

A Energia de Ligação de Camadas Internas (CEBE) na Análise QSAR da Toxicidade de Fenóis *para*-Substituídos.

Maria Cristina Andreazza Costa(PQ)^{1*}, Masmoto Arakawa(PQ)², Kimito Funatsu(PQ)², Maximiliano Segala(PQ)¹, Yuji Takahata(PQ)¹

¹Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154, Campinas, São Paulo, 13084-862, Brasil;

²Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, The University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Japan cristina@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: CEBE, QSAR, fenóis

Introdução

Fenóis *para*-substituídos (4-X-fenóis) mostram toxicidade para células que se desenvolvem rapidamente. O objetivo deste trabalho é calcular os valores de CEBE dos fenóis, e verificar a sua utilidade como descritores em QSAR. Utilizamos Análise por Componentes Principais (PCA) e Regressão por Mínimos Quadrados Parciais (PLS), a fim de estabelecer um modelo de Relações entre Estrutura Química e Atividade biológica.

Resultados e Discussão

Os valores de CEBE para os quatro carbonos distintos (Fig.1) e para o oxigênio de cada fenol *para*-substituído, foram calculados pelo método¹ ΔE_{KS} (PW86-PW91)/TZP //HF/6-31G*. Utilizamos o pacote computacional Amsterdam Density Functional (ADF).

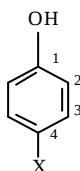


Figura 1. Fenóis *para*-substituídos (4-X-fenóis)

A Fig. 2 mostra os escores gerados pela análise de PCA para um total de 28 fenóis, os quais foram classificados em 4 grupos: A, B, C e D. O grupo A consiste principalmente dos 4-X-fenóis com alta atividade, onde X é um doador de elétrons do tipo OR e NH₂. O grupo B consiste dos 4-X-fenóis com atividade média, onde X = R. O grupo C consiste dos 4-X-fenóis também de atividade média, em que X é um halogênio. O grupo D apresenta atividade baixa, sendo constituído pelos 4-X-fenóis, onde X é um receptor de elétrons. Usando-se apenas os cinco valores de CEBE, não foi possível estabelecer um bom modelo de QSAR. Foram então incluídas as variáveis σ^+ , Log P, L-H gap, e BDE, da literatura², totalizando nove descritores. Usamos o algoritmo genético (GA) combinado com PLS (GAPLS), para selecionar as variáveis. Com as cinco variáveis escolhidas, C1, C2, Ox, σ^+ , LogP, obteve-se Q²=0,914. O gráfico representado pela Figura 3,

mostra os valores de Log 1/C calculados *versus* valores de Log 1/C observados. Boa correlação (R²=0,950) entre os valores observados e calculados foi observada.

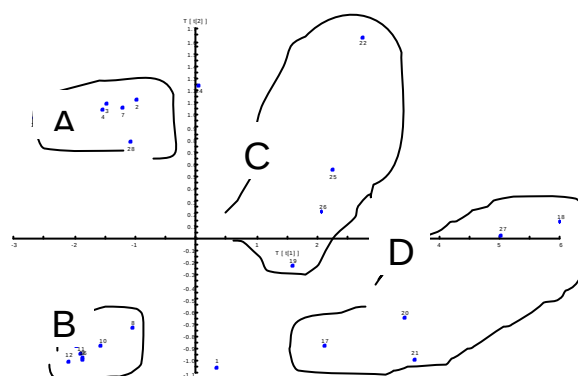


Figura 2. Os escores gerados pela análise de PCA para um total de 28 fenóis.

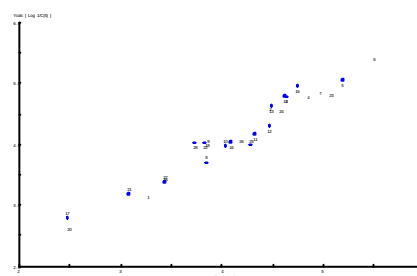


Figura 3. Os valores de Log 1/C calculados *versus* valores de Log 1/C observados.

Conclusões

Os fenóis *para*-substituídos foram satisfatoriamente agrupados por PCA, usando-se apenas valores de CEBE. Adicionalmente, ao empregarmos os valores de CEBE juntamente com descritores tradicionais, como Log P e σ^+ , obteve-se também um bom modelo de QSAR, pelo método PLS (Q²=0,914), demonstrando a utilidade de CEBE em QSAR.

Agradecimentos

JICA, FAPESP, CNPq

¹ Takahata, Y., Chong, D.P. J. Electron Spectrosc. Relat. Phenom., 2003, 133, 69.

² Selassie, C.D. , Shusterman, A.J., Kapur, S., Verma, R.P., Zhang, L. and Hansch, C. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1999, 2, 2729.