

Identificação e estudo de QSAR-2D dos 5-trialometil-3-arilisoaxazóis como potenciais agentes antimicrobianos

Marcos A. P. Martins^{*1}(PQ), Pablo Machado¹(PG), Luciana A. Piovesan¹(PG), Alex F. C. Flores¹ (PQ), Marli M. A. de Campos²(PQ), Carolina Scheidt¹(IC), Helio G. Bonacorso¹(PQ), Nilo Zanatta¹(PQ)

¹Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil. ²Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.*mmartins@base.ufsm.br

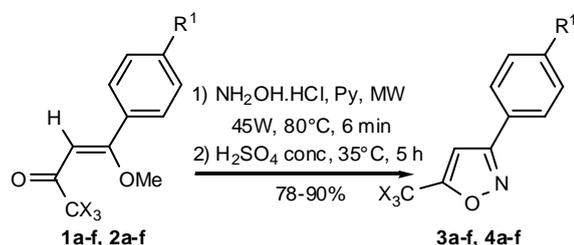
Palavras Chave: arilisoaxazóis, antimicrobianos, QSAR.

Introdução

O desenvolvimento da resistência microbiana tem-se mostrado de ordem global. Por essa razão constantes esforços têm sido aplicados na síntese de novos composto de reconhecida atividade antimicrobiana. Nesse trabalho será descrita a síntese, utilizando irradiação de microondas, dos 5-trialometil-3-arilisoaxazóis bem como a avaliação da sua capacidade de inibir o crescimento microbiano *in vitro*. Por fim será apresentado estudo da relação quantitativa existente entre estrutura e atividade (QSAR) dos compostos no intuito de elucidar os parâmetros físico-químicos e/ou eletrônicos responsáveis pelo perfil antimicrobiano apresentado.

Resultados e Discussão

Os 5-trialometil-3-arilisoaxazóis **3a-f**, **4a-f** foram sintetizados em dois passos, utilizando processo *one-pot*. Primeiramente as β-alcoxiviniltrialometilcetonas reagiram com cloridrato de hidroxilamina e piridina sob irradiação de microondas por 6 minutos. Sem prévio isolamento do intermediário 4,5-diidroisoxazol, o produto foi submetido à desidratação com H₂SO₄ concentrado por 5h a 35°C (**Esquema 1**).



Comp.	1,3	2,4
X ₃	Cl	F

1,2,3,4	a	b	c	d	e	f
R ¹	H	Me	F	Cl	Br	NO ₂

Esquema 1

Os compostos foram identificados por RMN ¹H e ¹³C e estão de acordo com a ref. [1]. Os 5-trialometil-3-arilisoaxazóis foram submetidos ao teste de 29^ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

determinação da concentração inibitória mínima (MIC) *in vitro*². As cepas bacterianas utilizadas no teste foram *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* apresentando MIC entre 0.52-5.86 umol/mL. O perfil antifúngico foi avaliado contra *Candida albicans*, *Candida lusitanae*, *Criptococcus neoformans var. grubii serotype A* e *Criptococcus neoformans var. gatti serotype C* tendo MIC entre 0.12-4.20 umol/mL. Os modelos de QSAR estão de acordo com os trabalhos de Hansch e Fujita. A geometria dos compostos foi otimizada pelo método semi-empírico AM1 implementado pelo software HyperChem. Os melhores modelos e seus parâmetros estatísticos seguem abaixo.

QSAR para atividade contra *S. aureus*:

$$\log 1/\text{MIC} = [0.428(\pm 0.344) + \text{MR}[0.0371(\pm 0.006)]]$$

N = 11 R = 0.911 Se = 0.151
F = 43.946 Q² = 0.758 Outlier = **3a**

QSAR para atividade contra *E. coli*:

$$\log 1/\text{MIC} = [1.076(\pm 0.130)] + \text{MR}[0.0231(\pm 0.002)]$$

N = 10 R = 0.969 Se = 0.054
F = 124.064 Q² = 0.914 Outliers = **4d e 4f**

QSAR para atividade contra *P. aeruginosa*:

$$\log 1/\text{MIC} = [1.099(\pm 0.250)] + \text{MR} [0.0279(\pm 0.004)]$$

N = 10 R = 0.926 Se = 0.102
F = 48.288 Q² = 0.760 Outliers = **3a e 3d**

Conclusões

O aumento da refratividade molar incrementa a atividade antibacteriana dos compostos, sugerindo que no local de ação há uma interação polar governada por componentes estéricos. A ação antifúngica não demonstrou correlação com os descritores testados.

Agradecimentos

À Fapergs, CNPq e Capes.

¹ Martins, M. A. P.; Siqueira, G.M.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. J. Heterocycl. Chem. **1996**, 33, 1619.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

² National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).