

Estudo QSAR Comparativo de Dibenzoilidrazinas (DBH) Substituídas

Bruno Cramer* (PG), Yuji Takahata (PQ)

* Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Distrito de Barão Geraldo, Campinas 13084-862, SP, cramer@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: QSAR, Dibenzoilidrazinas, inseticida.

Introdução

Substâncias análogas à dibenzoilidrazinas como cromafenozídeo e halofenozídeo são empregadas no controle de insetos pestificadas e têm a qualidade de serem ecológicas. Baseado em resultados de pIC_{50} sobre a atividade inseticida de compostos de N-t-butyl-N,N'-dibenzoilidrazina¹, fez-se o presente estudo tomando o mesmo conjunto de dados, ou seja, compostos e resultados dos bioensaios, porém, em busca de novos descritores objetivando desenvolver um modelo QSAR com predição externa (Q^2_{ext}).

Resultados e Discussão

Partindo do cristal de bis-(1-tert-butil-1,2-dibenzoilidrazina)N,N'-sulfeto², foram construídas as estruturas 3D dos compostos *orto*-clorobenzoila análogos à DBH [$n=18$, $Y=H$; F; Cl; Br; I; CF_3 ; NO_2 ; CN ; CH_3 ; C_2H_5 ; $n-C_3H_7$; $i-C_3H_7$; $n-C_4H_9$; $t-C_4H_9$; OCH_3 ; SO_2CH_3 ; $COCH_3$; C_6H_5] (Fig. 1), e empregou-se o método semi-empírico AM1 para otimização da geometria³.

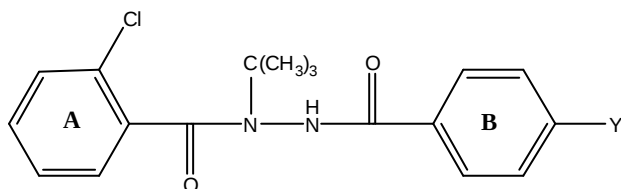


Figura 1. Dibenzoilidrazinas – Estrutura geral

Foram usados 1150 descritores⁴ incluídos os 3 descritores utilizados por Ogura *et al.*¹. Os 18 compostos foram divididos em conjunto de treinamento ($n=12$) e conjunto de teste ($n=6$) usado para validação externa. Foram fixadas duas variáveis como limite e por meio do programa MobyDigs⁵ foram selecionados os melhores modelos através de seu algoritmo genético (AG). Empregando a análise por RLM (Regressão Linear Múltipla) obteve-se a seguinte equação e respectivo gráfico do melhor modelo (fig 2):

$\text{Log}(1/IC_{50}) = -1.341(\pm 0,241) \sigma - 0,781(\pm 0,163) \text{BLTA96} + 2,663(\pm 0,972)$ (1)
($n=011$; $R^2=0,905$; $s=0,259$; $F=38,3$; $Q^2=0,854$; $\text{PRESS}=0,826$). Correlação: 0,057.

onde σ (constante eletrônica de Hammett) e BLTA96 (decorrente de MLOGP-coef. de partição água-octanol de Morigushi) são os descritores.

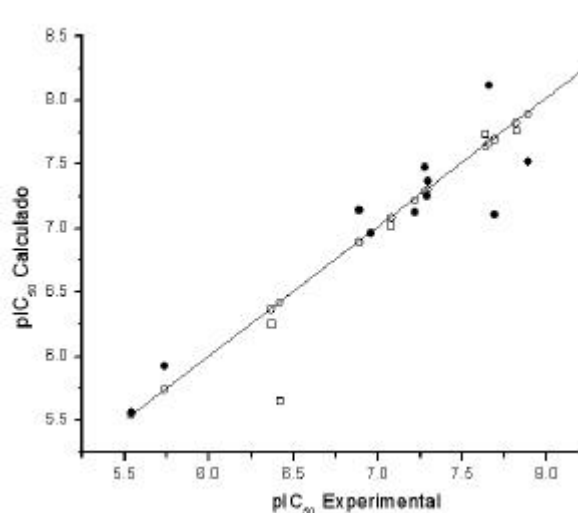


Figura 2. pIC_{50} [$\text{Log}(1/IC_{50})$] calculado vs. experimental. Quadrados referem-se ao conjunto de teste e círculos cheios ao conjunto de treinamento.

O AG do programa⁵ não reproduziu o QSAR da ref.(1) com as variáveis σ , LogP e ΔB_1 , porém, com σ e BLTA96, assim como o composto 18 ($Y=C_6H_5$) ocorre igualmente como *outlier* em nosso estudo. Os critérios de validação externa do QSAR foram todos atendidos⁶ com $Q^2_{ext}=78\%$: $Q^2>0,5$; $R^2>0,6$; [$K_{xy}-K_x=0,322>0,010$]; $Q^2_{LOO}-Q^2_{ASY}=DQ(0,033)>\delta Q=(-0,005)$; $R^p(0,148)>0,1$; $R^N(0,0)>(-0,489)$.

Conclusões

O atendimento aos critérios de validação sugere que o modelo tem qualidade preditiva na identificação de novos compostos bioativos e do mesmo domínio químico (N-t-butyl-N,N'-dibenzoilidrazinas).

¹ Ogura,T; Nakagawa, Y.; Minakushi, C.; Miyagawa, H. *J. Pestic. Sci.*, **2005**, 30, 1-6.

² CCDC número de depósito: 234582. <http://www.ccdc.cam.ac.uk>

³ Spartan02. Wavefunction Inc., **2002**.

⁴ Talete srl, DRAGON for Windows (Software for Molecular Descriptor Calculations). V. 5.4 – **2006**, <http://www.talete.mi.it>

⁵ Talete srl, MobyDigs Professional version, v.1.0 , **2004**.

⁶ Todeschini, R.; Consonni,V.; Mauri,A.; Pavan,M. *Analytica Chimica Acta*, **2004**, 199-208.