

Síntese e Avaliação Antibacteriana de Novos Derivados de 3-aryl-5-(4-óxido-piridila)-1,2,4-oxadiazóis

Luciano Freitas do Nascimento¹ (PG), Cláudia Maria Campinha dos Santos¹ (PG), Alcino Palermo de Aguiar^{*1} (PQ), José Daniel Figueroa-Villar¹ (PQ)

¹ Instituto Militar de Engenharia – IME, Departamento de Engenharia Química, RJ – Brasil (alcino@ime.eb.br)

Palavras Chave: 1,2,4-oxadiazol, ciclo-adição, bioatividade.

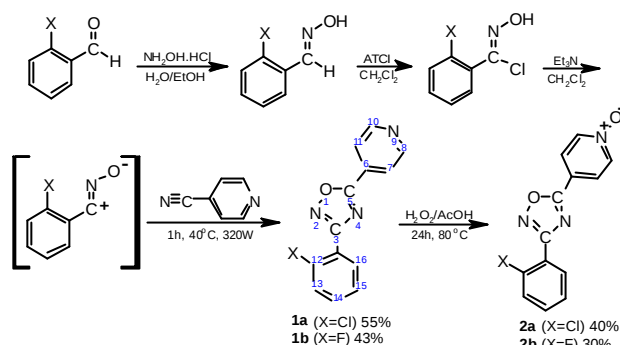
Introdução

A bactéria *Escherichia coli* é responsável por cerca de 85% dos casos de infecções urinárias. A literatura científica vem sistematicamente reportando estudos envolvendo a síntese de novos fármacos, haja vista a resistência natural que grande parte das bactérias vem adquirindo contra os diferentes antibióticos disponíveis¹. O heterociclo 1,2,4-oxadiazol possui uma grande diversidade de aplicações terapêuticas, inclusive antibacteriana². Estes heterociclos podem ser obtidos por ciclo-adição 1,3-dipolar de óxidos de nitrila a grupos cianos. Este trabalho reporta a síntese de alguns derivados de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos (**1a-b**)³, assim como os respectivos derivados N-óxidos (Esquema 1). Os heterociclos sintetizados tiveram sua atividade antibacteriana avaliada³.

Resultados e Discussão

Aldeídos aromáticos foram tratados com $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ para a obtenção das respectivas aldoximas com 80% de rendimento. Estes derivados foram tratados com ácido tricloro-isocianúrico (ATCI), onde foram obtidos os respectivos cloretos de imidoíla, os quais em presença de trietilamina, forneceram os respectivos óxidos de nitrila. Este intermediário foi adicionado a 4-ciano-piridina, fornecendo os 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos (**1a-b**). A reação de ciclo-adição 1,3-dipolar foi conduzida empregando irradiação por microondas. A etapa de oxidação do nitrogênio da piridina foi realizada empregando H_2O_2 e ácido acético, fornecendo os produtos (**2a-b**) (Esquema 1).

Após a purificação por cromatografia em coluna, os produtos foram caracterizados, onde: **1a** – EM m/z 257; FT-IR 1583cm^{-1} (C=N); RMN- ^1H d 7,6-8,9 (H-Ar) e d 8,9 (H8,10); RMN- ^{13}C d 173 (C5), d 167 (C3) e d 152 (C8,10); análise elemental: C(60,0%), H(3,5%), N(16,5%) e O+Cl(20,0%), **1b** – EM m/z 241; FT-IR 1613cm^{-1} (C=N); RMN- ^1H d 7,4-8,9 (H-Ar) e d 8,9 (H8,10); RMN- ^{13}C d 173 (C5), d 161 (C3) e d 152 (C8,10); análise elemental: C(65,0%), H(3,8%), N(17,0%) e O+F(15,0%), **2a** – FT-IR 1291cm^{-1} (N $^+$ -O $^-$); RMN- ^1H d 8,4 (H8,10) e RMN- ^{13}C d 140 (C8,10); **2b** – FT-IR 1293cm^{-1} (N $^+$ -O $^-$); RMN- ^1H d 8,4 (H8,10) e RMN- ^{13}C d 141 (C8,10).



Esquema 1. Rota sintética geral.

A avaliação antibacteriana foi conduzida empregando o método de difusão de disco frente a *Escherichia coli* (ATCC11775) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 12600). Como ensaio positivo foi utilizado o antibiótico amoxicilina (AMOXIL) e para o ensaio negativo, DMSO. Foi feita uma dosagem preliminar de 20 mg/mL em DMSO das substâncias e após uma incubação a 37°C (24h) as placas foram examinadas e os resultados estão na Tabela 1.

Tabela 1. Teste *in vitro* de atividade antibacteriana.

	1a	1b	2a	2b	DMSO	AMOXIL
<i>E.coli</i>	-	15*	-	-	-	35*
<i>S.Aureus</i>	-	-	15*	15*	-	30*

(*) halo de inibição em mm, (-) sem bioatividade

Conclusões

Os heterociclos sintetizados tiveram uma bioatividade inferior ao padrão (amoxicilina) usado. O heterociclo **1b** apresentou atividade contra *E.coli* enquanto os respectivos derivados N-óxidos (**2a** e **2b**) foram ativos frente a *S. aureus*.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq, a CAPES e a FAPERJ pelo apoio financeiro.

¹ Esmerino, L. A.; Gonçalves, L. G.; Schelesky, M. E. *Bio. Health Science*. **2003**, 9(1), 31-39.

² Srivastava, R. M.; Lima, A.; Viana, O.; Silva, M.; Catanho, M.; Moraes, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11(8), 1821-1827.

