

Estudo da Relação Quantitativa Estrutura-Atividade (QSAR) de Lactonas Fitotóxicas Derivadas dos Nostoclídeos

Róbson R. Teixeira¹ (PQ), José Walkimar de Mesquita Carneiro² (PQ)*, Patrícia F. Pinheiro¹ (PG), Luiz Cláudio de A. Barbosa¹ (PQ).

*walk@uff.com.br

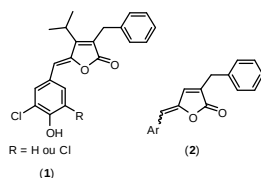
1 – Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), Departamento de Química, UFV, Viçosa, MG.

2 – Instituto de Química, Departamento de Química Inorgânica, UFF, Niterói, RJ.

Palavras Chave: nostoclídeos, QSAR, fitotoxicidade.

Introdução

Os nostoclídeos (1) são metabólitos secundários que vêm sendo utilizados como compostos-modelos na busca por novos herbicidas¹. Esses metabólitos foram isolados a partir de uma alga verde-azul, *Nostoc sp.*, que é encontrada em um líquen denominado *Peltigera canina*².



Vários derivados dos nostoclídeos (2) foram sintetizados e muitos deles são capazes de inibir o transporte de elétrons *in vitro* da água para o ferricianeto de potássio ($K_3Fe[CN]_6$), em cloroplastos isolados de espinafre (reação de Hill)².

Na presente investigação buscou-se um entendimento dos diferentes parâmetros envolvidos na correlação entre estrutura de diferentes análogos aos nostoclídeos, já descritos na literatura², e a atividade biológica (capacidade dos análogos de interferirem com o transporte de elétrons em cloroplastos isolados de espinafre) destes compostos. Para tal propósito, foi usado o software CODESSA (Comprehensive DEscriptors for Structural and Statistical Analysis).

Resultados e Discussão

Os valores de IC_{50} e $\log IC_{50}$ foram obtidos a partir da avaliação *in vitro* da atividade fitotóxica de lactonas análogas aos nostoclídeos sobre a redução do ferricianeto de potássio na presença de cloroplastos isolados de folhas de *Spinacia oleracea*.

Cálculos semi-empíricos AM1 foram realizados no programa TITAN, para determinação das conformações de menor energia dos compostos análogos aos nostoclídeos usados para o estudo de QSAR. Em seguida, as estruturas foram reotimizadas empregando-se o software MOPAC.

Os resultados dos cálculos implementados no software MOPAC foram usados como *inputs* do software CODESSA. Mais de 400 descritores foram calculados para os compostos sob investigação no estudo de QSAR aqui descrito. De posse dos descritores e dos valores de IC_{50} da atividade

biológica, a matriz de dados do modelo foi construída e submetida a um processo de regressão linear, empregando-se o Método Heurístico, implementada pelo software CODESSA.

Foram utilizadas 19 substâncias para a construção do modelo de QSAR. O melhor modelo de regressão linear é descrito pela Equação 1.

$$\log IC_{50} = 4,07(\pm 7,43e^{-1})SE_{OK} - 9,35(\pm 1,84e^0)AbC - 1,66(\pm 3,58e^0)MMO \text{ (Equação 1)}$$

$$(n=19; r^2 = 0,83; F = 23,9; s^2 = 0,0288; r^2_{cv} = 0,72)$$

O descritor 'Image of the Onsager-Kirkwood solvation energy' (SE_{OK}) é aquele de maior significância estatística para o modelo obtido e é definido pela Equação

$$SE_{OK} = \frac{\mu^2}{MM}, \text{ onde } \mu \text{ corresponde ao momento de}$$

dipolo e MM à massa molecular. Este descritor aponta para a importância da polaridade dos compostos para a atividade fitotóxica. O segundo descritor 'Average bond order of a C atom' (AbC) foi relacionado à dependência da atividade biológica de análogos aos nostoclídeos com o padrão de substituição do anel benzilidênico presente na estrutura destes compostos. No tocante ao descritor químico-quântico 'Max bonding contribution of a MO' (MMO), o mesmo relaciona-se com a força de interações intramoleculares que caracterizam a estabilidade das moléculas.

Conclusões

No modelo estatístico desenvolvido para o entendimento da relação estrutura-atividade de lactonas análogas aos nostoclídeos, o descritor SE_{OK} é o de maior significância estatística. Os resultados encontrados apontam para o fato de que o fator chave para se obter compostos mais ativos, empregando-se os nostoclídeos como compostos-modelos, são modificações estruturais que resultem no aumento da polaridade dos derivados a serem sintetizados.

Agradecimentos

Ao CNPq e à FAPEMIG.

¹ Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C.; Forlani, G.; Piló-Veloso, D.; Walkimar, J. C. J. *J. Agric. and Food Chemistry*, **2008**, 56, 2321.

² Xuemin, Y.; Yuzuru, S.; Steiner, J. R.; Clardy, J. *T. Letters*, 1993, 34, 761.