

Validação de $\nu_{C=O}$ como descritor estrutural de caráter eletrônico para aplicação em estudos de QSAR/QSPR

Marcos Furlanetto, Leoberto Costa Tavares*

Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas,
Universidade de São Paulo

Com o propósito de validar o uso da frequência de absorção do grupo carbonila, $\nu_{C=O}$, na região do infravermelho como descritor estrutural de caráter eletrônico para aplicação em estudos de QSAR/QSPR, este trabalho teve como objetivo correlacionar quantitativamente a estrutura química de compostos benzidrazídicos para-substituídos com o efeito eletrônico de grupos substituintes do anel benzênico. A validação foi obtida através da aplicação da equação de Hammett adaptada para frequência de absorção no IV utilizando-se o Billin Program, versão 98. Aplicaram-se as constantes de substituintes de Hammett, σ_p , σ_1 e σ_R , e as constantes \mathfrak{S} e \mathfrak{R} de Swain e Lupton, observando-se excelente correlação entre a constante σ_p e $\nu_{C=O}$ possibilitando, inclusive, quantificar separadamente a influência dos efeitos indutivo e de ressonância sobre a polaridade do grupo carbonila de grupos substituintes na série de compostos estudados.

Unitermos

- Grupo carbonila
- Espectroscopia no IV
- QSPR
- Equação de Hammett
- Descritor estrutural
- Benzidrazidas para-substituídas

*Correspondência:

L. C. Tavares
Departamento de Tecnologia
Bioquímico-Farmacêutica
FCF, USP
Av. Prof. Lineu Prestes, 580 – Bloco 16
Cidade Universitária
05508-900 - São Paulo – SP
E-mail: leoberto@usp.br

INTRODUÇÃO

A atividade biológica de fármacos que apresentam especificidade resulta, basicamente, de sua interação com sítios receptores na biofase (Foye *et al.*, 1995; Barreiro, Fraga, 2001). Esta interação depende, por sua vez, de propriedades físico-químicas que modulam as forças de natureza química que se estabelecem nas interações fármaco-receptor. Entre as propriedades físico-químicas que mais influenciam essas interações citam-se a distribuição eletrônica, a conformação estrutural e a hidrofobicidade. Cabe salientar que cada uma destas propriedades pode ser convenientemente expressa através de descritores estruturais teóricos ou experimentais (Hansch, Leo, 1995a, 1995b; Kubinyi, 1993).

O estabelecimento fidedigno e confiável das relações quantitativas entre a estrutura química e as propriedades físico-químicas de compostos bioativos fundamenta a identificação de descritores estruturais válidos para serem aplicados em estudos de QSAR, *Quantitative Structure-Activity Relationships*, metodologia predominantemente empregada na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos (Hansch, Leo, 1995; Kubinyi, 1993; Tavares, Amaral, 1997; Tavares, Ferreira, 2002).

Em estudos de QSPR, *Quantitative Structure-Properties Relationships*, a propriedade de interesse é correlacionada com vários descritores estruturais através de técnicas estatísticas como regressões lineares simples ou múltiplas e regressões não-lineares. A identificação de um modelo estatístico que expresse a dependência da proprie-

dade físico-química estudada em relação a um ou vários descritores estruturais permite, na dependência da qualidade do modelo, validar ou não a utilização da propriedade físico-química analisada como descritor estrutural para aplicação em estudos de QSAR. A obtenção de modelos matemáticos válidos em estudos de QSPR permite a previsão do comportamento físico-químico dos componentes de uma série de compostos análogos, o que contribui significativamente para o estudo de QSAR, acelerando o processo de planejamento e/ou identificação de análogos com as características físico-químicas desejadas. Também, fornece informações que podem fundamentar as interações fármaco-receptor podendo, inclusive, esclarecer a natureza e intensidade dessas interações, contribuindo, em muito, para o entendimento dos mecanismos de ação nos níveis molecular e submolecular (Grover *et al.*, 2000).

Nas últimas décadas pesquisadores vêm correlacionando matematicamente a estrutura química de fármacos com suas propriedades físico-químicas e estas com a atividade biológica desempenhada, estendendo os conceitos utilizados nos estudos de mecanismo de reações de compostos orgânicos para sistemas mais complexos, como o sistema biológico. Esta abordagem foi proposta inicialmente por Hansch e Fujita, em 1964, e é conhecida atualmente por *Análise de Hansch* (Hansch, Fujita, 1964; Hansch, Leo, 1995). O primeiro modelo matemático descrito por estes autores estabelece que a atividade biológica de compostos químicos é função de suas propriedades físico-químicas expressas por descritores estruturais. Apresenta-se na equação 1 uma generalização deste modelo, que, apesar de sua simplicidade e limitações, ainda se mostra adequado para o estudo das relações entre a estrutura química e a atividade biológica em seu aspecto quantitativo (Hansch, Fujita, 1964; Fujita, 1990).

$$\text{Atividade Biológica} = f(A) + f(B) + f(C) + \dots + R$$

(Equação 1)

em que:

A, *B* e *C* são descritores estruturais que expressam as propriedades físico-químicas;

f expressa a contribuição relativa de cada propriedade físico-química;

R é o coeficiente linear.

Todos os compostos que contêm o grupo carbonila, C=O, apresentam uma forte banda de absorção na região do IV situada entre 1.928 e 1.515 cm⁻¹, referente à vibração de estiramento desta ligação. A natureza terminal e o alto valor da constante de força dessa ligação minimizam o efeito de acoplamento com grupos vizinhos, enquanto

que sua polarizabilidade a torna suscetível aos efeitos provenientes de adjacências (Silverstein, Webster, 2000; Pavia *et al.*, 1996; Rodrigues *et al.*, 1998). A posição exata da frequência de absorção do grupo carbonila na faixa citada depende da ação de fatores, geralmente aditivos, como o estado físico da amostra, sua concentração, o solvente utilizado e, principalmente, dos efeitos eletrônicos dos substituintes a ela ligados (Tavares, 1997; Silverstein, Webster, 2000; Pavia *et al.*, 1996; Crews *et al.*, 1998).

A posição da banda de absorção do grupo carbonila na região do IV pode refletir a sua polaridade e esta, por sua vez, é fortemente influenciada pelos efeitos eletrônicos de grupos substituintes em sua vizinhança. Em sistemas derivados de ácidos benzóicos substituídos esta influência é mais significativa, uma vez que os efeitos eletrônicos de grupos substituintes se transmitem através do sistema π do anel benzênico. A banda de absorção do grupo carbonila de benzamidas, objeto deste estudo, ocorre na faixa entre 1.690 e 1.650 cm⁻¹ (Pavia *et al.*, 1996; Crews *et al.*, 1998). Assim, variações na frequência de absorção do grupo carbonila, ν_{C=O}, verificadas através de estudos sistemáticos, podem ser consideradas como sendo resultado dos efeitos polares dos grupos substituintes expressando, portanto, variações na distribuição eletrônica no grupo carbonila (Bowden, 1990; Tavares, 1993; Tavares, Amaral, 1997).

Estes estudos, embora já descritos na literatura (Tavares, 1997; Tavares, Amaral, 1997; Tavares, 1993), devem ser validados para cada série estudada, através da aplicação da equação de Hammett (Hammett, 1937; Hansch, Leo, 1995a) adaptada para frequências (Bowden, 1990). Esta validação torna-se especialmente necessária quando se visa utilizar os valores de ν_{C=O} como parâmetro eletrônico em *Análise de Hansch*, já que a polaridade do grupo carbonila, em sistemas benzidrazídicos, objeto deste estudo, sofre influência do deslocamento dos elétrons hidrazínicos, na dependência do tipo de efeito eletrônico do *para*-substituinte no anel benzênico, como se representa na Figura 1. Nesta abordagem, o parâmetro relacionado ao efeito eletrônico pode ser considerado como sendo resultado apenas do efeito polar ou deste efeito associado a uma distorção da nuvem eletrônica (polarizabilidade) proporcionada pelo grupo substituinte. Assim, torna-se importante a obtenção de parâmetros experimentais validados que possam expressar a influência eletrônica de grupos substituintes sobre a polaridade do grupo carbonila, especialmente porque esta medida representa o resultado líquido de todos efeitos operantes.

A equação de Hammett foi proposta a partir de estudos da ionização de ácidos benzóicos *meta* ou *para*-

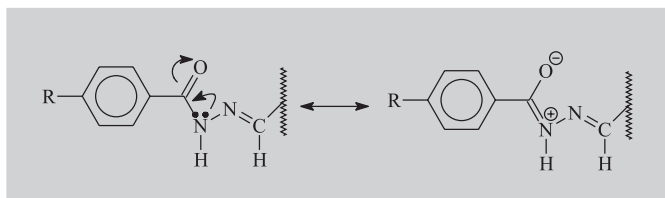


FIGURA 1 - Híbrido estrutural de benzidrazidas *para*-substituídas.

substituídos em água a 25 °C. Hammett, ao observar uma dependência linear entre os logaritmos da constante de ionização de ácidos benzóicos substituídos, K_X , e a constante de ionização do próprio ácido benzóico, K_H , pode elaborar a referida equação, equação 2, definindo a constante σ , também conhecida como constante de grupo, que expressa a influência eletrônica de grupos substituintes sobre o sistema a que está ligado (Tabela I). O sucesso deste estudo permitiu a expansão do modelo proposto considerando o desmembramento do efeito polar, σ , em seus componentes indutivo, σ_I e de ressonância, σ_R , possibilitando determinar quantitativamente a influência individual desses efeitos sobre a polaridade da ligação (Hammett, 1937; Hansch, Leo, 1995a).

$$\text{Log } K_X = \rho\sigma + \text{Log } K_H \quad (\text{Equação 2})$$

Em que:

ρ é a constante de reação;

σ é a constante de grupo substituinte;

$\text{Log } K_X$ é o logaritmo da constante de equilíbrio do composto substituído;

$\text{Log } K_H$ é o logaritmo da constante de equilíbrio do composto não substituído.

MATERIAL E MÉTODOS

Analísaram-se, neste trabalho, dezenove benzidrazidas *para*-X-substituídas, em que X = NO₂, CN, SO₂NH₂, CF₃, Br, Cl, F, H, CH₃, OC₂H₅, OC₃H₇, OCH₃, OC₄H₉, OH, NH₂, N(CH₃)₂, COCH₃, C₂H₅ e C₃H₇. Estes compostos foram planejados e obtidos no Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos da FCF/USP sob coordenação do Prof. Dr. Leoberto Costa Tavares (Furlanetto *et al.*, 2001; Rezende *et al.*, 2002; Masunari, Tavares, 2002).

A determinação sistemática da posição da banda de absorção do grupo carbonila na região do infravermelho das benzidrazidas *para*-X-substituídas foi feita através da obtenção do espectro de cada composto, dissolvidos em DMSO previamente seco nas concentrações de 0,02 M,

TABELA I - Valores das constantes de substituinte σ_P , σ_I , σ_R , \mathfrak{S} e \mathfrak{R} dos grupos substituintes estudados

Substituinte	σ_P	σ_I	σ_R^*	\mathfrak{S}	\mathfrak{R}
NO ₂	0,78	0,64	0,14	0,65	0,13
CN	0,66	0,53	0,13	0,51	0,15
SO ₂ NH ₂	0,60	0,46	0,14	0,49	0,11
CF ₃	0,54	0,40	0,14	0,38	0,16
COCH ₃	0,50	0,30	0,20	0,33	0,17
Br	0,23	0,44	-0,21	0,45	-0,22
Cl	0,23	0,47	-0,24	0,42	-0,19
F	0,06	0,52	-0,46	0,45	-0,39
H	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
C ₃ H ₇	-0,13	-0,01	-0,12	0,01	-0,14
C ₂ H ₅	-0,15	-0,01	-0,14	0,00	-0,15
CH ₃	-0,17	-0,04	-0,13	0,01	-0,18
OC ₂ H ₅	-0,24	0,28	-0,52	0,26	-0,50
OC ₃ H ₇	-0,25	0,28	-0,53	0,26	-0,51
OCH ₃	-0,27	0,27	-0,54	0,29	-0,56
OC ₄ H ₉	-0,32	0,28	-0,60	0,29	-0,61
OH	-0,37	0,29	-0,66	0,33	-0,70
NH ₂	-0,66	0,12	-0,78	0,08	-0,74
N(CH ₃) ₂	-0,83	0,06	-0,89	0,15	-0,98

* Calculado a partir da fórmula: $\sigma_P = \sigma_I + \sigma_R$

σ_P é a constante de grupo de Hammett e σ_I , σ_R são constantes derivadas;

\mathfrak{S} e \mathfrak{R} são as constantes de campo e de ressonância de Swain e Lupton.

Fonte: Hansch, Leo, Hoekman, 1995

0,04 M e 0,08 M. Utilizaram-se dois pares de celas casadas de cloreto de sódio com 0,05 mm de caminho óptico, contendo as soluções da amostra e do solvente utilizados respectivamente. Os valores das frequências de absorção dos grupos carbonila foram calibrados a partir do registro da banda de referência que ocorre em 1601,4 cm⁻¹ de filme de poliestireno com 0,05 mm de espessura.

Para cada concentração utilizada registrou-se, por três vezes, o espectro na região entre 1.850 e 1.550 cm⁻¹. Considerando que a banda do grupo carbonila apresenta traçado simétrico e característico é, portanto, possível diferenciá-la da banda relativa ao grupo sulfóxido do DMSO, utilizado como solvente, e da banda relativa à ligação C=N do grupo azometínico, ligação presente nos compostos a serem analisados, que ocorre também na região do espectro analisada.

A determinação da distância entre a banda de absorção do grupo carbonila e a banda de referência foi feita traçando-se as bissetrizes das bandas. Estas medidas foram feitas utilizando-se paquímetro digital obtendo-se

leituras com imprecisão de $\pm 0,03$ mm. Também foi feita a determinação da posição da banda de absorção do grupo carbonila dos compostos estudados em dispersão em KBr como termo de comparação. As determinações foram feitas em espectrofotômetro Shimadzu, modelo IR-470, operando nas condições descritas na Tabela II, condições estas otimizadas em trabalho anterior (Tavares, 1997).

A frequência de absorção dos grupos carbonila foi calculada, em cm^{-1} , utilizando-se fator de conversão. Este foi obtido medindo-se, por cinco vezes, em centímetro, as distâncias entre as bissetrizes das bandas em 1.801,6 e 1.601,4 cm^{-1} ; 1.154,3 e 1.028,0 cm^{-1} e 1.028,0 e 906,7 cm^{-1} de filme de poliestireno, registrado nas mesmas condições de experimento (Tabela II). Os valores dessas distâncias estão apresentados na Tabela III.

TABELA II - Condições de registro para determinação sistemática da posição da banda de absorção do grupo carbonila na região do infravermelho de benzidrazidas *para*-substituídas

Expansão da abscissa	1X
Expansão da ordenada	1X
Troca de Grade	1250
Velocidade de varredura	Média
Modo de varredura	Normal
Controle de fenda	auto-3
Ordenada	%T

O fator de conversão, F , é obtido aplicando-se regra de três à média aritmética das cinco medidas, tomadas com paquímetro digital. O valor da frequência de absorção do grupo carbonila pode, então, ser obtido em cm^{-1} aplicando-se a equação 3.

$$\nu_{\text{C=O}} = [L \cdot F] + 1601,4 \quad (\text{Equação 3})$$

Em que:

$\nu_{\text{C=O}}$ é a posição da banda de absorção do grupo carbonila do composto analisado em cm^{-1} ;

L é a média das distâncias entre as bandas do grupo carbonila e a banda de referência, em cm;

F é o fator que converte cm para cm^{-1} ;

1601,4 é a posição da banda da carbonila de filme de poliestireno, utilizada como referência.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A validação do uso da frequência de absorção no IV do grupo carbonila como descritor estrutural de caráter

eletrônico em compostos benzidrazídicos foi feita através da aplicação da equação de Hammett (Kubinyi, 1993; Hammett, 1937), equação 1, modificada para frequência de absorção (Bowden, 1990), equação 4, que permite verificar a influência qualitativa e quantitativa dos efeitos eletrônicos de grupos substituintes sobre a polaridade do grupo carbonila no sistema considerado. Neste estudo foi utilizado o *Billin Program*, versão 98, desenvolvido e distribuído gratuitamente pelo Prof. Hugo Kubinyi, BASF, Alemanha.

$$\nu_{\text{XC=O}} = \rho\sigma + \nu_{\text{HC=O}} \quad (\text{Equação 4})$$

Em que:

$\nu_{\text{XC=O}}$ é a frequência de absorção do grupo carbonila do composto substituído;

σ é a constante de grupo de Hammett;

ρ é a constante de reação;

$\nu_{\text{HC=O}}$ é a frequência de absorção do grupo carbonila do composto não-substituído.

A metodologia utilizada para determinação sistemática de $\nu_{\text{C=O}}$ tornou os erros constantes e dentro de faixa aceitável, bem como as interações soluto-solventes não significativas. Na faixa de concentração utilizada não foi observado deslocamento significativo do valor de $\nu_{\text{C=O}}$ em função da concentração. Assim, atribuíram-se os deslocamentos observados de $\nu_{\text{C=O}}$ exclusivamente aos efeitos polares dos grupos substituintes estudados.

Com o objetivo de analisar a natureza e a intensidade da influência eletrônica de grupos substituintes sobre a posição da banda de absorção do grupo carbonila na série de compostos estudada, aplicou-se a equação 4 à média aritmética das leituras obtidas nas três concentrações experimentadas, $\nu_{\text{C=O}}^{\text{M}}$, convertidas de cm para cm^{-1} com a equação 3, Tabela IV, em função dos valores de σ_{p} , σ_{I} , σ_{R} , \mathfrak{S} e \mathfrak{R} , Tabela I.

De acordo com valores de $\nu_{\text{C=O}}^{\text{M}}$, Tabela IV, verifica-se que grupos aceptores de elétrons deslocam a frequência de absorção do grupo carbonila para campos mais altos enquanto que grupos doadores de elétrons a deslocam em sentido oposto. Isto pode ser explicado pelo efeito da carga no carbono alfa-carbonílico pois, grupos aceptores de elétrons ($\sigma_{\text{p}} > 0$) levam a forma de ressonância na qual há uma carga positiva neste carbono desestabilizando a polarização da carbonila, já que nesta situação o carbono carbonílico também possui carga positiva e carbonos adjacentes com mesma carga é uma situação desfavorável. A consequência disso é o aumento da força de ligação e, logo, da frequência de absorção. Para grupos com $\sigma_{\text{p}} < 0$ ocorre efeito contrário.

A predominância do caráter de ligação simples dos análogos com grupos substituintes doadores de elétrons resulta da diminuição na força da ligação C=O, o que exige níveis mais baixos de energia para que ocorra o seu estiramento. Caso similar ocorre com a $\nu_{\text{C=O}}$ de compostos cetônicos saturados cujo estiramento ocorre por volta de 1.715 cm^{-1} , enquanto que em cetonas conjugadas o grupo carbonila absorve em frequências mais baixas, na faixa entre 1.675 e 1.680 cm^{-1} (Figura 2). A ocorrência de efeito de ressonância resulta em aumento do comprimento da ligação dando maior caráter de ligação simples, resultando em aumento na nuvem eletrônica em torno do oxigênio carbonílico com conseqüente diminuição da força de ligação e, assim, a absorção ocorre em frequências mais baixas (Pavia, Lampmam, Kriz, 1996).

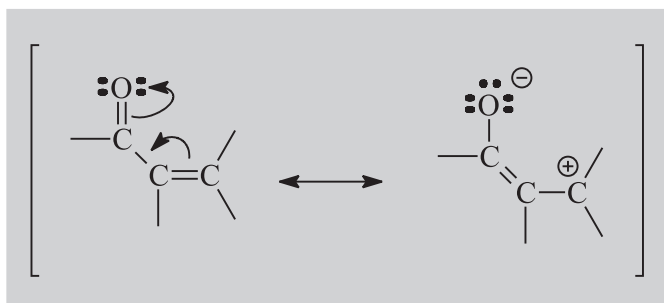


FIGURA 2 - Efeito de ressonância sobre a polaridade do grupo carbonila.

Fonte: Pavia, Lampmam, Kriz, 1996

A definição do fator de conversão, F , utilizado na equação 3, foi feita a partir das médias dos valores de distância, em centímetros, entre bandas de referência registradas nas condições experimentais adotadas neste trabalho (Tabela II). Na Tabela III apresenta-se as medidas utilizadas na definição do fator F .

A análise dos parâmetros estatísticos das regressões obtidas pela aplicação do *Billin Program* demonstra excelente correlação entre os valores de $\nu_{\text{C=O}}^{\text{M}}$ e a constante σ_p , equação 5, indicando que a transmissão do efeito eletrônico dos grupos substituintes através do anel benzênico é praticamente integral e que a polaridade do grupo carbonila é diretamente influenciada pelo efeito eletrônico de *para*-substituintes. Este fenômeno foi confirmado pela equação 6, que relaciona os valores de Δ , Tabela IV, com os valores de σ_p .

$$\nu_{\text{C=O}}^{\text{M}} = 7,270 (\pm 0,54) \sigma_p + 1667 (\pm 0,24) \quad (\text{Equação 5})$$

$$n = 19 \quad r = 0,99 \quad R^2 = 0,98 \quad s = 0,49 \quad F = 794,68 \quad Q^2 = 0,97$$

$$s_{\text{PRESS}} = 0,58$$

TABELA III - Valores das medidas utilizadas na definição Fator F para conversão de cm para cm^{-1}

Intervalos (cm^{-1})	Medidas	Média	F	F
1601,4 – 1801,6 ($\Delta = 200,2$)	2,436	2,441	82,016	
	2,440			
	2,444			
	2,443			
1154,3 – 1028,0 ($\Delta = 126,3$)	1,570	1,576	80,140	81,335
	1,578			
	1,577			
	1,579			
1028,0 – 906,7 ($\Delta = 121,3$)	1,485	1,482	81,849	
	1,485			
	1,480			
	1,480			

Δ é a diferença entre os valores dos intervalos analisados; F é obtido aplicando-se regra de três à média aritmética das cinco medidas tomadas em relação ao intervalo em cm^{-1} ; F é o fator de conversão de cm para cm^{-1} obtido a partir dos valores de F .

$$\Delta = 7,270 (\pm 0,54) \sigma_p + 0,245 (\pm 0,24) \quad (\text{Equação 6})$$

$$n = 19 \quad r = 0,99 \quad R^2 = 0,98 \quad s = 0,49 \quad F = 794,68 \quad Q^2 = 0,97$$

$$s_{\text{PRESS}} = 0,58$$

Com o propósito de verificar separadamente a influência do efeitos indutivo e de ressonância sobre a frequência de absorção do grupo carbonila na série de compostos estudados, aplicou-se a equação de Hammett expandida aos valores de $\nu_{\text{C=O}}^{\text{M}}$ em função dos valores de σ_I e σ_R obtendo-se a equação 7.

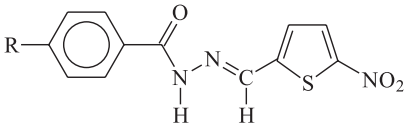
$$\nu_{\text{C=O}}^{\text{M}} = 7,012 (\pm 1,26) \sigma_I + 7,387 (\pm 0,76) \sigma_R + 1667 (\pm 0,51)$$

$$(\text{Equação 7})$$

$$n = 19 \quad r = 0,99 \quad R^2 = 0,98 \quad s = 0,51 \quad F = 376,54 \quad Q^2 = 0,96$$

$$s_{\text{PRESS}} = 0,61$$

Aplicou-se novamente a equação de Hammett expandida aos valores de $\nu_{\text{C=O}}^{\text{M}}$ em função de Σ e \Re obtendo-se a equação 8. Com isso foi possível identificar predominância não significativa do efeito de ressonância

TABELA IV - Valores de frequências de absorção do grupo carbonila de benzidrazidas *para*-substituídas


R	$\nu_{C=O}^M$	Δ	$ \Delta\nu^M $	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=O(KBr)}$
NO ₂	1672,56	5,71	0,21	1672,77	1657
CN	1671,62	4,77	0,27	1671,89	1675
SO ₂ NH ₂	1670,51	3,66	0,95	1671,46	1653
CF ₃	1671,89	5,04	0,87	1671,02	1652
COCH ₃	1670,40	3,55	0,33	1670,73	1676
Br	1669,08	2,23	0,31	1668,77	1659
Cl	1669,12	2,27	0,35	1668,77	1657
F	1667,27	0,42	0,26	1667,53	1646
H	1666,85	0,00	0,25	1667,10	1645
C ₃ H ₇	1666,64	-0,21	0,49	1666,15	1644
C ₂ H ₅	1666,60	-0,25	0,60	1666,00	1649
CH ₃	1665,74	-1,11	0,12	1665,86	1662
OC ₂ H ₅	1665,37	-1,48	0,02	1665,35	1665
OC ₃ H ₇	1665,51	-1,34	0,23	1665,28	1633
OCH ₃	1665,26	-1,59	0,13	1665,13	1649
OC ₄ H ₉	1665,18	-1,67	0,41	1664,77	1634
OH	1664,31	-2,54	0,10	1664,41	1664
NH ₂	1662,39	-4,46	0,09	1662,30	1637
N(CH ₃) ₂	1660,03	-6,82	1,03	1661,06	1638

$\nu_{C=O}^M$ é a média dos valores calculados a partir dos dados experimentais da frequência de absorção do grupo carbonila, obtidos em solução de DMSO (em cm⁻¹);

Δ é a diferença entre os valores de $\nu_{C=O}^M$ dos compostos substituídos e não substituído (em cm⁻¹);

$\nu_{C=O}$ é o valor de frequência de absorção da carbonila, em cm⁻¹ calculado pela equação 5;

$|\Delta\nu^M|$ é a diferença, em módulo, entre os valores experimentais e calculados (em cm⁻¹).

sobre a frequência de absorção do grupo carbonila, sugerindo influência de igual intensidade dos efeitos indutivo e de ressonância sobre a polaridade da carbonila.

$$\nu_{C=O}^M = 6,707 (\pm 1,33) \mathfrak{S} + 7,503 (\pm 0,74) \mathfrak{R} + 1667 (\pm 0,54) \quad (\text{Equação 8})$$

$$n = 19 \quad r = 0,99 \quad R^2 = 0,98 \quad s = 0,49 \quad F = 396,97 \quad Q^2 = 0,97$$

$$s_{PRESS} = 0,60$$

Observa-se na Tabela IV que os valores de $|\Delta\nu^M|$ são pequenos, demonstrando o excelente ajuste do modelo

matemático proposto, equação 5, aos valores experimentais obtidos. Observa-se também que a metodologia aplicada para determinar $\nu_{C=O}^M$ é muito mais precisa em relação aos valores de $\nu_{C=O}$ obtidos em dispersão de KBr. De acordo com os valores de Q^2 , s_{PRESS} e R^2 os quatro modelos matemáticos apresentados, equações 5, 6, 7, 8, se mostraram equivalentes em termos de previsibilidade e ajuste. Considerando-se os valores de F as equações 5 e 6, porém, em termos de significância, se mostraram superiores as equações 7 e 8, demonstrando alto grau de ajuste aos dados experimentais, sendo, portanto, adequadas para aplicação.

CONCLUSÕES

A análise de correlação entre a $\nu_{C=O}^M$ e a constante σ_p de Hammett demonstrou que há influência direta dos efeitos eletrônicos dos grupos substituintes sobre a polaridade da ligação C=O, equações 5 e 6, o que foi confirmado pelas equações 7 e 8, tornando válida a utilização da $\nu_{C=O}$ como descritor estrutural de caráter eletrônico para aplicação em estudos de QSAR/QSPR na série de benzidrazidas *para*-substituídas estudada neste trabalho. Por outro lado, foi possível verificar que os efeitos indutivo e de ressonância influenciam a polaridade do grupo carbonila com intensidade semelhante, o que pode vir a subsidiar o entendimento dos mecanismos de ação envolvidos na interação fármaco-receptor de estruturas derivadas do sistema estudado.

AGRADECIMENTOS

À FAPESP, pelo apoio financeiro.

ABSTRACT

The validation of $\nu_{C=O}$ as electronic descriptor for application in QSAR/QSPR studies

With the aim of validating the use of carbonyl group absorption frequency, $\nu_{C=O}$, at the IR as electronic descriptor for application in QSAR/QSPR studies, this paper correlates quantitatively the chemical structure of the benzhydrazides *para*-substituted with the electronic effect of its substituents. The validation has been achieved with application of the Hammett equation adapted to the IR absorption frequency using the Billin Program, 98 version. It has been used the Hammett substituents constants, σ_p , σ_p , σ_R and the Swain and Lupton constants, \mathfrak{S} , \mathfrak{R} , observing an excellent correlation with $\nu_{C=O}$ and σ_p , also allowing, on the set of compounds analysed, quantify

individually the inductive and resonance effects influence on the polarity of carbonyl group.

UNITERMS: Carbonyl group. IR spectroscopy. Hammett equation. QSPR. Structural descriptor. para-Substituted benzhydrazides.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*. Porto Alegre: Artmed, 2001. p.15-81.
- BOWDEN, K. Electronic effects in drugs. In: HANSCH, C.; SAMMES, P.G.; TAYLOR, J.B. *Comprehensive medicinal chemistry: the rational design, mecanistic study & terapeutic application of chemical compounds*. Oxford: Pergamon Press, 1990. v.4, cap.18.5, p.206-236.
- CREWS, P.; RODRÍGUES, J.; JASPARS, M. *Organic structure analysis*. New York: Oxford University Press, 1998. p.1-21, 317-343.
- FOYE, W.O.; WILLIAMS, D.A.; LEMKE, T.L., eds. *Principles of medicinal chemistry*. 4.ed. Baltimore: Willians & Willians, 1995. 995p.
- FUJITA, T. The extrathermodynamic approach to drug design. In: HANSCH, C.; SAMMES, P.G.; TAYLOR, J.B. *Comprehensive medicinal chemistry: the rational design, mechanistic study & therapeutic application of chemical compounds*. Oxford: Pergamon Press, 1990. v.4, cap.21.1, p.497-560.
- FURLANETTO, M.; SANTOS, M.G.B.; TAVARES, L.C. Avaliação da influência de grupos substituintes sobre a atividade antimicrobiana de derivados 5-nitro-2-tiofilidênicos. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, São Paulo, v.37, supl.1, p.62, 2001.
- GROVER, M.; SINGH, B.; BAKSHI, M.; SINGH, S. Quantitative structure-property relationships in pharmaceutical research. Part 1. *Pharm. Sci. Technol. Today*, Bethesda, v.3, n.1, p.28-35, 2000.
- HAMMETT, L.P. The effect of structure upon the relation of organic compounds. Benzene derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, Columbus, v.59, p.96-103, 1937.
- HANSCH, C.; FUJITA, T. ρ - σ - π Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *J. Am. Chem. Soc.*, Columbus, v.86, p.1616-1626, 1964.
- HANSCH, C.; LEO, A.J. *Exploring QSAR: fundamentals and applications in chemistry and biology*. Washington: ACS, 1995a. 557 p.
- HANSCH, C.; LEO, A.J.; HOEKMAN, D. *Exploring QSAR: hydrophobic, electronic and steric constants*. Washington: ACS, 1995b. 348 p.
- KUBINYI, H. *Hansch analysis and related approaches*. New York: VCH, 1993. p.240. (Methods and principles in medicinal chemistry, v.1)
- MASUNARI, A.; TAVARES, L.C. Antimicrobial activity optimization of 5-nitro-2-thiophylidene derivatives against multi-resistant strains of Staphylococcus aureus. *Drugs Future*, Barcelona, v.27, suppl.A, p.183. (International Symposium on Medicinal Chemistry, 17., Barcelona, 2002).
- PAVIA, D.L.; LAMPMAN, G.M.; KRIZ, G.S. *Introduction to spectroscopy: a guide for students of organic chemistry*. 2.ed. Fort Worth: Harcourt Blace College, 1996. 581p. (Sauders Golden Sunburst Series).
- REZENDE, P.; MASUNARI, A.; SANTOS, M.G.B.; PENNA, T.C.V.; MAMIZUKA, E.M.; TAVARES, L.C. Hansch analysis of nifuroxazide analogs with antimicrobial activity against MRSA. *Drugs Future*, Barcelona, v.27, suppl.A, p.184. (International Symposium on Medicinal Chemistry, 17., Barcelona, 2002).
- SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 6.ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2000. 460 p.
- SWAIN, C.G; LUPTON, E.C. Linear free energy relationships. *J. Am. Chem. Soc.*, Washington, v.90, n.16, p. 4328-4337, 1968.
- TAVARES, L.C. Influência eletrônica de grupos substituintes de 5-nitro-2-furfurilideno benzidrazidas substituídas sobre a posição de absorção do grupo carbonila na região do I.V. *Rev. Farm. Quim.*, São Paulo, v.30, p.53-56, 1997.

- TAVARES, L.C. *Relações quantitativas entre a estrutura química e a atividade antimicrobiana de análogos à nifuroxazida*. São Paulo, 1993.186p. [Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo].
- TAVARES, L.C.; AMARAL, A.T. Efeito eletrônico de substituintes sobre a polaridade do grupo carbonila de *N*-[(dimetilamino) metil]benzamidas *para*-substituídas com atividade anestésica local. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.33, n.2, p.123-129, 1997.
- TAVARES, L.C.; FERREIRA, E.I. Relações quantitativas estrutura-atividade: fundamentos e aplicações da análise de Hansch. In: PRADO, M.A.F.; BARREIRO, E.J., eds. *Prácticas de química farmacêutica y medicinal*. Pamplona: SYTED-Red Iberoamericana para la Investigación, Diseño, y Desarrollo de Medicamentos, 2002. p.36-66.

Recebido para publicação em 18 de junho de 2003.