

MODELAGEM MIA-QSAR E PROPOSIÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE BENZOXAZINONAS FLUORADAS COMO INIBIDORES DE PROTOPORFIRINOGENO IX OXIDASE

V Congresso Online Nacional de Química, 1ª edição, de 19/06/2023 a 22/06/2023

ISBN dos Anais: 978-65-5465-023-6

DOI: 10.54265/JDX9264

FARIA; Adriana Cássia de ¹, FREITAS; Matheus Puggina de ²

RESUMO

A protoporfirinoxigenase (PPO) é uma enzima envolvida na biossíntese de clorofila e heme. Os inibidores de PPO atuam inibindo a biossíntese da protoporfirina IX, que é a precursora da clorofila nas plantas, causando clorose e dessecação como sintomas visíveis nas plantas. A PPO catalisa a oxidação do protoporfirinoxigeno IX em protoporfirina IX, que é o substrato para a biossíntese da clorofila; porém, se esse processo for interrompido na via de biossíntese do tetrapirrol, quantidades tóxicas de protoporfirina IX são acumuladas no citoplasma, causando a morte da planta. O flúor desempenha um papel significativo na agroquímica, pois cerca de 25% dos herbicidas licenciados em todo o mundo contêm esse elemento. Alguns compostos de um conjunto previamente sintetizado de benzoxazinonas contendo flúor demonstraram capacidade inibitória da protoporfirinoxigenase (PPO). Portanto, três conjuntos de dados de derivados de benzoxazinona ¹⁻³ com atividade inibitória conhecida contra PPO foram empregados para construir um modelo de relação quantitativa entre estrutura e atividade por meio de análise multivariada de imagem (MIA-QSAR) com o objetivo de encontrar análogos melhorados contendo pelo menos um substituinte flúor. As estruturas químicas dos compostos foram desenhadas no programa GaussView, os átomos foram dimensionados proporcionalmente aos respectivos raios de van der Waals e coloridos conforme as preferências padrão usando a escala RGB. Os pixels RGB foram renumerados para corresponder às respectivas eletronegatividades dos átomos. A regressão dos valores de pK_i com a matriz de descritores foi feita por meio do método PLS. Os resultados estatísticos da modelagem para 4 variáveis latentes foram vigorosamente validados e demonstrou ser confiável e altamente preditivo ($r^2 = 0,85$, $q^2 = 0,71$, e $r^2_{pred} = 0,88$ no experimento de Kennard-Stone), fornecendo, assim, estimativas confiáveis da atividade inibitória da PPO para derivados até então desconhecidos. As características químicas responsáveis pelas atividades herbicidas foram analisadas por meio de mapas de contorno MIA, os quais descrevem os efeitos dos substituintes sobre as variáveis de resposta. Dentre os compostos propostos, algumas benzoxazinonas *N*-substituídas com o grupo $-CH_2CHF_2$ foram encontradas com pK_i previsto maior que 8 (K_i em mol L^{-1}) e maior lipofilicidade do que os compostos mais ativos do conjunto de dados. **Agradecimentos** Os autores agradecem ao apoio financeiro das agências CAPES, CNPq e FAPEMIG. **Referências** 1. Wang, D. W.; Li, Q.; Wen, K.; Ismail, I.; Liu, D. D.; Niu, C. W.; Wen, X.; Yang, G. F.; Xi, Z (2017). "Synthesis and herbicidal activity of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione–benzoxazinone hybrids as protoporphyrinogen oxidase inhibitors". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 65, 5278-5286. 2. Wang, D. W.; Zhang, R. B.; Ismail, I.; Xue, Z. Y.; Liang, L.; Yu, S. Y.; Wen, X.; Xi, Z. (2019). "Design, herbicidal activity, and QSAR analysis of cycloalka[*d*]quinazoline-2,4-dione–benzoxazinones as

¹ Universidade Federal de Lavras, adrianafaria2012@gmail.com

² Universidade Federal de Lavras, matheus@ufla.br

protoporphyrinogen ix oxidase inhibitors". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 67, 9254-9264. 3. Wang, D. W.; Zhang, H.; Yu, S. Y.; Zhang, R. B.; Liang, L.; Wang, X.; Yang, H. Z.; Xi, Z. (2021). "Discovery of a potent thieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione-based protoporphyrinogen IX oxidase inhibitor through an in silico structure-guided optimization approach". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 69, 14115-14125.

PALAVRAS-CHAVE: Benzoxazinonas, Herbicida, MIA-QSAR, Protoporfirinogênio oxidase