

Síntese e Atividade Citotóxica de 1,2,4-oxadiazóis Derivados de Ftalimidas em *Aspergillus niger* USP 898

Luciano Roni Silva Lara (PG)*,^{1,4} Valeriano A. Corbellini (PQ),¹ Luciano Dornelles (PQ),² Wolmar A. Severo Filho (PQ),¹ Douglas E. da Silva (IC),¹ Nêmorea F. Backes (IC),¹ Paulo H. Schneider (PQ).³ larovzki@gmail.com

¹ Depto de Química e Física, Pós-Graduação em Tecnologia Ambiental-Mestrado UNISC, ²Depto de Química- UFSM.

³ Instituto de Química-UFRGS, ⁴ Depto de Química-UFSC.

Palavras Chave: 1,2,4-oxadiazóis, ftalimidas, arilamidoximas, *Aspergillus niger* USP 898, atividade citotóxica.

Introdução

Os heterocíclicos contendo anel oxadiazólico são extensivamente estudados pois são potenciais agentes biológicos. A possibilidade de substituição nos carbonos C-3 e C-5 confere potencialmente efeitos bioativos tais como: efeito anti-asmático, anti-diabético, agente anti-inflamatório, agente antimicrobiano, antitumoral, entre outros.¹ O gênero *Aspergillus niger* tem sido utilizado para investigar diversas classes de compostos tais como potencial fungistático, fungicida, entre outros. Este trabalho mostra um modelo confiável de previsão de citotoxicidade microbiana com redução do impacto ambiental a partir da síntese de 1,2,4-oxadiazóis e estudo de QSAR utilizando quimiometria.

Resultados e Discussão

A síntese *one-pot* dos 1,2,4-oxadiazóis foi realizada com rendimentos satisfatórios (25 a 80%) a partir de cinco arilamidoximas 4-substituídas (X = H, CH₃, CH₃O, NO₂, Cl) e seis ftalimidas de *L*-aminoácidos (glicina, *L*-alanina, *L*-fenilalanina, *L*-metionina, *L*-triptofano e *L*-leucina) usando *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) e 1,4-dioxano, sob refluxo em atmosfera inerte (Fig.1). Os 1,2,4-oxadiazóis com maior atividade citotóxica baseada no crescimento micelial radial (CMR), de *Aspergillus niger* USP 898, foram os derivados da benzamidoxima condensada com a *L*-metionina, *L*-alanina e a *L*-leucina.

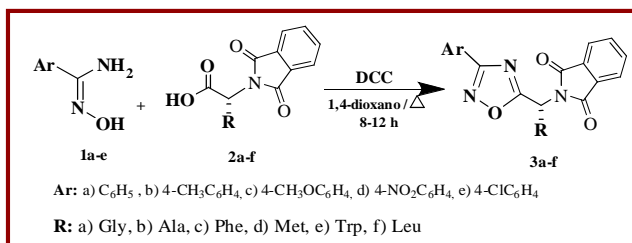


Figura 1. Esquema geral da síntese dos 1,2,4-oxadiazóis.

Dentre os 25 compostos sintetizados, destaca-se o composto **3af** (derivado da *L*-Leucina), levando a redução de tamanhos de halos de 86% (Fig.2).

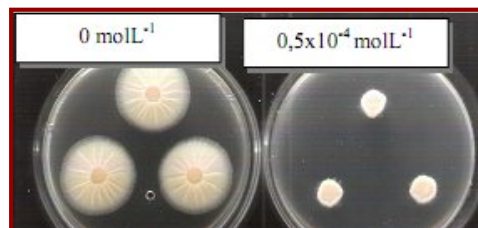


Figura 2. Halo de inibição de CMR em 0,5.10⁻⁴ mol.L⁻¹ de 1,2,4-oxadiazol derivado da *L*-Leucina.

Os compostos **3ad** e **3ab** apresentaram redução de 79 e 58%, respectivamente. Os dados das absorvâncias obtidos na análise de infravermelho (FTIR, Fig.3) dos compostos e seus respectivos reagentes, além dos valores de CMR serviram de dados para estudo de QSAR (correlação estrutura/atividade). Através dos modelos de regressão PLS, por quimiometria, foi possível obter um *r*Val (coeficiente de correlação de validação) de até 0,996 para os compostos e 0,862 para os reagentes.

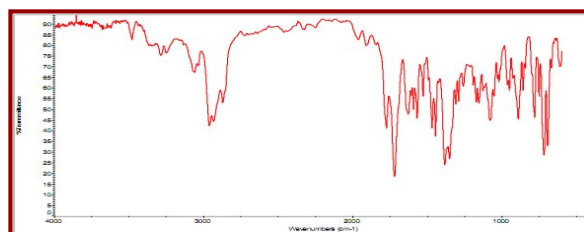


Figura 3. Espectro de IV do composto **3af**.

Conclusões

O estudo comparativo entre a atividade citotóxica baseada na síntese clássica e a baseada em quimiometria, espectroscopia FTIR e química combinatória permite concluir que haverá uma redução considerável dos impactos ambientais gerados em relação à síntese clássica, através da previsão da atividade biológica.

Agradecimentos

UNISC, UFSM, UFRGS e CAPES.

¹PACE, A.; PIERRO, P. The new era of 1,2,4-oxadiazoles. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2009**, 7, 4337-4348.