

**PERSPECTIVAS SOBRE ATIVIDADES ANTIMICROBIANAS DE  
COMPOSTOS DERIVADOS 1,2,4-OXADIAZÓLICOS**

***Perspective about antimicrobial activities of 1,2,4-oxadiazoles derivative compounds***

*Paulo Guilherme Markus Lopes<sup>1</sup>, Tatiana Spader<sup>1</sup>, Sydney Hartz Alves<sup>1</sup>, Luciano Dornelles<sup>2</sup>*

A emergência de infecções causadas por patógenos multi-resistentes aos protocolos terapêuticos estabelecidos tem conduzido a uma intensa e constante busca por novas drogas antimicrobianas. A resistência tem sido uma realidade nas diferentes etiologias infecciosas, sejam elas virais, bacterianas, fúngicas e até protozoóticas. Em grande parte, isto seria conseqüência de atitudes como prescrições incorretas, dificuldades dos pacientes em aderir ao tratamento por todo 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.

Compostos heterocíclicos têm sido alvo de diversos estudos farmacológicos. Pode-se inferir sobre a existência de uma série ilimitada 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.

Entre os azólicos estudados sugere-se resultados promissores em atividade para os 1,2,4-oxadiazólicos frente a Gram positivos, Gram negativos e fungos leveduriformes<sup>1</sup>.

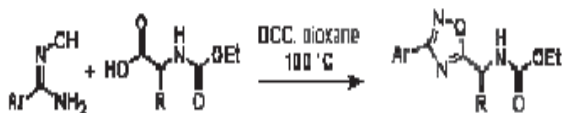
Para obtenção dos compostos descreve-se uma rota de síntese considerada curta e prática, do tipo "one pot", partindo-se de á-aminoácidos como blocos precursores quirais e benzamidoximas. A reação ocorre na presença de dicitlohexilcarbodiimida (DCC) como ativador e dioxano como solvente. Imediatamente a reação é

---

<sup>1</sup> Departamento de Microbiologia e Parasitologia / Lapemi – Laboratório de Pesquisas Micológicas, Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

<sup>2</sup> Departamento de Química, Universidade de Santa Cruz do Sul

aquecida a 100°C pelo intervalo de 8 -12 horas para que haja a ciclização e formação do núcleo oxadiazólico. Obtém-se bons rendimentos, 60% a 82%, de uma série de compostos quirais 1,2,4-oxadiazólicos derivados de á-aminoácidos N-protetidos<sup>2</sup> (Esquema 1).



Esquema 1

O grupo carboxila, necessário a formação do intermediário que dará origem ao 1,2,4-oxadiazol, pode ser encontrado em diversos compostos. Entre estes, pode-se citar os aminoácidos que possuem um grupo amino além do grupo carboxila. Os aminoácidos constituem as unidades estruturais básicas de proteínas, sendo denominados á-aminoácidos. Um á-aminoácido é constituído de um grupamento amino, uma carboxila, um átomo de hidrogênio e um grupamento R variável para cada tipo de aminoácido, todos ligados a um átomo de carbono  $\alpha$ . Este átomo de carbono é chamado  $\alpha$  por ser adjacente à carboxila ácida.

Os á-aminoácidos são incolores, cristalinos e possuem propriedades parecidas a dos sais: possuem pontos elevados de fusão e tendem a dissolver-se em água ou em misturas hidro-alcoólicas. As propriedades individuais de cada um dos aminoácidos dependem da natureza do grupamento.

O arranjo tetraédrico dos quatro grupamentos diferentes em torno do átomo de carbono  $\alpha$  confere

atividade ótica aos aminoácidos, pois o átomo de carbono  $\alpha$  é um centro de assimetria. Com isso define-se a forma isomérica levógira e dextrógira dos aminoácidos. Comumente apenas L-aminoácidos têm sido obtidos de proteínas de animais e plantas, identificando estes isômeros como sendo biologicamente ativos.

A benzamidoxima é conhecida desde 1884 quando Tiemann a sintetizou pela primeira vez. Muitas benzamidoximas possuem atividades biológicas, atuando como tripanossomicidas, tuberculostáticas e hipotensivas. Durante os últimos anos, muitas amidoximas foram testadas como fármacos e foram usadas como bactericidas e fungicidas. As arilamidoximas podem ser sintetizadas a partir das arilnitrilas correspondentes com cloridrato de hidroxilamina em meio básico.

Tanto as amidoximas quanto os á-aminoácidos apresentam condições de alterações dos substituintes, resultando como produtos finais os núcleos 1,2,4-oxadiazólicos presentes em diferentes estruturas químicas. Conforme alguns estudos agentes terapêuticos contendo pequenos peptídeos ou resíduos de aminoácidos exibem reduzida toxicidade e aumento de efetividade terapêutica. A hipótese é que sistemas transportadores de aminoácidos auxiliem na penetração da droga no interior da célula atingindo assim mais facilmente os alvos celulares de ação da droga<sup>3</sup>. Com a exposição destes fatores favoráveis suscita-se uma investigação destes compostos que podem fornecer resultados interessantes relacionados a atividades antifúngicas e antibacterianas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Srivastava RM, Silva AJN, Oliveira ML. Antiinflammatory Property of n-3-Aryl-5-(n-propyl)-1,2,4-oxadiazoles and Antimicrobial Property of 3-Aryl-5-(n-propyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles: Their Syntheses and Spectroscopic Studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2003; 11:1821-1827.

2 - Braga AL, Dornelles L, Lüdke DS, Alberto EE, Severo Filho WA, Corbellini V A, Rosa DM, Schwab RS. One-pot Synthesis of Chiral N-Protected  $\alpha$ -Amino

Acid – Derived 1,2,4 – Oxadiazoles. *Synthesis*. 2004 ;10:1589-1594.

3 - Leite ACL, Vieira RF, De Faria AR, Wanderley AG, Afiatpour P, Ximenes EC PA, Srivastava RM, De Oliveira CF, Medeiros MV, Antunes E, Brondani DJ. Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial activities of new 1,2,4-oxadiazoles peptidomimetics. *J FÁRMACO*. 2000; 55:719 - 724.