

Artigo

Síntese e Bioatividade de 1,2,4-Oxadiazóis

Cunha, F. S.; de Aguiar, A. P.*

Rev. Virtual Quim., 2015, 7 (6), 2509-2530. Data de publicação na Web: 4 de outubro de 2015<http://www.uff.br/rvq>**Synthesis and Bioactivity of 1,2,4-Oxadiazoles**

Abstract: The literature reports a growing number of publications involving 1,2,4-oxadiazoles over recent years, which have been focused on its different pharmacological potentials. Although this review presents the two main methodologies for synthesis of this heterocycle, namely 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxide and the amidoxime route, the main objective was to report pharmacological applications associated with this heterocycle, as well as some promising results related to this set of applications.

Keywords: Oxadiazole; bioactivity; cycloaddition; nitrile oxide; amidoxime.

Resumo

A literatura reporta um número crescente de publicações envolvendo 1,2,4-oxadiazol ao longo dos últimos anos, as quais tem tido como foco seu diversificado potencial farmacológico. Embora esta revisão apresente as duas principais metodologias de síntese para este heterociclo: cicloadição 1,3-dipolar de óxidos de nitrila e a rota da amidoxima, o principal objetivo foi destacar as aplicações farmacológicas associadas a este heterociclo, assim como alguns resultados promissores relativos a este conjunto de aplicações.

Palavras-chave: Oxadiazol; bioatividade; cicloadição; óxido de nitrila; amidoxima.

* Instituto Militar de Engenharia, Seção de Engenharia Química, Praça General Tibúrcio 80, CEP 22290-270, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

✉ alcino@ime.eb.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20150150](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150150)

Síntese e Bioatividade de 1,2,4-Oxadiazóis

Felipe S. Cunha, Alcino P. de Aguiar*

Instituto Militar de Engenharia, Seção de Engenharia Química, Praça General Tibúrcio 80, CEP 22290-270, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

* alcino@ime.eb.br

Recebido em 10 de junho de 2015. Aceito para publicação em 3 de outubro de 2015

1. Introdução
2. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis
 - 2.1. Método da cicloadição 1,3-dipolar
 - 2.2. Rota da amidoxima
3. Bioatividade de 1,2,4-oxadiazóis
 - 3.1. Atividade antiasmática
 - 3.2. Atividade antidiabética
 - 3.3. Atividade anti-inflamatória
 - 3.4. Atividade anticâncer
 - 3.5. Atividade antioxidante
 - 3.6. Atividade antimicrobiana
4. Considerações finais

1. Introdução

Os 1,2,4-oxadiazóis são compostos heterocíclicos de cinco membros constituídos de dois átomos de nitrogênio, um de oxigênio e dois de carbono, os quais apresentam em

sua estrutura duas ligações duplas propiciando um caráter aromático. Os oxadiazóis apresentam quatro isômeros (Figura 1), dos quais apenas o 1,2,3-oxadiazol não apresenta utilidade prática, já que é instável e se decompõe com facilidade.^{1,2}

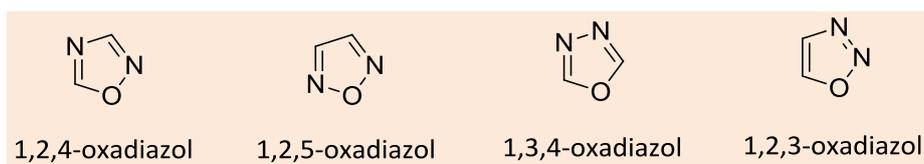


Figura 1. Isômeros de oxadiazol (adaptado de Freitas e colaboradores¹)

A primeira síntese do sistema 1,2,4-oxadiazol foi reportada em 1884.³ Desde esta primeira síntese até o início dos anos 1960 foram reportados poucos artigos sobre este heterociclo. Nos anos seguintes, o interesse por este heterociclo aumentou e as publicações ficaram mais frequentes. Porém, foi somente no início da década de 1990 que

este heterociclo foi o tema de um número expressivo de artigos, sendo isto consequência de suas diversas aplicações em diferentes áreas, como por exemplo, Química Medicinal e para fins tecnológicos.^{1,4,5} A Figura 2 apresenta a evolução das publicações no período de 1956 até 2014.

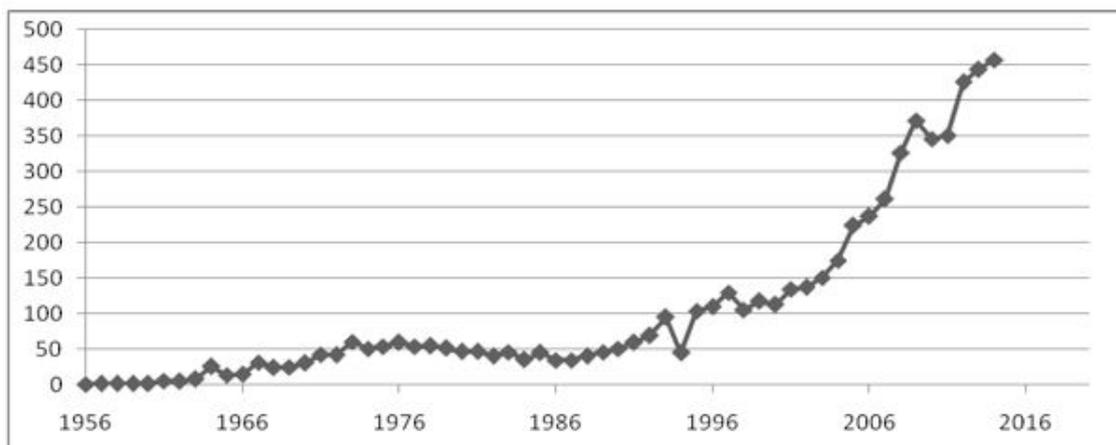


Figura 2. Número de publicações sobre 1,2,4-oxadiazóis entre 1956 e 2014 (dados obtidos utilizando o sítio eletrônico ScienceDirect).⁴

2. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis

Os 1,2,4-oxadiazóis possuem duas metodologias clássicas para sua síntese: a) cicloadição 1,3-dipolar de óxidos de nitrila à nitrilas⁶; b) ciclização de derivados de

amidoxima.³ Ambas as metodologias ainda são amplamente utilizadas. A Figura 3 mostra a retrossíntese para as duas metodologias. O presente trabalho reporta de maneira breve as metodologias sintéticas utilizadas na preparação de 1,2,4-oxadiazóis.¹

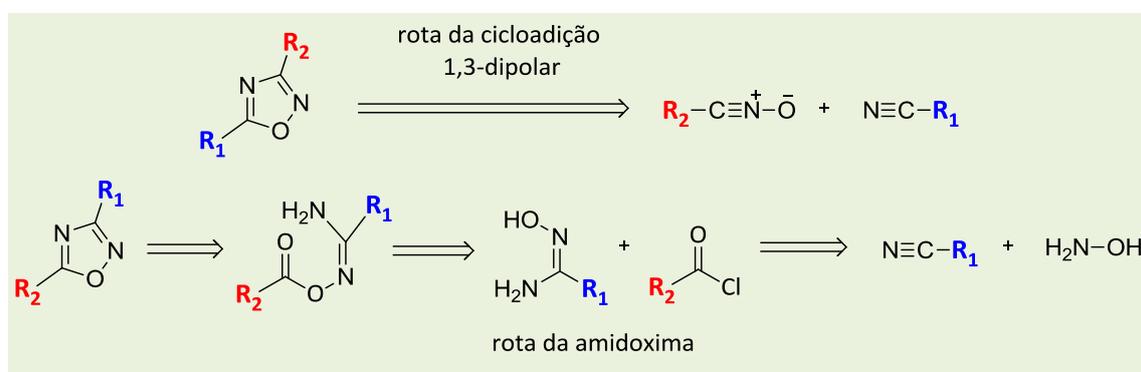


Figura 3. Análise retrossintética para as duas metodologias mais utilizadas

2.1. Método da cicloadição 1,3-dipolar

O método de cicloadição 1,3-dipolar para a formação de heterociclos é extremamente importante e foi descoberto em 1888, por Buchner.⁷ A formação de 1,2,4-oxadiazol ocorre através adição de óxido de nitrila a um grupo nitrila de um dipolarófilo. Esta reação é regida pela teoria da conservação dos orbitais de Woodward-Hoffmann em um processo termicamente permitido.⁸ Esta reação ocorre de forma concertada, sendo classificada como uma reação de cicloadição [4+2] onde o sistema 4- π (elétron) do dipolo, na sua forma 1,3-dipolar (Figura 4), interage com o sistema 2- π (elétron) do dipolarófilo.⁸ A regioquímica de adição é influenciada pela

natureza do substituinte e a interação espacial dos reagentes.

O átomo de oxigênio se liga preferencialmente ao átomo de carbono mais substituído do dipolarófilo, por exemplo, ao carbono de uma nitrila, já que o mecanismo da reação (Figura 4) é favorecido pela melhor interação entre o orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) e o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO) dos sistemas envolvidos.⁹

A interação entre os orbitais HOMO e LUMO dos reagentes ocorrerá de forma a favorecer o processo de menor diferença de energia (ΔE), ou seja, combinando os orbitais que possuem níveis energéticos próximos (Figura 5).¹⁰

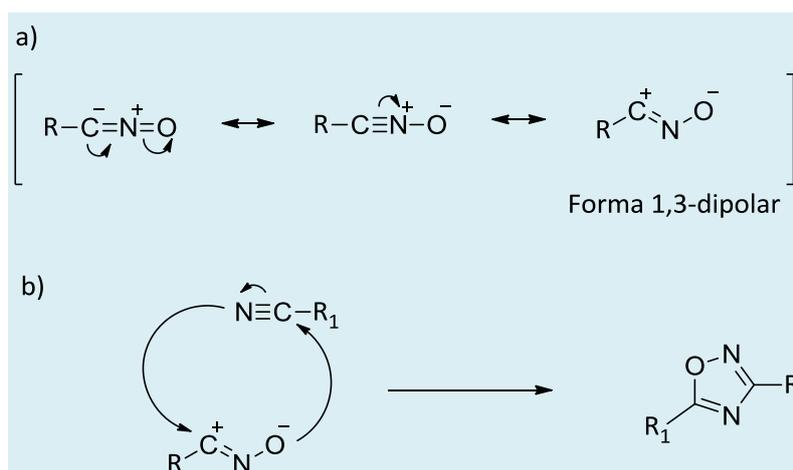


Figura 4. a) Formas de ressonância para o óxido de nitrila. b) Mecanismo de formação de 1,2,4-oxadiazol via cicloadição 1,3-dipolar

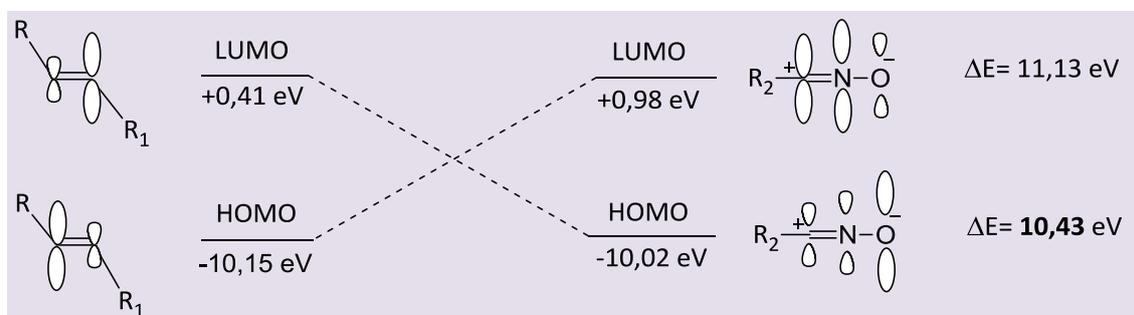


Figura 5. Energia dos orbitais HOMO e LUMO envolvidos na reação de cicloadição 1,3-dipolar

Molina em 2003, sintetizou 1,2,4-oxadiazóis com potencial atividade anti-

inflamatória empregando o procedimento da cicloadição 1,3-dipolar de óxido de nitrila à

nitrila. A aldoxima derivada da vanilina reagiu com ácido tricloro-isocianúrico produzindo o respectivo cloreto de imidoíla, o qual tratado

com base forneceu o óxido de nitrila. O dipolo foi adicionado a cianamida formando o 1,2,4-oxadiazol (Figura 6).¹¹

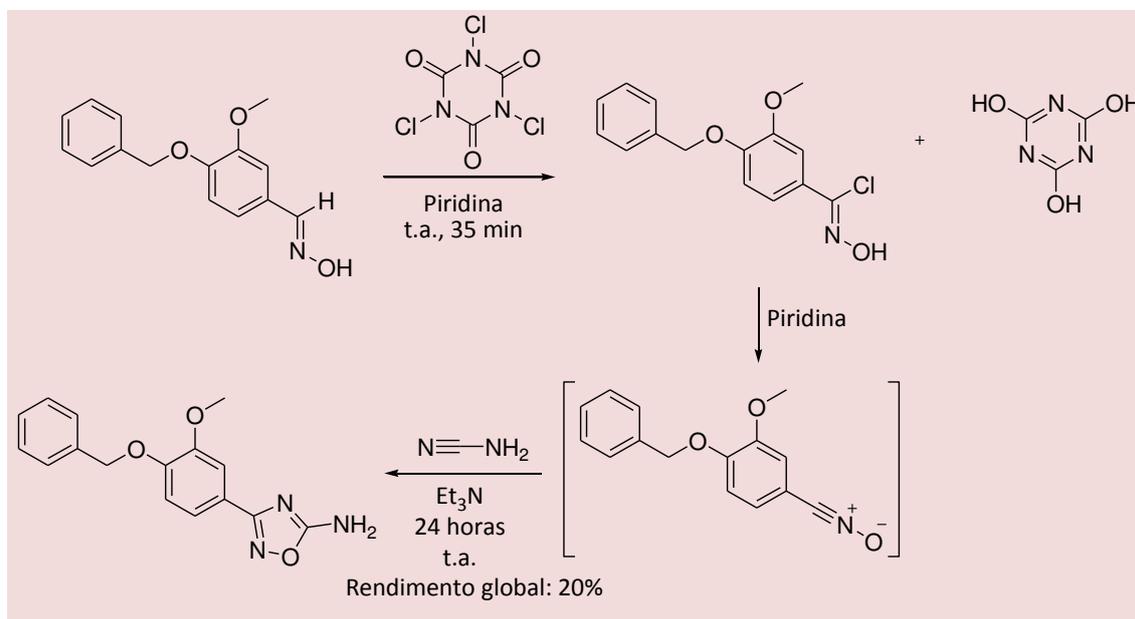


Figura 6. Síntese de 1,2,4-oxadiazol empregando cicloadição 1,3-dipolar

Utilizando a mesma metodologia, Nascimento (2007), sintetizou alguns derivados de 1,2,4-oxadiazóis e avaliou a atividade antibacteriana destes compostos. A Figura 7 apresenta alguns derivados e seus respectivos rendimentos.^{12,13}

Recentemente, Cheawchan e colaboradores (2013) sintetizaram um

derivado de 1,2,4-oxadiazol (rendimento – 92 %), o qual foi obtido para uso como intermediário na preparação de polímeros. Este heterociclo foi obtido pela cicloadição do óxido de nitrila à isobutironitrila. A reação foi realizada em clorofórmio a 60°C por 24 horas (Figura 8).¹⁴

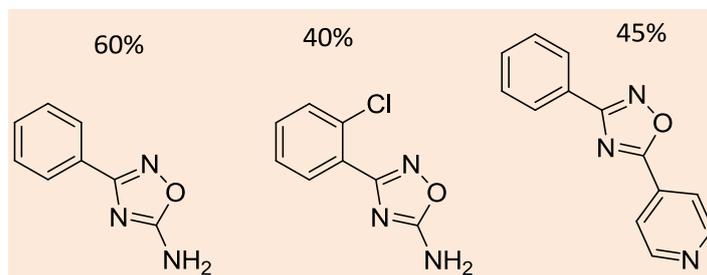


Figura 7. Derivados do sistema 1,2,4-oxadiazol sintetizados por Nascimento

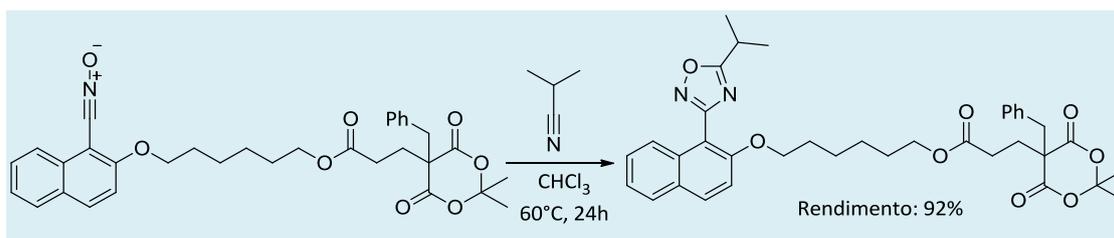


Figura 8. Derivado de 1,2,4-oxadiazol preparado a partir de óxido de nitrila e isobutironitrila

2.2. Rota da amidoxima

Outro método muito utilizado na síntese de 1,2,4-oxadiazóis é conhecido como rota da amidoxima.¹⁵⁻¹⁹ Este método consiste na reação de nitrilas com hidroxilamina seguido do tratamento com ácidos carboxílicos ativados ou com seus derivados (ésteres, anidridos, cloretos de ácido). Uma das principais vantagens destas estratégias é sua complementaridade, pois dependendo da abordagem utilizada o substituinte da nitrila precursora (R1) pode ficar ligado ao C-3 ou C-5 (Figura 3). A principal limitação é que a

escolha entre as metodologias é muitas vezes uma função da disponibilidade dos reagentes precursores.¹⁵

Amarasinghe e colaboradores¹⁶ reagiram amidoximas com ésteres, usando uma metodologia de síntese *one-pot*. Os autores utilizaram carbonato de potássio como base e o meio reacional foi aquecido até o refluxo em tolueno (Figura 9). Esta reação forneceu derivados de 1,2,4-oxadiazóis com rendimentos entre 62 – 95 %. A Figura 9 ilustra a reação que forneceu o maior rendimento.¹⁶

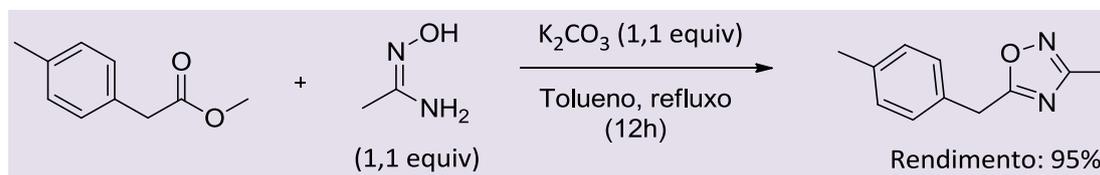


Figura 9. Síntese do derivado 1,2,4-oxadiazol utilizando amidoxima e K_2CO_3 como base

Kivrak e Zora,¹⁸ recentemente, reportaram um novo método para síntese de 1,2,4-oxadiazóis, a partir da reação entre amidoximas e aldeídos ou cetonas α,β -acetilênicas. Estas reações produziram exclusivamente produtos de adição conjugados sendo os melhores rendimentos (50 – 92%) obtidos em refluxo com metanol. A Figura 10 ilustra a reação empregando fenilpropinal como reagente, a qual teve uma eficiência de 84%.¹⁸

Em uma segunda etapa, o produto de adição conjugado foi tratado em duas

diferentes condições reacionais, as quais envolviam um tratamento com KOH em dioxano a 100°C ou a reação com NaH em acetonitrila a temperatura ambiente. Os resultados evidenciaram que a segunda condição apresentou a melhor relação custo-benefício, pois além dos rendimentos obtidos serem semelhantes à condição que usa KOH (a maioria acima de 70%), a temperatura utilizada é mais baixa e os tempos de reação foram mais curtos (Figura 11) mostra um exemplo.

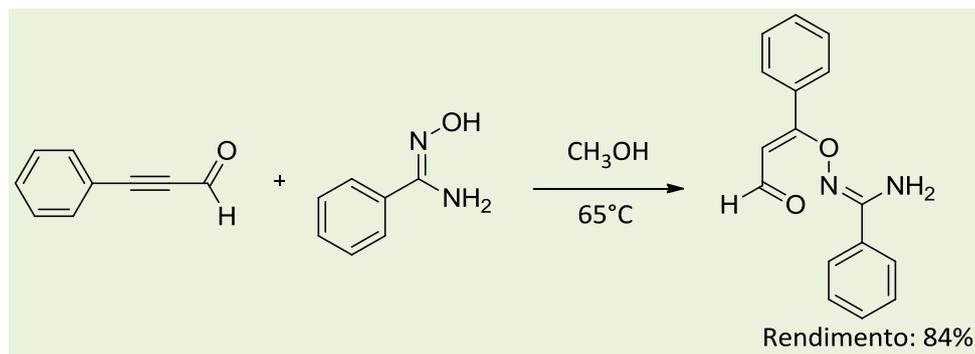


Figura 10. Reação entre fenilpropinal e benzamidoxymina

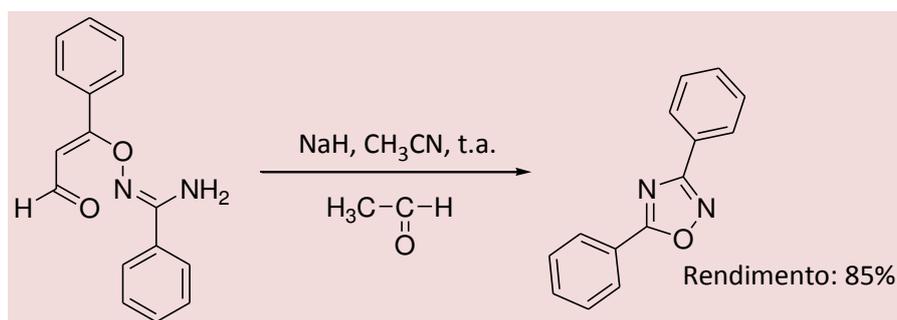


Figura 11. Síntese do heterociclo 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazol

Esta nova metodologia sintética se mostrou versátil, pois além dos 1,2,4-oxadiazóis, também permite a formação de isoxazóis, dependendo se o produto de adição conjugado é tratado com uma base ou com um ácido. Os autores postularam que há ainda a possibilidade de formação de 1,2,4-

oxadiazepinas, caso o produto de adição seja simplesmente aquecido, porém a formação deste heterociclo de sete membros não foi observada. Na Figura 12 observa-se uma visão geral da metodologia de Kivrak e Zora utilizando como exemplo fenilpropinal e benzamidoxymina como reagentes de partida.¹⁸

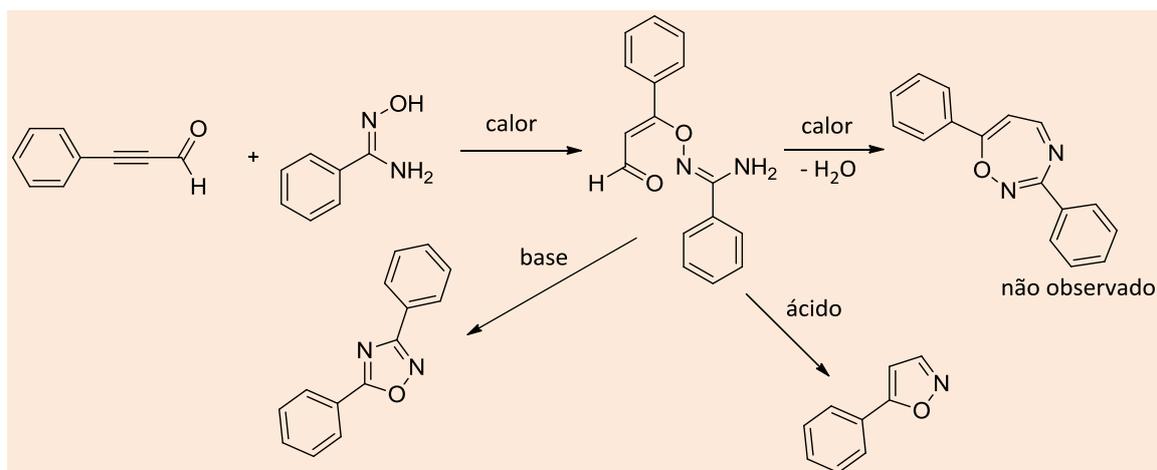


Figura 12. Potenciais produtos da reação entre fenilpropinal e benzamidoxymina

3. Bioatividade de 1,2,4-oxadiazóis

Os 1,2,4-oxadiazóis, como se pode perceber pela quantidade de publicações (Figura 2), são muito relevantes atualmente para diferentes áreas, sobretudo para a indústria farmacêutica. Nas páginas seguintes serão reportados alguns exemplos de aplicações de 1,2,4-oxadiazóis como moléculas bioativas.

Em alguns casos, os 1,2,4-oxadiazóis são usados como parte fundamental do grupo farmacofórico, contribuindo diretamente na interação da molécula com o sítio ativo biológico. Em outros casos, este heterociclo tem sido usado como um ligante plano aromático para posicionar determinados substituintes da molécula em orientação adequada. A literatura reporta que o heterociclo posicionado na extremidade das moléculas atua como um modulador das propriedades biológicas.⁵

Nos últimos anos um diversificado conjunto de derivados 1,2,4-oxadiazólicos, os quais são associados a diferentes ações terapêuticas, tais como: antiasmático,

antidiabético, anti-inflamatório, antimicrobiano, anticâncer, entre outras. Vale ressaltar que o interesse nas diferentes propriedades não implica em uma distribuição homogênea de publicações, sendo observada uma maior concentração de artigos em áreas específicas.

3.1. Atividade antiasmática

O emprego de 1,2,4-oxadiazol com propriedade antiasmática é pouco reportado na literatura. Neste aspecto, Palmer reportou a aplicação de derivados de 1,2,4-oxadiazol como inibidores da enzima humana triptase, a qual esta associada aos efeitos imediatos e em longo prazo da asma. A presença de um grupo 3,4-diclorofeniletila na molécula ajudou a bloquear processos oxidativos e melhorou parâmetros farmacocinéticos, como liberação e tempo de meia-vida. A seguir, é destacado o heterociclo que apresentou a melhor eficiência de inibição da triptase humana na concentração de 0,0025 μM (Figura 13).²⁰

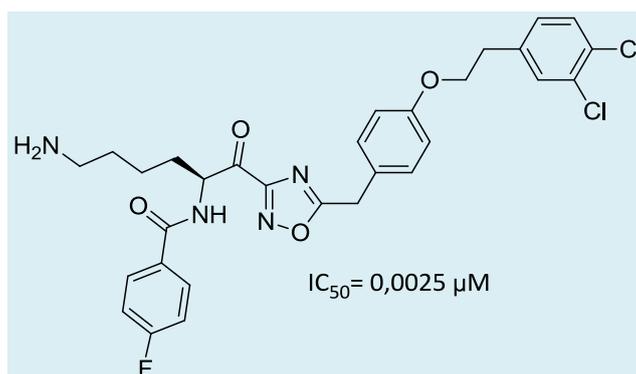


Figura 13. Derivado de 1,2,4-oxadiazol com atividade antiasmática

3.2. Atividade antidiabética

Alguns derivados de 1,2,4-oxadiazóis com atividade antidiabética pode ser encontrado na literatura.^{21,22} Neste aspecto a literatura reportou a síntese de 3- β -D-glicopiranosil-

1,2,4-oxadiazóis com diferentes substituintes no C-3, tais como: metila, hidroxi-metila, fenila, *t*-butila e 2-naftila (Figura 14). Estes derivados possuem a propriedade de inibir a enzima glicogênio fosforilase. Esta é uma das abordagens utilizadas por pesquisadores no tratamento da diabetes. Apenas os derivados

contendo os radicais fenila ($IC_{50}=64 \mu M$) e 2-naftila ($IC_{50}=12 \mu M$) apresentaram inibição da

glicogênio fosforilase, sendo este último o que apresentou os melhores resultados.²²

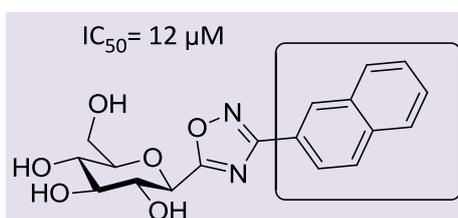


Figura 14. Composto com atividade antidiabética

3.3. Atividade anti-inflamatória

O uso de derivados de 1,2,4-oxadiazóis com propriedade anti-inflamatória tem sido reportada por diferentes grupos de pesquisa.^{23,24} Bezerra e colaboradores²⁵ reportaram a síntese de 1,2,4-oxadiazol derivados de ácido graxo contendo um hidrocarboneto linear ligado ao C-5. Estas moléculas funcionariam como isómeros de derivados do ácido palmítico e sua atividade farmacológica seria muito similar à aspirina e ao ibuprofeno, tendo como mecanismo de ação a inibição da enzima hidrolase de amida de ácido graxo (FAAH).

As moléculas mais eficientes apresentaram maior hidrofobicidade, a qual propiciou uma maior difusão através da membrana celular. Assim, estes derivados entram nas células mais rapidamente e saem mais lentamente quando comparados aos compostos com substituintes com menor número de carbonos. A atividade dos compostos sintetizados foi comparada à medicamentos anti-inflamatórios conhecidos, como ibuprofeno e aspirina, os quais apresentaram valores de inibição do processo inflamatório em camundongos brancos suíços de 73 % e 68 %, respectivamente. O composto sintetizado de melhor desempenho apresentou um valor de inibição de 67 % (Figura 15).²⁵



Figura 15. Exemplo de oxadiazol com atividade anti-inflamatória

No desenvolvimento do processo inflamatório, os leucotrienos desempenham um papel importante como mediadores e são obtidos a partir da biotransformação do ácido araquidônico catalisada pela lipoxigenase. Esta enzima tem um papel-chave na peroxidação lipídica da membrana formando hidroperóxidos na bicamada de lipídeos. Assim, potenciais inibidores desta enzima são eventuais candidatos a fármacos

com propriedades anti-inflamatórias. Neste foco, Ispikoudi e colaboradores, reportaram novos compostos com atividade anti-inflamatória baseados na inibição da lipoxigenase. Dentre os compostos sintetizados o derivado reportado na Figura 16 apresentou a melhor atividade inibitória desta enzima na concentração de 25 μM (Figura 16).²⁶

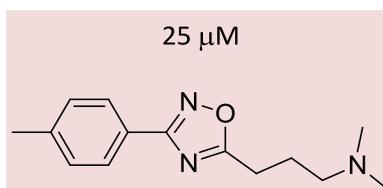


Figura 16. Derivado com melhor desempenho na inibição de lipoxigenase

3.4. Atividade anticâncer

O câncer é um grupo de doenças que possuem mais de uma centena de manifestações diferentes, todas caracterizadas por um crescimento e espalhamento descontrolado de células anormais. Desta forma, uma boa estratégia para o combate à doença é a investigação de moléculas com potencial para induzir a uma autodestruição celular (apoptose).¹⁵

Zhang e colaboradores sintetizaram derivados de 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazóis capazes de induzir apoptose.²⁷ Os estudos relacionando estrutura-atividade (SAR) destes derivados indicaram que estruturas contendo o substituinte trifluorometila no C-4' do radical fenila forneceram uma melhor atividade farmacológica com valores de inibição de crescimento (GI_{50} , *growth inhibition*) de 0,22 μ M (Figura 17).

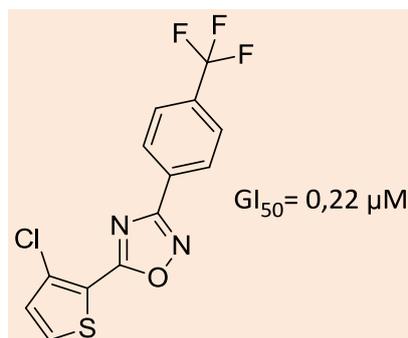


Figura 17. Exemplo de derivado com propriedade antitumoral sintetizado por Zhang

A substituição do radical fenila por um piridila, com a intenção de aumentar a solubilidade em água, forneceu compostos com atividades similares. Os estudos SAR dos substituintes arila ligados ao carbono C-5 do anel oxadiazólico mostraram que o anel de tiofeno ou furano são fundamentais para a molécula atuar como indutor de apoptose. Os autores²⁷ reportaram que o emprego do heterociclo furano aumentou a solubilidade em água do produto sintetizado. Estes compostos apresentaram maior potencial de aplicação no tratamento dos cânceres de mama e colorretal, induzindo apoptose

seletivamente em células anormais, sem afetar células saudáveis.^{27,28}

Koryakova e colaboradores²⁹ sintetizaram 1,2,4-oxadiazóis-5-carboxamida (Figura 18) e avaliaram a capacidade de inibição da enzima glicogênio sintase quinase 3 (GSK 3), um regulador-chave da diferenciação e proliferação celular. A substituição do anel de 1,2,4-oxadiazol na molécula por um anel de 1,3,4-oxadiazol resultou em perda de atividade. Vários derivados de piridina e pirimidina mostraram uma atividade inibitória de moderada a alta nos ensaios *in vitro* da quinase, sugerindo que a posição do nitrogênio na piridina e nos anéis de

oxadiazol, assim como a natureza dos substituintes no grupo fenila influenciam a bioatividade. A Figura 18 apresenta o

composto de melhor desempenho nos ensaios, o qual apresentou um valor de $IC_{50} = 0,35 \mu M$.²⁹

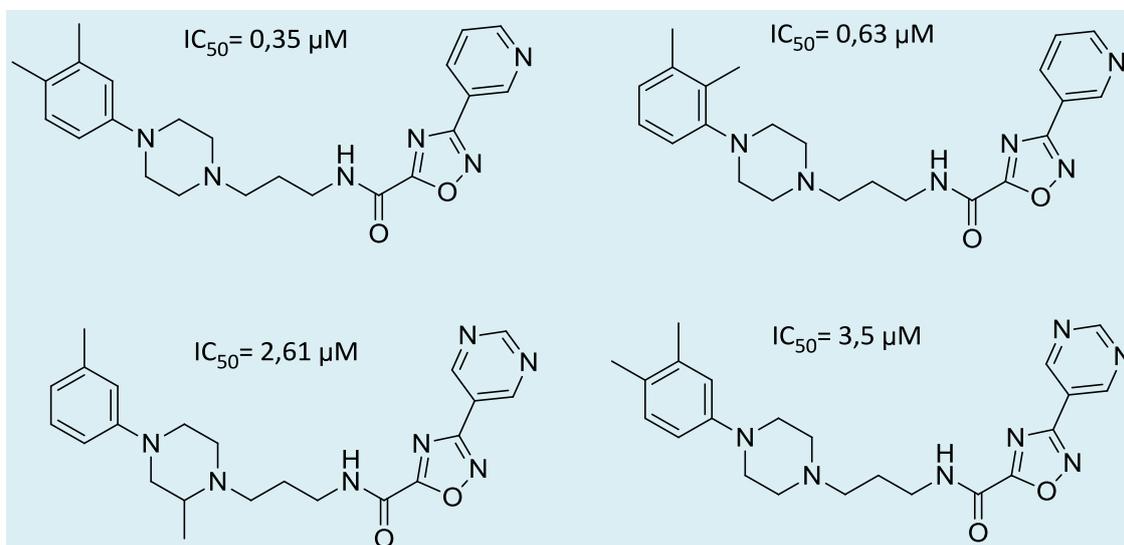


Figura 18. Derivados de 1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida sintetizados por Koryakova

Outra abordagem alternativa no combate ao câncer envolve a inibição dos processos associados ao crescimento do tumor, como a angiogênese. Desta forma, os antagonistas da integrina $\alpha_v\beta_3$, um receptor encontrado na superfície de muitas células tumorais e que reconhece a sequência de arginina-glicina-ácido aspártico (RGD), são capazes de inibir a angiogênese.

A Figura 19 apresenta alguns derivados em que o núcleo oxadiazol age como isómero dos grupos éster/amida. Estes compostos foram avaliados como análogos não

peptídicos de antagonistas da integrina $\alpha_v\beta_3$. Estas moléculas mostraram boa biodisponibilidade e propriedades farmacocinéticas promissoras, além de grande potência farmacológica ($IC_{50} = 0,26$ nM, derivado com melhor resultado).³⁰

Recentemente, foram reportados alguns trabalhos em que novos derivados de 1,2,4-oxadiazóis apresentaram grande potencial antitumoral, os quais foram ativos frente ao câncer de próstata,³¹ leucemia³² e inibidores de tubulina.³³ A Figura 20 apresenta os compostos e seus valores de IC_{50} .

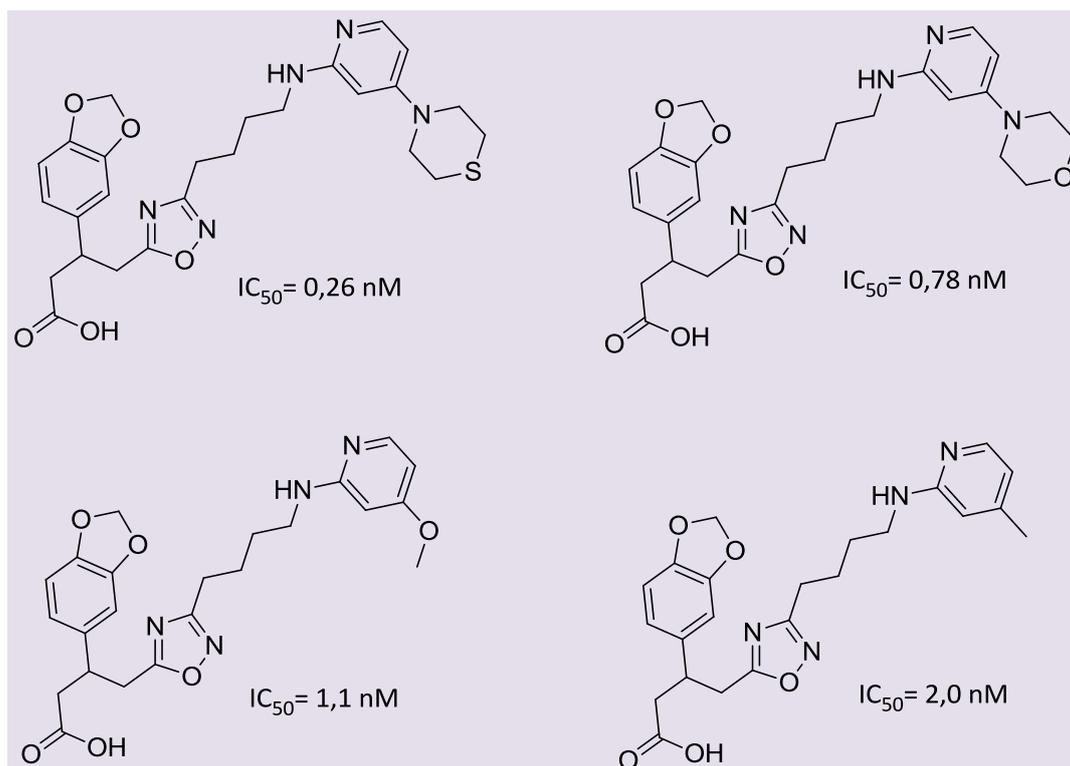


Figura 19. Derivados com atividade antagonista da integrina $\alpha_v\beta_3$

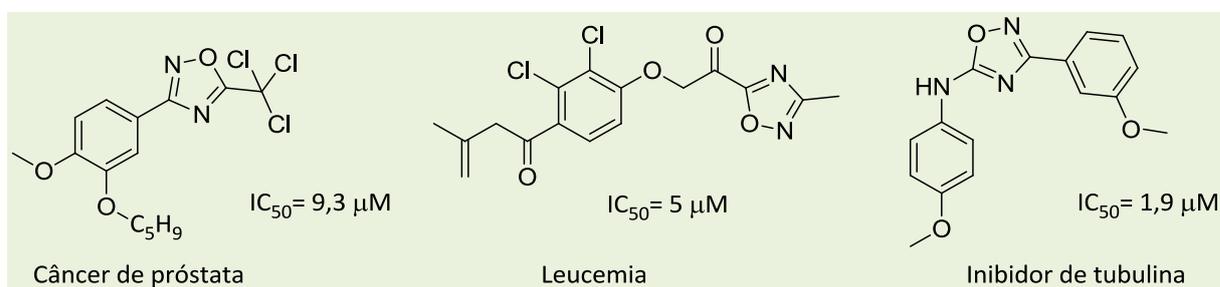


Figura 20. Compostos avaliados frente a diferentes tipos de câncer

3.5. Atividade antioxidante

A oxidação do DNA mediada pela ação de radicais livres está relacionada a muitas doenças. O efeito inibitório na oxidação do DNA e a habilidade de aprisionar radicais são os principais meios de se avaliar a capacidade de um antioxidante.³⁴

Nicolaides e colaboradores³⁵ reportaram novos derivados de 1,2,4-oxadiazóis cumarínicos com atividade antioxidante, os quais possuem a capacidade de capturar espécies reativas formadas no interior do

organismo. Os resultados mostraram que a introdução de grupos apolares maiores no C-5 do núcleo oxadiazólico levaram a um aumento no percentual da habilidade redutora dos compostos.

Com a concentração dos compostos fixada em 0,1 mM, determinaram-se as habilidades redutoras dos compostos: ao derivado contendo uma metila no carbono C(5) do anel de oxadiazol foi associada uma habilidade redutora de 18,4%, enquanto ao derivado contendo uma fenila no mesmo carbono, foi associado um valor de 56,4% (Figura 21).³⁵

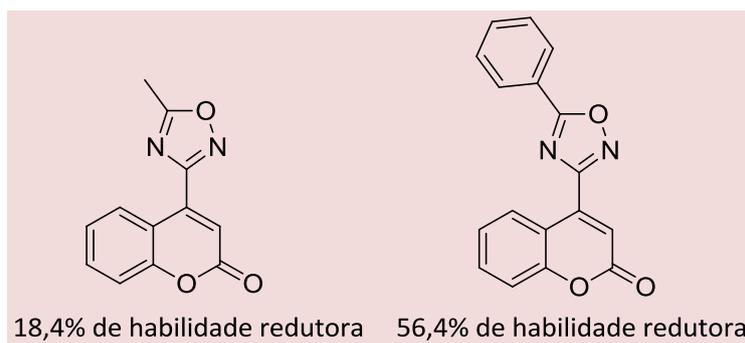


Figura 21. Derivados de 1,2,4-oxadiazóis cumarínicos com atividade antioxidante

Recentemente, Zhao e Liu sintetizaram derivados de 1,2,4-oxadiazóis para comparar a habilidade dos compostos em proteger o DNA contra a oxidação mediada por radicais livres. Os autores empregaram estruturas baseadas em 1,2,4-oxadiazóis dissubstituídos

(Tabela 1), os quais apresentavam radicais arila (anel A e B) como substituintes (Figura 22). Os autores concluíram que a ordem de inibição de oxidação do DNA por radical hidroxila empregando os compostos sintetizados foi $4 > 5 > 3 > 1 > 6 > 2$.³⁴

Tabela 1. Oxadiazóis sintetizados por Zhao e Liu³⁴

Compostos	R ₁	R ₂	R ₃	X	Inibição de radicais livres (%)
1	H	OCH ₃	OH	C	30,3
2	H	H	H	C	12,4
3	OH	H	H	C	33
4	Cl	H	H	C	42,7
5	H	OH	H	C	38,5
6	H	-	H	N	28,5

(adaptado de Zhao e Liu)³

Ningaiah e colaboradores,³⁶ reportaram a síntese de novos derivados de 1,2,4-oxadiazóis com atividade antioxidante. Os autores reportaram uma série de derivados mantendo o sistema central de anéis (Figura 22) e variaram os grupos ligados ao carbono C-3 e C-5 dos anéis pirazol e oxadiazol, respectivamente.

O derivado com maior atividade antioxidante inibiu 87 % da peroxidação lipídica em uma concentração de 100 µg/mL. A introdução de uma metoxila na posição *orto* da fenila ligada ao oxadiazol ou na posição *para* da fenila do anel pirazólico causou uma redução da atividade antioxidante. Por outro lado, as introduções

de radicais metoxilas nas posições *meta* e *para* da fenila ligada ao anel oxadiazólico, assim como de uma hidroxila na posição *para*

da fenila do anel pirazólico potencializou a atividade antioxidante das moléculas (Figura 22).

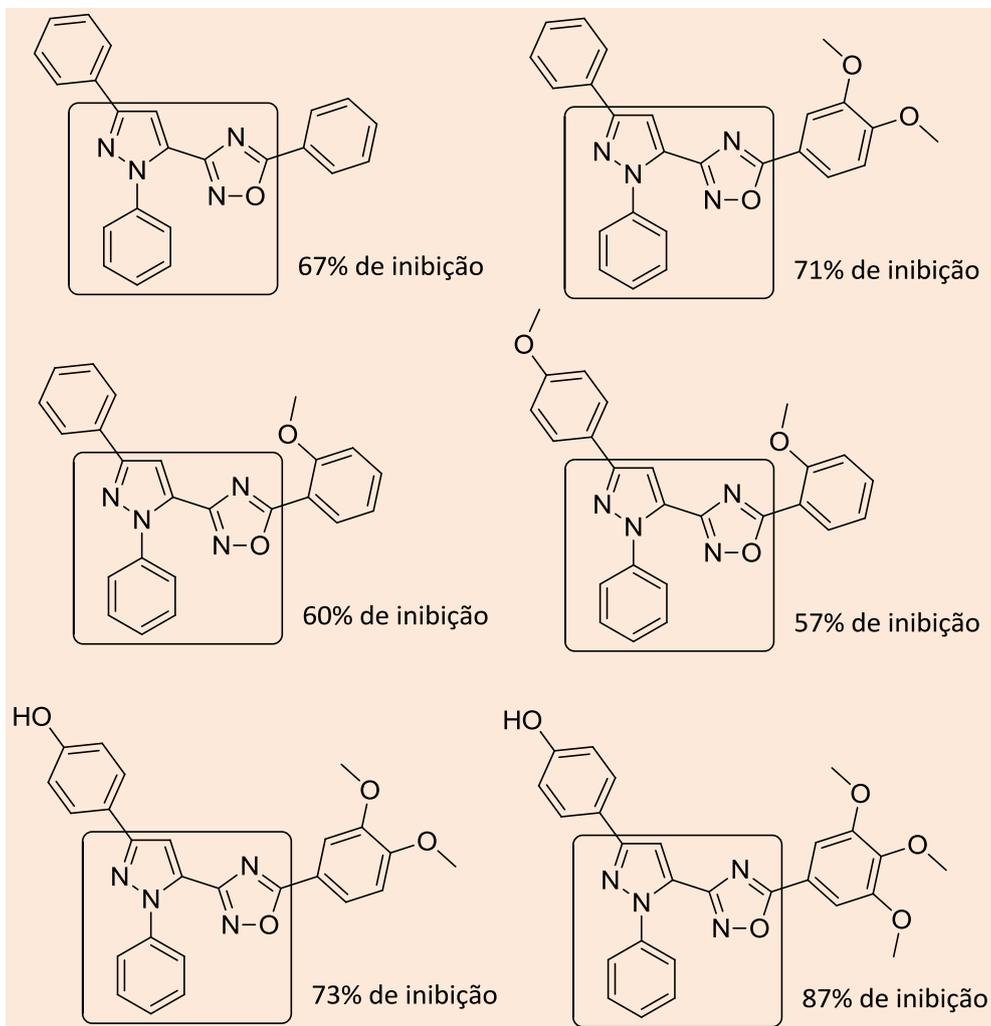


Figura 22. Derivados oxadiazóis com atividade antioxidante a 100 µg/mL

3.6. Atividade antimicrobiana

A atividade antimicrobiana de 1,2,4-oxadiazóis tem tido bastante destaque na literatura. De maneira geral, os antibióticos são compostos capazes de interagir com micro-organismos que causam infecções. Estas moléculas agem, geralmente, interferindo no metabolismo e reprodução destes seres (biostático) ou através da inibição de determinada proteína essencial

para a manutenção da vida do microorganismo (biocida). Desta forma, o sistema imunológico do organismo atacado possui mais tempo para reagir e pode fazê-lo com mais eficácia.³⁷

Exemplos de compostos antimicrobianos derivados de 1,2,4-oxadiazol podem ser encontrados na literatura³⁸⁻⁴⁴. A Figura 23 apresenta alguns exemplos destes derivados, os quais foram ativos frente a diferentes tipos de micro-organismos.

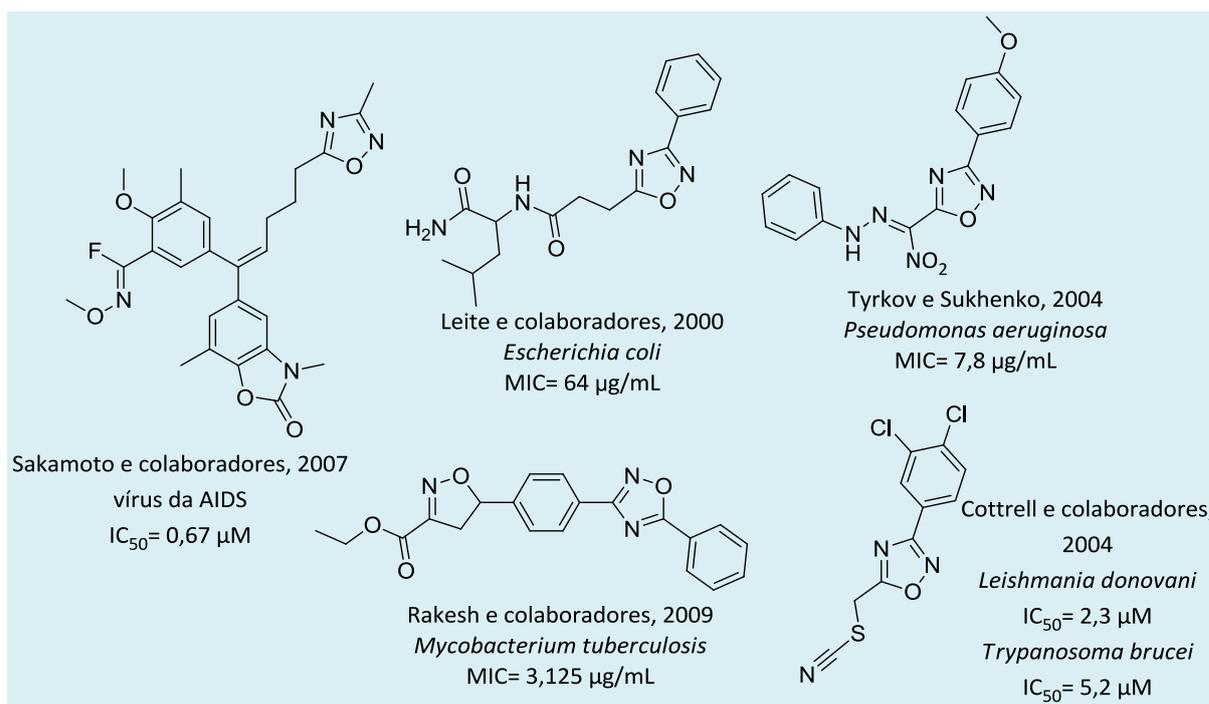


Figura 23. Oxadiazóis bioativos e respectivos valores de inibição

Kumar e colaboradores⁴⁵ sintetizaram novos derivados de 1,2,4-oxadiazóis e comparou a atividade frente a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* empregando etambutol e a ciprofloxacina como referência. Estes derivados apresentaram uma concentração mínima inibitória (*Minimum inhibitory Concentration* – MIC) de 7,64 μM e 4,71 μM, respectivamente (Figura 24). Os autores determinaram o valor da concentração mínima inibitória destes novos heterociclos (Figura 25), dos quais alguns foram mais eficientes do que os padrões utilizados.

Uma das abordagens utilizadas no planejamento de fármacos é a escolha de um alvo molecular, cuja inibição possa causar danos a um determinado micro-organismo. A literatura descreve que a enzima metionina aminopeptidase da bactéria *Escherichia coli* pertence ao grupo das metaloproteases e podem ser ativadas por vários cátions metálicos divalentes (Co²⁺, Mn²⁺, Ni²⁺, Zn²⁺ e Fe²⁺). A atividade desta enzima é máxima na presença de apenas um equivalente molar de Co²⁺, Fe²⁺ ou Mn²⁺.⁴⁶

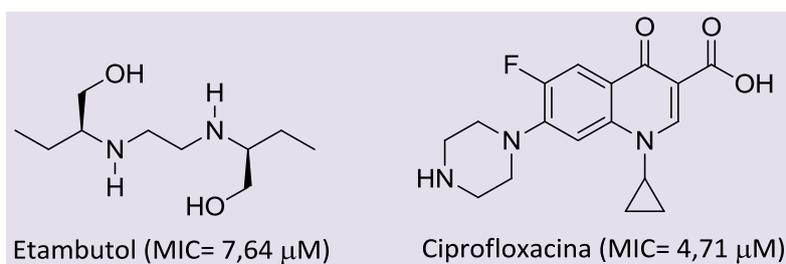


Figura 24. Antibióticos existentes no mercado

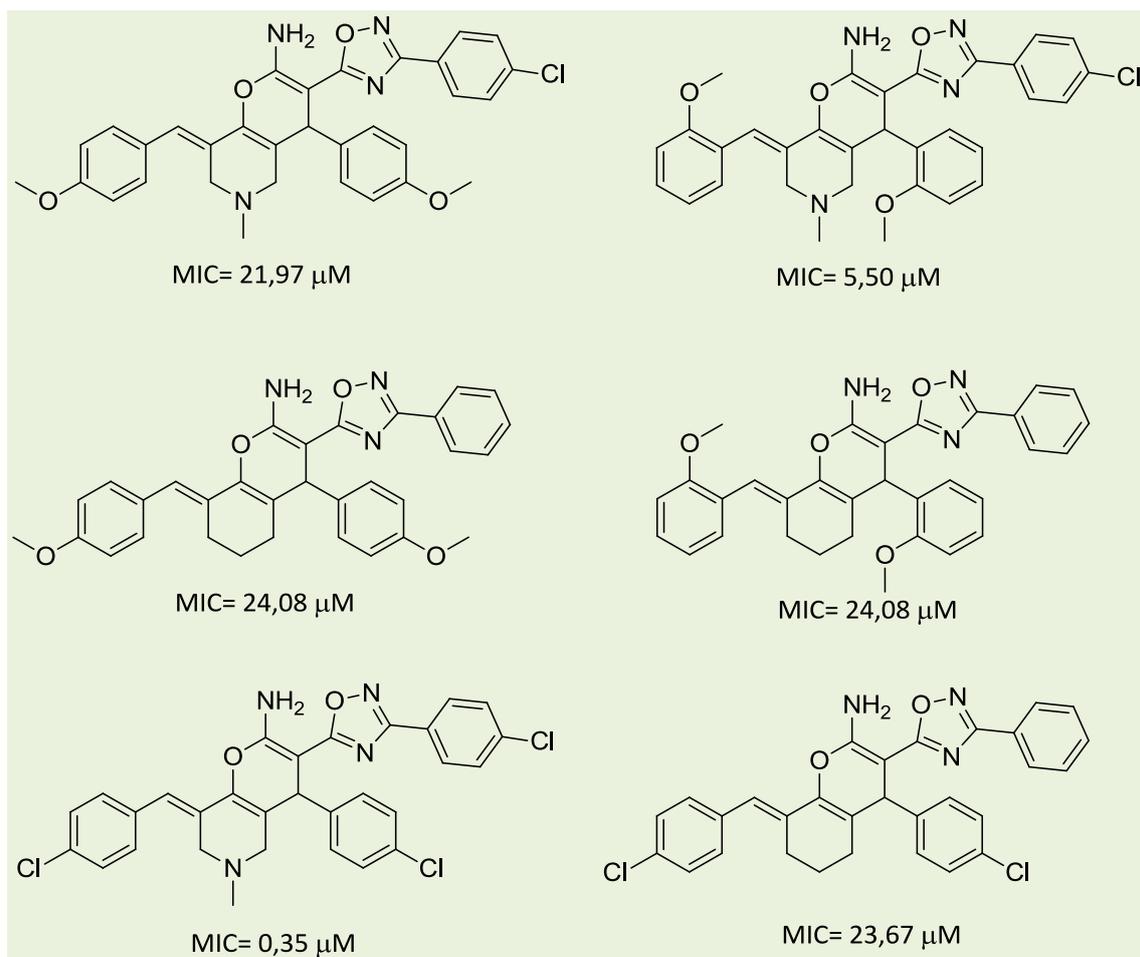


Figura 25. Oxadiazóis bioativos contra *Mycobacterium tuberculosis*

Huguet e colaboradores⁴⁶ sintetizaram derivados de ácido hidroxâmico contendo 1,2,4-oxadiazóis e avaliaram a capacidade de inibição desta enzima, a qual é vital para a bactéria, empregando três cátions metálicos

(Co^{2+} , Fe^{2+} ou Mn^{2+}). A Figura 26 apresenta alguns dos compostos sintetizados e a Tabela 2 reporta os resultados de inibição da enzima citada de acordo com o cátion metálico complexado.

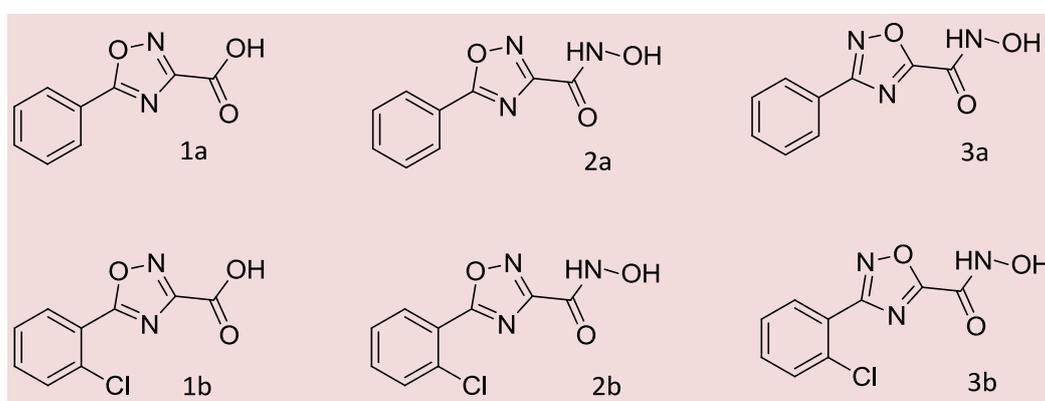


Figura 26. Compostos sintetizados por Huguet e colaboradores.⁴⁸

Tabela 2. Valores de IC₅₀ [μM] dos compostos sintetizados para inibição de metionina aminopeptidase empregando diferentes cátions⁴⁶

Compostos	Co ²⁺	Fe ²⁺	Mn ²⁺
1a	>200	>200	>200
1b	>200	>200	>200
2a	97	1,2	6,7
2b	20,5	0,9	2
3a	>200	1,3	30
3b	36,5	1,15	7

(adaptado de Huguet *et. al.*)⁴⁶

Os resultados mostram uma maior eficiência dos derivados de ácido hidroxâmico, independentemente do cátion usado quando comparada aos respectivos derivados de ácido carboxílico. A inclusão de um átomo de cloro (2b) forneceu derivados com maior eficiência comparada aos derivados não clorados (2a). Os resultados da Tabela 2 indicam que a simples alteração na regioquímica nos pares (2a/3a; 2b/3b) alterou significativamente a atividade dos produtos. Os autores reportaram que a estrutura cristalográfica da enzima complexada com metal foi consistente com um sitio ativo dinuclear, onde os derivados hidroxamato ligaram-se a dois cátions metálicos.

A influência da natureza do metal pode ser observada a partir dos resultados obtidos pelos complexos com os diferentes cátions, onde o íon Fe²⁺ forneceu os complexos de maior eficiência.

De maneira geral, os resultados sugerem que o grupo farmacofórico principal dos compostos é o grupamento ácido hidroxâmico, sendo o anel oxadiazólico uma parte importante para a melhora do perfil de hidrofiliabilidade das moléculas.⁴⁶

Um dos maiores desafios atuais para os pesquisadores é atenuar o aumento da resistência bacteriana contra algumas drogas usadas no combate a alguns patógenos. Assim, foram desenvolvidos alguns antibióticos mais potentes em resposta à resistência bacteriana adquirida. A linezolida é uma oxazolidinona sintética aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) no ano 2000. Este composto é indicado em caso de infecções do trato respiratório baixo, tecidos moles e pele, além de infecções por *enterococos*.^{47,48}

Diferentes derivados baseados na estrutura da linezolida vêm sendo reportados. Neste aspecto a sua estrutura foi dividida em quatro partes: 1) o anel A, o heterociclo central de oxazolidinona; 2) o anel B, o grupamento *N*-arila ligado ao nitrogênio da oxazolidinona; 3) o anel C, um heterociclo ou hidrocarboneto cíclico, não necessariamente aromático; e 4) a cadeia lateral, que consiste em um grupo funcional, normalmente alifático, o qual apresenta uma maior liberdade do ponto de vista estrutural (Figura 27).

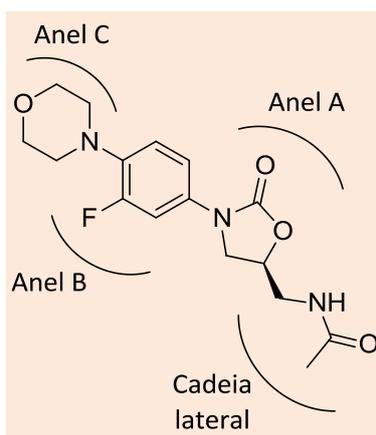


Figura 27. Estrutura da linezolid

Piccionello e colaboradores⁴⁷ reportaram modificações da estrutura da linezolid substituindo o anel da oxazolidinona pelo 1,2,4-oxadiazol, variando o número e a

posição dos átomos de flúor no anel B e modificando a cadeia lateral. As estruturas gerais das moléculas sintetizadas pelos autores são apresentadas na Figura 28.

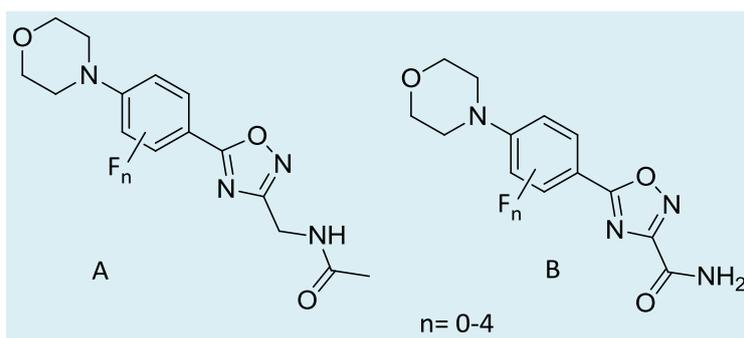


Figura 28. Estruturas gerais análogas a linezolid sintetizadas por Piccionello e colaboradores

Os referidos autores determinaram os valores de MIC das moléculas sintetizadas frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Os autores reportaram resultados promissores para o derivado não-fluorado de A que apresentou atividade moderada contra *Streptococcus pyogenes* (MIC= 64 mg/L), mostrando um caminho para possível modificação posterior da estrutura e a melhora da atividade.⁴⁷

4. Considerações finais

O sistema 1,2,4-oxadiazol compõe uma

classe de heterociclo com diversificada propriedade farmacológica. Atualmente, o potencial terapêutico deste núcleo já é uma realidade, visto que está presente em medicamentos já disponíveis no mercado, ou envolve moléculas em fase de avaliação com resultados promissores. A característica eletrofílica ou nucleofílica associada aos seus átomos o torna um excelente bloco de construção para novas moléculas orgânicas. A estabilidade química deste núcleo no âmbito fisiológico tem induzido seu emprego como um bioisómero de grupos éster ou amida em medicamentos fornecendo uma maior estabilidade do produto final. Ao longo dos anos, este heterociclo tem sido

investigado por diferentes grupos de pesquisas com foco na melhor compreensão de sua ação farmacológica, ou mesmo no desenvolvimento de novos métodos de síntese. Adicionalmente, no campo tecnológico, derivados deste núcleo com propriedade de líquidos iônicos vêm sendo utilizados na Química de Materiais.

Agradecimentos

Os autores agradecem as agências CAPES e CNPq pelo auxílio financeiro.

Referências Bibliográficas

- ¹ Freitas, J. J. R.; Silva, E. E.; Regueira, J. L. L. F.; de Andrade, S. S.; Cavalcante, P. M. M.; Oliveira, R. N.; Freitas Filho, J. R. 1,2,4-oxadiazóis: síntese e aplicações. *Revista Virtual de Química* **2012**, *4*, 670. [CrossRef]
- ² Barros, C. J. P. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2012. [Link]
- ³ Tiemann, F.; Krüger, P. Ueber amidoxime und azoxime. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1884**, *17*, 1685. [CrossRef]
- ⁴ Sítio eletrônico Science Direct. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/>>. Acesso em: 25 de setembro de 2014.
- ⁵ Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. Oxadiazoles in Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *55*, 1817. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶ Jiang, H.; Zhao, J.; Han, X.; Zhu, S. Stereoselective preparation of 1,2,4-oxadiazole derivatives substituted by pentafluorophenyl by 1,3-dipolar cycloaddition reaction. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11008. [CrossRef]
- ⁷ Buchner, E. Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1888**, *21*, 2637. [CrossRef]
- ⁸ Paddon-Row, M. N. Orbital interactions and long-range electron transfer. *Advances in Physical Organic Chemistry* **2003**, *38*, 1. [CrossRef]
- ⁹ Kover, W. B.; Mattos, M.C. Cicloadição de óxido de nitrila ao limoneno: síntese química e regioespecífica de 2-isoxazolina 3-substituída. *Química Nova* **1994**, *17*, 119. [Link]
- ¹⁰ Kamimura, A.; Hori, K. Reversing the regiochemical course of 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides by modification of dipolarophiles. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7969. [CrossRef]
- ¹¹ Molina, C. T. *Dissertação de Mestrado*, Instituto Militar de Engenharia, 2003. [Link]
- ¹² Nascimento, L. F. *Dissertação de Mestrado*, Instituto Militar de Engenharia, 2007. [Link]
- ¹³ Nascimento, L. F.; Aguiar, A.P. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-disubstituídos: aquecimento convencional versus irradiação por micro-ondas. *Revista Militar de Ciência e Tecnologia* **2007**, *24*, 8. [Link]
- ¹⁴ Cheawchan, S.; Koyama, Y.; Uchida, S.; Takata, T. Catalyst-free click cascade functionalization of unsaturated-bond-containing polymers using masked-ketene-tethering nitrile *N*-oxide. *Polymer* **2013**, *54*, 4501. [CrossRef]
- ¹⁵ Pace, A.; Pierro, P. The new era of 1,2,4-oxadiazoles. *Organic Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 4337. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶ Amarasinghe, K. K. D.; Maier, M. B.; Srivastava, A.; Gray, J. L. One-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acid esters and amidoximes using potassium carbonate. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 3629. [CrossRef]
- ¹⁷ Bretanha, L. C.; Venzke, D.; Campos, P. T.; Duarte, A.; Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Freitag, R. A. Preparation of trichloroacetoamidoxime in aqueous media and application in one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles. *Arkivoc* **2009**, *12*, 1. [CrossRef]
- ¹⁸ Kivrak, A.; Zora, M. A novel synthesis of 1,2,4-oxadiazoles and isoxazoles. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 817. [CrossRef]
- ¹⁹ Adib, M.; Jahromi, A. H.; Tavoosi, N.; Mahdavi, M.; Bijanzadeh, H. R. Microwave-assisted efficient, one-pot, three-component synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 2965. [CrossRef]

- ²⁰ Palmer, J.T.; Rydzewski, R. M.; Mendonça, R. V.; Sperandio, D.; Spencer, J. R.; Hirschbein, B. L.; Lohman, J.; Beltman, J.; Nguyen, M.; Liu, L. Design and synthesis of selective keto-1,2,4-oxadiazole-based tryptase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 3434. [CrossRef] [PubMed]
- ²¹ Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, É.; Benlifa, M. Synthesis and structure-activity relationships of C-glycosylated oxadiazoles as inhibitors of glycogen phosphorylase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 4773. [CrossRef] [PubMed]
- ²² Xu, J.; Wei, L.; Mathvink, R.; He, J.; Park, Y. J.; He, H.; Leiting, B.; Lyons, K. A.; Marsilio, F.; Patel, R. A.; Wu, J. K.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. Discovery of potent and selective phenylalanine based dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15*, 2533. [CrossRef] [PubMed]
- ²³ Srivastava, R. M.; Lima, A. A.; Viana, O. S.; Silva, M. J. C.; Catanho, M. T. J. A.; Morais, J. O. F. Antiinflammatory property of 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. [CrossRef]
- ²⁴ Weidner-Wells, M. A.; Henninger, T. C.; Fraga-Spano, S. A.; Boggs, C. M.; Matheis, M.; Ritchie, D. M.; Argentieri, D. C.; Wachter, M. P.; Hlasta, D. J. Synthesis and structure-activity relationships of 3,5-diarylisoxazoles and 3,5-diaryl-1,2,4-oxadiazoles, novel classes of small molecule interleukin-8 (IL-8) receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 4307. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁵ Bezerra, N. M. M.; de Oliveira, S. P.; Srivastava, R. M.; da Silva, J. R. Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles possessing antiinflammatory and antitumor properties. *Il Farmaco* **2005**, *60*, 955. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁶ Ispikoudi, M.; Amvrazis, M.; Kontogiorgis, C.; Koumbis, A. E.; Litinas, K. E.; Litina, D. H.; Fylaktakidou, K. C. Convenient synthesis and biological profile of 5-amino-substituted 1,2,4-oxadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45*, 5635. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁷ Zhang, H. Z.; Kasibhatla, S.; Kuemmerle, J.; Kemnitzer, W.; Ollis-Mason, K.; Qiu, L.; Crogan-Grundy, C.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. X. Discovery and structure-activity relationship of 3-aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers and potential anticancer agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 5215. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁸ Jessen, K. A.; English, N. M.; Wang, J. Y.; Maliartchouk, S.; Archer, S. P.; Qiu, L.; Brand, R.; Kuemmerle, J.; Zhang, H. Z.; Gehlsen, K.; Drewe, J.; Tseng, B.; Cai, S. X.; Kasibhatla, S. The discovery and mechanism of action of novel tumor-selective and apoptosis-inducing 3,5-diaryl-1,2,4-oxadiazole series using a chemical genetics approach. *Molecular Cancer Therapeutics* **2005**, *4*, 761. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁹ Koryakova, A. G.; Ivanenkov, Y. A.; Ryzhova, E. A.; Bulanova, E. A.; Karapetian, R. N.; Mikitas, O. V.; Katrukha, E. A.; Kazey, V. I.; Okun, I.; Kravchenko, D. V.; Lavrovsky, Y. V.; Korzinov, O. M.; Ivachtchenko, A. V. Novel aryl and heteroaryl substituted *N*-[3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl]-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamides as selective GSK-3 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 3661. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁰ Boys, M. L.; Schretzman, L. A.; Chandrakumar, N. S.; Tollefson, M. B. Convergent, parallel synthesis of a series of β -substituted 1,2,4-oxadiazole butanoic acids as potent and selective $\alpha_v\beta_3$ receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 839. [CrossRef] [PubMed]
- ³¹ Kumar, D.; Patel, G.; Chavers, A. K.; Chang, K. H.; Shah, K. Synthesis of novel 1,2,4-oxadiazoles and analogues as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 3085. [CrossRef] [PubMed]
- ³² Zhang, P.; Chen, J. H.; Dong, X.; Tang, M. T.; Gao, L. Y.; Zhao, G. S.; Yu, L. G.; Guo, X. L. 6r, a novel oxadiazole analogue of ethacrynic

- acid, exhibits antitumor activity both in vitro and in vivo by induction of cell apoptosis and S-phase arrest. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2013**, *67*, 58. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³³ Gakh, A. A.; Sosnov, A. V.; Krasavin, M.; Nguyen, T. L.; Hamel, E. Identification of diaryl 5-amino-1,2,4-oxadiazoles as tubulin inhibitors: The special case of 3-(2-fluorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)amino-1,2,4-oxadiazole. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 1262. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁴ Zhao, C.; Liu, Z. Q. Diaryl-1,2,4-oxadiazole antioxidants: synthesis and properties of inhibiting the oxidation of DNA and scavenging radicals. *Biochimie* **2013**, *95*, 842. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁵ Nicolaidis, D. N.; Fylaktakidou, K. C.; Litinas, K. E.; Litina, D. H. Synthesis and biological evaluation of several coumarin-4-carboxamidoxime and 3-(coumarin-4-yl)-1,2,4-oxadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, *33*, 715. [[CrossRef](#)]
- ³⁶ Ningaiah, S.; Bhadraiah, U. K.; Keshavamurthy, S.; Javarasetty, C. Novel pyrazoline amidoxime and their 1,2,4-oxadiazole analogues: Synthesis and pharmacological screening. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 4532. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁷ Brunton, L. L.; Chabner, B. A.; Knollmann, B. C. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed., McGraw-Hill: New York, 2012.
- ³⁸ Leite, A. C. L.; Vieira, R. F.; Faria, A. R.; Wanderley, A. G. Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial activities of new 1,2,4-oxadiazoles peptidomimetics. // *Farmaco* **2000**, *55*, 719. [[CrossRef](#)]
- ³⁹ Cottrell, D. M.; Capers, J.; Salem, M. M.; Deluca-Fradley, K.; Croft, S. L.; Werbovetz, K. A. Antikinetoplastid activity of 3-aryl-5-thiocyanatomethyl-1,2,4-oxadiazoles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 2815. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ Tyrkov, A. G.; Sukhenko, L. T. Synthesis and antimicrobial activity of substituted nitro-1,2,4-oxadiazole-5-carbaldehyde hydrazones. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2004**, *38*, 376. [[CrossRef](#)]
- ⁴¹ Sakamoto, T.; Cullen, M. D.; Hartman, T. L.; Watson, K. M. Synthesis and anti-HIV activity of new metabolically stable alkenyldiarylmethane non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors incorporating N-methoxy imidoyl halide and 1,2,4-oxadiazole systems. *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50*, 3314. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Rakesh, D.; Sun, R. B.; Tangallapally, R. P.; Lee, R. E. Synthesis, optimization and structure-activity relationships of 3,5-disubstituted isoxazolines as new anti-tuberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44*, 460. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴³ Gezgin, M. H.; Martin, A. R.; Franzblau, S. G. Antimycobacterial activity of substituted isosters of pyridine- and pyrazinecarboxylic acids. 2. *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, *44*, 1560. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁴ Jo, Y. W.; Im, W. B.; Rhee, J. K.; Shim, M. J.; Kim, W. B.; Choi, E. C. Synthesis and antibacterial activity of oxazolidinones containing pyridine substituted with heteroaromatic ring. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 5909. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁵ Kumar, R. R.; Perumal, S.; Menéndez, J. C.; Yogeewari, P.; Sriram, D. Antimycobacterial activity of novel 1,2,4-oxadiazole-pyranopyridine/chromene hybrids generated by chemoselective 1,3-dipolar cycloadditions of nitrile oxides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19*, 3444. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁶ Huguet, F.; Melet, A.; Sousa, R. A.; Lieutaud, A. Hydroxamic acids as potent inhibitors of Fe^{II} and Mn^{II} *E. coli* methionine aminopeptidase: biological activities and X-ray structures of oxazole hydroxamate-EcMetAP-Mn complexes. *ChemMedChem*. **2012**, *7*, 1020. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁷ Piccionello, A. P.; Musumeci, R.; Cocuzza, C.; Fortuna, C. G.; Guarcello, A.; Pierro, P.; Pace, A. Synthesis and preliminary antibacterial evaluation of Linezolid-like 1,2,4-oxadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2012**, *50*, 441. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁴⁸ Rao, C. V. S.; de Waelheyns, E.; Economou, A.; Anné, J. Antibiotic targeting of the bacterial secretory pathway. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research* **2014**, *1843*, 1762. [[CrossRef](#)]