

Estrutura-Atividade por PCA de dibenzoilmetanos quanto à inibição da atividade mutagênica induzida em *Salmonella typhimurium*.

Aline T. Bruni (PQ)^{1*}, Marcelo C. Friozi (IC)², Eduardo B. de Melo (PQ)². *atbruni@gmail.com

¹Departamento de Física, IBILCE-UNESP, S. J. do Rio Preto, SP; ²Curso de Farmácia, UNIOESTE, Cascavel, PR.

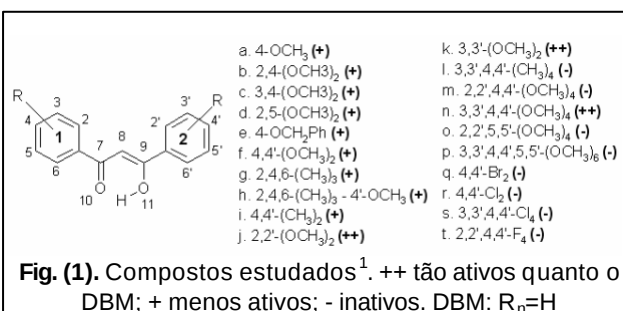
Palavras Chave: Dibenzoilmetanos, SAR, PCA.

Introdução

Os agentes mutagênicos são eletrófilos que causam danos ao DNA ao reagirem com este. Assim, compostos nucleófilos apresentam potencial utilização como agentes antimutagênicos e anticarcinogênicos¹.

Muitos agentes nucleófilos têm apresentado esta característica. Os diacilmetanos possuem uma função metileno ativo que é capaz de formar carbânions e íons enólicos em soluções neutras. Estes últimos podem reagir com agentes eletrofílicos e nucleofílicos, podendo impedir que causem danos ao DNA¹.

Dentre os diacilmetanos, o dibenzoilmetano (DBM) apresenta grande atividade¹. Este composto prevalece como um tautômero ceto-enólico estabilizado por uma ponte de hidrogênio intramolecular. Este grupo realizou² a modelagem molecular por AM1 e a classificação por Análise Hierárquica de Agrupamentos (HCA) de 20 derivados de DBM substituídos nos anéis descritos por Chosi et al.¹ quanto à atividade antimutagênica induzida por 2-nitrofluoreno em *S. typhimurium* TA98. Ocorreu uma tendência de agrupar os compostos inativos pelo efeito indutivo negativo (-I) dos substituintes sobre os anéis. Segundo Ogoshi e Yoshida³, os radicais fenila podem apresentar um efeito indutivo positivo (+I), auxiliando na estabilização do tautômero ceto-enólico. Conseqüentemente, grupos -I farão o contrário, o que pode estar relacionado com a perda da atividade.



Partindo desta informação, realizou-se Análise de Componentes Principais (PCA) dos 20 derivados mais o DBM quanto à mesma atividade¹. No desenvolvimento do trabalho, descritores estéricos e lipofílicos mostraram não serem importantes. Esta informação, somada à anterior², levou a utilização apenas das cargas parciais AM1 da estrutura básica

e a soma das cargas parciais dos carbonos dos anéis aromáticos (ΣQ_{A1} e ΣQ_{A2}) como descritores.

Resultados e Discussão

Diversos modelos foram construídos e analisados. Foi utilizado HCA para estudar a correlação entre os descritores. Três compostos (r, q e n) foram considerados *outliers* e foram retirados.

No melhor modelo (Fig. 2) ocorreu uma perfeita separação entre ativos e inativos pelo PC1, que acumulou 59,17% da informação. Pelo modelo que descreve esta componente principal [0,33(Q_{C7})+0,56(Q_{O10})+0,60(ΔQ_{A1})+0,48(ΔQ_{A2})], os descritores que mais influenciam na atividade descrita são exatamente as cargas de dois átomos que fazem parte do anel ceto-enólico e a somatória das cargas parciais dos anéis. Estes dados, somados ao fato dos inativos apresentarem menor densidade eletrônica média nos anéis, nos auxiliaram a confirmar as suspeitas apresentadas na introdução.

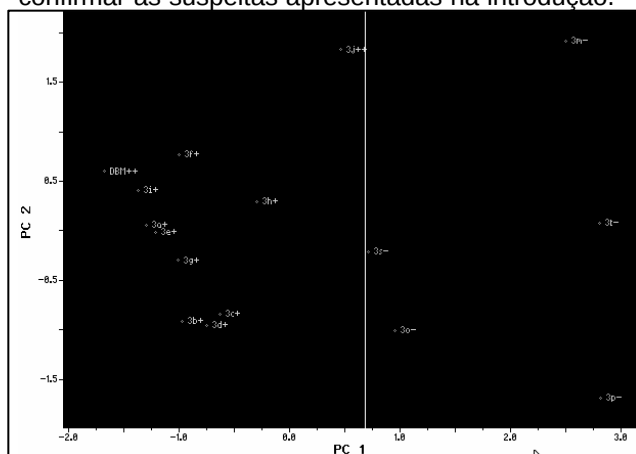


Fig. (2). Gráfico de scores obtido por PCA. Inativos: direita; ativos: esquerda.

Conclusões

O efeito indutivo negativo (-I) sobre o anel ceto-enol é importante para o efeito antimutagênico dos compostos estudados. Este dado pode auxiliar no direcionamento de estudos de estrutura-atividade e síntese de novos derivados ativos. O modelo apresentado, apesar de qualitativo, poderia ser utilizado, mas uma validação para verificação da previsibilidade do modelo seria desejável.

Agradecimentos

CENAPAD-SP, IBILCE/UNESP (A.T.B.);
FUNDEP/UNIOESTE e PIBIC/UNIOESTE (E.B.M. e
M.C.F.).

¹ Choshi, T. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1047.

² Friozi, M.C. et al. *Braz. J. Pharm. Sci.* **2005**, 41(Sup. 1), 268.

³ Ogoshi, H.; Yoshida, Z. *Tetrahedron* **1971**, 27, 3997.