



Quinoxalinas naturais substituindo às alternativas semissintéticas e sintéticas como pesticidas um estudo *in silico*.

Natural quinoxalines replacing semi-synthetic and synthetic alternatives as pesticides a in silico study.

DOI: <https://doi.org/10.24979/ambiente.v1i1.928>

Daniela Ribeiro Alves - Universidade Estadual do Ceará <https://orcid.org/0000-0002-0746-2211>

Profa. Dra. Selene Maia de Moraes - Universidade Estadual do Ceará <http://orcid.org/0000-0002-4000-7616>

Prof. Dr. Emmanuel Silva Marinho - Universidade Estadual do Ceará <https://orcid.org/0000-0002-4774-8775>

RESUMO: O uso incorreto de pesticidas no controle de pragas gerou contaminação dos leitos de lençóis freáticos, contaminação de alimentos, acúmulo no tecido de gado de corte, bem como a contaminação humana resultando no aparecimento de patologias. O núcleo quinoxalínico apresenta um grande potencial para a química medicinal, estando presente em diversos produtos naturais e sintéticos que apresentam atividade biológica e com baixa toxicidade. Propõe-se o uso de quinoxalinas de origem natural em substituição ao uso das alternativas sintéticas tóxicas atualmente utilizadas como pesticidas. Foram avaliadas cinco quinoxalinas semissintéticas, duas sintéticas e quatro de origem natural. Suas respectivas estruturas bidimensionais foram obtidas no PubChem[®]. As propriedades físico-químicas como Ph e as propriedades farmacocinéticas de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) foram calculadas das substâncias no servidor online admetSAR e avaliadas quanto ao parâmetro de similaridade à droga. Substâncias sintéticas e semissintéticas foram melhor absorvidas e distribuídas pelo organismo, apresentando baixa taxa de metabolismo e excreção dificultada. Conclui-se que as quinoxalinas naturais constituem alternativas importantes como pesticidas, no entanto, estudos mais aprofundados ainda são necessários para determinar o impacto que estas substâncias tem diante da exposição descontrolada.

Palavras-chave: Pesticida. Toxicidade. Benzopirazinas.

ABSTRACT: The incorrect use of pesticides in pest control has generated contamination of groundwater beds, food contamination, accumulation in beef cattle tissue, as well as human contamination resulting in the appearance of pathologies. The quinoxaline core has a great potential for medicinal chemistry, being present in several natural and synthetic products that have biological activity and with low toxicity. It is proposed to use naturally occurring quinoxalins to replace the use of toxic synthetic alternatives currently used as pesticides. Five semi-synthetic quinoxalins, two synthetic and four of natural origin were evaluated. Their respective two-dimensional structures were obtained from PubChem[®]. The physicochemical properties such as Ph and the pharmacokinetic properties of absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADMET) were calculated for the substances on the admetSAR online server and evaluated for the drug similarity parameter. Synthetic and semi-synthetic substances were better absorbed and distributed by the body, presenting a low rate of metabolism and impaired excretion.. It is concluded that natural quinoxalins are important alternatives as pesticides, however, further studies are still needed to determine the impact that these substances have in the face of uncontrolled exposure.

Keywords: Pesticide. Toxicity. Benzopyrazines.

Introdução

O uso de pesticidas no controle de pragas é importante para proteger as safras e aumentar a produtividade e a qualidade da agricultura. Estes compostos têm sido aplicados em larga escala na última década, estando presentes em cerca de um terço da produção agrícola mundial. Extensa bibliografia versa que a forma incorreta de aplicação gerou efeitos adversos tais como: contaminação dos leitos de lençóis freáticos, contaminação de frutas, verduras e deposição no tecido de gado de corte através do consumo de ração contaminada, bem como a contaminação humana resultando no aparecimento de patologias (Ribeiro et al., 2007; Dayan; Cantrell; Duke, 2009; Lima et al., 2009; Dellamatrice; Monteiro, 2014; Sasso; Campos; Clasen, 2020)

Substâncias compostas por quinoxalinas tem sido amplamente utilizadas como pesticidas, demonstrando claramente o potencial desta classe química. A molécula de quinoxalina, ou benzopirazina, pertence ao grupo de compostos heterocíclicos e é formada por um anel benzeno e um anel pirazina. Esta classe de compostos está presente em uma grande variedade de ingredientes farmacêuticos e produtos naturais. Entretanto, apesar de seu largo potencial bioativo, ainda existe pouca aplicação industrial de compostos com quinoxalinas.

Novas substâncias bioativas no controle de pragas na agricultura estão sendo descobertas e/ou desenvolvidas, incluindo os produtos naturais e produtos semi-sintéticos (Liu et al., 2020). Deste modo, a partir do exposto, este trabalho objetiva demonstrar, através de estudos *in silico*, o potencial de substâncias com núcleo quinoxalínicos, sejam estas sintéticas, semi-sintéticas ou naturais, de modo a auxiliar no mapeamento das substâncias bioativas e contribuir com o desenho de estruturas com alvo mais seletivo, quanto ao seu potencial de reatividade

biológica, de similaridade a drogas e farmacocinética preditiva.

Materiais e Métodos

As substâncias escolhidas foram: A (4-[2-(7-methoxy-2-oxo-3-phenyl-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl)propan-2-yl]phenyl)methylum), B ((7-methoxy-2-oxo-3-phenyl-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl)(4-methylumylphenyl)bromanium), C (3-[(E)-[(7-methoxy-2-oxo-3-phenyl-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl)methylidene]amino]phenyl)methylum), D ((7-methoxy-2-oxo-3-phenyl-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl)(5-methylumyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)chloranium) e E ([E)-[(7-methoxy-2-oxo-3-phenyl-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl)methylidene]amino]methylum), semissintéticas propostas por (Liu et al., 2020); Chinometionato e Diquat, que são pesticidas comerciais; Hunanamicina A, Izumifenazina C, Triostina A e vitamina B2, que são substâncias naturais. Suas respectivas estruturas bidimensionais foram obtidas no repositório virtual PubChem © (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). A fim de usar moléculas em seu melhor estado de energia potencial para as simulações, estas foram otimizadas pelo método paramétrico semi-empírico 7 (PM7) da mecânica molecular com o software MOPAC® (Almeida-Neto et al., 2020). Posteriormente as moléculas foram convertidas para ligand.mol2. As propriedades físico-químicas das substâncias, em pH 7,4, foram calculadas usando o software de licença acadêmica MarvinSketch® versão 20.13.0 (Chemaxon, 2020) e avaliadas segundo os critérios da “regra dos cinco” de Lipinski (2004). As propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) foram calculadas no servidor online admetSAR (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar1/predict/>) (Hongbin et al., 2018).

Resultados e Discussão

Dentre os compostos que detêm amplo potencial de uso na agricultura e na indústria farmacêutica destacam-se as quinoxalinas. Os anéis aromáticos destas substâncias, compostos por um benzeno e uma pirazina, formam uma rede de ressonância eletrônica altamente reativa. Esta atração eletrônica faz com que compostos que possuem essas moléculas como radicais sejam potenciais bioativos. O uso destas substâncias como produtos pesticidas é tão proeminente que recentes trabalhos buscaram a produção de compostos semissintéticos bioativos (Azev et al., 2019; Liu et al., 2020) com foco em aumentar o potencial tóxico de algumas substâncias naturais.

Foram então avaliados vários compostos com grupo quinoxalínico, quanto ao seu potencial de reatividade biológica, de similaridade a drogas e farmacocinética. Em verde, na Fig 1, podemos perceber a nuvem eletrônica que facilita as interações biológicas, com ênfase no radical benzopirazina. Na ilustração, quão mais intensa a cor verde, maior a contribuição positiva do átomo em reações cardiotóxicas, descritas detalhadamente a seguir.

De acordo com estes parâmetros de similaridade a drogas, somente Triostin A foi descartada por apresentar três violações à regra. Ainda, além disso, à exceção de E, chinomethionat e diquat, todos os compostos tem TPSA < 140Å², o que significa que possuem a capacidade dificultada de se dissolver gradativamente na bicamada lipídica das células, sendo compostos com capacidade de penetração celular somente por seus baixos índices de lipoflicidade (Log P), como podemos visualizar na Tabela 1.

Relativo à predição de suas capacidades farmacocinéticas, a partir de sua estrutura química, em ensaios *in sílico* almeja-se a predição da disposição de um composto farmacêutico em potencial dentro de um organismo, em comparação com uma biblioteca de mais de 11.000 compostos e fazendo relação direta entre sua estrutura e a atividade biológica descrita. Na avaliação quanto ao primeiro parâmetro, absorção, pôde-se verificar que todas as moléculas apresentaram capacidade de absorção intestinal. Ainda, os compostos A, B, C, D, E e diquat são capazes de permear células de carcinoma do cólon 2 (CaCo-2). Os compostos A, B, C, D, E, chinometonato, diquat e izumifenazina c apresentam boa

Figura 1: Predição de reatividade de quinoxalinas comerciais, semissintéticas e naturais. S1 - A; S2 - B; S3 - C; S4 - D; S5 - E; S6 - Chinometonato; S7 - Diquat; S8 - Hunanamicina A; S9 - Izumifenazina C; S10 - Triostina A; S11 - Vitamina B2.

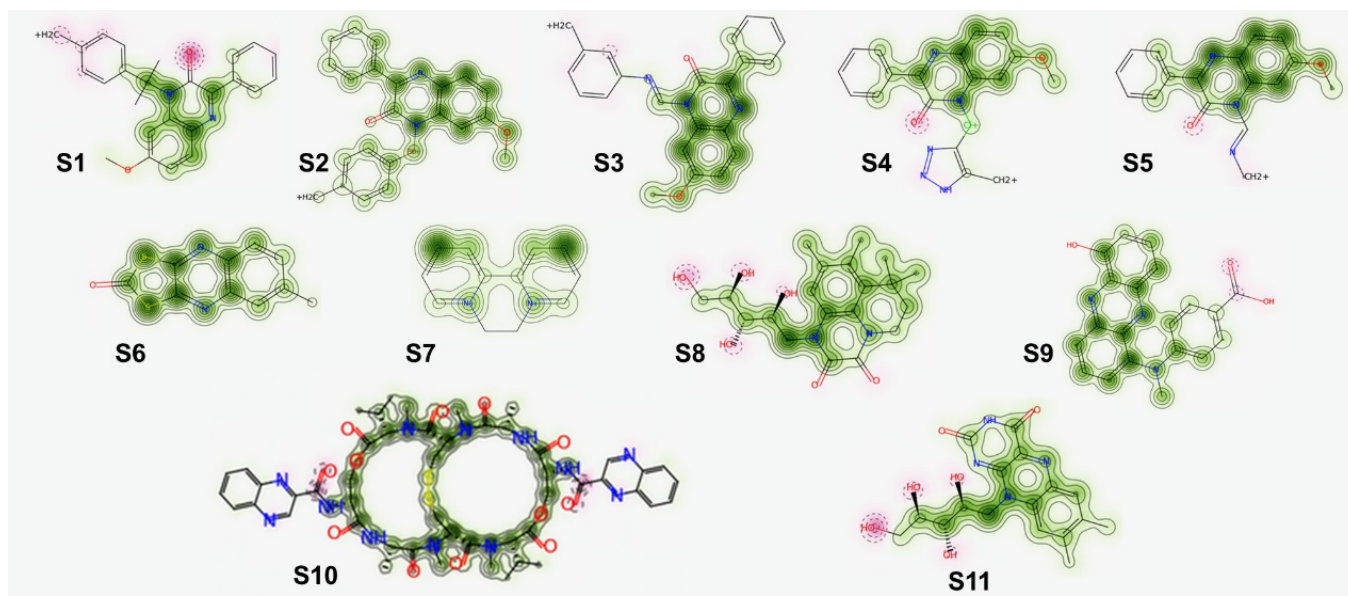


Tabela 1: Propriedades físico-químicas e predição de toxicidade in silico de quinoxalinas comerciais, semissintéticas e naturais.

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11
Peso molecular	383,47	421,29	368,42	367,80	292,32	234,31	184,24	392,45	345,36	1087,25	376,37
LogP	5,04	4,17	4,46	2,34	2,74	2,57	0,94	-0,46	3,95	0,59	-1,72
Ligações giratórias	4	4	4	4	3	0	0	5	3	6	5
Aceitador H-Bond	4	4	5	6	5	5	0	8	5	18	9
Doador H-Bond	0	0	0	1	0	0	0	4	2	4	5
Área Total de Superfície Polar	169,98	163,32	162,14	152,04	127,09	93,05	83,07	161,85	148,53	445,85	152,29
A (absorção)											
Absorção intestinal humana (HIA)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Biodisponibilidade oral humana (HOB)	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-
Permeabilidade Caco-2	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
D (distribuição)											
Ligação à proteína plasmática (PPB) (%)	1,10	0,94	0,81	1,27	1,01	1,09	0,96	0,91	1,12	0,62	0,72
Inibidor da glicoproteína P	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
Substrato de glicoproteína P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Penetração da barreira hematoencefálica (BBB)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Localização subcelular	Mit	Mit	Mit	Mit	Mit	Mit	Mit	Mit	Mit	Lis	Mit
Solubilidade em água (logS)	-3,86	-4,32	-3,45	-3,54	-3,26	-3,43	-2,90	-3,20	-3,45	-3,16	-3,60
M (metabolismo)											
Promiscuidade inibitória de CYP	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-
Inibição de CYP1A2	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+
Inibição de CYP2C19	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
Substrato CYP3A4	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+
Transportadores farmacocinéticos:											
Ligação ao receptor de andrógeno	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Inibidor da bomba de exportação de sal biliar	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+
Ligação ao receptor de estrogênio	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ligação ao receptor de glicocorticoide	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Ligação ao receptor da tireoide	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-
E (excreção)											
Inibição de CYP3A4	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
T (Toxicidade)											
Órgão											
Hepatotoxicidade	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+
Inibição HERG	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Toxicidade Oral Aguda (kg/mol)	2,67	2,12	2,55	2,76	1,97	1,75	2,46	2,53	1,66	3,24	1,55
Toxicidade Oral Aguda (classe)	III	III	III	III	III	III	II	III	III	III	IV
Irritação ocular	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Genômica											
Mutagenese de AMES	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+
Carcinogenicidade micronuclear	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Eco-toxicidade											
Crustáceos	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Peixes	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Abelhas	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (ug/L) pIGC50	1,86	1,13	1,24	0,80	1,56	1,37	0,84	1,31	0,14	0,92	0,48

S1 - A; S2 - B; S3 - C; S4 - D; S5 - E; S6 - Chinometionato; S7 - Diquat; S8 - Hunanamicina A; S9 - Izmifenazina C; S10 - Triostina A; S11 - vitamina B2.

disponibilidade oral (Daina; Zoete, 2016). Se estivéssemos considerando somente seu potencial farmacocinético, estes compostos seriam com certeza grandes achados. Temos que ponderar que se tratam de compostos sintéticos e semissintéticos com ação quimiorremediadora em potencial, cuja aplicação incide sobre os danos ao ser humano e ao meio ambiente, anteriormente mencionados, fazendo com que possamos inferir que: sua facilidade de absorção por via oral ou mesmo intestinal é potencialmente uma das vias de maior facilidade de contaminação humana ou animal.

Quanto a distribuição destes compostos no organismo podemos verificar que A, B, C, D, E e triostina A são capazes de inibir a glicoproteína P, uma proteína importante da membrana celular, cuja função é agir como mecanismo de defesa contra substâncias nocivas e triostin A pode ainda atuar como substrato dessa mesma proteína. Fora da célula, todas apresentaram mais de 50% de probabilidade de atração pelas proteínas plasmáticas, com destaque para A, B, D, E, chinometionato, diquat, humanamicina A e izumifernazina C que possuíram acima de 90%. Quanto a localização celular após sua entrada na célula, somente triostin A demonstrou potencial de atração pelo lisossomo, todas as outras moléculas aqui avaliadas demonstraram serem direcionadas a mitocôndria. Não menos importante, após absorvidas, todas as substâncias detêm potencial para perpassar pela membrana hematoencefálica (MHE) (Ballabh; Braun; Nedergaard, 2004), podendo causar efeitos colaterais de acordo com seu grau de toxicidade, a ser discutido posteriormente. Com relação ao metabolismo, todas as moléculas sintéticas e semissintéticas apresentaram inibição às moléculas do citocromo P450 (CYP), bem como demonstraram ligação aos receptores dos hormônios estrógeno, andrógeno glicocorticoide e tireoide, atuando como inibidores da bomba de sal biliar. As

substâncias naturais interagiram com os transportadores farmacocinéticos, mas não demonstraram promiscuidade inibitória das CYP. A partir desses dados podemos inferir que o metabolismo das substâncias avaliadas pode ocorrer em vários locais do organismo, como no fígado ou intestino, mas, quanto a excreção, somente as substâncias naturais e o quinometionato são facilmente expelidas do organismo por meio dos rins.

Todas as substâncias sintéticas e semissintéticas apresentaram potencial hepatotoxicidade e cardiotoxicidade em humanos e eco toxicidade em crustáceos, com destaque para B, E e diquat, que também podem ser tóxicos para espécies de abelha, um importante biomarcador de saúde ambiental. Diquat ainda demonstrou potencial capacidade de irritação ocular em humanos. Se estivéssemos considerando somente seu potencial ativo e farmacocinético, estes compostos sintéticos e semissintéticos seriam determinados como os melhores. Entretanto, tem-se que ponderar pois são compostos bioativos cuja aplicação pode causar danos ao ser humano e ao meio ambiente. Os resultados demonstram que sua facilidade de absorção por via oral ou intestinal e a facilidade com que estes compostos bioativos atravessam a MHE é potencialmente uma das vias de maior dano ao organismo, uma vez que, ao atingir estas células, estas substâncias inibem as proteínas capazes de identificá-las como nocivas e modificam o padrão de atividade sobre os vários transportadores farmacocinéticos anteriormente citados.

Conclusões

Pode-se concluir que, ainda que seja possível sintetizar compostos com base em produtos naturais, objetiva-se que o produto deva apresentar toxicidade somente ao patógeno. Com foco em proposição de pesticidas que possam ser seletivos quanto ao patógeno, propõe-se o uso de compostos

similares aos produtos naturais com as quinoxalinas em substituição ao uso das alternativas sintéticas ou semissintéticas menos seletivas. Estudos mais aprofundados ainda são necessários para determinar tempo de deposição dessas substâncias no corpo, uma vez que possuem excreção dificultada, bem como no impacto que estas têm diante da exposição descontrolada das pessoas ao composto.

Agradecimentos

Agradecemos à Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pela bolsa de Doutorado e também à Universidade Estadual do Ceará pelas instalações para a realização deste trabalho.

Referências

ALMEIDA-NETO, F. W. Q. et al. Characterization of the structural, spectroscopic, nonlinear optical, electronic properties and antioxidant activity of the N-{4'-[(E)-3-(Fluorophenyl)-1-(phenyl)-prop-2-en-1-one]}-acetamide. *Journal of Molecular Structure*, v. 1220, p. 128765, nov. 2020.

AZEV, Y. A. et al. Synthesis of Natural and Biologically Active Quinoxaline Analogs. *Chemistry of Natural Compounds*, v. 55, n. 3, p. 513–519, 17 maio 2019.

BALLABH, P.; BRAUN, A.; NEDERGAARD, M. The blood-brain barrier: An overview: Structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiology of Disease*, v. 16, n. 1, p. 1–13, 2004.

CHEMAXON. Marvin: A full featured chemical editor for making science accessible on all platforms.

DAINA, A.; ZOETE, V. A BOILED-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem*, v. 11, n. 11, p. 1117–1121, 2016.

DAYAN, F. E.; CANTRELL, C. L.; DUKE, S. O. Natural products in crop protection. *Bioorganic &*

Medicinal Chemistry, v. 17, n. 12, p. 4022–4034, jun. 2009.

DELLAMATRICE, P. M.; MONTEIRO, R. T. R. Principais aspectos da poluição de rios brasileiros por pesticidas. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*, v. 18, n. 12, p. 1296–1301, dez. 2014.

HONGBIN, Y. et al. admetSAR 2.0: web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties. v. bty707, 2018.

LIMA, E. P. et al. Exposição a pesticidas e repercussão na saúde de agentes sanitaristas no Estado do Ceará, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 14, n. 6, p. 2221–2230, dez. 2009.

LIPINSKI, C. A. Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discov. Today Technol.*, v. 1, p. 337–341, 2004.

LIU, X.-H. et al. Synthesis and Pesticidal Activities of New Quinoxalines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 68, n. 28, p. 7324–7332, 15 jul. 2020.

RIBEIRO, M. L. et al. Contaminação de águas subterrâneas por pesticidas: avaliação preliminar. *Química Nova*, v. 30, n. 3, p. 688–694, jun. 2007.

SASSO, E. L.; CAMPOS, L. M. De; CLASEN, B. Análise espaço-temporal de intoxicação por pesticidas no Rio Grande do Sul. *Cadernos de Ciência & Tecnologia*, v. 37, n. 2, p. 1–9, 2020.