



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE - CES
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE - UAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

**Síntese, caracterização e estudo antibacteriano de 1, 3, 4 - oxadiazóis derivados de *N*-
acilhidrazonas.**

Diego Ramon dos Santos Souza

Cuité/PB
2013

Diego Ramon dos Santos Souza

Síntese, caracterização e estudo antibacteriano de 1, 3, 4 - oxadiazóis derivados de N-acilhidrazonas.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito parcial para a obtenção de grau de bacharel em Farmácia, sob a orientação do Professor Dr. José Alixandre de Sousa Luis.

**Cuité/PB,
2013**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE

Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

S729s Souza, Diego Ramon dos Santos.

Síntese, caracterização e estudo antibacteriano de 1, 3, 4 – oxadiazóis derivados de N-acilhidrazonas. / Diego Ramon dos Santos Souza – Cuité: CES, 2013.

43 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2013.

Orientador: José Alixandre de Sousa Luis.

1. Farmácia. 2. Atividade antimicrobiana. 3. N-acilhidrazonas. I. Título.

CDU

615

Diego Ramon dos Santos Souza

Síntese, caracterização e estudo antibacteriano de 1, 3, 4 - oxadiazóis derivados de N-acilhidrazonas.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito parcial para a obtenção de grau de bacharel em Farmácia, sob a orientação do Professor Dr. José Alixandre de Sousa Luís.

BANCA EXAMINADORA

José Alixandre de Sousa Luis

Júlia Beatriz Pereira de Souza

Igara Oliveira Lima

Cuité/PB

2013

*Dedico este trabalho à minha mãe,
pelo incentivo decisivo para que eu pudesse chegar até aqui.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a realização deste trabalho, após uma longa caminhada, primeiramente a Deus, que guiou – me e me deu força para continuar mesmo com todos os obstáculos que foram a mim submetidos.

À minha família, meu pai José Pereira, minha avó Terezinha, meu tio Jorian, minha namorada Lívia e, sobretudo, a minha Mãe Mariza e a minha irmã Carol, que sempre me incentivaram a estudar e a ter objetivos na vida. Amo vocês!

Ao Professor José Alixandre de Sousa Luís pela orientação, ensinamentos e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores do curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande que, de uma forma ou de outra, contribuíram para minha formação.

Aos amigos que sempre torceram por mim, em especial àqueles que compartilharam e vivenciaram todos esses anos de graduação comigo: Ailton Júnior, Marcelo Kleyton, Mozart Montenegro e Túlio Wágner.

A todos o meu sincero agradecimento.

“Determinação, coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Se estamos possuídos por uma inabalável determinação conseguiremos alcançá – lo. Independentemente das circunstâncias, devemos sempre ser humildes, recatados e despidos de orgulho.”
(Dalai Lama)

RESUMO

Título: Síntese, caracterização e estudo antibacteriano de 1,3,4-oxadiazóis derivados de *N*-acilhidrazonas.

Na classe dos compostos heterocíclicos, os 1,3,4-oxadiazóis representam uma importante unidade de construção para o desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que compostos que contém essa unidade possuem um amplo espectro de atividades biológicas, tais como: antibacteriana, antifúngica, analgésica, antiinflamatória, antiviral, antitumoral, anti-hipertensiva, anticonvulsivante, etc. No presente trabalho, descreve – se a síntese, caracterização e estudo antibacteriano de compostos 1,3,4-oxadiazóis, que foram obtidos como uma mistura racêmica a partir da reação de ciclização de *N*-acilhidrazonas usando anidrido acético. Todos os compostos foram devidamente caracterizados por técnicas espectroscópicas de RMN ^1H e ^{13}C . Na avaliação da atividade antibacteriana *in vitro*, alguns dos 1,3,4-oxadiazóis sintetizados exibiram atividade frente a linhagens de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e, principalmente, *Pseudomonas aeruginosa*, onde todos os 1,3,4-oxadiazóis sintetizados apresentaram atividade antibacteriana, o que sugere que estes compostos podem fornecer uma nova vertente de desenvolvimento de fármacos específicos ao combate destes microrganismos.

Palavras chave: 1,3,4-oxadiazóis, *N*-acilhidrazonas, atividade antimicrobiana.

ABSTRACT

Title: Synthesis, characterization and antibacterial activity of 1,3,4-oxadiazole derivatives of *N*-acylhydrazone.

Among the heterocyclic compounds, the 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. The present work describes the synthesis, characterization and study of antibacterial activity of 1,3,4-oxadiazoles, that were obtained as racemic mixture from the reaction of cyclization of *N*-acylhydrazones using acetic anhydride. All compounds were characterized using ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic techniques. In the evaluation of the *in vitro* antibacterial activity, some of the 1,3,4-oxadiazole synthesized exhibited efficient activity against strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and especially *Pseudomonas aeruginosa*, where all synthesized 1,3,4-oxadiazole showed antibacterial activity, suggesting that these compounds can provide a new source for developing specific drugs to combat this microorganism.

Keywords: 1,3,4-oxadiazoles, *N*-acylhydrazones, antibacterial activity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Heterocíclicos mais simples e seus principais heteroátomos.....	19
Figura 2. Estrutura química e moléculas biologicamente ativas contendo os grupos 5-nitrofuranos e/ou 1,3,4-oxadiazóis: Furazolidona (1), Nitrofurantóina (2), Nitrfurazona (3), Nifurtimox (4) e compostos mesoiônicos (5).....	20
Figura 3. Isômeros dos oxadiazóis.....	21
Figura 4. Estruturas do raltegravir (10) e zibotentan (11) drogas que estão em desenvolvimento (testes clínicos).....	22
Figura 5. Estruturas químicas da Oxolamina (12), Irrigor (13) e do Libexin (14).....	22
Figura 6. Número de publicações nos últimos 20 anos envolvendo os 1,3,4-oxadiazóis	23
Figura 7. Fórmulas estruturais dos compostos <i>N</i> -acilhidrazônicos e respectivos rendimentos.....	28
Figura 8. Fórmulas estruturais de diastereoisômeros (<i>Z</i>) e (<i>E</i>) e o tautômerodiazo de compostos <i>N</i> -acilhidrazônicos.....	29
Figura 9. Espectro de RMN de ¹ H de <i>N</i> -(4-metilbenzilideno)isonicotinohidrazida (1a) (DMSO-d ₆ , 200 Mhz).....	30
Figura 10. Estruturas privilegiadas <i>N</i> -acilhidrazonas e 1,3,4-oxadiazol.....	31
Figura 11. Fórmulas estruturais dos compostos 1,3,4-oxadiazóis.....	31
Figura 12. Valores de RMN ¹ H característicos nos compostos <i>N</i> -acilhidrazônicos e 1,3,4-oxadiazóis.....	34
Figura 13. Espectro de RMN ¹ H de 2-(4-metilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (2a) (DMSO-d ₆ , 200 MHz).....	34

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Obtenção dos intermediários <i>N</i> -acilhidrazônicos.....	28
Esquema 2. Síntese dos compostos 1,3,4 – oxadiazóis (2a-d).....	31
Esquema 3. Proposta de mecanismo para a formação do núcleo 1,3,4-oxadiazol.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Deslocamento químico de CH=N e NH nos compostos <i>N</i> -acilhidrazônicos.....	29
Tabela 2. Propriedades físico-químicas dos compostos 1,3,4-oxadiazóis.....	32
Tabela 3. Deslocamento químico de ^1H e ^{13}C (H-2 e C-2) para os compostos (2a-d).....	35
Tabela 4: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C (DMSO- d_6) dos 1,3,4-oxadiazóis.....	36
Tabela 5. Concentração inibitória (CIM) dos compostos 1,3,4-oxadiazóis frente as linhagens de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AAG	Ácido acético glacial
Ac ₂ O	Anidrido acético
BHI	Brain Heart Infusion
Cat	Catalisador
CIM	Concentração inibitória mínima
d	Dubleto
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
NAH	<i>N</i> -acilhidrazonas
p.f.	Ponto de fusão
q	Quarteto
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Singleto
sl	Singleto largo
t	Tripleto
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

Resumo	
Abstract	
Lista de ilustrações	
Lista de esquemas	
Lista de tabelas	
Lista de abreviaturas e símbolos	
1. Introdução.....	16
2. Objetivos.....	18
2.1 - Objetivos gerais.....	18
2.2 - Objetivos específicos.....	18
3. Referencial teórico.....	19
3.1 - Heterocíclicos: Caracterização química e seu potencial de atividade.....	
antimicrobiana.....	19
3.2 - Nitroheterocíclicos.....	19
3.3 – 1,3,4-oxadiazóis.....	20
4. Materiais e métodos.....	24
4.1 - Materiais.....	24
4.2 – Instrumentos.....	24
4.3 – Preparação dos compostos intermediários.....	24
4.3.1 – Preparação de <i>N</i> -acilhidrazonas.....	24
4.4 – Síntese dos compostos finais.....	25
4.4.1 – Síntese e caracterização dos 1,3,4-oxadiazóis.....	25
5. Resultados e discussão.....	28
5.1 - Obtenção dos intermediários <i>N</i> – acilhidrazonas.....	28
5.2 - Síntese das moléculas alvo 1, 3, 4 – oxadiazóis.....	30
5.3 - Caracterização dos derivados 1,3,4-oxadiazóis.....	34
5.3.1 - Interpretação dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos.....	
sintetizados.....	35
5.4 - Atividade antibacteriana.....	36
6. Conclusão.....	39
7. Referências.....	40

8. Anexos.....	43
----------------	----

1. INTRODUÇÃO

A introdução dos antibióticos na quimioterapia contra infecções causadas por microorganismos bacterianos patogênicos na metade do século passado revolucionou a medicina, causando drástica redução nos índices de mortalidade provocada pelas doenças inerentes a estes microrganismos. Entretanto, o uso indiscriminado dos antibióticos ao longo desse tempo tem contribuído veementemente para o aumento da resistência das bactérias a terapia antimicrobiana, forma esta pela qual a população bacteriana tem desenvolvido mecanismos de defesa contra a maioria dos antibióticos (OLIVEIRA, 2012).

A emergência de infecções causadas por patógenos multirresistentes aos protocolos terapêuticos estabelecidos tem conduzido a uma intensa e constante busca por novos fármacos antimicrobianos. A resistência tem sido uma realidade nas diferentes etiologias infecciosas, sejam elas virais, bacterianas, fúngicas e até protozoóticas. Em grande parte, isto é consequência de atitudes como prescrições incorretas, dificuldades dos pacientes em aderir ao tratamento por todo o período recomendado e também pelo uso indiscriminado de medicamentos antimicrobianos.

A identificação e caracterização dos fatores de virulência que auxiliam na patogenicidade dos microrganismos orientam o planejamento, desenvolvimento e produção de novos fármacos que podem ser modelados para um espectro bem específico ou de maior amplitude de atividade.

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 servir de unidades reativas contribuem largamente para o seu valor original como tradicionais unidades-chave de vários fármacos (BOSTROM et al, 2012).

A síntese de derivados oxadiazólicos, que são compostos heterocíclicos de largo espectro de atividade e a investigação de seu comportamento químico e biológico têm ganhado importância nas últimas décadas não só na Química Medicinal como também em produtos para fins farmacêuticos e agrícolas (PATEL, 2010).

Os derivados heterocíclicos como unidades das moléculas tem sido empregados por serem de fácil preparo, pela versatilidade de suas ações biológicas e por possuir grande número de bioisómeros eficientes.

Desde 1960, os derivados do núcleo oxadiazol e seus isômeros têm despertado interesse nos Químicos Farmacêuticos de todo o mundo, devido as suas extraordinárias propriedades farmacêuticas. Alguns desses derivados oxadiazólicos apresentaram atividades contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, como o *Mycobacterium tuberculosis*, o *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium fortuitum*, o *Mycobacterium smegmatis* e o *Mycobacterium phlei* (LEITE, 2000; SANTOS-FILHO, 2002).

Devido às inúmeras aplicações dos 1,3,4-oxadiazóis, principalmente na Química Medicinal e de materiais, têm-se estudado exaustivamente as várias formas de se desenvolver novas metodologias para síntese destes compostos, com tempos reacionais curtos e de bons rendimentos (BARROS, 2012).

2. OBJETIVOS

2.1 – Geral

Sintetizar e caracterizar 1,3,4-oxadiazóis derivados de *N*-acilhidrazonas e avaliar o seu potencial como agente antibacteriano.

2.2 – Específicos

- a) Sintetizar intermediários de reação de *N*-acilhidrazonas;
- b) Sintetizar os 1,3,4-oxadiazóis;
- c) Avaliar o potencial antibacteriano do 1,3,4-oxadiazóis através da determinação de sua concentração inibitória mínima (CIM).

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 – Heterocíclicos: Caracterização química e seu potencial de atividade antimicrobiana

Os heterocíclicos são compreendidos por compostos orgânicos cíclicos estáveis, que contém no seu anel um ou mais átomos diferentes do carbono, podendo este, ou não, fazer parte do composto. Dentre todos os compostos heterocíclicos, os mais importantes são aqueles que possuem caráter aromático. Os mais simples são o pirrol, o furano e o tiofeno, de anéis pentagonais. Cada um apresenta três pares de elétrons livres, porém apenas duas ligações π e o outro é apresentado como par de elétrons livres. Além disso, estes podem ter dois ou mais anéis fundidos (BRUICE, 2006) (Figura 1).

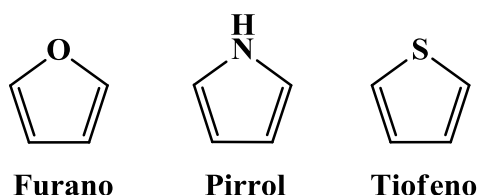


Figura 1. Heterocíclicos mais simples e seus principais heteroátomos.

Compostos heterocíclicos têm sido alvos de diversos estudos farmacológicos. Pode-se inferir sobre a existência de uma série limitada de diferentes estruturas com inúmeras diferenças em suas propriedades, tais como reatividade e estabilidade. Alguns compostos demonstram bons resultados farmacocinéticos e farmacodinâmicos por apresentarem boa resistência à hidrólise e aumentada estabilidade metabólica. Os derivados azólicos destacam-se entre os que apresentam atividades antimicrobianas relevantes (LOPES, 2005).

4.2 – Nitroheterocíclicos

Entre os compostos heterocíclicos que possuem amplo espectro de atividade biológica estão os nitrofuranos. Estes compostos foram os primeiros nitroheterocíclicos usados na quimioterapia antimicrobiana. Três deles, furazolidona (**1**), nitrofurantoína (**2**) e a nitrofurazona (**3**), têm sido usadas para tratar infecções bacterianas a mais de 50 anos (MASUNARI, 2007; SAADEH et al, 2009). Somente alguns derivados como o 5 –

nitrofurano, além de terem atividades antibacterianas e antifúngicas, exibem atividades antiprotozoárias, como é o caso do Nifurtimox (4) usado no tratamento de tripanossomíases e leishmanioses (SALOMON, 2012; ANCIZU et al, 2009). Recentemente, tem sido relatado também que o composto heterocíclico mesoiônico (5) contendo o grupamento 5 – nitrofurano modula a resistência bacteriana, putativamente pela atuação sob os inibidores da bomba de efluxo bacteriana (OLIVEIRA et al, 2011) (Figura 2).

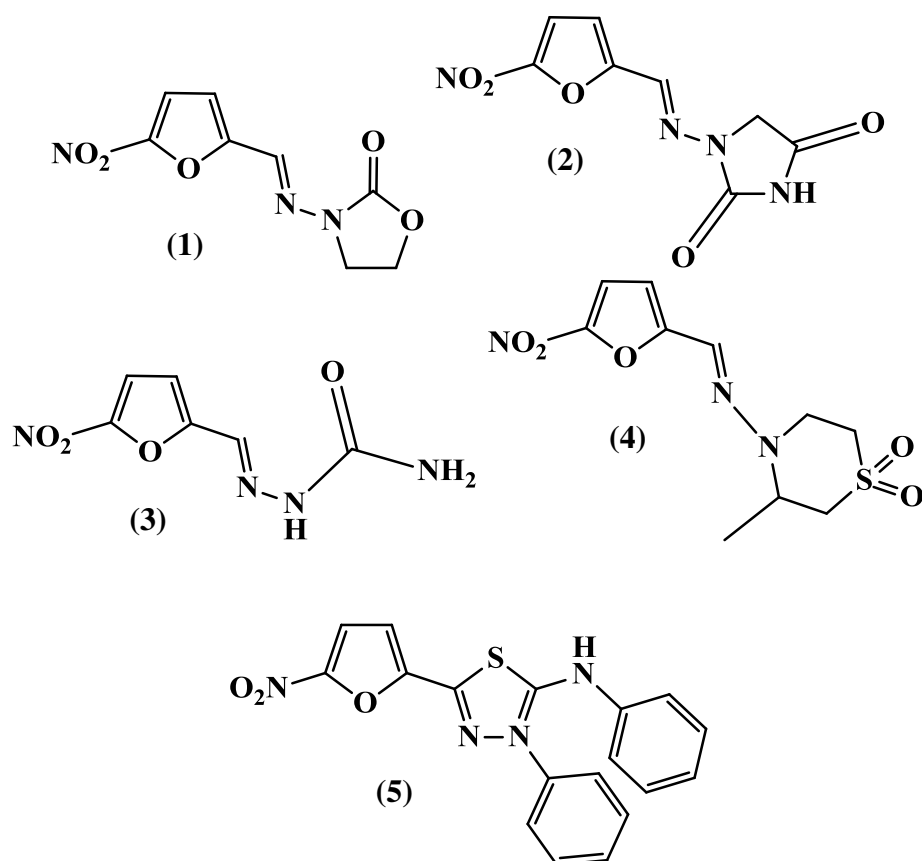


Figura 2. Estrutura química e moléculas biologicamente ativas contendo os grupos 5 – nitrofuranos e/ou 1, 3, 4 – oxadiazóis: Furazolidona (1), Nitrofurantóina (2), Nitrofurazona(3), Nifurtimox (4) e compostos mesoiônicos (5).

3.3 – 1,3,4-oxadiazóis

O 1,3,4-oxadiazol (8, figura 3) é um composto heterocíclico contendo um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio em anel carbônico de cinco membros. Ele é derivado de um furano substituído por dois grupos metínicos (=CH) com dois tipos de nitrogênios

pirrólicos (-N=) (NAGARAJ, 2011; BOSTROM et al, 2012). Segundo SHARMA et al (2010) o 1,3,4-oxadiazol é uma molécula aromática, ciclicamente conjugada e termicamente estável.

Estes compostos são formados por três isômeros conhecidos: 1,2,4-oxadiazol (6), 1,2,3-oxadiazol (7) e 1,2,5-oxadiazol (9) (Figura 3). No entanto, o 1,3,4-oxadiazol e o 1,2,4-oxadiazol são os mais conhecidos e mais estudados pelos pesquisadores devido as suas importantes propriedades químicas e biológicas (OLIVEIRA, 2013).

A ordem de ligação *pi* é muito fraca na ligação N-O e o fato de que ela representa o dipolo da molécula grandemente localizado N⁽⁻⁾-O⁽⁺⁾ torna o ponto preferido de ataque para qualquer reagente hidrofílico. Esta ligação é, de fato, quebrada durante a hidrólise, seja ela ácida ou alcalina, do anel oxadiazólico, e mesmo durante rearranjos espontâneos de alguns derivados monossustituídos (OOI, 1980).

O método mais comum para a síntese de oxadiazóis e seus isômeros envolve a *O*-acilação de amidoximas seguido de ciclodesidratação. Cloretos de acila, anidridos, ésteres e tricloroalcanos são comumente usados como agentes acilantes. Ácidos carboxílicos na presença de reagentes de acoplamento como DCC, também são empregados na síntese de oxadiazóis, sendo que este tipo de procedimento permite atingir o composto alvo sem isolamento de intermediários; e também reduzem a utilização de solventes, reagentes e adsorventes comumente empregados para purificar os intermediários (NEVES FILHO, 2009).

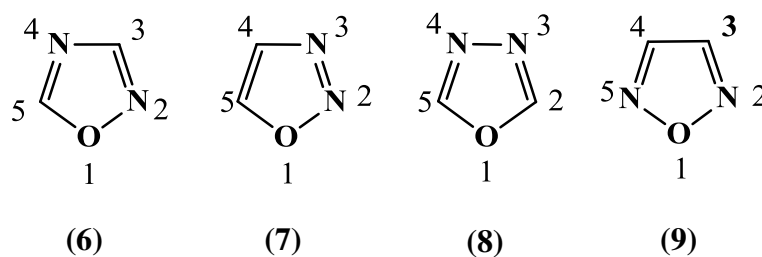


Figura 3. Isômeros dos oxadiazóis

Entre os compostos heterocíclicos, o 1,3,4-oxadiazol têm se tornado um importante núcleo para o desenvolvimento de novos fármacos. Compostos contendo núcleos de 1,3,4-oxadiazóis têm amplo espectro de atividade, tais como potencial antibacteriano, antifúngico, analgésica, antiinflamatória, antiviral, anticâncer, antihipertensiva, anticonvulsivante e antidiabética (OLIVEIRA et al, 2012) . Eles têm atraído interesse da Química Medicinal como substitutos (bioisósteros) de ácidos carboxílicos, ésteres e carboxamidas (BOSTROM, 2012). A capacidade dos heterocíclicos de 1,3,4-oxadiazóis em submeter – se a várias reações

químicas fez deles importantes moléculas de planejamento devido a sua estrutura privilegiada, que possui enorme potencial biológico. Dois exemplos de compostos contendo unidades de 1,3,4-oxadiazóis usados atualmente na clínica médica são: Raltegravir® (**10**), um fármaco antirretroviral e o Zibotentan® (**11**), um agente anticâncer (OLIVEIRA et al, 2012) (Figura 4).

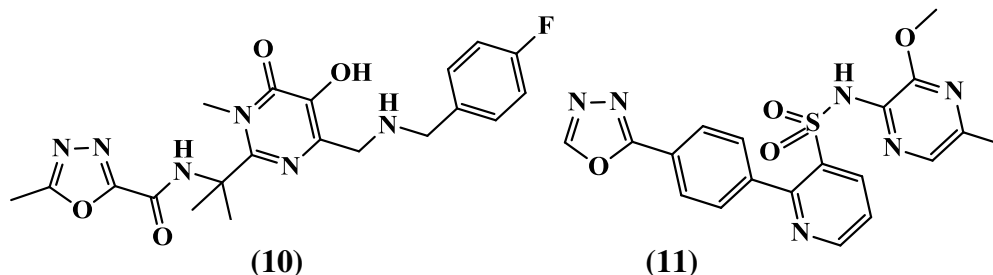


Figura 4. Estruturas do raltegravir (**10**) e zibotentan (**11**), fármacos que estão em desenvolvimento (testes clínicos).

Três oxadiazóis (figura 5) o dietil-2-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil-amina (**12**), o *N,N*-dietil-*N*-(3-fenil-[1,2,4-oxadiazol-5-il])1,2-diamina (**13**) e o [3-(2,2-difenil-etil-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-piperidina-1-1-etil) (**14**), alcançaram popularidade como drogas terapêuticas sendo conhecidas pelos seguintes nomes comerciais: Oxolamina (**12**) desenvolvida em 1960, Irrigor (**13**) em 1964 e Libexin (**14**) em 1966. A Oxolamina e o Libexin são agentes inibidores da tosse e o Irrigor é um vasodilatador coronariano e anestésico local (OLIVEIRA, 2013).

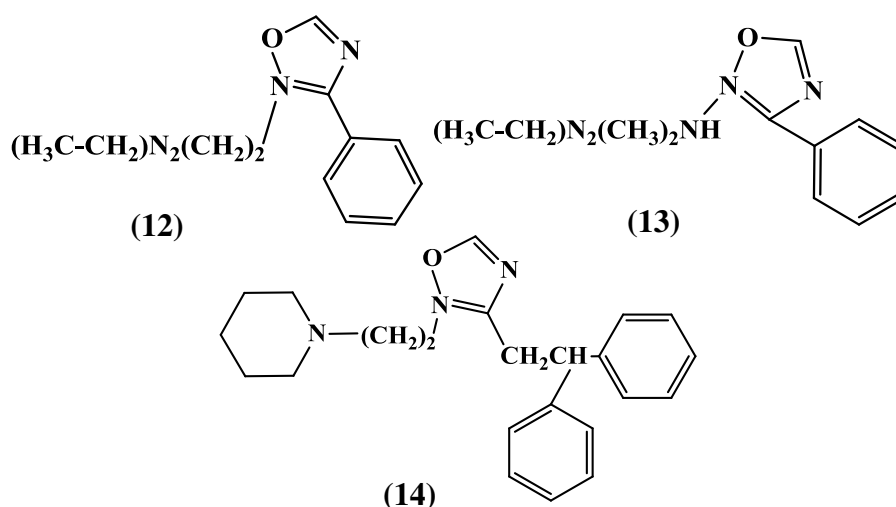


Figura 5. Estruturas químicas da Oxolamina (**12**), Irrigor (**13**) e do Libexin (**14**).

A síntese dos derivados dos 1,3,4-oxadiazóis e a investigação de suas propriedades químicas e de seu comportamento biológico têm se acelerado nas últimas duas décadas. Nos últimos anos, o número de estudos científicos com estes compostos tem aumentado consideravelmente. A figura 6 mostra o número de publicações dos últimos 20 anos envolvendo os 1,3,4-oxadiazóis. O gráfico é de curso não linear e mostra uma diminuição de 2002 (169 artigos) para 2003 (146 artigos), e depois um crescimento gradual de 2003 a 2006 (219 artigos), um pequeno declínio de 2006 a 2007 (214 artigos), e um aumento de 2007 a 2011 (319 artigos) (OLIVEIRA et al, 2012).

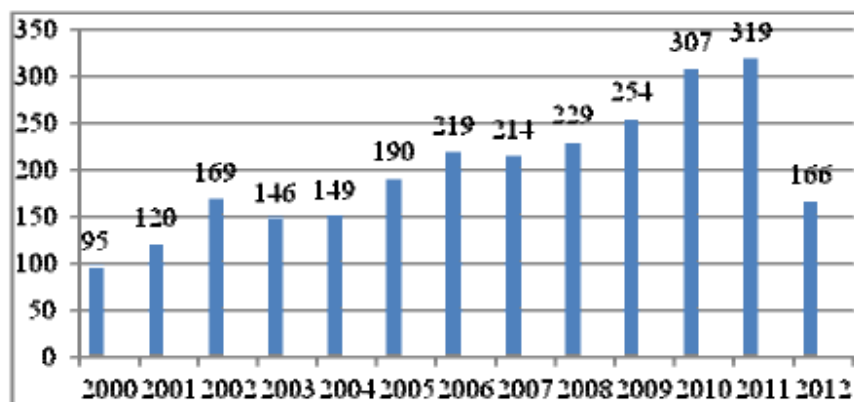


Figura 6. Número de publicações nos últimos 20 anos envolvendo os 1,3,4-oxadiazóis.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 – Materiais

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

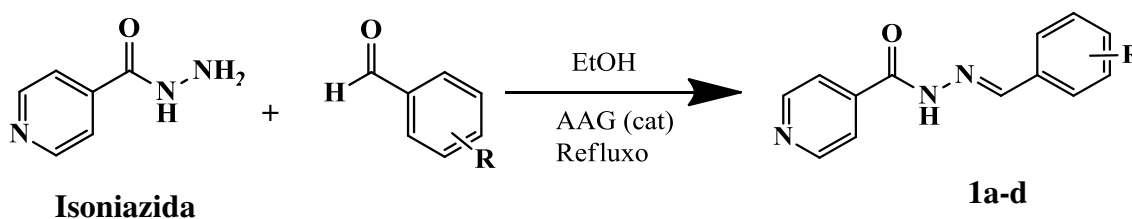
4.2 – Instrumentos

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos por aparelho Oxford NMR 200 marca Varian (200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C).

4.3 – Preparação dos compostos intermediários

4.3.1 – Preparação de *N* – acilhidrazonas

A síntese dos compostos 1,3,4-oxadiazólicos, bem como intermediários foi realizada seguindo os procedimentos relatados por OLIVEIRA, 2013.



1a: R = 4-Me; **1b:** R = 4-NO₂; **1c:** R = 4-Cl; **1d:** R = 4-OH.

Procedimento geral

Em um balão de 125 mL equipado com condensador de refluxo e um banho de óleo de glicerina, uma mistura contendo isoniazida (0,5 g, 3,6 mmol), aldeídos aromáticos (3,6 mmol), etanol (4,5 mL) e ácido acético glacial (3 gotas) foi refluxada durante 3 horas. A

mistura reacional foi esfriada a temperatura ambiente, o precipitado formado foi filtrado, lavado com água e etanol, seco a vácuo e recristalizado em etanol.

***N'*-(4-Metilbenzilideno)isonicotinohidrazida**

Rendimento: 84, 8%, p.f. 215 – 217 °C. RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 2,31 (s,3H, CH₃), 7,24 (d, 2H, *J* = 7,44 Hz, H-9,11), 7,65 (d, 2H, *J* = 7,98 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-d6) δ (ppm): 21,14 (CH₃), 121,59 (C-8,12), 126,69 (C- 2,4), 129,15 (C-9,11), 131,38 (C-7), 140,62 (C-10), 140,63 (C-3), 149,25 (C-6, CH=N), 150,35 (C-1,5), 161,68 (C=O).

***N'*-(4-Nitrobenzilideno)isonicotinohidrazida**

Rendimento: 82. 3%, p.f. > 250 °C. RMN de ¹H (2000 MHz, DMSO-d6) 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, CH=N), 8,78 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-1,5), 12,30 (s, br, 1H, NH).

***N'*-(4-Clorobenzilideno)isonicotinohidrazida**

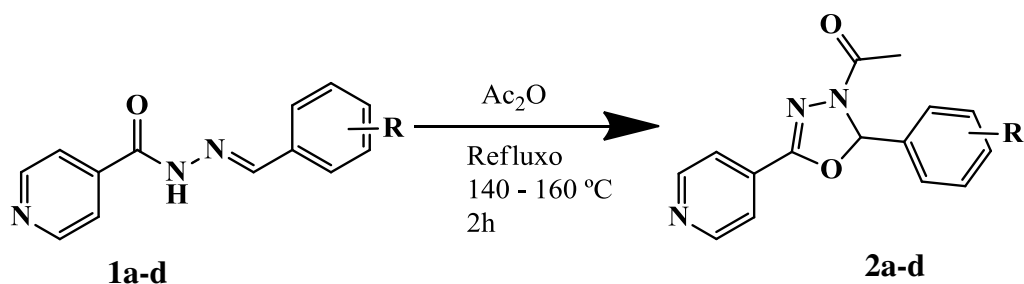
Rendimento 80, 1%, p.f. 235 – 238 °C. RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 7,41-7,89 (m, 6H, ArH), 8,47 (s, 1H, H-6, CH=N), 8,79 (d, 2H, *J* = 5,94 Hz, H-1,5), 12,13 (sl, 1H, NH).

***N'*-(4-Hidroxibenzilideno)isonicotinohidrazida**

Rendimento: 85, 6%, p.f. > 260 °C. RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 6,93 (d, 2H, *J* = 8,52 Hz, H-9,11), 7,67 (d, 2H, *J* = 8,58 Hz, H-8,9), 7,89 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-2,4), 8,45 (s, 1H, H-6, CH=N), 8,84 (d, 2H, *J* = 6,12 Hz, H-1,5), 11,94 (s, 1H, NH). RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 115,87 (C-9,11), 121,58 (C-2,4), 125,1 (C-7), 129,19 (C-8,12), 140,79 (C-3), 149,49 (C-6, CH=N), 150,30 (C-1,5), 159,82 (C-10), 161,41 (C=O).

4.4 – Síntese dos compostos finais

4.4.1 – Síntese e caracterização dos 1,3,4-oxadiazóis



2a: R = 4-Me; **2b:** R = 4-NO₂; **2c:** R = 4-Cl; **2d:** R = 4-OH.

Procedimento geral

Em um balão de 50 mL equipado com condensador de refluxo e um banho de glicerina, uma mistura *N*-acilhidrazonas (2,0 mmol) e anidrido acético em excesso (5,0 mL) foi aquecida a uma temperatura de 140 – 160 °C por 2 horas. Após o fim da reação, a mistura foi resfriada a uma temperatura de 80 – 100 °C, vertida em água destilada gelada (25 mL) e agitada vigorosamente por 15 minutos. O precipitado que se formou foi filtrado, lavado com uma solução de bicarbonato de sódio a 5% (2x10 mL), seco a vácuo e recristalizado em etanol.

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

Rendimento: 57%. RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) 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* = 6,00 Hz, H-8,9). RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 20,77 (CH₃), 21,21 (C-17), 92,79 (C-2), 120,15 (C-7,10), 126,69 (C-12,16), 129,42 (C-13,15), 131,40 (C-11), 133,42 (C-6), 139,64 (C-14), 150,66 (C-8,9), 152,92 (C-5), 166,93 (C=O).

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

Rendimento: 64%. RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,29 (s, 3H, H-17), 7,38 (s, 1H, H-2), 7,74 (d, 2H, *J* = 6,06 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* = 6,12 Hz, H-8,9). RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 21,16 (C-17), 91,90 (C-2), 120,15 (C-7,10), 128,70 (C-12,16), 128,88 (C-13,15), 129,46 (C-14), 131,26 (C-11), 134,72 (C-6), 150,64 (C-8,9), 153,74 (C-5), 167,19 (C=O).

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

Rendimento: 59%. RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 2,30 (s, 3H, H-17), 7,26 (s, 1H, H-2), 7,54 (sl, 4H, Ar), 7,74 (d, 2H, $J = 6,18$ Hz, H-7,10), 8,77 (d, 2H, $J = 5,94$ Hz, H-8,9). RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 21,16 (C-17), 91,90 (C-2), 120,15 (C-7,10), 128,70 (C-12,16), 128,88 (C-13,15), 129,46 (C-14), 131,26 (C-11), 134,72 (C-6), 150,64 (C-8,9), 153,74 (C-5), 167,19 (C=O).

(±)-2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(27iridina-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (2d):

Rendimento: 68%. RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 2,27 (s, 3H, CH3), 2,29 (s, 3H, CH3), 7,21 (d, 2H, $J = 8,46$, H-13,15), 7,24 (s, 1H, H-2), 7,55 (d, 2H, $J = 8,52$ Hz, H-12,16), 7,74 (d, 2H, $J = 6,06$ Hz, H-7,10), 8,75 (d, 2H, $J = 6,12$ Hz, H-8,9). RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 20,82 (CH3), 21,23 (CH3), 92,19 (C-2), 120,16 (C-7,10), 122,36 (C-13,15), 128,10 (C-12,16), 131,40 (C-11), 133,76 (C-6), 150,74 (C-8,9), 151,66 (C-14), 153,02 (C-5), 167,19 (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).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 – Obtenção dos intermediários *N*-acilhidrazonas

As *N*-acilhidrazonas (NAH) utilizadas no presente trabalho como intermediários de reação para síntese dos produtos finais 1,3,4-oxadiazóis fazem parte da classe de compostos azometínicos que apresentam amplo interesse por parte dos cientistas em virtude dos mesmos apresentarem importantes propriedades farmacológicas e químicas e por serem bastante versáteis para a síntese de inúmeros compostos que contém nitrogênio (ROLLAS, 2007; SUGIURA, 2005).

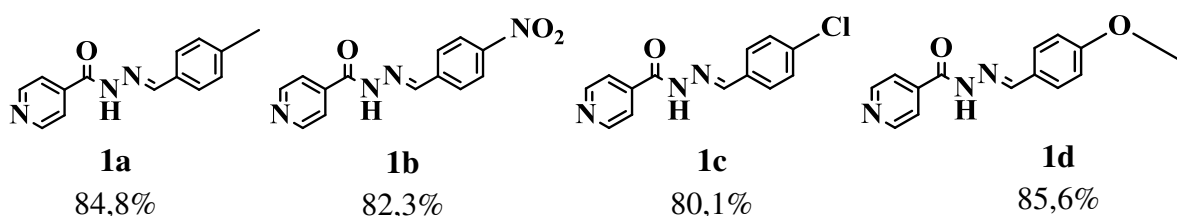
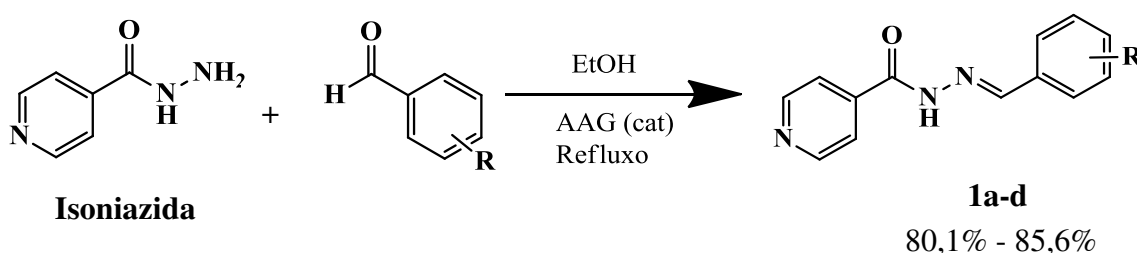


Figura 7. Fórmulas estruturais dos compostos *N*-acilhidrazônicos e respectivos rendimentos.

Os intermediários de reação *N*-acilhidrazônicos foram obtidos em apenas uma etapa por meio da reação de condensação de aldeídos aromáticos e isoniazida na presença de um catalisador ácido, obtendo – se rendimentos de 80, 1% a 85, 6%.



Esquema 1. Obtenção dos intermediários *N*-acilhidrazônicos.

Embora os derivados *N*-acilhidrazônicos possam ser obtidos como mistura de diastereoisômeros configuracionais, por exemplo, (*Z*) e (*E*) (**Figura 8**), tem sido confirmado por estudos espectroscópicos, que tais compostos existem preferencialmente como isômero (*E*) (OLIVEIRA, 2013).

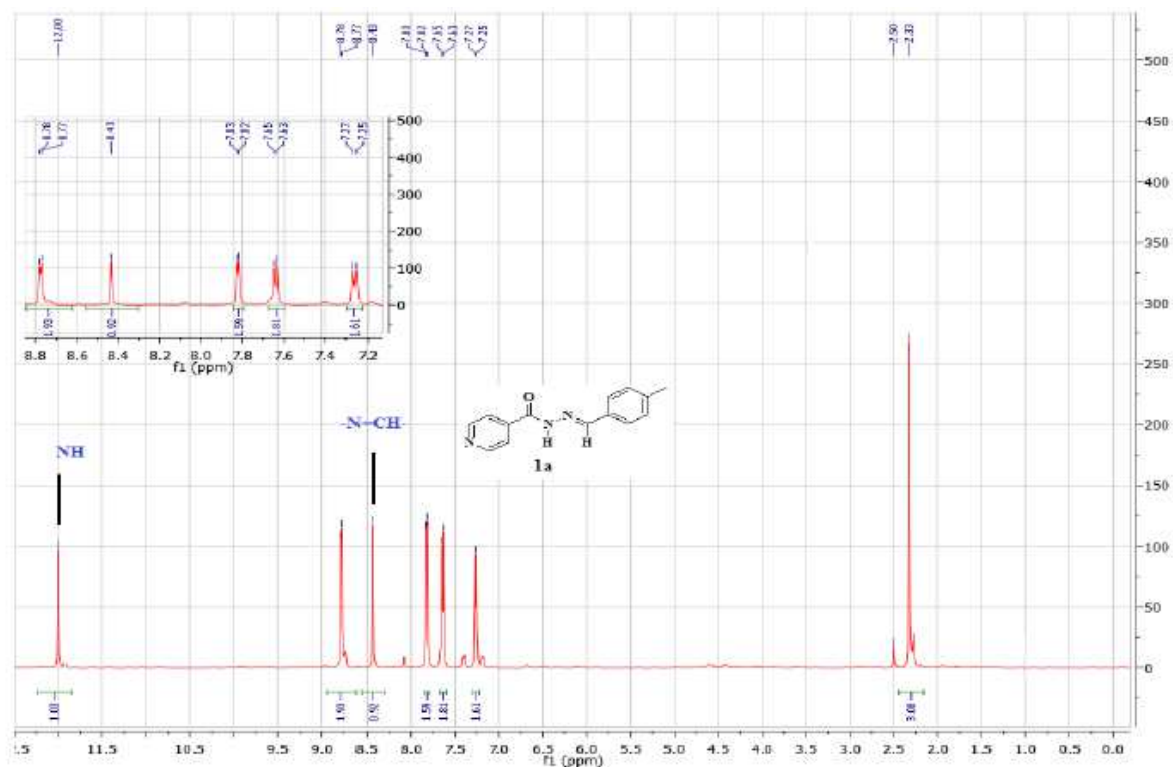


Figura 9. Espectro de RMN de ¹H de *N*-(4-metilbenzilideno)isonicotinohidrazida (**1a**) (DMSO-d₆, 200 Mhz).

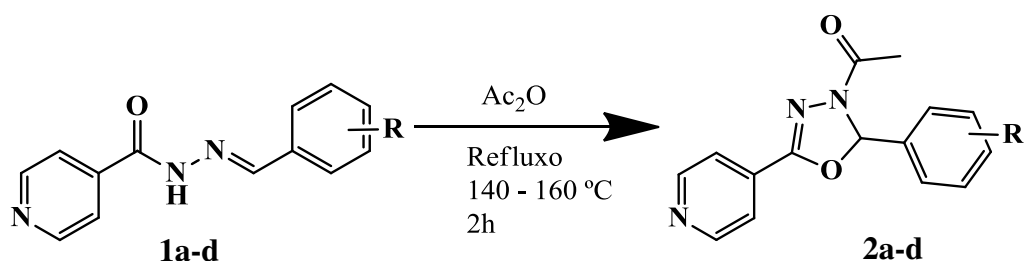
5.2 – Síntese das moléculas alvo 1,3,4- oxadiazóis

No presente trabalho, propôs – se a síntese de um grupo de moléculas heterocíclicas da classe dos 1,3,4-oxadiazóis. A escolha dos respectivos anéis que compõem o sistema tricíclico desta classe de compostos teve como fundamento as suas ocorrências como grupos farmacofóricos geralmente encontrados em fármacos, seu baixo custo, facilidade de obtenção e suas importantes atividades biológicas.

No decorrer da realização deste trabalho, foram sintetizados 4 compostos heterocíclicos da classe dos 1,3,4 oxadiazóis que continham o grupo piridín-4-il fixo na posição 5 do anel oxadiazolínico, variando – se com dois grupos doadores e dois grupos retiradores de elétrons localizados no anel aromático da posição 2 do núcleo oxadiazolínico.

O núcleo oxadiazolínico na estrutura geral das moléculas alvo pode ser facilmente obtido por meio da reação de ciclização de *N*-acilhidrazonas que contenham os arcabouços químicos necessários para obtenção dos demais anéis inerentes a sua estrutura. Esta reação pode ser considerada uma estratégia interessante do ponto de vista sintético, uma vez que ela converte-se em um precursor acíclico, tornando-se uma estrutura privilegiada para o

planejamento de diversos novos compostos protótipos e com várias atividades farmacologicamente importantes relacionadas, configurando-se em unidades importantes de construção de novos fármacos (SILVA et al, 2010).



Esquema 2. Síntese dos compostos 1,3,4 – oxadiazóis (2a-d).

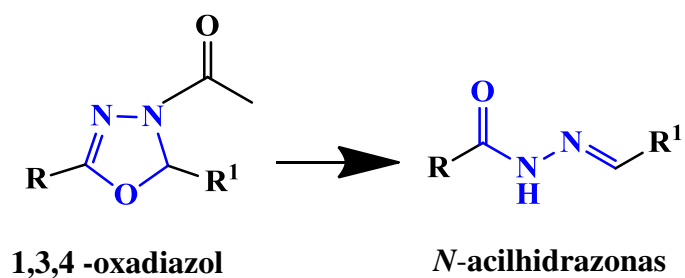


Figura 10. Estruturas privilegiadas *N*-acilhidrazonas e 1,3,4-oxadiazol.

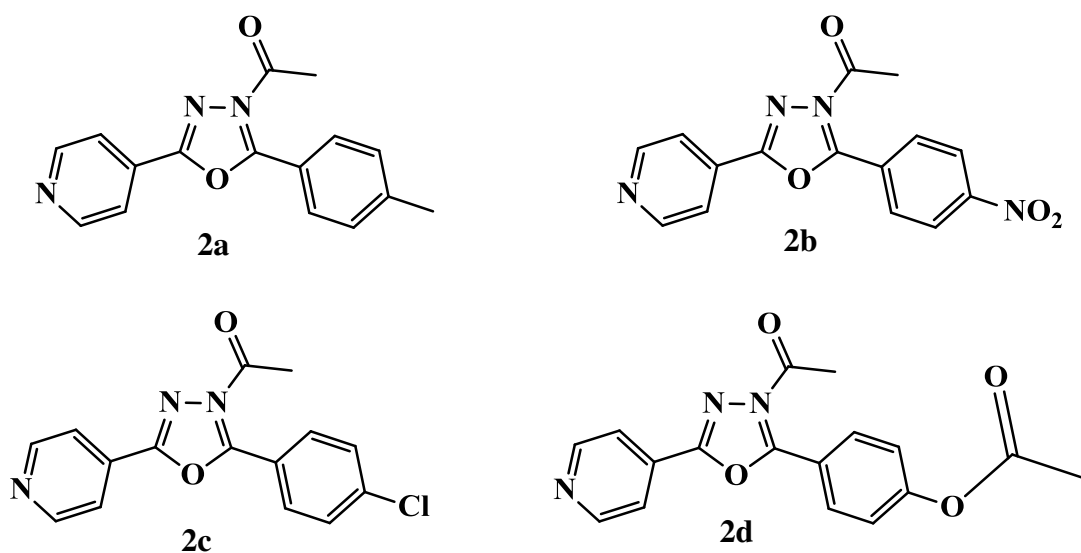
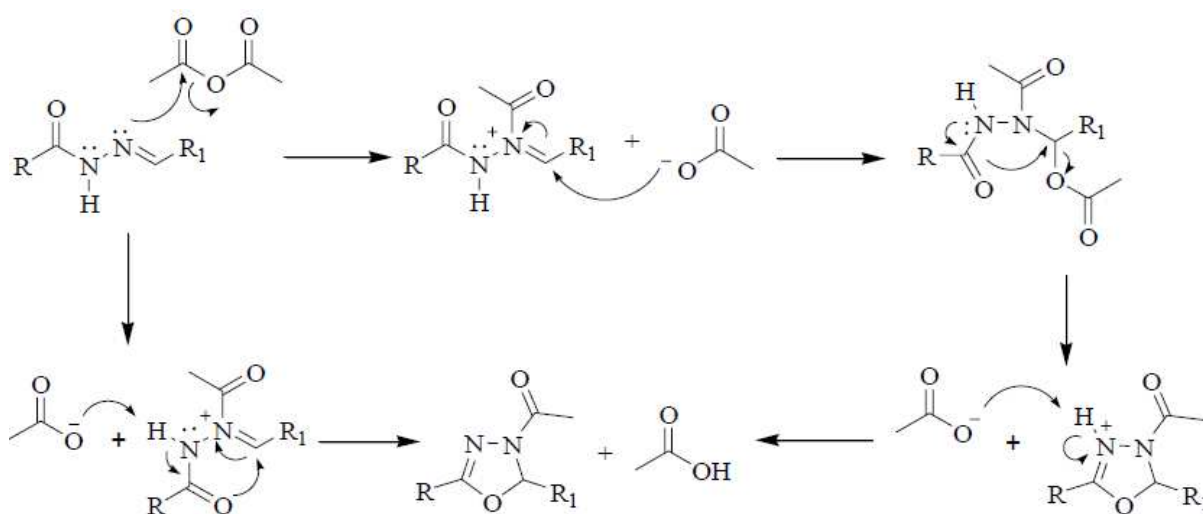


Figura 11. Fórmulas estruturais dos compostos 1,3,4-oxadiazóis.

Todos os compostos da classe dos 1,3,4-oxadiazóis sintetizados foram obtidos a partir de uma mistura racêmica através de uma reação de ciclização de *N*-acilhidrazonas com anidrido acético em excesso de acordo com o esquema 2. No caso da reação do composto *N'*-(4-Hidroxibenzilideno)isonicotinohidrazida com o anidrido acético, além da própria ciclização que forma o anel 1,3,4-oxadiazólico, também ocorreu a reação de acetilação da hidroxila ligada ao anel benzênico. A purificação de todos os compostos foi realizada pela reação de recristalização em etanol e suas purezas foram verificadas pelo ponto de fusão (tabela 2). Todos os compostos sintetizados contêm em sua estrutura um grupamento acetil, um grupo polar, na posição 3 do anel 1,3,4 – oxadiazólico, que confere à estrutura mais um sítio de ligação de hidrogênio intermolecular com macromoléculas. No esquema 3, propõe-se o mecanismo de formação do núcleo oxadiazólico.

Tabela 2. Propriedades físico-químicas dos compostos 1,3,4-oxadiazóis

Composto	R	Fórmula molecular	Massa molar (g/mol)	P.F (°C) ^a	Rendimento (%) ^b
2a	4-Me	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂	281,12	128-130	57
2b	4-NO ₂	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₄	312,09	92,94	64
2c	4-Cl	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O ₂	301,06	112-115	59
2d	4-AcO	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄	325,11	162-164	68



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

Na etapa de ciclização, seguiu-se rigorosamente a metodologia relatada por OLIVEIRA, 2013. Entretanto, foram se estabelecendo algumas dificuldades de reação em relação a fatores como temperatura de refluxo, quantidade de anidrido acético usado e técnica de isolamento do precipitado final formado.

A temperatura da reação em refluxo é um fator que influencia diretamente o rendimento final da síntese, tendo em vista que, em algumas situações, quando a reação oscilou em faixas de temperatura menores que 140 °C ou maiores que 160 °C, a quantidade de precipitado formado ao final da reação também variou. Portanto, mesmo levando em consideração os elevados pontos de fusão das *N*-acilhidrazonas, a temperatura ideal para a reação em refluxo varia de 140 – 160° C conforme mencionado por OLIVEIRA, 2013.

A quantidade de anidrido acético utilizado corresponde a outro fator importante para o sucesso final da reação, pois este atua tanto como solvente quanto reagente para a formação do anel 1,3,4-oxadiazólico. Logo, a quantidade ideal do reagente que foi utilizada dependeu diretamente da solubilidade dos intermediários ao mesmo e da estequiometria da própria reação.

Na própria metodologia em que foi baseada a reação de síntese do presente trabalho, é recomendado que após o final da reação a mesma seja resfriada a uma temperatura entre 80 – 100° C, vertida em água gelada e deixada em contínua agitação para precipitar o produto. Entretanto, em algumas situações, a precipitação não ocorreu e foi necessário realizar alterações no procedimento sintético.

A medida encontrada para solucionar tal problema foi a de não deixar a amostra em agitação contínua por 30 minutos, mas sim submetê-la à agitação manual vigorosa até a formação do precipitado como produto final. Em cerca de 15 minutos de agitação intensa, todo o produto sintético contido na solução precipitava. Essa mudança metodológica permitiu o isolamento final de todos os produtos sintetizados, inclusive com um maior percentual de rendimento do precipitado.

O sucesso da reação de ciclização e, portanto, da formação do núcleo 1,3,4-oxadiazólico é fortemente evidenciado por espectroscopia de RMN de ¹H, analisando-se o desaparecimento de dois sinais típicos já citados nos intermediários *N*-acilhidrazônicos: sinais do hidrogênio imídico $-CH=N$ na faixa de 8,34 e 8,39 ppm e do hidrogênio amídico $-NH-$ na faixa de 11, 53 e 12, 42 ppm e o surgimento de dois sinais característicos no produto como sinal metílico e o sinal metínico (H-2) do anel oxadiazólico (Figura 12).

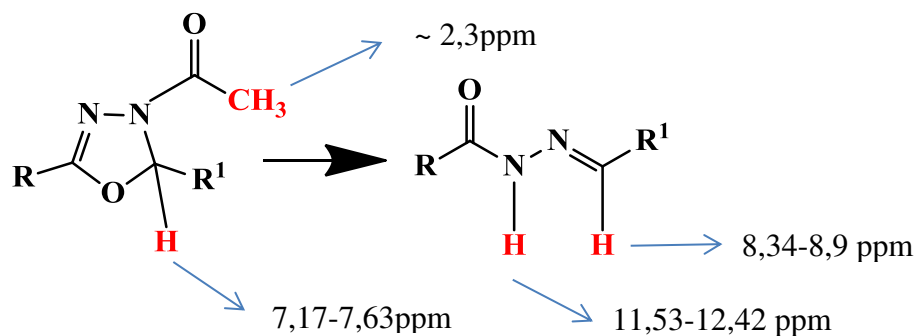


Figura 12. Valores de RMN ^1H característicos nos compostos *N*-acilhidrazônicos e 1,3,4-oxadiazóis.

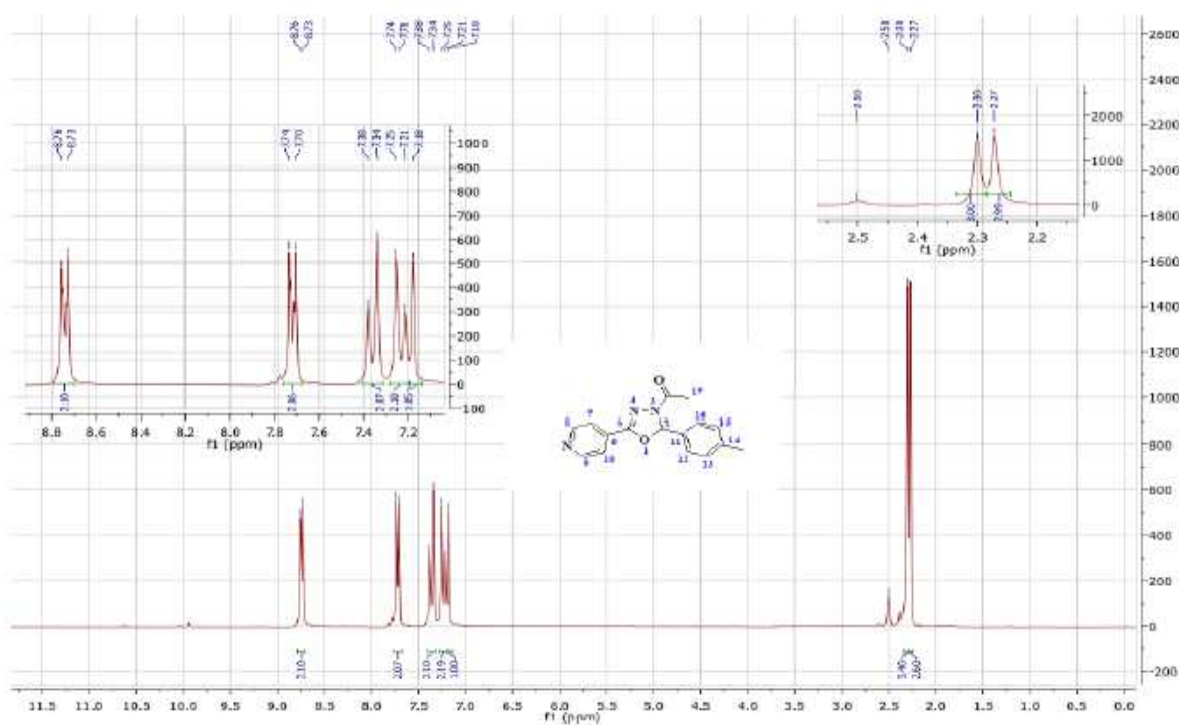


Figura 13. Espectro de RMN ^1H de 2-(4-metilfenil)-3-acetil-5-(piridin-4-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (**2a**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).

5.3 – Caracterização dos derivados 1,3,4-oxadiazóis

A caracterização completa das estruturas propostas para os produtos finais foi realizada por análises de RMN ^1H e ^{13}C -APT.

As atribuições dos deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C -APT dos compostos 1,3,4-oxadiazóis foram confirmados através da

comparação com estruturas análogas relatadas na literatura. Os resultados indicaram que as técnicas de RMN utilizadas para elucidação dos derivados 1,3,4-oxadiazóis confirmaram com exatidão o esqueleto básico destes compostos.

5.3.1 – Interpretação dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos sintetizados

As técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C são ferramentas importantes e suficientes para confirmar a formação do anel 1,3,4 – oxadiazol, uma vez que estes compostos apresentam espectros de sinais bem característicos. Nos espectros de RMN ^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 do alifático (2,2-2,4 ppm) e outro atribuído aos prótons metínicos (H-2) do anel oxadiazolínico na região do aromático (7,10 – 7,40 ppm), enquanto que nos espectros de RMN ^{13}C os sinais característicos são o C=O próximo de 167 ppm e o alquílico (CH_3) próximo de 23 ppm, bem como os sinais do anel oxadiazolínico (C-2) próximo de 92 ppm e (C-5) em torno de 153 ppm.

Para todos os compostos sintetizados (**2a-d**), de maneira geral, os espectros de RMN de ^1H apresentam 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 1hidrogênio (H-2) do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol na região de aromático na faixa de 7,17-7,63 ppm. Quando analisa-se os valores para o deslocamento do sinal do próton (H-2) verifica-se que o composto contendo o grupo nitro na posição *meta* do anel aromático da posição 2 do anel 1,3,4-oxadiazol influencia o deslocamento desse sinal para um campo mais baixo, sendo que a ordem de influência é *orto>meta>para* (OLIVEIRA, 2013).

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

Compostos	2a	2b	2c	2d
R	4-Me	3-NO ₂	4-Cl	4-OH
δ ^1H (H-2)	7,18	7,38	7,26	7,24
δ ^{13}C (C-2)	92,72	91,9	91,9	92,19

Já nos espectros de RMN ^{13}C , os sinais típicos são os seguintes: dois sinais, um na faixa de 152,46-163,41 ppm atribuídos ao carbono (C-5) e outro na faixa de 88,68-92,85 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 166,68-167,63 ppm atribuído a C=O do grupo acetil e um sinal na região de alifático na faixa de 20,09-22,70 atribuído ao carbono metílico do grupo acetil.

Tabela 4: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C (DMSO- d_6) dos 1,3,4-oxadiazóis

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)				
Comp.	C-2	C-5	C-17	C=O
2a	92,72	163,4	20,09	167
2b	91,9	153,7	21,16	167,2
2c	91,9	153,7	21,16	167,2
2d	92,19	153	20,82	167,2

5.4 – Atividade antibacteriana

Considerando-se que os compostos heterocíclicos da classe dos 1,3,4-oxadiazóis detêm um amplo espectro de atividades farmacológicas e devido a grande possibilidade dos compostos sintetizados no presente trabalho apresentarem atividade antimicrobiana, foi investigado o potencial destas moléculas como agentes antibacterianos.

Os estudos de atividade antibacteriana foram realizados no Laboratório de Microbiologia da Universidade Federal de Campina Grande pela Professora Doutora Igara Oliveira Lima.

A atividade antibacteriana *in vitro* dos compostos sintetizados (**2a-d**) foi avaliada contra as espécies bacterianas de *Staphylococcus aureus* (MH 1372), *Escherichia coli* (ATCC 11105) e *Pseudomonas aeruginosa* (16623-39) pela técnica de microdiluição utilizando o meio BHI.

Para as linhagens de *S. aureus* os compostos **2a**, **2b** e **2c** não apresentaram qualquer atividade, enquanto que o composto **2d** exibiu uma atividade antiestafilocócica (CIM= 1024 $\mu\text{g}/\text{ml}$) (tabela 5).

Em relação a espécie *E. coli*, os compostos **2a** e **2b** não apresentaram nenhuma atividade, enquanto que os compostos **2c** e **2d** apresentaram atividade antibacteriana (CIM = 1024 µg/ml) (tabela 5).

Frente a espécie *P. aeruginosa*, todos os compostos exibiram atividade antibacteriana, apresentando uma CIM entre 64 µg/mL e 1024 µg/mL, conforme demonstrado na tabela 5.

Tabela 5. Concentração inibitória (CIM) dos compostos 1,3,4-oxadiazóis frente as linhagens de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*

Compostos	<i>S. aureus</i>	<i>E.coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
2a	-	-	256µg/mL
2b	-	-	1024 µg/mL
2c	-	1024 µg/mL	64 µg/mL
2d	1024 µg/mL	1024 µg/mL	1024 µg/mL

(-): Não houve inibição de crescimento das culturas bacterianas.

O resultado da CIM = 1024 µg/mL do composto **2d** frente a linhagem *S. aureus* sugere que a reação de acetilação do radical hidroxil ligado ao anel benzênico do referido composto pode exercer significativa influência para a sua atividade antiestafilocócica.

A *P. aeruginosa*, atualmente, é tida como uma das principais causas de infecção hospitalar em todo o país e tem como característica uma elevada resistência intrínseca ou adquirida a diversos tipos de antibióticos, devido à baixa permeabilidade de sua membrana externa e aos sistemas de bombas de efluxo multidrogas inerentes a estes microorganismos (ANDRADE et al, 2003). Os resultados da CIM referentes aos ensaios frente às linhagens de *P. aeruginosa* obtidos no presente trabalho sugerem que os compostos 1,3,4-oxadiazólicos derivados de *N*-acilhidrazonas podem ser úteis no desenvolvimento de novos fármacos que atuem no combate específico a infecções causadas por este microorganismo.

Recentemente, OLIVEIRA 2013 relatou que a atividade antibacteriana dos 1,3,4-oxadiazóis mostra certa relação com a lipofilicidade destas moléculas. De uma maneira geral, como a maioria dos compostos (**2a-d**) tem cada qual o mesmo esqueleto básico, a diferença na atividade destes compostos aqui analisados pode estar relacionada com os grupos doadores e retiradores de elétrons ligados na posição *para* do anel benzênico, conferindo desta forma,

diferentes graus de lipofilicidade a estes compostos, o que influencia diretamente no potencial antibacteriano desses agentes.

6. CONCLUSÃO

A rota sintética utilizada, tanto dos intermediários de reação *N*-acilhidrazônicos como das moléculas alvo 1,3,4-oxadiazólicas, mostrou-se ser simples e eficaz, o que permitiu que os produtos finais fossem obtidos com rendimentos de moderados a bons.

Ao todo, foram sintetizadas 4 moléculas da classe dos 1,3,4-oxadiazóis que foram confirmadas por meio de técnicas espectroscópicas de RMN ^1H e ^{13}C . A utilização dessas duas técnicas foi suficiente para a elucidação de todo o esqueleto básico dos compostos sintetizados.

Na avaliação da atividade antimicrobiana, os compostos sintetizados mostraram considerável atividade antibacteriana frente às espécies de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e, principalmente, *Pseudomonas aeruginosa*, onde todos os 1,3,4-oxadiazóis sintetizados demonstraram atividade antibacteriana, o que sugere que estes compostos podem fornecer uma nova vertente de desenvolvimento de fármacos específicos ao combate deste microorganismo.

7. REFERÊNCIAS

ANCIZU, S.; MORENO, E.; TORRES, E.; BURGUETE, A.; PÉREZ – SILANES, S.; BENITEZ, D.; VILLAR, R.; SOLANO, B.; MARÍN, A.; ALDANA, I. **Heterocyclic – 2 – carboxylic acid (3 – cyano – 1,4 – di – N – oxidequinoxalin – 2 – yl) amide derivatives as hits the development of neglected disease drugs.** *Molecules*, 2009, 14, 2256 – 2272.

ANDRADE, S.S.; JONES, R.N.; GALES, A.C.; SADER, H.S. **Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001).** *J. Antimicrob Chemother*, 2003, v. 52:140-141.

BARROS, C. J. P.; **Síntese e caracterização de 1, 2, 4 – oxadiazóis e *o*-glicosídeos 2, 3-insaturados inéditos.** Dissertação de mestrado em química – UFPE, Recife, 2012.

BOSTROM, J.; HOGNER, A.; LLINÀS, A.; WELLNER, E.; PLOWRIGHT, A.T. **Oxadiazoles in medicinal chemistry.** *J. Med. Chem.* 2012, 55, 1817–1830.

BRUCE, P. Y.; **Química orgânica.** Editora Pearson Prentice Hall. 4 ed. São Paulo, 2006.

LEITE, A. C. L.; et al. **Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial activities of new 1, 2, 4 – oxadiazoles peptidomimetics.** *IL Farmaco*, 2000, v. 55, 719 – 724.

LOPES, P. G. M.; et al. **Perspectivas sobre atividades antimicrobianas de compostos derivados 1, 2, 4 – oxadiazólicos.** *Revista do Centro de Ciências da Saúde, UFSM.* Vol. 31 – n. 1 e 2: 57 – 58, 2005.

MASUNARI, A.; TAVARES, L. C.; **3D QSAR studies of 5-nitrophenol derivatives with antimicrobial activity against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*.** *Braz. J. Pharm. Sci.*, 2007, 43, 281 – 294.

NAGARAJ; CHALUVARAJU, K.C.; NIRANJAN, M.S.; KIRAN, S. **1, 3, 4-Oxadiazole: A potent drug candidate with various pharmacological activities.** *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2011, 3, 9–16.

NEVES FILHO, R. A. W.; BEZERRA, N. M. M.; GUEDES, J. M.; SRIVASTAVA, R. M. **An easy synthesis of 3,5-disubstituted 1, 2, 4 – oxadiazoles from Carboxylic Acids and Arylamidoximes mediated Ethyl-Chloroformate.** *J. Braz. Chem. Soc.*; v. 20, n. 7, 1365-1369, 2009.

OOI, N. S.; WILSON, D. A. **Formation and thermal reaction of *O*-(*N*-Acetylbenzimidoyl) benzamidoxime: Comparison with the formation of 3, 5-disubstituted 1, 2, 4 – oxadiazoles from *O*-Acetylrylamidoximes and *O*-Arylamidoximes.** *J. C. S. Perkin Trans. II. V.* 9 – 12, 1792 – 1799, 1980.

OLIVEIRA, C. S. **Síntese, caracterização e atividade antimicrobiana de compostos heterocíclicos da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol derivados de *N*-acilhidrazonas.** Tese de doutorado – UFPB. João Pessoa/PB, 2013.

OLIVEIRA, C. S.; LIRA, B. F.; FALCÃO-SILVA, V. S.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P.; BARBOSA-FILHO, J. M.; ATAHYDE-FILHO, P. F.; **Synthesis, molecular properties prediction, and anti – staphylococcal activity of *N*-acylhydrazones and new 1, 3, 4 – oxadiazoles derivatives.** *Molecules*, 2012, 17, 5095 – 5107.

OLIVEIRA, C.S.; FALCÃO-SILVA, V.S.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J.P.; HARDING, D.P.; LIRA, B.F.; LORENZO, J.G.F.; BARBOSA-FILHO, J.M.; ATAHYDE-FILHO, P.F. **Drug resistance modulation in *Staphylococcus aureus*, a new biological activity for mesoionic hydrochloride compounds.** *Molecules* 2011, 16, 2023–2031.

OLIVEIRA, C. S.; LIRA, B. F.; FILHO, J. M. B.; LORENZO, J. G. F.; ATAHYDE-FILHO, P. F.; **Synthetic Approaches and Pharmacological Activity of 1, 3, 4 – oxadiazoles: A Review of the Literature from 2000 - 2012.** *Molecules* – MDPI: Open Access Journals Platform. v. 17, 10192 -10231.

PATEL, N. B.; PATEL, J. C.; **Synthesis and antimicrobial activity of 3-(1, 3, 4 – oxadiazol-2-il)quinazolin-4(3H)-ones.** *Sci. Pharm*, 2010, 78, 171 – 193.

RANDO, D. G.; AVERY, M. A.; TEKWANI, B. L.; KHAN, S. I.; FERREIRA, E. I. **Antileishmanial Activity Screening of 5-nitro-2-hetocyclic BenzylideneHydrazides.** *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 6724-6731.

ROLLAS, S.; KÜÇÜKGÜZEL.S. G. **Biological activities of hydrazone derivatives.***Molecules*,2007, 12, 1910-1939.

SAADEH, H. A.; MOSLEH, I. M.; MUBARAK, M. S. **Synthesis of novel hybrid molecules from precursors with know antiparasitic activity.** *Molecules*, 2009, 14, 1483 – 1494.

SALOMON, C. J. **First century of Chagas' disease: An overview on novel approaches to nifurtimox and benznidazole delivery systems.** *J. Pharm. Sci*, 2012, 101, 888 – 894.

SHARMA, S.; SHARMA, P. K.; KUMAR, N.; DUDHE, R, A. **Review: Oxadiazole Their Chemistry and Pharmacological Potentials.** *Der PharmaChemica*, 2010, 2(4): 253-263.

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.

SANTOS-FILHO, J. M. S.; **Planejamento bioisostérico, síntese e avaliação farmacológica de novos análogos 1, 2, 4 – oxadiazólicos.** Dissertação de mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos) – UFPE, Recife, 2002.

SUGIURA, M.; KOBAYASHI, S. **N-Acyhydrazones as Versatile Electrophiles for the Synthesis of Nitrogen-Containing Compounds.***Angew.Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5176- 5186.

8. ANEXOS

