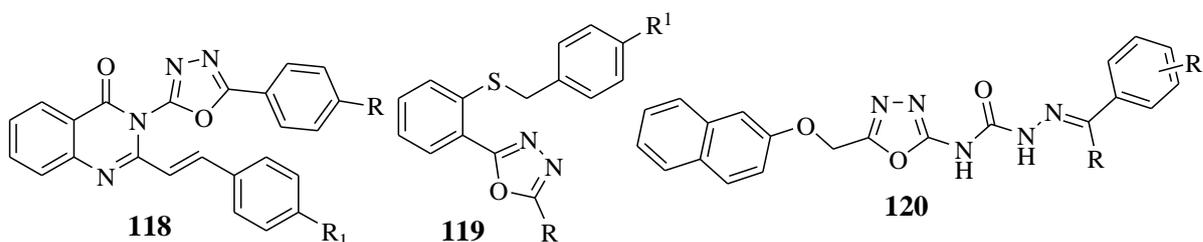


Figura 10. 1,3,4-oxadiazóis com atividade anticonvulsivante.

2.3.3. Atividade anti-inflamatória

A atividade anti-inflamatória de uma série de oxadiazóis (**121**, Figura 11) derivados do fármaco Ibuprofeno e contendo a unidade arilpiperazina na posição 3 do anel oxadiazol foi investigada por Manjunatha et al (2010) usando o método do edema de pata induzido por carragenina e tendo Diclofenaco de sódio como fármaco de referência. Os compostos com os substituintes 4-Cl, 4-NO₂, 4-F e 3-Cl foram mais ativos do que o Diclofenaco de sódio, enquanto que os compostos com os substituintes 4-MeO e 2-EtO mostraram baixa atividade, (Figura 1). Os compostos (**122**) foram sintetizados a partir do fármaco anti-inflamatório Fenbufen e avaliados quanto à suas atividades anti-inflamatórias pelo método de edema de pata induzido. Diclofenaco de sódio e Fenbufen foram os fármacos de referências. Os compostos contendo os grupos 4-Cl, 4-NO₂, 4-F e 4-MeO foram equipotentes ao Fenbufen e o

composto com o grupo 3,4-di-MeO foi mais potente do que o Fenbufen e equípote ao Diclofenaco de sódio, (HUSAIN *et al*, 2009), (Figura 11).

Os compostos 2-(1-Adamantil)-5-substituído-1,3,4-oxadiazol (**123**) exibiram forte inibição dose dependente de edema induzida por carragenina produzindo mais do que 50% de inibição a uma concentração de 60 mg/Kg. O composto com o grupo 3,4-di-MeO foi mais potente do que o fármaco padrão Indomethacina, (KADI *et al*, 2007), (Figura 11). Burbuliene e colaboradores também investigaram a atividade antiinflamatória de derivados de 5-[(2-dissubstituidodiamino-6-metil-pirimidin-4-il)sulfanilmetil]-3H-1,3,4-oxadiazol-2-tionas (**124**), verificou-se que alguns derivados foram muito mais potentes que o ibuprofeno, (BURBULIENE *et al*, 2004), (Figura 11).

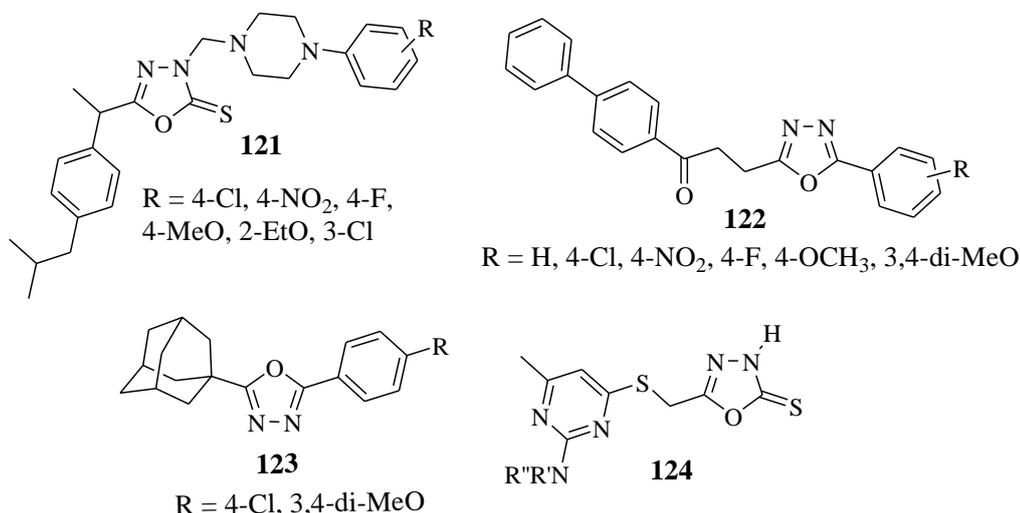


Figura 11. 1,3,4-oxadiazóis com atividade anti-inflamatória.

2.3.4. Atividade Analgésica

O composto 5-(2-(2,6-diclorofenilamino)benzil)-N-(4-fluorofenil)-2-amino-1,3,4-oxadiazol (**125**) (Figura 24) na avaliação de sua atividade analgésica foi mais potente do que o fármaco Diclofenaco de sódio com uma atividade analgésica máxima de 81,86%, (AMIR e KUMAR, 2007). O composto (**126**) contendo o grupo 2,4-diclorofenil na posição 2 do anel oxadiazol, exibiu atividade analgésica máxima de (70.37 ± 1.67%), quase equivalente ao fármaco padrão Ibuprofeno (73.52 ± 1.00%) (GILANI *et al.*, 2010) (Figura 12).

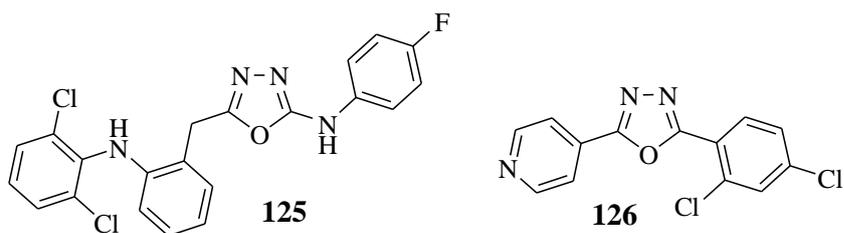


Figura 12. Compostos 1,3,4-oxadiazóis com atividade analgésica.

2.3.5. Atividade antitumoral

Savariz et al (2010) sintetizaram e avaliaram a atividade antitumoral *in vitro* de novas bases de Mannich, entre os compostos estudados o composto (**127**) apresentou uma atividade potente contra as linhagens de células melanoma (UACC-62) e pulmonar (NCI-460) com valor de GI_{50} de 0,88 e 1,01 mmol/L, respectivamente, (Figura 13). Liu et al (2012) relataram a síntese e atividade antiproliferativa de uma série de derivados de 2-(benziltio)-5-ariloxadiazol. O composto (**128**) mostrou potente atividade biológica ($IC_{50} = 1,09 \mu\text{M}$ para as células MCF-7 e $IC_{50} = 1,51 \mu\text{M}$ para as células EGFR) (Figura 13).

Ouyang et al (2006) e Tuma et al (2010) sintetizaram vários derivados de oxadiazóis e os avaliaram quanto à suas capacidades de inibir a polimerização de tubulina e o interrompimento da divisão mitótica de células tumorais. Os compostos (**129**) e (**130**) exibiram potentes atividades. Nos estudos *in vitro*, em concentrações nanomolares o composto (**129**) causa interrompimento da divisão mitótica em carcinoma epidermóide de mama e células tumorais, incluindo as células multi-resistentes. Nos estudos *in vivo*, (**130**) teve um perfil farmacocinético desejável com os níveis plasmáticos apropriados após a administração oral e teve uma eficácia significativamente maior do que o paclitaxel.

Os efeitos antiproliferativos de 24 novos compostos 2,5-Diaril-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazolina (**132**) (tipo I) e (**133**) (tipo II) análogos à combretastatin-A4 (**131**) foram avaliados em células de leucemia murina L1210, (Figura 18). Além disso, os compostos também foram avaliados em células de melanoma murina B16. Combretastatina-A4 é o mais potente das combretastatinas naturais e os primeiros trabalhos mostraram que ele inibe a polimerização de tubulina e a proliferação de células cancerosas humanas e murinas. O composto do tipo I com os grupos $R_1=R_2=R_4=R_5=H$ e $R_3=Br$ foi o mais potente com IC_{50} de $0,6 \pm 0,7 \mu\text{M}$, enquanto que o composto do tipo II com os grupos $R_1=R_5=H$ e $R_2=R_3=R_4=OCH_3$ foi o mais potentes com IC_{50} de $0,5 \pm 0,06 \mu\text{M}$. Todavia, estes compostos foram substancialmente menos potente do que o composto (**131**) que tem IC_{50} entre $0,003 \mu\text{M}$

para as células L1210, (LEE *et al.*, 2010). Outros compostos que exibem atividade antitumoral são: **134** (ZHANG *et al.*, 2011), **135** (BONDOCK *et al.*, 2012) e **136** (PUTHIYAPURAYIL *et al.*, 2012) (Figura 13).

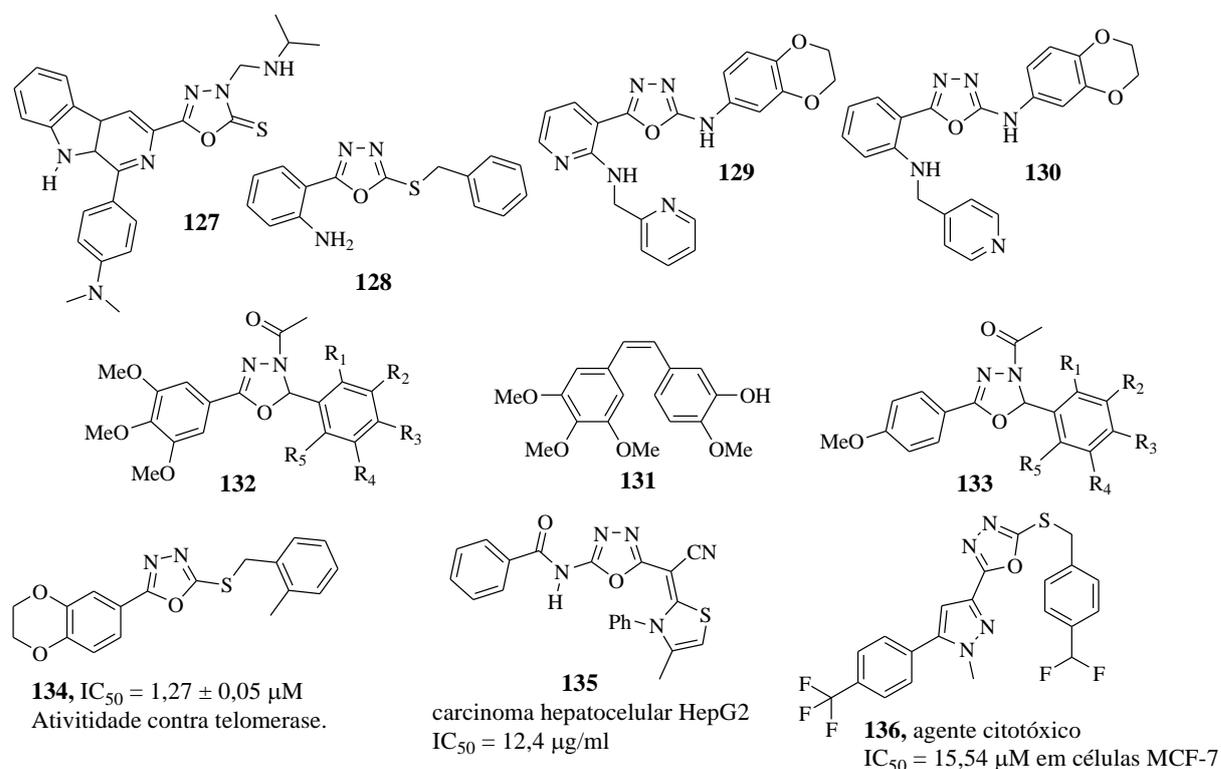


Figura 13. 1,3,4-oxadiazol com atividade antitumoral.

2.3.6. Atividade antiviral

Em 16 de outubro de 2007, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou Raltegravir[®] (**137**, Figura 14) para o tratamento das infecções causadas pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). Raltegravir[®] é o protótipo de uma nova classe de fármacos antirretrovirais conhecidos com inibidores da integrase (TEMESGEN e SIRAJ, 2008). Em busca de compostos mais promissores do que Raltegravir[®], Wang et al (2012) sintetizaram uma série de análogos ao Raltegravir[®] trocando o grupo 5-hidroxila do anel pirimidina por grupos mais volumosos. Esta estratégia resultou significativamente em compostos mais ativos, indicando assim, que o grupo 5-hidroxila pode não ser indispensável para a atividade biológica. O composto (**138**) foi o agente anti-HIV mais potente entre todos os derivados sintetizados (Figura 14)

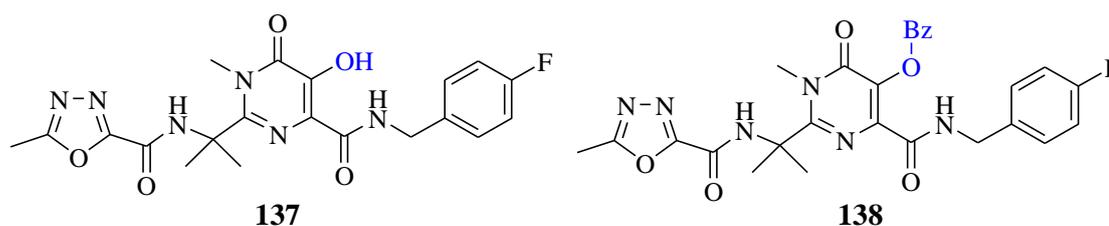


Figure 14. Estruturas de Raltegravir® e análogo.

A atividade inibitória dos compostos (**139**) e (**140**) (Figura 15) contra o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) foi determinada utilizando o ensaio XTT nas células MT-4. O composto (**140**) foi o mais ativo entre os compostos testados, produzindo 100%, 43% e 37% de redução da replicação viral a concentrações de 50, 10 e 2 μ g/mL, respectivamente. Enquanto isso, os compostos (**139**) com os grupos R=4-F e 2-Br apresentaram moderada atividade antiviral produzindo mais de 10% de inibição da replicação viral em concentrações de 2 μ g/mL. Todos os compostos testados não foram citotóxicos com $CD_{50} > 100\mu$ g/mL, exceto o composto (**140**) cujo CD_{50} foi de 68 μ g/mL, (EL-EMAM *et al.*, 2004). Iqbal *et al.* (2006) também relataram a atividade inibitória dos compostos (**141**) e (**142**) (Figura 15) contra o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) que foi determinada utilizando o ensaio XTT nas células MT-4. O composto (**141**) com o grupo R=Cl foi o mais ativo entre os compostos testados com 62%, 21% e 14% de redução a uma concentração de 50, 25 e 5 μ g/mL, respectivamente.

Indinavir é um inibidor da protease usado como um componente da terapia antiretroviral para tratar infecções causadas pelo vírus HIV e AIDS. Neste sentido, Kim *et al.* (2004) sintetizaram e avaliaram a atividade inibitória da protease de uma série de oxadiazóis (**143**) análogos ao Indinavir, todos os compostos preparados inibiram a enzima com atividade picomolar (IC_{50}) sendo mais potentes do que indinavir, (Figura 15). Outros compostos com atividade antiviral são: **144** (JOHNS *et al.*, 2009), **145** (LLINÀS-BRUNET *et al.*, 2004), **146** (TAN *et al.*, 2006), **147** (KAMPMANNA *et al.*, 2009), **148** (SHAMROUKH e ALI, 2008) e **149** (ABDEL-AAL *et al.*, 2008) (Figura 15).

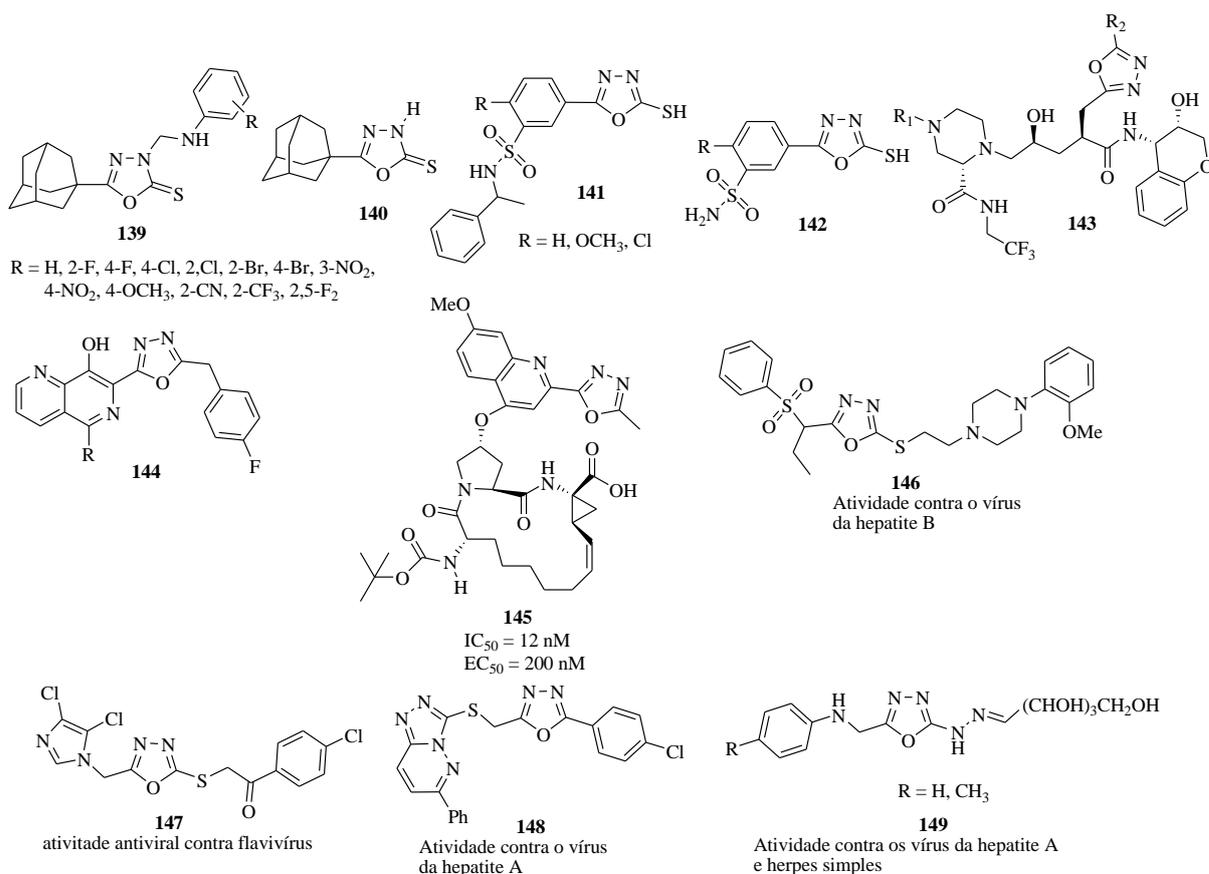


Figura 15. 1,3,4-oxadiazóis com atividade antiviral.

2.3.7. Atividade anti-hipertensiva

Hipertensão e outras doenças cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Bankar et al (2009) relataram o efeito vasorrelaxante do composto acetato de 4-(3-Acetil-5-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil (**150**) (Figura 16) em anéis de aorta de ratos através do bloqueio dos canais de cálcio tipo-L. Bankar et al (2010) também investigaram se a correção da disfunção endotelial é dependente da normalização dos níveis de pressão arterial elevada em acetato deoxicorticosterona (DOCA-sal) e N^G -nitro-L-arginina (L-NNA) em ratos hipertensos. O composto (**151**) é um bloqueador dos canais de cálcio do tipo T com IC_{50} 810 nM (XIANG *et al.*, 2011) (Figura 22).

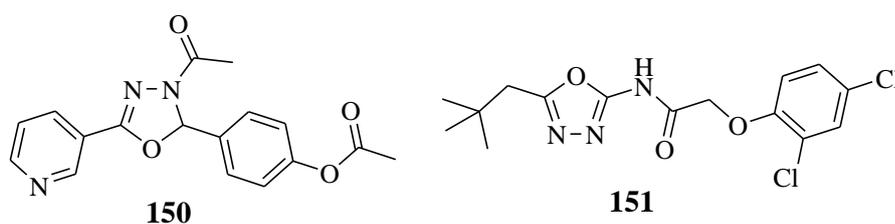


Figura 16. 1,3,4-oxadiazóis com atividade anti-hipertensiva.

2.3.8. Inibidores de Enzimas

Os leucotrienos (LTs) são mediadores lipídicos inflamatórios potentes derivados do metabolismo do ácido araquidônico e liberados a partir de células envolvidas no processo inflamatório. A síntese de todos os LTs requer a ação da enzima 5-lipoxigenase (5-LO). A inibição da 5-LO reduz a produção de ambos os LTB₄ e LTs cisteínicos (CysLTs) LTC₄, LTD₄ e LTE₄. Portanto, os inibidores da 5-LO têm potencial terapêutico para o tratamento de processos inflamatórios. Nesse sentido, um novo derivado oxadiazol p-toluenosulfonato (**152**) (Figura 17) contendo um carbono assimétrico foi identificado como um inibidor potente e seletivo para a enzima 5-lipoxigenase (5-LO) por Ducharme et al (2010) e Gosselin et al (2010).

Leung et al (2005) relataram a descoberta de uma nova classe de oxadiazóis dissustituídos (**153**) (Figura 17) derivados do ácido oléico com inibição potente e seletiva de amida hidrolase de ácidos graxos. Tomi et al (2011) relataram estudos com o composto bis-1,3,4-oxadiazol (**154**) (Figura 17) contendo uma unidade de glicina sobre a atividade de algumas enzimas transferases, tais como: TGO, TGP e γ -GT em soro. O composto (**154**) demonstrou atividade de ativação no GOT e GPT e efeitos inibitórios sobre a atividade do γ -GT. Khan et al (2005) realizaram estudos sobre os efeitos de inibição da enzima tirosinase com 19 compostos 2,5-dissustituídos-1,3,4-oxadiazol, sendo que o composto 3-(5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina (**155**) (Figura 17) com IC₅₀ = 2,18 μ M foi mais potente do que o padrão L-mimosina (IC₅₀ = 3,68 μ M).

Maccioni et al (2011) investigaram a atividade inibitória sobre a enzima monoamina oxidase humana (MAO) (isoformas A e B) de um conjunto de 3-acetil-2,5-diaril-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazóis (**156**, Figura 17). Nenhum dos compostos testados exibiu atividade inibitória significativa para a isoforma A (MAO-A). Todavia, diversos compostos foram identificados como inibidores seletivos para a isoforma B (MAO-B). Os compostos (**156**) foram ativos para MAO-B com concentração inibitória mínima na ordem de nanomolar. Estudos de otimização do heterocíclico central em compostos α -cetoheterocíclico (**157**, Figura 17), inibidores de amida hidrolase de ácidos graxos, realizados por Garfinkle et al (2008), direcionou a identificação de inibidores mais potentes.

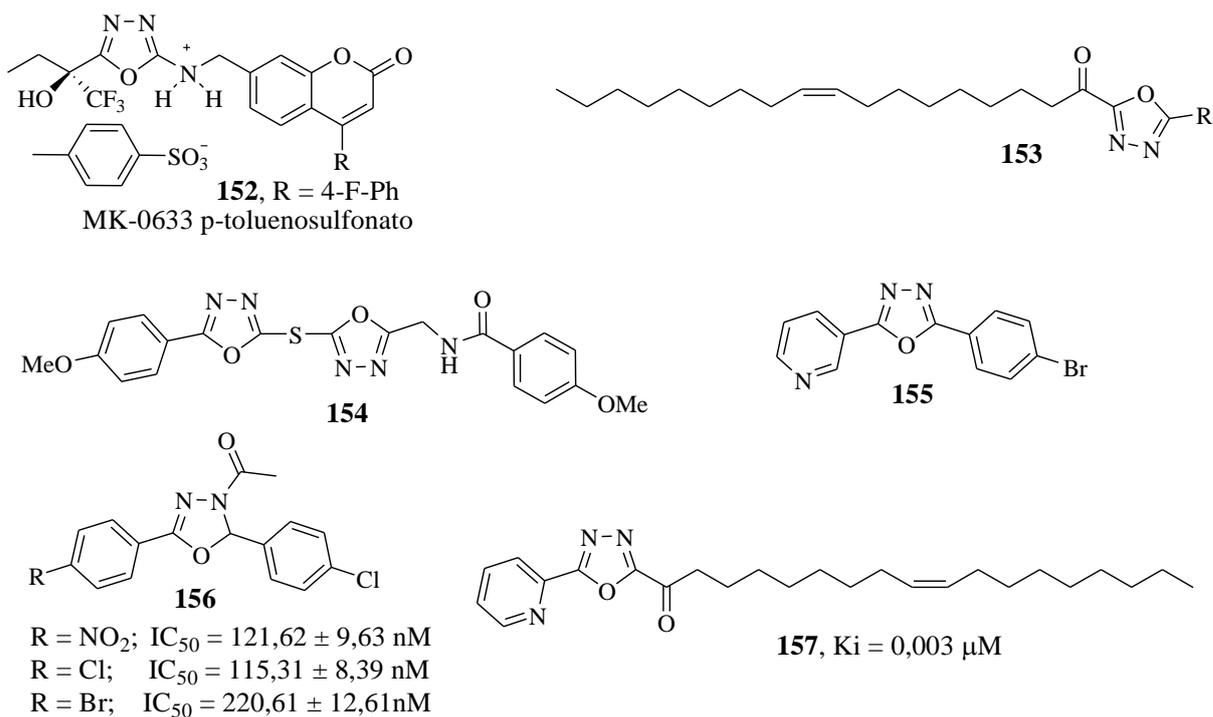


Figura 17. 1,3,4-oxadiazol com atividade inibitória contra enzimas.

2.3.9. Outras atividades

Outras atividades exibidas por compostos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol pode ser encontrado na Figura 18. Para atividades biológicas e farmacológicas adicionais, consulte (KHALILULLAH et al., 2012, LI, ZHAN E LIU, 2011, SUMAN, SUNIL e ASHO, 2010).

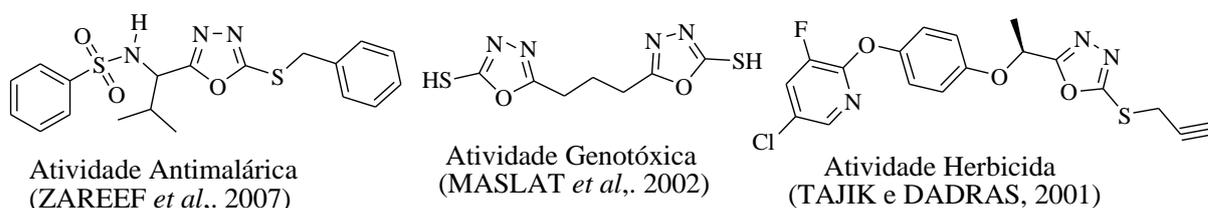


Figura 18. Outras atividades de 1,3,4-oxadiazol.

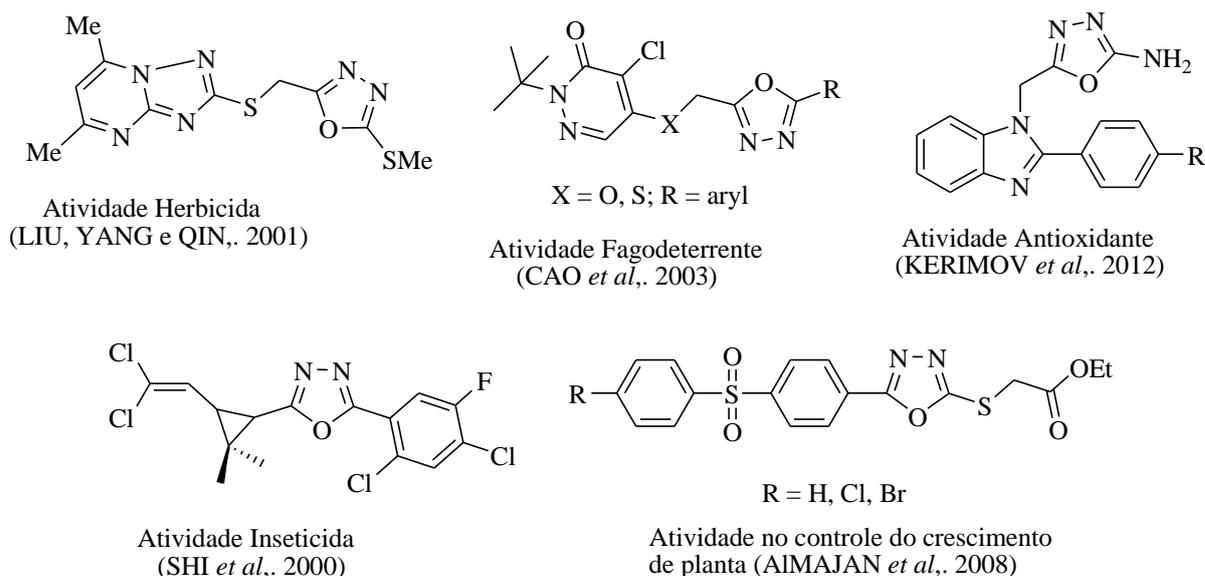


Figura 18. *Cont.*

2.4. Química Medicinal e estudos *in silico* no planejamento de fármacos

A Química Medicinal, de caráter multidisciplinar, engloba áreas como a Farmacologia, a Bioquímica, a Química Orgânica sintética e a Química Computacional, entre outras, na busca do desenvolvimento/descoberta de novos fármacos. Um projeto de Química Medicinal compreende as etapas de descoberta, otimização e desenvolvimento de compostos biologicamente ativos (protótipos) (VERLI e BARREIRO, 2005 e LÍDIA, 2007).

Entende-se por descoberta a etapa destinada à eleição do alvo terapêutico, útil para o tratamento de uma determinada fisiopatologia, utilizando as estratégias de modificação molecular clássicas da Química Medicinal, tais como biososterismo, homologação, simplificação e hibridação molecular ou pelo emprego de técnicas computacionais como a modelagem molecular e o QSAR, (BARREIRO e FRAGA, 2008).

A etapa de otimização compreende o melhoramento da estrutura do protótipo, através de modificações planejadas com auxílio de técnicas definidas – que podem identificar os diferentes níveis de contribuição farmacofórica, fornecerem informações sobre a conformação bioativa e antecipar o índice de reconhecimento molecular pelo alvo selecionado – visando o aumento da potência, seletividade, diminuição da toxicidade, adequação do perfil farmacocinético e estabelecimento da relação-estrutura-atividade (SAR), a partir da síntese e avaliação farmacológica, *in vitro* e *in vivo*, de séries congêneres ao protótipo identificado originalmente (BARREIRO e FRAGA, 2008).

A etapa de desenvolvimento do protótipo objetiva a otimização de suas propriedades ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade), de modo a viabilizar seu uso clínico (WERMUTH, 2008). No final dos anos 80 e início da década de 90, o processo da descoberta de fármacos nas indústrias farmacêuticas observou uma mudança significativa em seu “*modus operandis*”, estabelecendo-se um novo paradigma, beneficiado pelos avanços em tecnologias analíticas, sintéticas, de caracterização estrutural, da introdução da Química Combinatorial (QC), do “high-throughput screening (HTS)”, Biologia Molecular, ciências genômicas e ultra-HTS (LOMBARDINO e LOWE, 2004).

O uso da Química Combinatorial (QC) acoplada ao HTS passou a constituir o modelo primário adotado pelas indústrias farmacêuticas para o processo inicial de triagem e identificação de hits (ligantes), ativos *in vitro*, sobre um alvo molecular definido a priori, muitas vezes sem validação clínica comprovada (LÍDIA, 2007).

Nos últimos anos, a composição das diversas quimiotecas combinatórias vem sendo influenciada diretamente por diversos fatores, dentre os quais se destacam as propriedades moleculares e físico-químicas. Um marco importante nesta área foi o estudo desenvolvido por Lipinski e colaboradores (1997) sobre algumas propriedades de fármacos administrados por via oral, que resultou na elaboração da regra dos cinco (rule of five), amplamente utilizada como filtro molecular em projetos de planejamento de fármacos devido a sua simplicidade conceitual e facilidade de aplicação, (LIPINSKI *et al*, 1997, 2001).

As regras de Lipinski utilizam um conjunto de parâmetros capazes de identificar compostos com problemas de absorção e permeabilidade e tem como objetivo avaliar o potencial teórico que uma molécula apresenta de ser absorvida oralmente. Esta regra foi desenvolvida a partir da análise de propriedades físico-químicas de 2245 fármacos comerciais, oralmente ativos, selecionados do banco de dados do World Drug Index (WDI). A importância da regra é estabelecer alguns parâmetros estruturais relevantes para a predição teórica do perfil de biodisponibilidade oral de novos candidatos a fármacos.

De acordo com a regra dos cinco, a ocorrência de boa absorção após administração por via oral, ou de boa permeabilidade na membrana celular, é mais provável para compostos que não violam mais de um dos parâmetros a seguir:

- ✓ Número de grupos aceptores de ligação hidrogênio menor ou igual a 10 (soma de átomos de N e O);

- ✓ Número de grupos doadores de ligação de hidrogênio menor ou igual a 5 (soma de grupos NH e OH);
- ✓ Peso molecular menor ou igual a 500 Da;
- ✓ Log P menor ou igual a 5 (coeficiente de participação calculado para o sistema 1-octanol/água);

Uma boa biodisponibilidade oral é então, um dos atributos mais desejáveis para moléculas candidatas a fármaco. A biodisponibilidade oral humana se refere à fração do fármaco administrado que chega a via sistêmica, isto é, à corrente sanguínea do paciente, onde poderá encontrar seu receptor-alvo e exercer o efeito terapêutico. Assim sendo, uma alta biodisponibilidade oral é frequentemente uma consideração importante para o desenvolvimento de moléculas bioativas como agentes terapêuticos, (WERMUTH, 2008)

Consequentemente, um objetivo importante para a pesquisa de fármacos é ter suficiente compreensão das propriedades moleculares que limitam a biodisponibilidade oral, esse conhecimento facilita o planejamento viável de novos candidatos a fármacos. Além disso, o conhecimento dessas propriedades tem que ser levado em consideração ainda no estágio inicial no processo de desenvolvimento de novos fármacos, visto que, muitas moléculas com boa atividade farmacológica acabam sendo abandonadas na etapa de desenvolvimento do fármaco por não ter uma boa solubilidade aquosa (VEBER *et al*, 2002).

Após o desenvolvimento da regra dos cinco por Lipinski e colaboradores, muitos outros trabalhos foram realizados no intuito de se achar correlações entre a biodisponibilidade oral e descritores moleculares. Um destes trabalhos foi realizado por Zhao e colaboradores (2002) que fizeram estudos de QSAR com o objetivo de encontrar relações quantitativas entre absorção e alguns descritores moleculares de 235 fármacos comerciais. Os descritores usados foram ClogP, área de superfície polar molecular, o número de aceptores e doadores de ligações de hidrogênio e descritores de Abraham. Como resultado desse estudo, a percentagem de absorção teórica (% ABS) de um composto candidato a fármaco pode ser calculada utilizando-se a equação (% ABS = 109 – 0,345 TPSA) (ZHAO *et al*, 2002).

Zhao e colaboradores, considerando-se os valores da percentagem de absorção calculados, classificaram os fármacos como tendo: alta absorção com % ABS variando de 100-67 %, média absorção com % ABS variando de 66-33% e baixa absorção com % ABS variando de 32-0 %. Além disso, consideraram que um composto que não obedece à regra dos cinco de Lipinski terá provavelmente uma biodisponibilidade oral baixa por causa de baixa

absorção, sendo que, a absorção é normalmente muito baixa se a solubilidade calculada for menor do que 0,0001 mg/L, (ZHAO *et al*, 2002).

Estudos *in silico* de propriedades físico-químicas e dos parâmetros ADME (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) é uma abordagem muito usada na atualidade no planejamento de novos candidatos a fármacos. Geralmente, esses estudos são feitos em etapas iniciais no processo de desenvolvimento de fármacos com o intuito de economizar tempo e direcionar os estudos para a obtenção de compostos mais promissores, (MERLOT *et al*, 2003).

Através de estudos *in silico* é possível calcular os parâmetros da regra dos cinco de Lipinski, dos parâmetros ADME, bem como de outras propriedades moleculares importantes como: área de superfície polar (PSA), volume molecular, número de ligações rotáveis e solubilidade aquosa (log S). Todas estas propriedades podem ser calculadas em softwares disponíveis gratuitamente na web, (TETKO, 2003). Exemplos de alguns softwares são: “Molinspiration” (<http://www.molinspiration.com>), “OSIRIS property explorer” (<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>), “MolSoft molecules in silico” (<http://www.molsoft.com/mprop/>), “XLOGP3 Online” (CHENG *et al*, 2007) “ALOGPS 2.1” (TETKO *et al*, 2005), “ACD/Labs” (<https://ilab.acdlabs.com/ilab2>), “PKDB” (MODA *et al*, 2008), etc.

Outra abordagem também muito utilizada para a verificação do potencial que uma molécula tem é fazendo-se o estudo de similaridade aos fármacos (druglikeness) e a comparação a banco de dados (drug score). O estudo de druglikeness de um dado composto relaciona-se à semelhança com fármacos comerciais. O programa Osiris[®] (<http://www.organicchemistry.org/prog/peo/drugScore.html>) utiliza uma lista de 5300 fragmentos moleculares, onde a frequência de ocorrência de cada fragmento é determinada com base em uma coleção de 3300 fármacos comerciais e 15000 compostos da coleção Fluka que não são fármacos comerciais.

As análises demonstram que 80% dos fármacos comerciais têm um valor de druglikeness positivo, enquanto a maioria dos compostos Fluka apresenta valores negativos. O potencial de drug score combina o potencial de druglikeness, CLogP, LogS (solubilidade aquosa), peso molecular e risco de toxicidade em um valor que é utilizado para inferir o potencial de um composto se tornar um candidato a fármaco. Os valores positivos de drug score indicam que uma molécula contém predominantemente grupos farmacofóricos que são frequentemente encontrados em fármacos.

Capítulo 3

OBJETIVOS

3. OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve por objetivo a síntese de novos compostos heterocíclicos da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, especificamente, 3-acetil-2,5-diaril-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (Figura 19) e a avaliação de suas potencialidades como agentes antimicrobianos.

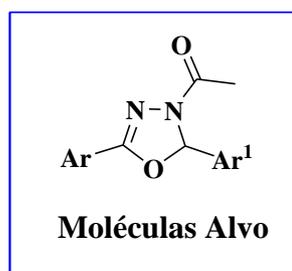


Figura 19. Fórmula estrutural das moléculas alvo.

3.1. Objetivos Específicos

- Obtenção dos compostos intermediários chave *N*-acilhidrazônicos pela reação de condensação entre benzoilhidrazidas e aldeídos aromáticos ou heteroaromáticos;
- Obter três séries congêneres de compostos do sistema 3-acetil-2,5-diaril-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol;
- Caracterizar os produtos finais por métodos físicos usuais como: espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear unidimensional (^1H e ^{13}C), bidimensional 2D (COSY e HMQC), espectrometria de massa;
- Avaliar a atividade antibacteriana e antifúngica *in vitro* das novas moléculas sintetizadas;
- Avaliar a potencialidade das novas moléculas como adjuvantes de antibióticos;
- Avaliar o perfil dos compostos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol como potenciais candidatos à fármacos, utilizando-se parâmetros ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção, Toxicidade) *in silico*;

Capítulo 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, discorrer-se-á sobre a estratégia sintética utilizada para a síntese das moléculas alvo, bem como a caracterização estrutural, uma breve discussão sobre os resultados da atividade antimicrobiana e dos estudos *in silico* dos parâmetros ADME-Tox.

4.1. Obtenção dos intermediários *N*-acilhidrazonas (1a-l), (4a-e) e (5a-e)

Os compostos *N*-acilhidrazônicos (NAH) (1a-l), (4a-e) e (5a-e) (Figura 20) utilizados neste trabalho como substratos-chave para a síntese dos produtos finais 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis pertencem a classe de compostos azometínicos que apresentam amplo interesse por parte dos cientistas em virtude dos mesmos apresentarem importantes propriedades químicas, amplo espectro de aplicações farmacológicas (ROLLAS e KÜÇÜKGÜZEL, 2007) e por serem bastante versáteis para a síntese de inúmeros compostos contendo nitrogênio, (SUGIURA e KOBAYASHI, 2005).

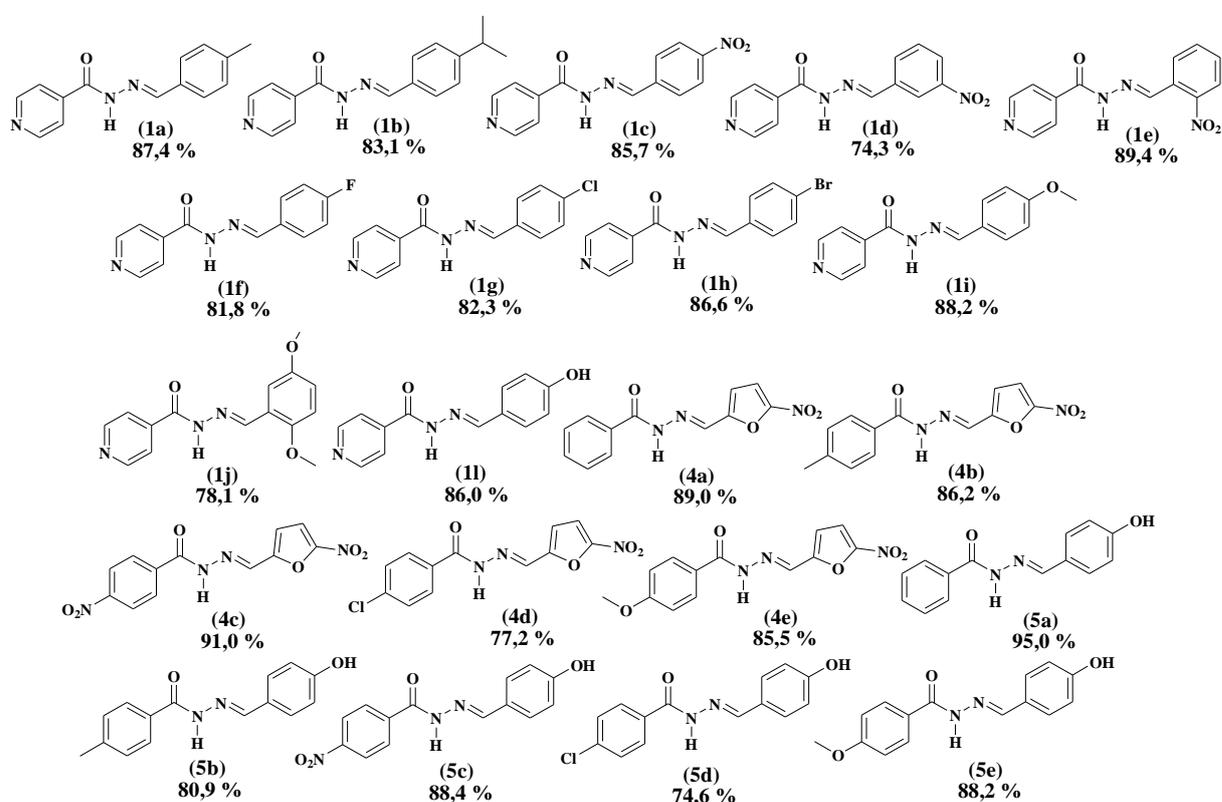
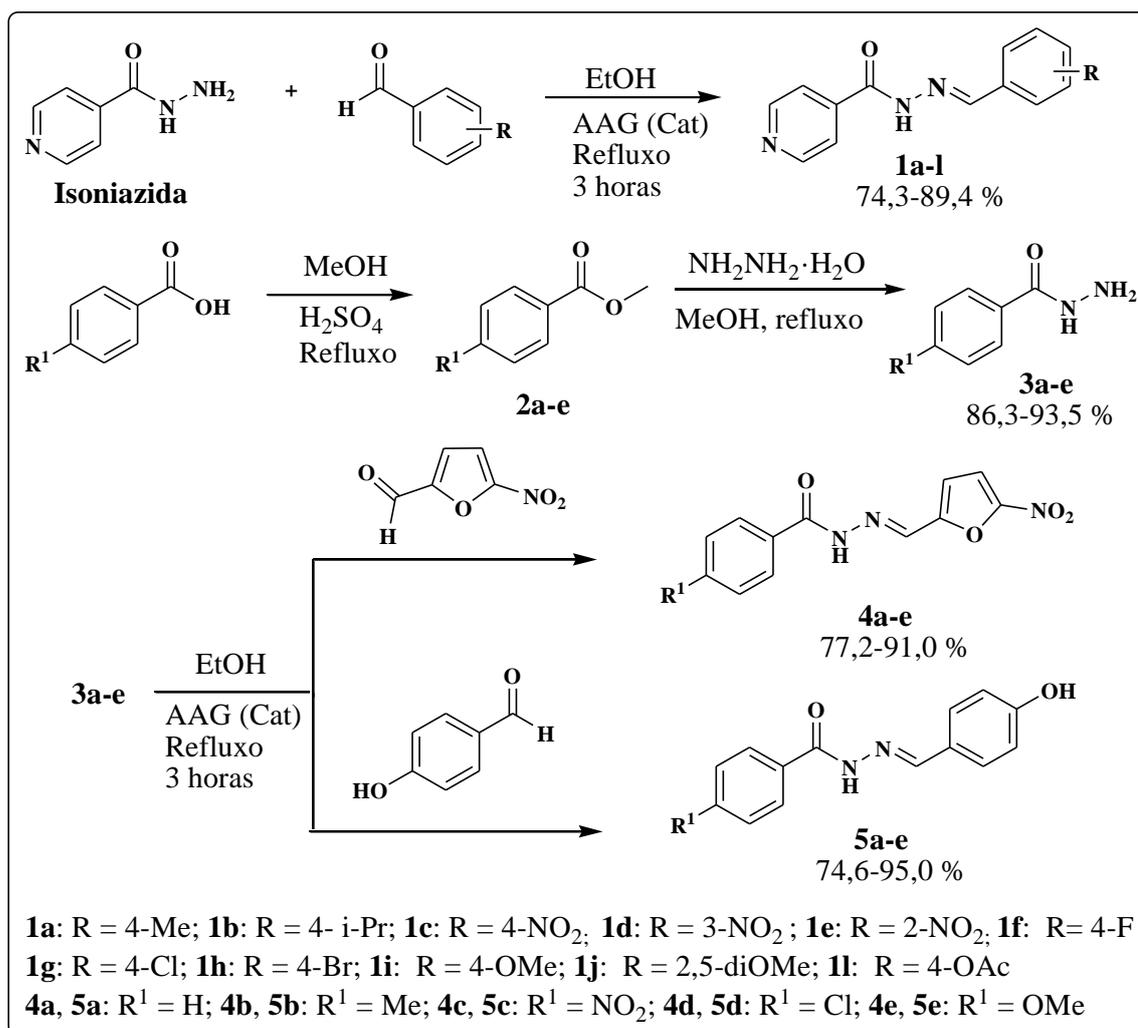


Figura 20. Fórmulas estruturais dos compostos *N*-acilhidrazônicos e rendimentos.

Os intermediários (**1a-l**) foram obtidos em apenas uma etapa por meio da reação de condensação de aldeídos aromáticos e isonicotinohidrazida (isoniazida) na presença de catalisador ácido, obtendo-se rendimentos de 74,3 a 89,4 %, (Esquema 36). Enquanto que os intermediários (**4a-e**) e (**5a-e**) foram obtidos em três etapas de acordo com o Esquema 36. Na primeira etapa do Esquema 36, os ésteres aromáticos (**2a-e**) foram obtidos em rendimentos quantitativos pela reação de esterificação de Fischer dos respectivos ácidos carboxílicos aromáticos. Na segunda etapa, a reação de hidrazinólise dos ésteres (**2a-e**) com hidrato de hidrazina a 80 % forneceram as aroilhidrazidas (**3a-e**) em excelentes rendimentos. Na terceira etapa, obtiveram-se as *N*-acilhidrazonas (**4a-e**) e (**5a-e**) em elevados rendimentos e alto grau de pureza através da reação de condensação entre as respectivas aroilhidrazidas (**3a-e**) e 5-nitro-2-furaldeído e 4-hidroxibenzaldeído em etanol a 95 % e tendo ácido acético glacial como catalisador.



Esquema 36: Obtenção dos intermediários *N*-acilhidrazônicos.

Embora derivados *N*-acilhidrazônicos possam ser obtidos como mistura de diastereoisômeros configuracionais, por exemplo, (*Z*) e (*E*) (Figura 21), tem sido confirmado por estudos espectroscópicos, teóricos e cristalográficos que tais compostos existem preferencialmente como isômero (*E*) (YANG, 2008; LEVRANDA *et al.*, 2007; BLANCO *et al.*, 2012).

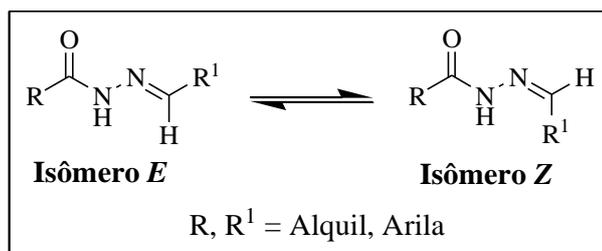


Figura 21. Fórmulas estruturais de diastereoisômeros *Z* e *E* de compostos *N*-acilhidrazônicos.

Nas análises dos espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C, obtidos em (DMSO-*d*₆, 60 MHz), de todos os compostos (**1a-l**), (**4a-e**) e (**5a-e**), observou-se a presença de um único isômero nesta classe de compostos, que puderam ser caracterizados pelo padrão de deslocamento químico do hidrogênio imínico (-*CH=N*-) na faixa de (8,34-8,9) ppm e do hidrogênio amídico (-*NH*-) na faixa de (11,53-12,42) ppm (Tabela 1) como sendo o diastereoisômero (*E*), concordando com os dados da literatura, (RANDO *et al.*, 2008). Igualmente, o mesmo padrão de deslocamento químico para o hidrogênio imínico (-*CH=N*-) e para o hidrogênio amídico (-*NH*-) foi observado nos espectros de RMN de ¹H dos compostos **1a**, **1i** e **1l**, obtidos em (DMSO-*d*₆, 200 MHz). Como exemplo representativo do padrão de deslocamento químico de próton de tais compostos, tem-se o espectro de RMN de ¹H do composto *N*-(4-metilbenzilideno)isonicotinohidrazida (**1a**), (Figura 22).

Tabela 1. Deslocamento químico de *CH=N* e *NH* nos compostos *N*-acilhidrazônicos.

Grupo	RMN de ¹ H (60 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm)										
	1a *	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i *	1j	1l *
<i>CH=N</i>	8,45	8,56	8,53	-	8,90	8,47	8,47	8,45	8,41	8,47	8,45
<i>NH</i>	12,00	12,15	12,30	12,22	12,42	12,08	12,13	12,12	11,95	12,07	11,94
Grupo	RMN de ¹ H (60 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm)										
	4a	4b	4c	4d	4e	5a	5b	5c	5d	5e	
<i>CH=N</i>	8,38	8,39	8,41	8,38	8,38	8,37	8,35	8,34	8,34	8,34	
<i>NH</i>	12,22	12,15	12,48	12,26	12,12	11,68	11,58	11,71	11,71	11,53	

* Obtidos em campo baixo (60 MHz, DMSO-*d*₆) e campo alto (200 MHz, DMSO-*d*₆).

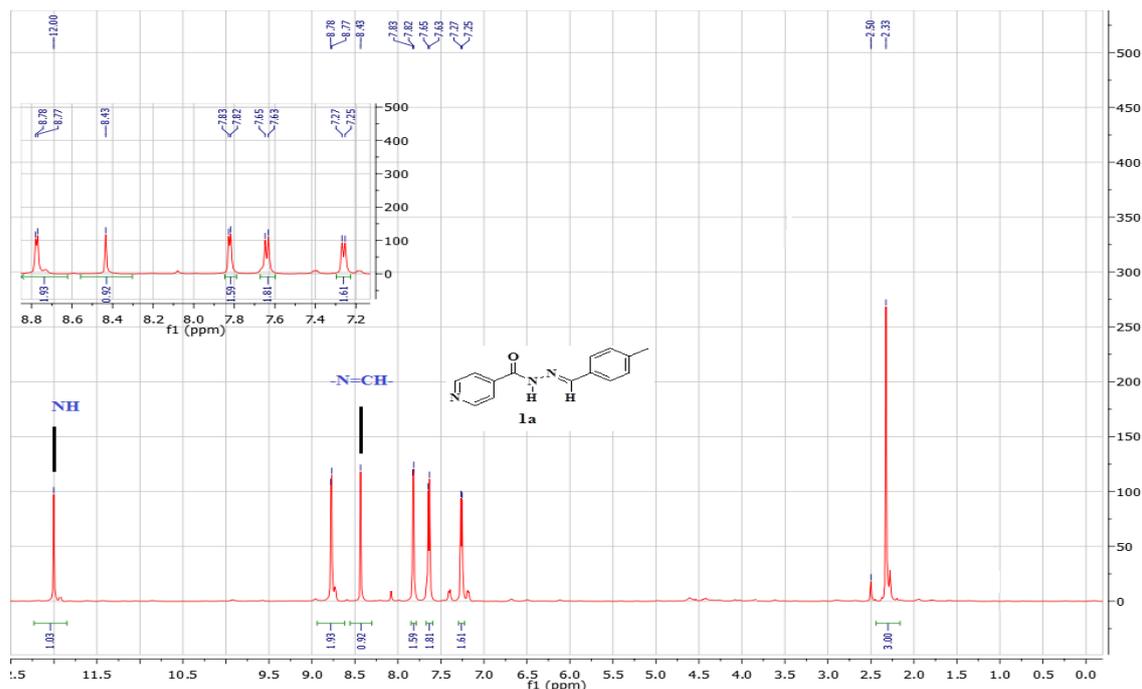


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H de *N'*-(4-metilbenzilideno)isonicotinohidrazida (**1a**) ($\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz).

4.2. Síntese das moléculas alvo 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol

Neste trabalho, planejou-se a síntese de um conjunto de moléculas heterocíclicas da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol tendo a estrutura geral mostrada na Figura 23. No sistema tricíclico presente nas moléculas alvo, os anéis **A** e **B** foram escolhidos levando-se em consideração as suas ocorrências como grupos farmacofóricos geralmente encontrados em fármacos e o baixo custo. Enquanto que o anel **C** foi escolhido tendo em mente a sua facilidade de obtenção e em virtude de muitos compostos que contém este núcleo apresentarem importantes atividades biológicas.

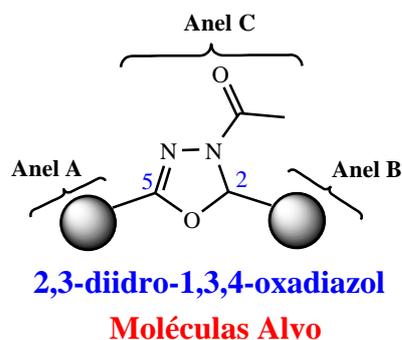


Figura 23. Estrutura geral das moléculas alvo.

Durante a realização deste trabalho, foram sintetizados 21 compostos heterocíclicos da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol que foram divididos em três séries congêneres da seguinte maneira: **série 1** (2-aryl-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, **6a-l**), contendo o grupo piridin-4-il (anel **A**, Figura 23) fixo na posição 5 do anel oxadiazolínico e variando-se alguns grupos doadores e retiradores de elétrons alocados no anel aromático da posição 2 do núcleo oxadiazolínico, **série 2** (2-(5-nitrofuranyl)-3-acetil-5-aryl-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, **7a-e**) tendo o grupo 5-nitrofuranyl-2-il fixo (anel **B**, Figura 23) na posição 2 do anel oxadiazolínico e **série 3** (2-(4-acetoxifenil)-3-acetil-5-aryl-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, **8a-e**), em que se manteve o grupo acetoxi fenil fixo (anel **B**, Figura 23) na posição 2 do anel oxadiazolínico. Nestas duas últimas séries, variou-se grupos doadores e retiradores de elétrons alocados na posição para do anel aromático da posição 5 do núcleo oxadiazolínico, (Figura 25). Vale salientar que todos os compostos das séries (**7a-e**), (**8a-e**) e os compostos **6b**, **6h**, **6j** e **6l** são estruturas inéditas.

O anel **C** na estrutura geral das moléculas alvo pode ser facilmente obtido por meio da reação de ciclização de *N*-acilhidrazonas já tendo os requerimentos necessários para a obtenção dos anéis **A** e **B** em sua estrutura. Esta reação pode ser considerada uma estratégia interessante do ponto de vista sintético e da Química Medicinal, uma vez que converte um precursor acíclico, considerado uma estrutura privilegiada para o planejamento de diversos novos compostos protótipos e com várias atividades farmacológicas importantes relatadas (SILVA *et al.*, 2010), em um composto heterocíclico que também é considerado uma unidade de construção importante para o desenvolvimento de novos fármacos, (Figura 24).

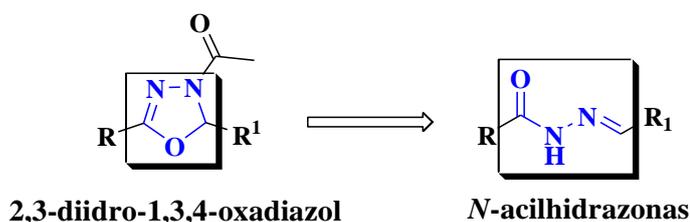


Figura 24. Estruturas privilegiadas *N*-acilhidrazonas e 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol.

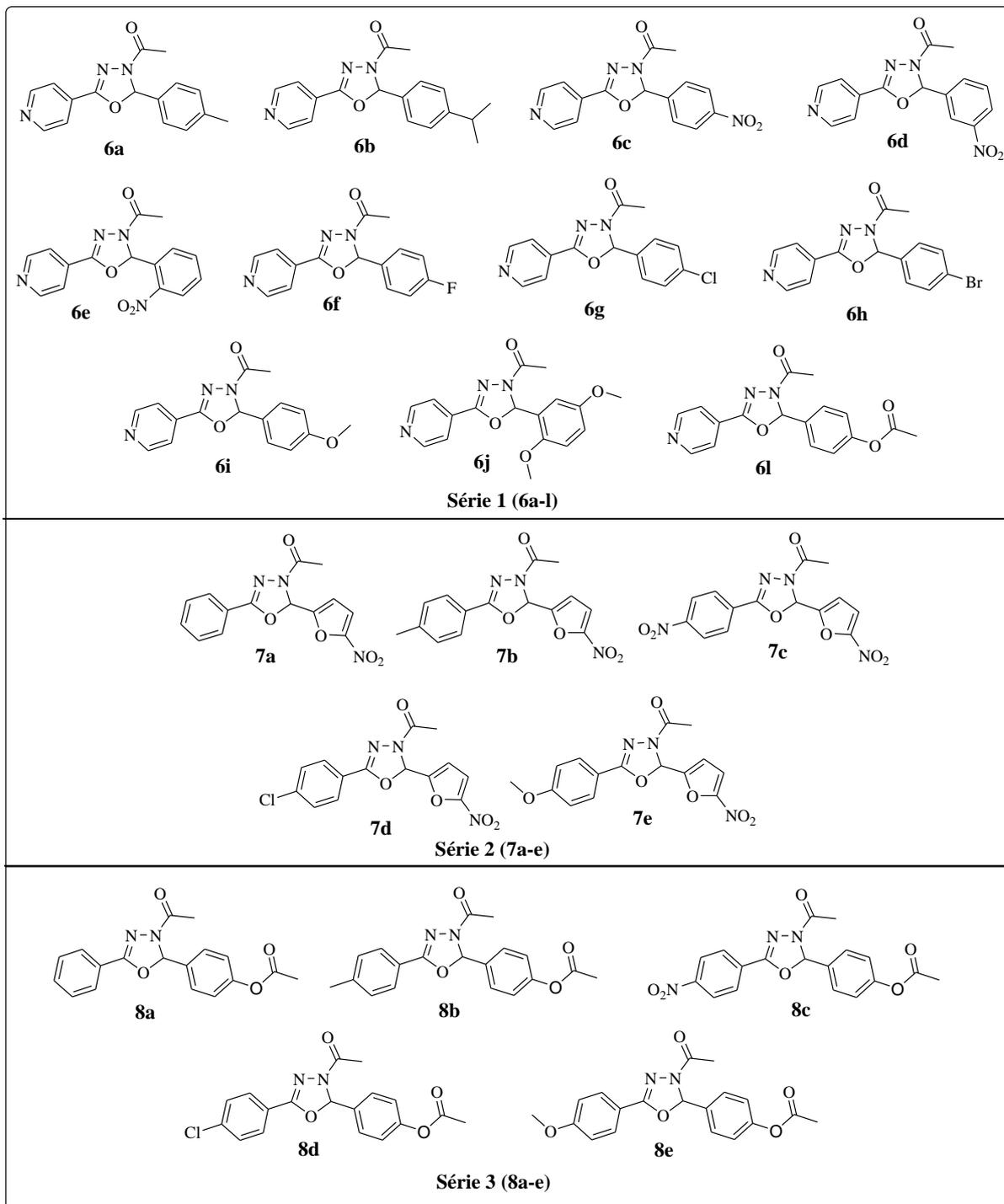
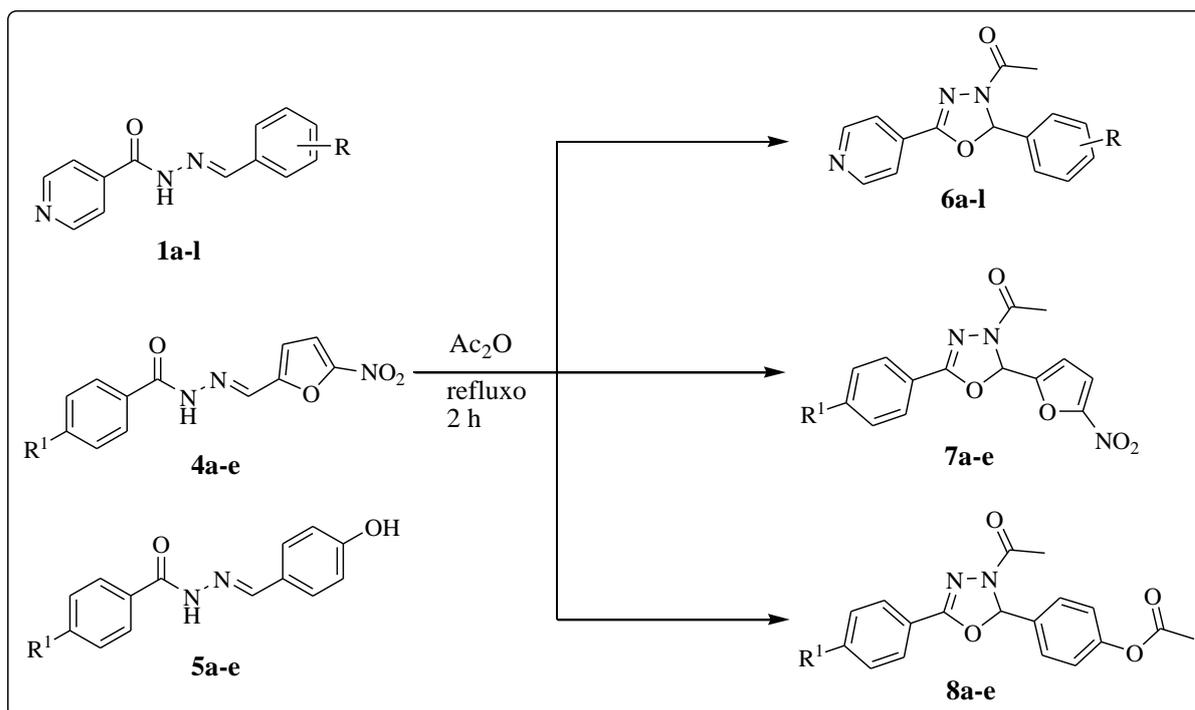


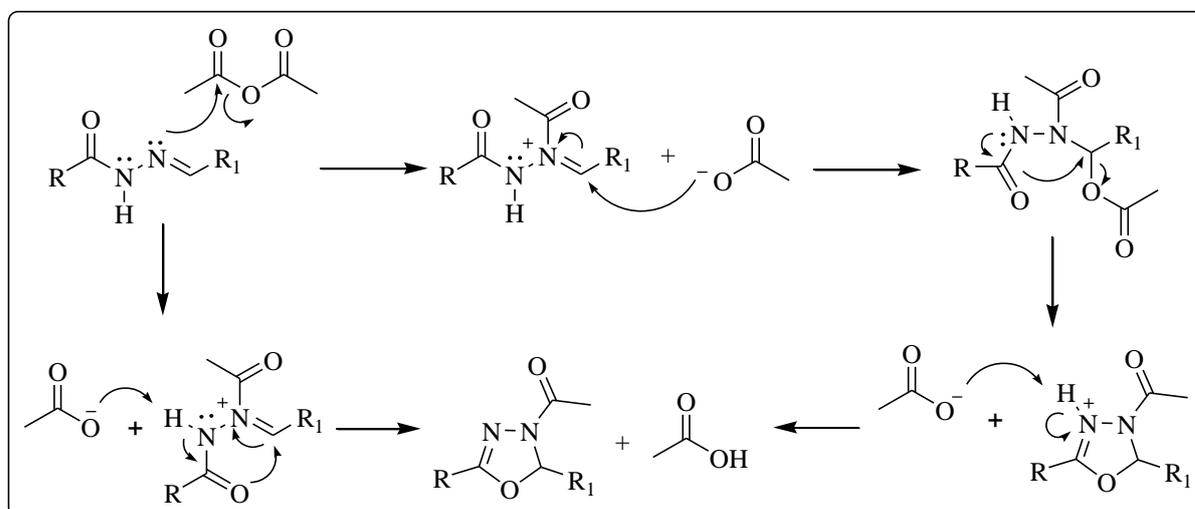
Figura 25. Fórmulas estruturais dos compostos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis: séries 1, 2 e 3.

Todos os compostos 3-acetil-2,5-diaril-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6a-l**), (**7a-e**) e (**8a-e**) foram obtidos como misturas racêmicas por meio da reação de ciclização das respectivas *N*-acilhidrazonas (**1a-l**), (**4a-e**) e (**5a-e**) com anidrido acético em excesso de acordo com o Esquema 37. No caso da reação do composto *N'*-(4-Hidroxibenzilideno)isonicotinohidrazida (**11**) e dos compostos *N'*-(4-Hidroxibenzilideno)-4-substituídobenzohidrazida (**5a-e**) com

anidrido acético, além da reação de ciclização formando o núcleo 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, também ocorreu a reação de acetilação da hidroxila ligada ao anel benzênico. A purificação dos compostos (**6a-l**), (**7a-e**) e (**8a-e**) foi realizada por recristalização em etanol e suas purezas foram verificadas pela faixa de fusão e por cromatografia gasosa (CGMS) (Tabela 2). Todos os compostos das três séries contém o grupo acetyl, um grupo polar, na posição 3 do anel 2,3-diidro-oxadiazol, o que confere a estas estruturas mais um sítio de ligação de hidrogênio intermolecular com biomacromoléculas. No Esquema 38, propõe-se o mecanismo de formação do núcleo 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol.



Esquema 37: Síntese dos compostos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (**6a-l**), (**7a-e**) e (**8a-e**).



Esquema 38. Proposta de mecanismo para a formação do núcleo 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol.

Na etapa de ciclização, seguiram-se rigorosamente algumas metodologias relatadas na literatura para a síntese de estruturas similares, (LEE *et al.*, 2010; CERIONI *et al.*, 2009; MACCIONI *et al.*, 2011). No entanto, algumas dificuldades foram encontradas em relação, por exemplo, à temperatura de aquecimento da mistura reacional, quantidade de anidrido acético usado e técnica de isolamento do produto final. Constatou-se que a temperatura de aquecimento é um fator que influencia diretamente o sucesso da síntese, uma vez que em alguns casos, verificou-se que a reação ocorrendo em temperatura superior 160 °C levou a clivagem dos produtos formados em aldeídos e benzoilhidrazidas que foram detectados por RMN de ¹H após o isolamento do produto. Embora, as *N*-acilhidrazonas utilizadas neste trabalho possuam elevados ponto de fusão, a temperatura ideal encontrada para aquecimento variou de 140 a 160 °C.

A quantidade de anidrido acético usado constituiu outro fator relevante para esta reação, pois este atua tanto como reagente quanto solvente para a formação do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol. Logo, a quantidade ideal que deve ser utilizada depende da solubilidade dos intermediários no mesmo. Determinou-se que a proporção de 1/35 (número de mols) entre os intermediários *N*-acilhidrazônicos e anidrido acético foi suficiente para solubilizar estes intermediários.

Em alguns artigos, recomenda-se que após o fim da reação, a mesma deve ser esfriada a temperatura ambiente e vertida em água gelada e deixada em contínua agitação para precipitar o produto. Seguindo isso, no nosso caso, na maioria das vezes a precipitação não ocorreu demandando por isso, a necessidade de alterações no procedimento sintético.

A primeira medida tomada para solucionar este problema foi em relação à temperatura de esfriamento da mistura reacional, em vez de esfriá-la a temperatura ambiente, esfriou-se a uma temperatura de aproximadamente 80-100 °C, e em seguida verteu-se a mesma em água gelada (30 mL). Com esta modificação foi possível isolar a maioria dos produtos da série **1** e todos os produtos das séries **2** e **3**, contudo para isolar os produtos (**6a**, **6b** e **6i**) da série **1**, foi preciso recorrer a outra modificação, uma vez que os mesmo não precipitaram.

Logo, para solucionar este outro inconveniente, resolveu-se neutralizar a mistura reacional adicionando-se bicarbonato de sódio em pequenas quantidades. Com isso, conseguiu-se a precipitação do produto **6i**. Mesmo com todas estas modificações ainda não foi possível isolar os produtos **6a** e **6b**, estes por sua vez foram isolados por extração com diclorometano, veja o procedimento geral (item 6.4.1, página 85). Algumas propriedades físico-químicas dos compostos estão ilustradas na Tabela 2.

O sucesso da reação de ciclização e, portanto, da formação do núcleo 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol é fortemente evidenciado por espectroscopia de RMN de ^1H , analisando-se o desaparecimento de dois sinais típicos nos intermediários *N*-acilhidrazônicos: sinais do hidrogênio imínico $-\text{CH}=\text{N}-$ na faixa de (8,34-8,90) ppm e do hidrogênio amídico $-\text{NH}-$ na faixa de (11,53-12,42) ppm e o surgimento de dois sinais característicos no produto como o sinal metílico e o sinal metínico (H-2) do anel 2,3-diidro-oxadiazol (Figura 26). Essas evidências podem ser constatadas, por exemplo, comparando-se o espectro de RMN de ^1H do produto final 1-(2-(4-metilfenil)-5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-3(2*H*)-il)etanona (**6a**) (Figura 27) com o espectro do intermediário (**1a**) (Figura 22, página 45).

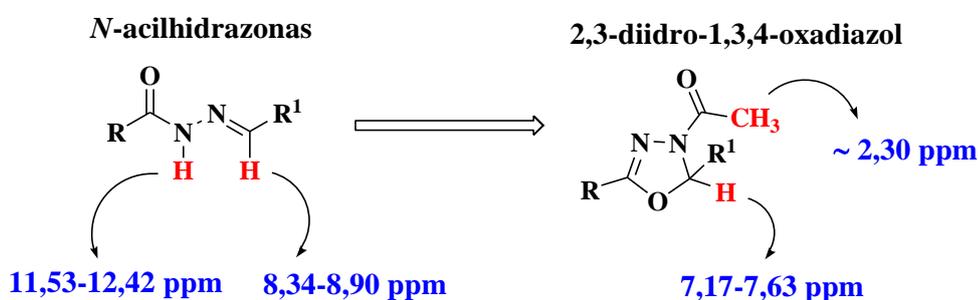


Figura 26. Valores de RMN de ^1H característicos nos compostos *N*-acilhidrazônicos e 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol.

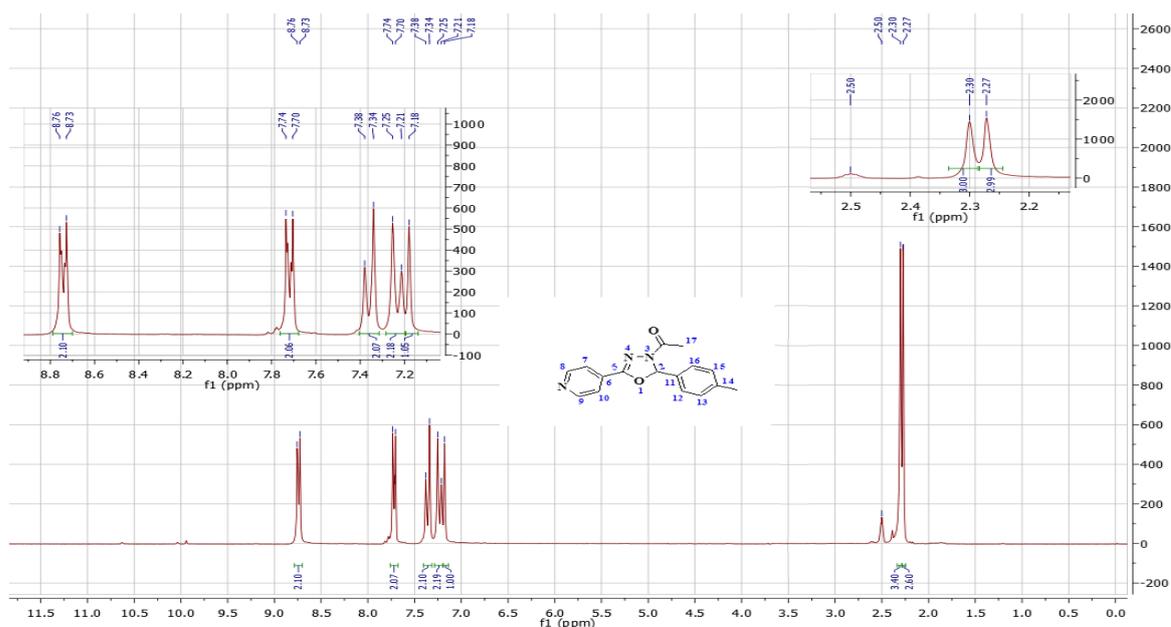


Figura 27. Espectro de RMN ^1H de 2-(4-metilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6a**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).

Tabela 2. Propriedades físico-químicas dos compostos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (**6a-l**), (**7a-l**) e (**8a-e**).

Composto	R	R ¹	Fórmula molecular	Massa molar (g/mol)	P.F (°C) ^a	Rendimento (%) ^b	Tempo de retenção (min) ^c	Pureza (%) ^d
6a-l								
7a-e								
8a-e								
6a	4-Me	-----	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂	281,12	128-130	54,89	-----	-----
6b	4-i-Pr	-----	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂	309,15	92-94	65,76	23,4	100
6c	4-NO ₂	-----	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₄	312,09	166-168	57,10	-----	-----
6d	3-NO ₂	-----	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₄	312,09	155-157	63,78	-----	-----
6e	2-NO ₂	-----	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₄	312,09	184-186	81,57	-----	-----
6f	4-F	-----	C ₁₅ H ₁₂ FN ₃ O ₂	285,09	93-95	53,80	-----	-----
6g	4-Cl	-----	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O ₂	301,06	112-115	48,16	-----	-----
6h	4-Br	-----	C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ O ₂	345,01	120-121	59,28	24,1	100
6i	4-OMe	-----	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	297,11	108-109	51,08	-----	-----
6j	2,5-di-OMe	-----	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄	327,12	186-188	56,89	24,3	100
6l	4-AcO	-----	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄	325,11	162-164	72,09	24,5	100
7a	-----	H	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₅	301,07	178-180	66,40	22,8	100
7b	-----	Me	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₅	315,09	160-162	45,88	23,8	100
7c	-----	NO ₂	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₇	346,05	188-190	50,60	22,6	100
7d	-----	Cl	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₅	335,03	188-190	74,30	24,4	100
7e	-----	OMe	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₆	331,08	181-183	40,80	25,2	100
8a	-----	H	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	324,11	140-141	75,10	24,3	100
8b	-----	Me	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	338,13	154-156	70,10	25,3	100
8c	-----	NO ₂	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₆	369,10	192-194	63,60	25,8	100
8d	-----	Cl	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	358,07	158-160	70,60	25,7	100
8e	-----	OMe	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅	354,12	98-100	45,40	26,5	90,7

^aDeterminado em placa de aquecimento da marca MQAPF-3; ^bRendimento isolado após recristalização em etanol; ^cAcompanhado por CG/MS ;

^dDeterminado por CG/MS.

4.3. Caracterização dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis

A caracterização completa das estruturas propostas para os produtos finais foi realizada por análises de espectrometria de IV, RMN de ^1H e ^{13}C -APT e espectrometria de massa. As atribuições dos deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C -APT dos novos compostos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis **6a**, **6b**, **6h**, **6l** e as séries (**7a-e**) e (**8a-e**), puderam ser confirmados através de comparação com estruturas análogas relatadas na literatura e também com auxílio do software ChemSketch versão 12.0. Contudo, para as atribuições corretas dos deslocamentos químicos de ^1H dos compostos da série (**8a-e**) recorreu-se a técnicas de espectroscopia bidimensionais (2D) tais como HMQC e COSY. Os resultados indicaram que as técnicas de RMN utilizadas para elucidação dos novos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis confirmaram com exatidão o esqueleto básico desses compostos.

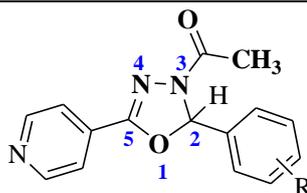
4.3.1. Interpretação dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos (**6a-l**), (**7a-e**) e (**8a-e**)

As técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C são ferramentas importantes e suficientes para confirmar a formação do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, uma vez que estes compostos apresentam sinais bem característicos. Por exemplo, nos espectros de RMN de ^1H de todos os compostos sintetizados, pode-se observar dois sinais típicos, um atribuído aos prótons metílicos do grupo acetílico ligado ao átomo de nitrogênio (N-3) na região de alifático (2,2-2,4 ppm) e outro atribuído aos prótons metínicos (H-2) do anel oxadiazolínico na região de aromático (7,10-7,40 ppm), enquanto que nos espectros de RMN de ^{13}C os sinais característicos são C=O próximo de 167,0 ppm e alquílico (CH_3) próximo de 23,0 ppm, bem como os sinais do anel oxadiazolínico (C-2) próximo de 92,0 ppm e (C-5) em torno de 153,0 ppm.

Para os compostos da série **1** (**6a-l**), de uma maneira geral, os espectros de RMN de ^1H apresentou os seguintes sinais característicos: singleto para 3 hidrogênios do grupo acetil ligado ao nitrogênio (N-3) na região de alifático e na faixa de 2,27-2,30 ppm e singleto para 1 hidrogênio (H-2) do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol na região de aromático na faixa de 7,17-7,63 ppm. Analisando-se os valores obtidos para o deslocamento do sinal do próton (H-2),

verificou-se que os compostos contendo o grupo nitro nas posições *orto*, *meta* e *para* alocado no anel aromático da posição 2 do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol influenciou o deslocamento deste sinal para campo mais baixo, sendo que a ordem de influencia foi *orto*>*meta*>*para*. O grupo nitro na posição *orto* (composto **6e**) também influencia o deslocamento químico do carbono 2 do anel oxadiazolínico para campo mais alto (Tabela 3).

Tabela 3. Deslocamento químico de ^1H e ^{13}C (H-2 e C-2) para os compostos da série **1** (**6a-l**).



Compostos	6a	6b	6c	6d	6e	6f	6g	6h	6i	6j	6l
R	4-Me	4- <i>i</i> -Pr	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂	4-F	4-Cl	4-Br	4-OMe	2,5-di-OMe	4-AcO
$\delta^1\text{H}$ (H-2)	7,18	7,18	7,38	7,41	7,63	7,27	7,26	7,23	7,17	7,25	7,24
$\delta^{13}\text{C}$ (C-2)	92,7	92,9	91,9	91,3	88,7	91,7	91,9	92,1	92,6	90,2	92,2

Como mostrado na Tabela 4, nos espectros de RMN de ^{13}C os sinais típicos observados foram: dois sinais, um na faixa de 152,5-163,4 ppm atribuídos ao carbono (C-5) e outro na faixa de 88,7-92,9 ppm atribuído ao carbono (C-2) que são condizentes com o anel heterocíclico 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol. O sinal na faixa de 166,7-167,6 ppm atribuído a C=O do grupo acetil e um sinal na região de alifático na faixa de 20,1-22,7 atribuído ao carbono metílico do grupo acetil. O menor valor do sinal do carbono 2 (88,7 ppm) do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol foi para o composto **6e** que tem o grupo *orto*-nitro ligado ao anel benzênico. No espectro do composto 1-(2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-3(2*H*)-il)etanona (**6f**) foi possível observar os sinais dos dupletos correspondentes aos acoplamentos de ^{13}C - ^{19}F , cujas constantes de acoplamento a uma ligação $^1J_{\text{CF}} = 245,0$ Hz, duas ligações $^2J_{\text{CF}} = 32,0$ Hz e três ligações $^3J_{\text{CF}} = 9,0$ Hz foram atribuídas ao acoplamento de (C-F) em δ 162,4 (C-14) em δ 115,4 (C-11,15) e 128,8 (C-12,16) ppm, respectivamente..

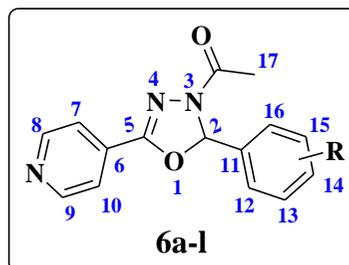
Na Tabela 5, observou-se que os espectros de RMN de ^1H dos compostos da série **2** (**7a-e**), apresentou os seguintes sinais característicos: singlete para 3 hidrogênios do grupo acetil ligado ao nitrogênio (N-3) na região de alifático e na faixa de 2,26-2,31 ppm, singlete para 1 hidrogênio (H-2) do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol na região de aromático na faixa de

7,33-7,37 ppm. Além destes sinais típicos, os deslocamentos dos prótons do anel furano foram observados como dois dubletos, um na faixa de 7,2-7,26 ppm para o próton (H-13) com constante de acoplamento J entre 3,5-4,0 Hz e outro em campo mais baixo na faixa de 7,69-7,71 ppm com constante de acoplamento J entre 3,5-4,0 ppm.

Nos espectros de RMN de ^{13}C os sinais típicos observados foram: dois sinais do anel heterocíclico 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, um na faixa de 153,4-155,0 ppm com variação de 1,6 ppm atribuído ao carbono (C-5) e outro na faixa de 84,4-85,6 ppm atribuído ao carbono (C-2). O deslocamento de C=O do grupo acetil apareceu na faixa de 167,3-167,9 ppm, uma variação de apenas 0,62 ppm. O carbono metílico CH_3 (C-16) foi observado na faixa de 21,1-21,6 com variação de apenas 0,43 ppm. Os dois carbonos do anel furano (C-13 e C-14) foram observados na faixa de 113,2-113,6 e 114,5-115,2 ppm, respectivamente. Comparando-se o deslocamento químico do carbono (C-2) do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol entre os compostos da série **1** e **2**, constata-se uma diferença considerável entre os valores, por exemplo, o menor deslocamento para este carbono na série **1** foi 88,7 ppm (composto **6e**), enquanto que o menor deslocamento para a série **2** foi 84,4 ppm (composto **7e**), uma diferença de 4,26 ppm.

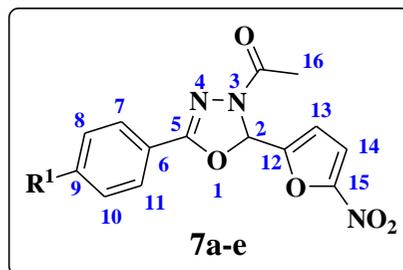
Na Tabela 6, observou-se que os espectros de RMN de ^1H dos compostos da série **3** (**8a-e**), apresentou os seguintes sinais característicos: singlete para 3 hidrogênios (H-18) do grupo acetil ligado ao nitrogênio (N-3) na região de alifático na faixa de 2,25-2,27 ppm, singlete para 3 hidrogênios (H-20) do grupo acetoxi ligado ao anel benzênico da posição 2 do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol na região de alifático na faixa de 2,26-2,30, singlete para 1 hidrogênio (H-2) do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol na região de aromático na faixa de 7,17-7,26 ppm e quatro dupletos para 8 hidrogênios na região de aromático na faixa de 7,06-8,34 ppm.

Nos espectro de RMN de ^{13}C os sinais característicos observados foram: os dois carbonos do núcleo 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (C-2 e C-5) apareceram na faixa de 91,0-92,3 ppm e 153,2-154,7 ppm, respectivamente. Os deslocamento químicos de C=O (C-19) do grupo acetil ligado ao átomo de nitrogênio (N-3) e C=O (C-20) do grupo acetoxi apareceram na faixa de 166,6-167,2 e 168,8-169,2 ppm, respectivamente. Os carbonos metílicos CH_3 (C-18 e C-21) foram observados na faixa de 20,9-21,2 e 20,5-20,9 ppm, respectivamente. As atribuições corretas dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono destes compostos foram feitas de maneira inequívoca por meio de técnicas de espectroscopia bidimensional (2D) tais como COSY e HMQC (HETCOR).

Tabela 4: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (**6a-l**).

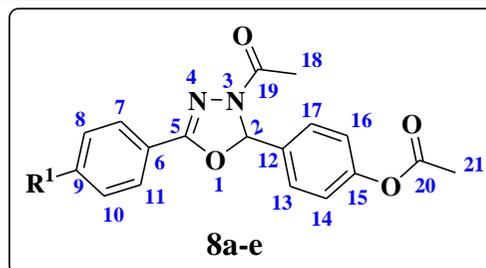
$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)															
Comp.	C-2	C-5	C-6	C-7,10	C-8,9	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17	C=O	R	δ (ppm)
6a	92,7	163,4	133,4	120,2	150,7	131,4	126,6	129,3	138,5	129,3	126,6	20,1	167,0	4-Me	20,8
6b	92,9	153,0	133,8	120,2	150,7	131,4	126,7	126,8	150,5	126,8	126,7	21,3	167,0	4-i-Pr	33,3 (CH) 21,3 (CH ₃)
6c	91,9	153,7	134,7	120,2	150,6	131,3	128,7	128,9	129,5	128,9	128,7	21,2	167,2	4-NO ₂	-----
6d	91,3	153,1	133,2	120,2	150,7	138,1	131,2	130,7	124,9	147,9	121,8	21,2	167,6	3-NO ₂	-----
6e	88,7	153,0	131,6	120,2	150,6	129,2	131,6	134,3	128,6	124,9	148,0	22,7	167,6	2-NO ₂	-----
6f	91,7	152,5	132,2	119,7	150,2	130,9	128,8	115,4	162,4	115,4	128,8	20,8	166,7	4-F	-----
6g	91,9	153,7	134,7	120,2	150,6	131,3	128,7	128,9	129,5	128,9	128,7	21,2	167,2	4-Cl	-----
6h	92,1	152,9	135,5	120,1	150,6	131,2	128,9	131,8	123,4	131,8	128,9	21,2	167,1	4-Br	-----
6i	92,6	160,4	131,4	120,1	NO	128,3	128,2	114,1	152,8	114,1	128,2	21,2	166,9	4-OMe	55,2 (CH ₃)
6j	90,2	153,1	131,7	120,2	150,7	124,3	151,7	115,8	114,6	153,0	113,4	21,2	166,8	2,5-di-OMe	55,5 e 56,3
6l	92,2	153,0	133,8	120,2	150,7	131,4	128,1	122,4	151,7	122,4	128,1	20,8	167,2	4-AcO	21,2 (CH ₃)

NO = não observado.

Tabela 5: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C (DMSO- d_6) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (**7a-e**).

Composto	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)												R^1	δ (ppm)
	C-2	C-5	C-6	C-7,11	C-8,10	C-9	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C=O		
7a	84,4	154,6	123,4	126,7	129,2	132,3	150,6	113,2	114,5	NO	21,1	167,3	H	-----
7b	84,6	155,0	120,9	126,1	130,4	142,8	150,5	113,6	114,8	151,0	21,6	167,5	Me	21,5
7c	85,6	153,4	129,6	128,3	124,8	149,6	152,2	113,6	115,2	150,5	21,5	167,9	NO_2	-----
7d	84,8	153,8	122,3	128,5	129,4	137,0	151,8	113,2	114,6	150,4	21,2	167,3	Cl	-----
7e	84,4	154,9	115,8	128,9	115,0	162,6	152,2	113,6	114,8	151,0	21,5	167,3	OMe	55,9

Composto	$\delta^1\text{H}$ (ppm)						R^1	δ (ppm)
	H-8,10	H-7,11	H-2	H-13	H-14	H-16		
7a	7,54 (t, $J = 7,5\text{Hz}$)	7,84 (d, $J = 7,5\text{Hz}$)	7,37 (s)	7,21 (d, $J = 3,5\text{Hz}$)	7,69 (d, $J = 3,5\text{Hz}$)	2,28 (s)	H	
7b	7,22 (d, $J = 8,2\text{ Hz}$)	7,55 (d, $J = 8,2\text{Hz}$)	7,35 (s)	7,20 (d, $J = 4,0\text{Hz}$)	7,68 (d, $J = 4,0\text{Hz}$)	2,28 (s)	Me	2,38 (s)
7c	8,34 (d, $J = 9,0\text{ Hz}$)	8,06 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$)	7,43 (s)	7,26 (d, $J = 3,5\text{ Hz}$)	7,70 (d, $J = 4,0\text{ Hz}$)	2,31 (s)	NO_2	-----
7d	7,84 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$)	7,61 (d, $J = 9,0\text{ Hz}$)	7,39 (s)	7,23 (d, $J = 4,0\text{ Hz}$)	7,70 (d, $J = 4,0\text{ Hz}$)	2,28 (s)	Cl	-----
7e	7,08 (d, $J = 9,0\text{ Hz}$)	7,77 (d, $J = 9,0\text{ Hz}$)	7,33 (s)	7,21 (d, $J = 3,8\text{ Hz}$)	7,71 (d, $J = 3,8\text{ Hz}$)	2,26 (s)	OMe	3,82 (s)

Tabela 6: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (**8a-e**). $\delta^{13}\text{C}$ (ppm)

Comp.	C-2	C-5	C-6	C-7,11	C-8,10	C-9	C-12	C-13,17	C-14,16	C-15	C-18	C-19	C-20	C-21	R ¹
8a	91,4	154,7	124,0	126,7	128,0	132,0	134,2	129,2	122,4	151,6	21,3	166,9	169,1	20,9	H -----
8b	91,0	154,7	121,0	126,5	127,9	142,1	134,2	129,6	122,2	151,4	21,2	166,6	169,1	20,8	Me 21,1
8c	92,3	153,2	129,8	127,9	124,4	149,1	133,8	128,1	122,3	151,7	21,2	167,2	169,2	20,8	NO ₂ -----
8d	91,4	153,6	122,5	128,1	129,0	136,4	133,7	127,7	122,1	151,3	20,9	166,7	168,8	20,5	Cl -----
8e	90,9	154,7	116,0	122,2	114,5	162,0	134,3	128,4	127,9	151,4	21,2	166,6	169,1	20,8	OMe 55,5

 $\delta^1\text{H}$ (ppm)

Comp.	H-8,10	H-7,11	H-2	H-13,17	H-14,16	H-18	H-21	R ¹	δ (ppm)
8a	7,86-7,57 (m, 5H, H-8,10, 7,11, 9)		7,20 (s)	7,53 (d, $J = 8,0$ Hz)	7,21 (d, $J = 8,0$ Hz)	2,27 (s)	2,27 (s)	H	-----
8b	7,33 (d, $J = 8,0$ Hz)	7,73 (d, $J = 8,2$ Hz)	7,22 (s)	7,52 (d, $J = 8,6$ Hz)	7,20 (d, $J = 8,6$ Hz)	2,27 (s)	2,26 (s)	Me	2,36 (s)
8c	8,34 (d, $J = 9,0$ Hz)	8,07 (d, $J = 9,0$ Hz)	7,26 (s)	7,55 (d, $J = 8,5$ Hz)	7,21 (d, $J = 8,5$ Hz)	2,27 (s)	2,30 (s)	NO ₂	-----
8d	7,84 (d, $J = 8,8$ Hz)	7,61 (d, $J = 8,8$ Hz)	7,21 (s)	7,53 (d, $J = 8,6$ Hz)	7,20 (d, $J = 8,4$ Hz)	2,27 (s)	2,27 (s)	Cl	-----
8e	7,06 (d, $J = 9,0$ Hz)	7,78 (d, $J = 9,0$ Hz)	7,17 (s)	7,51 (d, $J = 8,4$ Hz)	7,20 (d, $J = 8,6$ Hz)	2,25 (s)	2,27 (s)	OMe	3,81 (s)

4.3.2. Intepretação dos espectros de absorção na região do infravermelho dos compostos (6a-l), (7a-e) e (8a-e)

Compostos 2,5-diaril-3-acetil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol apresentam bandas de absorções na região de infravermelho que são características, isto é importante na elucidação da suas estruturas e confirmação de sua formação a partir dos precursores *N*-acilhidrazônicos. As principais bandas de absorções nestes compostos que podem ser observadas são: deformação axial de C=O de amida terciária, bandas de esqueleto que envolve a deformação axial de C=C de anel aromático, deformação axial de C=N do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, vibração de deformação axial simétrica e assimétrica do sistema C-O-C do anel oxadiazol e bandas de vibrações de outros grupos como, por exemplo, halogênios e NO₂ ligados ao anel benzênico e (ou) furano, etc. Portanto, a discussão dos espectros de infravermelho dos compostos sintetizados será feita considerando-se estas principais bandas de absorção.

Em todos os espectros analisados foi possível identificar um padrão de absorção dos grupos acima citados, o que possibilitou uma fácil intepretação dos mesmos. As bandas de absorção referentes ao grupo funcional (C=O) de amida terciária variaram de 1662-1674 cm⁻¹. O composto acetato de 4-(3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil (**6l**) e todos os compostos da série **3** (**8a-e**) também apresentaram bandas de absorções no intervalo de 1755 a 1759 cm⁻¹ associada à carbonila do grupo acetoxi.

As bandas de absorção referentes às deformações axiais das ligações C=N do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol e das ligações C-H de anel aromático variaram de 1604 a 1635 cm⁻¹ e 2997 a 3155 cm⁻¹, respectivamente. As deformações axiais assimétricas e simétricas das ligações C=C de anel benzênico variaram de 1508-1608 cm⁻¹ e 1504-1573 cm⁻¹, respectivamente. As deformações axiais assimétricas e simétricas das ligações C-O-C do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol variaram de 1195-1285 e 1041-1087 cm⁻¹, respectivamente. As absorções em torno de 1091-1153 cm⁻¹ foram atribuídas aos compostos (**6f**, **6g**, **6h**, **7d** e **8d**) contendo átomos de halogênios na posição *para* do anel aromático. Os compostos contendo o substituinte nitro apresentaram como características duas bandas de absorções, uma assimétrica e outra simétrica da ligação N=O em torno de 1446-1519 cm⁻¹ e 1334-1357 cm⁻¹, respectivamente. A Tabela 7 contém as principais bandas de absorção destes compostos.

Tabela 7. Bandas de absorção na região de infravermelho dos compostos (6a-l), (7a-e) e (8a-e).

Compostos	ν (C-H) Aromático	ν (C-H) Alifático	ν (C=O)	ν (C=C) Aromático	ν (C=N) Oxadiazol	ν_{δ} (C-O-C) Oxadiazol	ν (C _{Ar} -X)	ν (C _{Ar} -NO ₂)
6a	3039	ν_{as} 2924	1666	1550, 1508	1620	ν_{as} 1257, ν_s 1064	-----	-----
6b	3028	ν_{as} 2924, ν_s 2877	1685	1550, 1504	1620	ν_{as} 1257, ν_s 1060	-----	-----
6c	3110, 3074	NO	1674	1600, 1519	1627	ν_{as} 1265, ν_s 1064	-----	ν_{as} 1446, ν_s 1346
6d	2997	ν_{as} 2939, ν_s 2843	1666	1597, 1550	1627	ν_{as} 1222, ν_s 1041	-----	ν_{as} 1504, ν_s 1334
6e	3082, 3035	ν_{as} 2931, ν_s 2858	1662	1593, 1523	1631	ν_{as} 1265, ν_s 1072	-----	ν_{as} 1442, ν_s 1342
6f	3047	ν_{as} 2927	1666	1554, 1508	1604	ν_{as} 1222, ν_s 1087	1153	-----
6g	3039	ν_{as} 2931	1662	1597, 1550	1627	ν_{as} 1215, ν_s 1087	1090	-----
6h	3089, 3032	ν_{as} 2931	1670	1593, 1550	1624	ν_{as} 1215, ν_s 1068	1095	-----
6i	3028	ν_{as} 2974, ν_s 2935	1670	1550, 1512	1616	ν_{as} 1215, ν_s 1083	-----	-----
6j	NO	ν_{as} 2939, ν_s 2843	1666	1597, 1550	1627	ν_{as} 1222, ν_s 1041	-----	-----
6l	3070	ν_{as} 2935	1755, 1670	1590, 1512	1616	ν_{as} 1195, ν_s 1068	-----	-----
7a	3120	ν_{as} 2961, ν_s 2924	1662	1589, 1531	1635	ν_{as} 1234, ν_s 1056	-----	ν_{as} 1496, ν_s 1354
7b	3155, 3128	ν_{as} 2950	1674	1600, 1535	1635	ν_{as} 1238, ν_s 1060	-----	ν_{as} 1508, ν_s 1354
7c	3120, 3086	ν_{as} 2939, ν_s 2854	1670	1597, 1543	1627	ν_{as} 1246, ν_s 1060	-----	ν_{as} 1516, ν_s 1354
7d	3128	ν_{as} 2900	1666	1597, 1535	1635	ν_{as} 1230, ν_s 1060	1095	ν_{as} 1500, ν_s 1357
7e	3140	ν_{as} 2939, ν_s 2846	1662	1608, 1535	1635	ν_{as} 1257, ν_s 1060	-----	ν_{as} 1504, ν_s 1357
8a	3062	ν_{as} 2935	1759, 1662	1573, 1512	1624	ν_{as} 1199, ν_s 1064	-----	-----
8b	3035	ν_{as} 2927	1759, 1662	1508	1620	ν_{as} 1215, ν_s 1064	-----	-----
8c	3113	ν_{as} 2935	1755, 1666	1597	NO	ν_{as} 1219, ν_s 1076	-----	ν_{as} 1519, ν_s 1350
8d	3070	ν_{as} 2931	1755, 1662	1604, 1508	1631	ν_{as} 1215, ν_s 1064	1091	-----
8e	3051	ν_{as} 2931, ν_s 2843	1759, 1658	1608, 1573	NO	ν_{as} 1207, ν_s 1064	-----	-----

Vibrações fundamentais: ν (deformação axial), ν_s (deformação axial simétrica), ν_{as} (deformação axial assimétrica), NO (não observado), X = F, Br e Cl.

4.3.3. Interpretação dos espectros de massa dos compostos (6a-l), (7a-e) e (8a-e)

Embora existam pouquíssimos trabalhos na literatura que relatam sobre as normas de fragmentação de massa de derivados 1,3,4-oxadiazóis, neste trabalho, não foi muito laborioso encontrar os principais fragmentos destes compostos ao analisar seus espectros de massa. Uma vez que, foi possível reconhecer alguns padrões de fragmentação que nos possibilitou a construção de um modelo geral para os compostos (7a-e) e (8a-e). Os espectros de massas destes compostos foram obtidos em espectrômetro de massa de baixa resolução (CGMS-QP2010) do fabricante Shimadzu. Não se observou, na maioria dos casos, os picos referentes aos íons moleculares, devido a presença do radical acetil o qual promove facilmente a perda de ceteno com a transferência de hidrogênio para formar amina ou fenol. Contudo, foi possível observar o pico do íon fragmento referente à primeira quebra do íon molecular, o que nos ajudou bastante na análise e identificação dos outros picos.

Na Figura 28, propõe-se um esquema de fragmentação para os principais picos observados no espectro de massa do composto **6b** em que foi possível observar o pico do íon molecular $m/z = 309$. Os principais picos observados foram os seguintes: o cátion ($m/z = 266$) que pode ser formado pela eliminação de um radical isopropil ($m/z = 43$), o cátion radical ($m/z = 267$) originado pela eliminação de uma molécula neutra de ceteno ($m/z = 42$), o cátion ($m/z = 162$) pode ser originado pela perda de uma molécula neutra de isonicotinonitrila ($m/z = 104$) do cátion ($m/z = 266$). O pico base corresponde ao íon acílio ($m/z = 43$).

No espectro de massa do composto **6l** (Figura 30), não se observou o pico referente ao íon molecular ($m/z = 325$), no entanto observou-se o íon referente à primeira quebra do íon molecular em $m/z = 283$, que corresponde à eliminação de uma molécula neutra de ceteno. O pico em $m/z = 241$ pode ser originado a partir do cátion radical ($m/z = 283$) pela eliminação de uma segunda molécula neutra de ceteno. A perda de um radical p-hidroxibenzeno ($m/z = 93$) a partir do cátion radical ($m/z = 241$) origina o cátion ($m/z = 148$). A perda de CH_2N_2 ($m/z = 42$) a partir do cátion ($m/z = 148$) dá origem ao pico em $m/z = 106$. Pico base atribuiu-se ao íon acílio ($m/z = 43$).

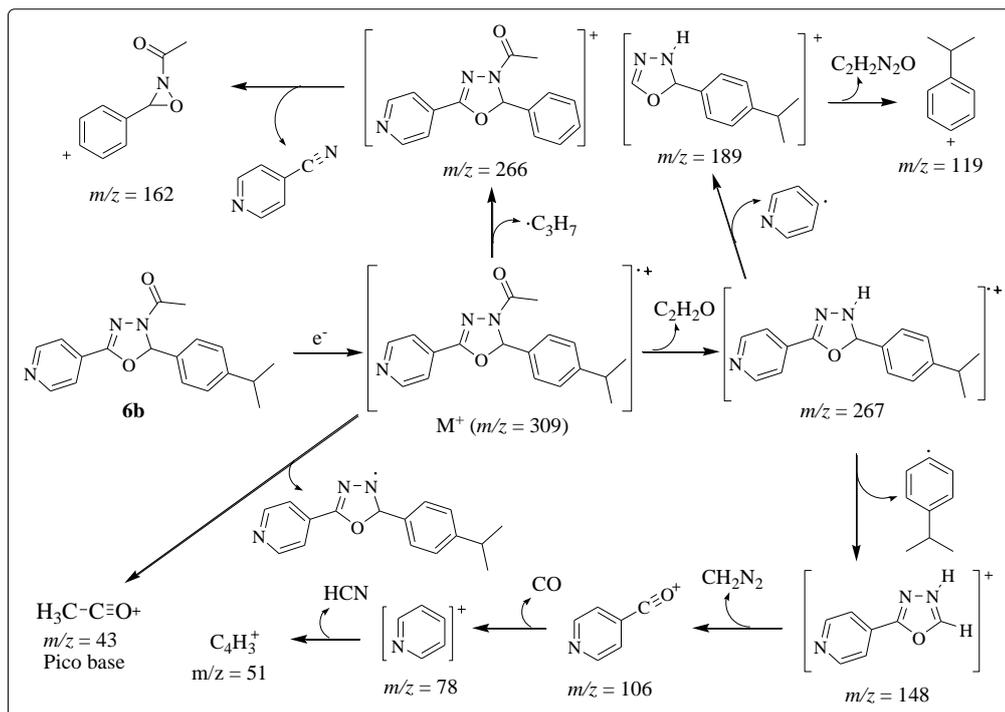


Figura 28. Proposta de fragmentação do composto **6b**.

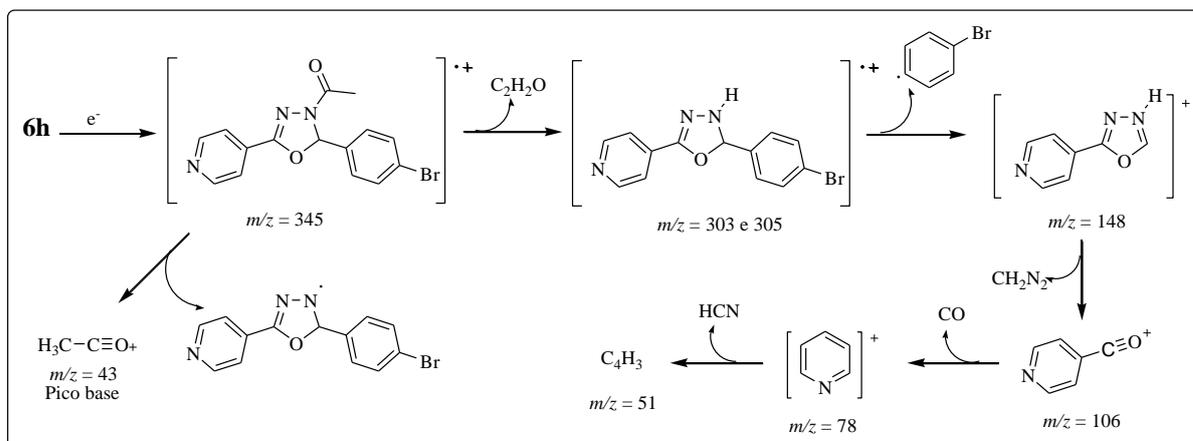


Figura 29. Proposta de fragmentação do composto **6h**.

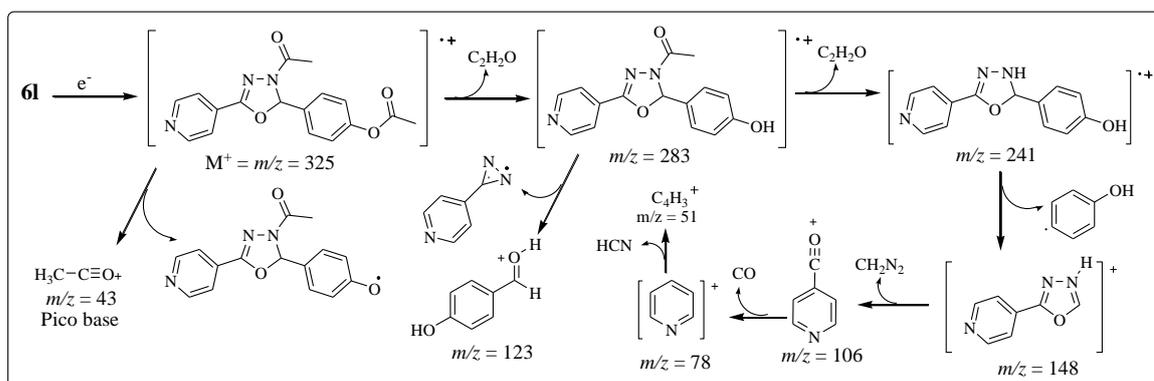


Figura 30. Proposta de fragmentação do composto **6l**.

Tendo em mãos o espectro de massa do composto **7a** da série **2** e considerando que todos os compostos têm a mesma estrutura básica, propôs-se um esquema geral (Figura 31) de fragmentação que esperar-se-ia obter para esses compostos. Em tal esquema, espera-se que o íon fragmento (**A**), cátion radical, m/z igual a $(M-42)$ seja formado pela perda de uma molécula neutra de ceteno ($H_2C=C=O$) do íon molecular (**M**) após um rearranjo de próton, caminho (i). Para obter o íon fragmento (**B**), m/z igual a 138, espera-se que ocorra a seguinte perda de massa ($A-(121, 135, 166, 155, 151)$) caminho (ii). A perda de um radical 5-nitrofuranyl a partir do íon fragmento (**A**) pode se chegar ao cátion (**C**), m/z igual a $(A-112)$, caminho (iii).

Pode-se esperar que o pico base nos espectros de massa desta série de compostos seja o íon característico acílio (**D**) de massa igual a $(C-42)$, caminho (iv). Esse íon pode ser originado a partir do íon (**C**) pela perda de uma molécula neutra de fórmula molecular (CH_2N_2). A eliminação de CO desse fragmento pode originar o íon arila (**E**) de massa igual a $(D-28)$, para $R = H, Me, NO_2, Cl$ e OMe , $m/z = 77, 91, 122, 111$ e 106 , respectivamente, caminho (v). O íon arila (**E**) pode perder uma molécula de acetileno, para o caso de $R = H$, originando o íon de fórmula molecular C_4H_3 de $m/z = 51$, caminho (vi). Espera-se ainda, que seja originado o íon acílio (**F**), $m/z = 43$, originado a partir do íon precursor (**M**), caminho (vii).

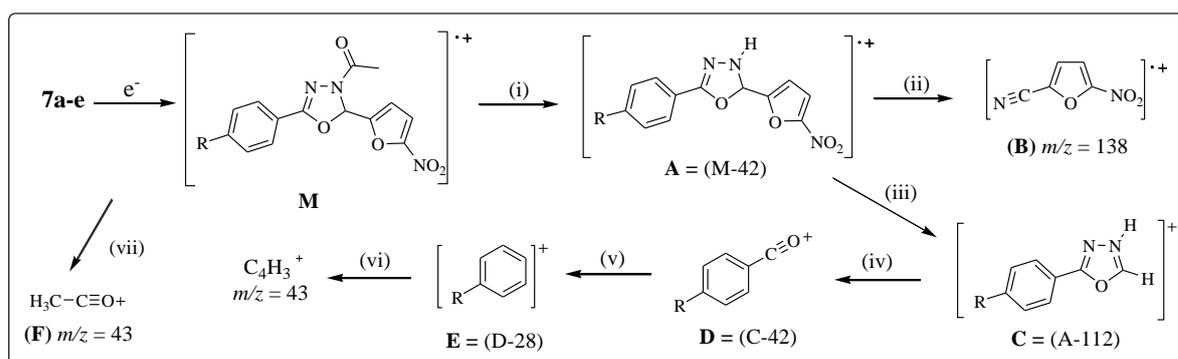


Figura 31. Modelo geral esperado para os principais fragmentos dos compostos da série **2**.

Nas Figuras 32, 33, 34 e 35 ilustram-se as principais fragmentações observadas para os compostos (**7a-7c**) e (**7e**), respectivamente.

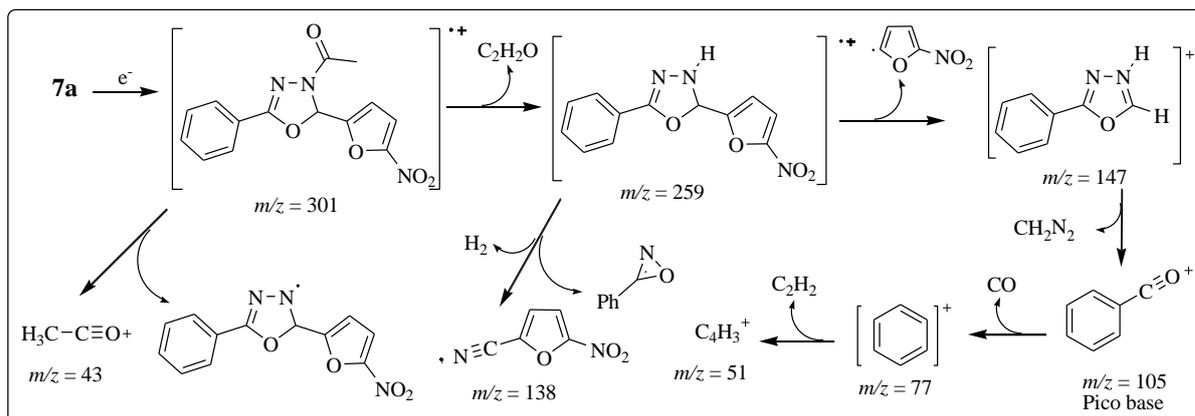


Figura 32. Proposta de fragmentação do composto 7a.

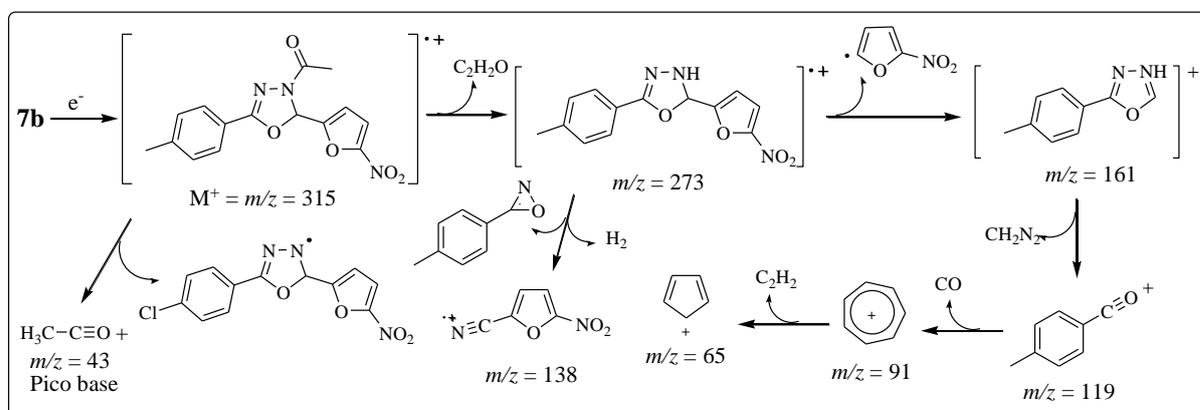


Figura 33. Proposta de fragmentação do composto 7b.

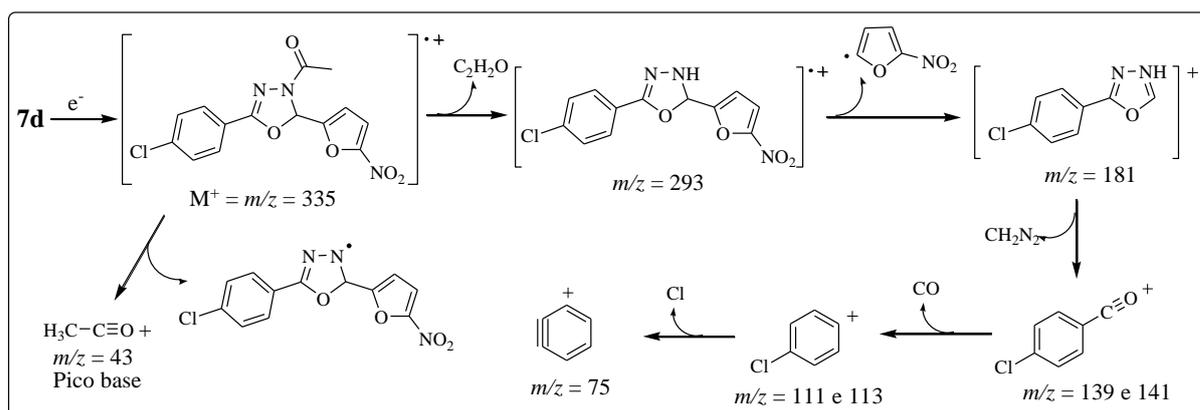


Figura 34. Proposta de fragmentação do composto 7d.

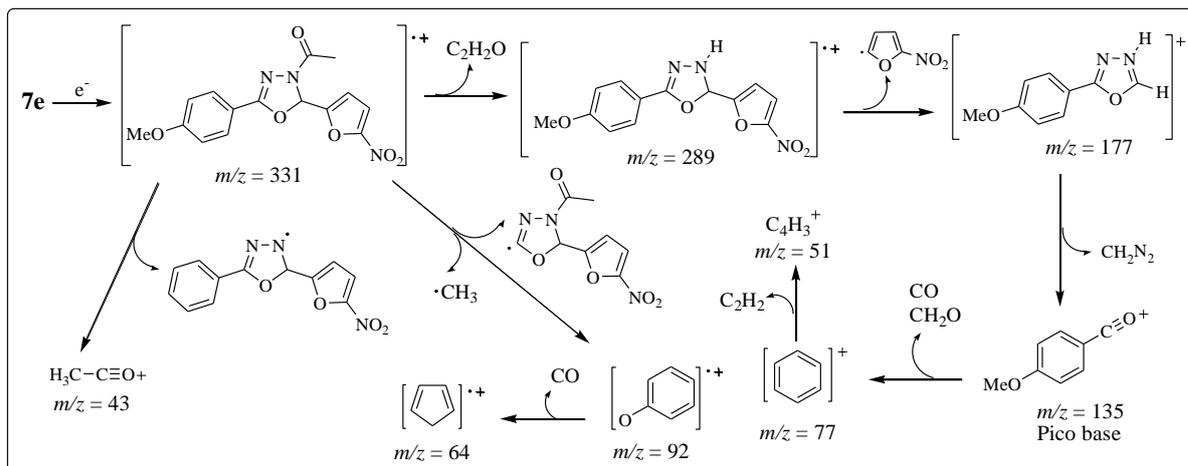


Figura 35. Proposta de fragmentação do composto **7e**.

De maneira similar ao que foi feito para os compostos da série **2** (**7a-e**), também propôs-se um modelo geral de fragmentação para os compostos da série **3** (**8a-e**) conforme está ilustrado na Figura 36. Nestes derivados, espera-se que o íon molecular (**M**) perca uma molécula neutra de ceteno ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$) para formar o cátion radical (**A**), m/z igual a (**M**-42), caminho (i). Em seguida o cátion radical (**A**) pode perder uma molécula neutra de ceteno para originar o cátion radical (**B**), m/z igual a (**A**-42), este por sua vez pode perder o radical *p*-hidroxibenzeno originando o cátion (**C**) de m/z igual a (**B**-93), caminhos (ii) e (iii), respectivamente. A eliminação de uma molécula neutra de fórmula molecular (CH_2N_2), caminho (iv), dar origem ao cátion (**D**), m/z igual a (**C**-42), que pode ser o pico base. A eliminação de uma molécula de monóxido de carbono do cátion (**D**), caminho (v), origina o cátion (**E**) cuja razão massa/carga é igual a (**D**-28). O pico base também pode ser o íon acílio (**F**) de m/z igual a 43, originado a partir do íon molecular (**M**), caminho (vi).

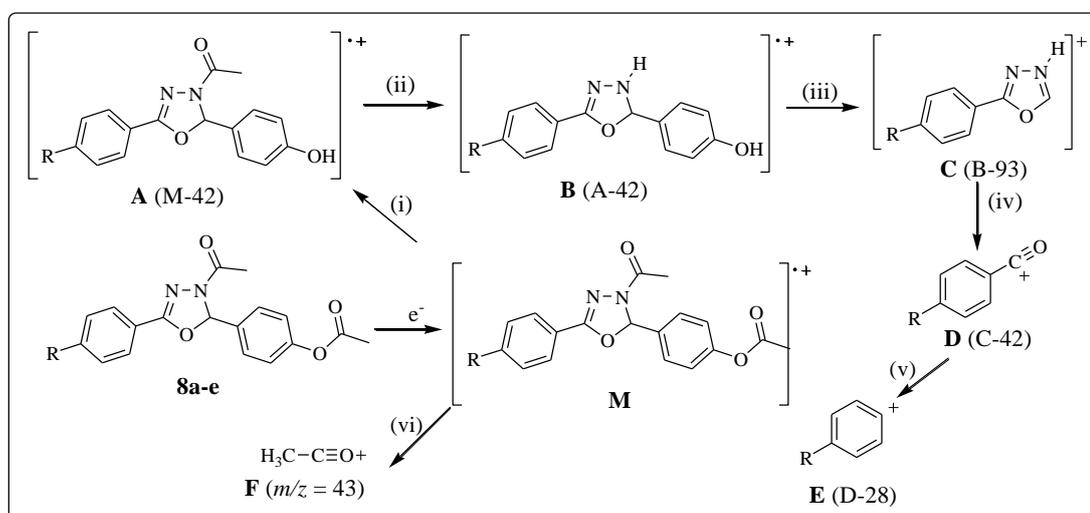


Figura 36. Modelo geral esperado para os principais fragmentos dos compostos da série **3**.

As principais fragmentações observadas nos espectros de massa dos compostos (**8a-e**), estão esboçadas nas Figuras 37, 38, 39, 40 e 41, respectivamente.

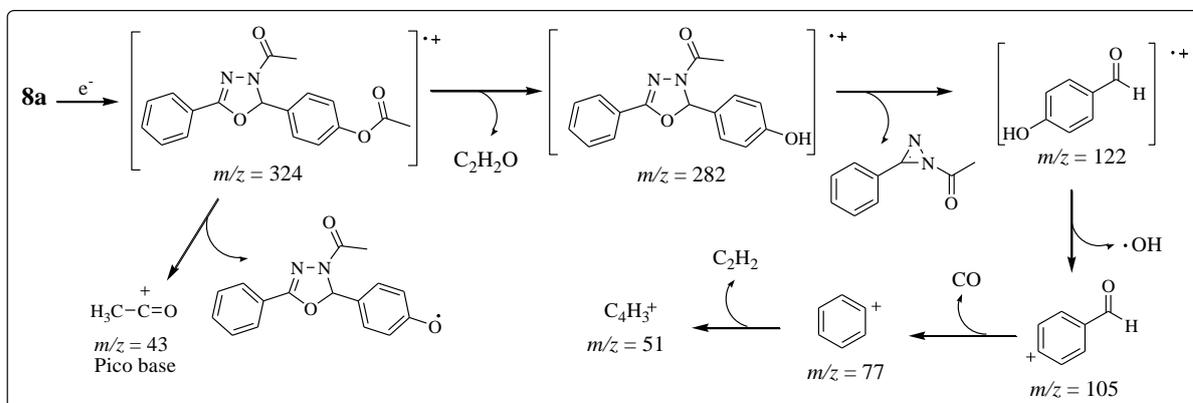


Figura 37. Proposta de fragmentação do composto **8a**.

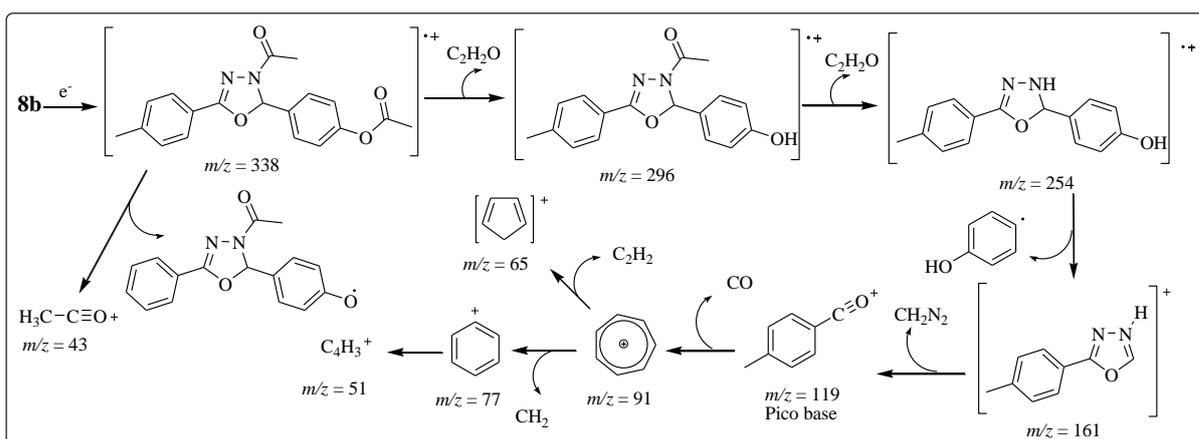


Figura 38. Proposta de fragmentação do composto **8b**.

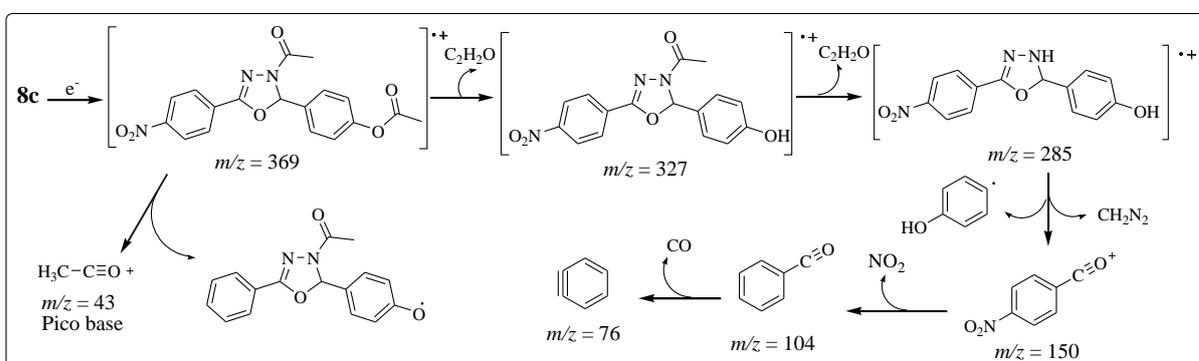


Figura 39. Proposta de fragmentação do composto **8c**.

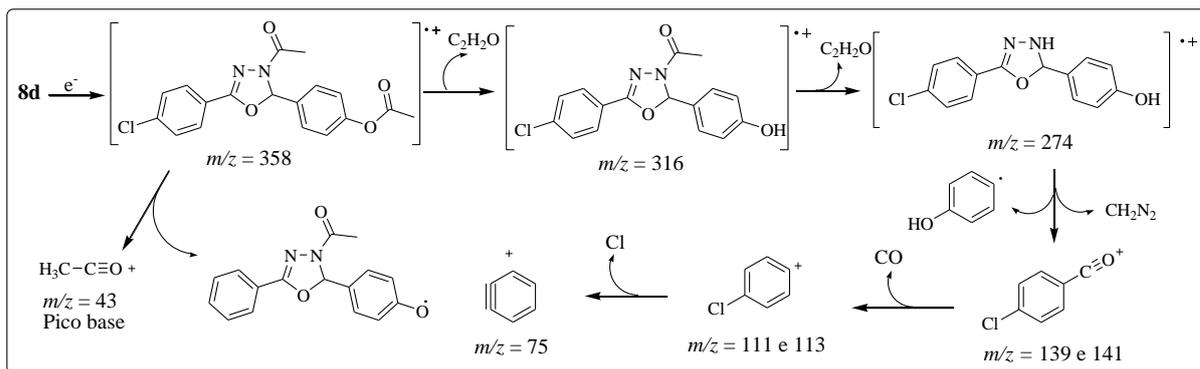


Figura 40. Proposta de fragmentação do composto **8d**.

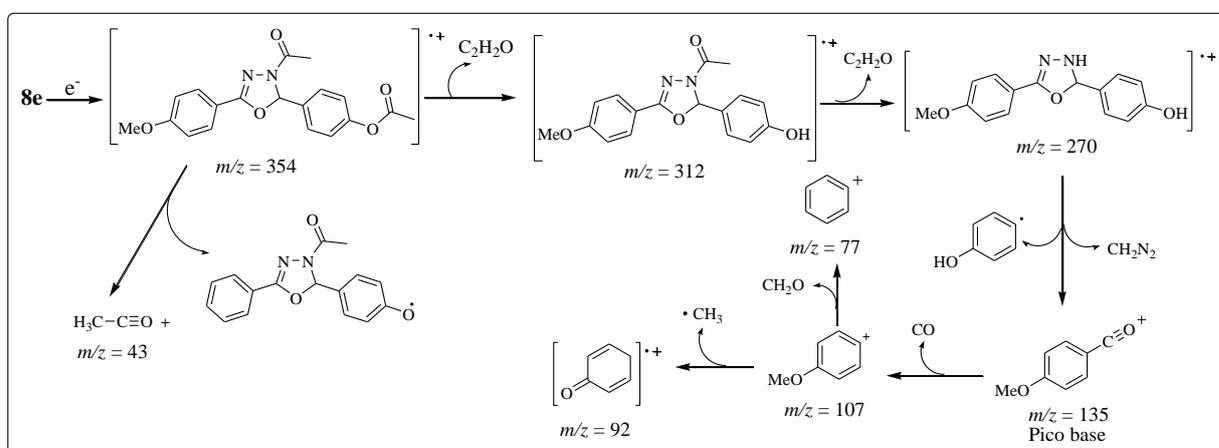


Figura 41. Proposta de fragmentação do composto **8e**.

4.4. Atividade Antimicrobiana

Considerando-se que compostos heterocíclicos da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol apresentam amplo espectro de atividades farmacológicas e devido a grande possibilidade dos novos compostos sintetizados neste trabalho apresentarem atividade antimicrobiana, resolveu-se investigar o potencial destas novas moléculas para suas atividades antibacteriana e antifúngica.

4.4.1. Atividade antibacteriana

A atividade antibacteriana *in vitro* dos compostos (**6a-l**), (**7a-e**) e (**8a-e**) foi avaliada contra linhagens de *Staphylococcus aureus* resistentes a aminoglicosídeo e meticilina

(MARSA), bem como linhagens clinicamente relevantes que codificam proteínas de efluxo (resistência a múltiplas drogas - MDR).

Para os ensaios foram utilizadas cinco linhagens de *Staphylococcus aureus* resistentes, sendo estas: três cepas que codificam proteína de efluxo, SA-1199B, que superexpressa o gene *norA* que codifica a proteína de efluxo NorA, responsável pelo efluxo de fluorquinolonas e outras substâncias; RN-4220 que possui o plasmídeo pUL5054, o qual, carrega o gene que codifica a proteína para efluxo de macrolídeos (MrsA) e IS-58, que possui a proteína de efluxo para tetraciclina (TetK) e duas linhagens clínicas (007 e 005H) resistentes a aminoglicosídeos e a meticilina (MARSA).

Os estudos de atividade antibacteriana foram realizados no Laboratório de Genética de Microrganismos do Departamento de Biologia Molecular da Universidade Federal da Paraíba pela doutoranda Vivyanne dos Santos Falcão Silva orientanda do Professor José Pinto de Siqueira Júnior. Os compostos (**6a-1**) e (**8a-e**) não apresentaram atividade, enquanto que os compostos (**7a-e**) exibiram excelente atividade antiestafilocócica (Tabela 8). Estes resultados sugerem que o grupo 5-nitrofurano presente nos compostos (**7a-e**) é importante para atividade antiestafilocócica. Achou-se conveniente também investigar o potencial como agente antibacteriano dos compostos *N*-acilhidrazônicos (**4a-e**) precursores acíclicos dos produtos finais (**7a-e**), uma vez que os mesmos apresentam excelentes atividades antimicrobianas relatadas frente a diversas linhagens de *staphylococcus aureus* (RANDO *et al.*, 2008).

As *N*-acilhidrazonas (**4a-e**) e os novos compostos 2,3-diidro-1,3,4-Oxadiazóis (**7a-e**) apresentaram eficiente atividade antibacteriana (MIC <64µg/mL, (GIBBONS, 2004)) para as diversas linhagens de *Staphylococcus aureus* ensaiadas com CIM entre 4µg/mL a 32µg/mL, Tabela (8). A concentração bactericida mínima (CBM) de todos os compostos foi igual ou maior que a sua respectiva CIM. Para se determinar o modo de ação destes compostos foi calculada a razão CBM/CIM, na qual a substância química com valores iguais ou inferiores a 2 é considerada bactericida e valores superiores a 2 é considerada bacteriostática. Assim sendo, o modo de ação desses antimicrobianos é bactericida para essas linhagens, conforme observado na Tabela 8.

Tabela 8. Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) dos compostos *N*-acilhidrazônicos (**4a-e**) e 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (**7a-e**) frente a linhagens de *Staphylococcus aureus*.

Compostos	R ¹	Linhagens de <i>S. aureus</i>					
		(SA-1199B)	RN-4220	IS-58)**	(007	05H)***	miLogP
4a	H	16-16*	8-8	8-8	8-8	8-8	2,44
4b	Me	16-32	8-8	8-8	8-8	4-4	2,89
4c	NO ₂	32-32	16-32	16-16	8-16	8-8	2,40
4d	Cl	16-16	8-8	8-16	8-8	4-4	3,12
4e	OMe	16-16	16-16	8-8	8-8	4-4	2,50
7a	H	32-32	16-32	16-16	32-32	16-16	1,95
7b	Me	16-32	16-32	16-16	8-8	8-8	2,40
7c	NO ₂	32-32	16-32	16-16	16-16	8-8	1,91
7d	Cl	16-32	16-32	16-16	16-16	8-8	2,30
7e	OMe	32-32	32-32	32-32	16-16	8-8	2,01
Cloranfenicol	-	64-64	64-128	64-128	64-128	64-128	0,73

*CIM-CBM, ** linhagens com sistema de efluxo, *** linhagens MARSAs (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina e aminoglicosídeos).

De uma maneira geral, em relação a todas as linhagens ensaiadas, os compostos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (**7a-e**) foram levemente menos ativos ou apresentaram atividades equipotentes aos compostos (**4a-e**). Por exemplo, os compostos (**7b-d**) exibiram atividade igual aos compostos (**4b-d**) para a linhagem (SA-1199B), enquanto o composto **7c** foi equipotente ao composto **4c** para a linhagem RN-4220, IS-58 e 05H. Considerando as linhagens de efluxo (SA-1199B, RN-4220, IS-58), as melhores atividades foram exibidas pelos compostos **4a**, **4b**, **4d**, **7b** e **7d**. Em relação às linhagens MARSAs (007 e 05H) os compostos mais ativos foram **4b**, **4d**, **4e** e **7b**. Estes resultados sugerem que a estratégia de fechar a cadeia acíclica dos intermediários *N*-acilhidrazônicos, obtendo-se o núcleo 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, não foi eficaz, pelo menos em parte, na obtenção de compostos mais ativos.

A atividade antiestafilocócica exibida pelos compostos (**4a-e**) e (**7a-e**) mostra certa relação com a lipofilicidade destas moléculas. De fato, pode-se observar que na maioria dos casos ocorre diminuição na atividade destes compostos quando a lipofilicidade diminui. Por exemplo, quando passamos da série (**4a-e**) para a série (**7a-e**) ocorre uma diminuição da lipofilicidade dos compostos, ocorrendo também uma diminuição na atividade biológica (Tabela 8). Interessantemente, considerando todas as linhagens ensaiadas, os compostos mais lipofílicos (**4b** e **4d**) apresentaram os melhores resultados de atividade antiestafilocócica.

Coincidentemente, o fármaco Cloranfenicol escolhido como controle nos estudos de atividade anti-estafilocócica tem alguma similaridade estrutural com os compostos (**4a-e**) e

(7a-e). De fato, esta similaridade é mais clara considerando-se as estruturas dos compostos 4d, 7d e Cloranfenicol e levando em consideração três regiões distintas em suas estruturas: a região (A) que contém os grupos 4-clorofenil nas estruturas 4d e 7d e diclorometileno na estrutura do Cloranfenicol, a região (B) que contém os grupos 4-nitrofuranil nas estruturas 4d e 7d e 4-nitrofenil no Cloranfenicol e a região (C) representada em azul contendo ambos a função amida, (Figura 42). Interessantemente, todos os compostos foram mais ativos do que o Cloranfenicol, sendo que para a linhagem MARSa (05H) os compostos 4d e 7d foram 16 e 8 vezes mais potente do que o padrão, respectivamente. Esta diferença de atividade está diretamente relacionada com a lipofilicidade dos compostos 4d, 7d e Cloranfenicol (Figura 42).

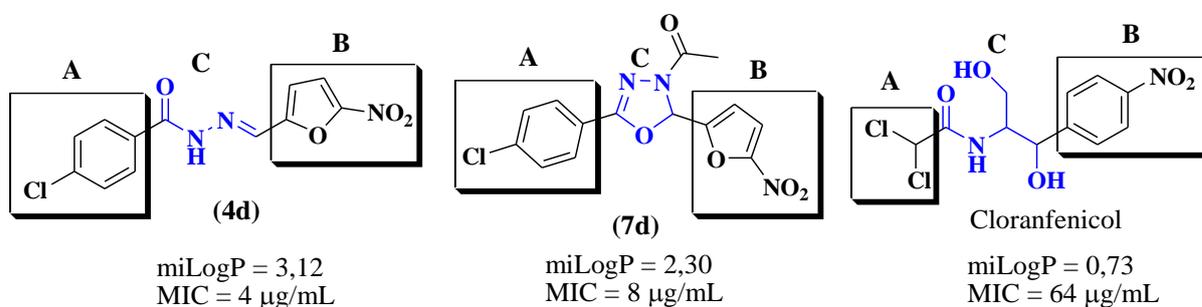


Figura 42. Similaridade estrutural entre o fármaco Cloranfenicol e os compostos 4d e 7d.

O aumento na polaridade na região (A) parece contribuir de maneira significativa para a redução da atividade biológica, como evidenciado para os compostos 4d e 4c. Desta maneira, como as estruturas dos compostos (4a-e) e (7a-e) tem cada qual o mesmo esqueleto básico, a diferença na atividade destes compostos pode estar relacionado com os grupos doadores e retiradores de elétrons ligados na posição para do anel benzênico, conferindo assim, diferentes lipofilicidades a estes compostos.

4.4.2. Atividade antifúngica

A atividade antifúngica *in vitro* dos compostos (6a-l), (7a-e) e (8a-e) foi avaliada contra seis espécies de *Candida*: *Candida albicans* (ATCC 90028, LM V-42), *Candida krusei* (ATCC 6258, LM 12 C) e *Candida tropicalis* (ATCC 13803, LM 14) usando o fármaco nistatina como padrão e foi realizada no Laboratório de Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas (Centro de Ciências da Saúde) da Universidade Federal da Paraíba pela professora Edeltrudes de Oliveira Lima.

A atividade antifúngica (Tabela 9) dos produtos foi interpretada e considerada ativa ou não de acordo com os seguintes parâmetros: 50-100 µg/mL = boa atividade; 100-500 µg/mL = atividade moderada; 500-1000 = fraca atividade; > 1000 µg/mL = produto inativo (HOLETZ *et al.*, 2002). Os compostos **6a-l**, **8a** e **8o-q**, não produziram atividade inibitória contra as leveduras usadas nos ensaios biológicos. O composto **8b** exibiu efeito inibitório moderado somente contra *Candida albicans* (LM V-42) e *Candida krusei* (ATCC 6258) a uma concentração inibitória mínima de 128 µg/mL. As espécies de *Candida* apresentaram boa sensibilidade aos compostos (**7a-e**). Os mesmos inibiram o crescimento de 50 a 87 % das cepas utilizadas nos ensaios de atividade antifúngica, onde a CIM apresentou um intervalo de 64 a 512 µg/mL. O melhor resultado contra *Candida albicans* (ATCC 90028) foi exibida pelos compostos **7a** e **7e** com CIM de 64 µg/mL, enquanto os compostos **7d** e **7e** exibiram os melhores resultados contra *Candida krusei* e *Candida tropicalis* com CIM de 64 µg/mL, respectivamente. *Candida krusei* (LM 12C) não apresentou sensibilidade a nenhum dos compostos testados.

O controle com antifúngico padrão, no caso, a nistatina a 100 UI/mL, só produziu inibição sobre o crescimento de quatro (67 %) das cepas de *Candida*. Portanto, os resultados podem ser considerados de boa a moderada atividade biológica, levando em consideração os parâmetros estabelecidos por (HOLETZ *et al.*, 2002). Assim como aconteceu para atividade anti-estafilocócica, o grupo 5-nitrofurano presente nos compostos (**7a-e**) é importante para a atividade antifúngica observada. Portanto estes compostos podem ser considerados promissores para o desenvolvimento futuro de novos agentes antimicrobianos.

Tabela 9. Atividade antifúngica dos compostos (**7a-e**) e (**8a-e**).

Compostos	Concentração inibitória mínima (CIM) em µg/mL					
	Linhagens de <i>Candida</i>					
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. albicans</i> LM V-42	<i>C. Krusei</i> ATCC 6258	<i>C. Krusei</i> LM 12C	<i>C. tropicalis</i> ATCC 13803	<i>C. tropicalis</i> LM 14
7a	64	64	256	R	512	512
7b	128	128	128	R	R	128
7c	128	R	256	R	R	256
7d	512	128	128	R	R	64
7e	64	128	64	R	128	128
8a	R	1,024	R	1,024	R	R
8b	R	128	128	R	R	R
8c	R	R	R	R	R	R
8d	R	R	R	R	R	R
8e	R	R	R	R	R	R
Controle	+	+	+	+	+	+
Levedura						
Nistatina	-	-	-	+	+	-

R = resistente, (+) = Crescimento do microorganismo, (-) = Não crescimento do microorganismo.

4.5. Estudos *in silico* dos parâmetros ADMET

Resolveu-se também investigar a potencialidade teórica dos compostos (**6a-l**), (**7a-e**) e (**8a-e**) como possíveis candidatos a novos fármacos por meio da abordagem *in silico* dos parâmetros da regra dos cinco de Lipinski (LIPINSKI *et al.*, 1997, 2001) bem como da área de superfície polar topológica (TPSA), percentagem de absorção (% ABS), volume molecular, número de ligações rotáveis, drug-likeness, drug score e riscos de toxicidade. Para isso, utilizaram-se os programas disponíveis on-line “Molinspiration” (<http://www.molinspiration.com>) e “OSIRIS property explorer” (<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>).

Os parâmetros da regra dos cinco de Lipinski (miLogP, massa molecular, número de aceptores de ligações de hidrogênio e doadores de ligações de hidrogênio), área de superfície polar topológica (TPSA), volume molecular e número de ligações rotáveis foram calculados usando-se o programa Molinspiration, enquanto que a solubilidade aquosa (LogS), drug-likeness, drug score e riscos de toxicidade (relacionado aos efeitos irritantes, mutagênico, tumorigênico e efeito sobre o sistema reprodutivo) foram calculados usando-se o programa Osiris Property Explorer.

Os resultados dos cálculos (Tabela 10) mostram que todos os compostos satisfazem a regra dos cinco de Lipinski com ordem de violação zero, com exceção do composto (**7c**) que teve uma violação (ALH = 11) sugerindo, portanto, que esses compostos não teriam problemas com a biodisponibilidade oral. De uma maneira geral, todos os compostos apresentaram lipoflicidade (miLog P) menor do que 5, com valores entre 0,89-2,84, 1,91-2,40 e 2,12-2,84 para os compostos (**6a-l**), (**7a-e**) e (**8a-e**), respectivamente. Todos os compostos apresentaram valores de PSA inferiores a 140 Å², com a exceção do composto (**7c**) cujo valor foi de 146,70 Å², indicando que estes compostos teriam uma boa permeabilidade na membrana plasmática celular (PALM *et al.*, 1997). O percentual de absorção (% ABS) foi calculado de acordo com ZHAO *et al.* (2002). Os valores obtidos variaram de 74,29-90,09 (alta absorção), 50,61-74,20 (média absorção) e 69,66-85,47 % (alta absorção), para os compostos (**6a-l**), (**7a-e**) e (**8a-e**) respectivamente, Tabela (10).

A solubilidade aquosa de um composto afeta significativamente a sua absorção e características de distribuição. Tipicamente, uma baixa solubilidade vai junto com uma má absorção. A maioria dos medicamentos comerciais possuem LogS (em mol/L) maior do que -4,00 (OSIRIS property explorer). Na tabela 10, os compostos (**6a-l**) apresentaram LogS

maiores do que -4,00, com valores entre -3,30 a -2,44. Por outro lado, os compostos (**7a-e**) apresentaram valores entre -4,62 a -3,89, sendo que três deles (**7b**, **7c** e **7d**) apresentaram valores menores do que -4,00, enquanto que os compostos (**8a-e**) apresentaram LogS variando de -4,26 a -3,54, em que apenas um (**8d**) apresentou LogS menor do que -4.

Em relação aos valores obtidos no estudo de drug-likeness, os compostos (**6a-l**) apresentaram valores entre -7,22 a 4,78, sendo que o menor valor encontrado foi para o composto **6c**, o qual contém o grupo nitro na posição para do anel benzênico da posição 2 do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, enquanto que o maior valor encontrado foi para o composto (**6g**). Os compostos (**7a-e**) apresentaram valores de -5,36 a 1,45 e os compostos (**8a-l**) apresentaram valores entre -5,99 a 5,81. De todos os compostos, o melhor resultado encontrado foi para o composto (**8d**) cujo valor foi 5,81. Vale ressaltar que valores positivos de drug-likeness indicam que o composto contém predominantemente fragmentos que estão frequentemente presentes na maioria dos fármacos usados atualmente, (OSIRIS property explorer).

O valor de drug score combina registros de drug-likeness, lipofilicidade, solubilidade, massa molecular e riscos de toxicidade em um único valor numérico que varia de 0,0 a 1,0 e pode ser utilizado para prever o potencial global de um dado composto como candidato a novo fármaco. Em relação aos resultados encontrados no estudo de drug score, todos os compostos tiveram valores positivos o que indicam que estes compostos contém predominantemente grupos farmacofóricos que são frequentemente encontrados em fármacos, portanto, pode-se dizer que os compostos (**6a-l**), (**7a-e**) e (**8a-e**) têm, teoricamente, perfil de fármacos. Os valores variaram de 0,30 a 0,89, sendo que o maior valor foi para o composto (**6j**) com drug score igual a 0,89.

Ainda por meio do programa Osiris, calculou-se os riscos de toxicidade teórica que alerta para a presença de alguns fragmentos, geralmente responsáveis por efeitos (mutagênico, tumorigênico, irritante e sobre o sistema reprodutivo). De acordo com o programa Osiris, os riscos de toxicidade são classificados em alto risco, médio risco e baixo risco.

A avaliação da toxicidade no Osiris revelou que alguns compostos apresentaram médio risco mutagênico, particularmente os compostos (**6d-f**) que contém o grupo nitro nas posições *para*, *meta* e *orto* alocados no anel benzênico da posição 2 do núcleo 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol e os compostos (**7a-e**) que contém o grupo nitro ligado ao anel furano. Apenas o composto (**6b**) apresentou efeito irritante considerado de alto risco. Contudo,

nenhum dos compostos apresentou riscos em relação aos efeitos tumorigênico e sobre o sistema reprodutivo (Tabela 10).

Ressalta-se, no entanto, que alertas de risco de toxicidade é apenas uma indicação de que a estrutura pode ser prejudicial sobre a categoria de risco especificado. Logo, os alertas de risco de modo algum pretende ser uma previsão de toxicidade totalmente confiável, nem deve ser concluído pela ausência de alertas de risco que uma determinada substância seja completamente livre de qualquer efeito tóxico.

Tabela 10: Regra dos cinco de Lipinski, druglikeness e riscos de toxicidade dos compostos (**6a-l**), (**7a-e**) e (**8a-e**).

Comp	Parâmetros da regra dos cinco de Lipinski					TPSA (Å ²)	% ABS	Log S	Vol (Å ³)	NLR	Druglikeness	Drug score	Risco de Toxicidade			
	ALH	DLH	MM	miLogP	violação								M	T	I	ER
6a	5	0	281,32	1,77	0	54,80	90,09	-2,77	254,42	3	1,62	0,83	NR	NR	NR	NR
6b	5	0	309,37	2,84	0	54,80	90,09	-3,30	287,81	3	0,65	0,42	NR	NR	AR	NR
6c	8	0	312,29	1,28	0	100,62	74,29	-2,88	261,19	3	-7,22	0,45	NR	NR	NR	NR
6d	8	0	312,29	1,26	0	100,62	74,29	-2,88	261,19	3	-2,40	0,39	MR	NR	NR	NR
6e	8	0	312,29	1,23	0	100,62	74,29	-2,88	261,19	3	-4,37	0,36	MR	NR	NR	NR
6f	5	0	285,28	1,49	0	54,80	90,09	-2,74	242,79	2	2,13	0,86	MR	NR	NR	NR
6g	5	0	301,73	2,00	0	54,80	90,09	-3,16	251,39	2	4,78	0,87	NR	NR	NR	NR
6h	5	0	346,18	2,13	0	54,80	90,09	-3,26	255,74	2	1,07	0,73	NR	NR	NR	NR
6i	6	0	297,31	1,38	0	64,03	86,91	-2,44	263,40	3	0,48	0,74	NR	NR	NR	NR
6j	7	0	327,34	1,36	0	73,27	83,72	-2,46	288,95	4	3,44	0,89	NR	NR	NR	NR
6l	7	0	325,32	0,87	0	81,10	81,02	-2,72	282,38	4	4,12	0,88	NR	NR	NR	NR
7a	6	0	301,25	1,95	0	100,87	74,20	-3,89	246,91	3	0,02	0,50	MR	NR	NR	NR
7b	6	0	315,28	2,40	0	100,87	74,20	-4,23	263,48	3	-1,56	0,37	MR	NR	NR	NR
7c	11	0	346,25	1,91	1	146,70	50,61	-4,35	270,25	4	-5,36	0,30	MR	NR	NR	NR
7d	6	0	335,68	2,30	0	100,87	74,20	-4,62	260,45	3	1,45	0,52	MR	NR	NR	NR
7e	7	0	331,28	2,01	0	110,11	71,01	-3,90	272,46	4	-2,77	0,34	MR	NR	NR	NR
8a	6	0	324,34	2,16	0	68,21	85,47	-3,52	286,54	4	4,69	0,83	NR	NR	NR	NR
8b	6	0	338,36	2,61	0	68,21	85,47	-3,86	303,10	4	2,83	0,77	NR	NR	NR	NR
8c	9	0	369,33	2,12	0	114,04	69,66	-3,98	309,88	5	-5,99	0,39	NR	NR	NR	NR
8d	6	0	358,78	2,84	0	68,21	85,47	-4,26	300,08	4	5,81	0,73	NR	NR	NR	NR
8e	7	0	354,36	2,22	0	77,45	82,28	-3,54	312,09	5	1,48	0,74	NR	NR	NR	NR

Risco de toxicidade: mutagênico (M), tumorigênico (T), irritante (I), efeito reprodutivo (ER), nenhum risco (NR), médio risco (MR) e alto risco (AR). ALH = aceptores de ligações de hidrogênio, DLH = doadores de ligações de hidrogênio, MM = massa molecular, TPSA = área de superfície polar topológica, LogS (solubilidade aquosa em mol/L), NLR = número de ligações rotáveis.

Capítulo 5

CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5.1. Conclusões

- ✓ A rota sintética utilizada para a síntese das moléculas alvo mostrou-se ser simples e eficaz;
- ✓ Os produtos finais foram obtidos com alto grau de pureza e rendimentos moderados a bons;
- ✓ Foram sintetizados ao todo 21 moléculas da classe 3-acetil-2,5-diaril-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, sendo que, 14 moléculas são estruturas inéditas;
- ✓ As estruturas químicas dos novos compostos heterocíclicos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis foram elucidadas por meio de técnicas espectroscópicas de RMN ^1H e ^{13}C uni (1D), bidimensional 2D (COSY e HMQC), IV e espectrometria de massa;
- ✓ Na avaliação da atividade antimicrobiana, os compostos da série **2** (**7a-e**) apresentaram eficiente atividade para as diversas linhagens de *Staphylococcus aureus* ensaiadas com concentração inibitória mínima entre 4 a 32 $\mu\text{g/mL}$ e boa atividade antifúngica contra seis espécies de *Candida* com concentração inibitória mínima na faixa de 64 a 512 $\mu\text{g/mL}$.
- ✓ Os resultados dos estudos *in silico* mostraram que todos os compostos satisfazem os parâmetros da regra dos cinco de Lipinski tendo teoricamente, boa biodisponibilidade oral;
- ✓ As análises de drug-likeness e drug-score evidenciaram que todos os compostos têm potencial para fármacos;

5.2. Perspectivas

- ✓ Submeter os compostos (**4a-e**) e (**7a-e**) á estudos sobre atividade moduladora de bomba de efluxo;
- ✓ Explorar a versatilidade dos compostos *N*-acilhidrazônicos na obtenção de outros núcleos heterocíclicos biologicamente importantes;
- ✓ Submeter os compostos (**4a-e**) e (**7a-e**) á estudos de toxicidade *in vivo*;
- ✓ Realizar modificações estruturais nos compostos (**4a-e**) e (**7a-e**), a fim de identificar os grupos farmacofóricos que influenciam a atividade antiestafilocócica;

Capítulo 6

EXPERIMENTAL

6. EXPERIMENTAL

6.1. Materiais

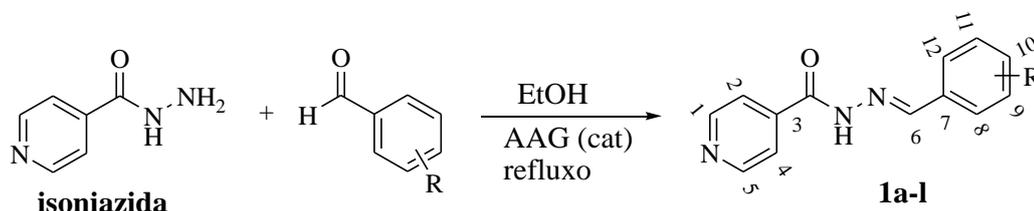
Os solventes e reagentes utilizados de diversas procedências continham grau PA ou espectrométrico, os que não apresentavam qualidades adequadas, quando necessário e dependendo da finalidade do uso, foram purificados e secos.

6.2. Instrumentos

Os espectros na região de Infravermelho (IV) foram obtidos no espectrômetro FTIR modelo IRPrestige-21, do fabricante Shimadzu, utilizando-se pastilhas de KBr. Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos por três tipos de aparelho: Oxford NMR200 marca Varian (200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C), Varian 500 NMR200 (500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C) e EFT-60 NRM Spectrometer (60 MHz para ^1H e 15 MHz para ^{13}C). Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) foi usado como solvente e Tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em unidade de parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As multiplicidades das bandas em RMN ^1H foram indicadas segundo as convenções: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), dd (duplo dubleto), dl (dubleto largo), t (tripleto), dt (duplo tripleto), q (quarteto), sept (septeto) e m (multiplete). Os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos no espectrômetro CGMS-QP2010 do fabricante Shimadzu. A purificação dos compostos foi realizada pela técnica de recristalização em etanol ou etanol/água e sua confirmação foi verificada pela determinação da faixa de fusão obtidos em placa de aquecimento da marca MQAPF-3 e por meio de cromatografia gasosa obtido no espectrômetro de massa CGMS-QP2010.

6.3. Preparação dos compostos intermediários

6.3.1. Preparação de *N*-acilhidrazonas (1a-l)



1a: R = 4-Me; **1b:** R = 4- i-Pr; **1c:** R = 4-NO₂; **1d:** R = 3-NO₂; **1e:** R = 2-NO₂; **1f:** R = 4-F;
1g: R = 4-Cl; **1h:** R = 4-Br; **1i:** R = 4-OMe; **1j:** R = 2,5-diOMe; **1l:** R = 4-OH

Procedimento Geral

Em um balão de 100 mL equipado com condensador de refluxo, uma mistura contendo isoniazida (3,43 g, 25,0 mmol), aldeídos aromáticos (25,0 mmol), etanol (30 mL) e ácido acético glacial (6 gotas) foi refluxada por 3 horas. A mistura reacional foi esfriada a temperatura ambiente, o precipitado formado foi filtrado, lavado com água e etanol, seco à vácuo e recristalizado em etanol.

N'-(4-Metilbenzilideno)isonicotinohidrazida (**1a**):

Rendimento: 87,4 %, p.f. 215-217 °C. RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,31 (s, 3H, CH₃), 7,24 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz, H-9,11), 7,65 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H-8,12), 7,83 (d, 2H, *J* = 6,12 Hz, H-2,4), 8,45 (s, 1H, H-6, CH=N), 8,78 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-1,5), 12,00 (sl, 1H, NH). RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21,1 (CH₃), 121,6 (C-8,12), 126,7 (C-2,4), 129,2 (C-9,11), 131,4 (C-7), 140,6 (C-10), 140,6 (C-3), 149,3 (C-6, CH=N), 150,4 (C-1,5), 161,7 (C=O).

N'-(4-Isoprilbenzilideno)isonicotinohidrazida (**1b**):

Rendimento: 83,1 %, p.f. 123-127 °C. RMN de ¹H (60 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,25 (d, 6H, 2xCH₃), 3,01 (sept, 1H, CH), 7,37 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H-9,11), 7,79 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H-8,9), 7,95 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz, H-2,4), 8,88 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-1,5), 12,18 (s, br, 1H, NH), 8,56 (s, 1H, H-6, CH=N).

***N'*-(4-Nitrobenzilideno)isonicotinohidrazida (1c):**

Rendimento: 85,7 %, p.f. > 250 °C. RMN de ^1H (60 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,82 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-2,4), 7,94 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, H-9,11), 8,27 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-8,9), 8,53 (s, 1H, H-6, $\text{CH}=\text{N}$), 8,78 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-1,5), 12,30 (s, br, 1H, NH).

***N'*-(3-Nitrobenzilideno)isonicotinohidrazida (1d):**

Rendimento: 74,3 %, p.f. 236-239 °C. RMN de ^1H (60 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,50-8,48 (m, 7H, ArH e $\text{CH}=\text{N}$), 8,74 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz, H-1,5), 12,22 (sl, 1H, NH).

***N'*-(2-Nitrobenzilideno)isonicotinohidrazida (1e)**

Rendimento: 89,4 %, p.f. > 250 °C. RMN de ^1H (60 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,64-8,19 (m, 7H, ArH), 8,80 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz, H-1,5), 8,90 (s, 1H, H-6, $\text{CH}=\text{N}$), 12,42 (sl, 1H, NH).

***N'*-(4-Flurobenzilideno)isonicotinohidrazida (1f)**

Rendimento: 81,8 %, p.f. 212-214 °C. RMN de ^1H (60 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,14-7,95 (m, 6H, ArH), 8,47 (s, 1H, H-6, $\text{CH}=\text{N}$), 8,78 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-1,5), 12,08 (sl, 1H, NH).

***N'*-(4-Clorobenzilideno)isonicotinohidrazida (1g):**

Rendimento: 82,3 %, p.f. 235-238 °C. RMN de ^1H (60 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,41-7,89 (m, 6H, ArH), 8,47 (s, 1H, H-6, $\text{CH}=\text{N}$), 8,79 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz, H-1,5), 12,13 (sl, 1H, NH).

***N'*-(4-Bromobenzilideno)isonicotinohidrazida (1h)**

Rendimento: 86,6 %, p.f. 238-240 °C. RMN de ^1H (60 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,70 (sl, 4H, Ar), 7,82 (d, 2H, $J = 5,94$ Hz, H-2,4), 8,45 (s, 1H, H-6, $\text{CH}=\text{N}$), 8,79 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-1,5), 12,12 (sl, 1H, NH).

***N'*-(4-Metoxibenzilideno)isonicotinohidrazida (1i):**

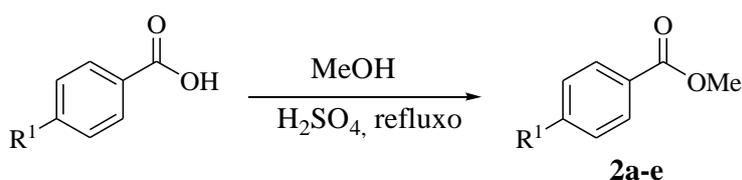
Rendimento: 88,2 %, p.f. 135-137 °C. RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,77 (s, 3H, OCH₃), 6,98 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, H-9,11), 7,69 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-8,9), 7,81 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-2,4), 8,41 (s, 1H, H-6, $\text{CH}=\text{N}$), 8,76 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-1,5), 11,95 (sl, 1H, NH).
RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 55,4 (OCH₃), 114,5 (C-9,11), 121,6 (C-2,4), 126,7 (C-7), 129,1 (C-8,12), 140,7 (C-3), 149,2 (C-6), 150,4 (C-1,5), 161,2 (C-10), 161,6 (C=O).

***N'*-(2,5-Dimetoxibenzilideno)isonicotinohidrazida (1j)**

Rendimento: 78,1 %, p.f. 213-216 °C. RMN de ^1H (60 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,76 (s, 3H, OMe), 3,82 (s, 3H, OMe), 7,02-7,43 (m, 4H, Ar), 7,85 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz, H-2,4), 8,77 (d, 2H, $J = 4,9$ Hz, H-1,5), 8,47 (s, 1H, H-6, $\text{CH}=\text{N}$), 12,07 (sl, 1H, NH).

***N'*-(4-Hidroxibenzilideno)isonicotinohidrazida (1l):**

Rendimento: 86,0 %, p.f. > 260 °C. RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6,93 (d, 2H, $J = 8,52$ Hz, H-9,11), 7,67 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-8,9), 7,89 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-2,4), 8,45 (s, 1H, H-6, $\text{CH}=\text{N}$), 8,84 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz, H-1,5), 11,94 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 115,9 (C-9,11), 121,6 (C-2,4), 125,1 (C-7), 129,2 (C-8,12), 140,8 (C-3), 149,5 (C-6, $\text{CH}=\text{N}$), 150,3 (C-1,5), 159,8 (C-10), 161,4 (C=O).

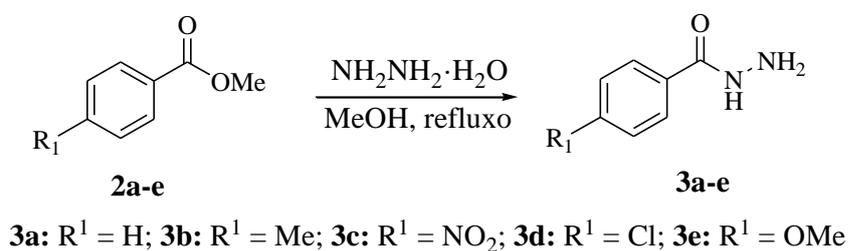
6.3.2. Preparação de benzoatos de metila (2a-e)

2a: $\text{R}^1 = \text{H}$; **2b:** $\text{R}^1 = \text{Me}$; **2c:** $\text{R}^1 = \text{NO}_2$; **2d:** $\text{R}^1 = \text{Cl}$; **2e:** $\text{R}^1 = \text{OMe}$

Procedimento geral

Em um balão de fundo redondo de 250 ml equipado com condensador e tubo secante com cloreto de cálcio, uma mistura dos respectivos ácidos benzoicos *p*-substituídos (0,1 mol), álcool metílico (120 ml) e ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml) foi aquecida sob condições de refluxo por 4 horas. Após este tempo, o excesso de metanol foi destilado e o resíduo vertido em água gelada. O resíduo foi transferido para um funil de separação contendo 250 ml de água e em seguida adicionou-se 50 ml de diclorometano para facilitar a separação das duas fases. A fase orgânica foi separada e lavada repetidas vezes com uma solução de bicarbonato de sódio (10%) até pH neutro e em seguida seca com MgSO_4 anidro. O diclorometano foi destilado em rota-evaporador, obtendo-se os respectivos ésteres em rendimentos quantitativos, os quais foram usados na próxima etapa da síntese sem purificação.

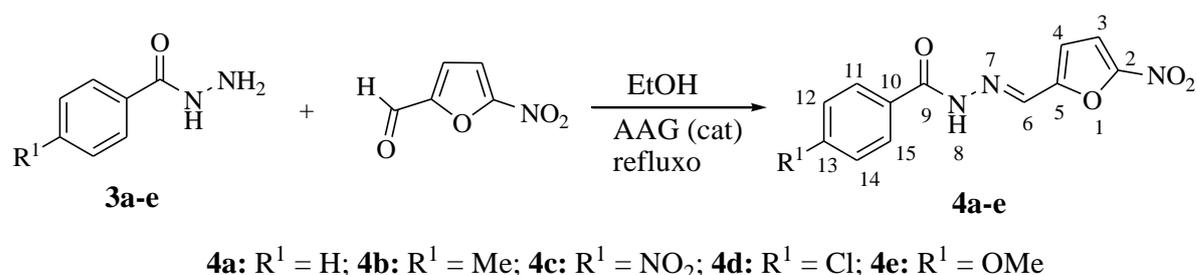
6.3.3. Preparação das aroilhidrazidas (3a-e)



Procedimento geral

Em um balão de 100 mL equipado com condensador de refluxo, contendo os respectivos ésteres metílicos (**2a-e**) (0,07 mols) solubilizados em metanol (40 mL), adicionou-se hidrato de hidrazina a 80% (0,11 mols, 5,5 g) lentamente. A mistura reacional foi aquecida sob condições de refluxo, em um banho de óleo, por 4 horas. Depois do fim da reação, o excesso de metanol e de hidrato de hidrazina foi destilado em rota-evaporador. O sólido formado foi filtrado, lavado com água destilada, seco ao ar e recristalizado em etanol.

6.3.4. Preparação das N-acilhidrazonas (4a-e)



Estes compostos foram obtidos conforme metodologia descrita no item 6.3.1, partindo-se de uma mistura de aroilhidrazidas (**3a-e**) (10,0 mmol) e 5-nitro-2-furaldeído (1,41 g, 10,0 mmol).

N'-((5-Nitrofurano-2-il)metileno)benzohidrazida (**4a**):

Rendimento: 89,0 %, p.f. 220-221 °C. RMN de ¹H (60 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,23 (d, 1H, *J* = 3,84, Hz, H-3), 7,48-8,00 (m, 5H, ArH), 7,76 (d, 1H, *J* = 3,8 Hz, H-4), 8,38 (s, 1H, H-6, CH=N), 12,22 (s, 1H, NH).

4-Metil-*N'*-((5-nitrofurano-2-il)metileno)benzohidrazida (4b):

Rendimento: 86,2 %, p.f. 232-234 °C. RMN de ^1H (60 MHz, δ ppm, DMSO- d_6): 2,37 (s, 3H, CH_3), 7,20-7,90 (m, 6H, ArH e furano), 8,39 (s, 1H, H-6, $\text{CH}=\text{N}$), 12,15 (s, 1H, NH).

4-Nitro-*N'*-((5-nitrofurano-2-il)metileno)benzohidrazida (4c):

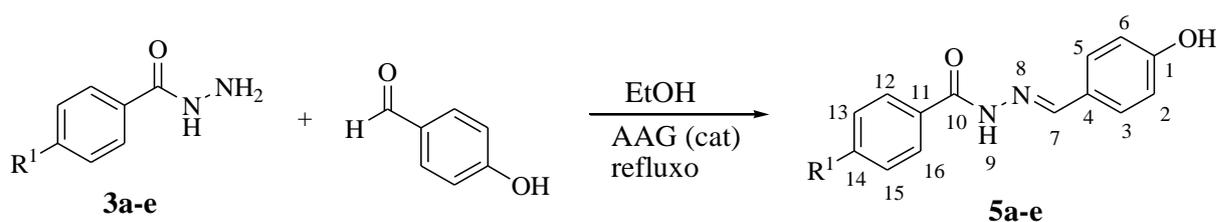
Rendimento: 91,0 %, p.f. 252-254 °C. RMN de ^1H (60 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,30 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-3), 7,79 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-4), 8,14 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-12,14), 8,41 (s, 1H, H-6, $\text{CH}=\text{N}$), 8,42 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-11,15), 12,48 (s, br, 1H, NH).

4-Cloro-*N'*-((5-nitrofurano-2-il)metileno)benzohidrazida (4d):

Rendimento: 77,2 %, p.f. 242-244 °C, RMN de ^1H (60 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,26 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz, H-3), 7,59 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-12,14), 7,78 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz, H-4), 7,95 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-11,15), 8,38 (s, 1H, H-6, $\text{CH}=\text{N}$), 12,26 (sl, 1H, NH).

4-Metoxi-*N'*-((5-nitrofurano-2-il)metileno)benzohidrazida (4e):

Rendimento: 85,5 %, p.f. 262-264 °C, RMN de ^1H (60 MHz, δ ppm, DMSO- d_6): 3,83 (s, 3H, OCH_3), 7,06 (d, 2H, $J = 9,5$ Hz, H-12,14), 7,23 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz, H-3), 7,77 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz, H-4), 7,91 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-11,15), 8,38 (s, 1H, H-6, $\text{CH}=\text{N}$), 12,12 (s, 1H, NH).

6.3.5. Preparação das *N*-acilhidrazonas (5a-e)

5a: $\text{R}^1 = \text{H}$; **5b:** $\text{R}^1 = \text{Me}$; **5c:** $\text{R}^1 = \text{NO}_2$; **5d:** $\text{R}^1 = \text{Cl}$; **5e:** $\text{R}^1 = \text{OMe}$

Estes compostos foram obtidos conforme metodologia descrita no item 6.3.1, partindo-se de uma mistura de aroilhidrazidas (**3a-e**) (10,0 mmol) e 4-hidroxi-benzaldeído (1,22 g, 10,0 mmol).

***N'*-(4-Hidroxi-benzilideno)benzohidrazida (5a):**

Rendimento: 95,0 %, p.f. 245-247 °C. RMN de ¹H (60 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,37 (m, 9H), 8,37 (s, 1H, H-7, *CH*=N), 9,94 (sl, 1H, OH), 11,68 (sl, 1H, H-9).

***N'*-(4-Hidroxi-benzilideno)-4-metilbenzohidrazida (5b):**

Rendimento: 80,9 %, p.f. > 250 °C. RMN de ¹H (60 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,37 (s, 3H, CH₃), 6,81 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H-2,6), 6,84 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-13,15), 7,56 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H-3,5), 7,83 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H-12,16), 8,35 (s, 1H, H-7), 9,93 (sl, 1H, OH), 11,58 (sl, 1H, H-9, NH).

***N'*-(4-Hidroxi-benzilideno)-4-nitrobenzohidrazida (5c):**

Rendimento: 88,4 %, p.f. > 250 °C. RMN de ¹H (60 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,47 (d, 2H, *J* = 2,0 Hz, H-2,6), 7,61 (d, 2H, *J* = 2,0 Hz, H-3,5), 8,07 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-13,15), 8,32 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-12,16), 8,34 (s, 1H, H-7), 9,92 (sl, 1H, OH), 11,71 (sl, 1H, H-9, NH).

***N'*-(4-Hidroxi-benzilideno)-4-clorobenzohidrazida (5d):**

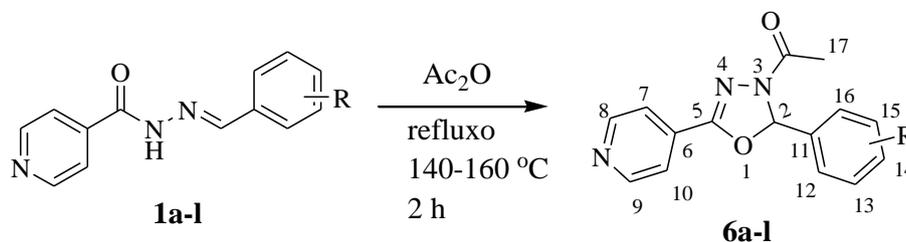
Rendimento: 74,6 %, p.f. > 250 °C. RMN de ¹H (60 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6,82 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-13,15), 7,47 (d, 2H, *J* = 2,0 Hz, H-2,6), 7,61 (d, 2H, *J* = 2,0 Hz, H-3,5), 7,92 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-12,16), 8,34 (s, 1H, H-7), 9,92 (sl, 1H, OH), 11,71 (sl, 1H, H-9, NH).

***N'*-(4-Hidroxi-benzilideno)-4-metoxiben-zohidrazida (5e):**

Rendimento: 88,2 %, p.f. > 250 °C. RMN de ¹H (60 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,81 (s, 3H, OCH₃), 6,84 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-2,6), 7,03 (d, 2H, *J* = 9,1 Hz, H-13,15), 7,55 (d, 2H, *J* = 8,58 Hz, H-3,5), 7,91 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H-12,16), 8,34 (s, 1H, H-7), 9,88 (sl, 1H, OH) , 11,53 (sl, 1H, H-9, NH).

6.4. Síntese dos produtos finais

6.4.1. Síntese e caracterização de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (6a-l)



6a: R = 4-Me; **6b:** R = 4- i-Pr; **6c:** R = 4-NO₂; **6d:** R = 3-NO₂; **6e:** R = 2-NO₂; **6f:** R = 4-F;
6g: R = 4-Cl; **6h:** R = 4-Br; **6i:** R = 4-OMe; **6j:** R = 2,5-diOMe; **6l:** R = 4-AcO

Procedimento geral

Em um balão de 25 mL equipado com condensador de refluxo, uma mistura de *N*-acilhidrazonas (**1a-l**) (3,0 mmol) e anidrido acético em excesso (10,0 mL) foi aquecida a uma temperatura de 140-160 °C por 2,0 horas. Após o fim da reação monitorada por TLC (eluente, acetato de etila/hexano, 9:1), a mistura foi resfriada a uma temperatura de 80-100 °C, vertida em água gelada (30 mL) e agitada vigorosamente por 30 minutos. O precipitado que se formou foi filtrado, lavado com uma solução de bicarbonato de sódio a 5% (2x20 mL), seco a vácuo e recristalizado em etanol. Para isolar os produtos **6a** e **6b**, após o fim da reação, a mistura reacional foi vertida em água (50 mL) e a fase orgânica foi extraída com DCM (50 mL), separada, lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50 mL), água destilada (50 mL) e seca com sulfato de sódio. Em seguida o DCM foi rota-evaporado, e ao resíduo obtido foi adicionado água destilada gelada (2,0 mL) para forçar a precipitação do produto, o qual foi filtrado, seco a vácuo e recristalizado em etanol. Para isolar o produto **6i**, a mistura reacional foi vertida em água (30 mL) e neutralizada adicionando-se bicarbonato de sódio em pequenas quantidades em que ocorreu a precipitação do produto, o qual foi filtrado, seco a vácuo e recristalizado em etanol.

(±)-2-(4-Metilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6a**):

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,27 (s, 3H, CH₃), 2,30 (s, 3H, H-17), 7,18 (s, 1H, H-2), 7,23 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H-13,15), 7,36 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H-12,16), 7,72 (d, 2H, *J* = 6,2 Hz, H-7,10), 8,74 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-8,9). RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ

(ppm): 20,8 (CH₃), 21,2 (C-17), 92,8 (C-2), 120,2 (C-7,10), 126,7 (C-12,16), 129,4 (C-13,15), 131,4 (C-11), 133,4 (C-6), 139,6 (C-14), 150,7 (C-8,9), 152,9 (C-5), 166,9 (C=O).

(±)-2-(4-Isopropilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6b). RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,17 (d, 6H, *J* = 8,0 Hz, 2xCH₃), 2,27 (s, 3H, H-17), 2,92 (sept, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH), 7,18 (s, 1H, H-2), 7,29 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, H-13,15), 7,39 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H-12,16), 7,72 (d, 2H, *J* = 6,2 Hz, H-7,10), 8,74 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-8,9). RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21,3 (C-17), 23,7 (CH₃CHCH₃), 33,3 (CH₃CHCH₃), 92,9 (C-2), 120,2 (C-7,10), 126,7 (C-12,16), 126,8 (C-13,15), 131,4 (C-11), 133,8 (C-6), 150,5 (C-14), 150,7 (C-8,9), 153,0 (C-5), 167,0 (C=O). IV (KBr, cm⁻¹): 1257, 1060 (C-O-C), 1504, 1550 (C=C), 1620 (C=N), 1685 (C=O). CG-MS, *m/z* (%): 43 (100), 78 (57), 106 (56), 267 (33), 51 (29), 119 (26), 91 (25), 266 (17), 148 (17), 161 (8), [M]⁺ (7), 65 (7).

(±)-2-(4-Nitrofenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6c):

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,29 (s, 3H, H-17), 7,38 (s, 1H, H-2), 7,74 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz, H-7,10), 7,80 (d, 2H, *J* = 8,6, H-12,16), 8,29 (d, 2H, *J* = 8,6, H-13,15), 8,76 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz, H-8,9). RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21,2 (C-17), 92,0 (C-2), 120,2 (C-7,10), 128,7 (C-12,16), 128,9 (C-13,15), 129,5 (C-14), 131,3 (C-11), 134,7 (C-6), 150,6 (C-8,9), 153,7 (C-5), 167,2 (C=O).

(±)-2-(3-Nitrofenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6d):

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,30 (s, 3H, H-17), 7,41 (s, 1H, H-2), 7,71-8,37 (m, 5H, H-7,10 e H-14,15,16), 8,37 (s, 1H, H-12), 8,76 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-8,9). RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21,2 (C-17), 91,3 (C-2), 120,2 (C-7,10), 121,8 (C-12), 124,9 (C-14), 130,7 (C-15), 131,2 (C-16), 133,2 (C-6), 138,1 (C-11), 147,9 (C-13), 150,7 (C-8,9), 153,1 (C-5), 167,6 (C=O).

(±)-2-(2-Nitrofenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6e):

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,28 (s, 3H, H-17), 7,63 (s, 1H, H-2), 7,71 (d, 2H, *J* = 6,2 Hz, H-7,10), 7,65-8,12 (m, 4H, H-13,14,15,16), 8,75 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-8,9). RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 22,7 (C-17), 88,7 (C-2), 120,2 (C-7,10), 124,9 (C-13), 128,6 (C-14), 129,2 (C-11), 131,6 (C-6), 131,6 (C-16), 134,3 (C-15), 148,0 (C-12), 150,6 (C-8,9), 153,0 (C-5), 167,6 (C=O).

(±)-2-(4-Fluorofenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6f):

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,28 (s, 3H, H-17), 7,23-7,32 (m, 3H, H-2, 13,15), 7,56 (d, 2H, $J = 14,0$ Hz, H-7,10), 7,74 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-7,10), 8,75 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-8,9). RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 20,8 (C-17), 91,7 (C-2), 115,4 (d, $^2J = 32$ Hz, C-13,15), 119,7 (C-7,10), 128,8 (d, $^3J = 9,0$ Hz, C-12,16), 130,9 (C-11), 132,2 (C-6), 150,2 (C-8,9), 152,5 (C-5), 162,4 (d, $^1J = 245,0$ Hz, C-14), 166,7 (C=O).

(±)-2-(4-Clorofenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6g):

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,30 (s, 3H, H-17), 7,26 (s, 1H, H-2), 7,54 (sl, 4H, Ar), 7,74 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz, H-7,10), 8,77 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz, H-8,9). RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21,2 (C-17), 91,9 (C-2), 120,2 (C-7,10), 128,7 (C-12,16), 128,9 (C-13,15), 129,5 (C-14), 131,3 (C-11), 134,7 (C-6), 150,6 (C-8,9), 153,7 (C-5), 167,2 (C=O).

(±)-2-(4-Bromofenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6h):

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,28 (s, 3H, H-17), 7,23 (s, 1H, H-2), 7,46 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-13,15), 7,65 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-12,16), 7,73 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-7,10), 8,75 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz, H-8,9). RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21,2 (C-17), 92,1 (C-2), 120,1 (C-7,10), 123,4 (C-14), 128,9 (C-12,16), 131,2 (C-11), 131,8 (C-13,15), 135,5 (C-6), 150,6 (C-8,9), 152,9 (C-5), 167,1 (C=O). IV (KBr, cm^{-1}): 1670 (C=O), 1624 (C=N), 1215, 1068 (C-O-C), 1593, 1550 (C=C) e 1095 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$).

(±)-2-(4-Metoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6i):

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,27 (s, 3H, CH_3), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 6,98 (d, 2H, $J = 8,6$, H-13,15), 7,17 (s, 1H, H-2), 7,41 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-12,16), 7,72 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-7,10), 8,74 (d, 2H, $J = 4,6$ Hz, H-8,9). RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21,2 (CH_3), 55,2 (OCH_3), 92,6 (C-2), 114,1 (C-13,15), 120,1 (C-7,10), 128,2 (C-12,16), 128,3 (C-11), 131,4 (C-6), 152,8 (C-14), 160,4 (C-5), 166,9 (C=O).

(±)-2-(2,5-Dimetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6j):

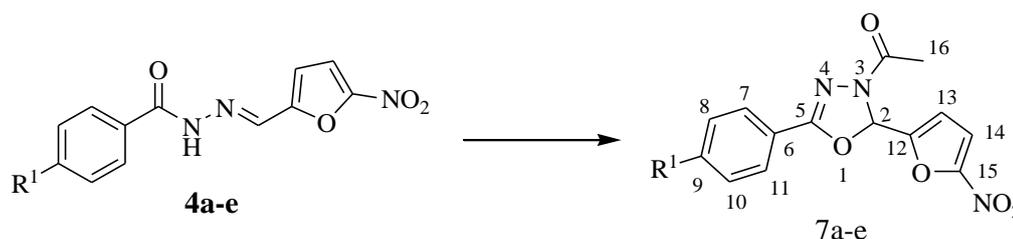
RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,27 (s, 3H, CH_3), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 3,71 (s, 3H, OCH_3), 6,88 (s, 1H, H-16), 6,99 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, H-14), 7,06 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, H-13), 7,25 (s, 1H, H-2), 7,71 (d, 2H, $J = 5,0$ Hz, H-7,10), 8,73 (d, 2H, $J = 5,0$ Hz, H-8,9). RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21,2 (C-17), 55,5 (OMe), 56,3 (OMe), 90,2 (C-2), 113,4

(C-16), 114,6 (C-14), 115,8 (C-13), 120,2 (C-7,10), 124,3 (C-11), 131,7 (C-6), 150,7 (C-8,9), 151,7 (C-12), 153,0 (C-15), 153,1 (C-5), 166,8 (C=O). IV (KBr, cm^{-1}): 1666 (C=O), 1627 (C=N), 1222, 1041 (C-O-C), 1597, 1550 (C=C).

(±)-2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6l):

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 2,27 (s, 3H, CH_3), 2,29 (s, 3H, CH_3), 7,21 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-13,15), 7,24 (s, 1H, H-2), 7,55 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-12,16), 7,74 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz, H-7,10), 8,75 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz, H-8,9). RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 20,8 (CH_3), 21,2 (CH_3), 92,2 (C-2), 120,2 (C-7,10), 122,4 (C-13,15), 128,1 (C-12,16), 131,4 (C-11), 133,8 (C-6), 150,7 (C-8,9), 151,7 (C-14), 153,0 (C-5), 167,2 (C=O), 169,13 (C=O). IV (KBr, cm^{-1}): 1755 (C=O, éster) 1670 (C=O, amida), 1616 (C=N), 1195, 1068 (C-O-C), 1590, 1512 (C=C).

6.4.2. Síntese e caracterização de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (7a-e)



7a: $\text{R}^1 = \text{H}$; **7b:** $\text{R}^1 = \text{Me}$; **7c:** $\text{R}^1 = \text{NO}_2$; **7d:** $\text{R}^1 = \text{Cl}$; **7e:** $\text{R}^1 = \text{OMe}$

Estes compostos foram obtidos conforme metodologia descrita no item 6.4.1, partindo-se de uma mistura de *N*-acilhidrazonas (**4a-e**) (3,0 mmol) e anidrido acético (10,0 mL).

(±)-2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7a):

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 2,28 (s, 3H, H-16), 7,21 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 7,37 (s, 1H, H-2), 7,54 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,61 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-9), 7,69 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-14), 7,84 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, H-7,11). RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 21,0 (C-16), 84,3 (C-2), (C-12, no), 113,2 (C-13), 114,5 (C-14), 123,3 (C-6), 126,6 (C,7,11), 129,1 (C-8,10), 132,2 (C-9), 150,5 (C-15), 154,5 (C-5), 167,2 (C=O). IV (KBr, cm^{-1}): 1662 (C=O), 1635 (C=N), 1234 e 1056 (C-O-C), 1496 e 1354 (NO_2), 1589 e 1531 (C=C).

(±)-2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7b):

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,28 (s, 3H, H-16), 2,38 (s, 3H, CH₃), 7,85-7,18 (m, 7H). RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21,5 (CH₃), 21,6 (C-16), 84,6 (C-2), 113,6 (C-13), 114,8 (C-14), 120,9 (C-6), 126,1 (C-7,11), 130,4 (C-8,10), 142,8 (C-9), 150,5 (C-12), 151,0 (C-15), 155,0 (C-5), 167,5 (C=O). IV (KBr, cm^{-1}): 1674 (C=O), 1635 (C=N), 1238 e 1060 (C-O-C), 1508 e 1354 (NO₂), 1600 e 1535 (C=C).

(±)-2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7c):

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,31 (s, 3H, H-16), 7,26 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-15), 7,43 (s, 1H, H-2), 7,70 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz, H-14), 8,06 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-7,11), 8,34 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-8,10). RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21,0 (C-16), 85,1 (C-2), 113,0 (C-13), 114,7 (C-14), 124,3 (C-8,10), 127,8 (C-7,11), 129,1 (C-6), 149,1 (C-9), 150,0 (C-15), 151,7 (C-12), 152,9 (C-5), 167,4 (C=O). IV (KBr, cm^{-1}): 1670 (C=O), 1627 (C=N), 1246 e 1060 (C-O-C), 1516 e 1354 (NO₂), 1597 e 1543 (C=C).

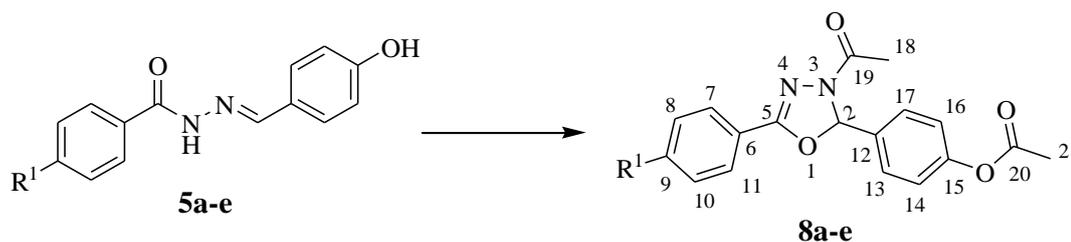
(±)-2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7d):

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,28 (s, 3H, CH₃), 7,23 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz, H-13), 7,39 (s, 1H, H-2), 7,61 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-8,10), 7,70 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz, H-14), 7,84 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-7,11). RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21,0 (C-16), 84,6 (C-2), 113,1 (C-13), 114,5 (C-14), 122,2 (C-6), 128,3 (C-7,11), 129,3 (C-8,10), 136,8 (C-9), 150,3 (C-15), 153,7 (C-5), (C-12, no), 167,2 (C=O). IV (KBr, cm^{-1}): 1666 (C=O), 1635 (C=N), 1230 e 1060 (C-O-C), 1500 e 1357 (NO₂), 1597 e 1535 (C=C) e 1095 (C_{Ar}-Cl).

(±)-2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (7e):

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,27 (s, 3H, CH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 7,08 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2,6), 7,20 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz, H-10), 7,34 (s, 1H, H-8), 7,70 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-11), 7,79 (d, 2H, $J = 8,82$ Hz, H-3,5). RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21,5 (C-16), 55,9 (OCH₃), 84,4 (C-2), 113,6 (C-13), 114,8 (C-14), 115,0 (C-8,10), 115,8 (C-6), 128,9 (C-7,11), 151,0 (C-15), 152,2 (C-12), 154,9 (C-5), 162,6 (C-9), 167,4 (C=O). IV (KBr, cm^{-1}): 1662 (C=O), 1635 (C=N), 1257 e 1060 (C-O-C), 1504 e 1357 (NO₂), 1608 e 1535 (C=C).

6.4.3. Síntese e caracterização de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (8a-e)



8a: R¹ = H; **8b:** R¹ = Me; **8c:** R¹ = NO₂; **8d:** R¹ = Cl; **8e:** R¹ = OMe

Estes compostos foram obtidos conforme metodologia descrita no item 6.4.1, partindo-se de uma mistura de *N*-acilhidrazonas (**5a-e**) (3,0 mmol) e anidrido acético (10,0 mL).

(±)-2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8a):

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,27 (s, 3H, CH₃, H-21), 2,28 (s, 3H, CH₃, H-18), 7,20-7,86 (m, 10H). RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 20,9 (C-21), 21,3 (C-18), 91,4 (C-2), 122,4 (C-14,16), 124,0 (C-6), 126,7 (C-7,11), 128,0 (C-8,10), 129,2 (C-13,17), 132,0 (C-9), 134,2 (C-12), 151,6 (C-15), 154,7 (C-5), 166,9 (C-19), 169,1 (C-20). IV (KBr, cm⁻¹): 1759 (C=O, éster), 1662 (C=O, amida), 1624 (C=N), 1199, 1064 (C-O-C), 1573, 1512 (C=C).

(±)-2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8b):

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,27 (s, 3H, CH₃, C-18), 2,36 (s, 3H, CH₃), 7,20 (d, 3H, *J* = 8,6 Hz, H-2,14,16), 7,33 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H-8,10), 7,52 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H-13,17), 7,73 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, H-7,11). RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 20,8 (C-21), 21,1 (CH₃), 21,2 (C-18), 91,0 (C-2), 121,0 (C-6), 122,2 (C-14,16), 126,5 (C-7,11), 127,9 (C-8,10), 129,6 (C-13,17), 134,2 (C-12), 142,1 (C-9), 151,4 (C-15), 154,7 (C-5), 166,6 (C-19), 169,1 (C-20). IV (KBr, cm⁻¹): 1759 (C=O, éster), 1662 (C=O, amida), 1620 (C=N), 1215, 1064 (C-O-C), 1508 (C=C).

(±)-2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8c):

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,27 (s, 3H, CH₃, H-18), 2,30 (s, 3H, CH₃, H-21), 7,21 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-14,16), 7,26 (s, 1H, H-2), 7,55 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-13,17), 8,07 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-7,11), 8,34 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-8,10). RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 20,8 (C-21), 21,2 (C-18), 92,3 (C-2), 122,3 (C-14,16), 124,4 (C-8,10),

127,9 (C-7,11), 128,1 (C-13,17), 129,8 (C-6), 133,8 (C-12), 149,1 (C-9), 151,7 (C-15), 153,2 (C-5), 167,2 (C-19), 169,2 (C-20). IV (KBr, cm^{-1}): 1755 (C=O, éster), 1666 (C=O, amida), 1620 (C=N), 1219, 1076 (C-O-C), 1597 (C=C).

(±)-2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8d):

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 2,27 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, H-14,16), 7,21 (s, 1H, H-2), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, H-13,17), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, H-7,11), 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, H-8,10). RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 20,5 (C-21), 20,9 (C-18), 91,4 (C-2), 122,1 (C-14,16), 122,5 (C-6), 127,7 (C-8,10), 128,1 (C-7,11), 129,0 (C-13,17), 133,7 (C-12), 136,4 (C-9), 151,3 (C-15), 153,6 (C-5), 166,7 (C-19), 168,8 (C-20). IV (KBr, cm^{-1}): 1755 (C=O, éster), 1662 (C=O, amida), 1631 (C=N), 1215, 1064 (C-O-C), 1604, 1508 (C=C).

(±)-2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (8e):

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 2,25 (s, 3H, CH_3 , H-18), 2,27 (s, 3H, CH_3 , H-21), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 7,06 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-8,10), 7,17 (s, 1H, H-2), 7,20 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-14,16), 7,51 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-13,17), 7,78 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-7,11). RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 20,8 (C-21), 21,2 (C-18), 55,5 (OCH_3), 90,9 (C-2), 114,5 (C-8,10), 116,0 (C-6), 122,2 (C-7,11), 127,9 (C-14,16), 128,4 (C-13,17), 134,3 (C-12), 151,4 (C-15), 154,7 (C-5), 162,0 (C-9), 166,6 (C-19), 169,1 (C-20). IV (KBr, cm^{-1}): 1759, 1658 (C=O), 1631 (C=N), 1207, 1064 (C-O-C), 1608, 1573 (C=C).

Capítulo 7

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS

- ABDEL-AAL, M. T.; EL-SAYED, W. A.; EL-KOSY, S. M.; EL-ASHRY, E. S. H. Synthesis and Antiviral Evaluation of Novel 5-(N-arylaminoethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)hydrazines and Their Sugars, 1,2,4-Triazoles, Tetrazoles and Pyrazolyl Derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2008**, 341, 307-313.
- ALIA, M. A.; SHAHARYAR, M. Oxadiazole Mannich Bases: Synthesis and Antimycobacterial Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3314-3316.
- ALMAJAN, G. L.; BARBUCEANU, S. F.; SARAMET, I.; DINU, M.; DOICIN, C. V.; DRAGHICI, C. Synthesis and Biological Evaluation of Various New Substituted 1,3,4-Oxadiazole-2-thiols. *Rev. Chim.* **2008**, 59, 395-399.
- ALMASIRAD, A.; VOUSOOGHI, N.; TABATABAI, S. A.; KEBRIAEEZADEH, A.; SHAFIEE, A. Synthesis, Anticonvulsant and Muscle Relaxant Activities of Substituted 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole. *Acta Chim. Slov.* **2007**, 54, 317-324.
- AMIR, M.; KUMAR, S. Synthesis and Evaluation of Anti-inflammatory, Analgesic Ulcerogenic and Lipid Peroxidation properties of Ibuprofen Derivatives. *Acta Pharm.* **2007**, 57, 31-45.
- AMIR, M.; SHIKHA, K. Synthesis and Anti-inflammatory, Analgesic, Ulcerogenic and Lipid Peroxidation Activities of Some New 2-[(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic Acid Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 535-545.
- BAKAL, R. L.; GATTAN, S. G. Identification and Development of 2,5-Disubstituted Oxadiazole as Potential Candidate for Treatment of XDR and MDR Tuberculosis. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 47, 278-282.
- BANKAR, G. R.; NAMPURATH, G. K.; NAYAK, P. G.; BHATTCHARYA, S. A Possible Correlation Between the Correction of Endothelial Dysfunction and Normalization of High Blood Pressure Levels by 1,3,4-Oxadiazole Derivative, an L-type Ca^{2+} Channel Blocker in Deoxycorticosterone Acetate and N^G -nitro-L-Arginine Hypertensive Rats, *Chem-Biol Interact.* **2010**, 183, 327-331.
- BANKAR, G. R.; NANDAKUMAR, K.; NAYAK, P. G.; THAKUR, A.; CHAMALLAMUDI, M. R.; NAMPURATH, G. K. Vasorelaxant Effect in Rat Aortic

- Rings Through Calcium Channel Blockage: A Preliminary in Vitro Assessment of a 1,3,4-Oxadiazole Derivative. *Chem-Biol Interact.* **2009**, 181, 377-382.
- BARANOV, A. B.; TSYPIN, V. G.; MALIN, A. S.; LASKIN, B. M. Synthesis of 2-Chloromethyl-5-(5-methyl-2-furyl)-, and 2-Chloromethyl-5-(1,5-dimethyl-2-pyrrolyl)-1,3,4-Oxadiazoles from Tetrazole Derivatives. *Russ. J. Appl. Chem.* **2005**, 78, 773-775.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos, 2a ed., Ed. Artmed: Porto Alegre, **2008**.
- BLANCO, F.; EGAN, B.; CABONI, L.; ELGUERO, J.; O'BRIEN, J.; MCCABE, T.; FAYNE, D.; MEEGAN, M. J.; LLOYD, D. G. Study of E/Z Isomerization in a Series of Novel Non-ligand Binding Pocket Androgen Receptor Antagonists. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, DOI: 10.1021/ci300299n.
- BONDOCK, S.; ADEL, S.; ETMAN, H. A.; BADRIA, F.A. Synthesis and Antitumor Evaluation of Some New 1,3,4-Oxadiazole-Based Heterocycles. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 48, 192-199.
- BOSTRÖM, J.; HOGNER, A.; LLINÀS, A.; WELLNER, E.; PLOWRIGHT, A. T. Oxadiazoles in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 1817-1830.
- BURBULIENE, M. M.; JAKUBKIENE, V.; MEKUSKIENE, G.; UDRENAITE, E.; SMICIUS, R.; VAINILAVICIUS, P. Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Derivatives of 5-[(2-disubstitutedamino-6-methyl-pyrimidin-4-yl)-sulfanylmethyl]-3H-1,3,4-oxadiazole-2-thiones. *Il Farmaco* **2004**, 59, 767-774.
- CAO, S.; QIAN, X. H.; SONG, G. H.; CHAI, B.; JIANG, Z. S. Synthesis and Antifeedant Activity of New Oxadiazolyl 3(2H)-pyridazinones. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 152-155.
- CERIONI, G.; MACCIONI, E.; CARDIA, M. C.; VIGO, S.; MOCCI, F. Characterization of 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazolines by Multinuclear Magnetic Resonance and Density Functional Theory Calculations. Investigation on a Case of very Remote Hammett Correlation. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, 47, 727-733.
- CHANDRAKANTHA, B.; SHETTY, P.; NAMBIYAR, V.; ISLOOR, N.; ISLOOR, A. M. Synthesis, Characterization and Biological Activity of some New 1,3,4-Oxadiazole Bearing 2-flouro-4-methoxy phenyl Moiety. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1206-1210.
- CHENG, Z. Y.; LI, X.; LIN, F.; XU, Y.; ZHANG, X.; LI, Y.; WANG, R.; LAI, L. "Computation of Octanol-Water Partition Coefficients by Guiding an Additive Model with Knowledge". *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, 47, 2140-2148.

- CUI, L.; LIU, Q.; YU, J.; NI, C.; YU, H. A Novel One-Pot Synthesis of α -keto-1,3,4-Oxadiazole Derivatives Based on isocyanide-Nef Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5530–5533.
- DABIRI, M.; SALEHI, P.; BAGHBANZADEH, M.; BAHRAMNEJAD, M. A Facile Procedure for the One-Pot Synthesis of Unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-Oxadiazoles. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6983-6986.
- DOBROTĂ, C.; PARASCHIVESCU, C. C.; DUMITRU, I.; MATAACHE, M.; BACIU, I.; RUTĂ, L. L. Convenient Preparation of Unsymmetrical 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles Promoted by Dess-Martin Reagent. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1886-1888.
- DOLMAN, S. J.; GOSSELIN, F.; O'SHEA, P. D.; DAVIES, I. W. Superior Reactivity of Thiosemicarbazide in the Synthesis of 2-Amino-1,3,4-Oxadiazoles. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9548-9551.
- DUCHARME, Y.; BLOUIN, M.; BRIDEAU, C.; CHÂTEAUNEUF, A.; GAREAU, Y.; GRIMM, E. L. et al; The Discovery of Setileuton, a Potent and Selective 5-Lipoxygenase Inhibitor. *Med. Chem. Lett.* **2010**, 1(4), 170-174.
- EFIMOVA, Y. A.; ARTAMONOVA, T. V. KOLDOBSKII, G. I. Tetrazoles: LIII.* Microwave-Activated Acylation of 5-Substituted Tetrazoles. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 1345-1347.
- EL-EMAM, A. A.; AL-DEEB, O. A.; AL-OMAR, M.; LEHMANN, J. Synthesis, Antimicrobial, and Anti-HIV-1 Activity of Certain 5-(1-adamantyl)-2-substituted thio-1,3,4-oxadiazoles and 5-(1-adamantyl)-3-substituted Aminomethyl-1,3,4-oxadiazoline-2-thiones. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5107-5113.
- EL-SAYED, W. A.; ALI, O. M.; HENDY, H. A.; ABDEL-RAHMAN, A. A. -H. Synthesis and Antimicrobial Activity of New 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles and Their Sugar Derivatives. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 77-83.
- FRANSKI, R.; SCHROEDER, G.; RYBACHENKO, V.; SZWAJKA, O. P. Loss of Isocyanic Acid from the Internal Oxadiazole Ring of Protonated Molecules of some 2,5-Diaryl-1,3,4-Oxadiazoles. *RAPID COMMUN. MASS SP.* **2002**, 16, 390-395.
- GAONKAR, S. L.; NAGASHIMA, I.; SHIMIZU, H. Microwave-Assisted Solution Phase Synthesis of Novel 2-{4-[2-(N-methyl-2-pyridylamino)ethoxy]phenyl}-5-substituted 1,3,4-Oxadiazole Library. *Org. Chem. Int.* **2011**, ID 751894.

- GARFUNKLE, J.; EZZILI, C.; RAYL, T. J.; HOCHSTATTER, D. G.; HWANG, I.; BOGER, D. L. Optimization of the Central Heterocycle of α -ketoheterocycle Inhibitors of Fatty Acid Amide Hydrolase. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4392-4403.
- GIBBONS, S. Anti-staphylococcal Plant Natural Products. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 263-277.
- GIBBONS, S.; MOSER, E.; KAATZ, G.W. Catechin gallates inhibit multidrug resistance (MDR) in *Staphylococcus aureus*. *Plant Lett.* **2004**, 70, 1-3.
- GILANI, S. J.; KHAN, S. A.; SIDDIQUI, N. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Condensed Heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole Derivatives of Isoniazid. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4762-4765.
- GOSSELIN, F.; BRITTON, R. A.; DAVIES, I. W.; DOLMAN, S. J.; GAUVREAU, D.; HOERRNER, R. S.; HUGHES, G.; JANEY, J.; LAU, S.; MOLINARO, C.; NEDEAU, C.; O'SHEA, P. D.; PALUCKI, M.; SIDLER, R. a Practical Synthesis of 5-Lipoxygenase Inhibitor MK-0633. *J. Org. Chem.* **2010**, 75(12), 4154-4160.
- GUAN, M.; BIAN, Z. Q.; ZHOU, Y. F.; LI, F. Y.; LI, Z. J.; HUANG, C. H. High-Performance Blue Electroluminescent Devices Based on 2-(4-biphenyl)-5-(4-carbazole-9-yl)phenyl-1,3,4-oxadiazole. *Chem. Commun.* **2003**, 2708-2709.
- GUIN, S.; GHOSH, T.; ROUT, S. K.; BANERJEE, A.; PATEL, B. K. Cu(II) Catalyzed Imine C-H Functionalization Leading to Synthesis of 2,5-Substituted-1,3,4-Oxadiazoles. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5976-5979.
- GUPTA, V.; KASHAW, S. K.; JATAV, V.; MISHRA, P. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 3-[5-(4-substituted)phenyl-1,3,4-oxadiazole-2yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones. *Med. Chem. Res.* **2008**, 17, 205-211.
- HERNÁNDEZ-AINSA, S.; BARBERÁ, J.; MARCOS, M.; SERRANO, J. L. Liquid Crystalline Ionic Dendrimers Containing Luminescent Oxadiazole Moieties. *Macromolecules* **2012**, 45, 1006-1015.
- HILL, J.; KATRITZKY, A. R.; RESS, C. W, SCRIVEN, E. F. V, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Eds.; Pergamon, Oxford, vol. 4, p. 268, **1996**.
- HIRAO, I.; YASHUHIKO, K.; TOSHIYUKI, H. Studies of the Synthesis of Furan Compound XXIV. The Synthesis of 5-[2-(5-nitro-2-furyl)-1-(2-furyl)-vinyl]1,3,4-Oxadiazole and its Related Compounds. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1971**, 44, 1923-1927.
- <http://www.molinspiration.com>.
- <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo>.

- HUSAIN, A.; AHMAD, A.; ALAM, M. M.; AJMAL, M.; AHUJA, P. Fenbufen Based 3-[5-(substituted aryl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-(biphenyl-4-yl)propan-1-ones as Safer Antiinflammatory and Analgesic Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3798-3804.
- IQBAL, R.; ZAREEF, M.; AHMED, S.; ZAIDI, J. H.; ARFAN, M.; SHAFIQUE, M.; AL-MASOUDI, N. A. Synthesis, Antimicrobial and Anti-HIV Activity of Some Novel Benzenesulfonamides Bearing 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazole Moiety. *J. Chin. Chem. Soc-Taip.* **2006**, 53, 689-696.
- JAMES, N. D.; GROWCOTT, J. W. Zibotentan. *Drugs Future* **2009**, 34, 624-633.
- JIANG, X.; REGISTER, R. A. Statistical Copolymers with Side-Chain Hole and Electron Transport Groups for Single-Layer Electroluminescent Device Applications. *Chem. Mater.* **2000**, 12, 2542-2549.
- JOHNS, B.; WEATHERHEAD, J. G.; ALLEN, S. H.; THOMPSON, J. B.; GARVEY, E. P.; FOSTER, S. A.; JEFFREY, J. L.; MILLER, W. H. 1,3,4-Oxadiazole Substituted Naphthyridines as HIV-1 Integrase Inhibitors. Part 2: SAR of the C5 position, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1807-1810.
- KADI, A. A.; EL-FROLLOS, N. R.; AL-DEEB, O. A.; HABIB, E. E.; IBRAHIM, T. M.; EL-EMAM, A. A. Synthesis, Antimicrobial, and Anti-inflammatory Activities of Novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 235-242.
- KAMPMANNA, T.; YENNAMALLIA, R.; CAMPBELLA, P.; STOERMERC, M. J.; DAVID P. FAIRLIE, D. P.; KOBEA, B.; YOUNG, P. R. In silico Screening of Small Molecule Libraries Using the Dengue Virus Envelope E Protein has Identified Compounds with Antiviral Activity Against Multiple Flaviviruses. *Antivir. Res.* **2009**, 84, 234-241.
- KANGANI, C. O.; KELLEY, D. E.; DAY, B. W. One Pot Direct Synthesis of Oxazolines, Benzoxazoles and Oxadiazoles from Carboxylic Acids using the Deoxo-Fluor Reagent. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6497-6499.
- KAPLANCIKLI, Z. A. Synthesis of Some Oxadiazole Derivatives as New Anticandidal Agents. *Molecules* **2011**, 16, 7662-7671.
- KASHAW, S. K.; GUPTA, V.; VARSHA KASHAW, V.; MISHRA, P.; STABLES, J. P. JAIN, N. K. Anticonvulsant and Sedative-Hypnotic Activity of Some Novel 3-[5-(4-substituted)phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones. *Med. Chem. Res.* **2010**, 19, 250-261.

- KATRITZKY, A. R.; VVEDENSKY, V.; CAI, X.; ROGOVOY, B.; STEEL, P. J. Synthesis of 5-(2-arylazanyl)-1,2,4-Triazoles and 2-amino-5-aryl-1,3,4-Oxadiazoles, *Arkivoc* (vi), **2002**, 82-90.
- KERIMOV, I.; AYHAN-KILCIGIL, G.; ÖZDAMAR, E. D.; CAN-EKE, B.; ÇOBAN, T.; ÖZBEY, S.; KAZAK, C. Design and One-Pot and Microwave-Assisted Synthesis of 2-amino/5-aryl-1,3,4-oxadiazoles Bearing a Benzimidazole Moiety as Antioxidants. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, 345, 349-356.
- KHALILULLAH, H.; AHSAN, M. J.; HEDAITULLAH, M.; KHAN, S.; AHMED, B. 1,3,4-Oxadiazole: a Biologically Active Scaffold. *Mini Rev. Med. Chem.* **2012**, 12, 789-801.
- KHAN, M. T.; CHOUDHARY, M. I.; KHAN, K. M.; RANI, M.; ATTA-UR, R. Structure-Activity Relationships of Tyrosinase Inhibitory Combinatorial Library of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole Analogues. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 16, 13(10), 3385-95.
- KIM, R. M.; ROUSE, E. A.; CHAPMAN, K. T.; SCHLEIF, W. A.; OLSEN, D. B.; STAHLHURT, M.; RUTKOWSKI, C. A.; EMINI, E. A.; TATA, J. R. P1' Oxadiazole Protease Inhibitors with Excellent Activity Against Native and Protease Inhibitor-Resistant HIV-1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4651-4654.
- KOPARIR, M.; ÇETIN, A.; CANSIZ, A. 5-Furan-2-yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-Furan-2-yl-4H[1,2,4]triazole-3-thiol and Their Thiol-Thione Tautomerism. *Molecules* **2005**, 10, 475-480.
- KUDELKO, A.; ZIELIŃSKI, W. Microwave-Assisted Synthesis of 2-styryl-1,3,4-Oxadiazoles from Cinnamic Acid Hydrazide and Triethyl Orthoesters. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 76-77.
- KUMAR, G. V. S.; RAJENDRAPRASAD, Y.; MALLIKARJUNA, B. P.; CHANDRASHEKAR, S. M.; KISTAYYA, C. Synthesis of Some Novel 2-Substituted -5-[isopropylthiazole] Clubbed 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Oxadiazoles as Potential Antimicrobial and Antitubercular Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2063-2074.
- KUMAR, S. Anodic Synthesis, Spectral Characterization and Antimicrobial Activity of Novel 2-amino-5-Substituted-1,3,4-Oxadiazoles, *J. Chil. Chem. Soc.* **2010**, 55(1), 126-129.
- LEE, L.; ROBB, L. M.; DAVIS, R.; MACKAY, H.; CHAVDA, S.; BABU, B.; O'BRIEN, E. L.; RISINGER, A. L.; MOOBERRY, S. L.; LEE, M. Design, Synthesis, and Biological

- Evaluations of 2,5-Diaryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoline Analogs of Combretastatin-A4. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 325-334.
- LEUNG, D.; DU, W.; HARDOUIN, C.; CHENG, H.; HWANG, I.; CRAVATT, B. F.; BOGER, D. L. Discovery of an Exceptionally Potent and Selective Class of Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitors Enlisting Proteome-wide Selectivity Screening: Concurrent Optimization of Enzyme Inhibitor Potency and Selectivity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1423-1428.
- LI, C.; DICKSON, H. D. A Mild, One-Pot Preparation of 1,3,4-Oxadiazoles. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6435-6439.
- LI, X.; HE, D. Synthesis and Optical Properties of Novel Anthracene-Based Stilbene Derivatives Containing an 1,3,4-Oxadiazole Unit. *Dyes Pigments* **2012**, 93, 1422-1427
- LI, Z.; ZHAN, P.; LIU, X. 1,3,4-Oxadiazole: a Privileged Structure in Antiviral Agents. *Mini Rev. Med. Chem.* **2011**, 11, 1130-1142.
- LI, Z.; ZHU, A.; MAO, X.; SUN, X.; GONG, X. Silica-Supported Dichlorophosphate: a Recoverable Cyclodehydrant for the Eco-Friendly Synthesis of 2,5-disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles under Solvent-Free and Microwave Irradiation Conditions. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19, 1622-1626.
- LÍDIA, M. L. Química Medicinal Moderna: Desafios e Contribuição Brasileira. *Quim. Nova*, **2007**, 30(6): 1456-1468.
- LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, 23, 3-25.
- LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, 46, 3-26.
- LIU, K.; LU, X.; ZHANG, H.-J.; SUN, J.; ZHU, H.-L. Synthesis, Molecular Modeling and Biological Evaluation of 2-(benzylthio)-5-aryloxadiazole Derivatives as Anti-Tumor Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 47, 473-478.
- LIU, Z.-M.; CHEN, Q.; CHEN, C.-N.; TU, H.-Y.; YANG, G.-F. Syntheses of Diheterocyclic Compounds Based on 2-Thioacetohydrazide-5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidine. *Molecules* **2008**, 13, 1353-1360.

- LIU, Z.; YANG, G.; QIN, X. Syntheses and Biological Activities of Novel Diheterocyclic Compounds Containing 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine and 1,3,4-Oxadiazole. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2001**, 76, 1154-1158.
- LLINÀS-BRUNET, M.; BAILEY, M.D.; BOLGER, G.; BROCHU, C. *et al.* Structure-Activity Study on a Novel Series of Macrocyclic Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS3 Protease Leading to the Discovery of BILN 2061. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1605-1608.
- LOMBARDINO, J. G.; LOWE III, J. A., guide to drug discovery: The role of the medicinal chemist in drug discovery - then and now. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2004**, 3: 853.
- LOTFI, B.; MUSTAFA, B.; LEILA, L.; SALIMA, M. Electrocyclization of Semicarbazone; A novel route of Green Synthesis of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles. *Int. J. Electrochem. Sci.* **2011**, 6, 1991-2000.
- MACCIONI, E.; ALCARO, S.; CIRILLI, R.; VIGO, S.; CARDIA, M. C.; SANNA, M. L.; MELEDDU, R.; YANEZ, M.; COSTA, G.; CASU, L.; MATYUS, P.; DISTINTO, S. 3-Acetyl-2,5-diaryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles: A New Scaffold for the Selective Inhibition of Monoamine Oxidase B. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6394-6398.
- MANJUNATHA, K.; POOJARY, B.; LOBO, P. L.; FERNANDES, J.; KUMARI, N. S. Synthesis and Biological Evaluation of Some 1,3,4-Oxadiazole Derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45(11), 5225-5233.
- MARTIN, P. J.; BRUCE, D. B. Hydrogen-Bonded Oxadiazole Mesogens. *Liq. Cryst.* **2007**, 34, 767-774.
- MARTINS, M. A. P.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. Ionic Liquids in Heterocyclic Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2015-2050.
- MASHRAQUI, S. H.; GHADIGAONKAR, S. G.; KENNY, R. S. An Expedient and Convenient One Pot Synthesis of 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles. *Synthetic Commun.* **2003**, 33, 2541-2545.
- MASLAT, A. O.; ABUSSAUD, M.; TASHTOUSH, H.; AL-TALIB, M. Synthesis, Antibacterial, Antifungal and Genotoxic Activity of bis-1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *Pol. J. Pharmacol.* **2002**, 54, 55-59.
- MERLOT, C.; DOMINE, D.; CLEVA, C.; CHURCH, D.J. Chemical Substructures in Drug Discovery. *Drug Discov. Today*, **2003**, 8(13), 594-602.
- MICKEVIČIUS, V.; VAICKELIONIENĖ, R.; SAPIJANSKAITĖ, B. Synthesis of Substituted 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2009**, 45, 215-218.

- MODA, T. L.; TORRES, L. G.; CARRARA, A. E.; ANDRICOPULO, A. D. PK/DB: Database for Pharmacokinetic Properties and Predictive in silico ADME Models. *Bioinformatics*, **2008**, 24(19), 2270–2271
- NAGARAJ.; CHALUVARAJU, K.C.; NIRANJAN M.S.; KIRAN, S. 1,3,4-Oxadiazole: a Potent Drug Candidate with Various Pharmacological Activities. *Int. J. Pharm. Pharmaceutic. Sci.* **2011**, 3, 9-16.
- NAGENDRA, G.; LAMANI, R. S.; NARENDRA, N.; SURESHBABU, V. V. A Convenient Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole and 1,3,4-Oxadiazole Based Peptidomimetics Employing Diacylhydrazines Derived from Amino Acids. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6338-6341.
- OGATA, M.; ATOBE, H.; KUSHI-DA, H.; YAMAMOTO, K. In-vitro Sensitivity of Mycoplasma Isolated from Various Animals and Sewage pf Antibiotics and Nitrofurans. *J. Antibiot.* **1971**, 24, 443.
- OLIVEIRA, C. S.; LIRA, B. F.; FALCÃO-SILVA, V. S.; SIQUEIRA-JUNIOR, J. P.; BARBOSA-FILHO, J. M.; ATHAYDE-FILHO, P. F. Synthesis, Molecular Properties Prediction, and Anti-staphylococcal Activity of N-acylhydrazones and new 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *Molecules* **2012**, 17, 5095-5107.
- OUYANG, X.; PIATNITSKI, E. L.; PATTAROPONG, V.; CHEN, X.; HE, HY.; KISELYOV, A. S et al, Oxadiazole Derivatives as a Novel Class of Antimitotic Agents: Synthesis, Inhibition of Tubulin Polymerization, and Activity in Tumor Cell Lines, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1191-1196.
- PARDESHI, S. P.; PATIL, S. P.; BOBADE, V. D. N-chlorosuccinimide/1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (dbu)-Mediated Synthesis of 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles. *Synthetic Commun.* **2010**, 40, 1601-1606.
- PATEL, N. B.; PATEL, J. C. Synthesis and Antimicrobial Activity of 3-(1,3,4-Oxadiazol-2-yl)quinazolin-4(3H)-ones, *Sci pharm.* **2010**, 78, 171-193.
- POLSHETTIWAR, V.; VARMA, R. S. Greener and Rapid Access to Bio-Active Heterocycles: One-Pot Solvent-Free Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles and 1,3,4-Thiadiazoles. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 879-883.
- PORE, D. M.; MAHADIK, S. M.; DESAI, U. V. Trichloroisocyanuric Acid-Mediated One-Pot Synthesis of Unsymmetrical 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles at Ambient Temperature. *Synthetic Commun.* **2008**, 38, 3121-3128.

- POULIOT, M.-F.; ANGERS, L.; HAMEL, J. D.; PAQUIN, J. F. Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles from 1,2-Diacylhydrazines using $[\text{Et}_2\text{NSF}_2]\text{BF}_4$ as a Practical Cyclodehydration Agent. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 988-993.
- POZHARSKÜ, A. F.; SOLDATENKOV, A. T.; KATRITZKY, A. R. In *Heterocyclics in life and society*. Chichester: John Wiley & Sons, **1997**. 301p.
- PUTHIYAPURAYIL, P.; POOJARY, B.; CHIKKANNA, C.; BURIDIPAD, S. K. Design, Synthesis and Biological Evaluation of a Novel Series of 1,3,4-Oxadiazole Bearing N-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl Pyrazole Moiety as Cytotoxic Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 53, 203-210.
- RAJAK, H.; AGARAWAL, A.; PARMAR, P.; THAKUR, B. S.; VEERASAMY, R.; SHARMA, P. C.; KHARYA, M. D. 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles/Thiadiazole as Surface Recognition Moiety: Design and Synthesis of Novel Hydroxamic Acid Based Histone Deacetylase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5735-5738.
- RAJAK, H.; DESHMUKH, R.; VEERASAMY, R.; SHARMA, A. K.; MISHRA, P.; KHARYA, M. D. Novel Semicarbazones Based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: One More Step Towards Establishing four Binding Site Pharmacophoric Model Hypothesis for Anticonvulsant Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4168-4172.
- RAJAPAKSE, H. A.; ZHU, H.; YOUNG, M. B.; MOTT, B. T. A Mild and Efficient One Pot Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles from Carboxylic Acids and Acyl Hydrazides. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4827-4830.
- RAMAZANI, A.; REZAEI, A. Novel One-Pot, Four-Component Condensation Reaction: An Efficient Approach for the Synthesis of 2,5-Disubstituted 1,3,4-Oxadiazole Derivatives by a Ugi-4CR/aza-Wittig Sequence. *Org. Lett.* **2010**, 12(12), 2852-2855.
- RANDO, D. G.; AVERY, M. A.; TEKWANI, B. L.; KHAN, S. I.; FERREIRA, E. I. Antileishmanial Activity Screening of 5-nitro-2-heterocyclic Benzylidene Hydrazides. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 6724-6731.
- REICHART, B.; KAPPE, C. O. High-Temperature Continuous Flow Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles Via N-acylation of 5-Substituted Tetrazoles. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 952-955.
- RIVERA, N. R.; BALSELLS, J. HANSEN, K. B. Synthesis of 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles using 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin as Oxidant. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4889-4891.

- ROLLAS, S.; KÜÇÜKGÜZEL, S. G. Biological Activities of Hydrazone Derivatives. *Molecules* **2007**, *12*, 1910-1939.
- SAHIN, G.; PALASKA, E.; EKIZOGLU, M.; OZALP, M. Synthesis and Antimicrobial Activity of some 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *Il Farmaco* **2002**, *57*, 539-542.
- SANGSHETTI, J. N.; CHABUKSWAR, A. R.; SHINDE, D. B. Microwave Assisted One Pot Synthesis of Some Novel 2,5-Disubstituted 1,3,4-Oxadiazoles as Antifungal Agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 444-448.
- SAVARINO, A. "A Historical Sketch of the Discovery and Development of HIV-1 Integrase Inhibitors". *Expert Opin. Inv. Drug.* **2006**, *15* (12): 1507-1522.
- SAVARIZ, F. C.; FORMAGIO, A. S. N.; BARBOSA, V. A.; FOGGIO, M. A. CARVALHO, J. E.; DUARTE, M. C. T.; FILHO, B. P. D.; SARRAGIOTTO, M. H. Synthesis, Antitumor and Antimicrobial Activity of Novel 1-Substituted Phenyl-3-[3-alkylamino(methyl)-2-thioxo-1,3,4-oxadiazol-5-yl]-b-Carboline Derivatives, *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*(2), 288-298.
- SCHLECKER, R.; THIEME, P. C. The Synthesis of Antihypertensive 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenoxypropanolamines. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 3289-3294.
- SHAMROUKH, A. H.; ALI, M. A. Anti-HIV Activity of Some Newly Synthesized triazolo[4,3-b]pyridazines. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2008**, *341*, 223-230.
- SHARMA, G. V. M.; RAKESH, B. A.; KRISHNA, P. R. Zirconium (IV) Chloride Mediated Cyclodehydration of 1,2-Diacylhydrazines: A Convenient Synthesis of 2,5-diaryl-1,3,4-Oxadiazoles. *Synthetic Commun.* **2004**, *34*, 2387-2391.
- SHARMA, L. K.; KUMAR, S.; SINGH, S.; SINGH, R. K. P. Electrochemical Synthesis of 5-substituted-2-amino-1,3,4-oxadiazoles at the Platinum Electrode. *Russ. J. Electrochem.* **2010**, *46*, 34-40.
- SHARMA, S.; SHARMA, P. K.; KUMAR, N.; DUDHE, R. A Review: Oxadiazole Their Chemistry and Pharmacological Potentials. *Der Pharma Chemica*, **2010**, *2*(4): 253-263.
- SHI, W.; QIAN, X. H.; SONG, G. H.; ZHANG, R.; LI, R. P. Syntheses and Insecticidal Activities of Novel 2-fluorophenyl-5-aryl/cyclopropyl-1,3,4-Oxadiazoles. *J. Fluor. Chem.* **2000**, *106*, 173-179.
- SILVA, Y. K. C.; AUGUSTO, C. V.; BARBOSA, M. L. C.; MELO G. M. A.; QUEIROZ, A. C. DIAS, T. L. M. F.; JÚNIOR, W. B.; BARREIRO, E. J.; LIMA, L. M.; MOREIRA, M. S. A. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Pyrazine N-acylhydrazone

- Derivatives Designed as Novel Analgesic and Anti-inflammatory Drug Candidates, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 5007-5015.
- SMITH, E.; WILLIAMSON, M.; ZLOH, M.; GIBBONS, S. Isopimaric acid from *Pinus nigra* shows activity against multidrug-resistant and EMRSA strains of *Staphylococcus aureus*. *Phytoth. Res.* **2005**, 19, 538-542.
- SOMANI, R. R.; SHIRODKAR, P. Y. Oxadiazole: A Biologically Important *Heterocycle*, *Der Pharma Chemica*, **2009**, 1(1), 130-140.
- SUGIURA, M.; KOBAYASHI, S. N-Acylhydrazones as Versatile Electrophiles for the Synthesis of Nitrogen-Containing Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5176-5186.
- SUMAN, B.; SUNIL, K.; ASHO, K. Heterocyclic 1,3,4-Oxadiazole Compounds with Diverse Biological Activities: a Comprehensive Review. *J. Pharm. Res.* **2010**, 3, 2993-2997.
- SUWIŃSKI, J.; SZCZEPANKIEWICZ, W. 1,3,4-Oxadiazol, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, Vol. 5, **2008**.
- TAJIK, H.; DADRAS, A. Synthesis and Herbicidal Activity of Novel 5-chloro-3-fluoro-2-phenoxy pyridines with a 1,3,4-Oxadiazole Ring. *J. Pestic. Sci.* **2011**, 36, 27-32.
- TAN, T. M. C.; CHEN, Y.; KONG, K. H.; BAI, J.; LI, Y.; LIM, S. G.; ANG, T. H.; LAM, Y. Synthesis and the Biological Evaluation of 2-benzenesulfonylalkyl-5-substituted-sulfanyl-[1,3,4]-oxadiazoles as Potential Anti-Hepatitis B Virus Agents. *Antivir. Res.* **2006**, 71, 7-14.
- TEMESGEN, Z.; SIRAJ, D. S. Raltegravir: First in Class HIV Integrase Inhibitor. *Ther. Clin. Risk Manage.* **2008**, 4, 493-500.
- TETKO, I. V. The WWW as a Tool to Obtain Molecular Parameters. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2003**, 3, 809-820.
- TETKO, I. V.; GASTEIGER, J.; TODESCHINI, R.; MAURI, A.; LIVINGSTONE, D.; ERTL, P.; PLYULIN, V. A.; RADCHENKO, E. V.; ZEFIROV, N. S.; MAKARENKO, A. S.; TANCHUK, V. Y.; PROKOPENKO, V. V. Virtual computational chemistry laboratory - design and description. *J. Comput. Aid. Mol. Des.*, **2005**, 19, 453-63.
- TOMI, I. H. R.; AL-QAISI, A. H. J.; AL-QAISI, Z. H. J. Synthesis, Characterization and Effect of bis-1,3,4-Oxadiazole Rings Containing Glycine Moiety on the Activity of Some Transferase Enzymes. *J. King Saud University (Science)*, **2011**, 23, 23-33.

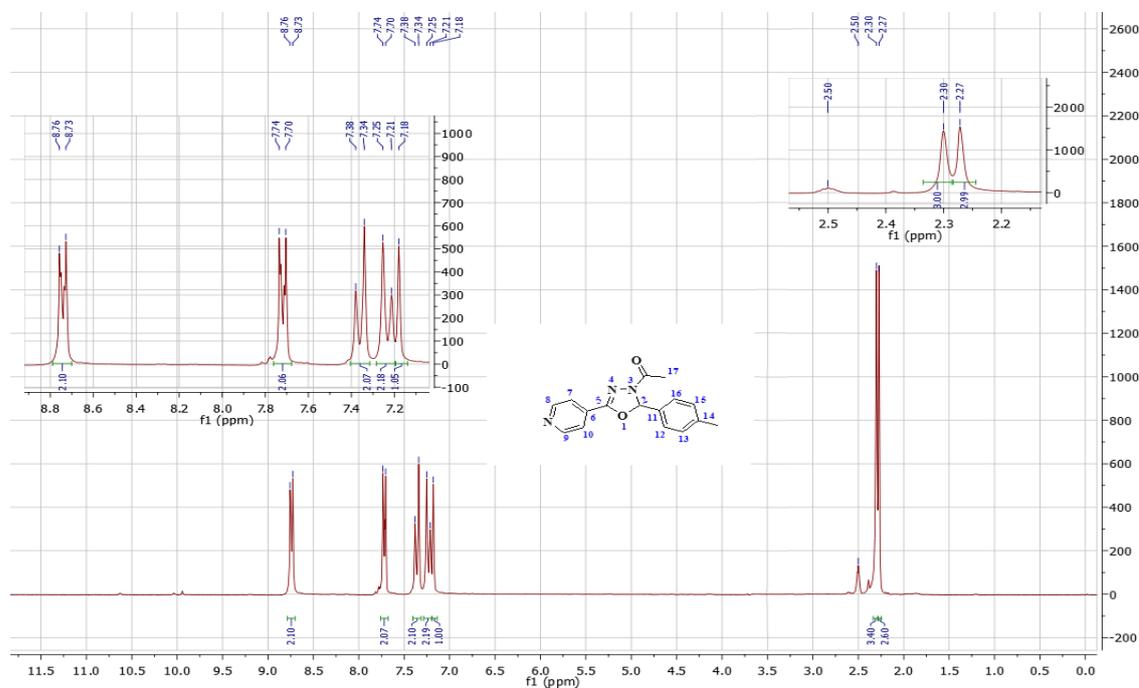
- TUMA, M. C.; MALIKZAY, A.; OUYANG, X.; SURGULAZDE, D.; FLEMING, J.; MITELMAN, S.; CAMARA, M.; FINNERTY, B.; DOODY, J.; CHEKLER, E. L.P.; KUSSIES, P.; TONRA, J. R. Antitumor Activity of IMC-038525, a Novel Oral Tubulin Polymerization Inhibitor. *Transl. Oncology*, **2010**, 3(5), 318-325.
- VARDAN, S.; MOOKHERJEE, S.; EICH, R. Effects of Tiodazosin, a New Antihypertensive, Hemodynamics and Clinical Variables, *Clin. Pharm. Therp.* **1983**, 34(3), 290-296.
- VEBER, D. F.; JOHNSON, S. R.; CHENG, H. U.; SMITH, B. R.; WARD, K. W.; KOPPLE, K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2615-2623.
- VERLI, H.; BARREIRO, E. J. Um paradigma da química medicinal: A flexibilidade dos ligantes e receptores. *Quim. Nova*, **2005**, 28(1): 95-102.
- VOSOOGHI, M.; AKBARZADEH, T.; FALLAH, A.; FAZELI, M. R.; JAMALIFAR, H.; SHAFIEE, A. Synthesis of Substituted 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-Thiadiazole and 1,2,4-Triazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *J. Sci., Islamic Republic of Iran* **2005**, 16, 145-151.
- WANG, Z.; WANG, M.; YAO, X.; LI, Y.; QIAO, W.; GENG, Y.; LIU, Y.; WANG, Q. Hydroxyl May not be Indispensable for Raltegravir: Design, Synthesis and SAR Studies of Raltegravir Derivatives as HIV-1 Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 50, 361-369.
- WERMUTH, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3rd ed., Academic Press: London, **2008**.
- XIANG, Z.; THOMPSON, A. D.; BROGAN, J. T.; SCHULTE, M. L.; MELANCON, B. J.; MI, D.; L. LEWIS, L.M.; ZOU, B.; YANG, L.; MORRISON, R. The Discovery and Characterization of ML218: A Novel, Centrally Active T-Type Calcium Channel Inhibitor with Robust Effects in STN Neurons and in a Rodent Model of Parkinson's Disease. *Chem. Neurosci.* **2011**, 2, 730-742.
- XU, W.; HE, J.; HE, M.; HAN, F.; CHEN, X.; PAN, Z.; WANG, J.; TONG, M. Synthesis and Antifungal Activity of Novel Sulfone Derivatives Containing 1,3,4-oxadiazole Moieties. *Molecules* **2011**, 16, 9129-9141.
- YANG, D. S. (E)-4-Chloro-*N*'-(4-hydroxybenzylidene)-benzohydrazide. *Acta Cryst.* **2008**. E64, o1849.
- YANG, Y-H.; SHI, M. Halogen Effects in Robinson-Gabriel Type Reaction of Cyclopropanecarboxylic Acid *N*'-substituted-hydrazides with PPh₃/CX₄. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6285-6288.

- YAR, M. S.; SIDDIQUI, A. A.; ALI, M. A. Synthesis and Anti Tuberculostatic Activity of Novel 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *J. Chin. Soc.* **2007**, 54, 5-8.
- YOSHIDA, Y.; MATSUDA, K.; SASAKI, H.; MATSUMOTO, Y.; MATSUMOTO, S.; TAWARA, S.; TAKASUGI, H. Studies on Anti-Helicobacter Pylori Agents. Part 2: New Cephem Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 2317-2335.
- ZAREEF, M.; IQBAL, R.; DOMINGUEZ, N.G.; RODRIGUES, J.; ZAIDI, J.H.; ARFAN, M.; SUPURAN, C.T. Synthesis and Antimalarial Activity of Novel Chiral and Achiral Benzenesulfonamides Bearing 1,3,4-Oxadiazole Moieties. *J. Enzim. Inhib. Med. Ch.* **2007**, 22, 301-308.
- ZARGHI, A.; TABATABAI, S. A.; FAIZI, M.; AHADIAN, A.; NAVABI, P.; ZANGANEH, V.; SHAFIEE, A. Synthesis and Anticonvulsant Activity of New 2-substituted-5-(2-benzyloxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles. *Bioorg. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1863-1865.
- ZHANG, X.-M.; QIU, M.; SUN, J.; ZHANG, Y.-B.; YANG, Y.-S.; WANG, X.-L.; TANG, J.-F.; ZHU, H.-L. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Studies of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Possessing 1,4-Benzodioxan Moiety as Potential Anticancer Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 6518–6524.
- ZHAO, M. Y. ; ABRAHAM, M. H.; LE, J.; HERSEY, A.; LUSCOMBE, C. N.; BECK, G.; SHERBORNE, B. Rate-Limited Steps of Human Oral Absorption and QSAR Studies, *Pharm. Res.* **2002**, 19, 1446.
- ZHENG, X.; LI, Z.; WANG, Y.; CHEN, W.; HUANG, Q.; LIU, C.; SONG, G. Synthesis and Insecticidal Activities of Novel 2,5-disubstituted 1,3,4-Oxadiazoles. *J. Fluor. Chem.* **2003**, 123, 163-169.
- ZHENG, Y.; BATSANOV, A.S.; JANKUS, V.; DIAS, F.D.; BRYCE, M.R.; MONKMAN, A.P. Bipolar Molecules with High Triplet Energies: Synthesis, Photophysical, and Structural Properties. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8300-8310.

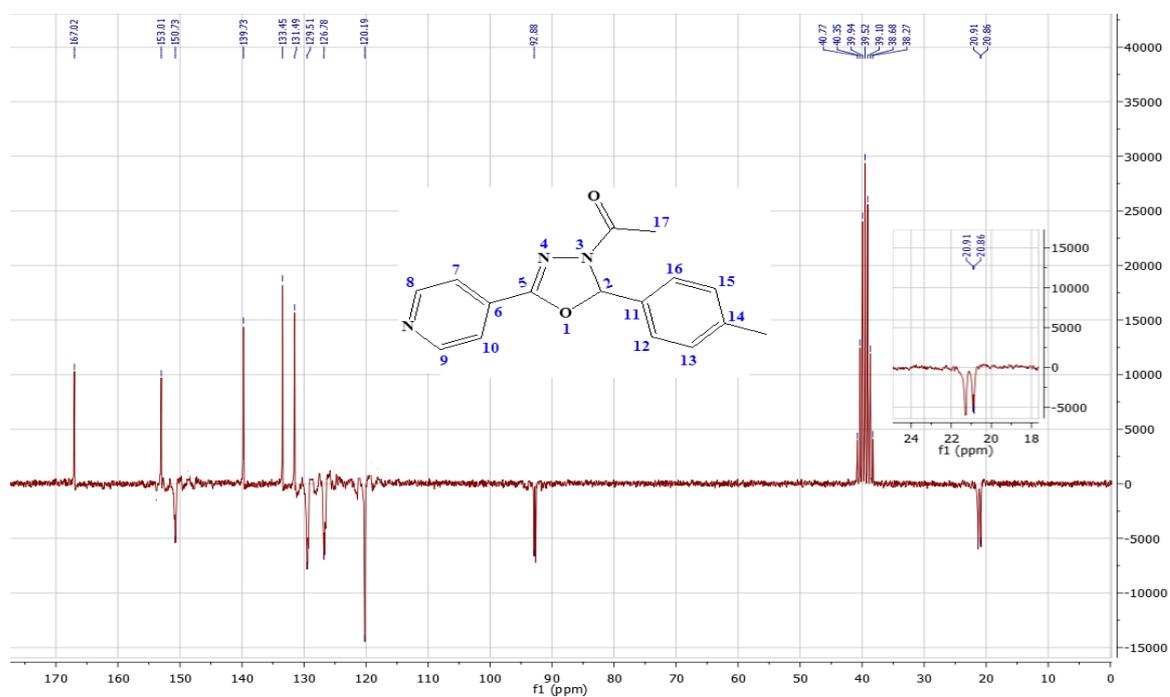
Capítulo 8

ESPECTROS

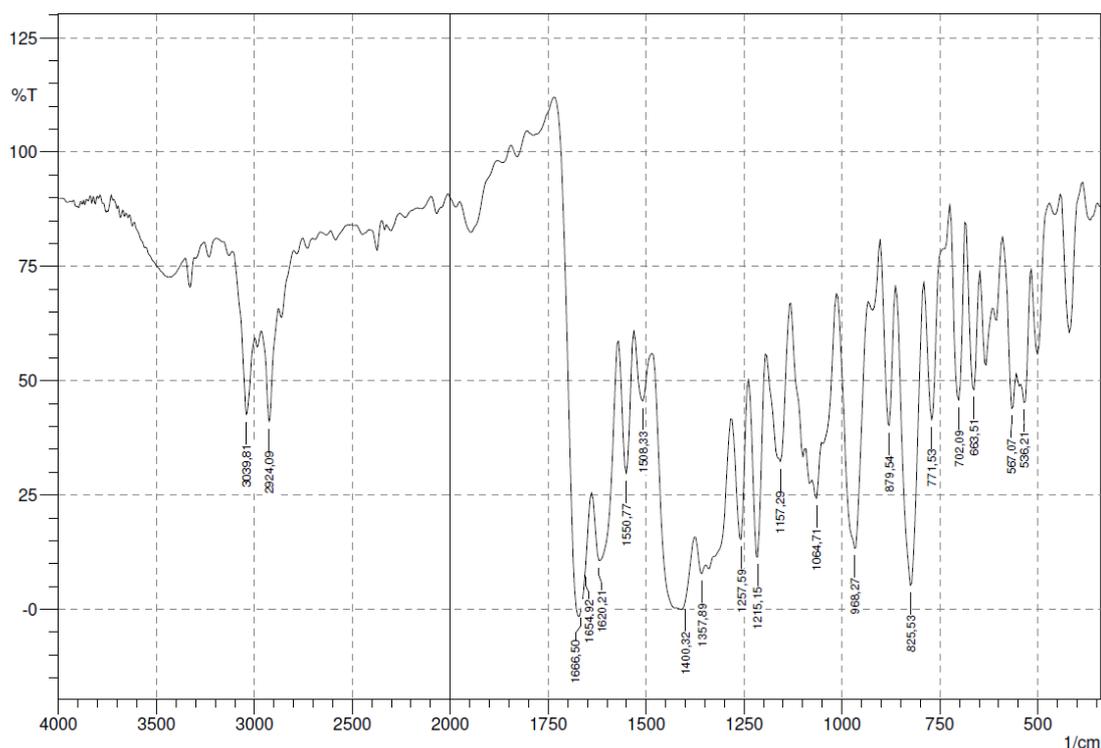
8. ESPECTROS



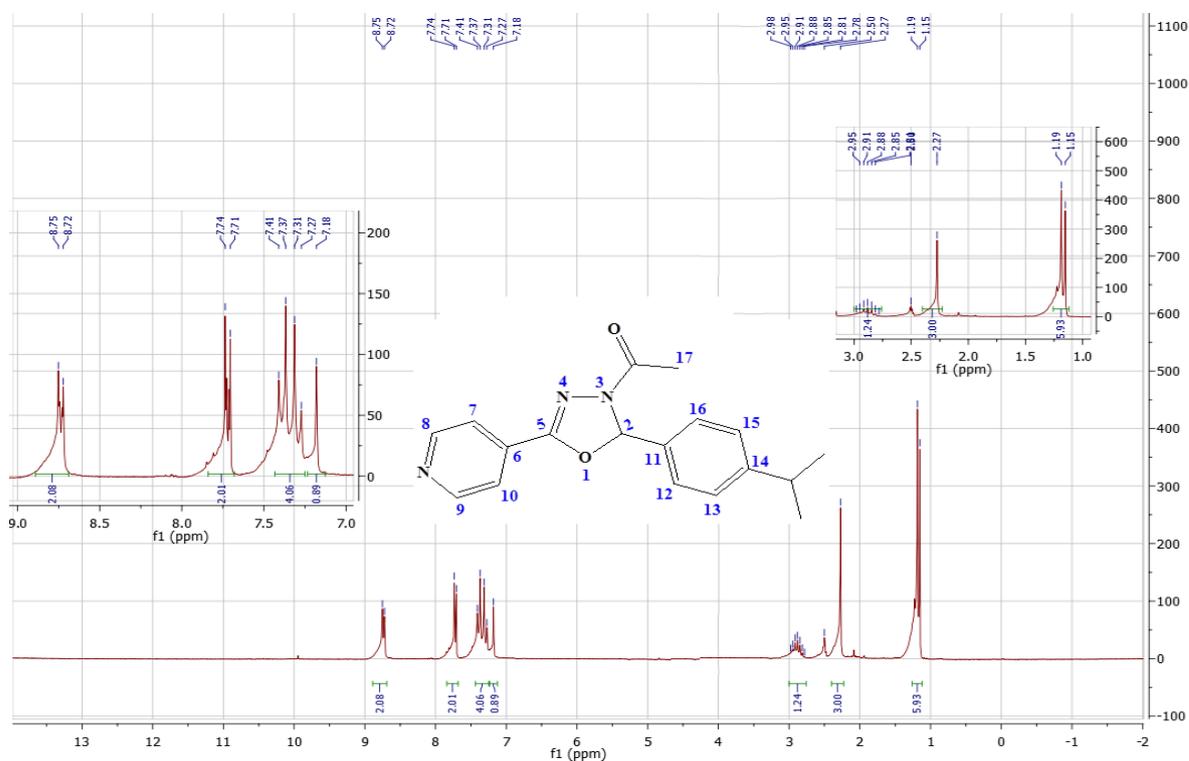
Espectro 1. Espectro de RMN ^1H de 2-(4-Metilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6a**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



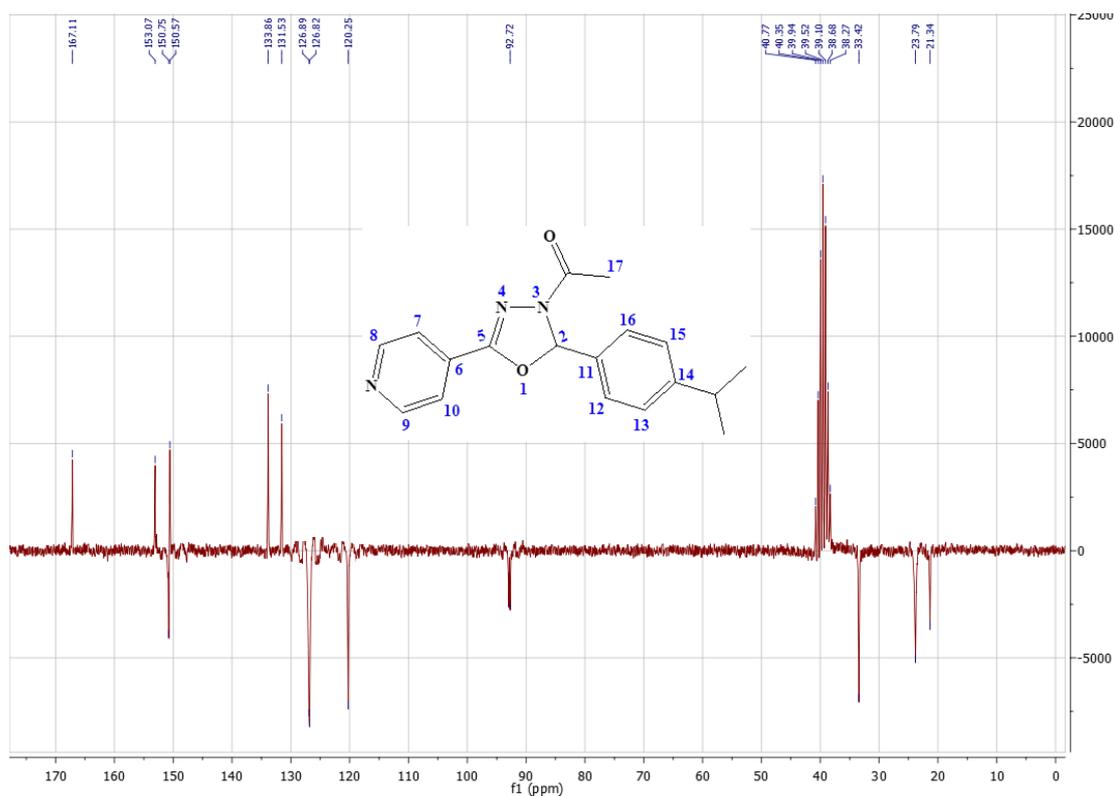
Espectro 2. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(4-Metilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6a**) (DMSO- d_6 , 50 MHz).



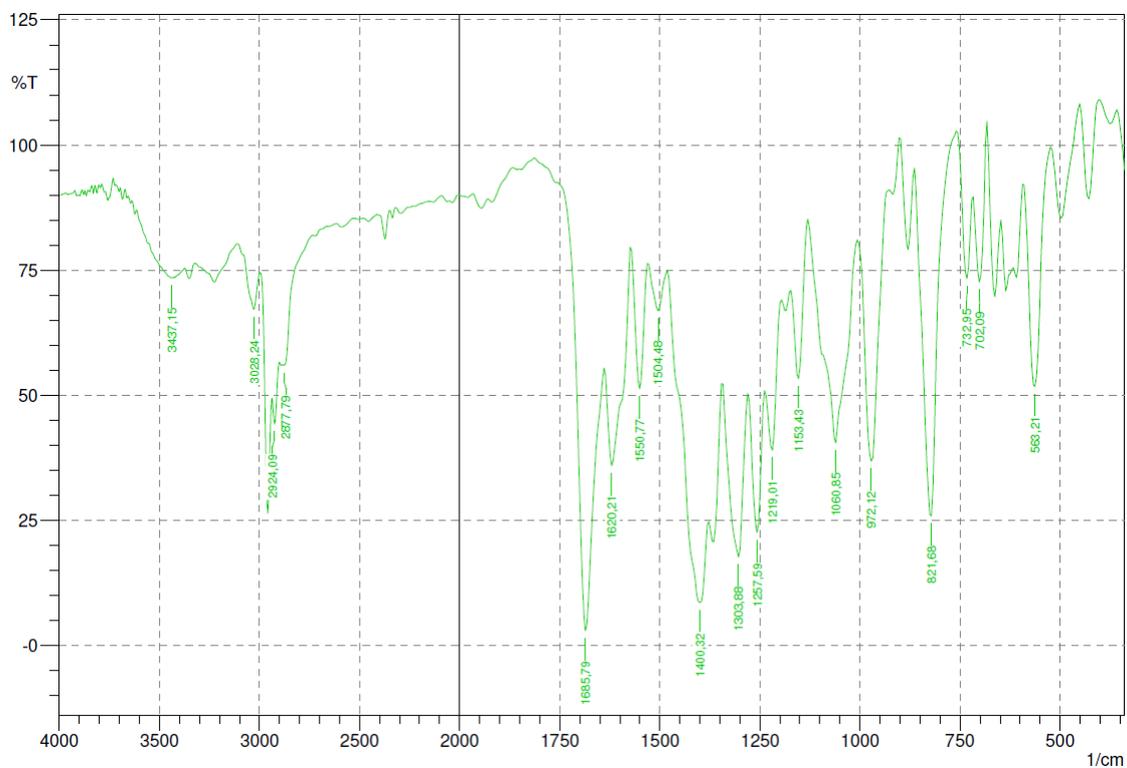
Espectro 3. Espectro de IV de 2-(4-Metilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6a**) (KBr).



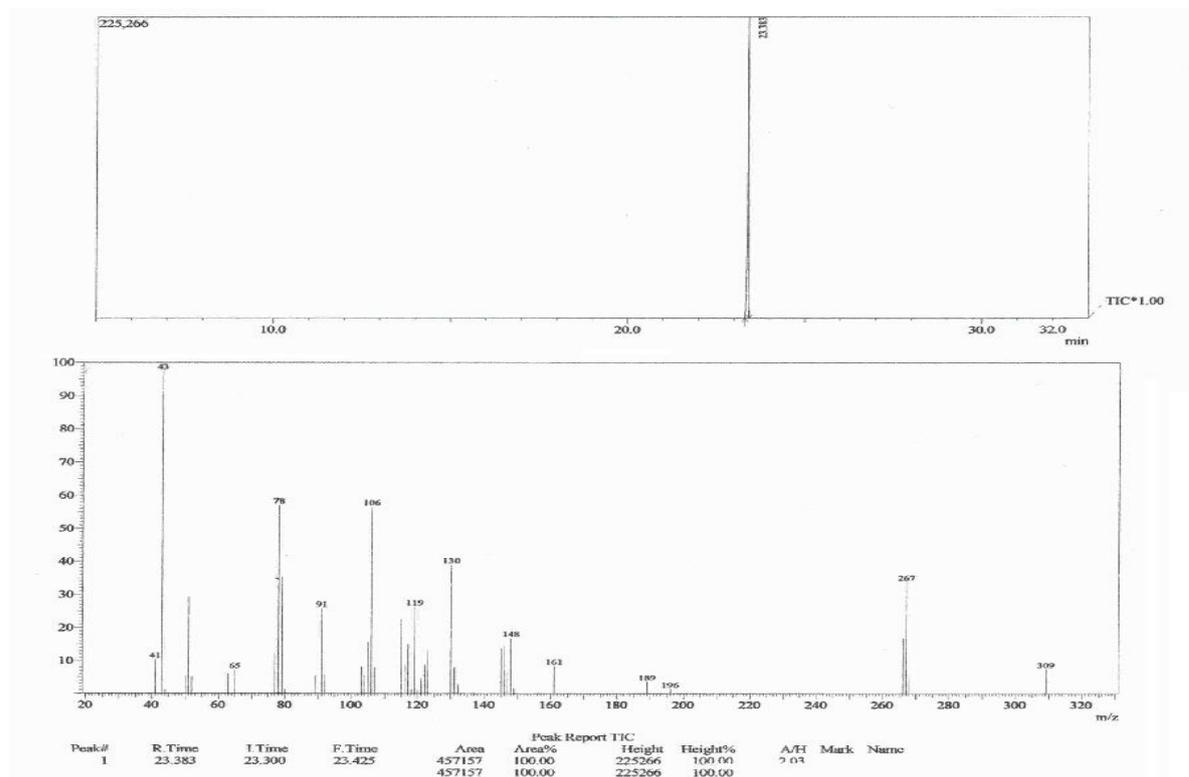
Espectro 4. Espectro de RMN de ^1H 2-(4-Isopropilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6b**) ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz).



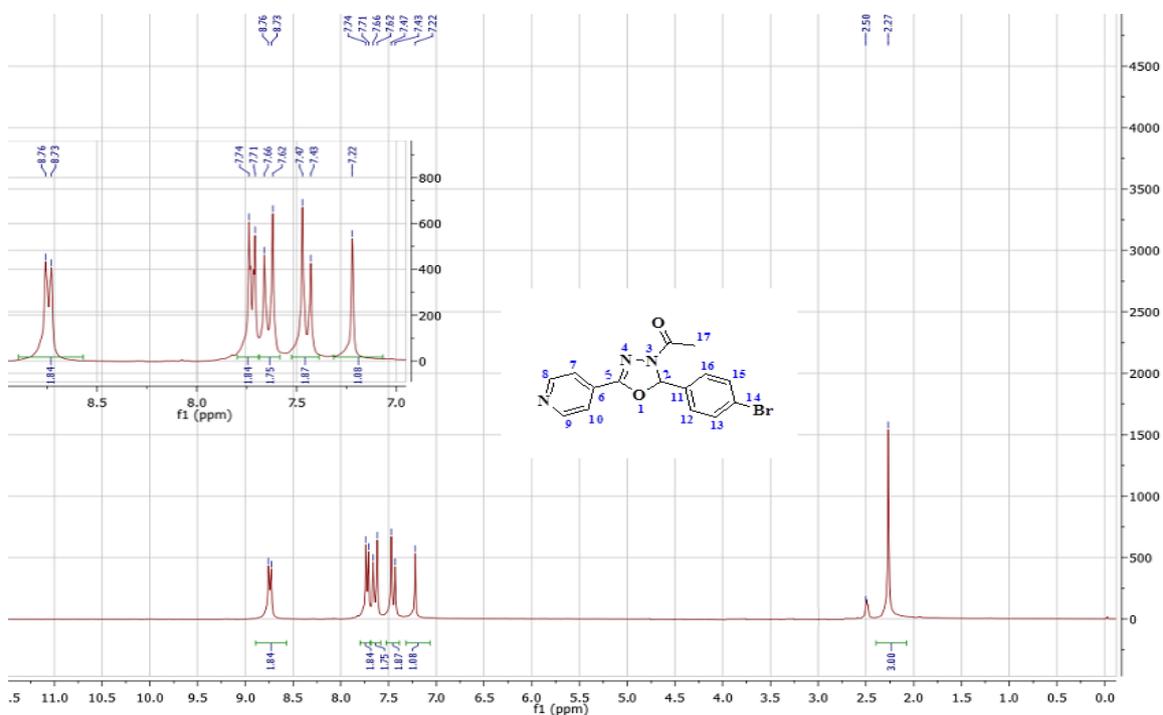
Espectro 5. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(4-Isopropilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6b**) ($\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz).



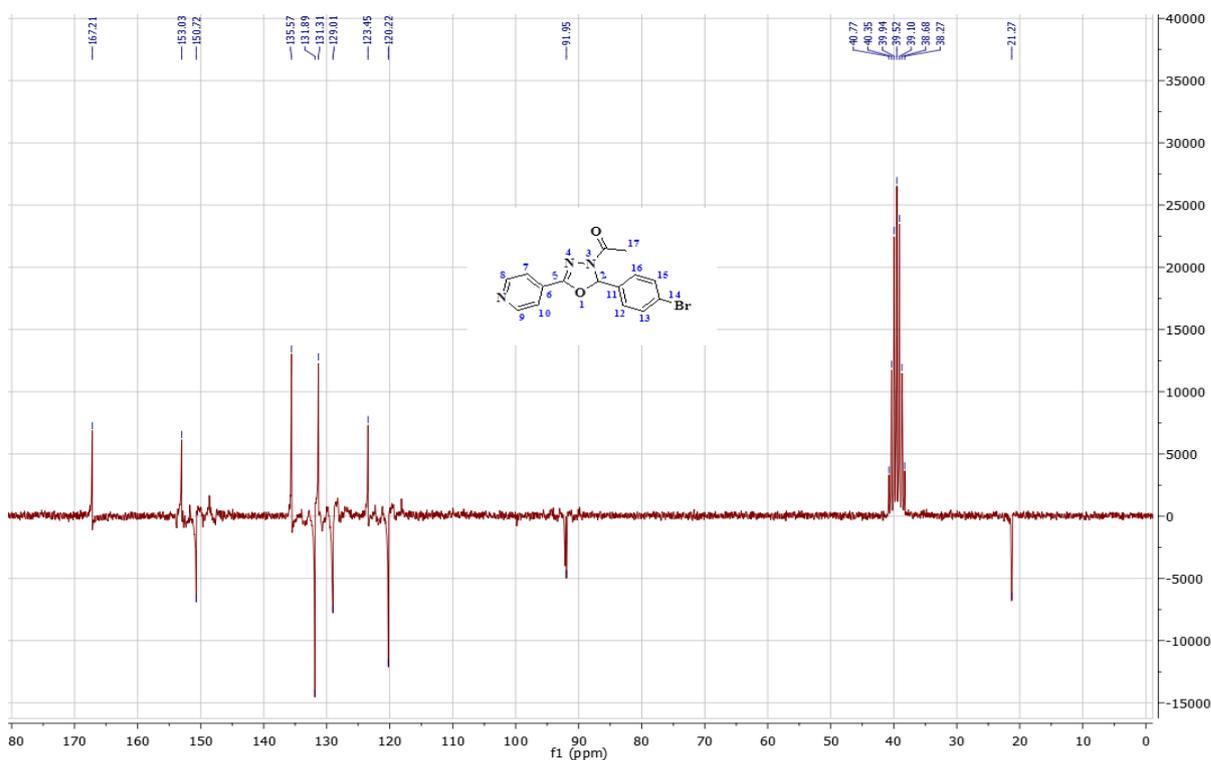
Espectro 6. Espectro de IV de 2-(4-Isopropilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6b**) (KBr).



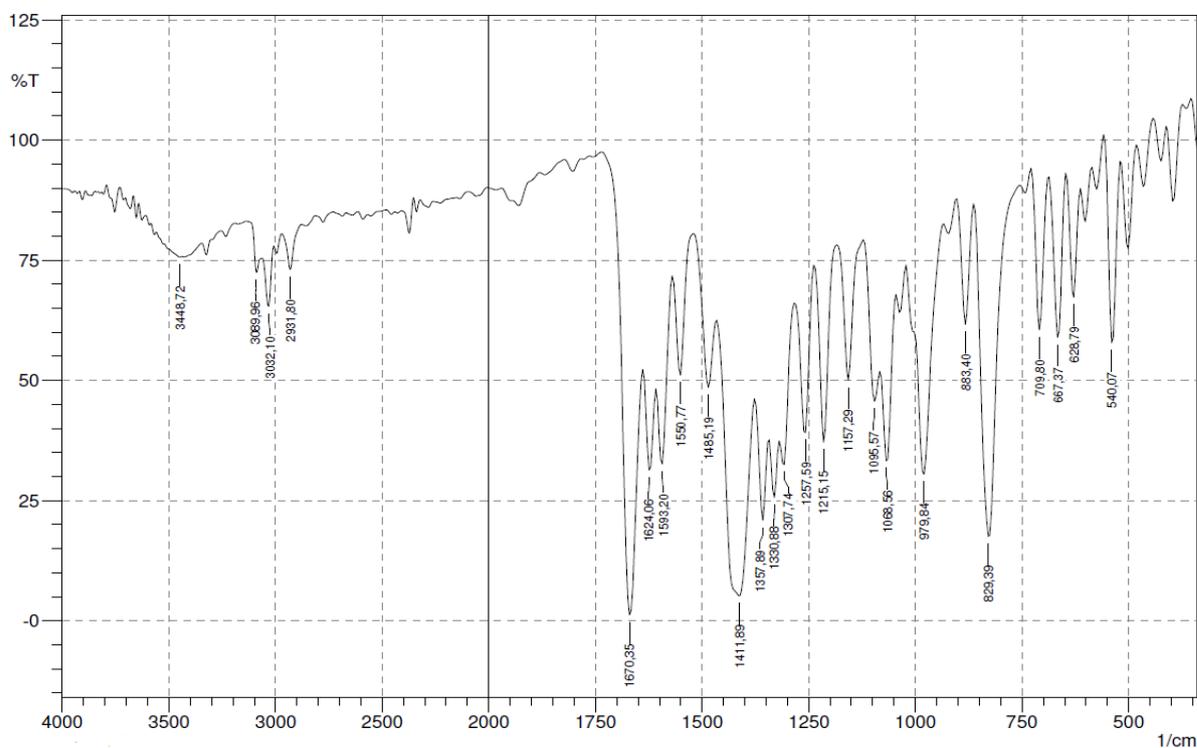
Espectro 7. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(4-Isopropilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6b**).



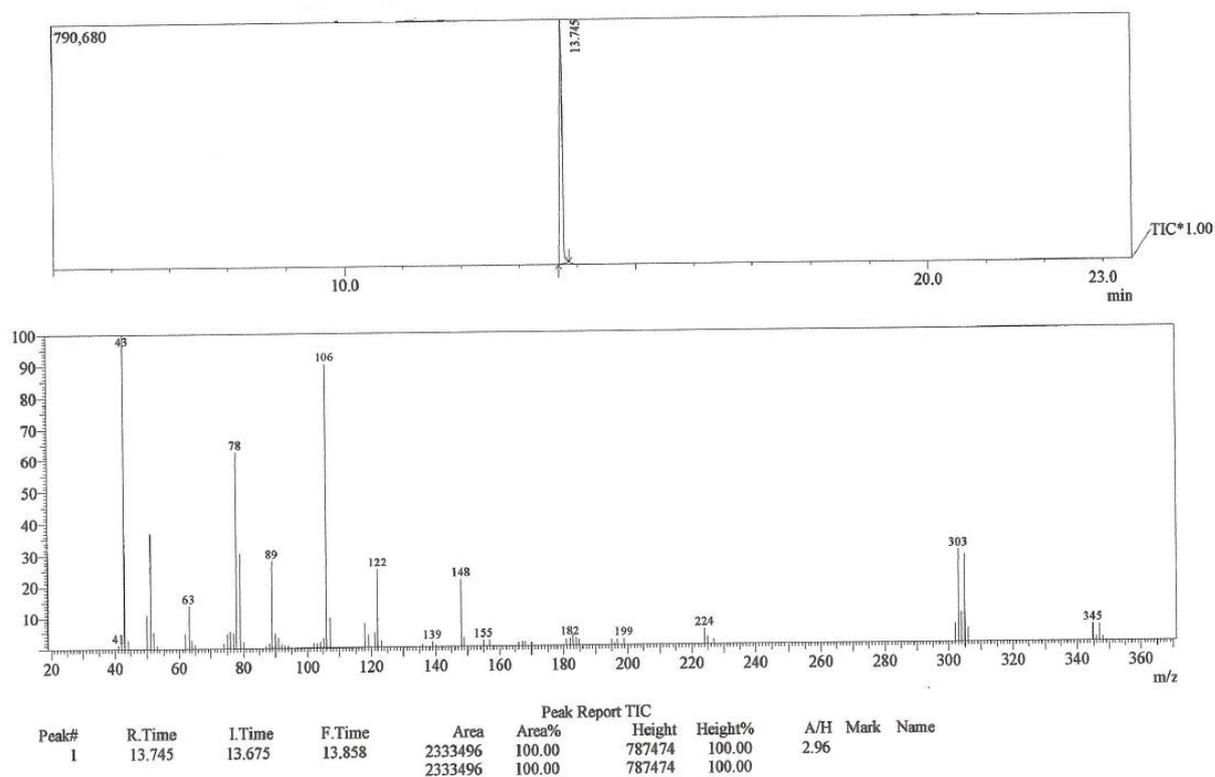
Espectro 8. Espectro de RMN de ¹H de 2-(4-Bromofenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6h**) (DMSO-d₆, 200 MHz).



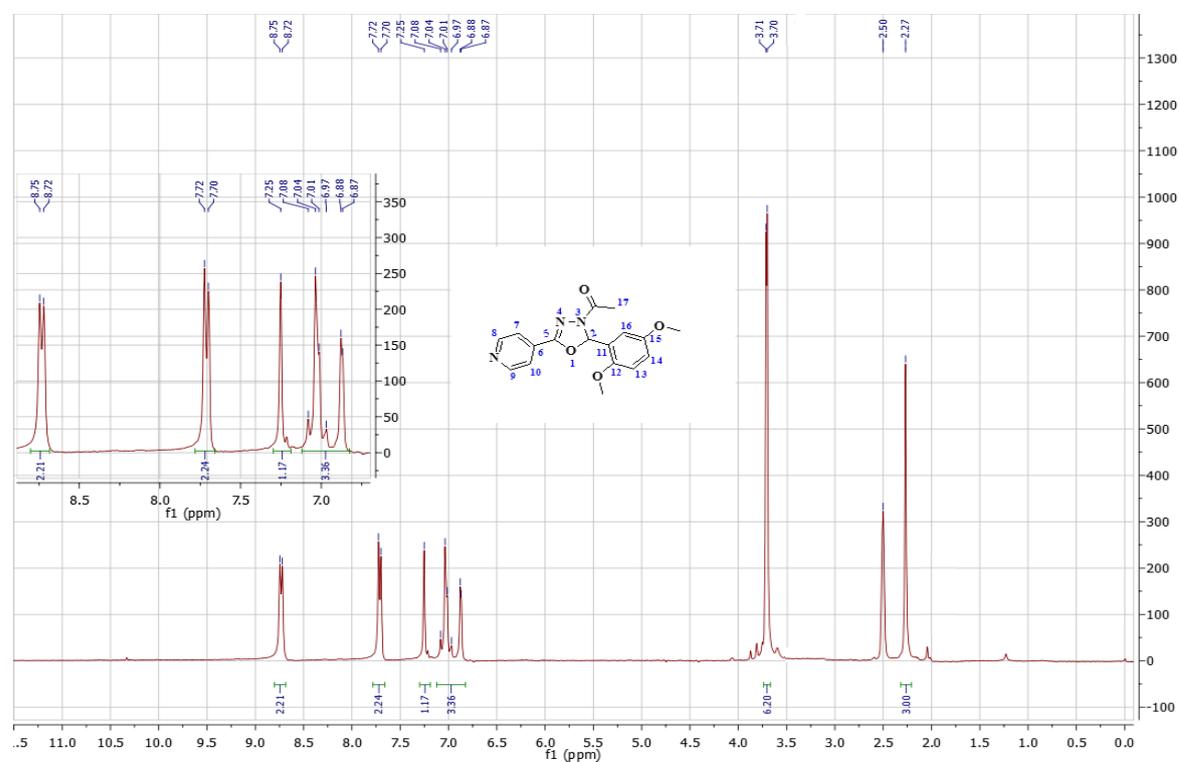
Espectro 9. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(4-Bromofenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6h**) ($\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz).



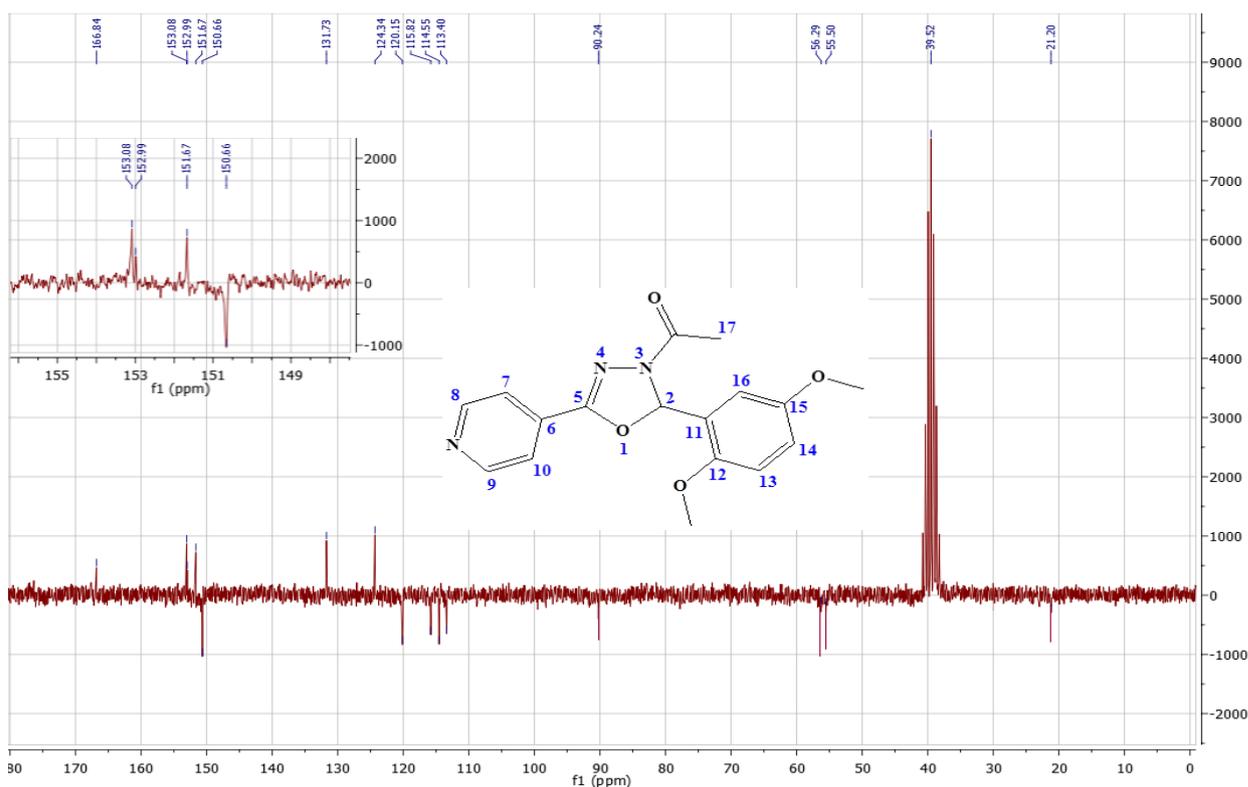
Espectro 10. Espectro de IV de 2-(4-Bromofenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6h**) (KBr).



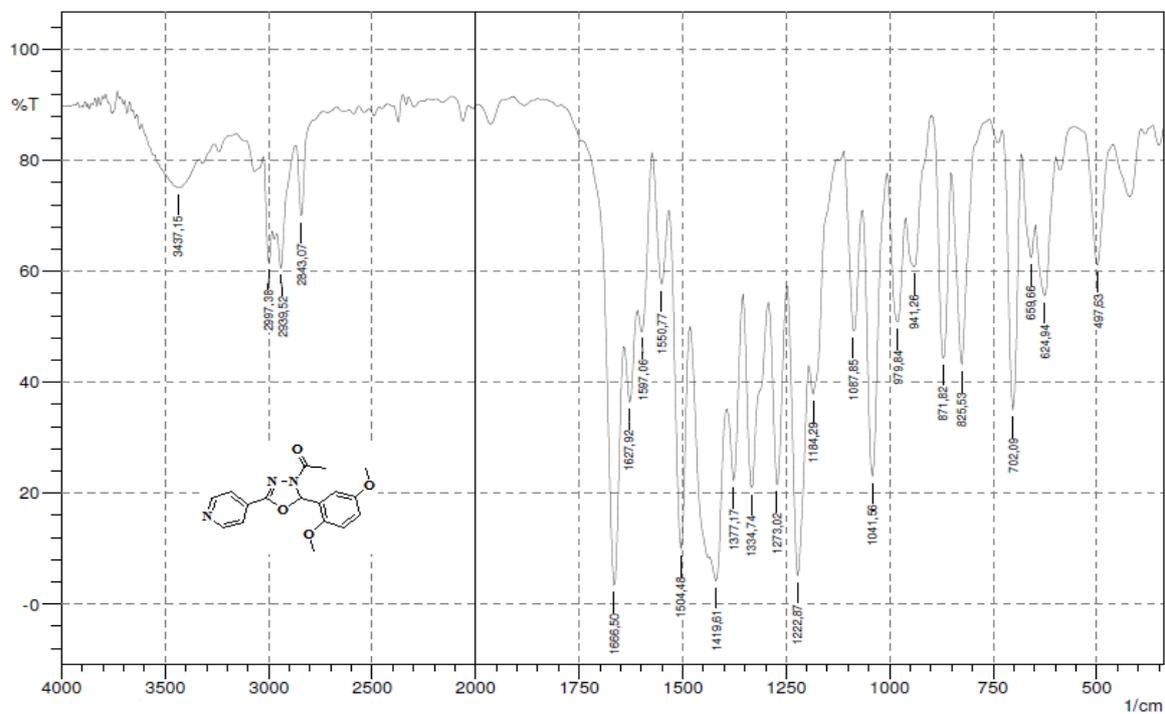
Espectro 11. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(4-Bromofenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6h**).



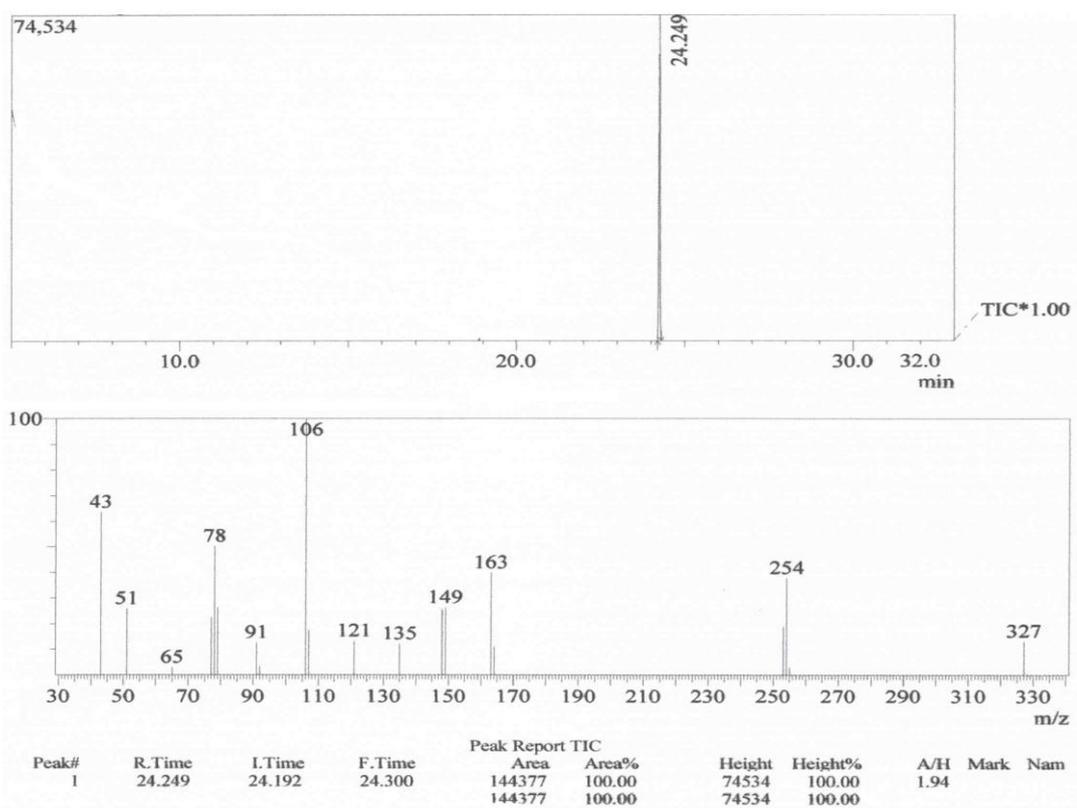
Espectro 12. Espectro de RMN ^1H de 2-(2,5-Dimetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6j**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



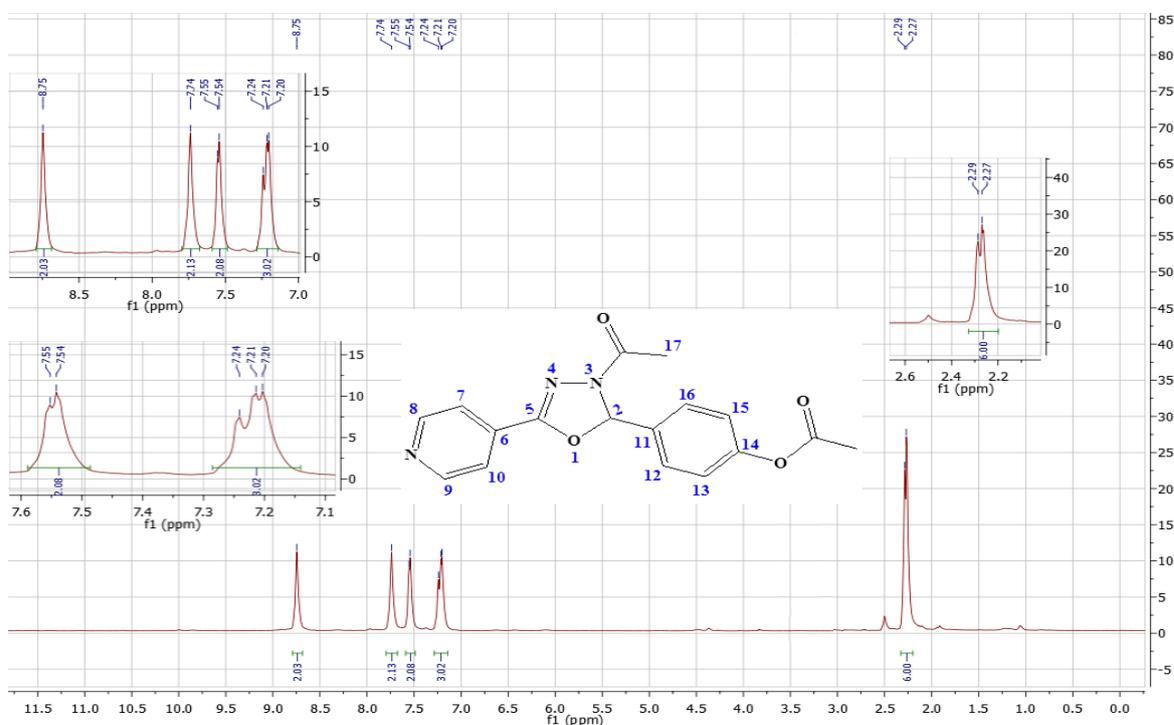
Espectro 13. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(2,5-Dimetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6j**) (DMSO- d_6 , 50 MHz).



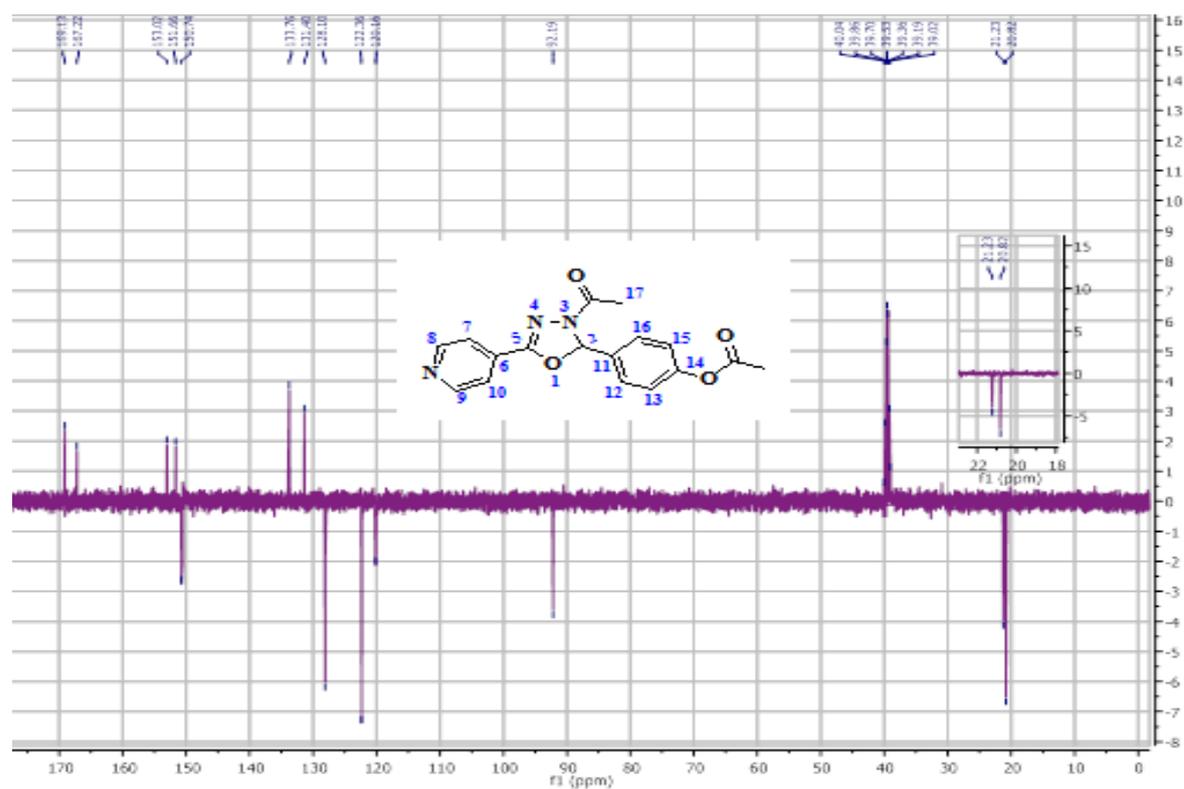
Espectro 14. Espectro de IV de 2-(2,5-Dimetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6j**) (KBr).



Espectro 15. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(2,5-Dimetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6j**).



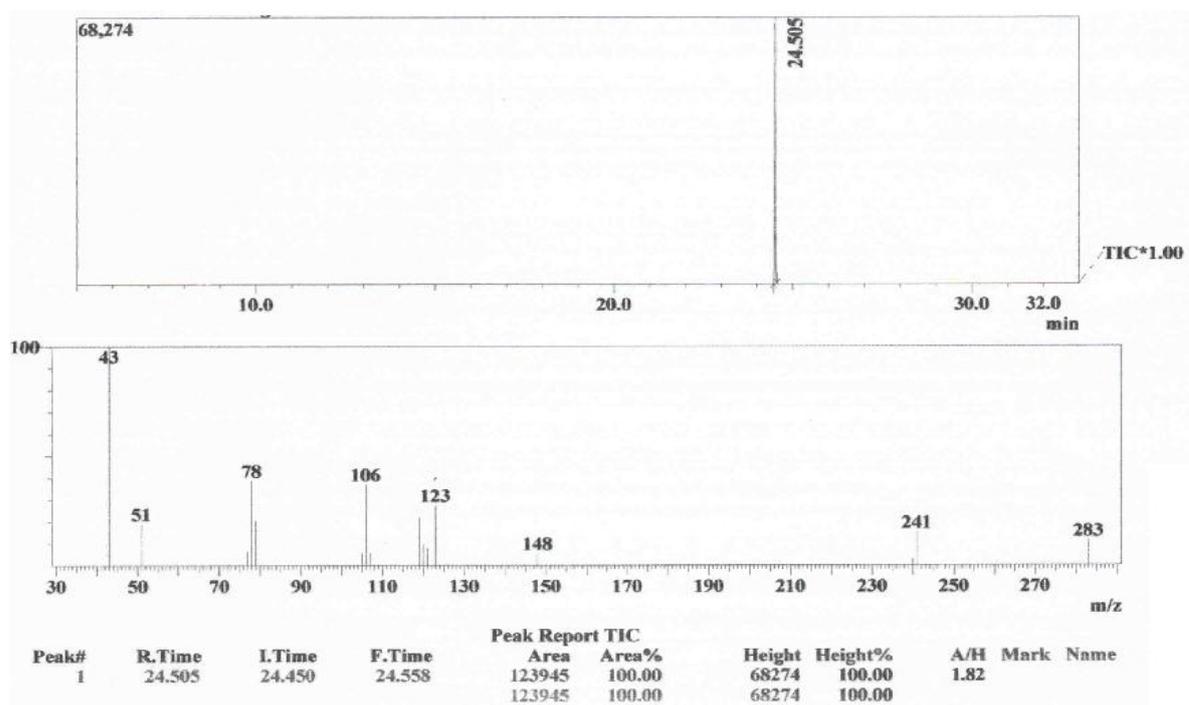
Espectro 16. Espectro de RMN ^1H de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6l**) ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz).



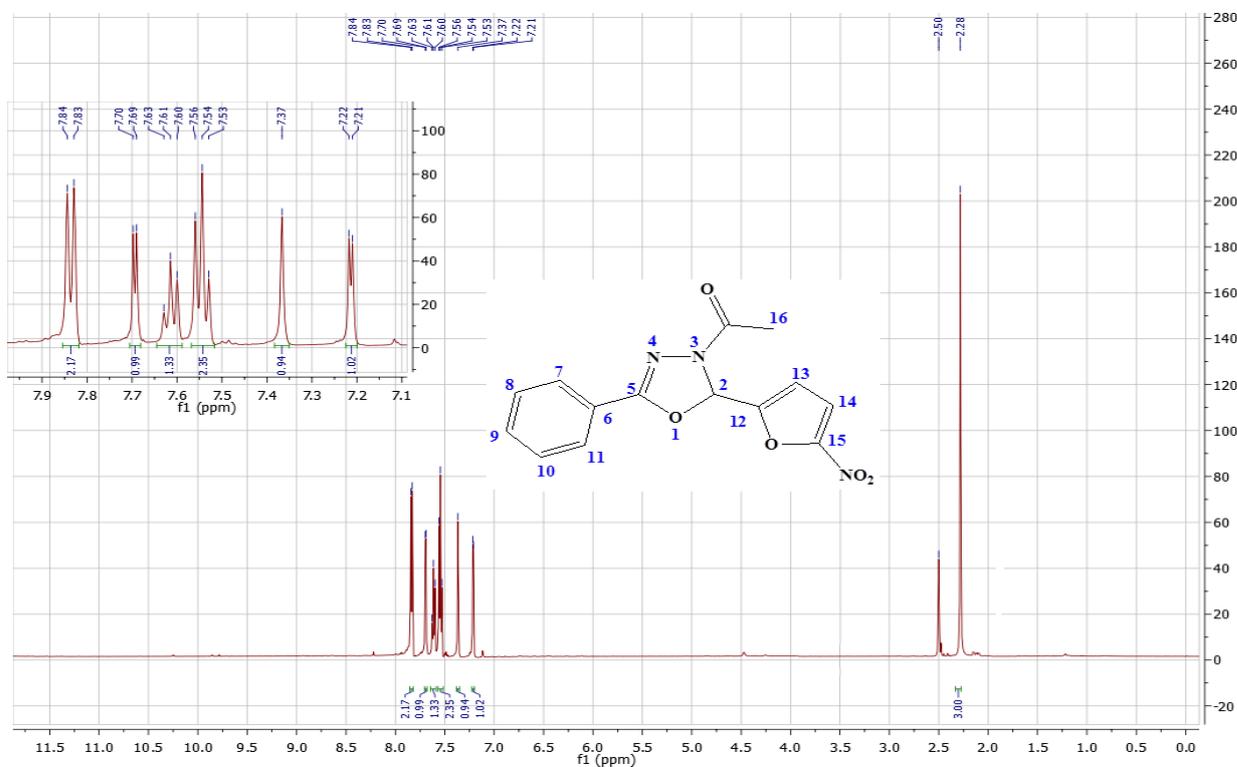
Espectro 17. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6l**) ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz).



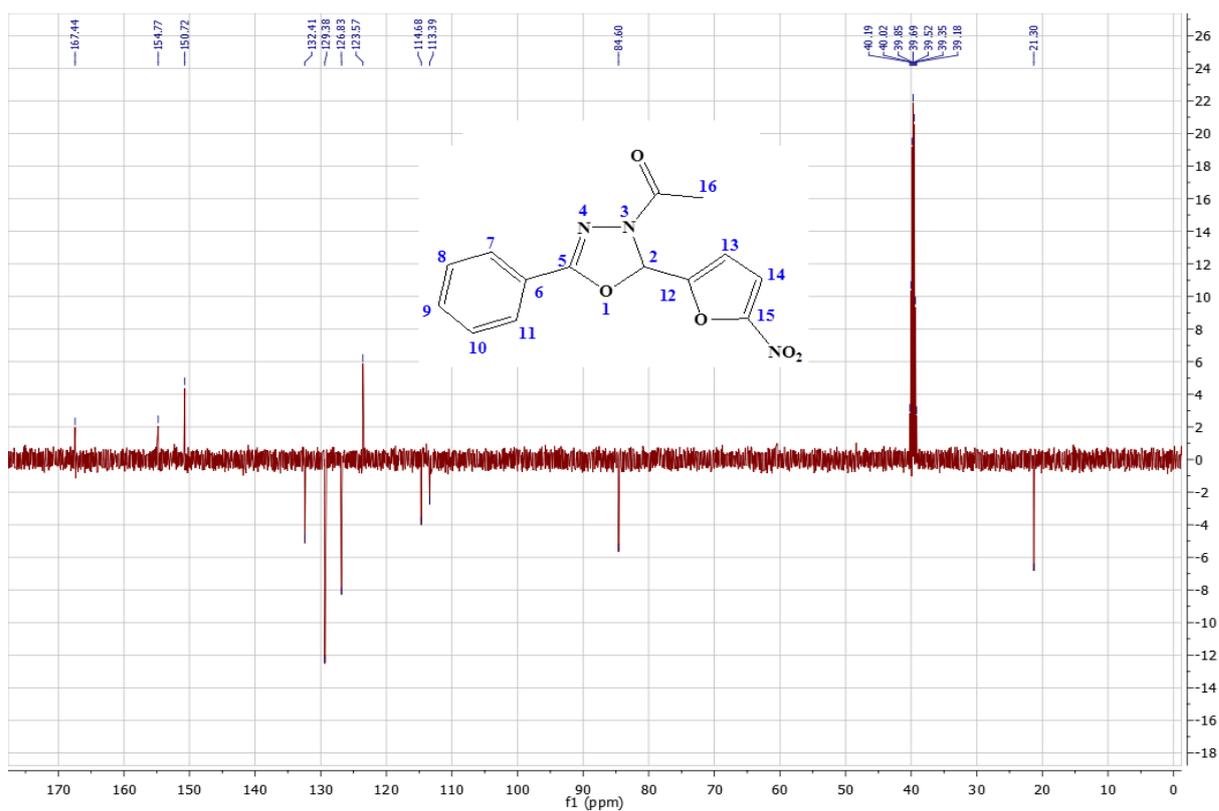
Espectro 18. Espectro de IV de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6l**) (KBr).



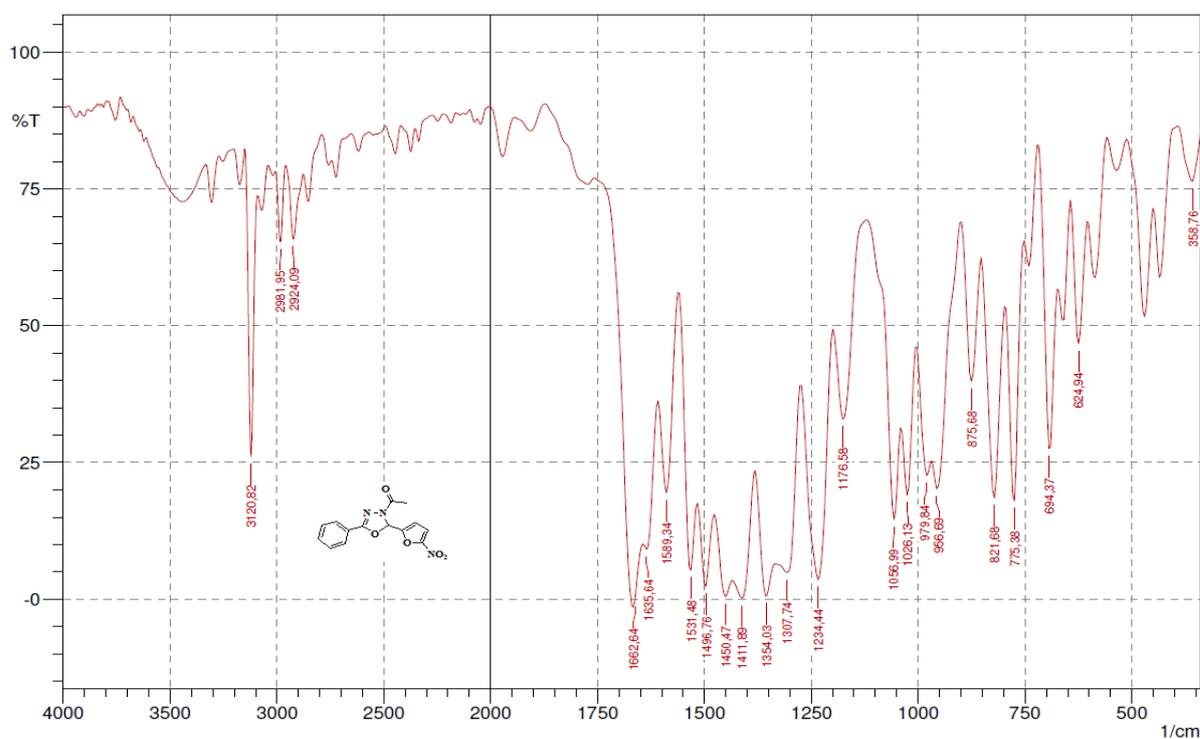
Espectro 19. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**6I**).



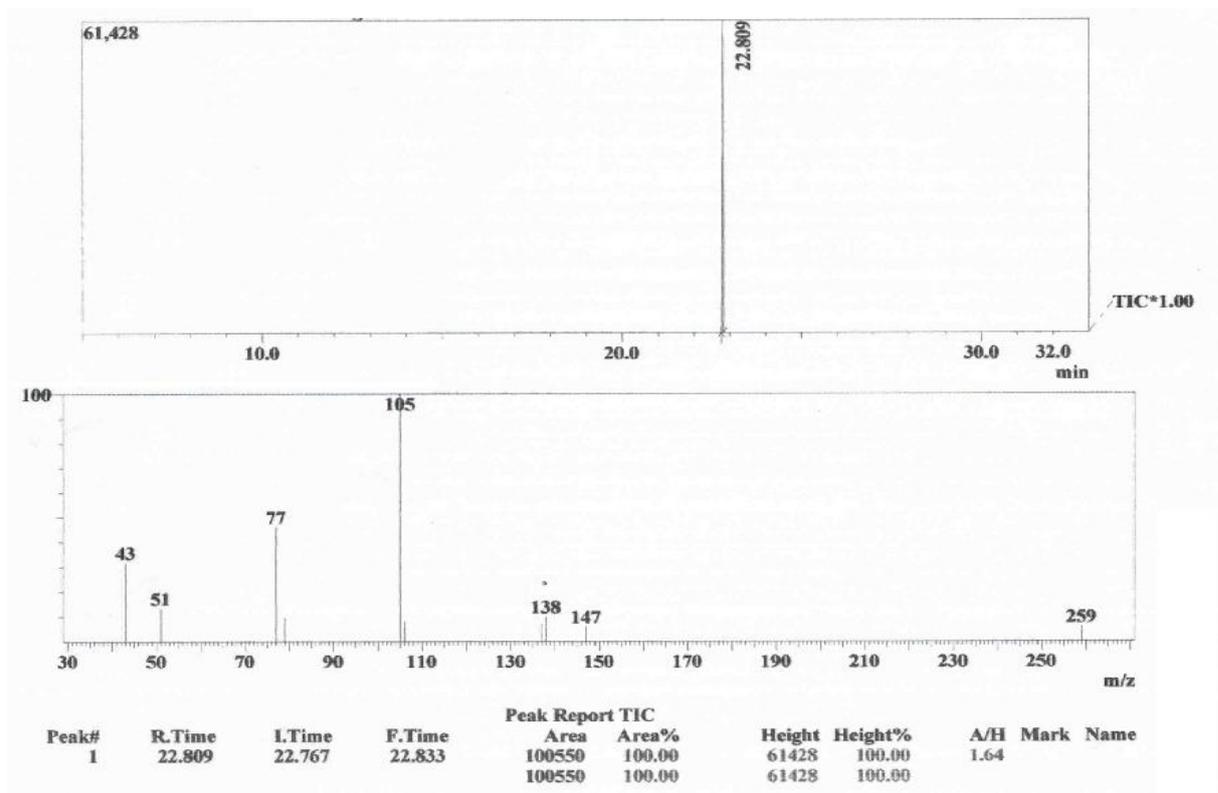
Espectro 20. Espectro de RMN ^1H de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7a**) ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz).



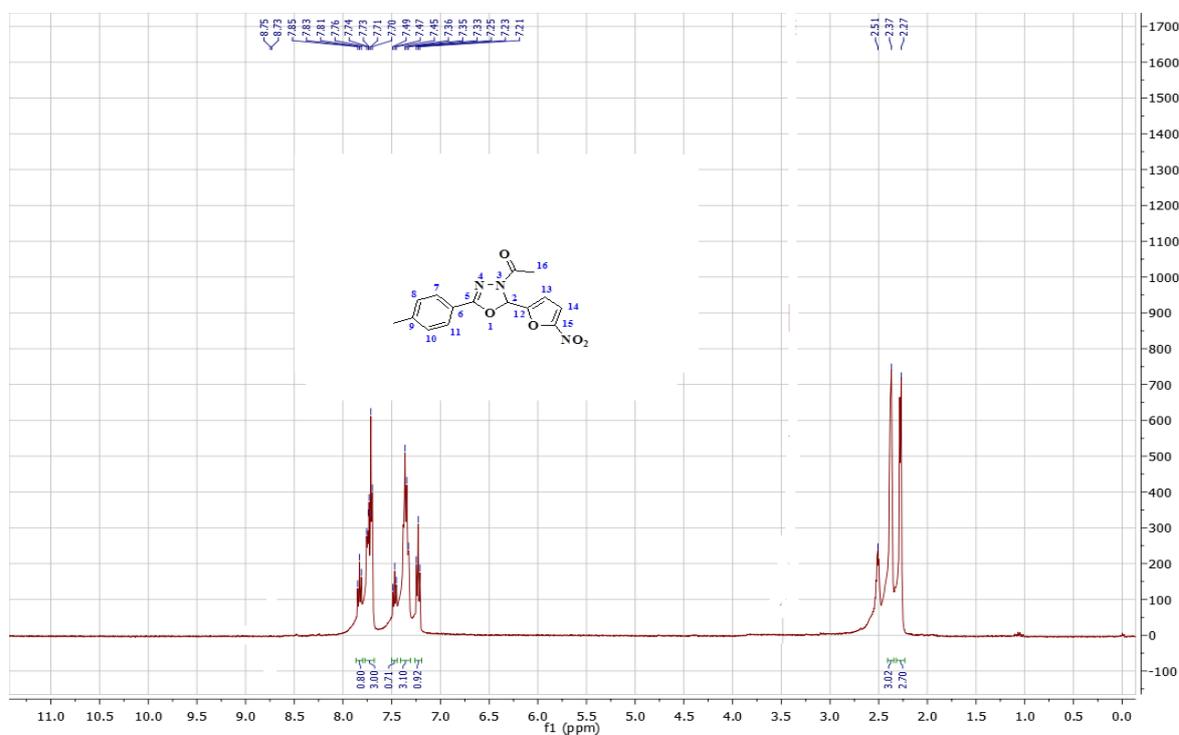
Espectro 21. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7a**) (DMSO- d_6 , 50 MHz).



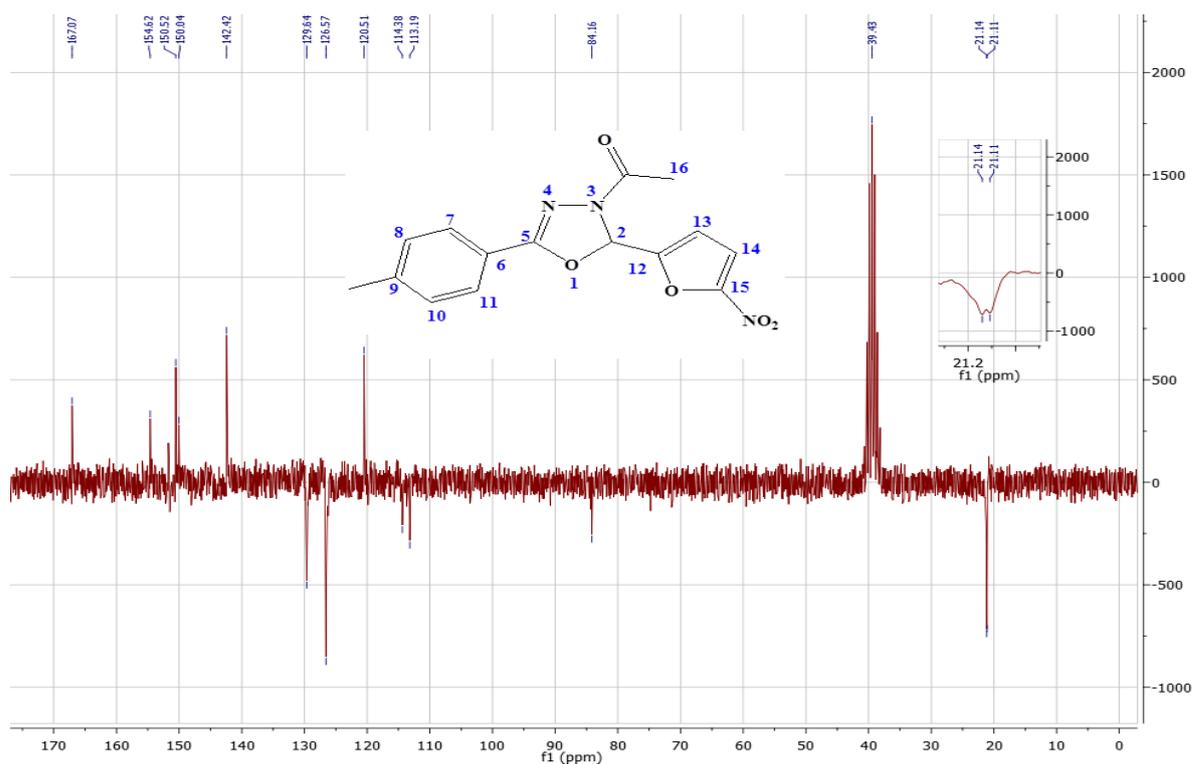
Espectro 22. Espectro de IV de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7a**) (KBr).



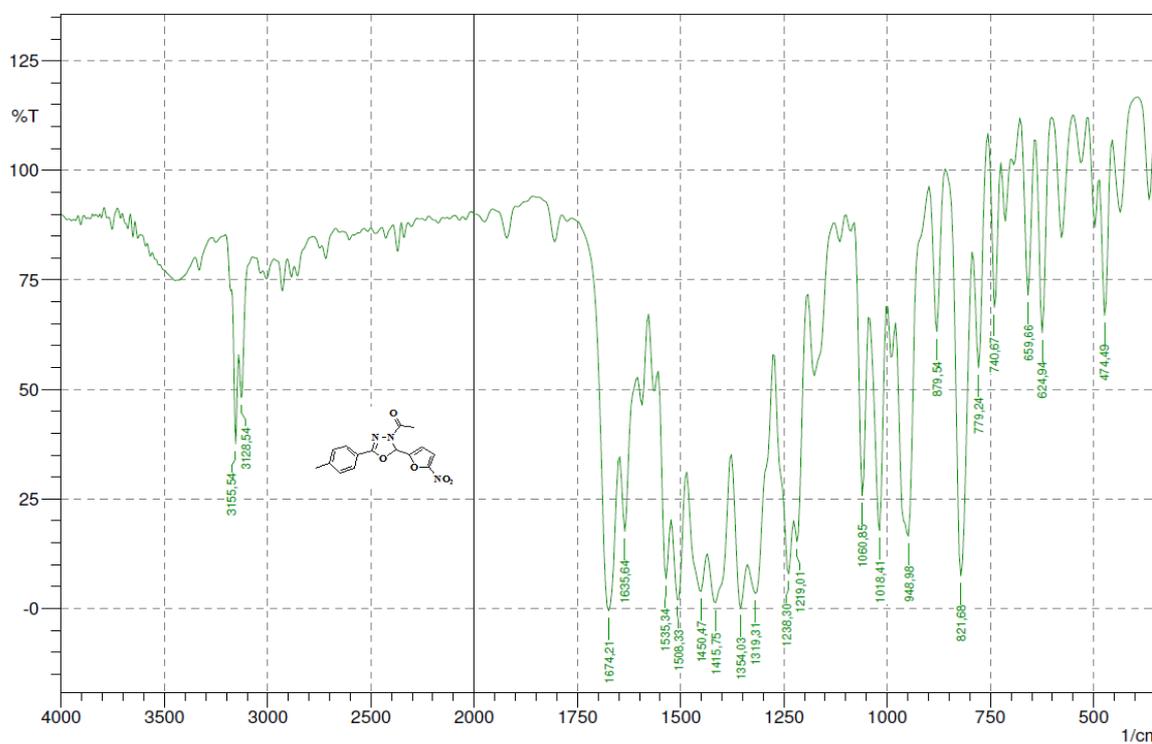
Espectro 23. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-fenil-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol (**7a**).



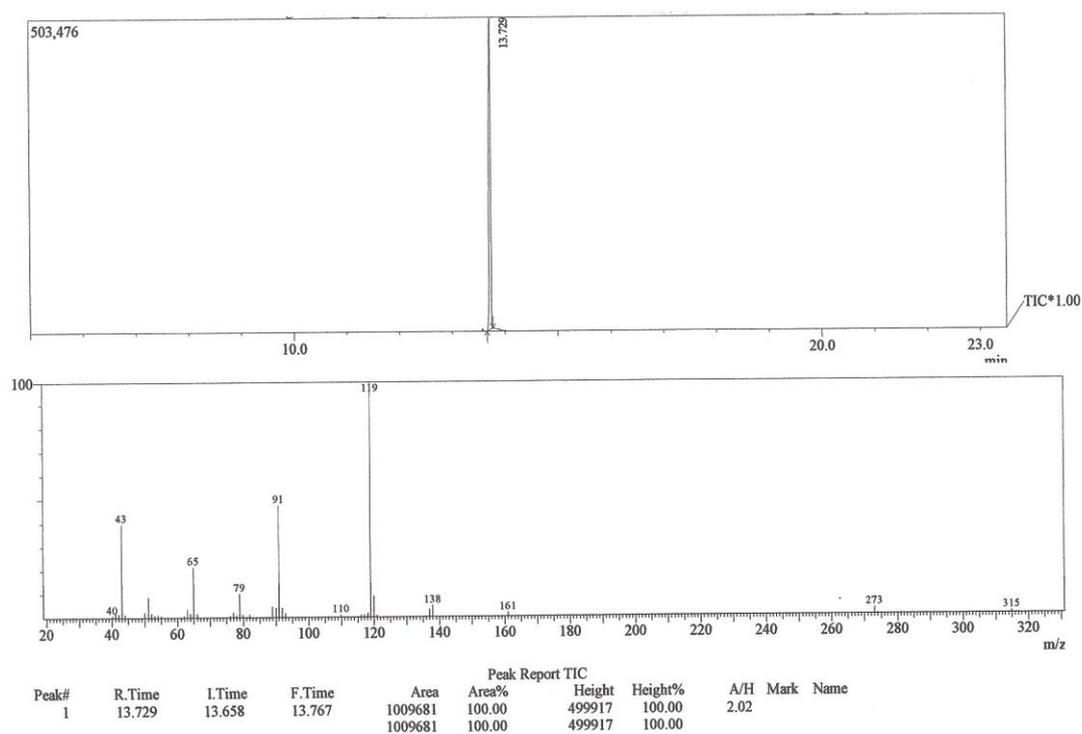
Espectro 24. Espectro de RMN ¹H de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol (**7b**) (DMSO-*d*₆, 500 MHz).



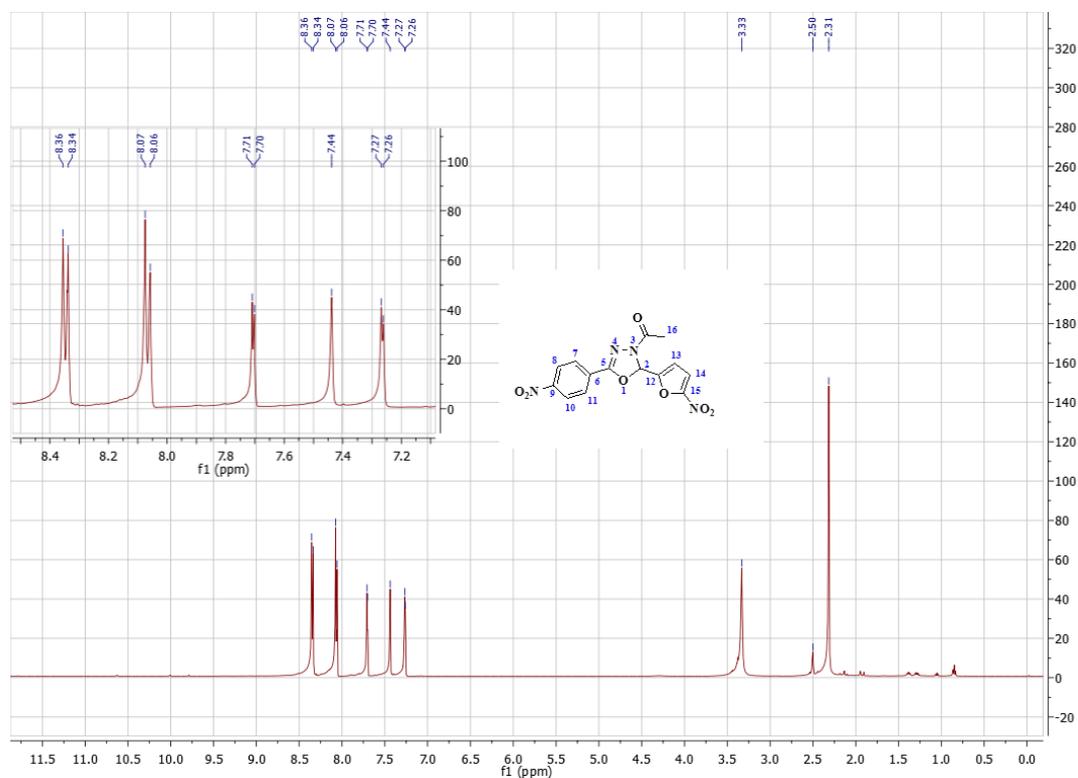
Espectro 25. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7b**) (DMSO- d_6 , 125 MHz).



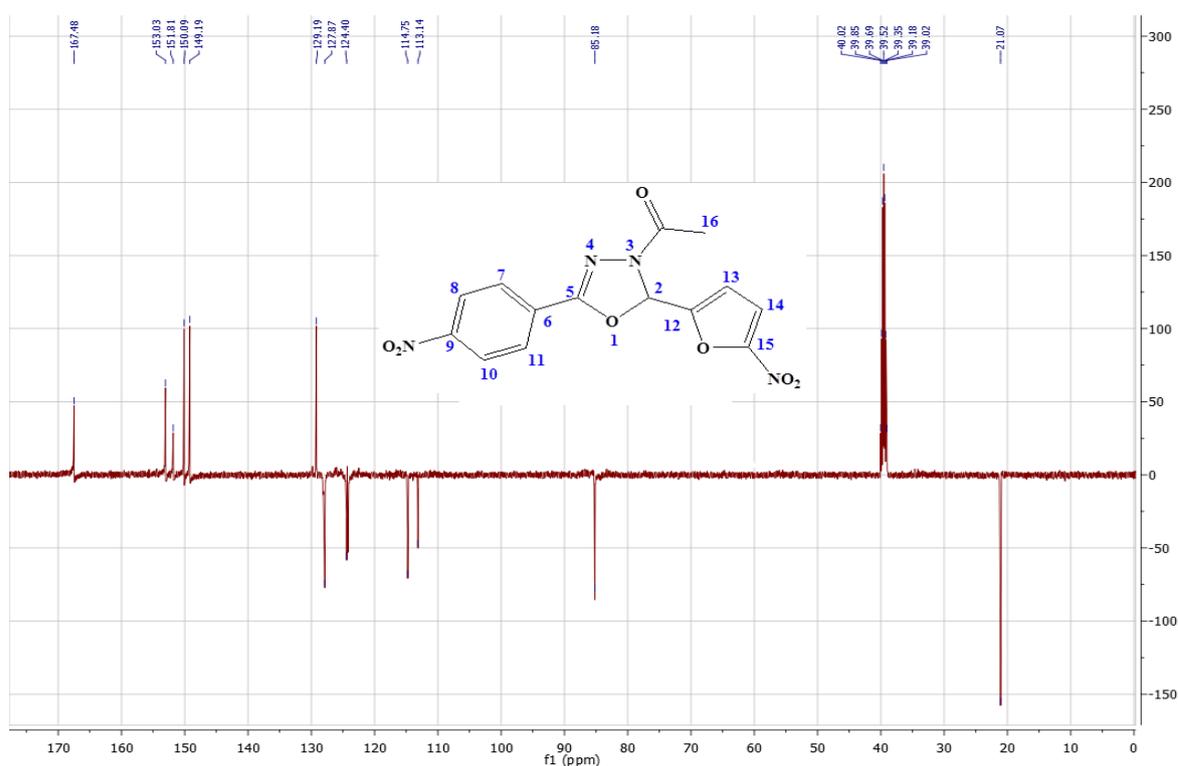
Espectro 26. Espectro de IV de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7b**) (KBr).



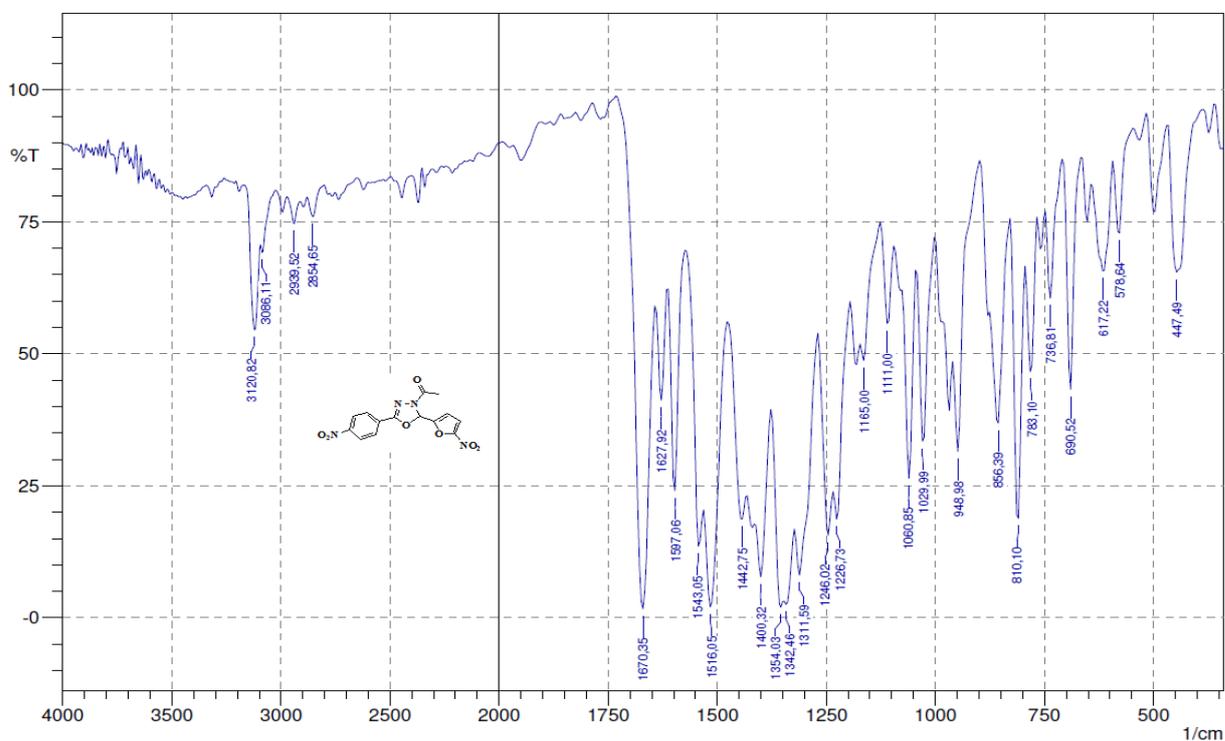
Espectro 27. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7b**).



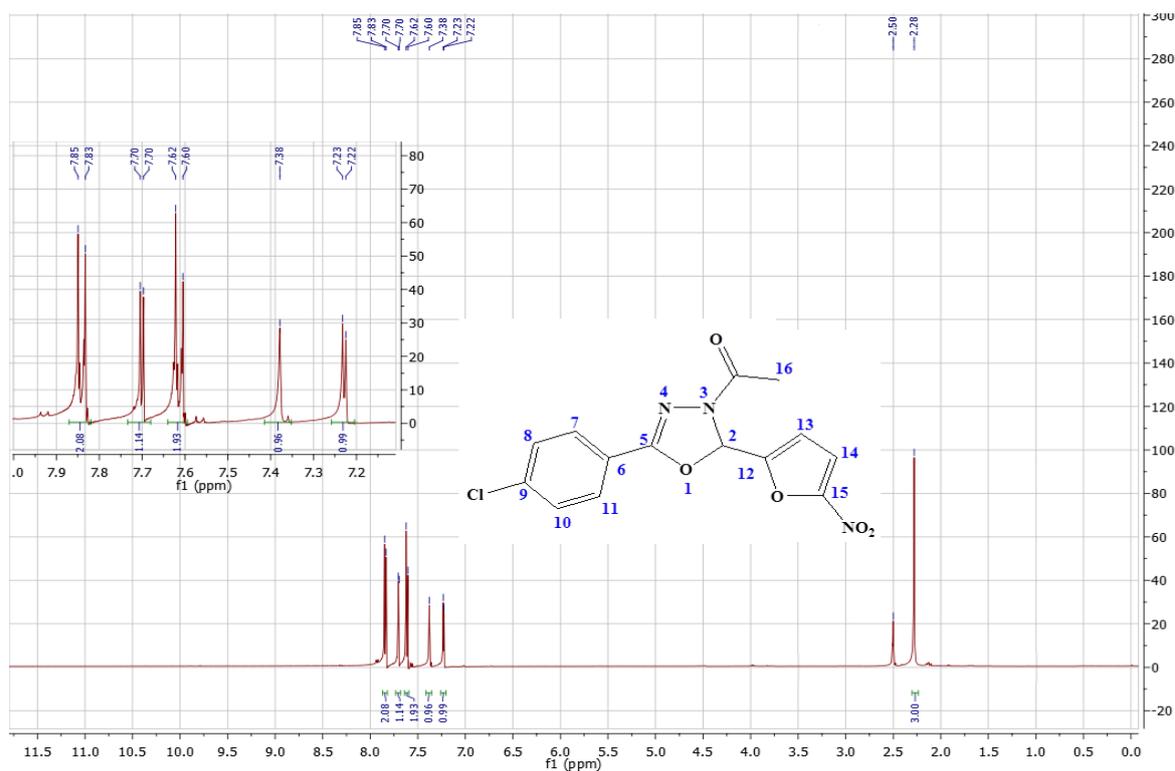
Espectro 28. Espectro de RMN ^1H de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7c**) ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz).



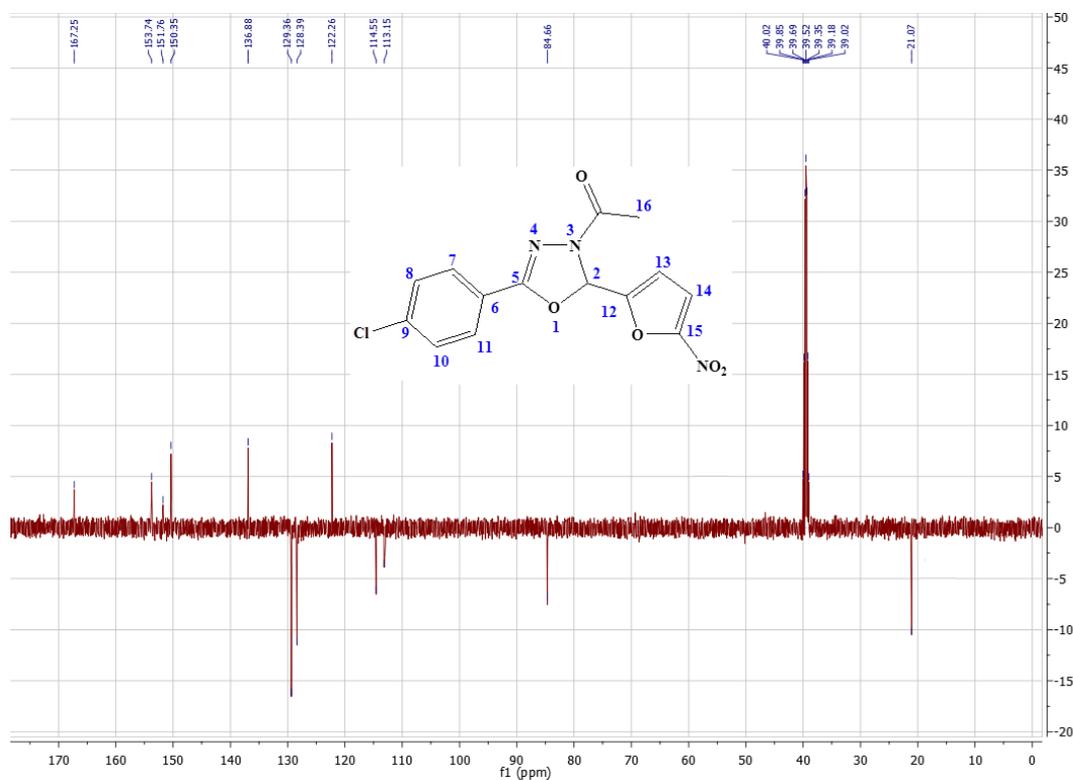
Espectro 29. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7c**) ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz).



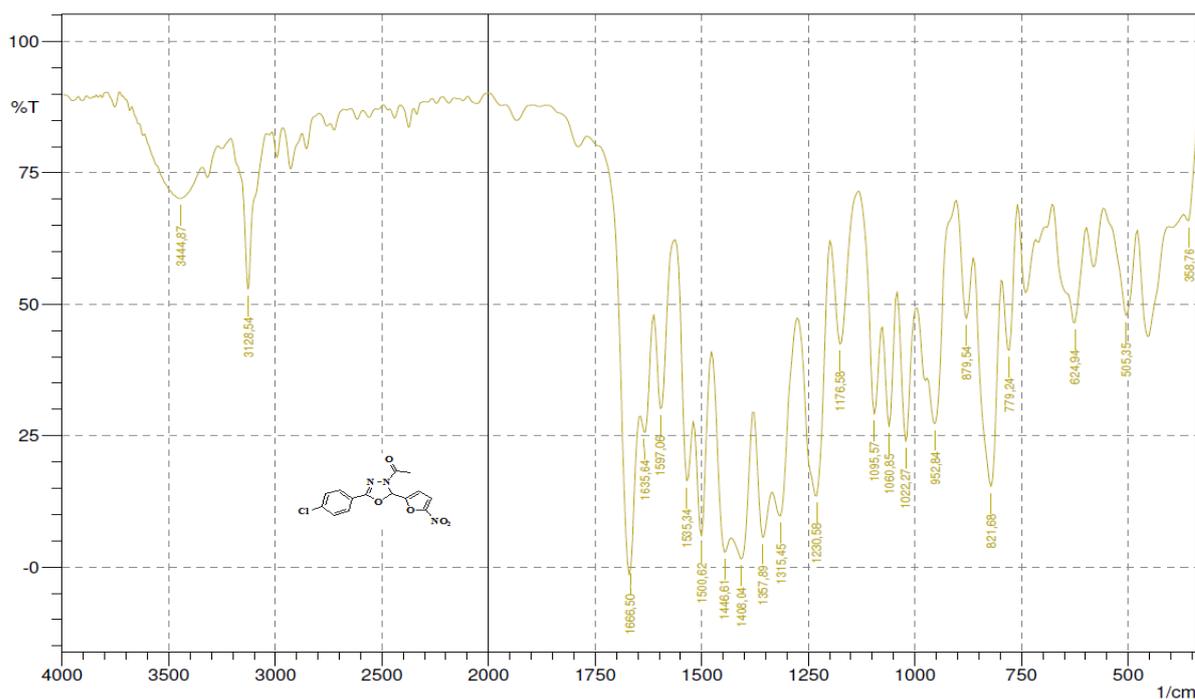
Espectro 30. Espectro de IV de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7c**) (KBr).



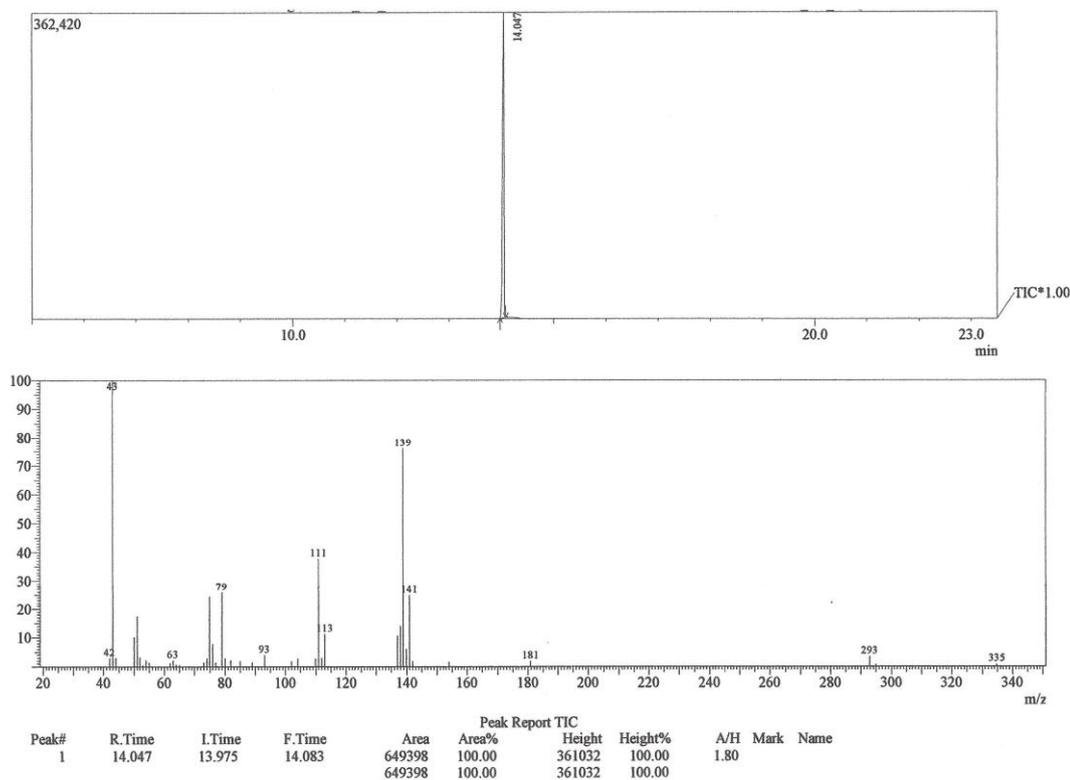
Espectro 31. Espectro de RMN ^1H de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7d**) (DMSO- d_6 , 500 MHz).



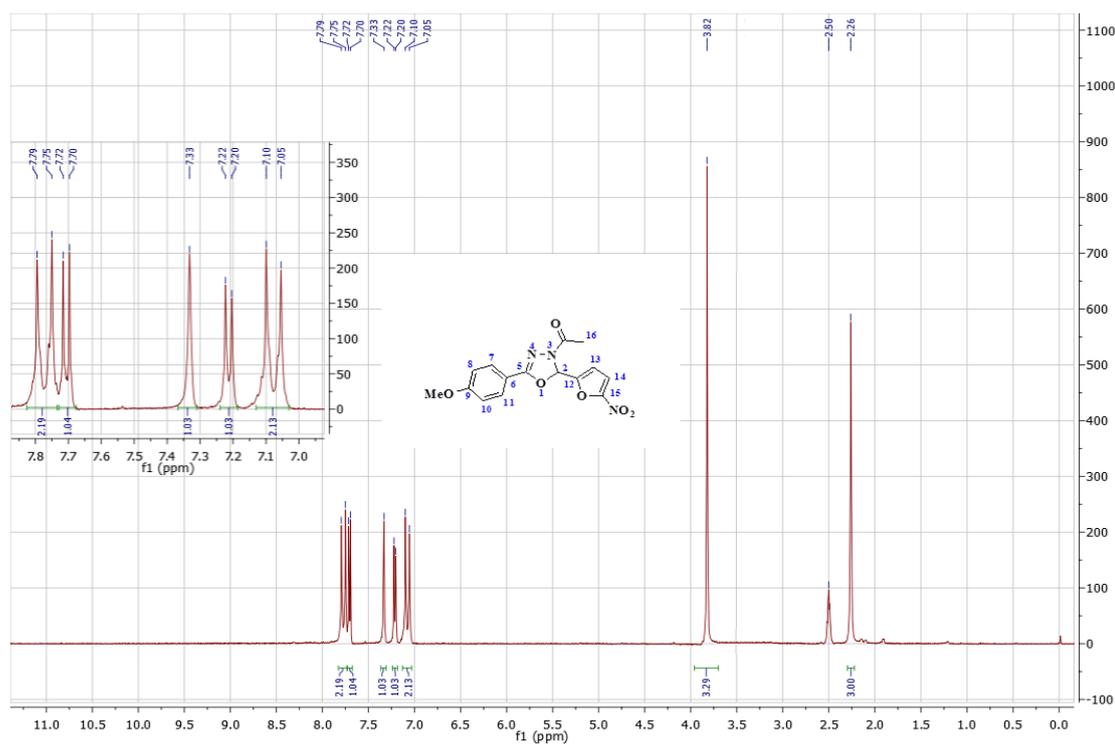
Espectro 32. Espectro de RMN ^{13}C de 2-(5-Nitrofurânil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7d**) (DMSO- d_6 , 125 MHz).



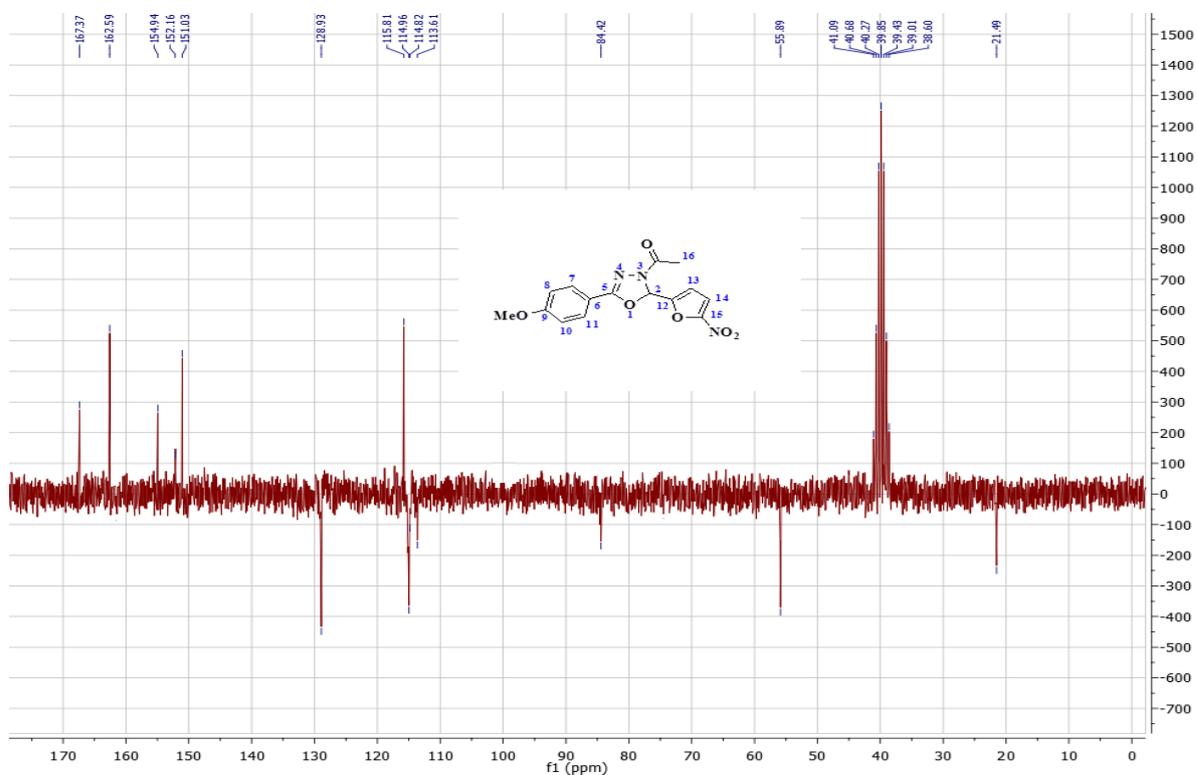
Espectro 33. Espectro de IV de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7d**) (KBr).



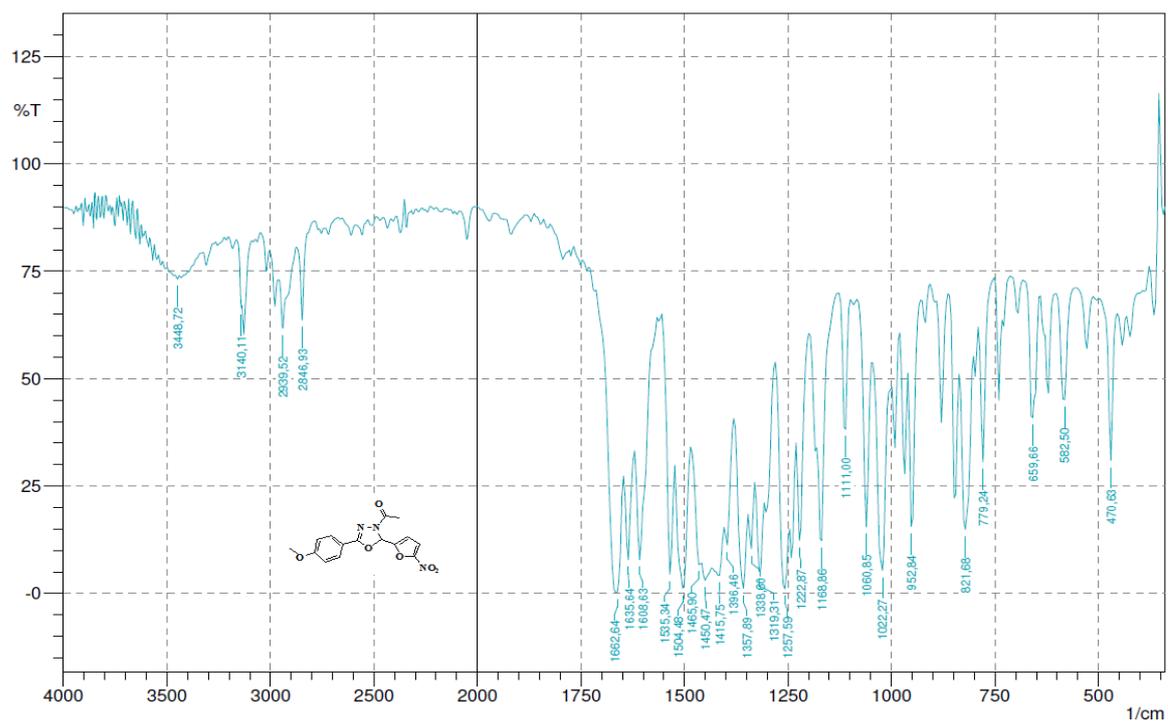
Espectro 34. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7d**).



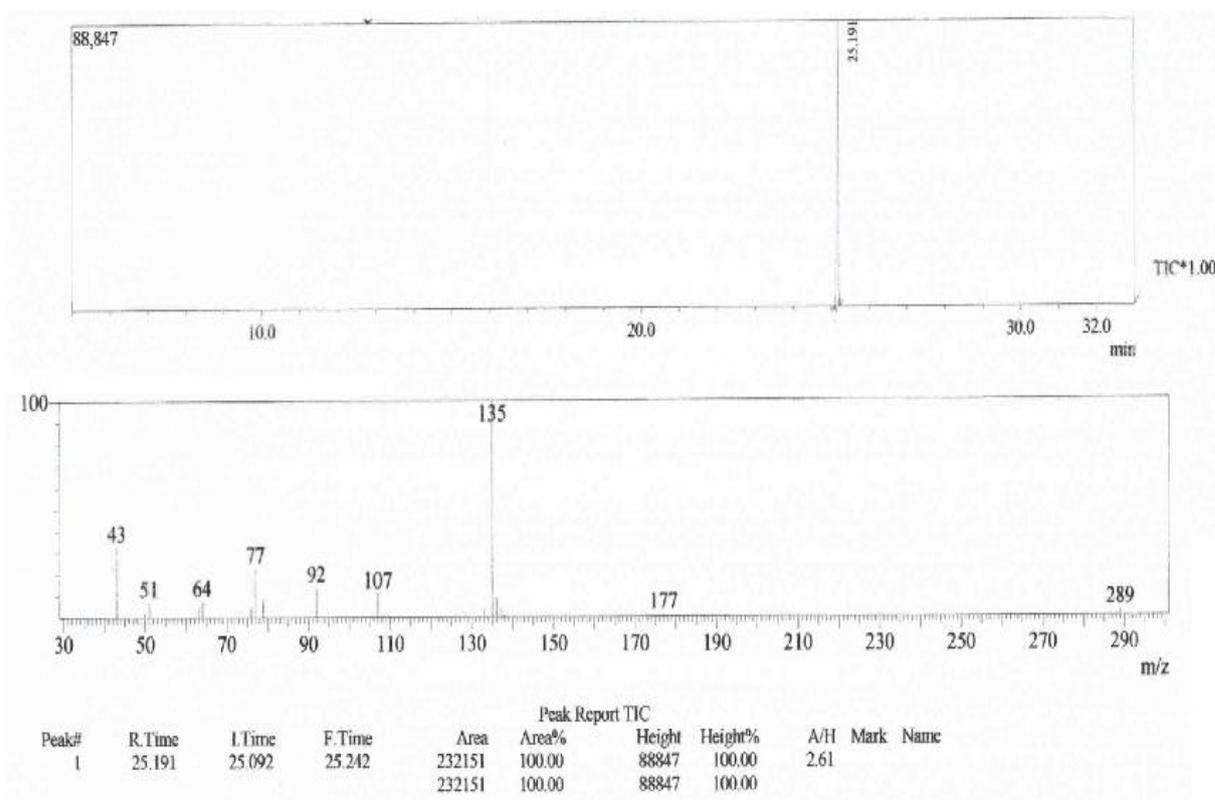
Espectro 35. Espectro de RMN ^1H de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7e**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



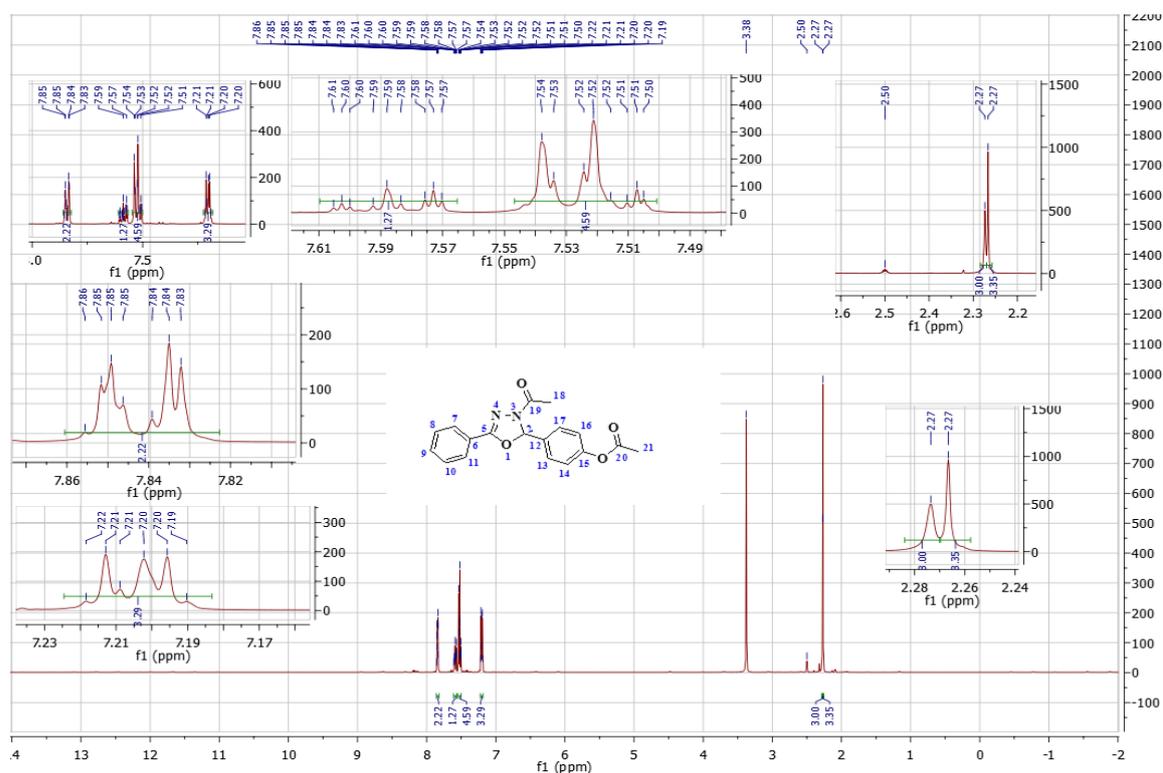
Espectro 36. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**7e**) (DMSO- d_6 , 50 MHz).



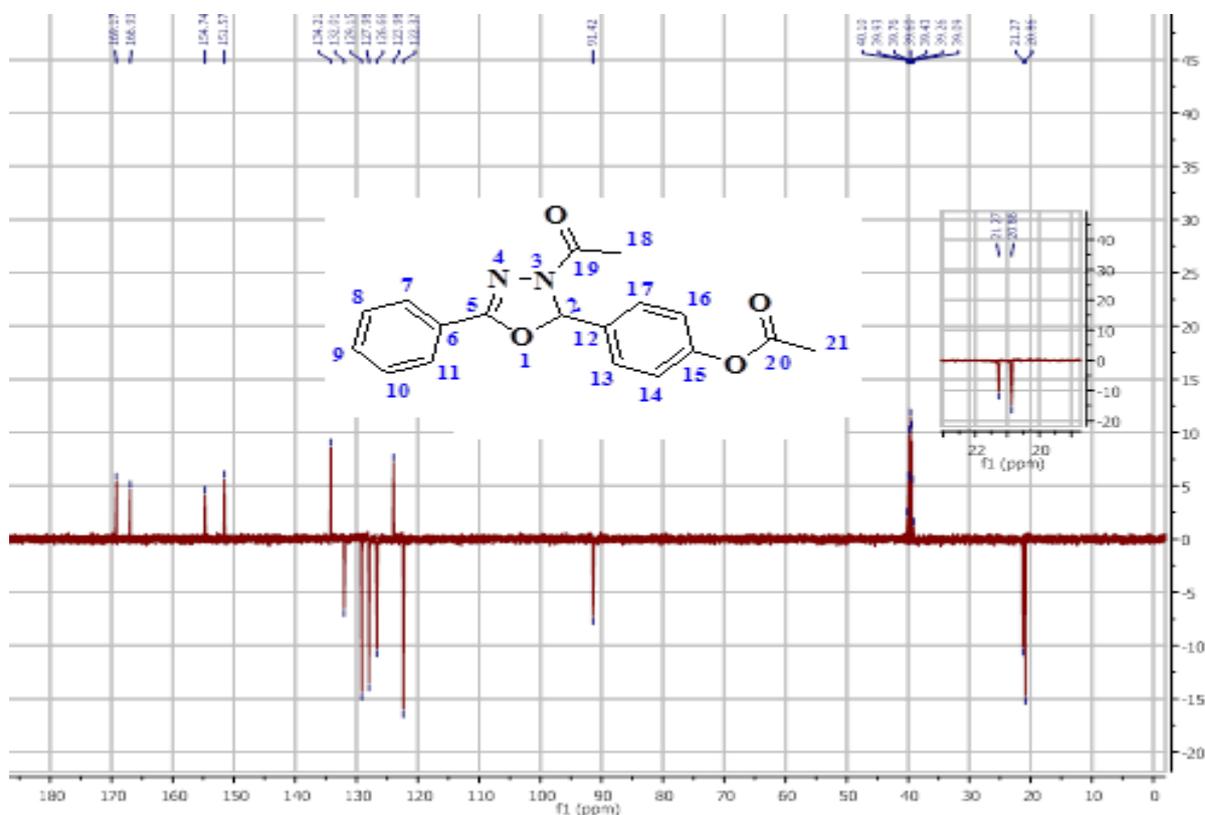
Espectro 37. Espectro de IV de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol (**7e**) (KBr).



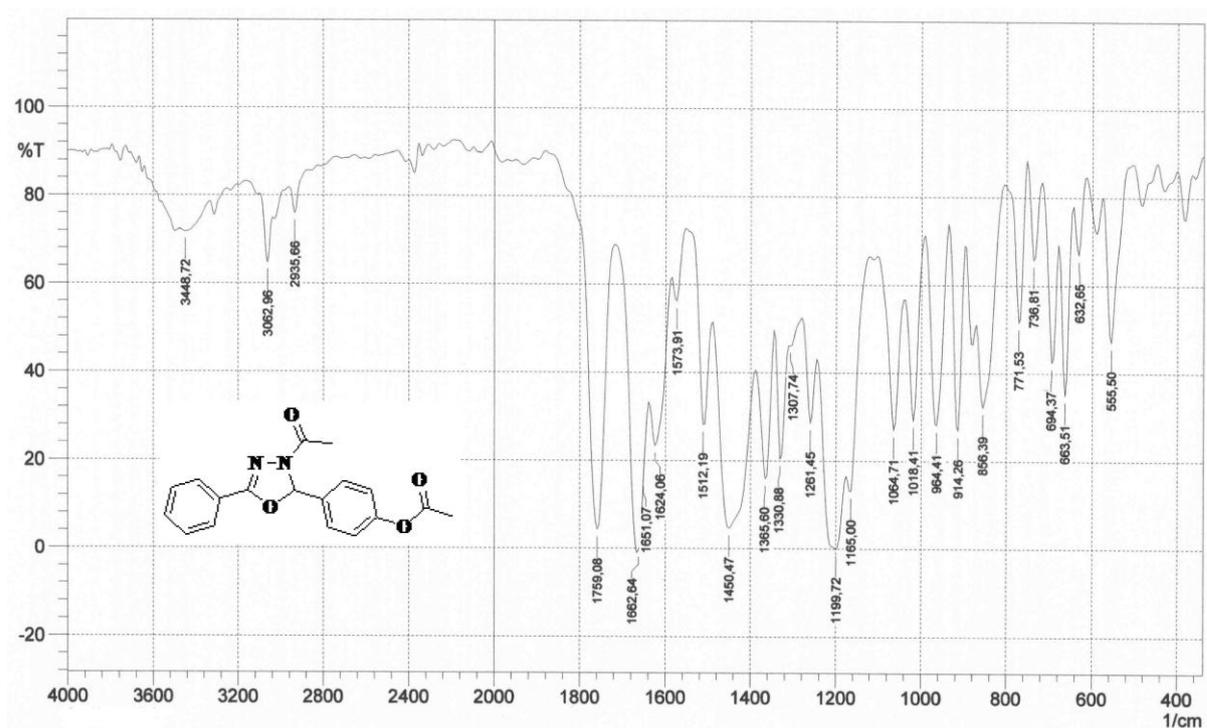
Espectro 38. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(5-Nitrofuranyl)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol (**7e**).



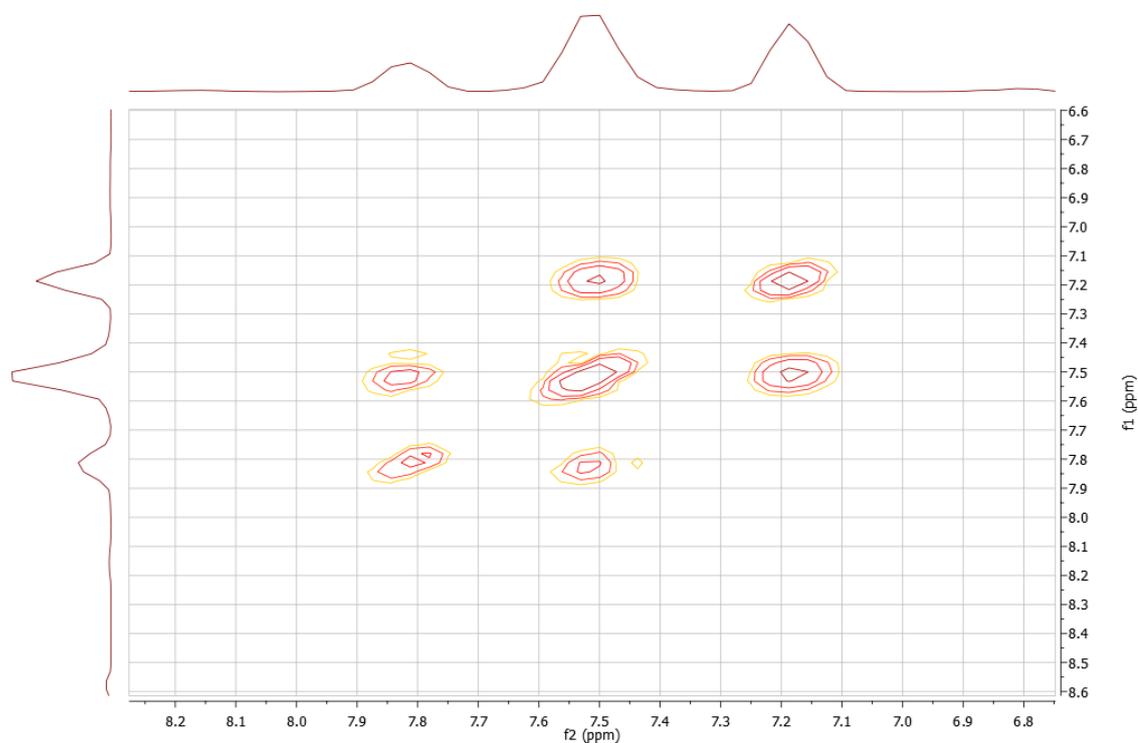
Espectro 39. Espectro de RMN ^1H de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8a**) ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz).



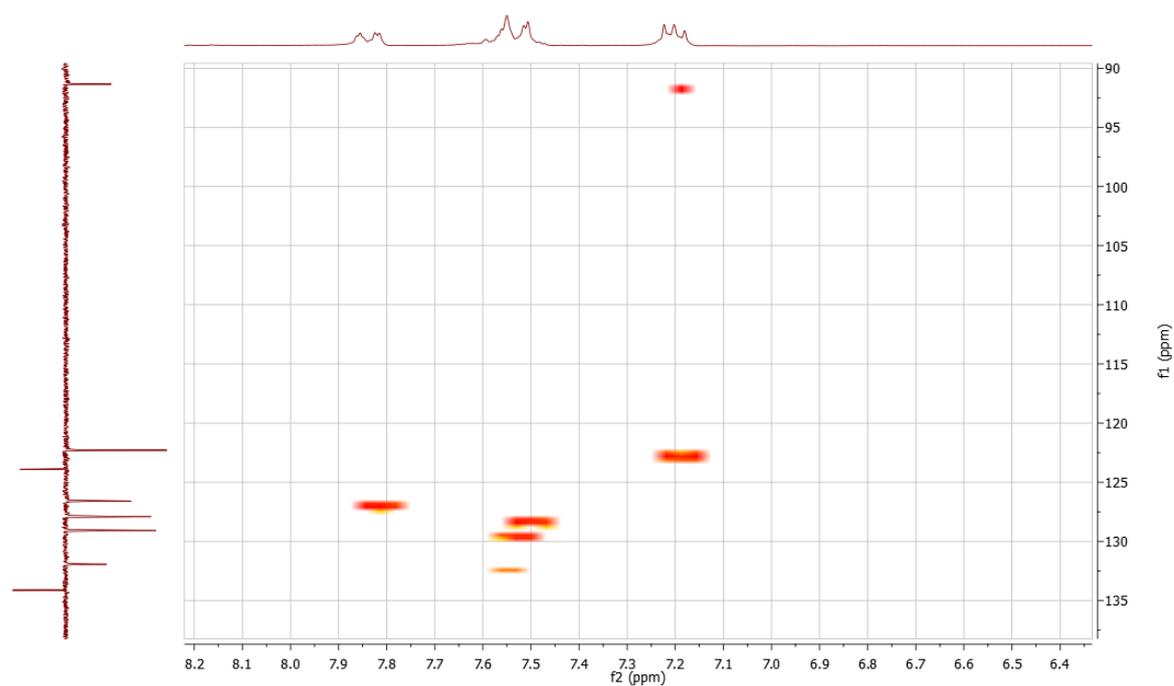
Espectro 40. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8a**) ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz).



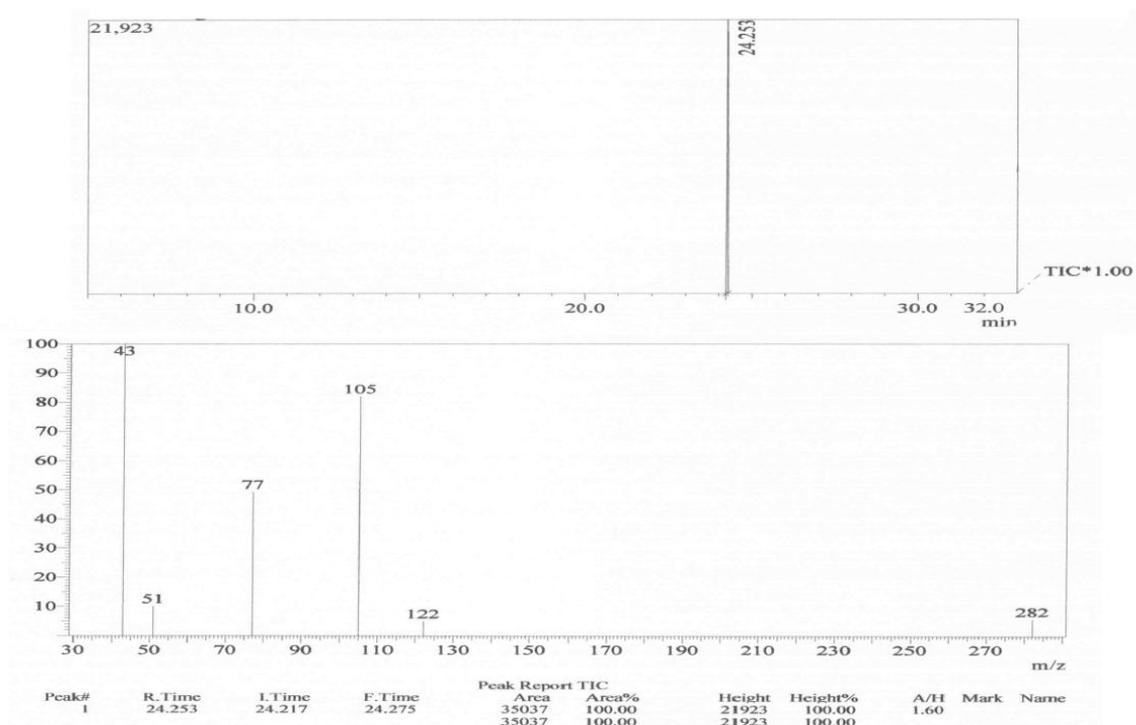
Espectro 41. Espectro de IV de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8a**) (KBr).



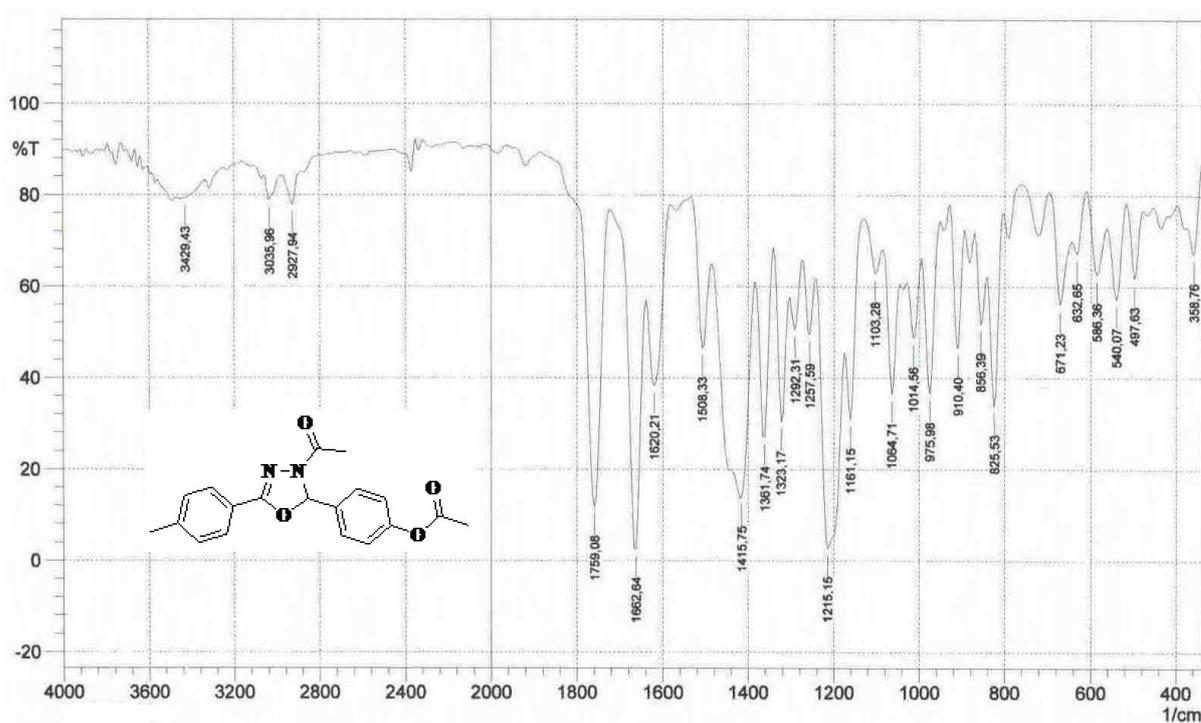
Espectro 42. Espectro de correlação heteronuclear (COSY) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8a**).



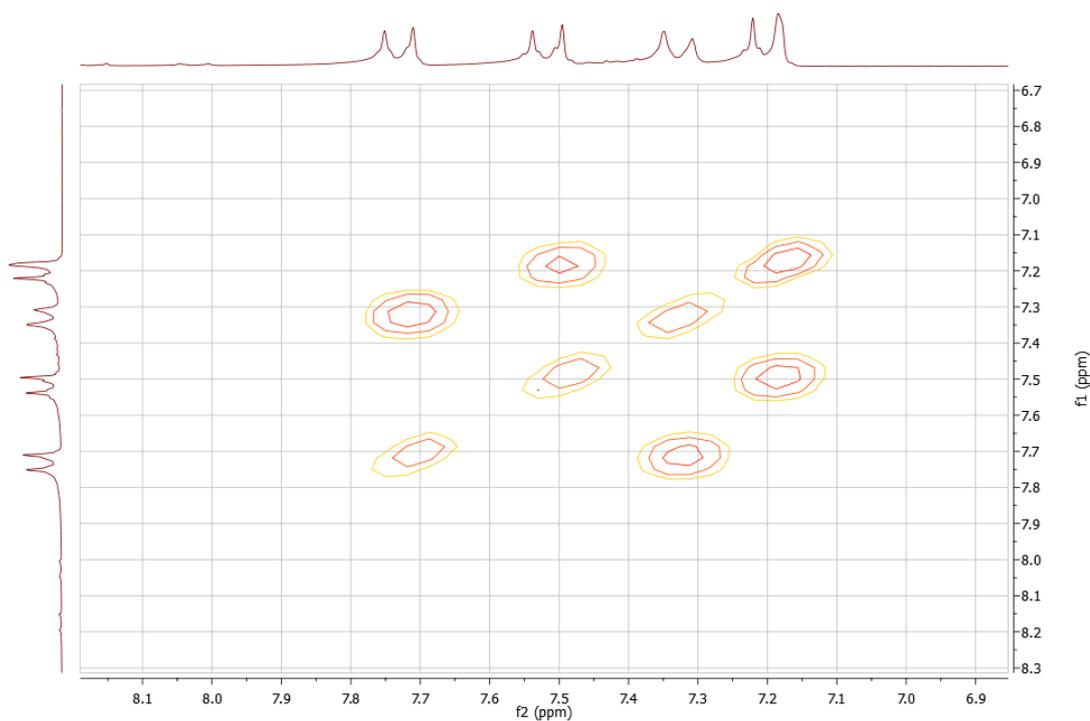
Espectro 43. Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8a**) na região de aromático.



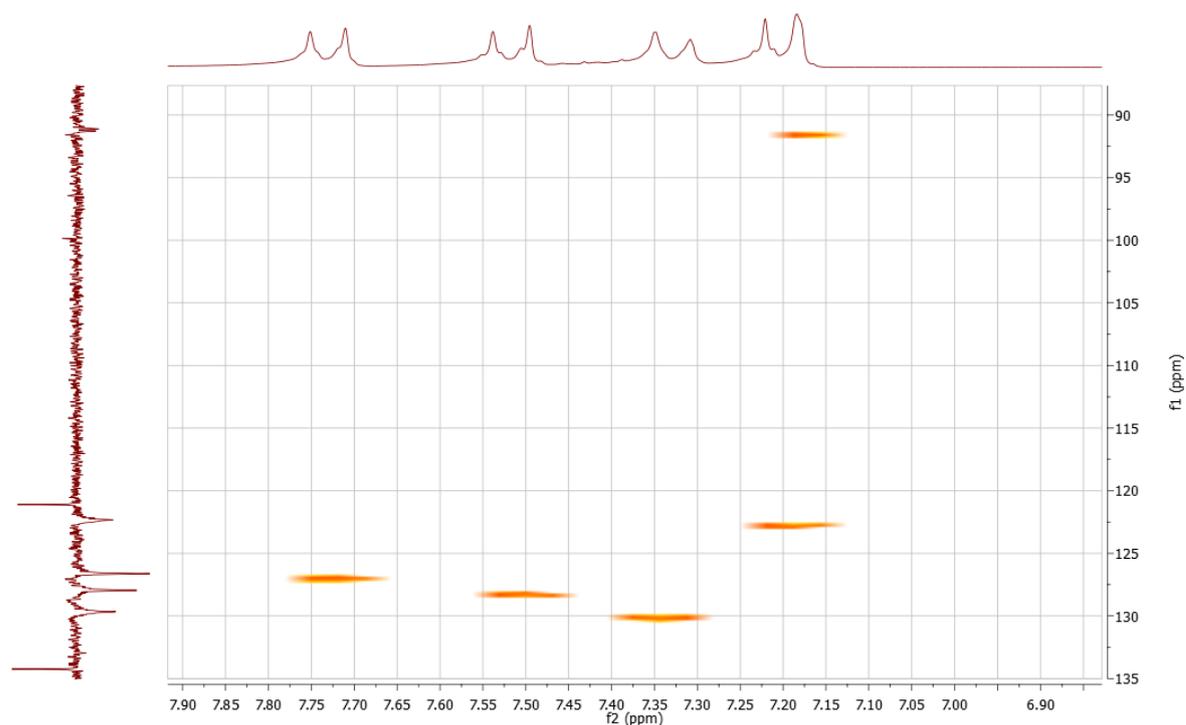
Espectro 44. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-fenil-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8a**).



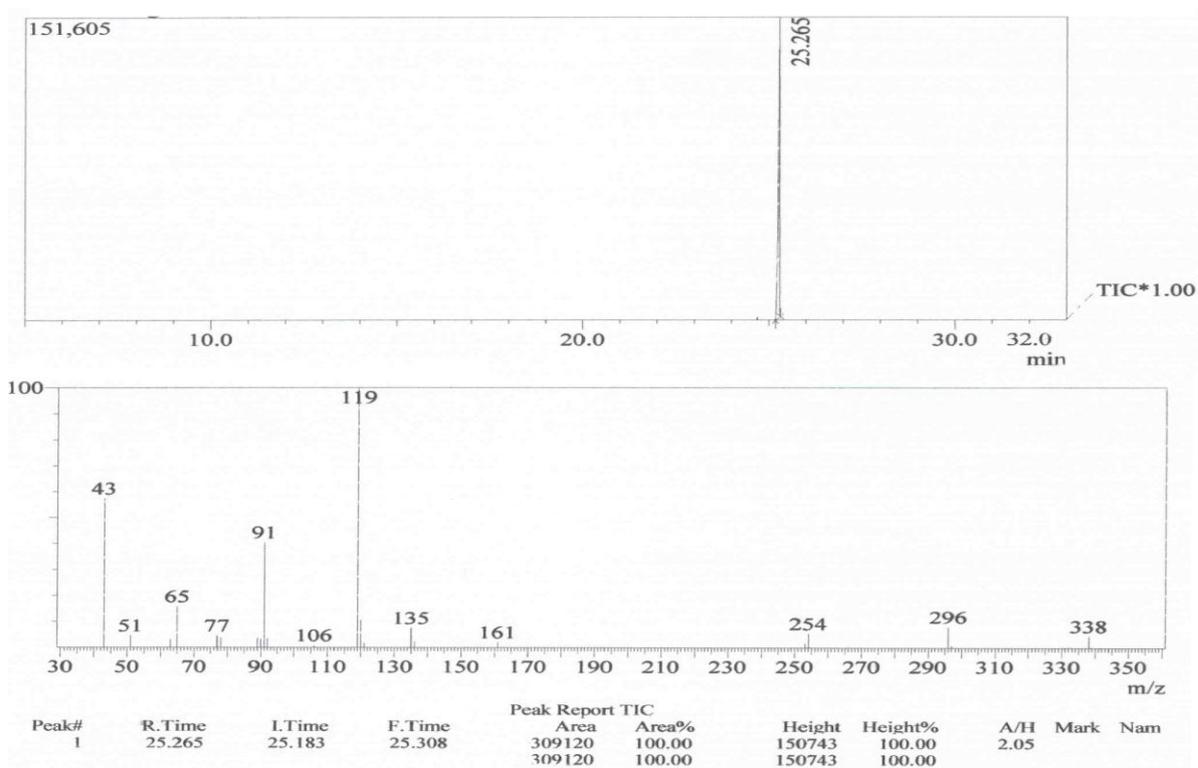
Espectro 47. Espectro de IV de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8b**) (KBr).



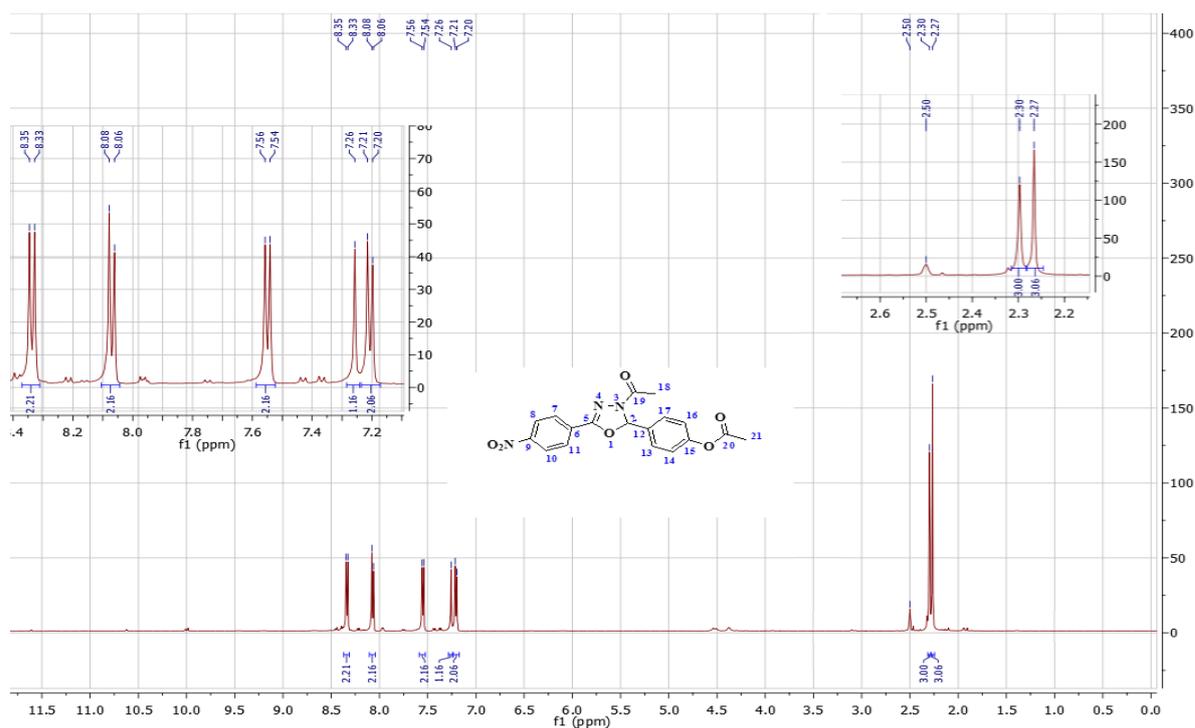
Espectro 48. Espectro de correlação heteronuclear (COSY) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8b**).



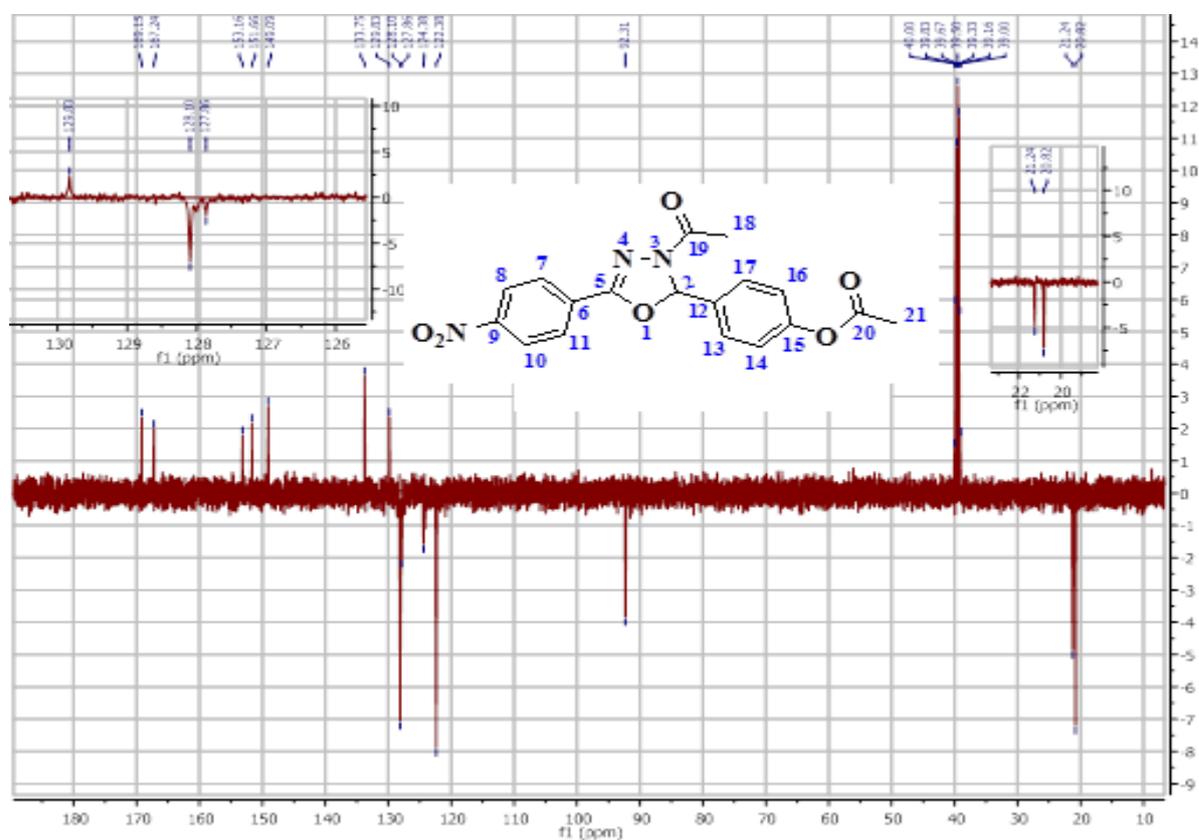
Espectro 49. Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8b**) na região de aromático.

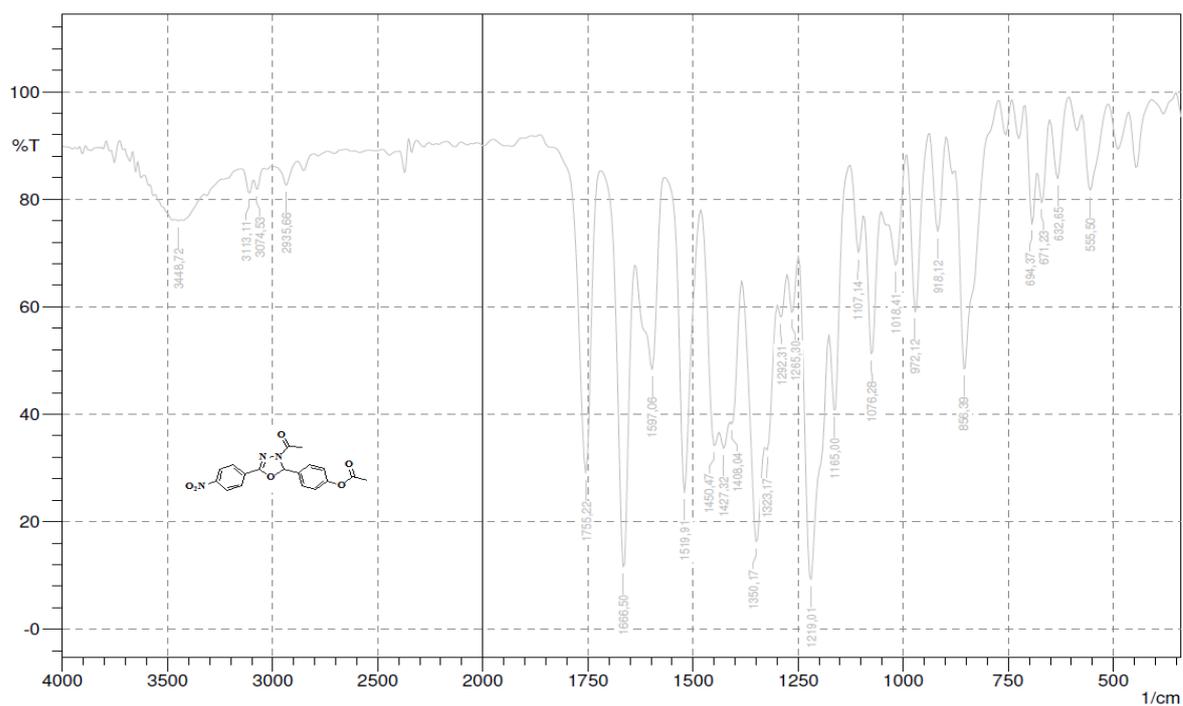


Espectro 50. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8b**).

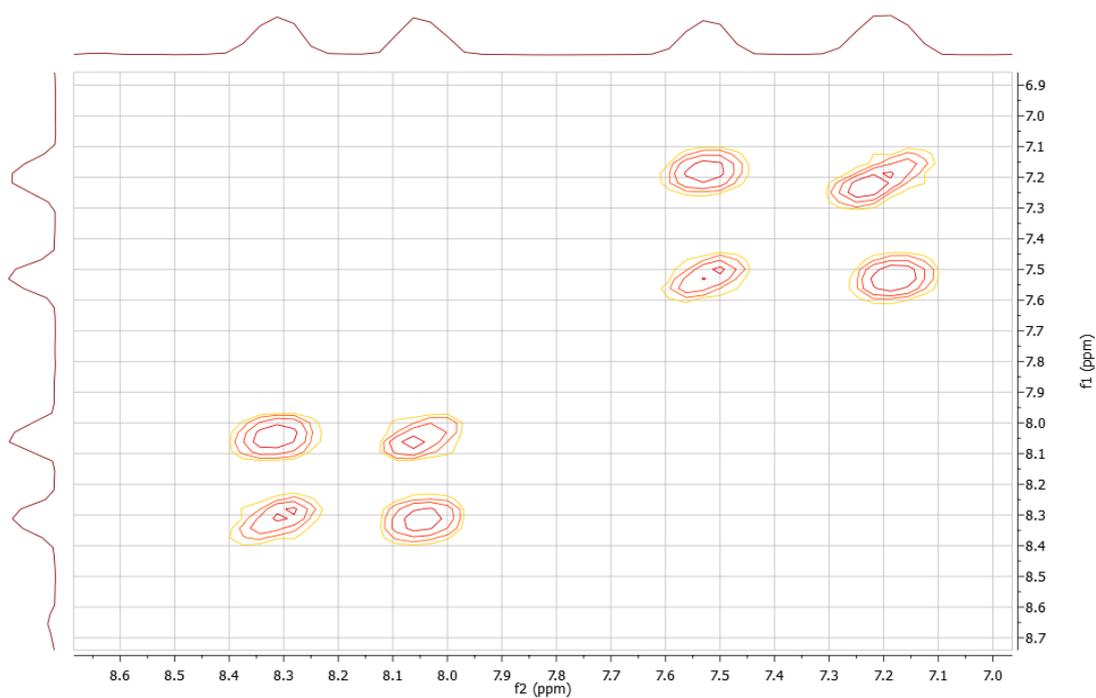


Espectro 51. Espectro de RMN ^1H de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8c**) ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz).

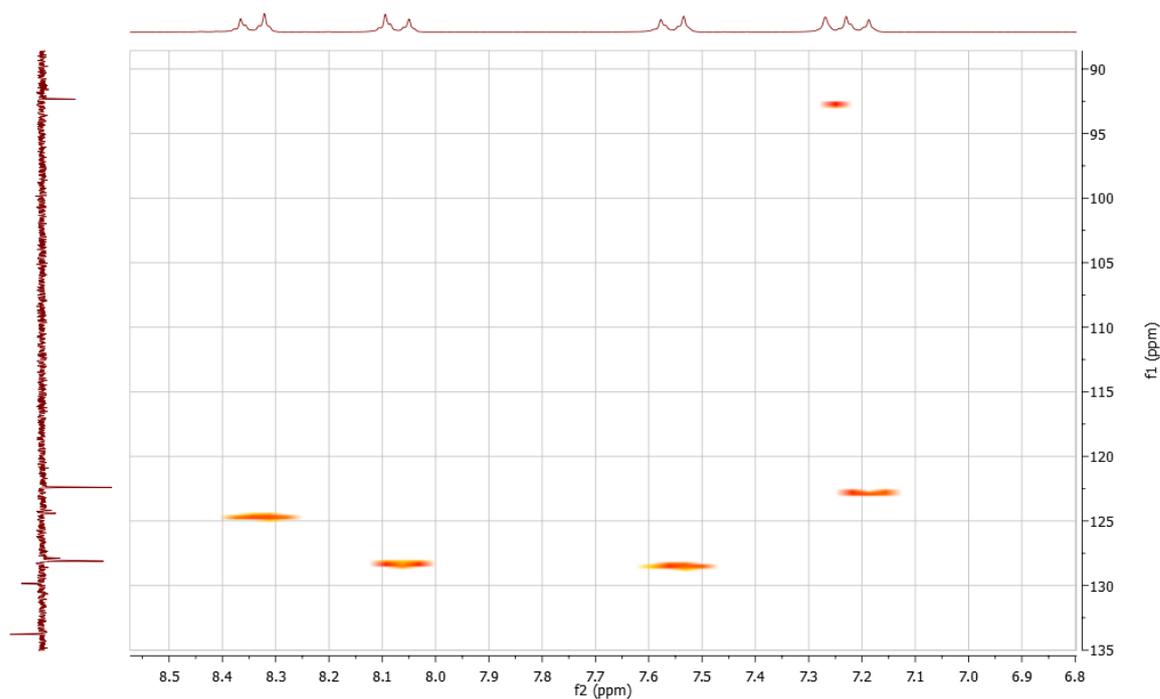




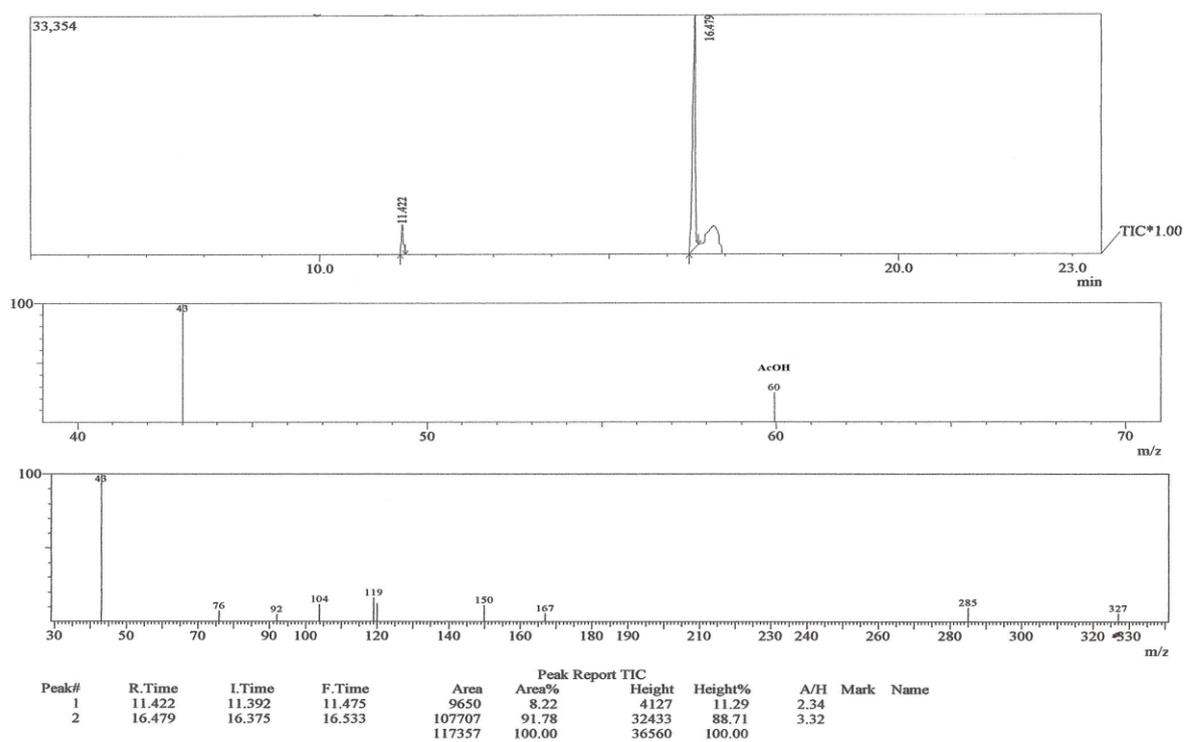
Espectro 53. Espectro de IV de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol (**8c**) (KBr).



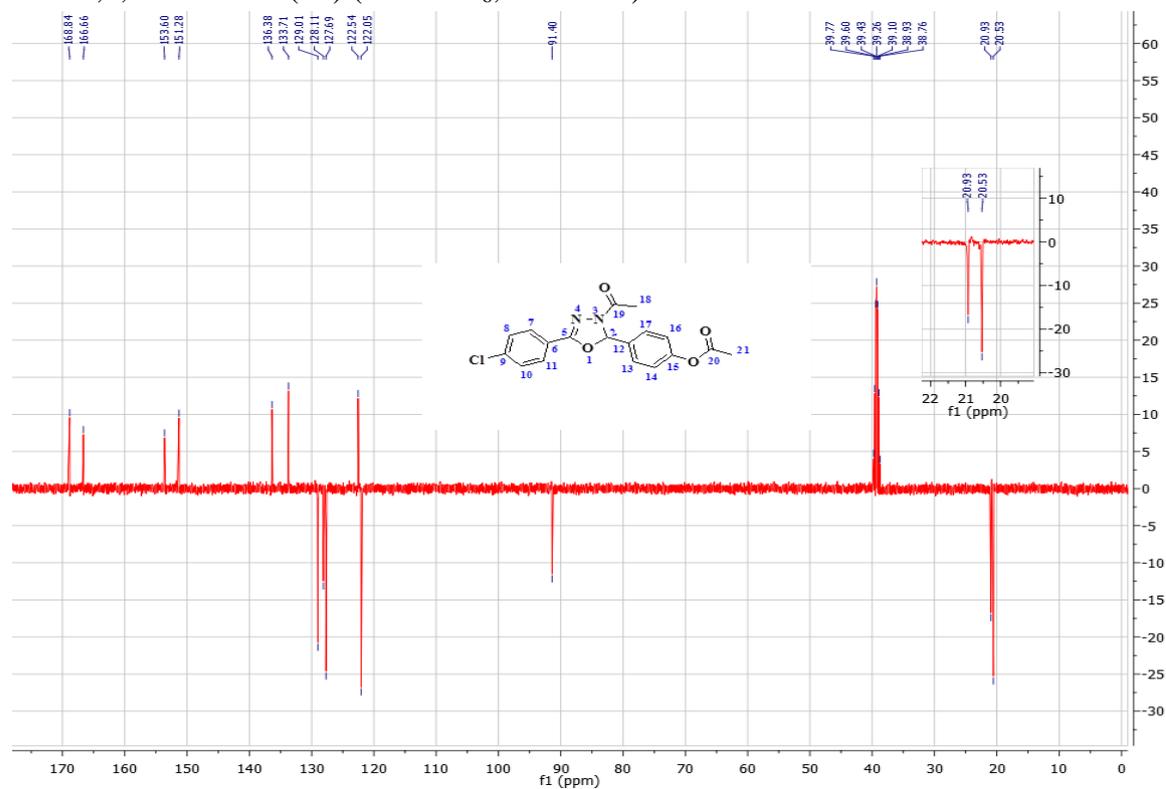
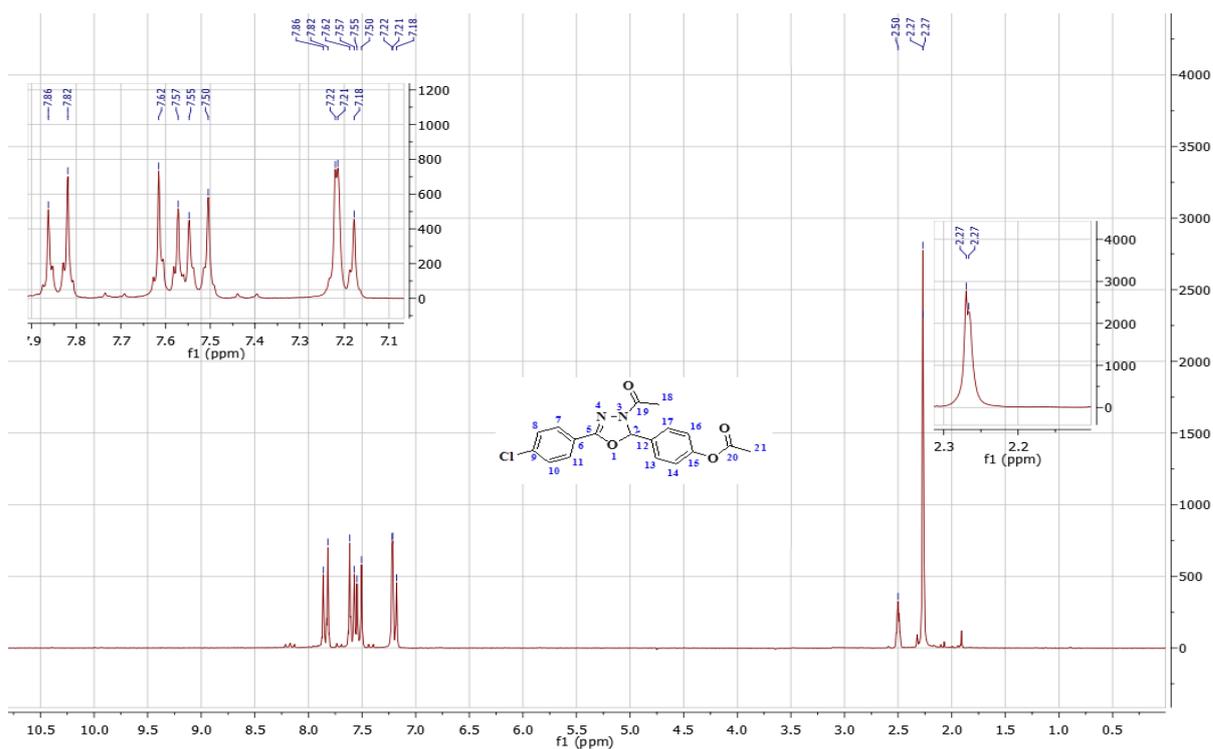
Espectro 54. Espectro de correlação heteronuclear (COSY) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol (**8c**).

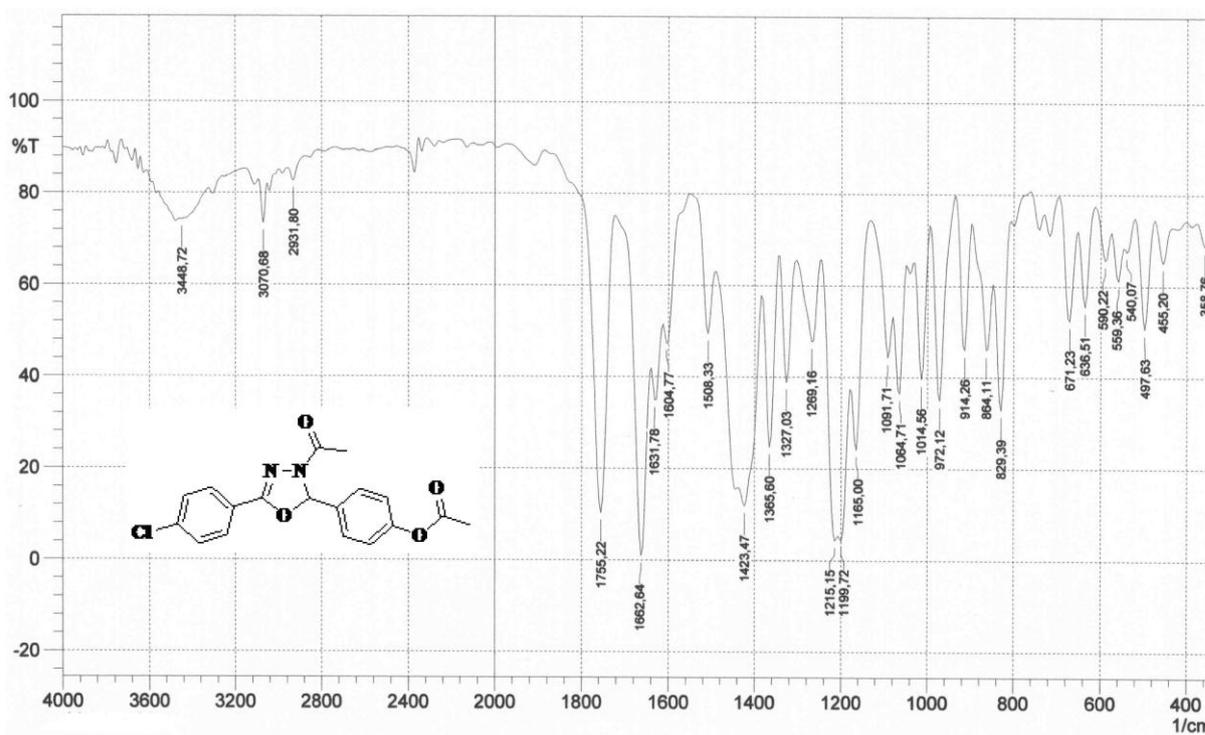


Espectro 55. Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8c**) na região de aromático.

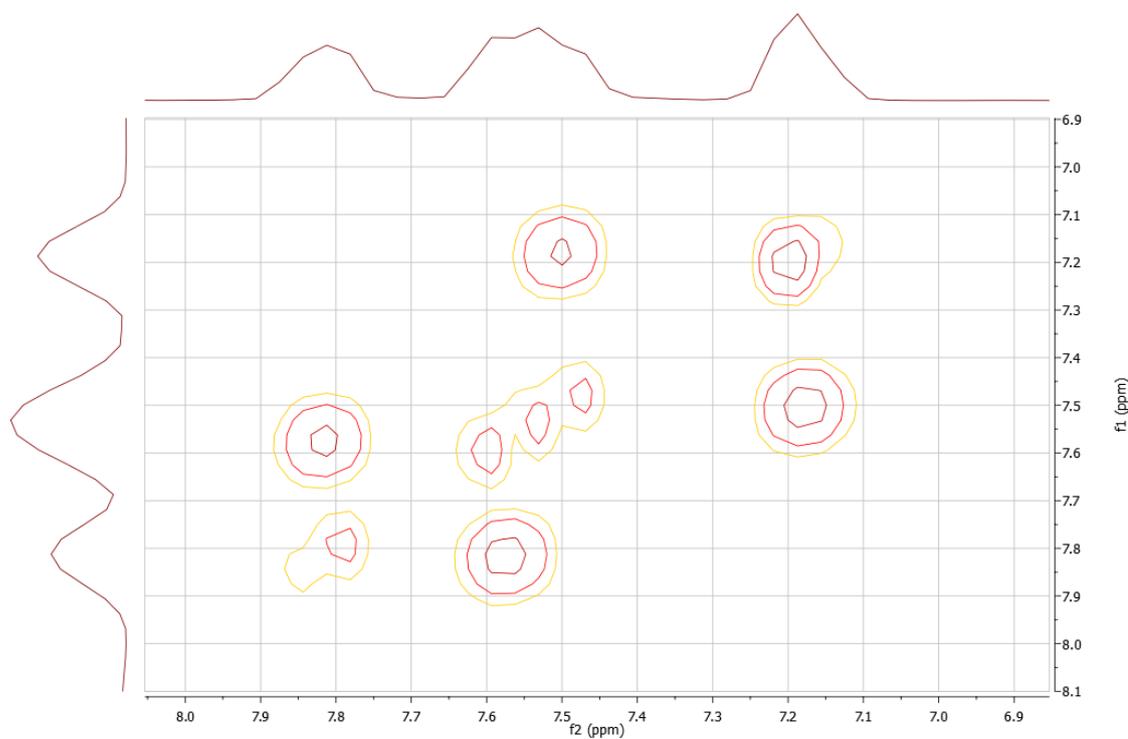


Espectro 56. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8c**).

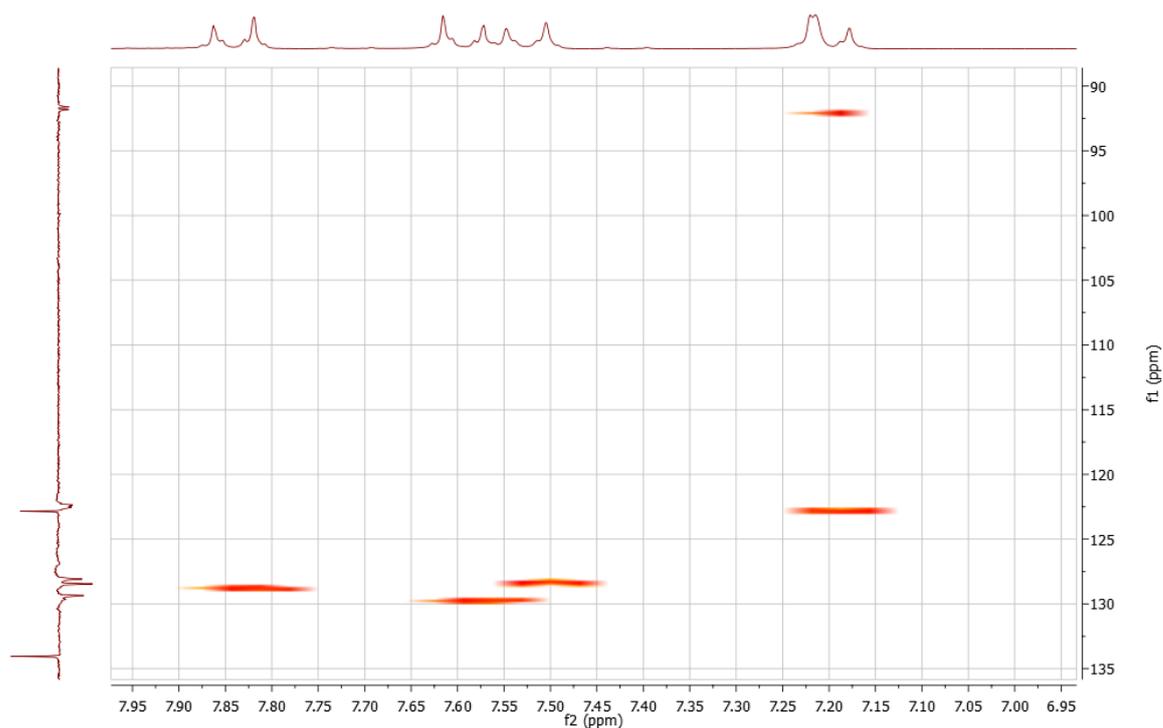




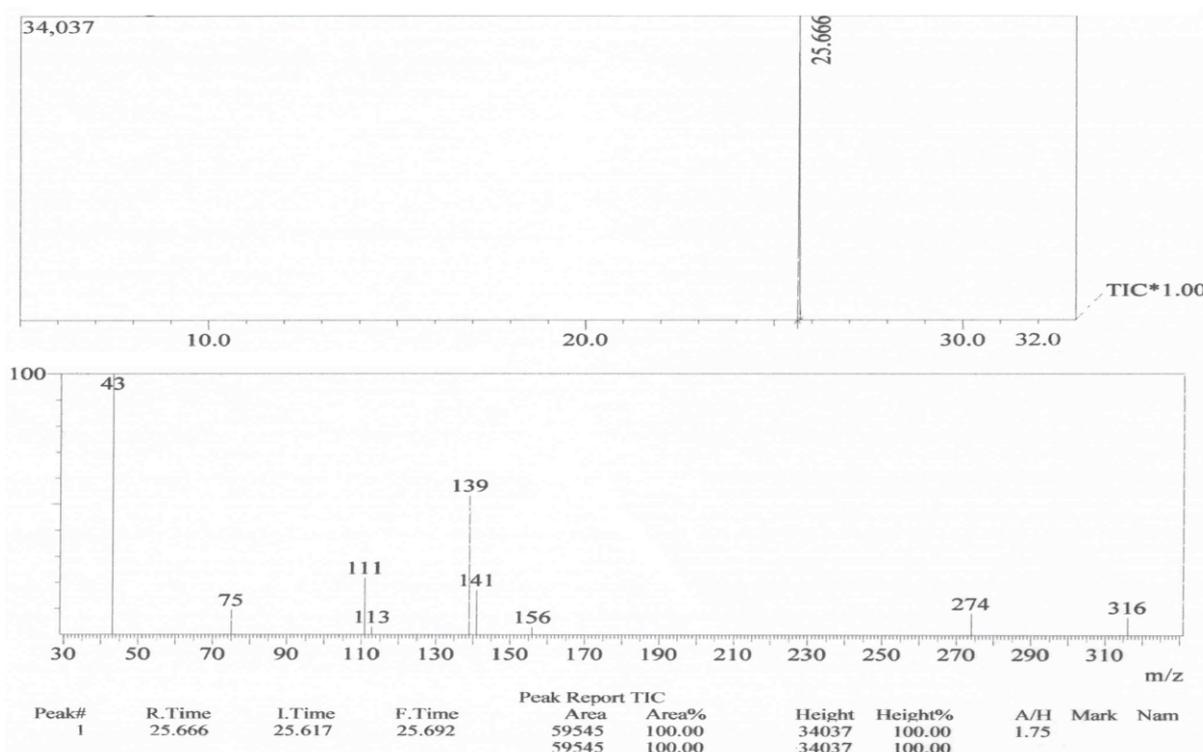
Espectro 59. Espectro de IV de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8d**) (KBr).



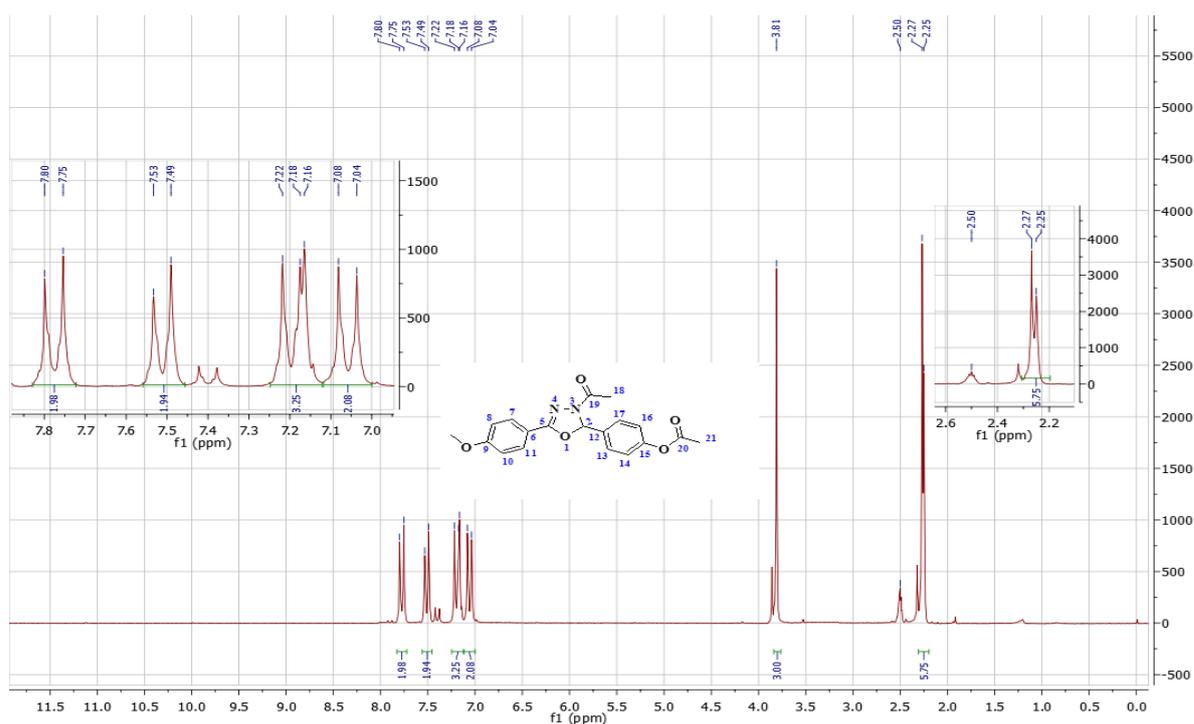
Espectro 60. Espectro de correlação heteronuclear (COSY) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8d**).



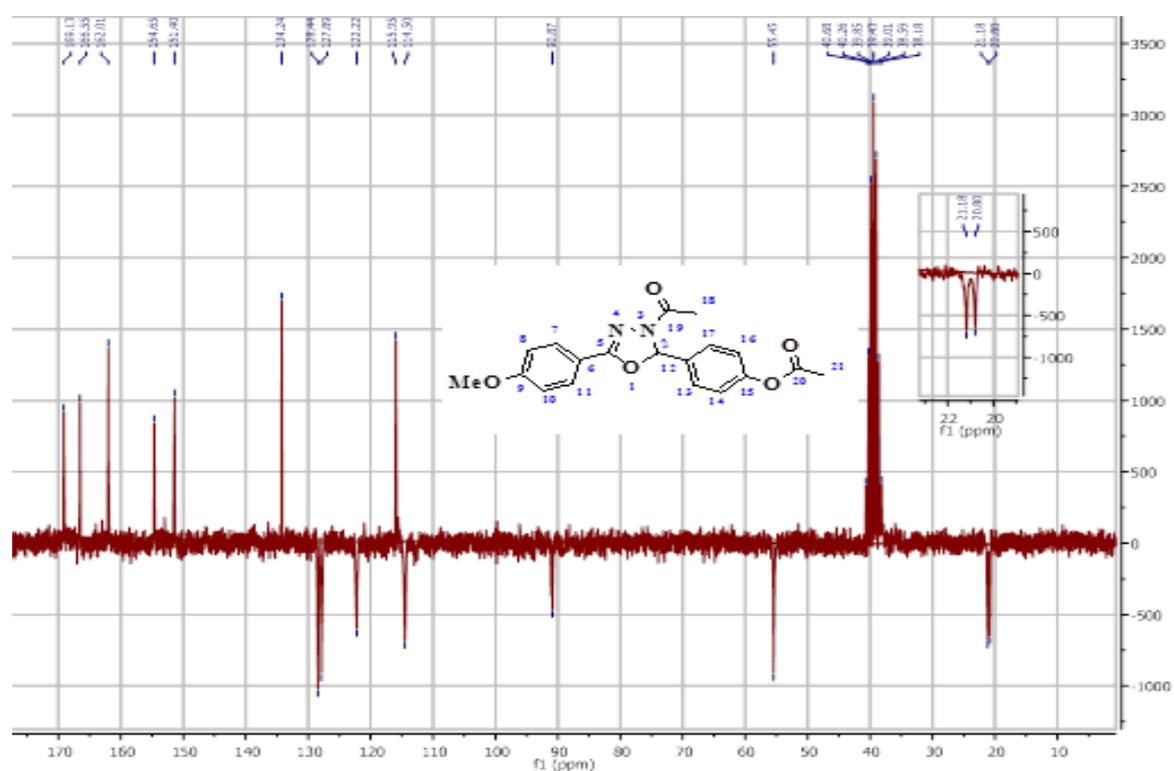
Espectro 61. Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8d**) na região de aromático.



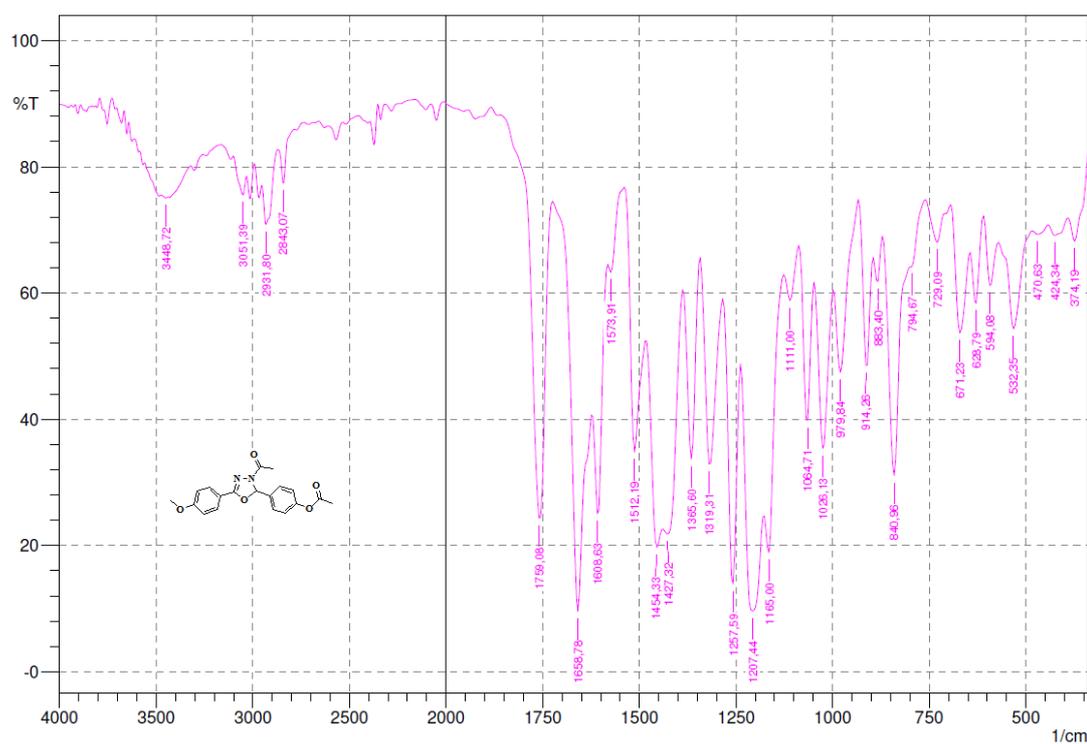
Espectro 62. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8d**).



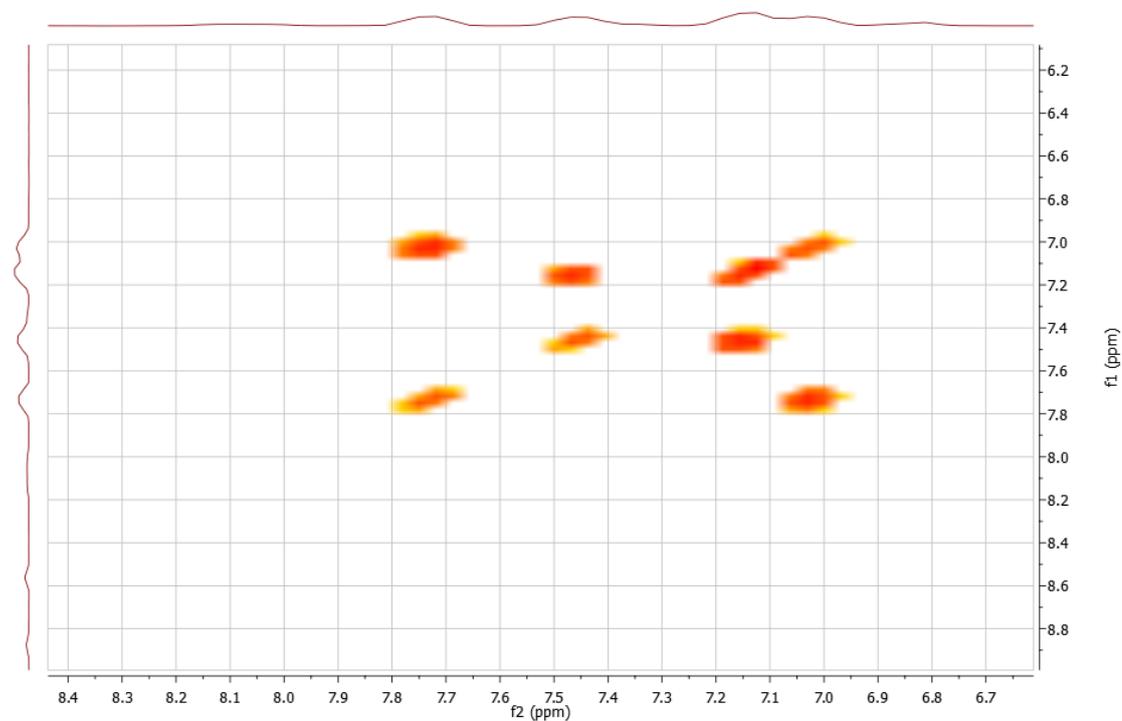
Espectro 63. Espectro de RMN ^1H de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol (**8e**) (DMSO- d_6 , 500 MHz).



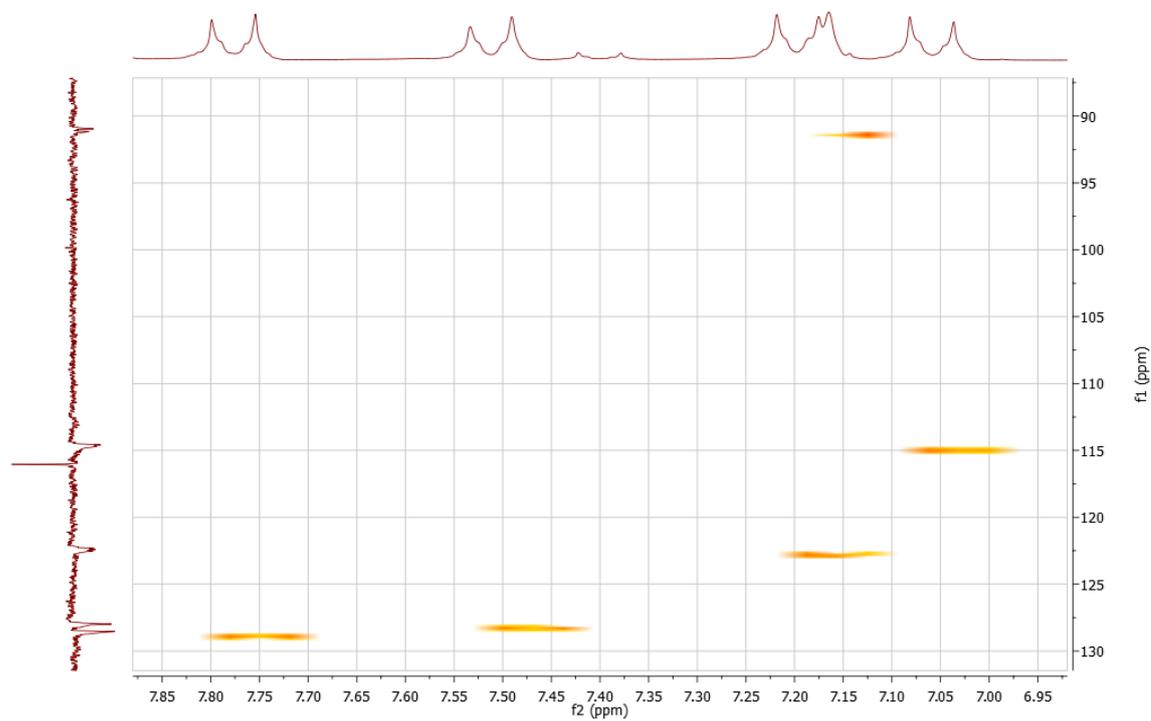
Espectro 64. Espectro de RMN ^{13}C APT de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol (**8e**) (DMSO- d_6 , 125 MHz).



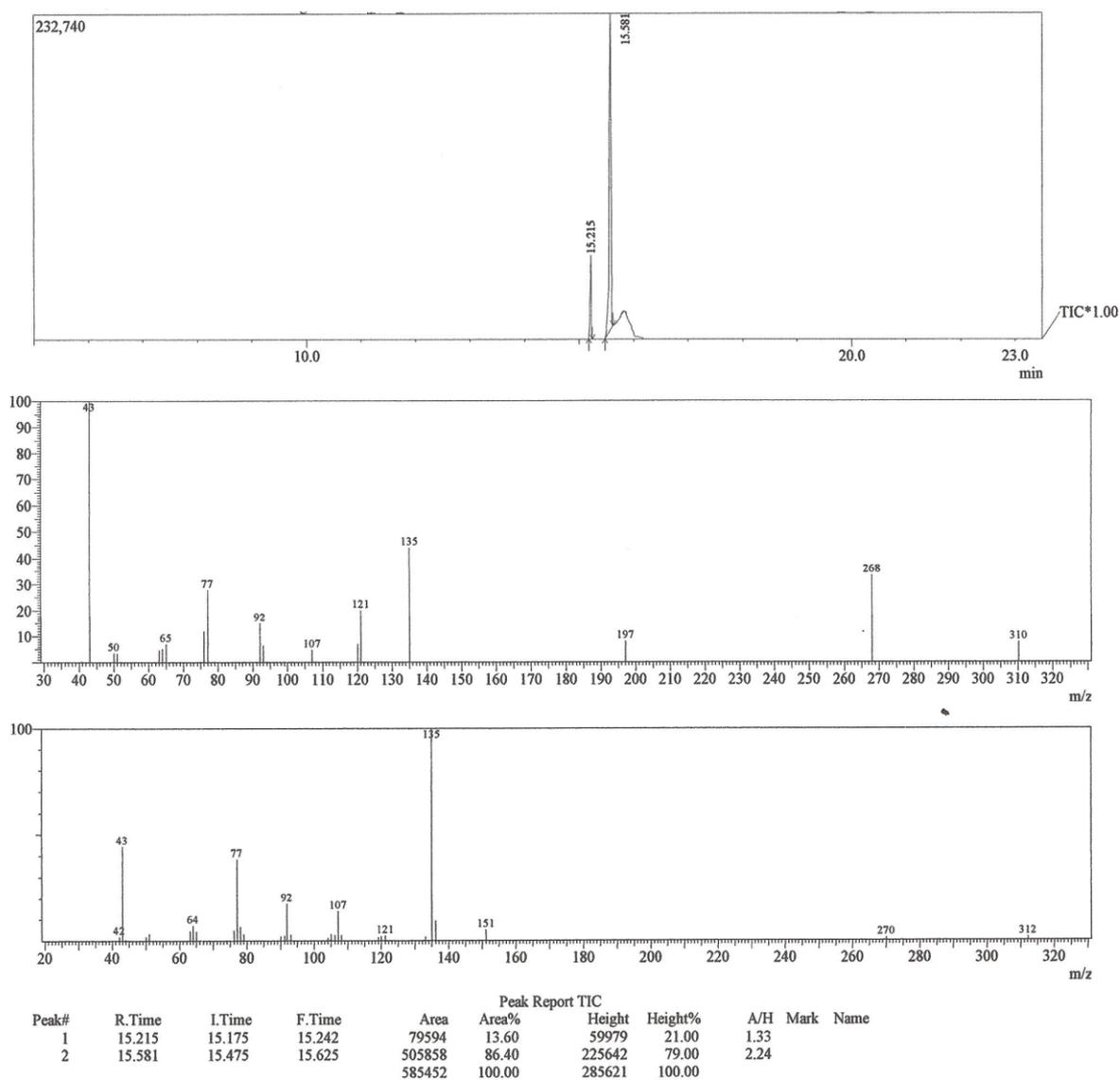
Espectro 65. Espectro de IV de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8e**) (KBr).



Espectro 66. Espectro de correlação heteronuclear (COSY) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8e**).



Espectro 67. Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8e**) na região de aromático.



Espectro 68. Cromatograma e espectro de massa de baixa resolução de 2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**8e**).

Capítulo 9

ANEXOS

9. ANEXOS

9.1. Artigo publicado

Molecules **2012**, *17*, 5095-5107; doi:10.3390/molecules17055095

OPEN ACCESS

molecules

ISSN 1420-3049

www.mdpi.com/journal/molecules

Article

Synthesis, Molecular Properties Prediction, and Anti-staphylococcal Activity of *N*-Acylhydrazones and New 1,3,4-Oxadiazole Derivatives

Cledualdo Soares de Oliveira ¹, Bruno Freitas Lira ¹, Vivyanne dos Santos Falcão-Silva ², Jose Pinto Siqueira-Junior ², Jose Maria Barbosa-Filho ³ and Petronio Filgueiras de Athayde-Filho ^{1,*}

¹ Department of Chemistry, Federal University of Paraíba, João Pessoa, PB 58059-900, Brazil; E-Mails: aldoscarchi@yahoo.com.br (C.S.O.); brunofilira@hotmail.com (B.F.L.)

² Department of Molecular Biology, Federal University of Paraíba, João Pessoa, PB 58059-900, Brazil; E-Mails: vivyannefalcao@yahoo.com.br (V.S.F.-S.); jpsiq@uol.com.br (J.P.S.-J.)

³ Laboratory of Pharmaceutical Technology, Federal University of Paraíba, João Pessoa, PB 58051-900, Brazil; E-Mail: jbarbosa@ltf.ufpb.br

* Author to whom correspondence should be addressed; athayde-filho@quimica.ufpb.br; Tel.: +55-83-3216-7937.

Received: 19 March 2012; in revised form: 18 April 2012 / Accepted: 19 April 2012 /

Published: 3 May 2012

Abstract: Five new 1-(2-(5-nitrofuranyl)-5-(aryl)-1,3,4-oxadiazol-3-(2*H*)-yl) ethanone compounds **5a–e** were synthesized by cyclization of *N*-acylhydrazones **4a–e** with acetic anhydride under reflux conditions. Their structures were fully characterized by IR, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR. Furthermore, evaluations of the antibacterial activity of the 1,3,4-oxadiazoles **5a–e** and *N*-acylhydrazones **4a–e** showed strong activity against several strains of *Staphylococcus aureus*, with MICs between 4 µg/mL to 32 µg/mL. *In silico* studies of the parameters of Lipinski's Rule of Five, as well as the topological polar surface area (TPSA), absorption percentage (% ABS), drug likeness and drug score indicate that these compounds, especially **4a** and **5d**, have potential to be new drug candidates.

Keywords: 1,3,4-oxadiazole; *N*-acylhydrazone; *Staphylococcus aureus*; drug-likeness

Molecules **2012**, *17*, 10192-10231; doi:10.3390/molecules170910192

OPEN ACCESS

molecules

ISSN 1420-3049

www.mdpi.com/journal/molecules

Review

Synthetic Approaches and Pharmacological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles: A Review of the Literature from 2000–2012

Cledualdo Soares de Oliveira ¹, Bruno Freitas Lira ¹, José Maria Barbosa-Filho ²,
Jorge Gonçalo Fernandez Lorenzo ² and Petrônio Filgueiras de Athayde-Filho ^{1,*}

¹ Department of Chemistry, Federal University of Paraíba, 58051-900 João Pessoa-PB, Brazil; E-Mails: aldoscarchi@yahoo.com.br (C.S.O.); brunofflira@hotmail.com (B.F.L.)

² Laboratory of Pharmaceutical Technology, Federal University of Paraíba, 58051-900 João Pessoa-PB, Brazil; E-Mails: jbarbosa@ltf.ufpb.br (J.M.B.-F.); jgflorenzo@hotmail.com (J.G.F.L.)

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: athayde-filho@quimica.ufpb.br; Tel.: +55-83-3216-7937.

Received: 23 July 2012; in revised form: 15 August 2012 / Accepted: 17 August 2012 /

Published: 27 August 2012

Abstract: This review provides readers with an overview of the main synthetic methodologies for 1,3,4-oxadiazole derivatives, and of their broad spectrum of pharmacological activities as reported over the past twelve years.

Keywords: 1,3,4-oxadiazole; synthesis methods; pharmacological activity; review

9.2. Artigo aceito para publicação

-----Original Message----- From: office@jbcs.sbq.org.br

Sent: Thursday, November 15, 2012 6:57 PM

To: jbarbosa@ltf.ufpb.br

Subject: [JBACS] - 475/12V3

REF.: 475/12V3

To Prof. Barbosa Filho, Jose

Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB

I am pleased to inform you that your paper "Synthesis and testing of 3-acetyl-2,5-dissubstituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives for an" [REF.: 475/12V3] has been accepted for publication.

Synthesis and testing of 3-acetyl-2,5-diaryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives for antifungal activity against selected *Candida* species

Cledualdo S. de Oliveira,^a Bruno Freitas Lira,^a José Maria Barbosa-Filho,^b Jorge Gonçalo Fernandez Lorenzo,^b Camilla Pinheiro de Menezes,^b Jessyca Marina Carneiro Gomes dos Santos,^b Edeltrudes de Oliveira Lima,^b and Petrônio Filgueiras de Athayde-Filho^a*

^a *Departamento de Química, Universidade Federal da Paraíba, 58051-900 João Pessoa-PB, Brazil*

^b *Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, 58051-900 João Pessoa-PB, Brazil*