



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**KARINA ANUNCIADA BARROS**

**ESTUDO *IN SILICO* DE MOLÉCULAS INIBIDORAS DA MELANOGÊNESE**

Recife  
2015

KARINA ANUNCIADA BARROS

**ESTUDO *IN SILICO* DE MOLÉCULAS INIBIDORAS DA MELANOGÊNESE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obter o grau de Doutora em Química.

ORIENTADOR:  
ANTONIO CARLOS PAVÃO

Recife  
2015

Catálogo na fonte  
Bibliotecária Joana D'Arc Leão Salvador CRB 4-572

B277e      Barros, Karina Anunciada.  
              Estudo *in silico* de moléculas inibidoras da melanogênese / Karina Anunciada Barros. –  
              2015.  
              121 f.: fig., tab.

              Orientador: Antonio Carlos Pavão.  
              Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química  
              Fundamental, Recife, 2015.  
              Inclui referências, apêndice e anexo.

              1. Química quântica. 2. Melanoma. I. Pavão, Antonio Carlos (Orientador). II. Título.

              541.28              CDD (22. ed.)                      UFPE-FQ 2016-23



**Programa de Pós-Graduação em Química**  
**Departamento de Química Fundamental**  
**Centro de Ciências Exatas e da Natureza**  
**Universidade Federal de Pernambuco**



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO EM QUÍMICA, REALIZADA NO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA DO DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL DO CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, NO DIA 16 DE OUTUBRO DE 2015.

Aos 16 (dezesesseis) dias do mês de Outubro do ano de dois mil e quinze (2015), às 09:00 horas, no Auditório Profº Benício de Barros Neto do Departamento de Química Fundamental do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal de Pernambuco, em sessão pública, teve início a defesa de Tese de Doutorado em Química, intitulada: **"Estudo *In Silico* de Moléculas Inibidoras de Melanogênese"**, do aluno **Karina Anunciada Barros**, na área de concentração em **Química Teórica**, sob a orientação do Professor Antonio Carlos Pavão, e que havia cumprido anteriormente todos os demais requisitos para a obtenção do grau de Doutor em Química. A Banca Examinadora indicada pela Comissão do Colegiado da Pós-Graduação em Química em *Ad referendum* no dia 29 de Setembro de 2015 e aprovada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação no dia 01 de Outubro de 2015, através do processo Nº 042036/2015-77, foi composta pelos Professores: 1) Antonio Carlos Pavão (Orientador), Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco; 2) Thereza Amélia Soares da Silva, Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco; 3) Luciano de Azevedo Soares Neto, Departamento de Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco; 4) Marcelo Brito Carneiro Leão, Departamento de Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco; 5) Gustavo de Miranda Seabra, Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco. Após as formalidades, o aluno foi convidado a discorrer sobre o conteúdo da Tese. Concluída a explanação, o candidato foi argüido pela Banca Examinadora que, em seguida, reuniu-se para deliberar e concedeu a \_\_\_\_\_ da referida Tese. E para constar, lavrei a presente ata que vai assinada por mim, Secretário da Pós-Graduação de Química, do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, e pelos membros da Banca Examinadora.

Recife, 19 de Junho de 2015.

Maurílio Sebastião de Souza  
SIAPE nº 1130764

**Banca Examinadora:**

Prof. Antonio Carlos Pavão

\_\_\_\_\_

Profa. Thereza Amélia Soares da Silva

\_\_\_\_\_

Prof. Luciano de Azevedo Soares Neto

\_\_\_\_\_

Prof. Marcelo Brito Carneiro Leão

\_\_\_\_\_

Prof. Gustavo de Miranda Seabra

\_\_\_\_\_

Dedico este trabalho aos meus Queridos pais Terezinha e França e ao  
meu Amado Jason.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus que me concedeu a oportunidade de realizar este trabalho;

Ao meu orientador e amigo professor Antonio Carlos Pavão por me direcionar no mundo científico, por tentar me ensinar a ser uma pessoa mais cautelosa, e pela oportunidade de após o mestrado continuar trabalhando com ele numa linha de pesquisa que muito me cativou;

Ao professor Carlton Anthony Taft pela oportunidade de trabalharmos juntos em parte desta pesquisa;

À professora da Universidade Federal do Vale do São Francisco, Cheila Nataly Galindo Bedor pela pessoa maravilhosa que é;

Ao meu esposo Jason Kleyton por estar sempre ao meu lado me ajudando e compreendendo em todos os momentos desta pesquisa;

Aos meus pais, Terezinha e França por tudo o que fizeram e ainda fazem por mim; às minhas irmãs, Karla e Ercilia por compartilharem comigo os bons e maus momentos da vida; e a tia Marlene por sempre me receber muito bem na casa de meus pais, sempre fazendo uma comidinha gostosa;

Aos meus sogros, Dona Lia e Seu Cabral, por sempre me receberem muito bem em sua casa;

Aos amigos do Quanta Química: Ana Elizabete, Bruno, Luiz e Douglas, em especial a Marconi, Cristiano, Renato, pois foram muitas as conversas na sala do professor Pavão sobre pesquisas e assuntos afins;

Ao amigo Aluízio Galdino, pois teve grande participação nesta pesquisa me ensinando muito sobre QSAR;

Ao amigo Carlos Henrique, pois sua ajuda foi de fundamental importância para a realização dos cálculos de Docking Molecular, sem a sua ajuda eu jamais terei conseguido ter feito;

As amigas Daniela e Juliana que muito me ajudaram para realização deste trabalho;

Aos colegas do DQF que direta ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho;

Aos funcionários do DQF: Patrícia e Maurílio secretários da pós-graduação, por sempre me ajudar na burocracia,

Joana e Ana às bibliotecárias do CCEN, Marta e Elizabeth às funcionárias do setor financeiro

Ao órgão financiador da minha bolsa a FACEPE.

## RESUMO

A partir dos parâmetros eletrônicos obtidos com a Teoria do Funcional Densidade, realizamos um estudo Quantitativo da Relação Estrutura Atividade (QSAR) de derivados de cetona-issemicarbazonas e de ácidos kójico e benzoico para analisar o potencial de inibição da melanogênese destes compostos. Utilizando técnicas computacionais em conjunção com uma Regressão linear múltipla, obtivemos uma expressão capaz de prever a concentração inibitória (IC<sub>50</sub>) destes compostos e dos demais aqui propostos. Para a previsão da IC<sub>50</sub> foram utilizados os seguintes parâmetros eletrônicos e físico-químicos: afinidade eletrônica (EA), gap de energia ( $\Delta H_{HL}$ ), momento de dipolo ( $\mu$ ) e o logaritmo do coeficiente de partição [octanol/água](LogP). Para as cetona-issemicarbazonas os descritores eletrônicos que proporcionaram uma boa correlação linear com a IC<sub>50</sub> experimental foram: a carga atômica do nitrogênio N2 e a EA. Para as demais moléculas avaliadas nesta pesquisa, além desses parâmetros, foram incluídos o potencial de ionização (IP), a energia do atracamento molecular ( $\Delta G$ ), eletronegatividade absoluta ( $\chi$ ), dureza ( $\eta$ ), maciez (S), logaritmo do coeficiente de solubilidade (LogS), volume molar (VM) e o coeficiente de Hansch ( $\pi$ ). Como resultado da QSAR, os descritores que proporcionaram a melhor correlação linear com a IC<sub>50</sub> experimental foram: a  $\Delta H_{HL}$  e o VM. Na análise QSAR dos derivados dos ácidos kójico e benzoico foi utilizado um conjunto de treinamento formado por dez moléculas e um grupo de teste constituído por duas moléculas para uma validação cruzada tipo *bootstrap*. Os cálculos de  $\Delta G$  se restringiram a encontrar o valor da energia livre de interação dos derivados dos ácidos kójico e benzoico e da enzima tirosinase por meio da formação do complexo ligante-tirosinase. Os valores das energias de interação obtidos para as moléculas propostas se revelaram promissores, visto que apresentaram valores mais baixos do que o obtido para o complexo ácido kójico-tirosinase. Em todas as análises QSAR, os valores dos parâmetros estatísticos de validação, como coeficiente de correlação, desvio-padrão, teste de Fischer e do nível geral de confiabilidade do modelo, estão dentro do esperado para um bom modelo estatístico. Os modelos obtidos fornecem uma boa previsão das atividades biológicas investigadas neste trabalho apontam para novos compostos candidatos com potencial para inibição da melanogênese.

Palavras-chave: Teoria do Funcional de Densidade. QSAR. Atracamento Molecular. Melanogênese. Ácido Kójico. Ácido Benzoico.

## ABSTRACT

We have carried out studies of QSAR using electronic structure derived parameters by the means of Density Functional Theory (DFT) calculations for derivatives of ketonethiosemicarbazones, kojic acid and benzoic acid. The aim was to evaluate the melanogenesis inhibiting potential of these compounds, by using this procedure and performing a Multiple Linear Regression we obtained an expression able to predict the inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) of the compounds studied here. In predicting the IC<sub>50</sub> we used the electronic and physical-chemical parameters of electron affinity (EA), energy gap ( $\Delta H_{HL}$ ), dipole of moment ( $\mu$ ) and the [octanol/water] logarithm of the partition coefficient (LogP). For ketonethiosemicarbazones the electronic parameters that provide a good linear correlation with experimental IC<sub>50</sub> are the atomic charge of nitrogen N2 and the EA. For the other molecules analyzed in this study, in addition to these parameters it is included ionization potential (IP), molecular docking of energy ( $\Delta G$ ), absolute electronegativity ( $\chi$ ), hardness( $\eta$ ), softness (S), partition coefficient of molar solubility (LogS), molar volume (VM) and Hansch coefficient ( $\pi$ ). We found that the parameters leading to the best linear correlation with experimental IC<sub>50</sub> are the interaction energy and the molar volume. In the QSAR analysis of derivatives of the benzoic and kojic acids it is used a training group formed by ten molecules and a test group formed of two molecules to realize a *bootstrap*-type cross validation. The calculations of the molecular docking are restricted to values of free energy of derivatives of the benzoic and kojic acids and to the enzyme tyrosinase forming the tyrosinase-ligand complex. In all QSAR analysis, the statistical validation such as correlation coefficient, standard deviation, Fisher test and the model reliability are in that range expected for a good statistical model. As a conclusion, we show that our model gives a good prediction of the biological activities, which allow us to indicate new compounds with potential in inhibiting melanogenesis.

Keywords: Density Functional Theory. QSAR. Molecular Docking. Melanogenesis. Kojic Acid. Benzoic Acid.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

---

|                 |                                                      |
|-----------------|------------------------------------------------------|
| ACP             | Análise de Componentes Principais                    |
| Cu              | Átomo de cobre                                       |
| EA              | Afinidade eletrônica                                 |
| KOJ             | Ácido Kójico                                         |
| RNAm            | Ácido Ribonucleico Mensageiro                        |
| qN1,qN2 e qN3   | Cargas atômicas de Mulliken dos átomos de nitrogênio |
| $\pi$           | Coeficiente de Hansch                                |
| $\eta$          | Dureza                                               |
| DHI             | 5,6 - Dihidroxi-indole                               |
| DHICA           | Dihidroxi-indole-2-ácido carboxílico                 |
| $\Delta G$      | Energia Docking Score                                |
| $\chi$          | Eletronegatividade absoluta                          |
| $\Delta H_{HL}$ | Gap de energia HOMO-LUMO                             |
| HF              | Hartree Fock                                         |
| His             | Histidina                                            |
| HBTA            | 5- Hidroxi-1,4-benzotiazinil- alanina                |
| IV              | Infravermelho                                        |
| ICAQ            | Indole-2-ácido carboxílico -5,6-quinona              |
| IQ              | Indole-5,6-quinona                                   |
| KS              | Kohn e Shan                                          |
| LogP            | Logaritmo do coeficiente de partição                 |
| LogS            | Logaritmo do coeficiente de solubilidade             |
| $\mu$           | Momento de dipolo                                    |
| S               | Maciez                                               |
| FMO             | Orbitais Moleculares de Fronteira                    |
| HOMO            | Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia           |
| LUMO            | Orbital Molecular Ocupado de Menor Energia           |
| PMF             | Potencial de Força Média                             |
| IP              | Potencial de ionização                               |
| RML             | Regressão linear múltipla                            |
| TSCs            | Tiossemicarbazonas                                   |

---

---

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| TIR    | Tirosinase                                                      |
| MP2    | Teoria da perturbação Möller-Plesset de Segunda Ordem           |
| TRP    | Proteína relacionada com a tirosinase                           |
| TRP-2  | Proteína relacionada com a tirosinase 2                         |
| RNR    | Ribonucleotídeo Redutase                                        |
| RVB    | Ressonância não sincronizada das ligações covalentes Relação    |
| SBMCTA | Sociedade Brasileira de Mutagenese Carcinogênese e Teratogênese |
| QSAR   | Ambiental                                                       |
| S      | Quantitativa de Estrutura Atividade                             |
| DFT    | Maciez                                                          |
| IUPAC  | Teoria do Funcional da Densidade                                |
| UV     | União Internacional de Química Pura e Aplicada                  |
| VC     | Ultravioleta                                                    |
| V      | Validação Cruzada                                               |
| VM     | Visível                                                         |
|        | Volume Molar                                                    |

---

## Sumário

|                                        |            |
|----------------------------------------|------------|
| <b>1. Introdução .....</b>             | <b>11</b>  |
| <b>2. Objetivos.....</b>               | <b>31</b>  |
| <b>3. Metodologia .....</b>            | <b>32</b>  |
| <b>4. Resultados e Discussões.....</b> | <b>54</b>  |
| <b>4.1. Primeira Etapa .....</b>       | <b>54</b>  |
| <b>4.2. Segunda Etapa .....</b>        | <b>63</b>  |
| <b>5. Conclusões .....</b>             | <b>85</b>  |
| <b>6. Perspectivas .....</b>           | <b>85</b>  |
| <b>Referências.....</b>                | <b>86</b>  |
| <b>APÊNDICES .....</b>                 | <b>99</b>  |
| <b>ANEXOS.....</b>                     | <b>109</b> |

## 1. Introdução

Neste capítulo destacamos alguns aspectos importantes sobre a melanogênese, processo responsável pela produção das melaninas, como também sobre a importância da enzima tirosinase para produção das melaninas (seção 1.1). Em seguida discorreremos sobre as tiosemicarbazonas (TSCs), compostos utilizados no tratamento de melanomas (seção 1.2), e sobre o ácido kójico (KOJ), utilizado como padrão positivo por diversos grupos de pesquisa com o objetivo de descobrir novas moléculas com potencial para inibir a enzima tirosinase, principal responsável pelo processo da melanogênese em humanos (seção 1.3). Por fim, apresentaremos um levantamento bibliográfico sobre o uso de modelos teóricos para explicar a atividade biológica das tiosemicarbazonas e outras moléculas, inclusive destacando a importância dos métodos computacionais de Química Quântica para o estudo de sistemas biológicos (seção 1.4).

### 1.1. Melanogênese

O câncer surge de uma célula que sofreu mutação, multiplicou-se por mitose e suas descendentes foram acumulando outras mutações até darem origem a um tumor. A formação destes tumores se distingue pela proliferação celular anormal. As principais alterações genéticas que promovem o desenvolvimento de células com crescimento descontrolado ocorrem em duas classes de genes reguladores do crescimento presentes em células normais: os proto-oncogenes, que promovem o crescimento e os genes supressores de tumor, que inibem o crescimento celular (LOPES, A.A; OLIVEIRA, A.M; PRADO, 2002; MILLER, E.C; MILLER, 1986; ROSAS, M.S.L; SILVA, B.N.M; PINTO, R.G.M.P; SILVA, B.V; SILVA, R.A; GUERRA, L.R; SOARES, G.C.M.T; CASTRO, H.C; LIONE, 2013).

O câncer de pele é o mais comum de todos os tipos de carcinoma, e representa mais da metade dos diagnósticos da doença. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa de 2014, válida também para 2015, é o surgimento de 182.130 novos casos no Brasil. Deste total, 98.420 em homens e 83.710 em mulheres. Já com relação ao melanoma, o mais letal e agressivo dos tumores cutâneos, este proporcionará menor incidência com cerca de 2.960 novos casos em homens e 2.930 em



A melanogênese é o processo responsável pela síntese da melanina, biopolímero de elevado peso molecular do tipo polifenol de estrutura complexa e coloração que varia desde o amarelo até o preto. Os dois tipos de melanina são: a eumelanina e a feomelanina, a diferença de coloração entre estes pigmentos está principalmente relacionada com a sua constituição, na qual a eumelanina (pigmento preto) é formada por resíduos indólicos e a feomelanina (pigmento vermelho) por átomos de enxofre e resíduos de benzotiazinas, estando ambos os pigmentos presentes na pele humana (VIDEIRA; MOURA; MAGINA, 2013).

Os melanócitos são as células responsáveis pela produção da melanina, e estão espalhados através da pele em diversas partes do corpo humano, tais como na camada basal da epiderme, no sistema nervoso central e na retina. Os melanosomas são estruturas intracitoplasmáticas localizadas no interior dos melanócitos, região na qual ocorre a melanogênese, sendo este também o local em que a melanina fica armazenada. As principais enzimas responsáveis pela produção da melanina são: a TIR, as proteínas relacionadas à tirosinase (TRPs) e a dopacroma tautomerase (DCT). Das enzimas citadas acima, a mais importante para o processo da produção da melanina é a tirosinase, pois esta é a principal responsável pela maioria dos processos reguladores da melanogênese (CHANG, 2012; VIDEIRA; MOURA; MAGINA, 2013).

A produção descontrolada da eumelanina e da feomelanina, durante o processo da melanogênese, é um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento do câncer de pele mais grave, o melanoma. Um dos principais estímulos da melanogênese é a radiação UV, tal radiação ativa a proteína supressora de tumor p53, que ao ser ativada, eleva os níveis de RNA Mensageiro (RNAm) e da tirosinase, atuando a radiação como um catalisador nas reações da melanogênese (CHANG, 2012; VIDEIRA; MOURA; MAGINA, 2013).

O melanoma cutâneo é um tipo de câncer de pele que tem origem nos melanócitos, células produtoras da melanina, com predominância em adultos brancos. O cancro do tipo melanoma representa em média 4% dos neoplasmas malignos de pele, sendo avaliado como o tipo mais grave, devido a elevada possibilidade de manifestar o processo de metástase<sup>1-4</sup>.

A metástase é a disseminação das células cancerígenas procedentes do tumor que deu origem a formação das novas células tumorais. Por exemplo, o câncer de pele melanoma pode provocar a formação de tumores malignos no fígado, ou no cérebro, e

neste caso estes novos tumores não serão classificados como cânceres de fígado ou cerebral, mas sim de melanoma metastático, câncer que deu origem aos demais tumores malignos<sup>1-4</sup>.

O melanoma apresenta habilidade de espalhar-se para as demais regiões do corpo humano em processo de metástase de maneira bastante rápida, podendo fazer surgir células cancerígenas até mesmo nos gânglios linfáticos. Os gânglios linfáticos compõem o sistema de defesa do organismo, tendo como função captar e destruir bactérias, substâncias nocivas e até mesmo células cancerígenas que venham introduzir-se no sistema linfático. Caso as células cancerígenas alcancem os gânglios linfáticos, e este não tenha identificado às células defeituosas, significa que o sistema de defesa do organismo não está funcionando perfeitamente, e por isso é provável que mais destas células tenham sido espalhadas por outros órgãos e tecidos do corpo humano. Ao alcançar este estágio, a doença passa a ser descrita como melanoma metastizado (LOUREIRO; MASCIO; MEDEIROS, 2002; MOSCHETTA, M; TELEGRAFO, M; LUCARELLI, N.M; MARTINO; RELLA, L; IANORA, S.A.A; ANGELELLI, 2014).

Um dos principais problemas em relação aos medicamentos aplicados no tratamento de melanoma tem sido a quimiorresistência dos fármacos, nos quais muitos destes são capturados e destruídos pelos melanossomas, impedindo desta forma sua ação no meio intracelular (BOGO, [s.d.]).

As enzimas são proteínas que têm como principal função realizar a catálise de diversas reações bioquímicas. Por conta do importante papel destas moléculas, as mesmas vêm sendo estudada por diversos grupos de pesquisa que têm com fim desenvolver novos fármacos para a cura de doenças degenerativas, tais como câncer, Alzheimer e o mal de Parkinson (YOU, A; ZHOU, J; SONG, S; ZHU, G; SONG, H; YI, 2015).

A enzima tirosinase, também conhecida como fenoloxidase, isolada a partir da bactéria *Streptomyces castaneoglobisporus* é um complexo enzimático cúprico-proteico, presente em microorganismos, animais e plantas, que tem como principal função catalisar as reações responsáveis pela síntese da melanina (CHANG, 2009; NELSON, D.L; COX, 2000; SENDOVSKI, M; KANTEEV et al., 2011).

A tirosinase é uma proteína que pode apresentar um ou mais átomos de cobre em seu sítio ativo. De acordo com o sítio ativo pode ser classificada em três tipos: Tipo

1, Tipo 2 e Tipo 3 (AGUILERA, F; MCDOUGALL, C; BEGNAN, 2013; ROLFF, M; SCHOTTENHEIM, J; DECKER, H; TUCZEK, 2011).

A tirosinase do tipo 3 é uma proteína binuclear, formada por dois sítios ativos por molécula, cada sítio possui um átomo de cobre (Cu) e dois átomos de oxigênio, os átomos de Cu ficam coordenados a três resíduos de histidinas cada um, as histidinas se ligam aos átomos de cobre por meio dos átomos de nitrogênio, já os dois oxigênios (O–O) formam uma ligação igual ao do peróxido de oxigênio, conforme pode ser observado na superposição de diversas tirosinases (tipo 3) representada na figura 2 (AGUILERA, F; MCDOUGALL, C; BEGNAN, 2013; ROLFF, M; SCHOTTENHEIM, J; DECKER, H; TUCZEK, 2011).

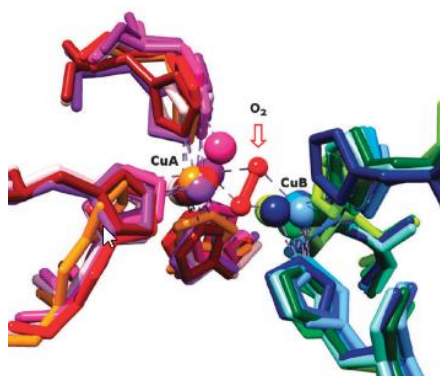


Figura 2. Superposição de vários sítios ativos de diferentes proteínas da tirosinase do tipo 3. Extraída do artigo. *Chem. Soc. Rev.*, 40, 4077–4098, 2011.

Toda enzima possui um inibidor de referência que varia conforme o organismo do qual a enzima foi extraída, por exemplo, a tirosinase (Código PDB 3NQ1) obtida a partir da bactéria *Bacillus megaterium* tem como ligante de referência o ácido kójico (SENDOVSKI, M; KANTEEV, M; BEN-YOSEF, V.S; ADIR, N; FISHMAN, 2010). Dependendo do tipo de organismo que foi obtida a enzima tirosinase, teremos diferentes resíduos de histidinas distribuídos em seu sítio ativo, por exemplo, na tirosinase obtida a partir da bactéria *Streptomyces castaneoglobisporus* (MATOBA, Y; KUMAGAI, T; YAMAMOTO, A; YOSHITSU, H; SUGIYAMA, 2006), o átomo de cobre Cu<sup>A</sup> está ligado às histidinas H(38), H(54) e H(63) e o átomo de cobre Cu<sup>B</sup> às histidinas H(190), H(194) e H(216) (AGUILERA, F; MCDOUGALL, C; BEGNAN, 2013; POPA, CL; BAHIRM, 2011). Já no sítio ativo da tirosinase obtida a partir da bactéria *Bacillus megaterium*, o átomo de cobre Cu<sup>A</sup> estará ligado às histidinas H(42), H(60) e H(69) e o

átomo de cobre  $\text{Cu}^{\text{B}}$  às histidinas H(204), H(208) e H(231), conforme representado na figura 3 (ROLFF, M; SCHOTTENHEIM, J; DECKER, H; TUCZEK, 2011; SENDOVSKI, M; KANTEEV et al., 2011; SENDOVSKI, M; KANTEEV, M; BEN-YOSEF, V.S; ADIR, N; FISHMAN, 2010).

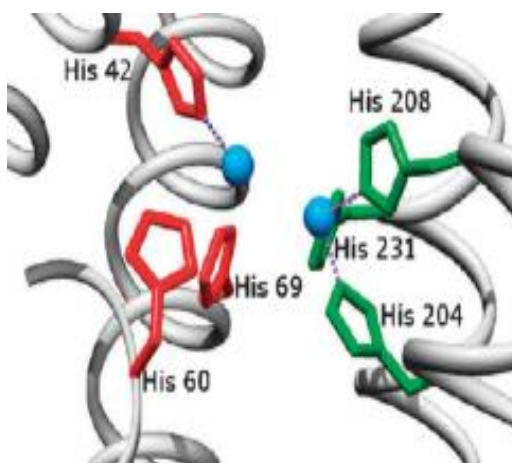


Figura 3. Representação do sítio ativo da enzima tirosinase da espécie *Bacillus megaterium*.  
Extraídas do artigo. *Chem. Soc. Rev.*, 40, 4077–4098, 2011.

cer continua sendo um grave problema de saúde pública mundial, com diversos tipos de câncer que não dispõem de tratamento adequado, despertando assim grande interesse pela comunidade científica em descobrir novos fármacos com atividade antitumoral. Em razão disto, e das graves consequências que as neoplasias malignas podem ocasionar para a saúde pública, é de grande importância a realização de pesquisas com o intuito de colaborar para a descoberta de novos medicamentos capazes de combater tal enfermidade.

## 1.2. Tiossemicarbazonas

As propriedades medicinais das TSCs vêm sendo investigadas desde 1946, quando foi descoberta sua atividade inibitória contra a tuberculose. As TSCs apresentam as seguintes atividades biomédicas: antibacteriana (SHEIKHY, M; JALILIAN, A.R; NOVINROOZ, A; MOTAMED-SEDEH, 2012), antimalarial (KLAYMAN, D.L; BARTOSEVICH, J.F; GRIFFIN, T.S; MASON, C. J; SCOVILL, 1979; PINGAEW, R; PRACHAYASITTIKUL, S; RUCHIRAWAT, 2010), antiviral (GLISONI, R.J; CHIAPPETTA; FINKIELSZTEIN, L.M; MOGLIONI, A.G; SOSNIK, 2010) tal como

anti-HIV (BAL, T. R; ANAND, B; YOGEE SWARI, P; SRIRAM, 2005), antifúngica (ALOMAR et al., 2013; REBOLLEDO, A.P; DE LIMA, G.M; GAMBI, L.N; SPEZIALI, N.L; MAIA, D.F; PINHEIRO, C.B; ARDISSON, J. D; CORTÉS, M.E; BERALDO, 2003) e antitumoral (THANIGAIMALAI, P; LEE, K-C; SHARMA, V. K; ROH, E; KIM, Y; JUNG, 2011; THANIGAIMALAI, P; RAO, E. V; LEE, K-C; SHARMA, V.K; ROH, E; KIM, Y; JUNG, 2012), sendo hoje a segunda classe mais importante de compostos antitumorais (BERALDO, H; GAMBINO, 2004). Porém, além das propriedades biológicas citadas acima, também têm sido avaliadas como bons inibidores à corrosão para materiais metálicos em ambiente ácido.

As TSCs são compostos nitrogenados de origem sintética, pertencentes à família das iminas, avaliadas como bases de Schiff, em geral obtidas através de reações de condensação quimoseletiva entre tiossemicarbazidas, aldeídos e/ou cetonas (“Schiff bases (Schiff’s bases)”, 2014; TENÓRIO, R.P; GÓES, A.J.S; LIMA, J.G.DE ; FARIA, A.R. DE; ALVES, A.J; AQUINO, 2005). São sistemas com extrema deslocalização eletrônica, principalmente quando possuem grupos aromáticos ligados ao carbono da imina ( $RR'C=NR''$ ) (“Schiff bases (Schiff’s bases)”, 2014; TENÓRIO, R.P; GÓES, A.J.S; LIMA, J.G.DE ; FARIA, A.R. DE; ALVES, A.J; AQUINO, 2005). Na figura 4, temos a representação geral das tiossemicarbazonas com a numeração de seus átomos, segundo recomendação da IUPAC (BERALDO, 2004).

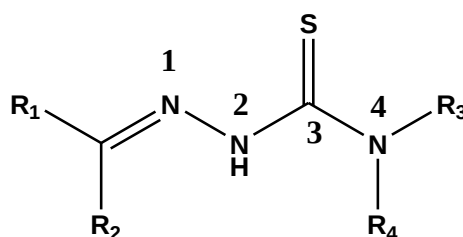


Figura 4. Representação da fórmula geral para TSCs.  
Onde, R1, R2, R3, R4 = H ou outros substituintes.

As TSCs são avaliadas como excelentes ligantes quelatos em função da sua habilidade para atuarem como ligantes monodentados, bidentados e tridentados (FERRAZ, [s.d.]; PEDERZOLLI, [s.d.]). Sua coordenação aos metais de transição, normalmente ocorre nos seguintes átomos: nitrogênio amino (N4), nitrogênio azometínico (N1) e enxofre tiol (FERRAZ, [s.d.]; PEDERZOLLI, [s.d.]). Quando não substituídas, exibem configuração isomérica do tipo *E*, com estrutura molecular

praticamente plana com o átomo de enxofre(S) em geometria trans ao átomo do nitrogênio azometínico ( $C=N$ ). Entretanto, ao adicionar grupos substituintes em sua estrutura molecular é obtida uma mistura dos isômeros *E* e *Z*, nos quais fatores estéricos e eletrônicos são os principais responsáveis pelo arranjo final da molécula(LOBANA, T.S; SHARMA, R; BAWA, G; KHANNA, 2009). As TSCs com nitrogênio terminal (grupo amina) totalmente substituído cristalizam-se com o átomo de enxofre em posição *cis* ao nitrogênio azometínico ( $C=N$ ), numa configuração do tipo *Z*, em virtude de sua maior estabilidade termodinâmica (WEST, D.X; LIBERTA, A.E; PADHYE, S.B; CHIKATE, R.C; SONAWANE, P. B; KUMBHAR, A.S; YERANDE, 1993).

Algumas das vantagens atribuídas à síntese das TSCs e derivados são: elevada quimiosseletividade, facilidade de armazenamento, manipulação, versatilidade de obtenção, baixo custo de síntese e obtenção com rendimentos altos. Como também, podem ser aproveitados como intermediários na síntese de muitos núcleos heterocíclicos importantes, tais como: tiadiazóis, ditiazolidinas e triazinas (BERALDO, H; GAMBINO, 2004; TENÓRIO, R.P; GÓES, A.J.S; LIMA, J.G.DE ; FARIA, A.R. DE; ALVES, A.J; AQUINO, 2005). A sua síntese é avaliada como ecologicamente correta, pois com exceção da água que é liberada em seu processo sintético, todos os outros átomos dos compostos reagentes estarão presentes na molécula final (BERALDO, H; GAMBINO, 2004; TENÓRIO, R.P; GÓES, A.J.S; LIMA, J.G.DE ; FARIA, A.R. DE; ALVES, A.J; AQUINO, 2005). Por conta da sua excelente capacidade de coordenar-se aos metais de transição, as TSCs têm sido investigadas nas mais diversas áreas, tais como: bioquímica inorgânica, química de coordenação e química analítica (CASAS, J.S; GARCÍA-TASENDE, M.S; SORDO, 2000). Na química analítica, as TSCs têm sido aplicadas para detectar e/ou remover metais tóxicos, como por exemplo: mercúrio e cádmio em águas contaminadas, bem como também para detectar outros metais de transição, Co (II), Ni (II), Cu (II) e Ag (I) (ARENDSE, M.J; GREEN, I.R; KOCH, 1997).

As TSCs tanto em sua forma neutra (tiol e/ou tiona), quanto em sua forma aniônica podem interagir com os metais de transição para formarem complexos do tipo quelato, atuando como ligantes através da doação de pares de elétrons aos íons metálicos (FERRAZ, [s.d.]). Ao sofrer tautomerismo podem coexistir nas formas de tiona ( $C=S$ ), tiol ( $S-H$ ) e aniônica. A forma tiona ( $C=S$ ) atua como ligante neutro bidentado e a tiol ( $S-H$ ) ao sofrer desprotonação atua como ligante aniônico. O pH ideal

para sintetizar as TSCs é ácido, estando no intervalo entre 4 e 5. As formas tautoméricas das TSCs podem ser observadas na figura 5 (VARUGHESE, [s.d.]

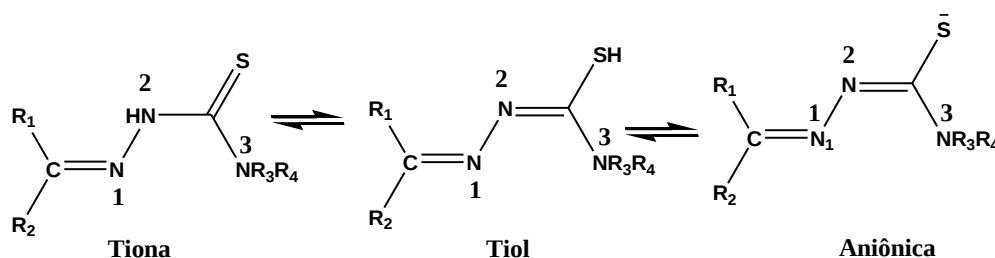


Figura 5. Estruturas tautoméricas e aniônica das tiossemicarbazonas.  
Extraída do artigo. *Quim. Nova*, 28, 1030-1037, 2005.

De maneira geral, o mecanismo de ação das TSCs ocorre através da inibição ou mimetização de certas enzimas, da complexação com metais endógenos, por meio de reação redox ou até mesmo pela interação com o DNA, inibindo sua síntese. Em Geral, a complexação entre as TSCs e os metais de transição ocorre através de ligações coordenadas com os átomos de enxofre (S) e nitrogênio azometínico (C=N). A habilidade para formar ligações coordenadas é favorecida ao ser introduzido grupos doadores de elétrons ao carbono da função azometina (C=N) (FERRAZ, [s.d.]; PEDERZOLLI, [s.d.]).

Medicamentos com derivados de TSCs como princípio ativo, já vêm sendo fabricados e utilizados no tratamento de diversos tipos de tumor, inclusive ao *Linfoma de Hodgkin*, antigamente denominado como *Doença de Hodgkin*, que corresponde a um dos vários tipos de câncer do sistema linfático (DANTER, 2010; FASS, 2008).

A cisplatina ou cis-diaminodicloroplatina (II), Figura.6, um dos primeiros medicamentos a ser utilizado em diversos tratamentos de neoplasias malignas, tais como cânceres de ovário, testículos, pulmão, cabeça, estômago e melanoma. Este princípio ativo vem demonstrando resistência aos tumores, bem como proporcionando efeitos colaterais danosos à saúde (FONTE, A.P. S; AMEIDA, S.G. DE; NADER, 1997; “<http://pubs.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325cisplatin.html>, acessado em 12/03/2012.”, [s.d.], “<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/cancer-drugs/cisplatin>, acessado em 15/07/2013.”, [s.d.]). Portanto, em razão dos efeitos adversos causados pela cisplatina nos tratamentos de tumores cancerígenos, das propriedades medicinais apresentadas pelas TSCs, esta classe de

moléculas vem sendo avaliada como possível alternativa para reverter à resistência celular e os efeitos colaterais indesejáveis causados pela cisplatina.

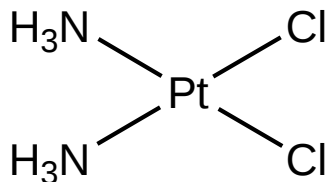


Figura 6. Estrutura molecular da cisplatina.

A hidroxiureia, substância já em uso clínico no tratamento de vários tipos de cânceres malignos, como leucemia e melanoma, possui como principal mecanismo de ação a inibição da síntese do DNA, bloqueando a enzima ribonucleotídeo redutase (RNR). Contudo foi comprovado que este medicamento tem baixa afinidade pela enzima RNR e curto tempo de vida no plasma, fatores que possivelmente estariam comprometendo sua eficiência contra as células tumorais (BERALDO, 2004; TENÓRIO, R.P; GÓES, A.J.S; LIMA, J.G.DE ; FARIA, A.R. DE; ALVES, A.J; AQUINO, 2005).

Testes experimentais têm indicado que as TSCs são eficientes inibidores das enzimas tirosinase e RNR, principais responsáveis pelas reações de duplicação, síntese e reparação do DNA, logo são avaliadas como prováveis bons medicamentos contra o câncer e outras doenças degenerativas, como o mal de Parkinson (BERALDO, H; GAMBINO, 2004; OLIVEIRA, P.A; COLAÇO, A; CHAVES, R; GUEDES-PINTO, H; DE-LA-CRUZ P, L.F; LOPES, 2007; TENÓRIO, R.P; GÓES, A.J.S; LIMA, J.G.DE ; FARIA, A.R. DE; ALVES, A.J; AQUINO, 2005).

Gentamicina e hidroxiureia, Figura.7, são os únicos inibidores comerciais da enzima RNR, mas, de acordo Liu e colaboradores, as moléculas 3-aminopiridina- 2-carboxaldeído tiossemicarbazona (Triapina-3AP) e a 3-aminopiridina-4-metil-2-carboxaldeído (3-AMP) tiossemicarbazona são 1000 vezes mais eficientes que a hidroxiureia em células da leucemia L-1210, portanto são avaliadas como excelentes agentes antitumorais (ANTUNES, L.M.G; BIANCHI, 2004; BERALDO, H; GAMBINO, 2004; CUNHA, S; SANTOS, A.O; SILVA, 2011; ENYEDY, É. A; PRIMIK, M.F; KOWOL, C.R; ARION, V.B; KISS, T; KEPPLER, 2011; FERRAZ,

[s.d.]; FINCH, R.A; LIU, M-C; GRILL, S.P; ROSE, W.C; LOOMIS, R; VASQUEZ, K.M; CHENG, Y-C; SARTORELLI, 2000; MATESANZ, A.I; HERNÁNDEZ, C; SOUZA, 2014; NUTTING, C.M; HERPEN, V.C. M. L; MIAH, A.B; BHIDE, S.A; MACHIELS, J-P; BUTER, J; KELLY, C; DE RAUCOURT, D; HARRINGTON, 2009; SOARES, [s.d.]).

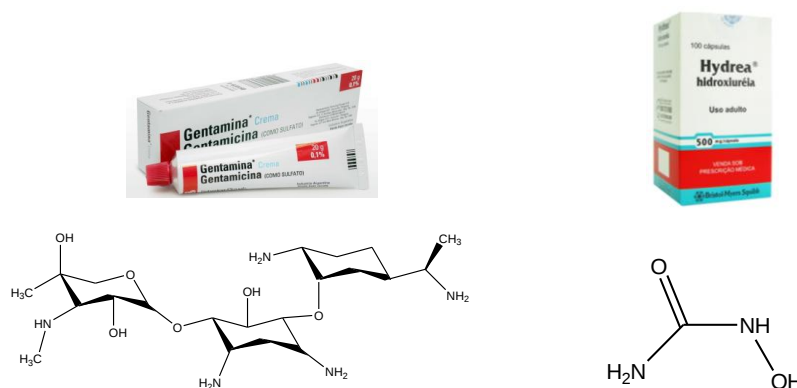


Figura 7. Estruturas moleculares e medicamentos comercializados com os princípios ativos: gentamicina e hidroxiureia.

piridina tiossemicarbazona (2FP) é ativa contra leucemia, contudo, ao adicionarem o substituinte 3-hidroxi nesta molécula, e realizar novos testes clínicos e toxicológicos, descobriram que a molécula obtida era bem mais potente e 25 vezes menos tóxica que a 2FP (CUNHA, S; SANTOS, A.O; SILVA, 2011; PELOSI, 2010). Embora, tenha sido encontrada como uma molécula mais eficiente e menos tóxica, a 2FP teve um papel bastante relevante para a pesquisa científica, pois, as primeiras informações com relação ao mecanismo das TSCs contra células cancerígenas foram obtidas por meio de estudos com a 2FP (CUNHA, S; SANTOS, A.O; SILVA, 2011; PELOSI, 2010).

Patel, H. D. e Shah, S.A. realizaram testes antitumorais com derivados de TSCs em diversas linhagens de câncer, seguindo o protocolo estabelecido pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América, e obtiveram resultados promissores para todos os compostos testados (PATEL, H.D; SHAH, 2012).

Sang-Hun Jun e colaboradores testaram uma série de TSCs contra células B16 de melanoma e comprovaram que alguns de seus compostos são mais eficientes que a tioureia – Figura.8, composto bastante conhecido na literatura para o tratamento de câncer (THANIGAIMALAI, P; LEE, K-C; SHARMA, V.K; JOO, C; CHO, W-J; ROH, E; KIM, Y; JUNG, 2011).

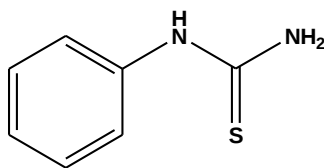


Figura 8. Estrutura Molecular da tiourea.

Em outro trabalho de pesquisa, Sang-Hun Jun e colaboradores avaliaram uma série de cetonassemicarbazonas com relação ao potencial de inibição da melanogênese, como resultado as cetonassemicarbazonas investigadas se mostraram promissoras como inibidoras da melanogênese (THANIGAIMALAI, P; LEE, K-C; SHARMA, V. K; ROH, E; KIM, Y; JUNG, 2011).

Paula Roberta e colaboradores realizaram testes *in vitro* com derivados de benzaldeído canfeno tiossemicarbazona em células de melanoma humano, como resposta, alguns derivados apresentaram ação antiproliferativa eficaz, sendo, portanto, avaliados como promissores candidatos no tratamento de melanoma (SOARES, [s.d.]).

Heloisa Beraldo e colaboradores fizeram testes de citotoxicidade para a TSC N(4)-fenil-2-benzilpiridina e seus complexos de estanho Sn (IV) contra as linhagens de células tumorais MCF-7TK-10 e UACC-62, encontradas em humanos. O resultado dos testes apontaram que um dos complexos avaliados foi capaz de induzir o processo de apoptose nas células tumorais da linhagem UACC-62, e outro complexo se mostrou mais eficiente que o medicamento etoposide®, droga já utilizada clinicamente para tratamento de câncer de pulmão, testículos, estômagos e linfoma de Hodgkin (FERRAZ, K.O.S; CARDOSO, G.M.M; BERTOLLO, C.M; SOUZA-FAGUNDES, E.M; SPEZIALI, N; ZANI, C.L; MENDES, I.C; GOMES, M.A; BERALDO, 2011; MENDES, I.C; MOREIRA, J.P; ARDISSON, J.D; SANTOS; DA SILVA, P.R.O; GARCIA, I; CASTIÑEIRAS, A; BERALDO, 2008).

Além disso, os estudiosos supracitados produziram estudos experimentais *in vitro* com células tumorais, para avaliar o potencial antitumoral de derivados de complexos de gálio (III) com TSCs, como resultado obtiveram que os compostos avaliados são promissores candidatos a fármacos para o tratamento de tumores (LESSA, J.A; PARRILHA, G.L; BERALDO, 2012).

Ferraz em sua dissertação de mestrado realizou testes experimentais citotóxicos contra as células tumorais: Hep-G2 (tumor hepático), UACC-62 (melanoma), A431

(carcinoma de cabeça e pescoço), HL60(leucemia) com os complexos de Pd (II) e Pt (II) de TSCs, como resposta, obteve atividades promissoras em relação aos complexos investigados para com relação a capacidade de inibir a proliferação das células tumorais analisadas (FERRAZ, [s.d.]).

Embora a literatura tenha divulgado a existência de muitos fármacos com a capacidade para bloquear o mecanismo da melanogênese, somente uma pequena parte destes está em uso, em função da baixa atividade e/ou incidência de efeitos colaterais graves. Com isso, diversos trabalhos científicos têm destacado os derivados de TSCs como excelentes candidatos para tratar diversos tipos de neoplasias malignas, pois além de oferecerem eficiência antitumoral, vêm apresentando baixa incidência de efeitos colaterais graves.

As pesquisas experimentais para a descoberta de novos medicamentos eficientes demandam muito tempo e dinheiro, por isso os cálculos computacionais têm se mostrado bastante úteis, como ferramenta para a descoberta de novos fármacos, pois vêm proporcionando ganho de tempo, redução do custo financeiro e bons resultados.

### 1.3. Ácido Kójico

A produção excessiva e o acúmulo das melaninas podem levar a diversos tipos de desordens dermatológicas, incluindo hiperpigmentações, como: melasma, sardas, melanoderma e lentigo maligno, este comumente conhecido como melanoma cutâneo.

O KOJ, Figura.9, foi descoberto como inibidor da enzima tirosinase em 1907 por K.Saito, a partir de então, diversos grupos de pesquisa têm mencionado o mesmo como molécula de referência para a descoberta de novos inibidores.

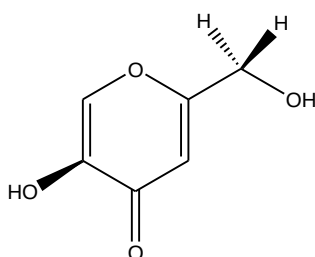


Figura 9. Estrutura Molecular do ácido kójico.

O KOJ age como inibidor do tipo competitivo reversível na biossíntese das melaninas, através da inibição da atividade enzimática da tirosinase. A inativação da

atividade enzimática da tirosinase pelo KOJ ocorre através da formação de um complexo quelato com o íon cobre, encontrado no sítio ativo da enzima através dos grupos 5-hidroxi e 4- carbonil do KOJ (AHN, S.M; RHO, H.S; BAEK, H.S; JOO, Y.H; HONG, Y.D; SHIN, S.S; PARK, Y. H; PARK, 2011; CHO, J.C; RHO, H.S; JOO, Y. H; LEE, C.S; LEE, J; AHN, S.M; KIM, J.E; SHIN, S.S; PARK, Y. H; SUH, K.DO; PARK, 2012; KRISHNAN, K; PRATHIBA, K; JAYAPRAKASH, V; BASU, A; MISHRA, N; ZHOU, B; HU, S; YEN, 2008).

O KOJ é um antibiótico biológico de origem natural, produzido por diversas espécies de fungos ou bactérias, como por exemplo: *Aspergillus oryzae*, *Penicillium* ou *Acetobacter spp* em processo aeróbico, que sozinho, ou seja, livre não apresenta atividade terapêutica satisfatória para ser aproveitado na produção de cosméticos, clareadores de alimentos e medicamentos, já os seus derivados têm apresentado diversas propriedades clínicas, exemplos: antitumoral, anti-inflamatória, antimicrobiana, antidiabético e anticonvulsivo (AYTEMIR, M.D; KARAKAYA, 2012; CHEN, Y-H; LU, P- J; HULME, C; SHAW, 2013; EL-KADY, ISMAEL A; ZOHRI, A.N.A; HAMED, 2014; HA, S.K; KOKETSU, M; LEE, K; CHOI, S.Y; PARK, J-H; ISHIHARA, H; KIM, 2005). Além das atividades clínicas citadas acima, alguns derivados do KOJ apresentam outros predicados, tais como propriedades agrotóxicas como herbicida e inseticida, bem como também habilidade para agir como reagente analítico para determinação de terras raras (AYTEMIR, M.D; KARAKAYA, 2012).

Park e colaboradores sintetizaram e avaliaram o potencial inibitório de certos derivados do KOJ contra a tirosinase, como resultado os compostos sintetizados apresentaram forte atividade inibitória contra o processo da melanogênese (AHN, S.M; RHO, H.S; BAEK, H.S; JOO, Y.H; HONG, Y.D; SHIN, S.S; PARK, Y. H; PARK, 2011).

De acordo com a literatura, TSCs, KOJ e derivados são avaliados como excelentes ligantes quelatos e por este motivo vêm sendo extensivamente pesquisado como inibidores enzimáticos para o tratamento de diversas doenças degenerativas, como o mal de Parkinson, o Alzheimer e o câncer,<sup>58-62</sup>.

Em função das importantes propriedades medicinais do KOJ, das TSCs e seus derivativos citadas pela literatura, optamos por realizar o estudo químico quântico computacional para derivados destas classes de moléculas, com a finalidade de encontrar prováveis novos princípios ativos com atividade inibitória contra as atividades

enzimáticas responsáveis pelo surgimento de doenças degenerativas, tais como: câncer, mal de Parkinson e Alzheimer.

#### 1.4. Estudos Teóricos

As técnicas computacionais de Química Quântica têm sido bastante utilizadas para explicar problemas químicos, físico-químicos, biológicos e tecnológicos, por exemplo: carcinogênese química(BEDOR, C.N.G; MORAIS, R.J.L; CAVALCANTI, L.S; FERREIRA, J.V; PAVÃO, 2010; HUETZ, P; KAMARULZAMAN, E.E; WAHAB, H.A ; MAVRI, 2004) adsorção química(FERREIRA, J.V; PAVÃO, 2008), química medicinal(POPOVIĆ-BIJELIĆ, A; KOWOL, C.R; LIND, M.E.S; LUO, J; HIMO, F; ENYEDY, É.A; ARION, V.B; GRÄSLUND, 2011; SANT'ANNA, 2009), supercondutividade, corrosão(KOHLI, E; ARORA, R; KAKKAR, 2014), óptica não linear(MACHADO, A.E DE A; DOS SANTOS, H.F; DE ALMEIDA, 2011)e outros problemas(ARROIO, A; HONÓRIO, K.M; SILVA, 2010; ARSLAN, T; KANDEMIRLI, F; EBENSO, E.E; LOVE, I; ALEMU, 2009; FERREIRA, J.V; PAVÃO, 2008; GECE, 2008; GOULART, C.M; ESTEVES-SOUZA, A; MARTINEZ-HUITLE, C.A; RODRIGUES, C.J.F; MACIEL, M.A.M; ECHEVARRIA, 2013; PAVÃO, A.C; BRAGA, M; TAFT, C.A; HAMMOND, B.L; LESTER, 1991; PAVÃO, A.C; TAFT, C.A; GUIMARÃES, T.C.G; LEÃO, M.B.C; MOHALLEM, J.R; LESTER, 2001; UDHAYAKALA, P; JAYANTHI, A; RAJENDIRAN, 2011). Visto que a comunidade científica tem trabalhado bastante nestes últimos anos, citaremos alguns trabalhos que demonstram a importância da Química Quântica Computacional no estudo de casos em biologia, química e materiais.

Silva e colaboradores desenvolveram um modelo teórico para avaliar o potencial terapêutico antitripanosoma de derivados de TSCs, através de estudos quânticos computacionais e análises quimiométricas de descritores eletrônicos, estruturais e topológicos, obtidos por meio de cálculos computacionais, utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) com o funcional B3LYP e a função de base 6-311G\*, como resultado obtiveram um modelo teórico capaz de prever com eficiência o potencial medicinal das moléculas investigadas (LOZANO, N. B. H; WEBER, K. C; HONORIO, K. M; GUIDO, R. V. C; ANDRICOPULO, A. D; DA SILVA, 2012).

Lessa, J. A. e colaboradores realizaram estudos experimentais e teóricos, utilizando os métodos químico-quânticos DFT e MP2 com o funcional B3LYP e as funções de base cc-pVDZ e LANL2DZ, com complexos metálicos de TSCs  $\alpha(N)$ -heterocíclicas. No estudo teórico foram realizados tratamentos estatísticos com

descritores eletrônicos obtidos através de cálculos computacionais de Química Quântica, como resultado destes estudos concluíram que a carga do enxofre (S) e a energia do HOMO (orbital molecular de maior energia ocupado) explicavam a atividade citotóxica dos complexos investigados. Já com relação ao experimental foram realizados testes de citotoxicidade em células tumorais *in vitro*, no resultado dos testes foi observado que parte das células tumorais sofreram morte por apoptose e/ou autofagia, o que evidenciou mais uma vez a importância medicinal das TSCs (SOARES, M.A; LESSA, J.A; MENDES, I.C; DA SILVA, J.G; DOS SANTOS, R.G; SALUM et al., 2012).

Kandemirli e colaboradores fizeram um estudo teórico, utilizando a DFT com o funcional B3LYP e as funções de base 6-31G(d,p) e LANL2DZ, e experimental da molécula 5-metoxiisatin-3-(N-ciclohexil)-tiossemicarbazona e seus complexos de Ni(II) e Zn(II), como resultado, o estudo teórico foi capaz de descrever com eficiência os parâmetros experimentais estruturais e espectrais dos compostos investigados, o que nos permite afirmar que o estudo computacional de Química Quântica aplicado foi bom para o estudo destas moléculas (KANDEMIRLI, F; ARSLAN, T; KARADAYI, N; EBENSO, E.E; KÖKSOY, 2009).

Karakaya e colaboradores realizaram um estudo teórico computacional aplicando os métodos HF e DFT com os funcionais B3LYP e BP86/CEP-31G\* com as seguintes funções de base 6-31G(d,p), 6-311G(d,p), 6-311++G(d,p), LANL2DZ 6-31G(d,p), com relação à estabilidade dos tautômeros derivados do isatin-3-tiossemicarbazona, como resultado, os cálculos computacionais descreveram de maneira satisfatória as variáveis experimentais das moléculas investigadas (AYTEMIR, M.D; KARAKAYA, 2012; KOHLI, E; ARORA, R; KAKKAR, 2014).

Há muitos anos, Hammett e colaboradores trabalharam na possibilidade de encontrar uma correlação entre a resposta biológica experimental e os parâmetros estruturais, eletrônicos e físico-químicos, obtidos por cálculos computacionais de Química Quântica, como resultado destas pesquisas, notaram que era aceitável prever a atividade biológica, utilizando uma correlação estatística entre os parâmetros obtidos por cálculos computacionais e a atividade biológica (TAVARES, 2004). A partir desta proposta sugerida por Hammett e colaboradores, inúmeros modelos foram desenvolvidos, inclusive o de Pavão e colaboradores que criaram um modelo teórico capaz de prever o potencial carcinogênico de substâncias químicas, utilizando

descritores eletrônicos e físico-químicos, obtidos por meio de cálculos quânticos computacionais. Para a formulação do modelo desenvolvido por Pavão e colaboradores, foi aplicada a teoria da ressonância não sincronizada das ligações covalentes (RVB), de Linus Pauling, para sistemas de interesse biológico e com potenciais aplicações em magnetismo e supercondutividade (LEÃO, M.B.C ; SOUZA, F.N.DE ; TAFT, C.A; PAVÃO, 2003; PAVÃO, A.C; TAFT, C.A; GUIMARÃES, T.C.G; LEÃO, M.B.C; MOHALLEM, J.R; LESTER, 2001).

Pavão, Taft e colaboradores, utilizando a RVB associada a cálculos de orbitais moleculares, explicam com sucesso variados fenômenos além da carcinogênese química, tais como: supercondutividade, fotocondutividade, magnetismo, catálise, adsorção química, estabilidade de moléculas e reações químicas (LEÃO, M.B.C ; SOUZA, F.N.DE ; TAFT, C.A; PAVÃO, 2003; PAVÃO, A.C; TAFT, C.A; GUIMARÃES, T.C.G; LEÃO, M.B.C; MOHALLEM, J.R; LESTER, 2001). Leão, Pavão , Taft e colaboradores também expuseram o valor dos métodos computacionais de Química Quântica a nível semi-empírico com o hamiltoniano AM1 para a descoberta de novos medicamentos aplicáveis para o tratamento de enfermidades degenerativas, como, câncer, AIDS, Alzheimer e mal de Parkinson (SILVA, C.H.T.P.DA ; SILVA, V.B.DA; TAFT, 2008; TAFT, C.A; SILVA, 2006). Pavão, Leão, Soares Neto e Ferreira Neto, utilizando as propriedades estruturais e eletrônicas obtidas através de cálculos Químico-Quânticos com o método Semi-Empírico AM1 para as aflatoxinas do tipo B e G, determinaram o potencial carcinogênico destas moléculas (PAVÃO, A.C; SOARES, L.A; NETO, J.F; LEÃO, 1995).

Leão, Pavão e colaboradores, através da aplicação do modelo RVB de interação carcinógeno-DNA e da Análise de Componentes de Principais (ACP) dos descritores eletrônicos (afinidade eletrônica, potencial de ionização e a energias dos Orbitais Moleculares de Fronteira (FMO), obtidos por meio de cálculos computacionais, caracterizaram o potencial carcinogênico para diversas substâncias químicas (LEÃO, M.B.C; PAVÃO, A.C; ESPINOZA, V.A.A; TAFT, C.A; BULNES, 2005).

A pesquisadora, Bedor, ao aplicar o modelo químico quântico desenvolvido por Pavão e Leão em seu trabalho de pesquisa, intitulado de *“Study of carcinogenic potential of pesticides used in fruit production by a Quantic Chemical model”*, apresentado no IX Congresso Brasileiro de Mutagênese, Carcinogênese e Teratogênese Ambiental, e publicado nos Anais do IX Congresso Brasileiro da SBMCTA 2009, a

pesquisadora pode prever a nível qualitativo o potencial carcinogênico de agrotóxicos utilizados na fruticultura. Pavão, Bedor, Ferreira e colaboradores descreveram o potencial carcinogênico do inseticida e acaricida endosulfan e seus metabólitos, aplicando uma técnica multivariada estatística à ACP a descritores eletrônicos e físicos químicos, obtidos através de cálculos computacionais de Química Quântica (BEDOR, C.N.G; MORAIS, R.J.L; CAVALCANTI, L.S; FERREIRA, J.V; PAVÃO, 2010).

O pesquisador Henryk Chojnack descreveu estrutura eletrônica de complexos anticancerígenos de estanho, utilizando descritores eletrônicos obtidos por meio de cálculos computacionais de Química Quântica a nível semi-empírico com o método PM3, a nível *ab initio* com o método MP2 e aplicando a DFT. Os complexos investigados apresentaram atividade antitumor citotóxica eficaz contra as células: A549 (adenocarcinoma pulmonar) e HSMC (células vasculares lisas de humanos)(CHOJNACKI, 2003).

A. Edward propõe que através das energias dos FMO, obtidas através de cálculos computacionais utilizando o método de Hückel extendido, é possível prever o potencial antitumoral de substâncias químicas (BOUDREAUX, 2001).

Heloísa Beraldo e colaboradores já vêm alguns anos realizando uma série de estudos experimentais e teóricos, utilizando os método DFT e MP2 com os funcionais B3LYP e LANL2DZ e as funções de base 6-31G e cc-pVDZ, no intuito de avaliar o potencial farmacológico de vários tipos de TSCs, em alguns destes trabalhos também realizaram cálculos e avaliações estatísticas, com o intuito de encontrar uma relação entre as propriedades medicinais e os descritores eletrônicos, obtidos por meio de cálculos computacionais (PARRILHA et al., 2011; PARRILHA, G.L; DIAS, R.P; ROCHA, W.R; MENDES, I.C; BENÍTEZ, D; VARELA, J; CERECETTO, H; GONZÁLEZ, M; MELO, C.M.L; NEVES, J.K.A.L; PEREIRA, V.R.A; BERALDO, 2012; SOARES, M.A; LESSA, J.A; MENDES, I.C; DA SILVA, J.G; DOS SANTOS, R.G; SALUM et al., 2012; VIEIRA, R.P; LESSA, J.A; FERREIRA, W.C; COSTA, F.B; BASTOS, L.F.S; ROCHA, W.R; COELHO, M.M; BERALDO, 2012).

Ahmed A Al-Amiery e colaboradores fizeram estudos experimentais e teóricos para estimar as atividades biológicas, antioxidante e antimicrobial, em derivados de TSCs, neste trabalho os pesquisadores avaliaram as energias dos FMO, obtidas através de cálculos computacionais de Química Quântica, utilizando a DFT, como resposta, concluíram que valores baixos para o gap de energia ( $\Delta E_{HL}$ ) explicava a facilidade da

transferência de elétrons entre as espécies químicas reagentes para ocorrência de reação química entre as espécies químicas investigadas (ZHENG, Y; ZHENG, M; LING, X; LIU, Y; XUE, Y; AN, L; GU, N; JI, 2013).

Silva, R.C. e colaboradores elaboraram um estudo de Modelagem Molecular de Chalconas e Dihidrochalconas, usando o método DFT/6-31G\*, a fim de investigar a reatividade química, estabilidade molecular e identificação de prováveis sítios de atividade biológica dos sistemas investigados, ao realizaram a avaliação dos resultados, tomaram como referência a definição sobre os FMO, com relação ao caráter elétron-doador do HOMO, e elétron-receptor do LUMO, e chegaram à conclusão de que os sistemas que apresentaram valores mais altos para o HOMO são mais reativos e por isso possuem maior facilidade para doar elétrons, e os sistemas que exibiram valores mais baixos para o LUMO, foram considerados mais estáveis, e com menor facilidade para doar elétrons durante uma reação química (SILVA, R.C., 2014).

Diversos outros pesquisadores têm comprovado que os cálculos computacionais de Química Quântica são de grande relevância para explicar as propriedades biológicas de substâncias químicas (GOULART, C.M; ESTEVES-SOUZA, A; MARTINEZ-HUITLE, C.A; RODRIGUES, C.J.F; MACIEL, M.A.M; ECHEVARRIA, 2013; KNAPP-MOHAMMADY; MARCH, 2010; KUMAR, S.S; ATHIMOOLAM, S; SRIDHAR, 2015; MACIEL, M.A.M; MOURA, E.C.M DE; SOUZA, A.D.N; ROSSI, C.G.F.T; SILVA, 2013; OBOT, I. B; OBI-EGBEDI, N. O; EBENSO, E. E; AFOLABI, A. S; E OGUZIE, 2012; SAYIN, K; KARAKAŞ, 2013). Portanto, com o sucesso de todas estas pesquisas é possível endossarmos nossa proposta de querer determinar a atividade biológica teórica de determinadas moléculas químicas, e o de encontrar novos derivados do KOJ com habilidade para inibir a enzima tirosinase, através da avaliação estatística de parâmetros eletrônicos, obtidos através de cálculos computacionais de Química Quântica.

## 2. Objetivos

### 2.1. Geral

Avaliar o potencial de inibição da melanogênese de derivados de cetona-1,4-dicarbazonas e dos ácidos kójico e benzoico através de cálculos computacionais DFT e análises estatísticas.

### 2.2. Específicos

Realizar cálculos computacionais DFT para obter os seguintes descritores eletrônicos:  $\Delta E_{HL}$ , EA, IP,  $\mu$  e as  $q_{N1}$ ,  $q_{N2}$  e  $q_{N3}$  das cetona-1,4-dicarbazonas, e para as demais moléculas avaliadas nesta pesquisa, além destes descritores também obtidos:  $\Delta G$ ,  $\chi$ ,  $\eta$ , S VM, LogS, LogP e  $\pi$ ;

- ✓ Realizar cálculos de Ancoragem Molecular para obter o valor da energia de interação entre os derivados do KOJ e a enzima tirosinase;
- ✓ Realizar Avaliação Estatística Quantitativa de Estrutura Atividade (QSAR), aplicando o método de Regressão linear múltipla (RML) aos descritores eletrônicos;
- ✓ Avaliar os resultados da QSAR em comparação com os valores experimentais da atividade biológica das cetona-1,4-dicarbazonas;
- ✓ Tendo como referência a estrutura das cetona-1,4-dicarbazonas, propor novas moléculas com maior capacidade inibitória da melanogênese;
- ✓ Promover um estudo prévio com relação à interação entre as moléculas investigadas na segunda etapa desta pesquisa com a enzima tirosinase, através de cálculos computacionais de Ancoragem Molecular;
- ✓ Aplicar os resultados da QSAR das moléculas derivadas do ácido benzoico e kójico para identificar os descritores eletrônicos que mais contribuem para descrever a atividade biológica destas moléculas;
- ✓ Validar estatisticamente a função encontrada na QSAR das moléculas de referência e aplicar esta função para prever o valor da atividade biológica das moléculas propostas nesta pesquisa como prováveis inibidoras da enzima tirosinase;
- ✓ Dentre as moléculas propostas, encontrar pelo menos uma com o valor de IC50 mais baixo que o das moléculas de referência.

### 3. Metodologia

Neste capítulo apresentamos as metodologias computacionais e estatísticas aplicadas nesta pesquisa. Na seção 3.1 descreveremos a DFT, incluindo uma descrição dos Teoremas de Hohenberg e Kohn (seção 3.2.1), das equações de Kohn-Sham (seção 3.2.2) e dos funcionais híbridos de troca e correlação (seção 3.2.3). Na seção 3.2 apresentamos a teoria aplicada aos cálculos de Ancoragem Molecular. Discorreremos na seção 3.3 sobre a RML, metodologia matemática aplicada na análise estatística, a QSAR, que será apresentada na seção 3.4. Uma descrição dos descritores eletrônicos e físico-químicos, obtidos por cálculos computacionais para a realização deste trabalho de pesquisa, é apresentada na seção 3.5. Finalizaremos este capítulo com a seção 3.6, abordando os conceitos relacionados à teoria da RVB, desenvolvida por Linus Pauling.

Na primeira etapa desta pesquisa, foi realizado um estudo QSAR de moléculas derivadas de cetona-issemicarbazonas com potencial inibitório contra a melanogênese. Para a realização desta primeira etapa do trabalho, foram realizados cálculos computacionais de Química Quântica para obter os descritores eletrônicos e físico-químicos, que seriam utilizados para encontrarmos a equação matemática capaz de prever o valor teórico da atividade biológica desta classe de moléculas. Os parâmetros eletrônicos e físico-químicos, calculados e utilizados na QSAR, para descrever a atividade biológica das cetona-issemicarbazonas avaliadas neste estudo são: variação de energia entre os FMO,  $\Delta E_{HL}$ , EA obtida por meio da diferença das energias totais dos sistemas neutro e aniônico,  $\mu$ , LogP e as cargas  $q_{N1}$ ,  $q_{N2}$  e  $q_{N3}$  presentes em cada molécula de cetona-issemicarbazona investigada.

A segunda parte desta pesquisa teve por fim sugerir novos princípios ativos, tomando como base uma série de moléculas derivadas dos ácidos kójico e benzoico, com habilidade para inibir a enzima tirosinase. Para realizar este estudo foram calculados os seguintes descritores eletrônicos e físico-químicos:  $\Delta E_{HL}$ , EA, IP,  $\mu$ ,  $\Delta G$ ,  $\chi$ ,  $\eta$ , S, LogS, LogP [octanol/água], volume molar (VM) e o coeficiente de Hansch ( $\pi$ ).

Todos os cálculos computacionais de Química Quântica realizados nesta pesquisa, para otimização das geometrias e obtenção dos parâmetros eletrônicos, foram realizados utilizando o software computacional Gaussian03. Já para calcular os LogP e LogS, foi utilizado o pacote computacional virtual ALOGPS, disponível em rede. Na segunda etapa desta pesquisa foram calculadas as energias livre de interação,  $\Delta G$ , entre

as moléculas investigadas e a enzima tirosinase através do método de Ancoragem Molecular, utilizando o programa *AutoDock4.2*. E para desenvolver os modelos estatísticos de QSAR foi aplicado o método matemático de RML, utilizando o software *STATISTIC6*. E para validar cada um dos modelos de QSAR obtidos foi aplicado o método de validação cruzada do tipo *bootstrap*.

### 3.1. Teoria do Funcional de Densidade

Segundo a literatura, estudos de estrutura eletrônica de sólidos e moléculas, utilizam mais a DFT do que os métodos *ab initio*. Isso vem ocorrendo devido ao menor esforço computacional que os cálculos baseados na DFT exigem, ao se comparar aos métodos *ab initio*. A DFT utiliza o conceito de densidade de probabilidade eletrônica e não considera os efeitos da correlação eletrônica, por isso requer um esforço computacional bem menor em relação aos métodos *ab initio* *Hartree-Fock (HF)* e *pós-Hartree-Fock*, além de fornecerem em muitos casos boa concordância com os dados experimentais. O empenho computacional na DFT é da ordem de  $N^3$ , no qual  $N$  corresponde ao número de funções de base, sendo, por exemplo, menor que o solicitado em cálculos HF que é da ordem de  $N^4$  (HELIO ANDERSON DUARTE, 2007; LEE, C; YANG, W; PARR, 1988; MORGON, N.H; CUSTODIO, 1994; SILVA, V.H.C; JÚNIOR, P.S.C; OLIVEIRA, H.C.B; CAMARGO, 2009).

A metodologia teórica aplicada neste trabalho foi no nível de teoria B3LYP/6-311G(d,p)(FINLEY, 2004) para os derivados de cetonaiosemicarbazonas, e para as demais moléculas no nível de teoria B3LYP/6-31++G(d,p). O funcional B3LYP<sup>91-93</sup> combina o potencial de intercâmbio de três parâmetros híbridos de Becke (B3) com a correlação de Lee-Yang-Parr (PBP)<sup>91-93</sup>. Para todas as moléculas investigadas nesta pesquisa, foram calculadas as frequências vibracionais a fim de confirmar que estávamos efetivamente trabalhando com as estruturas em sua conformação estrutural de mínima energia. Uma vez que não foi obtida nenhuma frequência imaginária, podemos cogitar que não estamos trabalhando com as estruturas de transição, e que ao menos conseguimos obter as conformações estruturais em seu ponto de baixa energia.

### 3.1.1. Teoremas de Hohenberg e Kohn

Hohenberg e Kohn (HK) descreveram os dois principais teoremas da DFT. No primeiro, indica que a energia é avaliada como um funcional da densidade eletrônica, com uma relação unívoca entre todas as energias, incluindo a energia total, e a densidade. No segundo teorema estabelece que havendo qualquer aproximação na densidade eletrônica, a energia total obedece ao formalismo do princípio variacional. Porém, como a natureza exata do funcional de energia não era conhecida, se fazia necessária o uso de aproximações. Kohn e Shan (KS) resolveram esta dificuldade ao encontrar o funcional da energia cinética exata, através do método KS, permitindo assim a realização dos cálculos multieletrônicos DFT (MORGON, N.H; CUSTODIO, 1994; SILVA, V.H.C; JÚNIOR, P.S.C; OLIVEIRA, H.C.B; CAMARGO, 2009).

### 3.1.2. As Equações de Kohn-Sham

A equação geral de KS para energia eletrônica do estado fundamental é calculada segundo a equação 1.

$$E[\rho(\vec{r}, X)] = \int U^{ext} d\vec{r} + F[\rho(\vec{r}, X)] \quad (1)$$

No qual,  $U^{ext}$  é o potencial externo e  $F[\rho(\vec{r}, X)]$  é o funcional de densidade. Estes dois termos representam o principal desafio do formalismo DFT: o potencial externo precisa ser calculado e a representação analítica para o funcional  $F[\rho(\vec{r}, X)]$  ainda não é conhecida. O potencial externo é calculado a partir da densidade, para então ser obtido o Hamiltoniano e a partir deste a função de onda. O sucesso do formalismo DFT provém da proposta das equações de KS, no qual o funcional de energia cinética passou a ser calculado usando o mesmo formalismo do método HF, ou seja, aplicando o conceito das partículas independentes, que apresenta semelhanças entre as equações dos formalismos HF e DFT. De maneira que a energia cinética total é representada pela soma das energias cinéticas dos elétrons individuais e o hamiltoniano total é representado pela soma de operadores de Fock para um único elétron. A diferença do HF e da DFT está na energia de correlação eletrônica que passa a ser a

energia de troca e correlação. A energia DFT é calculada através da equação 2 (HELIO ANDERSON DUARTE, 2007; LEE, C; YANG, W; PARR, 1988; MORGON, N.H; CUSTODIO, 1994; SILVA, V.H.C; JÚNIOR, P.S.C; OLIVEIRA, H.C.B; CAMARGO, 2009).

$$E_{DFT}[\rho(\vec{r}, X)] = T[\rho(\vec{r}, X)] + U_{ne}[\rho(\vec{r}, X)] + U_{ee}[\rho(\vec{r}, X)] + U_{xc}[\rho(\vec{r}, X)] \quad 2$$

No qual  $T[\rho(\vec{r}, X)]$  é o funcional de energia cinética dos elétrons,  $U_{ne}[\rho(\vec{r}, X)]$  e  $U_{ee}[\rho(\vec{r}, X)]$  são os funcionais energia potencial de atração elétron-núcleo e repulsão elétron-elétron, respectivamente,  $U_{xc}[\rho(\vec{r}, X)]$  é o potencial de troca e correlação. Os três primeiros termos da equação ( $E_{DFT}[\rho(\vec{r}, X)]$ ) podem ser obtidos classicamente, enquanto que o potencial de troca e correlação é definido, no formalismo de KS, segundo a equação 3.

$$U_{xc}[\rho(\vec{r}, X)] = \delta E_{xc}[\rho(\vec{r}, X)] / \delta \rho(\vec{r}, X) \quad 3$$

Uma vez conhecido o termo de troca e correlação, o procedimento para obtenção da energia é semelhante ao utilizado pelo método HF, ou seja, os coeficientes de um conjunto de orbitais ortogonais, denominados de orbitais de KS, são otimizados de modo a minimizar a energia total. Esses orbitais, inicialmente desconhecidos, são determinados numericamente ou expandidos em um conjunto de funções de base, de forma equivalente ao que acontece no formalismo do método HF. Porém, vale a pena ressaltar que os orbitais de KS não têm o mesmo significado que os orbitais provenientes do método HF, pois somente seria o mesmo se o funcional de troca e correlação fosse exato, o que não é o caso (HELIO ANDERSON DUARTE, 2007; LEE, C; YANG, W; PARR, 1988; MORGON, N.H; CUSTODIO, 1994; SILVA, V.H.C; JÚNIOR, P.S.C; OLIVEIRA, H.C.B; CAMARGO, 2009).

Deste modo, utilizando um conjunto de orbitais definidos é possível determinar um conjunto de equações para o método de KS, as quais serão resolvidas usando um procedimento SCF, conforme a equação 4.

$$\hat{H}_{KS}\phi_i = \varepsilon_i\phi_i \quad 4$$

Para obtermos os orbitais de KS, deveremos expressar estes dentro de um conjunto de bases  $\{\phi\}$  e determinar os coeficientes dos seus orbitais através da solução de uma equação secular, que é semelhante à utilizada na teoria HF, com exceção dos elementos  $F_{\mu\nu}$  que são trocados pelos elementos  $K_{\mu\nu}$  definidos segundo a equação 5 (HELIO ANDERSON DUARTE, 2007; LEE, C; YANG, W; PARR, 1988; MORGON, N.H; CUSTODIO, 1994; SILVA, V.H.C; JÚNIOR, P.S.C; OLIVEIRA, H.C.B; CAMARGO, 2009).

$$K_{\mu\nu} = \langle \phi_\mu | -\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_k^{\text{núcleos}} \frac{Z_k}{|r - r_k|} + \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr' + V_{xc} | \phi_\nu \rangle \quad 5$$

### 3.1.3. Funcionais híbridos de troca-correlação

Os funcionais híbridos de troca-correlação constituem-se em aproximações, sendo classificados em três gerações. A primeira geração constitui os funcionais baseados na Aproximação da Densidade Local (LDA). A segunda geração aos formulados a partir da Aproximação do Gradiente Generalizada (GGA). E enfim, a terceira geração, é formada pelos funcionais híbridos desenvolvidos a partir dos funcionais GGA de troca e correlação, incluindo uma contribuição do método Hartree-Fock. Como exemplo de funcional híbrido da terceira geração, citaremos o utilizado nesta pesquisa, que por ventura é um dos mais aplicados em cálculos DFT, o B3LYP. Funcional este que combina o potencial de intercâmbio de três parâmetros híbridos de Becke (B3), no qual corresponde ao termo de troca desenvolvido por Becke com o termo de correlação eletrônica desenvolvido por Lee-Yang-Parr (BECKE, 1993; LEE, C; YANG, W; PARR, 1988). Além disso, apresentam três parâmetros empíricos escolhidos para aperfeiçoar seu desempenho. O B3LYP é classificado como híbrido, pois utiliza a energia de troca do método HF com mais três parâmetros ajustáveis no funcional de troca (LYP). O B3LYP pode ser obtido através da equação 6 (HELIO ANDERSON DUARTE, 2007; LEE, C; YANG, W; PARR, 1988; MORGON, N.H; CUSTODIO, 1994; SILVA, V.H.C; JÚNIOR, P.S.C; OLIVEIRA, H.C.B; CAMARGO, 2009).

$$E_{B3LYP}^{xc} = [a_0 E_{RHF}^x + a_x E_{B88}^x + (1 - a_0 - a_x) E_{LSDA}^x] + [(1 - a_c) E_{VWN}^c - acELYPc]$$

6

No qual, VWN e B88 correspondem à descrição do gradiente não local para a energia de correlação e troca respectivamente, o termo LSDA corresponde à descrição da densidade de spin para os orbitais de KS na expressão de troca. O funcional VWN descreve a densidade eletrônica com suas respectivas interações e correlações. Os termos  $a_0$ ,  $a_x$  e  $a_c$  são os parâmetros de ajustes para as energias de atomização molecular, nos quais são obtidos de forma empírica. A utilização destes parâmetros de ajustes obtidos de forma empírica, é que contribui para que os pesquisadores classifiquem a DFT como método não *ab initio* (HELIO ANDERSON DUARTE, 2007; LEE, C; YANG, W; PARR, 1988; MORGON, N.H; CUSTODIO, 1994; SILVA, V.H.C; JÚNIOR, P.S.C; OLIVEIRA, H.C.B; CAMARGO, 2009).

### 3.2. Ancoragem Molecular

A utilização de softwares computacionais como ferramenta de pesquisa para o desenvolvimento e planejamento racional de novos fármacos, tem sido cada vez mais aplicada pelos grupos de estudo, em virtude dos promissores resultados obtidos nos últimos anos. A Ancoragem Molecular, também conhecida como *Docking Molecular*, é uma técnica de modelagem computacional que vem sendo aplicada com sucesso na descoberta e planejamento de novos fármacos dentro da área de Desenho Racional de Fármacos Baseado em Estrutura (DRBE), em virtude da possibilidade de reduzir o tempo e os altos custos financeiros envolvidos na descoberta de novos fármacos (DE MAGALHÃES, C.S; BARBOSA, H.J; DARDENNE, 2007).

O principal objetivo da Ancoragem Molecular é estabelecer o encaixe de moléculas livres na região de ligação, ou seja, no sítio ativo do receptor, macromoléculas tais como: ácidos nucleicos, proteínas e enzimas, para formar um complexo receptor-ligante estável. O processo da Ancoragem Molecular ocorre basicamente em duas etapas: a primeira é a predição das conformações e orientações do ligante em torno do sítio ativo do receptor, e a segunda é a obtenção dos valores de energia de ligação do complexo receptor-ligante formado (KITCHEN, D.B; DECOREZ, H; FURR, J.R; BAJORATH, 2004).

Os dois principais problemas nos cálculos de Ancoragem Molecular são: o desenvolvimento de um algoritmo eficiente e hábil, e o cálculo da energia de ligação do complexo, receptor-ligante, ou seja, o desenvolvimento de um modelo de avaliação da energia livre de ligação, que seja viável computacionalmente, para discriminar corretamente entre os diferentes modos de ligação do mesmo ligante e/ou para determinar, entre dois ligantes distintos aquele com maior afinidade de ligação para o mesmo receptor (KITCHEN, D.B; DECOREZ, H; FURR, J.R; BAJORATH, 2004).

Os algoritmos matemáticos são os responsáveis pela realização dos cálculos de Ancoragem Molecular, estes algoritmos podem ser divididos em três tipos: Ancoragem rígida (proteína e ligante rígidos), semiflexível (proteína rígida e ligante flexível) e flexível (proteína e ligante flexíveis). De maneira geral, o algoritmo funciona da seguinte maneira: Para uma população de 150 (valor padrão), 150 avaliações de energia são realizadas para cada geração, com a finalidade de se calcular a disposição dos membros da população. A Ancoragem Molecular termina ao atingir o número máximo de avaliações de energia ou o número máximo de gerações, consoante a condição que foi atingido o primeiro. Os parâmetros padrão utilizados na ancoragem para a quantidade de avaliações é de 25 milhões, e para o número de gerações é de 2700 (RODRIGUES, R.P; MANTOANI, S.P; DE ALMEIDA, J.R; PINSETTA, F.R; SEMIGHINI, E.P; DA SILVA; DA SILVA, 2012).

Um dos desafios encontrados nos cálculos de Ancoragem Molecular é o de encontrar a conformação molecular perfeita para o complexo receptor-ligante formado. Diversas metodologias têm sido utilizadas na busca desta conformação, dentre as quais podemos citar: a Busca Sistemática (SB), a Dinâmica Molecular (DM), o Monte Carlo (MC), a Anelação Simulada (SA) e o Algoritmo Genético (AG) (CUI, M; MENG, X-Y; HHANG, H-X; MEZEL, 2011).

O processo de reconhecimento molecular receptor-ligante é dirigido por uma combinação dos efeitos de entalpia e entropia, sendo que tais efeitos podem ser estimados através da energia livre de ligação de Gibbs ( $\Delta G_{lig}$ ) Eq.7, que por sua vez, está diretamente relacionada à constante de inibição  $K_i$ , a qual pode ser obtida experimentalmente.

$$\Delta G_{lig} = \Delta H - T\Delta S = RT\ln K_i$$

No qual  $\Delta H$  é a variação de entalpia,  $T$  é a temperatura absoluta,  $\Delta S$  é a variação da entropia e  $R$  é a constante universal dos gases. O sinal positivo na equação 7 se deve ao fato de que a constante medida,  $K_i$ , é na realidade uma constante de dissociação.

A maioria dos programas de Ancoragem Molecular utiliza modelos simples de funções de energia potencial, geralmente baseados em campos de força da mecânica molecular clássica. Alguns programas fazem uso das equações mais simples durante a fase de execução e em seguida avaliam as conformações obtidas com funções *scoring* durante a fase de busca conformacional, como tentativa de obter predições mais exatas. As funções utilizadas pelos programas de Ancoragem Molecular podem ser divididas em três classes principais: funções baseadas em campo de força, funções empíricas e funções baseadas em conhecimento.

As funções baseadas em conhecimento, procuram utilizar as informações experimentais para descrever as geometrias de interação no complexo receptor-ligante, formado nos cálculos de Ancoragem Molecular. A ideia por trás disto é obter uma análise estatística das geometrias de interação átomo-átomo, relativamente simples, que descreva as geometrias preferenciais da interação receptor-ligante. Assim, como os métodos semi-empíricos, estas funções tentam obter implicitamente efeitos de ligação que são difíceis de modelar explicitamente. Entretanto, ao contrário das funções empíricas de energia livre, as equações baseadas em conhecimento não são construídas mediante a utilização de dados da constante de inibição receptor-ligante, determinados experimentalmente. Utilizando a lei de Boltzmann, estas funções avaliam a mudança de energia livre em função de uma coordenada  $r$  interatômica, aplicando as frequências observadas experimentalmente, de acordo com a equação 8.

$$E_{ij}(r) = -k_b T \ln(f_{ij}(r)) + k_b T \ln(Z) \quad 8$$

No qual  $E_{ij}$  é chamado de Potencial de Força Média (PMF), do inglês “Potential of Mean Force”, ao longo da coordenada  $r$ ;  $f_{ij}(r)$  é a função densidade de probabilidade associada aos pares de átomos  $i$  e  $j$  a uma distância  $r$ ; e  $Z$  é a função de partição.

O segundo termo da equação 8 é associado a uma constante, cujo valor é determinado a partir da escolha de um estado de referência, de tal modo que a função densidade de probabilidade seja normalizada. Uma das vantagens desse tipo de função está no fato de incluir implicitamente, isto é, quando o sistema inclui o solvente, o PMF

incorpora tanto as interações intrínsecas entre os átomos do ligante e do receptor, quanto o efeito solvente. Porém, uma desvantagem desta está no fato de ser obtida a partir de informações extraídas de conjuntos limitados de estruturas experimentais (WU et al., 2003).

O programa *AutoDock* faz uso de um campo de força semi-empírico, que foi parametrizado para um grande número de complexos, ligante-proteína, que possuem tanto a estrutura quanto as constantes de inibição,  $K_i$ , experimentais conhecidas. As principais etapas para a realização da Ancoragem Molecular são as avaliações das conformações e das energias intramoleculares do ligante e da proteína nos estados ligado e não ligado. De maneira que o cálculo da energia livre é obtido através da equação 9<sup>112</sup>.

$$\Delta G = (V_{bound}^{L-L} - V_{unbound}^{L-L}) + (V_{bound}^{P-P} - V_{unbound}^{P-P}) + (V_{bound}^{P-L} - V_{unbound}^{P-L}) + \Delta S_{conf} \quad 9$$

Na equação 9, o L representa o ligante, P o alvo, ou seja, a macromolécula, V o termo de energia dos pares e  $\Delta S$  a entropia do sistema. Com a equação 10 é possível obter o valor de V<sup>113</sup>.

$$V = W_{vdW} \sum_{i,j} \left( \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + W_{hbond} \sum_{i,j} E(t) \left( \frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) + W_{elec} \sum_{ij} \frac{q_i q_j}{\epsilon(r_{ij}) r_{ij}} + W_{sol} \sum_{ij} (S_i V_j + S_j V_i) e^{\left( \frac{-r_{ij}^2}{2\sigma^2} \right)} \quad 10$$

Na equação 10, descrita acima, W representa a constante de ponderação, cujo valor é determinado experimentalmente das constantes de ligação. O primeiro termo desta equação corresponde ao potencial de interação dispersão/repulsão, o segundo e o terceiro descrevem o potencial de Coulomb e o último o potencial de solvatação. Todos estes parâmetros são baseados no campo de força Amber(FORLI, W; HALLIDAY, S; BELEW, R; OLSON, 2012; M, [s.d.]).

Algoritmos evolucionários (AE) são uma classe de métodos estocásticos de otimização global, inspirados no processo biológico de evolução de populações naturais. Esses algoritmos pertencem à área de computação evolucionária (CE), que abrangem os

Algoritmos Genéticos (AG), Estratégias de Evolução (EE), Programação Evolucionária (PE) e Programação Genética (PG). Dentre estes, o AG e a PE têm sido implementados para a Ancoragem Molecular de ligantes flexíveis. Os AG são baseados no princípio de sobrevivência do mais adaptado da teoria da evolução de Darwin. Ao contrário dos métodos de Monte Carlos (MC) e outros métodos estocásticos que requerem uma única configuração inicial, os AG trabalham com uma população de indivíduos, de modo que cada indivíduo representa uma possível solução para o problema a ser resolvido. A cada geração, novos indivíduos são gerados através da troca de “genes” entre dois indivíduos “pais” (recombinação) e de mudanças aleatórias nos valores dos “genes” (mutação). Este processo é repetido de maneira que a população evolua para melhores soluções, até que um critério de parada predeterminado seja satisfeito. A principal diferença entre PE e AG, reside no fato de que a PE trabalha apenas com operadores de mutação, não utilizando a geração de novos indivíduos através de operadores de recombinação. O Algoritmo Genético Lamarckiano (AGL) é um AG híbrido com busca local (BL), no qual a cada geração, uma porcentagem predefinida da população é escolhida de modo aleatório para ser aplicada a BL, de maneira que o indivíduo resultante da BL substitui o indivíduo original, em uma alusão à desacreditada teoria de Lamarck sobre a hereditariedade de características adquiridas durante o tempo de vida de um indivíduo<sup>113</sup>.

O programa utilizado nesta pesquisa para realização dos cálculos de Ancoragem Molecular o *AutoDock4.2*, faz uso de um campo de força semi-empírico, parametrizado para um grande número de complexos, ligante-proteína, que possuem tanto a estrutura quanto as constantes de inibição,  $K_i$ , experimentais conhecidas. A metodologia que fizemos uso para realizar a Ancoragem Molecular, foi o Algoritmo Genético Lamarckiano (AGL), implementado neste software<sup>113</sup>.

As moléculas propostas neste estudo, como possíveis inibidoras da enzima tirosinase são derivadas dos ácidos kójico e benzoico; e a macromolécula alvo desta pesquisa é a enzima tirosinase, proveniente da espécie *Bacillus megaterium* que possui como inibidor “natural” o KOJ. Portanto, a escolha da enzima tirosinase foi devido ao fato de que ela possui como ligante “natural” o ácido kójico, estrutura molecular presente nas moléculas desenvolvidas como bons inibidores da enzima tirosinase.

Para realização da Ancoragem Molecular foi utilizada a estrutura cristalográfica da enzima tirosinase disponível no site do PDB sob o código (3NQ1), sendo ela

elucidada por cristalografia de raios-X, com resolução de 2.30 Å. O arquivo PDB ID 3NQ1, da tirosinase tem como inibidor co-cristalizado o KOJ, que para a realização da Ancoragem Molecular foi retirado do arquivo, bem como também foram removidas as moléculas de água e uma das cadeias da enzima tirosinase, visto que o arquivo possui duas estruturas idênticas da enzima. Além disso, também adicionamos as cargas Gasteiger e hidrogênios polares necessários aos cálculos de potenciais, sendo os hidrogênios não polares suprimidos nos ligantes, e na molécula alvo (tirosinase), seguindo desta forma o protocolo estabelecido no manual do programa *AutoDock*.

A realização da Ancoragem Molecular necessita de mapas tridimensionais pré-calculados, dispostos em uma caixa composta por uma grade tridimensional de pontos (grid maps), em uma região definida na macromolécula (sítio alvo). Para o KOJ, ligante “natural”, o grid foi centralizado nas coordenadas X, Y, Z: (-10.113, -7.629, 6.518), com dimensões cúbicas de 40 Å de lado e espaçamento de 0.375 Å; para a série das moléculas de referência, o grid foi centralizado nas coordenadas X, Y, Z: (-11.361, -11.617, 7.557), com dimensões cúbicas de 40 Å de lado e espaçamento 0.375 Å; para as moléculas da série tiol carbonila, o grid foi centralizado nas coordenadas X, Y, Z: (-11.636, -12.398, 9.250), com dimensões cúbicas de 40 Å de lado e espaçamento 0.375 Å; para as moléculas da série tiol éster, o grid foi centralizado nas coordenadas X, Y, Z: (-10.417, -8.958, 5.352), com dimensões cúbicas de 40 Å de lado e espaçamento 0.375 Å; para as moléculas da série oxadiazóis, o grid foi centralizado nas coordenadas X, Y, Z: (-11.361, -11.617, 7.573), com dimensões cúbicas de 40 Å de lado, com espaçamento 0.375 Å. Para as moléculas da série tiol selênio, o grid foi centralizado nas coordenadas X, Y, Z: (-10.113, -7.629, 6.518), com dimensões cúbicas de 60 Å de lado e espaçamento 0.375 Å.

Para todos os sistemas investigados, o algoritmo Genético Lamarckiano (AGL) foi o escolhido para realizar a busca das melhores conformações, com 10 corridas para cada ligante. Para todos os cálculos de *Ancoragem Molecular* realizados neste trabalho, o valor máximo de avaliações de energia escolhido foi de 25.000.000, o número máximo de gerações foi de 27.000 e o número de elitismo escolhido foi 1. As taxas de mutação de gene e crossover foram definidas respectivamente como 0.02 e 0.80. Ao fim dos cálculos, 10 diferentes posições foram obtidas e agrupadas em diferentes clusters, definidos por proximidade energética e valores de RMS (“Root Mean Square deviation”), de acordo com o default do *AutoDock*.

Pesquisas na literatura com relação aos cálculos de Ancoragem Molecular, utilizando o software *AutoDock*, tem reproduzido satisfatoriamente os valores experimentais das energias de interação, para diversos sistemas, caracterizando este software como útil e confiável para ser utilizado na avaliação de novas moléculas no sítio ativo de seus receptores biológicos.

Como os cálculos de Ancoragem Molecular realizados foram de caráter preliminar, a enzima foi mantida rígida, e os ligantes, as moléculas avaliadas neste estudo, tiveram seus ângulos de torção rotacionais considerados, sendo estes estabelecidos pelo software *AutoDock*. Contudo, em cálculos futuros, realizaremos A Ancoragem Molecular, considerando a flexibilidade dos resíduos próximos ao sítio ativo da enzima tirosinase, para obter resultados mais precisos.

### 3.3. Regressão Múltipla Linear

A RML é um modelo matemático capaz de descrever a correlação de duas ou mais variáveis independentes, em função de uma variável dependente. Como variáveis independentes, podem ser utilizadas propriedades eletrônicas, topológicas, estruturais e físico-químicas tais como:  $\mu$ , IP, ( $\Delta E_{HL}$ ), LogP, LogS, calor de formação, comprimentos e ângulos de ligação, distribuição de carga, etc; e como variável dependente são utilizados descritores experimentais, tais como: a concentração necessária para inibir 50% da atividade da enzima ou macromolécula em estudo, a IC50, e a dose letal para matar metade de uma população a LD50, etc (TAVARES, 2004).

Como resposta da correlação entre os descritores independentes com o descritor dependente, é possível prever o valor teórico da variável experimental em estudo, tal previsão é obtida graças ao modelo matemático gerado pela RML. Como resposta desta previsão é possível identificar quais são os descritores que melhor descrevem as atividades experimentais em estudo (FERREIRA, M. M.C; MONTANARI, C. A; GAUDIO, 2002; HEMALATHA, T; IMRAN, P.K.M; GNANAMANI, A; NAGARAJAN, 2012; KUBINYI, 1990; MONTANARI, M.L.C; MONTANARI, C.A; GAUDIO, 2002; MOORTHY, N. S. H.N; CERQUEIRA, N. M. F. S. A; RAMOS, M.J; FERNANDES, 2011; PATEL, H.D; DIVATIA, S.M; CLEREQ, 2013).

### 3.4. Estudo Quantitativo de Estrutura Atividade

QSAR é descrita por equações matemáticas desenvolvidas através de técnicas matemáticas, como a RML. As QSARs têm como objetivo estabelecer uma relação quantitativa entre as propriedades estruturais, eletrônicas, físico-químicas e suas atividades biológicas.

O modelo de RML tem a seguinte forma matemática,  $y = X_1b_1 + X_2b_2 + \dots + X_nb_n + A$ , uma função linear, na qual cada termo desta equação é descrito como: variável predita ( $y$ ), variáveis preditoras ( $b_1, b_2, b_n$ ), ajuste do modelo para as variáveis preditoras ( $X_1, X_2, X_n$ ) e o erro associado à variável predita. Por se tratar de uma regressão múltipla, significa que mais de uma variável preditora será utilizada para prever a variável predita.

Para obter uma função matemática capaz de prever as propriedades biológicas de moléculas que não possuem a atividade biológica conhecida, faz-se necessário a utilização de correções mais rígidas ao modelo matemático obtido através dos cálculos de RML, para isso os métodos de Validação Cruzada (VC) são bastante eficientes. A VC garante que o modelo estatístico esteja com a quantidade correta de variáveis, bem como seja um modelo estatístico válido para ser aplicado à moléculas que não possuem a atividade biológica conhecida. Na VC é utilizado um conjunto de treinamento formado por amostras de referência, com este conjunto são obtidos diversos modelos matemáticos que serão analisados e testados a um conjunto externo, para então ser escolhido o modelo estatístico que descreva as condições estabelecidas para um bom modelo estatístico.

A importância da VC deve-se ao fato de que o uso de muitas variáveis em uma avaliação quimiométrica pode provocar um *overfitting*, o fenômeno de sobre ajuste que pode conduzir à modificações nas propriedades preditivas do modelo de regressão final. Além disso, ela proporciona condições ótimas para a capacidade preditiva do modelo quimiométrico utilizado, bem como também possibilita a identificação de valores afastados dentro da série de moléculas analisadas, isto é, as moléculas com comportamentos muito diferentes (*outlier*). Além do mais, o método da Validação Cruzada permite realizar a previsão teórica de uma determinada propriedade em estudo, para um conjunto de moléculas externa ao conjunto de treinamento, denominado de “amostras de validação” (ARROIO, A; HONÓRIO, K.M; SILVA, 2010; FERREIRA,

M. M.C; MONTANARI, C. A; GAUDIO, 2002; MONTANARI, M.L.C; MONTANARI, C.A; GAUDIO, 2002).

O teste de VC pode ser realizado por três diferentes métodos. No *leave-one-out* apenas uma única molécula da série analisada é retirada para realização do teste de validação; no *leave-multiple-out* é removida uma quantidade de  $N > 1$  moléculas, e no *bootstrap* também denominado como validação externa, é retirada  $N$  moléculas, aproximadamente 30% da quantidade em estudo. Neste último método de validação é permitida a retirada da mesma molécula repetidas vezes para a realização da validação.

Ao ser aplicar os métodos de Validação Cruzada, seja ele o *leave-one-out*, o *leave-multiple-out* ou o *bootstrap*, a escolha do modelo com a melhor capacidade preditiva deverá levar em consideração os valores dos parâmetros estatísticos de validação: coeficiente de correlação ( $R^2$ ), desvio-padrão ( $s$ ), teste de Fischer ( $F$ ) e do nível geral de confiabilidade do modelo ( $p$ -valor), para cada método citado. Bem como também para os valores dos resíduos obtidos na previsão teórica da propriedade avaliada.

Portanto, fazendo uso da QSAR, é possível obter informações úteis para realizarmos a previsão e/ou planejamento de fármacos com atividades medicinais otimizadas. A utilização de técnicas estatísticas, como a RML, em pesquisas de QSAR, tem como objetivo a construção de modelos matemáticos, capazes de relacionar a estrutura química à atividade biológica de uma série de moléculas semelhantes.

### 3.5. Descrição dos parâmetros eletrônicos e físico-químicos

Nesta seção, descreveremos os descritores eletrônicos e físico-químicos, obtidos por meio de cálculos computacionais, utilizados na análise matemática estatística, que teve como principal objetivo, prever a atividade biológica das moléculas investigadas neste trabalho. Diversos grupos de pesquisas têm utilizado as energias dos FMO, HOMO - orbital molecular de maior energia ocupado e LUMO - orbital molecular de menor energia desocupado, como índices de reatividade e estabilidade química, para descrever bandas eletrônicas de sólidos, explicar como reações químicas com transferências de cargas ocorrem, e prever os valores de EA e IP.

De acordo com o Teorema de Koopmans, as energias dos FMO correspondem às energias necessárias para doar e receber elétrons, quanto mais alto for o valor do

HOMO de uma molécula, maior será o seu caráter nucleofílico, ou seja, esta molécula irá doar elétrons mais facilmente, visto que a energia requerida para retirar elétrons de sua camada de valência será mais baixa. Já com relação ao LUMO, quanto mais baixo for o seu valor, maior será o caráter eletrofílico da espécie química, ou seja, a mesma terá uma maior afinidade eletrônica e, portanto, maior facilidade para receber elétrons. As unidades mais utilizadas para expressar os valores da EA e do IP são: elétron-Volt [eV] e quilojoules/mol [KJ/mol](ZHAN, C-G; NICHOLS, J.A; DIXON, 2003).

O gap de energia,  $\Delta E_{HL}$ , obtido através da diferença energética entre os FMO, descreve de maneira qualitativa a tendência de reatividade e estabilidade das moléculas. As espécies químicas com valores baixos de gap são avaliadas como instáveis e, deste modo mais reativas, enquanto as que exibem valores de gap mais altos são consideradas menos reativas e, portanto mais estáveis. Isto não significa que já temos conhecimento da velocidade de reação destas moléculas, se lenta ou rápida, pois, somente um estudo cinético é capaz de definir a velocidade das reações químicas. Ressaltando mais uma vez, os valores do  $\Delta E_{HL}$ , apenas descrevem uma tendência de reatividade, uma vez que somente a cinética química tem competência para prever a velocidade das reações.

A dureza e a maciez são dois conceitos químicos muito aplicados para descrever as interações entre as moléculas, seus conceitos têm como base à teoria de ácidos e bases de Lewis, e a definição de polarizabilidade. Ralph Person definiu uma espécie química mais polarizável como mole (ácido ou base) e menos polarizável como dura (ácido ou base). De acordo com a teoria do orbital molecular, a dureza corresponde à facilidade com que os elétrons são rearranjados após uma perturbação, seja por um campo elétrico ou magnético. Uma molécula com elevada dureza apresenta certa resistência ao rearranjo de elétrons após sofrer uma perturbação. Já uma molécula mole tem maior facilidade de rearranjo molecular após sofrer uma perturbação, com isso as moléculas moles são sistemas mais polarizáveis, e apresentam valores de momento de dipolo mais altos, portanto moléculas de maior caráter polar.

Moléculas com valores mais baixos para a dureza, também têm valores baixos de  $\Delta E_{HL}$ , favorecendo assim a transferência de elétrons entre os FMO, do HOMO para o LUMO. Já as que exibem valores altos para a dureza, possuem valores mais altos para o  $\Delta E_{HL}$ , e por esta razão, é mais difícil de ocorrer a transferência de elétrons entre os FMO, visto que uma maior quantidade de energia é necessária.

Em geral, espécies químicas com valores baixos para a dureza, possuem valores altos para EA e IP, e baixos para o  $\Delta E_{HL}$ , o que explica uma maior polarização destes sistemas. Quando o valor para a dureza é elevado, significa que será necessária uma maior quantidade de energia para perturbar o sistema, ou seja, para que ocorra a transferência de elétrons entre os FMO, portanto, esta molécula exibirá valores baixos de EA e IP, e altos para o  $\Delta E_{HL}$ , logo serão sistemas menos polarizáveis, e com maior resistência para receber elétrons. Os valores de  $\eta$  e  $S$  podem ser obtidos através da EA e do IP, conforme as equações 11 e 12, descritas abaixo (DEMIRCIOGLU, Z; KAŞTAŞ, C.A; BÜYÜKGÜNGÖR, 2015).

$$\eta = -1/2 \left( \frac{\delta^2 E}{\delta N^2} \right) = \frac{1}{2} (EI - EA) \quad 11$$

$$S = 1/\eta \quad 12$$

A EA é definida como a energia liberada por uma espécie química quando esta ganha um elétron, portanto, quanto maior o valor da EA, maior será a sua facilidade para receber elétrons. O IP é a energia mínima necessária que deve ser fornecida para uma espécie química pode doar um elétron de sua estrutura eletrônica, logo quanto mais alto for o valor do seu IP, mais difícil será arrancar um elétron, ou seja, esta espécie não irá permitir a retirada de elétrons de sua estrutura eletrônica com muita facilidade. Assim sendo, as espécies químicas que apresentam valores altos para a EA e o IP, possuem maior afinidade por elétrons, e por isso não doam elétrons com muita facilidade, já as que apresentam valores mais baixos para a EA e o IP, possuem pouca afinidade por elétrons, e por isso comportam-se como bons doadores de elétrons.

Segundo Teorema de Koopmans, ambas as propriedades EA e IP, podem ser obtidas através das energias dos FMO, pois a energia do HOMO está relacionada ao caráter doador de elétrons e a energia do LUMO ao caráter aceitador de elétrons. De acordo com a aproximação do teorema de Koopmans, o valor do IP é obtido por meio do valor negativo da energia do HOMO, e o da EA com o valor negativo da energia do LUMO, conforme descrito pelas equações 13 e 14.

$$EA = - [E_{LUMO}] \quad 13$$

$$IP = - [E_{HOMO}] \quad 14$$

O  $\mu$  descreve a distribuição de cargas numa molécula. Para moléculas apolares o  $\mu$  é zero, e para as polares é maior que zero. O  $\mu$  pode ser utilizado para realizar uma descrição qualitativa a cerca da polarização das moléculas, pois ao aplicar o conceito de polarização das cargas elétricas, observamos que as moléculas químicas polares são bem mais polarizáveis que as apolares. Em termos matemáticos o  $\mu$  é calculado de acordo com a equação 15.

$$\mu = \sum_i Q_i r_i \quad 15$$

No qual  $r_i$  corresponde ao vetor da origem (escolhida de forma arbitrária) até a carga  $Q_i$ , ou seja, a distância entre os polos elétricos e  $Q_i$  é a carga dos polos. A unidade de momento de dipolo é o Debye (D), em homenagem ao físico Peter Debye.

A lipofilicidade de uma determinada substância é definida pelo coeficiente de partição, P, medido através da média de solubilidade de uma substância entre dois líquidos imiscíveis, sendo uma fase orgânica (por exemplo, octanol) e uma fase aquosa (água), em um pH, no qual as moléculas encontram-se na forma neutra, em condições de equilíbrio. É obtido em sua forma logarítmica, conforme equação 16.

$$LogP = \log \left( \frac{C(octanol)}{C(água)} \right) \quad 16$$

O coeficiente de partição de um fármaco é a medida de sua distribuição em um sistema de fase lipofílica/hidrofílica, e indica sua capacidade em penetrar nos sistemas biológicos multifásicos. Para produzir resposta farmacológica eficiente, a molécula do fármaco precisa ultrapassar uma barreira biológica representada pelas camadas lipofílicas (membranas celulares) e hidrofílicas (líquidos inter e intracelulares), essa capacidade fundamenta-se, em parte, na sua afinidade por lipídeos (lipofilicidade), em comparação com sua afinidade pela água (hidrofilicidade)(TETKO, I.V; BRUNEAU, 2004).

Fármacos nada solúveis em água não são absorvidos adequadamente, não atingindo concentrações plasmáticas ideais. Já os muito hidrossolúveis não conseguem atravessar as membranas plasmáticas por difusão passiva, principal processo de absorção dos fármacos. Dentro desta perspectiva é necessário ter um equilíbrio de solubilidade do fármaco entre os meios hidrofílicos e hidrofóbicos. Em geral, substâncias mais lipofílicas são absorvidas pelo organismo mais facilmente. Substâncias com LogP maior que 1, são mais solúveis em meio orgânico e com valores menores que 1 apresentam maior solubilidade em meio aquoso. Lipinski, C. A. e colaboradores sugerem que para um valor ótimo de lipofilicidade, o LogP, deverá ter valores abaixo de cinco, 5, garantindo assim um bom fármaco (LIPINSKI, C.A; LOMBARDO, F; DOMINY, B.W; FEENEY, 2001; TESTA, B; CRIVORI, P; REIST, M; CARRUPT, 2000).

O LogS, descreve a solubilidade, ou seja, o caráter lipofílico de uma molécula em determinado solvente, em geral a água, em condições controladas de temperatura, pressão e pH. A solubilidade dos compostos orgânicos é normalmente representada por LogS, no qual S é a concentração do composto em mol/L. Cerca de 85% dos fármacos apresentam valores de LogS entre -1 e -5, valores acima de -1 estão relacionados às moléculas bastante polares, como açúcares ou pequenos peptídeos (JORGENSEN, W.L; DUFFY, 2000).

A  $\chi$  é a tendência que um átomo ou molécula tem para atrair elétrons em uma ligação química, quanto mais alto o seu valor, maior sua habilidade para atrair elétrons, e mais altos serão os valores da EA e do IP. Segundo Mülliken, seu valor é calculado através do valor médio da EA e do IP, conforme equação 17.

$$\chi = \frac{(IP + EA)}{2} \quad 17$$

Em 1962, Hansch e colaboradores tomaram como base o parâmetro  $\sigma$  de Hammett, e definiram o parâmetro  $\pi$ , para descrever o comportamento eletrônico de um determinado substituinte, conforme descrito pela equação 18.

$$\pi = \text{Log } (P_X/P_H) = \text{Log } P_X - \text{Log } P_H \quad 18$$

No qual,  $\pi_x$  descreve a contribuição hidrofóbica do grupo substituinte, X.  $\text{LogP}_X$  é o coeficiente de partição do composto X-substituído, e  $\text{LogP}_H$  é o coeficiente de partição do composto não substituído. O valor absoluto deste parâmetro descreve os efeitos eletrônicos, sejam estes do tipo: indutivo e/ou de ressonância, exercidos pelo grupo substituinte adicionado na molécula em estudo. Valores positivos são observados para substituintes com habilidade para receber elétrons, já valores negativos são observados para substituintes com capacidade para doar elétrons.

O VM de um gás é o volume ocupado por um mol desse gás, a determinada pressão e temperatura. Esta propriedade pode ser bastante útil para explicar o efeito estérico, causado pela troca de um substituinte em uma molécula.

O *docking molecular*, também chamado de Ancoragem Molecular, é um procedimento computacional utilizado no desenvolvimento de novos fármacos, o qual visa estabelecer as características de interação entre um ligante e um alvo biológico.

A  $\Delta G$  obtida em cálculos de Ancoragem Molecular é uma estimativa aproximada da afinidade de ligação, para uma determinada conformação do ligante no sítio ativo do alvo biológico em estudo. A principal finalidade desta energia é identificar a conformação mais estável para um ligante ao se ligar ao alvo biológico. A energia interna do ligante e da interação do complexo ligante-alvo biológico são obtidas através da soma das interações de Lennard-Jones, van der Waals e coulômbicas. Para se calcular estas interações, é utilizada uma grade em que se calcula previamente o potencial do alvo biológico em estudo em cada um dos pontos desta, e a Ancoragem Molecular do ligante, é realizada contra esta grade permitindo assim que o cálculo seja mais rápido e eficiente.

### 3.6. Modelo RVB

Para descrever sua teoria, Pauling (Figura. 10) utilizou argumentos empíricos e um simples tratamento estatístico (PAULING, 1984). Contudo, Pavão e colaboradores demonstraram que a ressonância não-sincronizada das ligações covalentes (RVB) também pode ser comprovada através de cálculos *ab initio* (PAVÃO, A.C; TAFT, C.A; GUIMARÃES, T.C.G; LEÃO, M.B.C; MOHALLEM, J.R; LESTER, 2001). Pavão e colaboradores sugerem uma combinação de métodos de Mecânica Quântica apropriados

para descrever a estrutura eletrônica de metais e compostos intermetálicos, o método do Orbital Molecular e o método Valence Bond (VB). Pauling dedicou uma atenção especial ao estudo das propriedades elétricas e térmicas dos metais, estudando com grande interesse e entusiasmo a natureza das forças interatômicas nestes materiais.

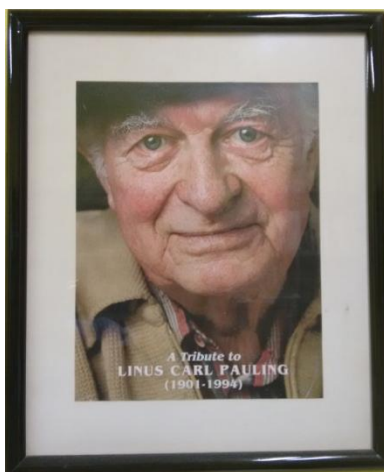


Figura 10. Linus Pauling (1901-1994)  
Extraída: Quadro da sala do prof. Pavão

Ao analisar a estrutura eletrônica dos metais e compostos intermetálicos, Pauling nota que da combinação linear, dos nove orbitais *s*, *p* e *d* da camada de valência dos metais de transição (ocupados por elétrons ligantes, elétrons ferromagnéticos desemparelhados ou por pares de elétrons não compartilhados), aproximadamente 0.72 de cada átomo permaneciam desocupados (PAULING, 1984). Ao prosseguir com suas pesquisas, dez anos mais tarde, em 1948, Pauling descobre que estes 0.72 orbitais desocupados eram os responsáveis pela RVB (PAULING, 1984). A RVB considera dois tipos de ressonância: a sincronizada, bastante conhecida, como no caso da ressonância do benzeno, uma ligação é transferida sincronizadamente com outra, e a não-sincronizada, no qual apenas uma ligação é transferida, resultando na transferência de elétron de um átomo para outro.

Segundo Pauling, a RVB é limitada pelo princípio da eletroneutralidade, que permite formar ligações somente em número de  $v-1$ ,  $v$  ou  $v+1$ , sendo  $v$  a valência metálica que obedece a formação de cargas do tipo  $M^+$ ,  $M^0$  e  $M^-$  para cada átomo (PAULING, 1984). Ao realizar cálculos estatísticos, Pauling relata a quantidade de

estruturas formadas pela ressonância sincronizada e não-sincronizada. Ao analisar todas as estruturas percebe que o número de estruturas desenvolvidas pela ressonância não sincronizada é maior em proporção do que as formadas através da ressonância não-sincronizada, fato que ele classificou como determinante para que o sistema apresente uma menor energia e conseqüentemente uma maior estabilidade.

Para Pauling, a ligação metálica é semelhante a uma ligação covalente comum, uma vez que parte dos elétrons de cada átomo de um metal irá interagir com os elétrons pertencentes aos átomos vizinhos, para então formar uma ligação covalente, sendo que as ligações provenientes da interação desses elétrons ressoam entre posições disponíveis (PAVÃO, A.C; TAFT, C.A; GUIMARÃES, T.C.G; LEÃO, M.B.C; MOHALLEM, J.R; LESTER, 2001). De acordo com Pauling, ao aplicar um campo elétrico num metal, os elétrons se movimentam para quebrar e formar ligações através de uma sucessão de deslocamentos de ligações simples, visto que a carga negativa segue em direção ao ânodo e a positiva em direção ao cátodo (Fig. 10). Portanto, tão somente desta forma é possível explicarmos a capacidade dos metais em conduzir corrente elétrica, por meio da separação de cargas nos metais (PAULING, 1984). Como a RVB explica a transferência de elétrons através do deslocamento, ou seja, a mudança de posição das ligações covalentes no material, as ligações covalentes “pivotam”, conforme descrito pela figura 11.

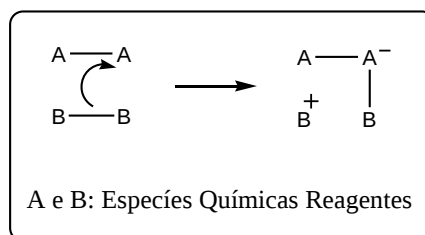


Figura 11. Transferência de elétron e formação da ligação covalente entre as espécies químicas reagentes.

Figura Adaptada do artigo: Eur. Phys. J. D., 6, 89–97, 1999.

Para que ocorra a transferência do elétron, é necessário que a espécie que vai receber o elétron tenha um orbital vazio para recebê-lo. Pauling designou este orbital vazio como sendo o *orbital metálico*. A função deste orbital é receber o elétron para que ocorra a formação da nova ligação química. No modelo teórico, desenvolvido por Pavão e Leão (Figuras. 12 e 13), o orbital metálico (LUMO) é identificado através do cálculo e

da análise dos FMO. Percebe-se, de imediato, que neste modelo de transferência de elétron, o descritor eletrônico  $\Delta E_{HL}$  é a principal medida da interação entre as espécies interagentes. Desta maneira, valores baixos para este descritor eletrônico indicam que a interação será mais efetiva.



Figura 12 Antonio Carlos Pavão

Extraída do site. [http://www.mcti.gov.br/noticia/-/asset\\_publisher/epbV0pr6eIS0/content/palestras-sobre-o-tema-luz-marcam-seminario-da-snct-em-brasilia](http://www.mcti.gov.br/noticia/-/asset_publisher/epbV0pr6eIS0/content/palestras-sobre-o-tema-luz-marcam-seminario-da-snct-em-brasilia)



Figura 13 Marcelo Brito Carneiro Leão, o primeiro à esquerda.  
Extraída do Facebook do Marcelo Leão.

## 4. Resultados e Discussões

### 4.1. Primeira Etapa

Iniciamos este capítulo descrevendo os resultados obtidos na avaliação estatística dos descritores eletrônicos de cetôniossemicarbazonas (Figura 14) com potencial para inibir o processo responsável pela formação do câncer de pele, a melanogênese. Em seguida discurremos sobre as moléculas propostas, derivadas dos ácidos kójico e benzoico, com potencial aplicação como inibidores da enzima tirosinase, principal responsável pelo processo de formação do câncer de pele do tipo melanoma.

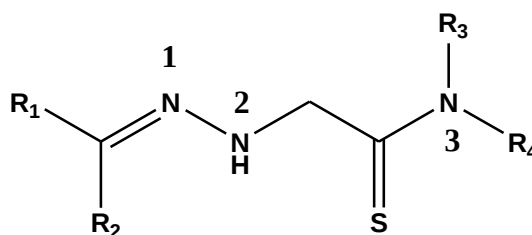


Figura 14. Arcabouço Estrutural das cetôniossemicarbazonas estudadas

Os grupos substituintes para cada molécula investigada no presente estudo estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Os derivados cetôniossemicarbazonas selecionados, os compostos J e K correspondem às novas estruturas propostas neste trabalho.

| Compostos | R1         | R2               | R3    | R4 |
|-----------|------------|------------------|-------|----|
| A         | metil      | fenil            | H     | H  |
| B         | metil      | p-metil-benzeno  | H     | H  |
| C         | metil      | p-metoxi-benzeno | H     | H  |
| D         | etil       | p-metil-benzeno  | H     | H  |
| E         | etil       | p-cloro-benzeno  | H     | H  |
| F         | etil       | p-bromo-benzeno  | H     | H  |
| G         | etil       | p-metoxi-benzeno | H     | H  |
| H         | Tert-butil | p-metil-benzeno  | H     | H  |
| I         | fenil      | fenil            | H     | H  |
| J         | etil       | p-metil-benzeno  | metil | H  |
| K         | etil       | p-metil-benzeno  | etil  | H  |

A otimização de todas as geometrias foi realizada com a DFT (Figura 15). As frequências vibracionais, também foram calculadas a fim de confirmar que estávamos

efetivamente trabalhando com as estruturas em sua conformação estrutural de mínima energia. Uma vez que não foi obtida nenhuma frequência imaginária, podemos dizer que estamos trabalhando com as geometrias em suas conformações de mínima energia.

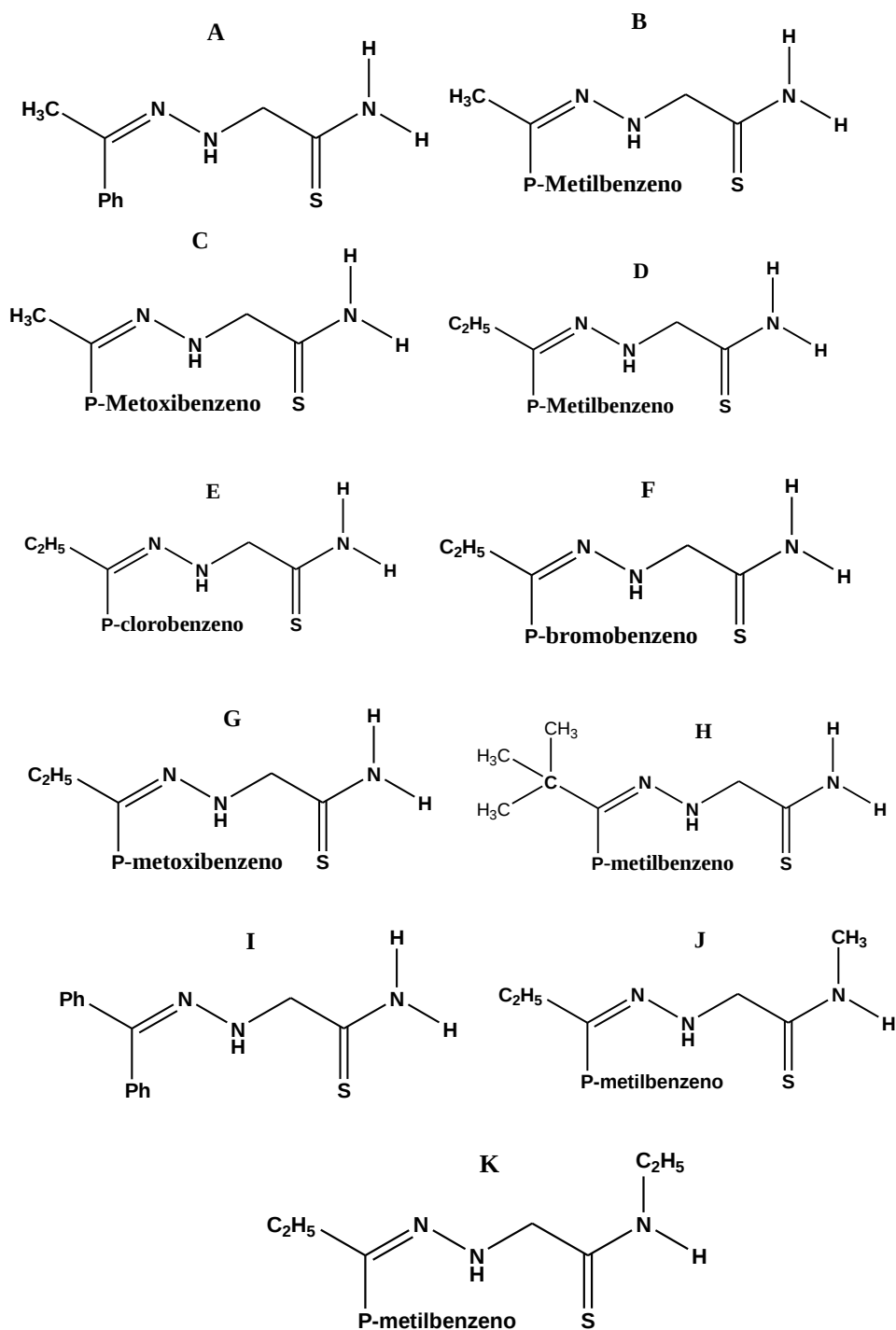
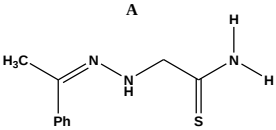
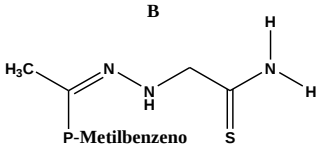
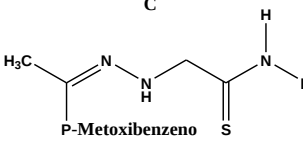
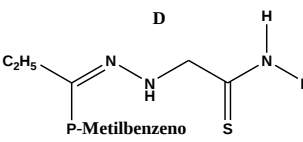
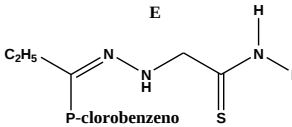
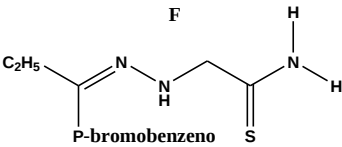
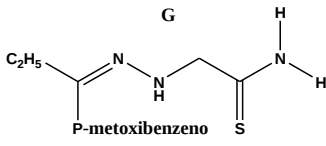
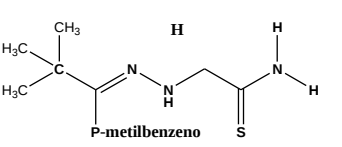
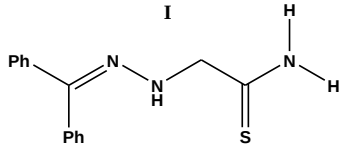
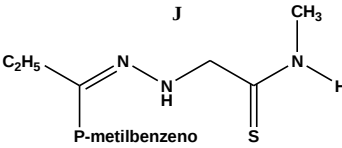
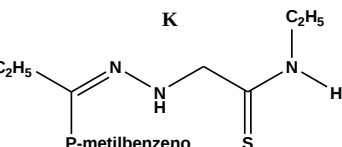


Figura 15. Estruturas das cetôniossemicarbazonas investigadas

A Tabela 2 mostra as propriedades eletrônicas,  $\Delta E_{HL}$ , EA,  $\mu$  e o LogP, calculadas para os derivados de cetona tiosemicarbazonas investigados. As energias dos FMO são de fundamental importância para a compreensão da reatividade de compostos químicos. A EA descreve a tendência da molécula para doar elétrons, de modo que quanto menor o seu valor, maior é a sua tendência para doar elétrons. O valor do  $\mu$  permite estimar a capacidade da molécula em atravessar a membrana celular. De maneira geral, podemos considerar que a membrana da célula eucariótica é apolar. Assim, quanto menor for o valor do  $\mu$ , maior será a facilidade da molécula em atravessar a membrana celular. O LogP, ou lipofilicidade, descreve a solubilidade da molécula em meios de diferentes polaridades, o que permite avaliar a mobilidade das espécies no meio extra- e intracelular.

Tabela 2: Propriedades eletrônicas das cetona tiosemicarbazonas investigadas nesta pesquisa.

| Compostos                                                                                    | $\Delta E_{HL}$ | $\mu$ | LogP | EA   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|------|------|
| <p>A</p>  | 4,09            | 6,01  | 1,79 | 0,38 |
| <p>B</p>  | 4,10            | 5,92  | 2,60 | 0,35 |
| <p>C</p>  | 3,98            | 7,15  | 2,35 | 0,63 |
| <p>D</p>  | 3,98            | 7,07  | 2,99 | 0,64 |
| <p>E</p>  | 4,16            | 7,12  | 1,65 | 0,25 |

|                                                                                                                                                                  |      |      |      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|
|  <p>F</p> <p><chem>CCc1ccc(cc1)C(=N)NCC(=S)N</chem></p> <p>P-bromobenzeno</p>   | 4,42 | 6,07 | 3,00 | 0,19 |
|  <p>G</p> <p><chem>CCc1ccc(cc1)C(=N)NCC(=S)N</chem></p> <p>P-metoxibenzeno</p>  | 4,00 | 6,61 | 2,97 | 0,34 |
|  <p>H</p> <p><chem>CCc1ccc(cc1)C(=N)NCC(=S)N</chem></p> <p>P-metilbenzene</p>   | 4,01 | 6,49 | 3,35 | 0,34 |
|  <p>I</p> <p><chem>CCc1ccc(cc1)C(=N)NCC(=S)N</chem></p> <p>P-metilbenzene</p>   | 4,16 | 6,22 | 4,83 | 0,71 |
|  <p>J</p> <p><chem>CCc1ccc(cc1)C(=N)NCC(=S)N</chem></p> <p>P-metilbenzene</p>  | 4,05 | 4,77 | 5,48 | 0,38 |
|  <p>K</p> <p><chem>CCc1ccc(cc1)C(=N)NCC(=S)N</chem></p> <p>P-metilbenzene</p> | 3,40 | 6,60 | 4,96 | 0,35 |

A lipofilicidade apresenta a tendência de solubilidade das substâncias apolares em uma fase oposta a uma fase aquosa, podendo ser representada pelo LogP (ARNOTT, J.A; KUMAR, R; PLANEY, 2013). O LogP está relacionado à absorção e distribuição da droga no corpo, uma propriedade extremamente importante na busca de novas substâncias terapêuticas. O comportamento lipofílico permite estimar se a droga vai ter a capacidade para atravessar as membranas biológicas e, em seguida, interagir com o local de ação (ARNOTT, J.A; KUMAR, R; PLANEY, 2013). Existem trabalhos na literatura que se referem à existência de um LogP ideal, uma vez que as drogas com elevada hidrofobicidade apresentam dificuldades em penetrar a membrana celular e os compostos com elevada hidrofobicidade tendem a permanecer no corpo (ARNOTT, J.A; KUMAR, R; PLANEY, 2013). Portanto, é importante que a droga apresente um

grau moderado de hidrofobicidade/hidrofilicidade, permitindo, assim, a solubilidade e absorção aceitáveis pelo organismo.

Lipinski, C. A. e colaboradores destacam um valor ideal de LogP, para o fármaco oferecer boa biodisponibilidade, e desta forma apresentar uma absorção intestinal aceitável. Destaca que para moléculas com massa molecular menor que 500, o valor ideal é maior que 5 (ARNOTT, J.A; KUMAR, R; PLANEY, 2013; KATZUNG, 2010; LIPINSKI, C.A; LOMBARDO, F; DOMINY, B.W; FEENEY, 2001; TESTA, B; CRIVORI, P; REIST, M; CARRUPT, 2000). Contudo, o LogP não é o único fator que interfere na biodisponibilidade dos fármacos, a classificação do fármaco (anti-inflamatório, antidepressivo ou antitumoral) a estabilidade, a polaridade, a massa molecular e outros fatores, são também responsáveis por diferenciar a lipofilicidade de cada tipo de fármaco no organismo. E por isso, cada tipo de fármaco irá apresentar faixas distintas de LogP, avaliadas como ideal (GHOSE, A.K; VISWANADHAN, V.N; WENDOLOSKI, 1999; VEBER, D.F; JOHNSON, S.R; CHENG, H-Y; SMITH, B.R; WARD, K.W; KOPPLE, 2002).

Ghose, A. K. e colaboradores destacam uma faixa de -0,4 – 5,6 a ser apreciada como ideal para valores de LogP (GHOSE, A.K; VISWANADHAN, V.N; WENDOLOSKI, 1999). Levando em consideração o valor de LogP, avaliado como ideal por Ghose, A. K. e colaboradores, observamos que os valores teóricos de LogP encontrados para os compostos avaliados neste estudo, apresentam solubilidade e permeabilidade aceitáveis, visto que apresentam valores de LogP no intervalo entre 1,65 - 5,48 (Tabela 2).

No modelo da RVB a interação entre as espécies químicas ocorre através de reações de transferência de elétrons, uma vez que as ressonâncias não-sincronizadas das ligações covalentes permitem que os elétrons sejam transferidos a partir de espécies eletrofílicas para espécies deficientes em elétrons (BEDOR, C.N.G; MORAIS, R.J.L; CAVALCANTI, L.S; FERREIRA, J.V; PAVÃO, 2010). Calculando as cargas atômicas e assumindo que a região de maior densidade eletrônica da molécula é a preferência para a formação da ligação covalente, verificou-se que os átomos de nitrogênio estão envolvidos no metabolismo do processo carcinogênico. Na verdade, sabe-se que a coordenação aos metais de transição ocorre através dos átomos de nitrogênio amino e o nitrogênio azometínico. Observamos que os elétrons deslocalizados no anel benzeno e nas ligações  $\pi$  conjugadas são muito importantes para aumentar a densidade eletrônica

nos átomos mais eletronegativos. Na tabela 3 apresentamos as cargas para os átomos de nitrogênio 1, 2 e 3 (indicados na figura 14). Nestes átomos estão os sítios de maior densidade eletrônica da molécula, sendo os centros atômicos mais prováveis de interação com o fármaco.

Tabela 3. Cargas atômicas de Mulliken (em unidades de carga elétrica) dos derivados de cetonaissosemicarbazonas.

| Compostos | $\Sigma q_{ring}$ | qN1   | qN2   | qN3   |
|-----------|-------------------|-------|-------|-------|
| A         | -0,51             | -0,16 | -0,29 | -0,43 |
| B         | -0,49             | -0,18 | -0,28 | -0,42 |
| C         | -0,43             | -0,17 | -0,28 | -0,42 |
| D         | -0,46             | -0,17 | -0,28 | -0,42 |
| E         | -0,29             | -0,18 | -0,28 | -0,43 |
| F         | -0,44             | -0,18 | -0,29 | -0,43 |
| G         | -0,33             | -0,17 | -0,30 | -0,40 |
| H         | -0,49             | -0,17 | -0,29 | -0,37 |
| I         | -0,48             | -0,18 | -0,29 | -0,43 |
| J         | -0,48             | -0,16 | -0,28 | -0,39 |
| K         | -0,49             | -0,17 | -0,30 | -0,40 |

Em um estudo de QSAR, devemos ter uma baixa correlação entre as variáveis independentes (parâmetros eletrônicos), no entanto, entre as variáveis independentes e a variável dependente (IC50), devemos ter uma correlação alta. A escolha mais ajustada dos descritores irá: reduzir a redundância da informação e permitir uma modelagem de maior qualidade, proporcionando resultados mais satisfatórios para uma análise estatística multivariada. A Tabela 4 mostra a matriz de correlação da variável dependente (concentração inibidora) em função das variáveis independentes (parâmetros eletrônicos). Através desta matriz é possível analisar qual variável tem maior correlação com a IC50.

Tabela 4. Matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos.

| Descritores     | qN1   | qN2         | qN3   | $\Sigma$ qring | $\Delta E_{HL}$ | EA           | $\mu$ | LogP         | IC50  |
|-----------------|-------|-------------|-------|----------------|-----------------|--------------|-------|--------------|-------|
| qN1             | 1,00  | -0,39       | 0,21  | -0,38          | -0,36           | -0,02        | -0,31 | -0,28        | -0,30 |
| qN2             | -0,39 | 1,00        | -0,46 | -0,13          | -0,03           | 0,12         | 0,33  | -0,40        | 0,47  |
| qN3             | 0,201 | -0,46       | 1,00  | 0,06           | -0,40           | -0,21        | 0,05  | 0,20         | -0,29 |
| $\Sigma$ qRing  | -0,38 | -0,13       | 0,06  | 1,00           | 0,01            | -0,34        | 0,58  | -0,33        | 0,49  |
| $\Delta E_{HL}$ | -0,36 | -0,03       | -0,40 | 0,01           | 1,00            | -0,49        | -0,48 | 0,10         | 0,44  |
| EA              | -0,02 | 0,12        | -0,22 | -0,34          | -0,49           | 1,00         | 0,31  | 0,48         | -0,66 |
| $\mu$           | -0,31 | 0,33        | 0,05  | 0,58           | -0,48           | 0,31         | 1,00  | -0,25        | 0,22  |
| LogP            | -0,28 | -0,40       | 0,20  | -0,33          | 0,10            | 0,48         | -0,25 | 1,00         | -0,74 |
| IC50            | -0,30 | <b>0,46</b> | -0,29 | <b>0,49</b>    | <b>0,44</b>     | <b>-0,66</b> | 0,22  | <b>-0,74</b> | 1,00  |

qN1,qN2 e qN3 cargas atômicas dos átomos de nitrogênios (N),  $\Sigma$ qRing somatório das cargas do anel aromático, ( $\Delta E_{HL}$ ) gap de energia, afinidade eletrônica (EA), ( $\mu$ ) momento de dipolo, (LogP) logaritmo do coeficiente de partição, (IC) concentração inibitória (IC50).

Os valores em destaque na Tabela 4 correspondem aos parâmetros com as maiores correlações com a IC50, neste caso, com 95% de confiança. Entre estes parâmetros, o coeficiente de partição LogP e afinidade eletrônica vêm em primeiro lugar, seguidos pela carga atômica do N2, a soma das cargas do anel ( $\Sigma$ qring) e o gap de energia. Analisando os valores de R, observou-se que alguns dos parâmetros são razoavelmente correlacionados, por exemplo, a afinidade eletrônica e o LogP com um coeficiente de correlação de 0.484, indicando que eles são variáveis linearmente dependentes e, por conseguinte, não podem ser usados na mesma equação QSAR. Por outro lado, as variáveis EA e carga atômica do N2 têm correlação significativa com a IC50, apresentando baixa correlação entre si, podendo assim ser empregadas para descrever uma boa equação de QSAR. Com o ajuste linear dos dados, encontramos uma equação de regressão satisfatória usando estes dois parâmetros, como mostrado na equação 19.

$$IC50 = Y = 79,13(\pm 31,36)qN2 - 3,83(\pm 1,13)EA + 26,68(\pm 9,02) \quad (19)$$

$$(n = 9; R^2 = 0.73; F(2,6) = 8,04; s = 0,59; p = 0,02)$$

Os valores entre parênteses correspondem aos desvios padrão dos coeficientes da equação. Ao analisar os  $n = 9$  compostos, verificou-se que a equação 1 satisfaz o teste de Fischer ( $F > 3,46$ ), tem um baixo desvio padrão  $s$  e apresenta um bom nível geral de confiança ( $p < 0,05$ ). Levando-se em conta o valor relativamente elevado para  $R^2$  (o que indica que qN2 e EA são responsáveis por 73% da propriedade investigada), podemos usar a equação A com um nível de confiança de 95%. A partir da equação 19 valores de IC50 foram previstos e plotados contra seus correspondentes valores experimentais, cujo resultado é apresentando na figura 16.

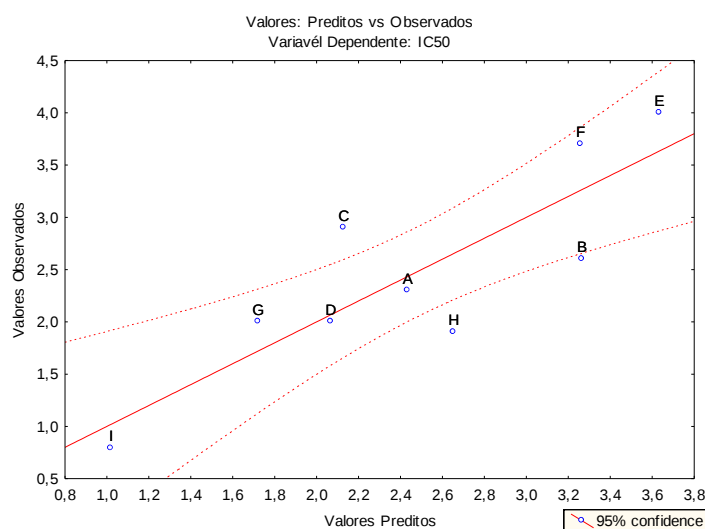


Figura 16. Distribuição dos valores previstos x versus os experimentais de IC50 das cetonatiossemicarbazonas.

Pode-se observar na figura 15, que temos os maiores desvios de comportamento verificados para os derivados I, E e F. Presumimos que estes desvios estejam baseados nos valores das EA. As moléculas E e F apresentam os menores valores, por isto estão próximas entre elas, já a I tem o maior valor de EA dentre todas as moléculas e por isso esta situada mais afastada de todas as moléculas.

Na Fig.16 vemos que os resíduos estão dispersos de forma aleatória e não tem qualquer evidência de anormalidade, o que assegura que o modelo apresenta um bom comportamento linear.

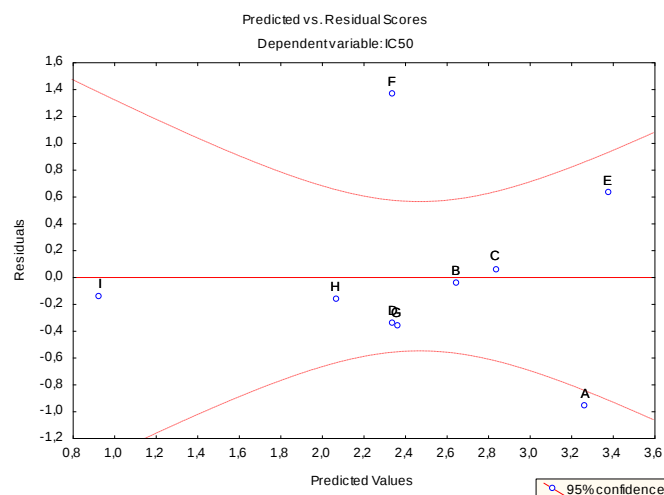


Figura 17. Dispersão dos Resíduos das cetonatissemicarbazonas.

Os valores de IC50 calculados utilizando a equação 19 são apresentados na Tabela 5. Como se pode ver, em geral existe uma correlação aceitável entre os valores experimentais e previstos.

Tabela 5: Experimental e previsto IC50 ( $\mu\text{M}$ )

| Compostos | Experimental | Calculado | Residual |
|-----------|--------------|-----------|----------|
| A         | 2,30         | 2,43      | -0,97    |
| B         | 2,60         | 3,27      | -0,05    |
| C         | 2,90         | 2,13      | 0,06     |
| D         | 2,00         | 2,07      | -0,35    |
| E         | 4,00         | 3,63      | 0,62     |
| F         | 3,70         | 3,26      | 1,36     |
| G         | 2,00         | 1,72      | -0,36    |
| H         | 1,90         | 2,65      | -0,17    |
| I         | 0,79         | 1,02      | -0,14    |
| J         | -            | 1,52      |          |
| K         | -            | 0,73      |          |

De acordo com a literatura, a fenil-tioureia é conhecida com um bom inibidor para melanogênese, e tem uma IC50 de 1,8  $\mu\text{M}$  (LEE, K-C; THANIGAIMALAI, P; SHARMA, V.K; KIM, M-S; ROH, E; HWANG, B-Y; KIM, Y; JUNG, 2010). As moléculas sintetizadas e testadas por Jung e colaboradores, sendo avaliadas neste

estudo, têm valores de IC<sub>50</sub> na faixa de 2,9 a 0,79  $\mu$ M, valores próximos da IC<sub>50</sub> da fenil-tioureia. As duas moléculas que propusemos neste trabalho, J e K, apresentam IC<sub>50</sub> de 1.52  $\mu$ M e 0.73  $\mu$ M, respectivamente, sendo estes valores mais baixos que o da molécula fenil-tioureia. Portanto, nós supomos que estas moléculas são promissoras candidatas como possíveis agentes inibidores da melanogênese.

## 4.2. Segunda Etapa

Nesta seção apresentaremos os resultados obtidos para as moléculas de referência, derivadas dos ácidos kójico e benzoico(RHO, H.S; LEE, C.S; AHN, S.M; HONG, Y.D; SHIN, S.S; PARK; PARK, 2011), e das moléculas propostas como possíveis novos inibidores da enzima tirosinase. Começaremos apresentando as estruturas otimizadas das moléculas de referência, para em seguida discutirmos sobre os valores das propriedades eletrônicas e físico-químicas calculadas para estes sistemas. Prosseguiremos apresentando os modelos matemáticos obtidos a partir das QSARs das moléculas de referência, que tiveram por finalidade obter a equação matemática capaz de prever o valor experimental da atividade biológica das moléculas de referência, e das propostas. Avançaremos expondo as estruturas moleculares, e os valores das propriedades eletrônicas e físico-químicas calculadas para cada conjunto de moléculas propostas, como prováveis inibidoras da enzima tirosinase, bem como também a equação matemática aplicada a estes sistemas, obtida por meio da QSAR das moléculas de referência, no intuito de obter o valor teórico da atividade biológica em estudo.

Na figura 18 apresentamos as estruturas moleculares das moléculas de referência, utilizadas como padrão para investigar a atividade biológica das moléculas propostas neste trabalho. A série das moléculas de referência é formada por 12 moléculas, sendo estas descritas pela seguinte nomenclatura CR<sub>n</sub>, no qual *n* corresponde a numeração 1 à 12(RHO, H.S; LEE, C.S; AHN, S.M; HONG, Y.D; SHIN, S.S; PARK; PARK, 2011).

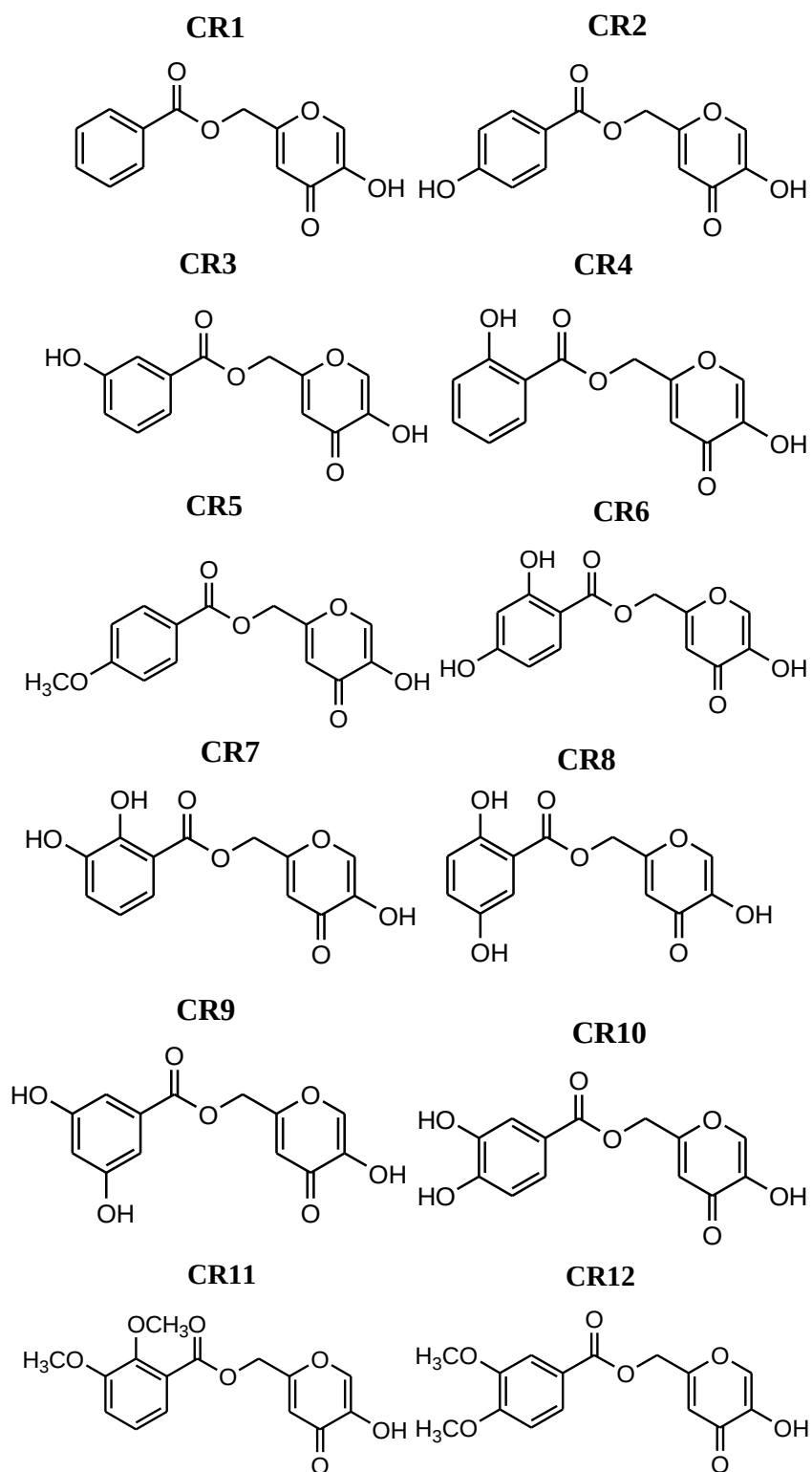


Figura 18. Estruturas otimizadas das moléculas de referência.

A validação interna de um grupo de moléculas tem como objetivo encontrar a equação que seja capaz de relacionar os descritores eletrônicos, estruturais e/ou físico-químicos com a atividade biológica de uma série de moléculas análogas. Após realizar a validação interna das QSARs para as moléculas de referência, a próxima etapa consistiu em escolher o melhor modelo obtido, sendo que para isto foi realizada uma avaliação dos valores obtidos para os seguintes parâmetros estatísticos de validação, coeficiente de correlação ( $R^2$ ), desvio-padrão (s), teste de Fischer (F) e do nível geral de confiabilidade do modelo (p-valor). Um bom modelo estatístico da QSAR deve apresentar o maior valor possível para o teste de Fischer F, dentro do valor mínimo aceitável encontrado em tabelas de referência, o desvio-padrão (s) e o nível geral de confiabilidade do modelo (p-valor) o mais baixo possível, e quanto ao coeficiente de correlação ( $R^2$ ), quanto mais próximo da unidade for o seu valor, mais significativa é a regressão. Já com relação aos gráficos, no dos resíduos, todas as amostras deverão estar distribuídas de forma aleatória, certificando que não existe nenhuma evidência de anormalidade. Já no gráfico da relação entre os valores teóricos x experimentais, para ser considerado um bom modelo os “pontos” deverão se apresentar o mais próximo possível de uma reta.

Utilizando as moléculas de referência foram realizadas dez RMLs, e obtidos dez modelos de QSAR. A obtenção de uma quantidade apreciável de modelos de QSAR é adequada para melhor avaliar e escolher o modelo que ira prever a IC50 dos compostos propostos. Para indicar o modelo preditivo mais acertado utilizamos o método de validação cruzada tipo *bootstrap*. Neste método de validação os compostos são divididos em dois grupos, denominados como grupo de treinamento e de teste, também conhecido como o conjunto de validação externa no qual é formado por aproximadamente 30% dos compostos em estudo.

Após descobrir o modelo que melhor previu a atividade biológica das moléculas de referência, a equação alcançada foi empregada para prever a IC50 das moléculas propostas neste trabalho. Em cada um dos modelos de QSAR obtidos destacamos os descritores eletrônicos que mais influenciaram para prever a IC50 dos compostos de referência, e depois disto partimos para escolher o modelo com a equação mais adequada para prever o valor da IC50 das moléculas propostas. A seguir apresentamos os resultados obtidos das QSARs, tratamento estatístico realizado com as moléculas de referência, base para descobrirmos a equação capaz de prever os valores da IC50 das

moléculas propostas. O estudo quimiométrico das moléculas de referência teve por fim obter a equação em função das variáveis eletrônicas e físico-químicas calculadas de melhor capacidade preditiva.

Os gráficos e tabelas referentes aos cálculos estatísticos descritos a seguir estão em apêndice. Na QSAR1 observamos que a EA e o  $\mu$  são os que possuem uma das maiores correlações com a atividade biológica, e uma das menores correlações entre eles. Com isso, podemos assumir que estes descritores podem ser utilizados para obter a equação responsável por prever o valor teórico da propriedade experimental em estudo.

Avaliando o modelo obtido através da QSAR2 observamos que EA apresenta uma das maiores correlações com a propriedade experimental, contudo ao ser realizado os cálculos estatísticos, de Regressão linear múltipla, com este descritor, os valores dos parâmetros estatísticos de validação não foram aprovados, e por este motivo a EA não pode ser aplicada para descrever a atividade experimental em estudo. Contudo, outros descritores se mostram satisfatórios para representar a atividade biológica em estudo.

Considerando a matriz da correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos obtidos na QSAR2 para construir sua equação, notamos que entre os descritores o  $\Delta E_{HL}$  e o VM existem uma correlação bastante baixa (0.13), e que a correlação destes com a atividade experimental é alta. Confirmando desta forma a inexistência de ambiguidade de valores entre estes descritores e a obtenção de um modelo confiável.

Analisando a matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos da QSAR3 notamos que o LogS e o VM exibem uma das maiores correlações com a atividade biológica, e uma das menores correlações entre eles. Com isso, podemos assumir que o LogS e o VM podem ser utilizados para obter uma equação sem ambiguidade de valores.

Na matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos da QSAR4, o LogS e o VM são os descritores que possuem uma das maiores correlações com a atividade biológica, e uma das menores correlações entre eles. Com isso, o LogS e o VM podem ser utilizados para obter a equação a ser utilizada para prever o valor teórico da propriedade experimental em estudo.

Observando a matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos da QSAR 5, o  $\Delta E_{HL}$  e o VM são os descritores que apresentam uma das maiores correlações com a atividade biológica, e uma das menores correlações entre

eles. Com isso, o  $\Delta E_{HL}$  e o VM podem ser utilizados para obter a equação a ser utilizada para prever o valor teórico da propriedade experimental em estudo.

Analisando a matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos da QSAR6, notamos que o  $\Delta E_{HL}$  e o VM são os que possuem uma das maiores correlações com a atividade biológica, e uma das menores correlações entre eles. Com isso podemos usar o  $\Delta E_{HL}$  e o VM para obter a equação a ser utilizada para prever o valor teórico da propriedade experimental em estudo.

Na matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos da QSAR7, o  $\Delta E_{HL}$  e a  $\Delta G$  são os descritores que possuem uma das maiores correlações com a atividade biológica, e uma das menores correlações entre eles. Com isso, assumimos que o  $\Delta E_{HL}$  e a  $\Delta G$  podem ser utilizados para obter a equação a ser utilizada para prever o valor teórico da propriedade experimental em estudo.

Na matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos da QSAR8, o LogS e o VM são os descritores que possuem uma das maiores correlações com a atividade biológica, e uma das menores correlações entre eles. Desta forma, assumimos que o LogS e o VM podem ser utilizados para obter a equação a ser aplicada para prever o valor teórico da propriedade experimental em estudo.

Na matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos da QSAR9, a  $\eta$  e o VM são os descritores que possuem uma das maiores correlações com a atividade biológica, e uma das menores correlações entre eles. Assim, verificamos que a  $\eta$  e o VM podem ser utilizados para obter a equação a ser aplicada para prever o valor teórico da propriedade experimental em estudo.

Na matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos da QSAR 10, a EA e o  $\mu$  são os descritores que possuem uma das maiores correlações com a atividade biológica, e uma das menores correlações entre eles. Desta forma, podemos admitir que a EA e o  $\mu$  podem ser utilizados para obter a equação a ser aplicada para prever o valor teórico da propriedade experimental em estudo.

De acordo com a estatística, os principais requisitos para que um modelo de RML seja válido, é obter um coeficiente de correlação ( $R^2$ ) próximo de um (1), teste de Fischer (F) maior que o tabelado, um desvio-padrão (s) e um nível geral de

confiabilidade do modelo (p-valor) mais próximo de zero. Para as RMLs realizadas nesta pesquisa, o valor tabelado do teste de Fisher  $F(2,7)$ , é de 4,737.

Analisando todos os modelos das QSARs obtidos através dos cálculos de RMLs, representados na tabela 6, notamos que os valores calculados para  $F(2,7)$  foram superiores ao tabelado, os do  $R^2$  ficaram próximos de uma unidade, o desvio-padrão (s) e o nível geral de confiabilidade do modelo (p-valor) ficaram próximos de zero. Com estes resultados, e mais a boa estimativa dos valores previstos, concluímos que os modelos obtidos são todos aceitáveis.

Tabela 6. Índices estatísticos das 10 QSARs realizadas neste trabalho.

| Análises | n  | $R^2$ | F     | s    | p     | DxA                          |
|----------|----|-------|-------|------|-------|------------------------------|
| QSAR1    | 10 | 0,87  | 22,81 | 0,31 | 0,001 | EA e $\mu$                   |
| QSAR2    | 10 | 0,71  | 8,41  | 0,73 | 0,01  | $\Delta E_{HL}$ e VM         |
| QSAR3    | 10 | 0,72  | 9,12  | 0,68 | 0,01  | LogS e VM                    |
| QSAR4    | 10 | 0,78  | 12,14 | 0,61 | 0,005 | LogS e VM                    |
| QSAR5    | 10 | 0,88  | 26,92 | 0,42 | 0,001 | $\Delta E_{HL}$ e VM         |
| QSAR6    | 10 | 0,74  | 10,12 | 0,69 | 0,009 | $\Delta E_{HL}$ e VM         |
| QSAR7    | 10 | 0,81  | 15,14 | 0,34 | 0,003 | $\Delta E_{HL}$ e $\Delta G$ |
| QSAR8    | 10 | 0,81  | 15,24 | 0,59 | 0,003 | LogS e VM                    |
| QSAR9    | 10 | 0,79  | 12,83 | 0,54 | 0,005 | $\eta$ e VM                  |
| QSAR10   | 10 | 0,85  | 19,75 | 0,34 | 0,001 | EA e $\mu$                   |

DxA: Descritores que apresentaram maior correlação com a atividade biológica

Analisando os dez modelos de QSARs obtidos pelas RMLs da tabela 6, notamos que todos exibem valores de intervalo de confiança superior a 99% ( $p < 0,01$ ), coeficiente de correlação ( $R^2$ ) entre (0,71 - 0,88), teste F de Fisher entre (22,81 - 8,41), desvio-padrão (s) entre (0,31 - 0,73) e o nível geral de confiabilidade do modelo (p-valor) entre (0,01 - 0,009). Analisando de forma criteriosa todos os modelos obtidos, aquele teve a melhor capacidade preditiva foi o modelo da QSAR5, e, portanto o escolhido para ser aplicado para prever o valor da IC50 dos compostos propostos nesta pesquisa.

A partir das matrizes de correlação alcançadas pelos cálculos de RMLs foram obtidas as equações referentes a cada modelo de QSAR. As equações das RMLs (1-10) estão expostas em anexo, com exceção da QSAR5 que é apresentada junto a sua matriz

de correlação na tabela 6. Da matriz de correlação são obtidos os coeficientes de correlação entre os descritores calculados e a atividade biológica, e escolhidos aqueles de maior correlação com a IC50. Logo abaixo, expomos a matriz de correlação (tabela 8) e a equação da QSAR5, modelo estatístico escolhido para prever o valor da IC50 das moléculas propostas.

**QSAR5 – RML5 Modelo 5:** Removidos os compostos CR5 e CR9.

$$Y (\text{IC}_{50}) = 20,8224(\pm 2,7363) + 1,6602\Delta E_{\text{HL}}(\pm 0,5182) - 0,0515\text{VM}(\pm 0,0084) \quad 5$$

(n =10; R<sup>2</sup> =0,88; F(2,7) =26,92; s = 0,42; p =0,001)

Tabela 8. Matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos.

|                        | $\Delta E_{\text{HL}}$ | $\mu$ | LogP  | LogS  | EA    | IP    | $\eta$ | S     | $\chi$ | $\pi$ | $\Delta G$ | VM    | IC <sub>50</sub> |
|------------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|------------|-------|------------------|
| $\Delta E_{\text{HL}}$ | 1,00                   | -0,16 | 0,08  | 0,02  | -0,43 | 0,67  | 1,00   | -1,00 | 0,34   | 0,08  | 0,23       | 0,12  | -0,51            |
| $\mu$                  | -0,16                  | 1,00  | -0,52 | 0,79  | 0,22  | 0,11  | -0,16  | 0,19  | 0,16   | -0,52 | 0,24       | -0,63 | 0,64             |
| LogP                   | 0,08                   | -0,52 | 1,00  | -0,60 | 0,40  | 0,24  | 0,08   | -0,09 | 0,40   | 1,00  | 0,41       | 0,16  | -0,25            |
| LogS                   | 0,02                   | 0,79  | -0,60 | 1,00  | 0,08  | 0,31  | 0,02   | 0,00  | 0,24   | -0,60 | 0,11       | -0,51 | 0,57             |
| EA                     | -0,43                  | 0,22  | 0,40  | 0,08  | 1,00  | 0,26  | -0,43  | 0,43  | 0,67   | 0,40  | 0,25       | -0,36 | 0,55             |
| IP                     | 0,67                   | 0,11  | 0,24  | 0,31  | 0,26  | 1,00  | 0,67   | -0,67 | 0,88   | 0,24  | 0,50       | -0,26 | -0,04            |
| $\eta$                 | 1,00                   | -0,16 | 0,08  | 0,02  | -0,43 | 0,67  | 1,00   | -1,00 | 0,34   | 0,08  | 0,23       | 0,12  | -0,51            |
| S                      | -1,00                  | 0,19  | -0,09 | 0,00  | 0,43  | -0,67 | -1,00  | 1,00  | -0,34  | -0,09 | -0,24      | -0,12 | 0,51             |
| $\chi$                 | 0,34                   | 0,16  | 0,40  | 0,24  | 0,67  | 0,88  | 0,34   | -0,34 | 1,00   | 0,40  | 0,49       | -0,34 | 0,20             |
| $\pi$                  | 0,08                   | -0,52 | 1,00  | -0,60 | 0,40  | 0,24  | 0,08   | -0,09 | 0,40   | 1,00  | 0,41       | 0,16  | -0,25            |
| $\Delta G$             | 0,23                   | 0,24  | 0,41  | 0,11  | 0,25  | 0,50  | 0,23   | -0,24 | 0,49   | 0,41  | 1,00       | -0,42 | 0,17             |
| VM                     | 0,12                   | -0,63 | 0,16  | -0,51 | -0,36 | -0,26 | 0,12   | -0,12 | -0,34  | 0,16  | -0,42      | 1,00  | -0,85            |
| IC <sub>50</sub>       | -0,51                  | 0,64  | -0,25 | 0,57  | 0,55  | -0,04 | -0,51  | 0,51  | 0,20   | -0,25 | 0,17       | -0,85 | 1,00             |

A partir das equações dos modelos de QSARs (1-10, Tabela 6) os valores de IC50 foram previstos e plotados contra seus correspondentes valores experimentais, cujos resultados estão apresentados por meio de suas distribuições e dispersões nas figuras em anexos para os modelos de 1 a 10, com exceção do modelo 5 que é apresentado logo abaixo.

Analisando as figuras das RMLs de cada QSAR notamos que os valores previstos versus os valores experimentais da atividade biológica, a IC50, apresentam um bom comportamento linear, próximo de uma reta, o que nos confirma que os modelos obtidos foram satisfatórios. Na figura 19 expomos a distribuição dos valores previstos versus os valores experimentais da atividade biológica do modelo da QSAR5, as figuras dos demais modelos estão em anexo.

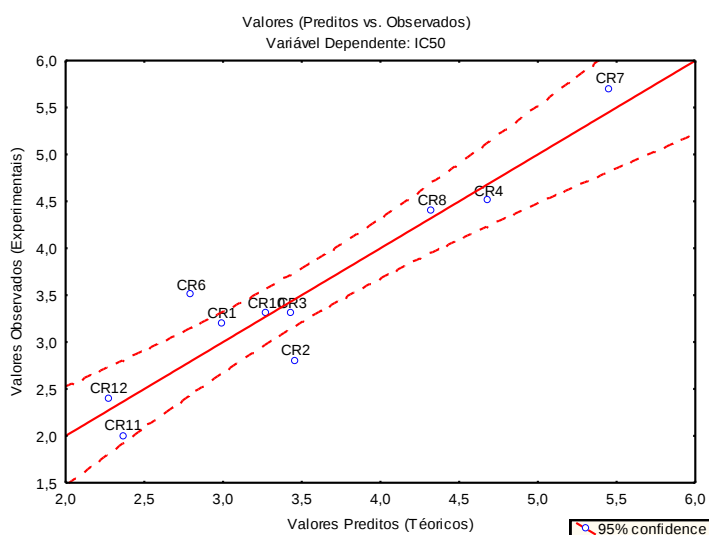


Figura 19. Distribuição da função da RLM modelo QSAR5.

Observando as figuras das dispersões normal dos resíduos estão em torno de zero, ou seja, os resíduos estão aleatoriamente dispersos, e por isso não existe nenhuma evidência de anormalidade, nos garantindo que os modelos obtidos apresentam um bom comportamento

linear. A seguir na figura 20 apresentamos a dispersão dos resíduos obtidos para o modelo de QSAR5, para os demais modelos de QSAR as figuras estão dispostas em anexo.

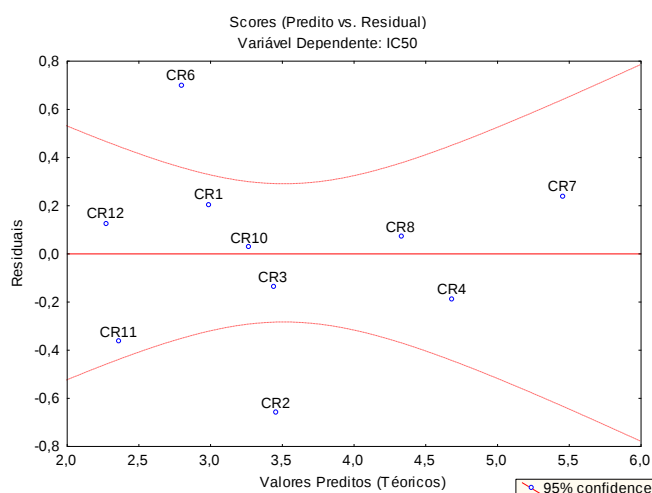


Figura 20. Dispersão dos Resíduos/QSAR5.

Na tabela 7 são mostrados os valores experimentais e previstos da IC50 das moléculas de referência em função do modelo da QSAR5.

Os valores em preto correspondem aos compostos do grupo de treinamento, e os de vermelho aos compostos do grupo teste, com o grupo de treinamento realizamos uma validação interna, e com o de teste uma validação externa. Observando as tabelas notamos que os valores dos resíduos obtidos pela diferença entre os valores teóricos e experimentais da atividade biológica, descreveram de maneira satisfatória a atividade biológica em estudo, visto que os valores obtidos para os resíduos foram baixos. As tabelas obtidas para os demais modelos estão dispostas em anexo.

Tabela 7. Valores de IC50 ( $\mu\text{M}$ ) experimentais e calculados com a QSAR5.

| Compostos  | Experimental | Calculado   | Residual    |
|------------|--------------|-------------|-------------|
| CR1        | 3,20         | 3,00        | 0,20        |
| CR2        | 2,80         | 3,46        | -0,66       |
| CR3        | 3,30         | 3,44        | -0,14       |
| CR4        | 4,50         | 4,69        | -0,19       |
| CR6        | 3,50         | 2,80        | 0,70        |
| CR7        | 5,70         | 5,46        | 0,24        |
| CR8        | 4,40         | 4,33        | 0,07        |
| CR10       | 3,30         | 3,28        | 0,02        |
| CR11       | 2,00         | 2,37        | -0,37       |
| CR12       | 2,40         | 2,28        | 0,12        |
| <b>CR5</b> | <b>2,00</b>  | <b>1,92</b> | <b>0,08</b> |
| <b>CR9</b> | <b>3,60</b>  | <b>1,51</b> | <b>2,09</b> |

Nas figuras 21 e 22 podem ser observadas as estruturas moleculares das moléculas derivadas do grupo de referência, com a inserção do grupo químico 1,2,4-oxadiazol, para realização da avaliação teórica, com relação a uma provável capacidade para inibir a enzima tirosinase.

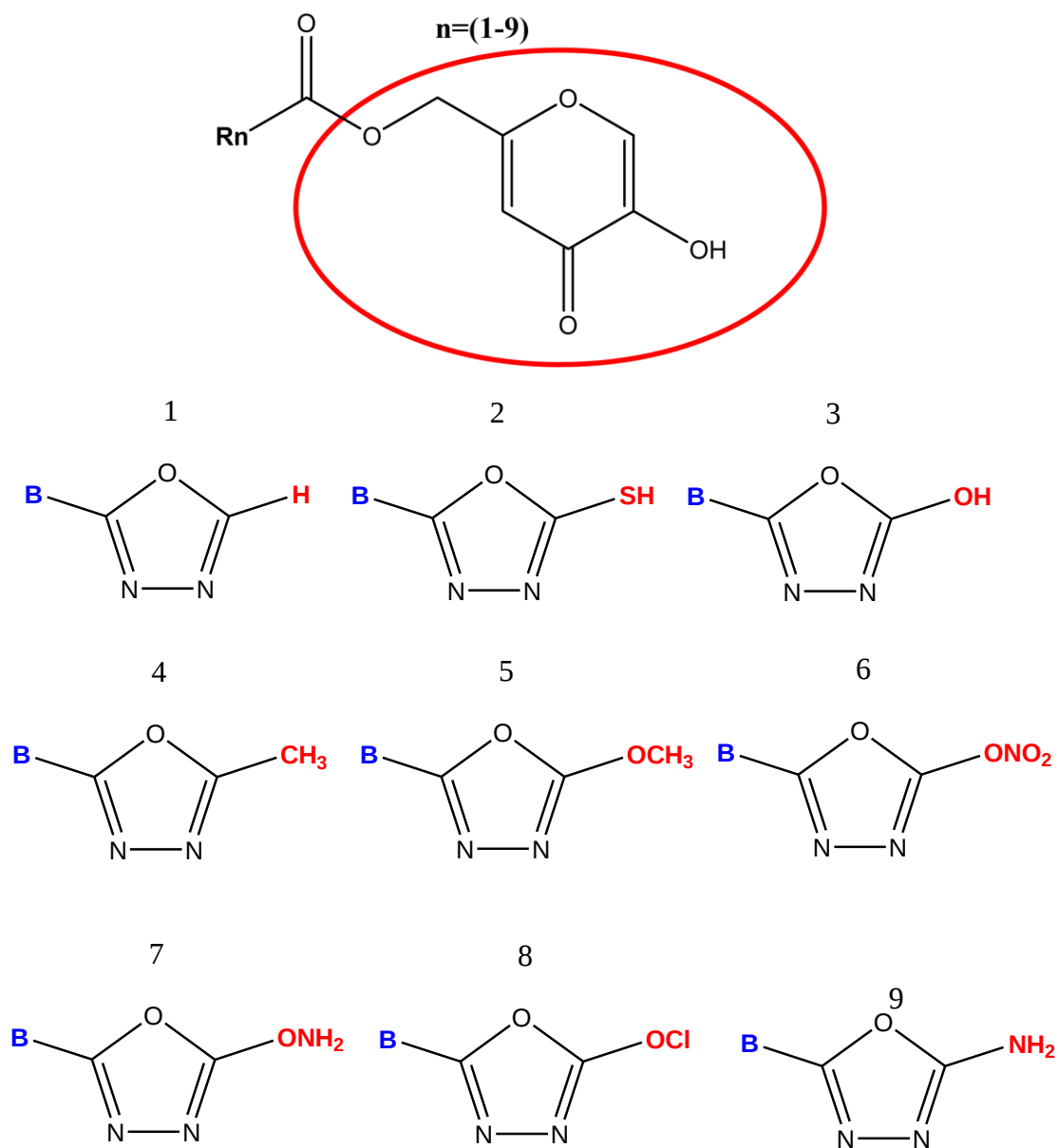


Figure 21. Estruturas Moleculares das moléculas ligadas ao 1,3,4-oxadiazol.

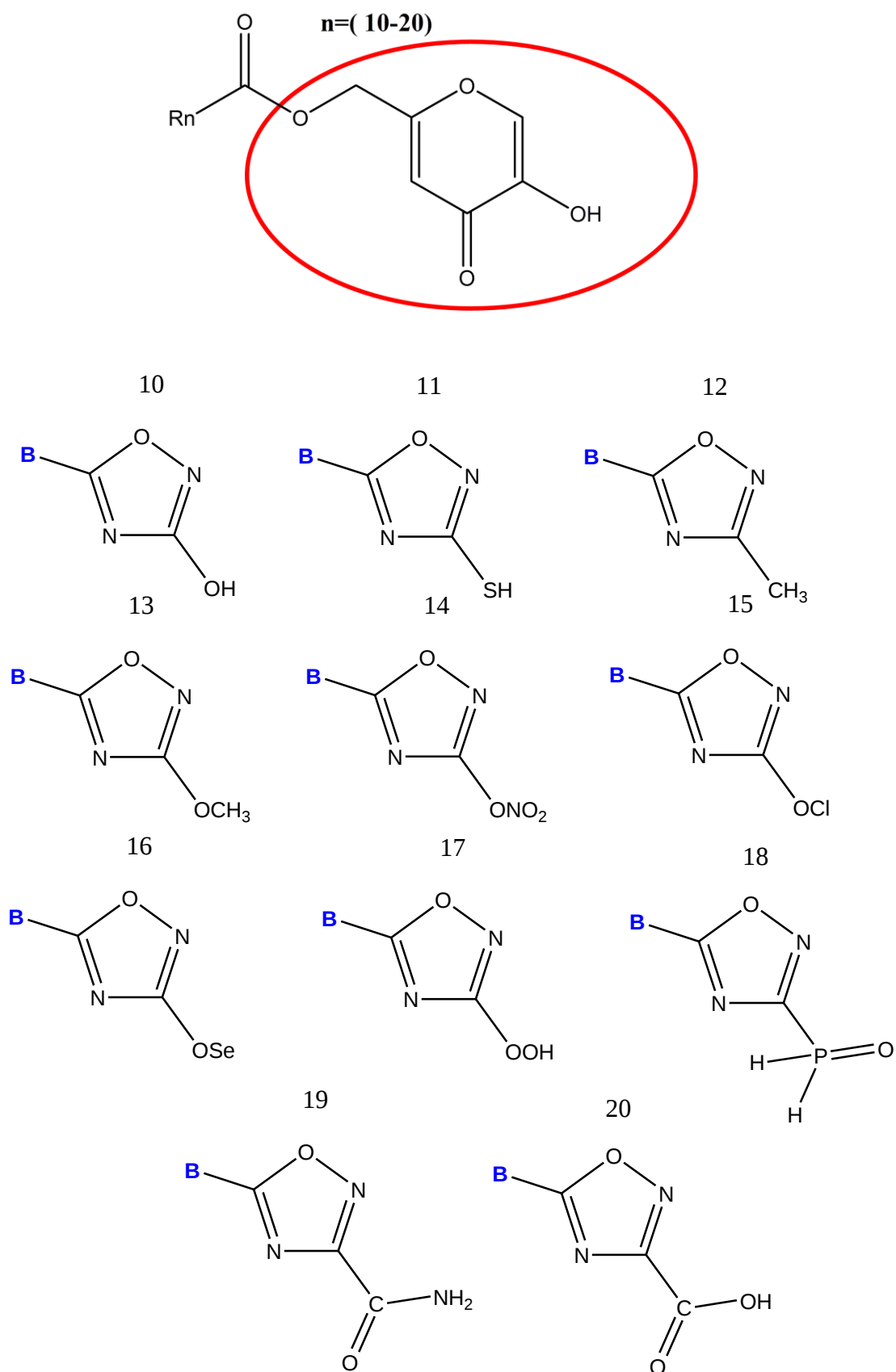


Figure 22. Estruturas Moleculares das moléculas ligadas ao 1,2,4-oxadiazol.

Na figura 23 podem ser observadas as estruturas geométricas otimizadas das moléculas derivadas do grupo de referência, denominadas como tiol éster(TÉSTERCRn), para realização da avaliação teórica, com relação a uma provável capacidade para inibir a enzima tirosinase.

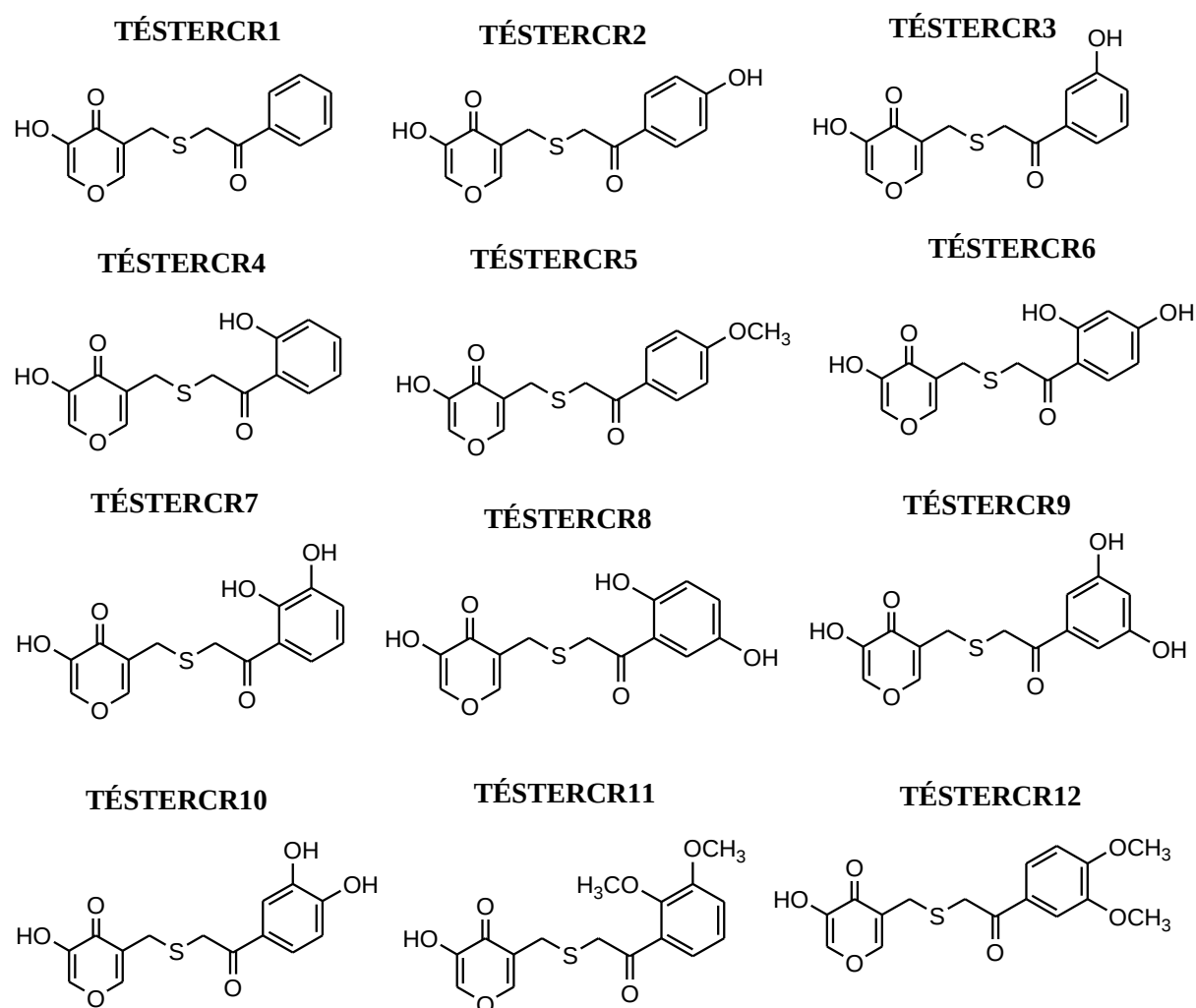


Figura 23. Estruturas otimizadas da série tiol éster.

Na figura 24 podem ser observadas as estruturas geométricas otimizadas das moléculas derivadas do grupo de referência, denominadas como tiol carbonila(TiolCarbCRn), que serão utilizadas para a avaliação da capacidade de inibição da enzima tirosinase.

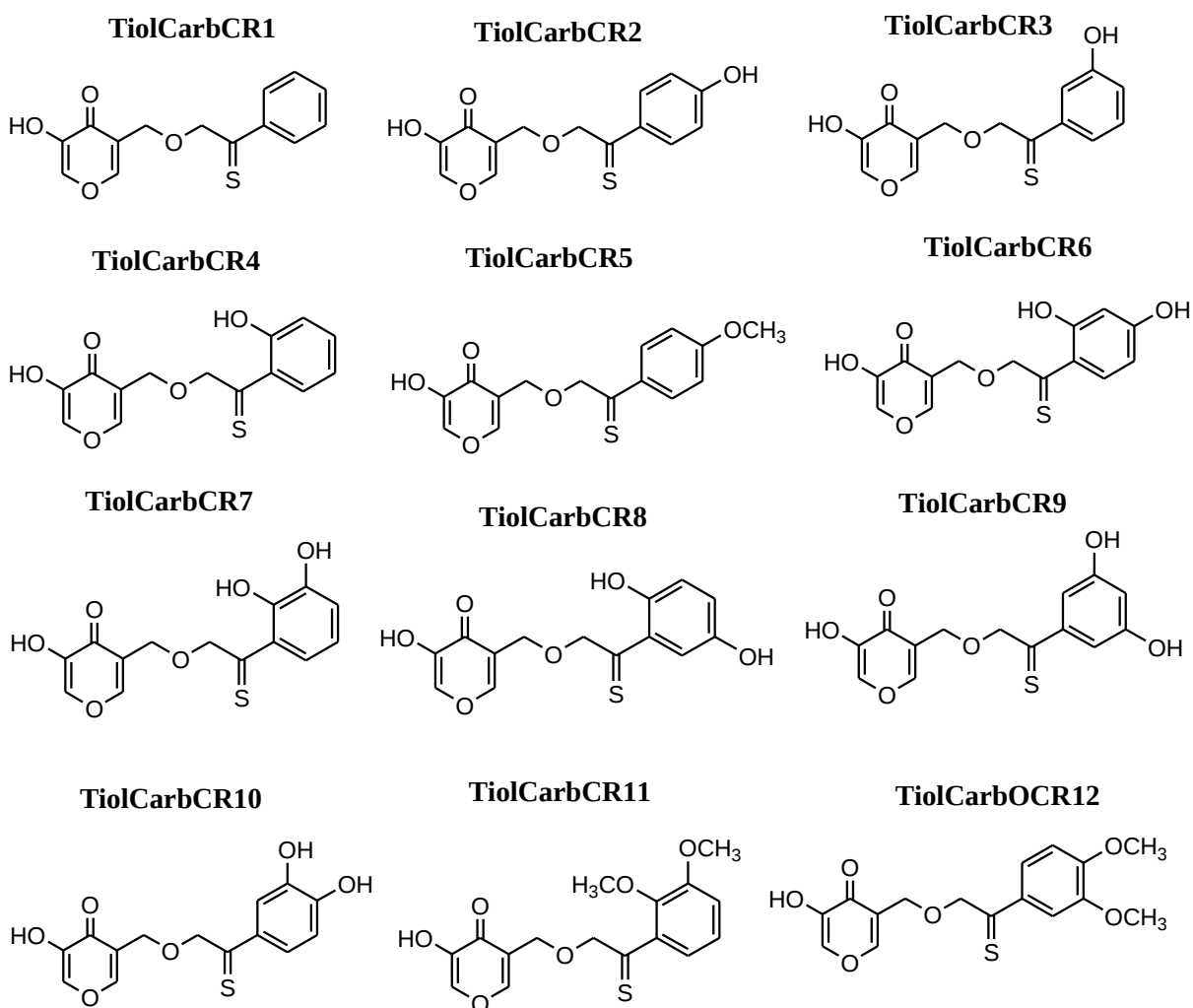


Figura 24. Estruturas otimizadas da série tiol carbonila.

Na figura 25 podem ser observadas as estruturas geométricas otimizadas das moléculas derivadas do grupo de referência, denominadas como tiol selênio (CarbonilaSeCRn), para realização da avaliação teórica, com relação a uma provável capacidade para inibir a enzima tirosinase.

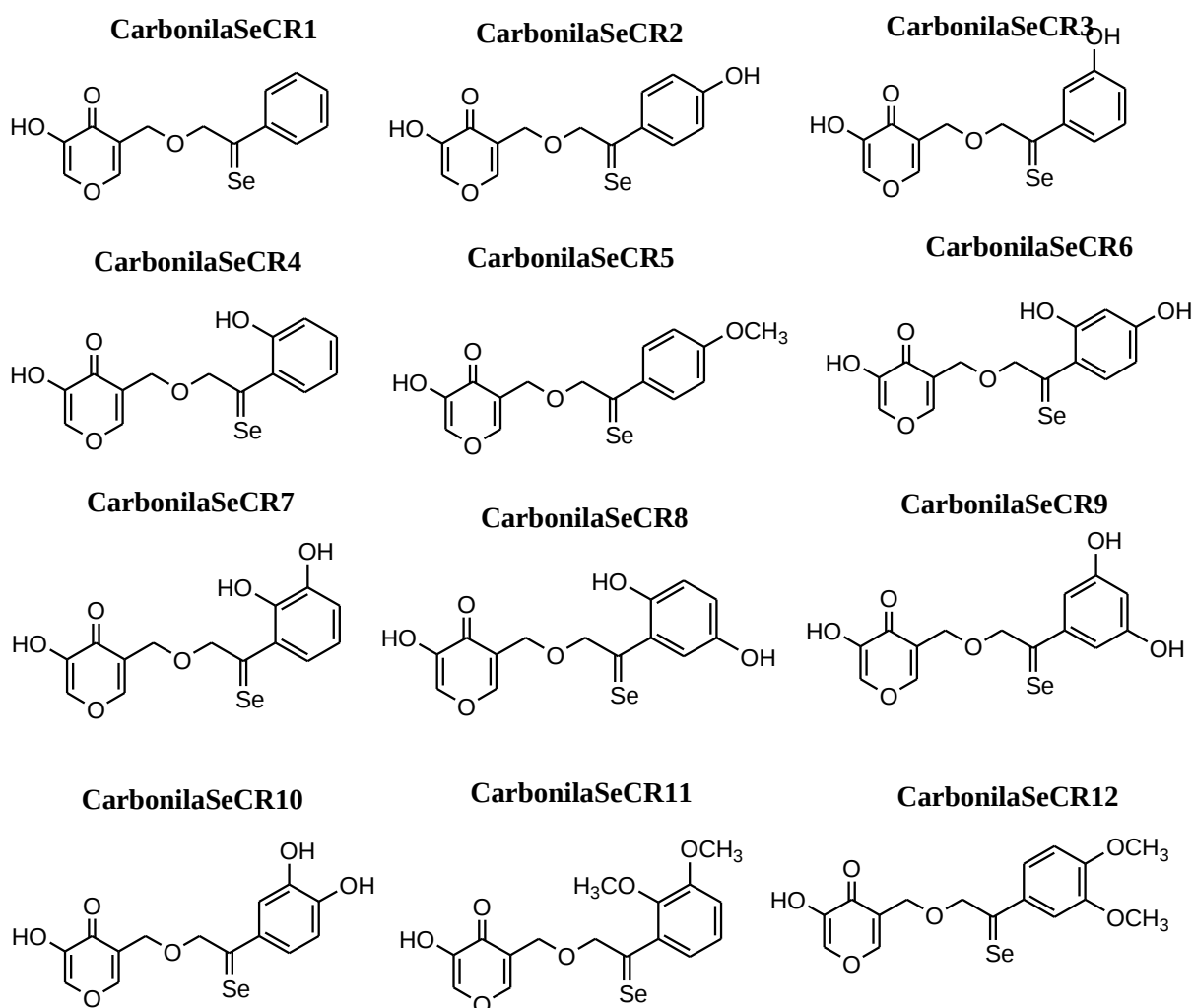


Figura 25. Estruturas otimizadas da série carbonila selênio.

A seguir nas tabelas de 8 à 10 são apresentados as faixas de valores das propriedades eletrônicas e físico-químicas de todas as moléculas investigadas na segunda etapa deste trabalho. As propriedades eletrônicas e físico-químicas calculadas foram:  $\Delta E_{HL}$ ,  $\mu$ , EA, IP, VM,  $\Delta G$ ,  $\chi$ ,  $\eta$ , S, LogS, LogP e o  $\pi$ .

Tabela 8. Propriedades eletrônicas e físico-químicas de todas as moléculas investigadas.

| Moléculas       | $\Delta E_{HL}$ | EA          | IP          | $\chi$      | $\eta$      |
|-----------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| KOJ             | 5,01            | 1,45        | 6,46        | 0,51        | 2,51        |
| CR1-CR12        | 4,21 – 5,06     | 1,61 – 2,11 | 6,20 – 6,92 | 3,93 – 4,52 | 2,10 – 2,53 |
| TECR1-TECR12    | 3,54 – 4,56     | 1,86 – 2,76 | 6,03 – 6,64 | 4,04 – 4,55 | 4,04 – 4,55 |
| TCCR1-TCCR12    | 3,69 – 4,10     | 2,14 – 2,66 | 6,28 – 6,69 | 4,21 – 4,67 | 1,76 – 2,07 |
| TSeCR1 -TSeCR12 | 3,51 – 3,88     | 2,10 – 2,76 | 5,98 – 6,34 | 4,04 – 4,52 | 1,70 – 1,94 |
| OXA1-OXA20      | 2,16 – 4,45     | 2,36 – 3,93 | 6,81 – 7,05 | 4,58 – 5,41 | 1,08 – 2,22 |

Energia do Gap  $\Delta E_{HL}$ ; Afinidade Eletrônica (EA); Potencial de Ionização (IP), Dureza ( $\eta$ ) e Eletronegatividade absoluta ( $\chi$ ): eV.

A diferença de energia entre os FMO ( $\Delta E_{HL}$ ) tem sido utilizada como índice de reatividade química e estabilidade molecular. Moléculas com baixos valores de gap são avaliadas como reativas, enquanto as moléculas que exibem valor alto de gap sugerem alta estabilidade, no sentido de baixa reatividade química. As energias dos FMO também são correlacionadas a outros índices, tais como a EA e o IP.

Tomando como referência as faixas dos valores de gap de energia obtidos por El-Henawy, A. A. e colaboradores, na faixa de (6,35-7,9 eV)(EL-HENAWY, A.A; KHOWDIARY, M.M; BADAWI, A.B; SOLIMAN, 2013), e por Peukert, S. e colaboradores, na faixa de (6,7-8,1 eV)(PEUKERT, S; NUNEZ, J; HE; DAI, M; YUSUFF, N; DIPESA; MILLER-MOSLIN, K; KARKI, R; LAGU, B; HARWELL, C; ZHANG, Y; BAUER, D; KELLEHER, J.F; EGAN, 2011), observamos na tabela 8 que as moléculas investigadas na segunda etapa desta pesquisa apresentam valores relativamente baixos para o  $\Delta E_{HL}$ , logo

tendem a serem mais instáveis, portanto mais reativas. Os valores da EA e do IP são altos, o que qualifica estas moléculas como bons receptores de elétrons. Para darmos início à discussão a cerca da  $\eta$ , tomaremos como referência os valores experimentais de pequenas moléculas, tais como: cloreto de lítio (LiCl;  $\eta$ : 9,42), brometo de potássio (KBr;  $\eta$ : 7,25), metilamina (HCONH<sub>2</sub>;  $\eta$ : 6,2), p-xileno(H<sub>3</sub>C-Ph;  $\eta$ : 4,8), 1,2,5-trimetil benzeno ( $\eta$ : 4,72), e benzeno tiol (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SH;  $\eta$ : 4,4) (ZHAN, C-G; NICHOLS, J.A; DIXON, 2003) (PEARSON, 1988) . Utilizamos estas moléculas como referência, pois não conseguimos encontrar na literatura, o valor experimental deste descritor para as moléculas em estudo. Analisando e comparando, os valores experimentais, para a  $\eta$ , dos sistemas acima citados, com as moléculas de referência, notamos que os valores conseguidos para as moléculas de referência foram baixos, e por isso concluímos que são virtualmente macias. Os valores obtidos para a  $\chi$  foram altos, valores elevados para a  $\chi$ , bem como, baixos para a  $\eta$ , expressam que os sistemas oferecem polarizabilidade elevada, e que ao interagirem com outras espécies químicas tenderam a atrair os elétrons para si.

Tabela 9. Propriedades eletrônicas e físico-químicas de todas as moléculas investigadas.

| Moléculas       | $\mu$        | S           | $\Delta G$      | $\pi$        |
|-----------------|--------------|-------------|-----------------|--------------|
| KOJ             | 3,02         | 0,40        | -3,71           | 0,00         |
| CR1-CR12        | 2,61 - 5,60  | 0,40 – 0,48 | -6,06 a - 3,95  | 1,51 – 3,33  |
| TECR1-TECR12    | 4,20 - 5,83  | 0,44 – 0,57 | -4,21 a - 2,13  | 0,47 – 2,61  |
| TCCR1-TCCR12    | 1,67- 4,77   | 0,48 – 0,57 | -5,72 a - 4,91  | 0,59 – 2,64  |
| TSeCR1 -TSeCR12 | 1,52 – 5,27  | 0,52 – 0,59 | -6,00 a - 4,31  | 0,19 – 2,10  |
| OXA1-OXA20      | 3,65 – 10,25 | 0,45 – 0,93 | -10,09 a – 2,06 | -0,41 – 1,82 |

Momento de dipolo  $\mu$  : Debye (D); Maciez (S): eV<sup>-1</sup>;  $\Delta G$ : Kcal/mol  
Coeficiente de Hansch  $\pi$ : Adimensional.

Analisando os descritores eletrônicos da tabela 9, observamos que todas as moléculas investigadas nesta segunda etapa da pesquisa apresentam valores diferentes de zero para o  $\mu$ , classificando estas moléculas como polares. Notamos que os valores das energias de interação,  $\Delta G$ , destas moléculas em comparação a do KOJ, ligante natural da enzima tirosinase, são mais baixos o que classifica estes valores como mais favoráveis para interagir com a proteína tirosinase. Com isso, concluímos que, as moléculas investigadas nesta segunda etapa da pesquisa possivelmente proporcionarão interações eletrostáticas mais efetivas com a enzima tirosinase, do que o KOJ.

Os valores obtidos para  $S$  foram altos, e valores elevados altos para a  $S$ , bem como, baixos para a  $\eta$ , expressam que os sistemas oferecem polarizabilidade elevada, e que ao interagirem com outras espécies químicas tenderam a atrair os elétrons para si. Ao confrontar os valores da  $\chi$  e da  $S$ , com a EA e o IP, notamos que estão em concordância, uma vez que os valores obtidos para a EA e o IP foram altos.

O valor absoluto do  $\pi$  descreve os efeitos eletrônicos, indutivo e/ou de ressonância, exercidos por grupos substituintes adicionados nas moléculas em estudo. Valores positivos são ressaltados para substituintes com habilidade para receber elétrons, já os valores negativos são observados para substituintes com habilidade para doar elétrons. De acordo com a tabela 9, notamos que os grupos substituintes utilizados nestas moléculas se comportaram como grupos doadores de elétrons, visto que foram obtidos valores positivos para o  $\pi$ .

Tabela 10. Propriedades eletrônicas e físico-químicas de todas as moléculas investigadas.

|                 |                |               |                 |
|-----------------|----------------|---------------|-----------------|
| KOJ             | -0,61          | -0,93         | 103,10          |
| CR1-CR12        | -3,07 a - 2,42 | 0,65 – 2,40   | 158,96 – 226,05 |
| TECR1-TECR12    | -3,47 a - 1,51 | -0,77 – 1,37  | 158,94 – 223,04 |
| TCCR1-TCCR12    | -3,17 a - 2,20 | -0,65 – 1,40  | 169,22 – 224,01 |
| TSeCR1 -TSeCR12 | -2,99 a -1,65  | -1,05 – 0,86  | 152,12 – 270,54 |
| OXA1-OXA20      | -2,78 a -0,77  | -1,72 a -0,07 | 113,44 – 194,88 |

LogS: g/L ; LogP: Adimensional. Volume Molar (VM): cm<sup>3</sup>/mol

Para as moléculas propostas, realizamos uma avaliação geral no que tange à análise dos descritores eletrônicos e físico-químicos, visto que todas apresentaram comportamento semelhante.

Realizando uma avaliação geral em relação aos descritores eletrônicos e físico-químicos, descritos na tabela 10, todas as moléculas propostas apresentam valores baixos para o  $\Delta E_{HL}$  e para o VM. Os valores baixos para o  $\Delta E_{HL}$  indicam que estas moléculas tendem a ser reativas e instáveis. O VM baixo descreve certa facilidade de interação destas moléculas com outras maiores. Com relação ao  $\mu$ , notamos que possuem valores diferentes de zero, mostrando desta forma que são moléculas que exibem certa polaridade. Os valores obtidos para a EA e o IP são altos, o que qualifica tais sistemas como bons receptores de elétrons.

Analizando os valores das energias de interação,  $\Delta G$ , e fazendo uma comparação aos valores obtidos para as moléculas de referência com o do KOJ, verificamos que a maioria destas moléculas apresentam valores de  $\Delta G$  mais baixos que a do KOJ e do que as moléculas de referência, significando que provavelmente estas moléculas interagem de maneira satisfatória com a enzima tirosinase.

Adotando por referência valores experimentais de outras espécies químicas para a  $\eta$ , avaliamos que os valores obtidos foram baixos, enquanto que os valores da  $\chi$  e a S foram altos. Valores altos para  $\chi$  e S, e baixos para a  $\eta$ , significam que os sistemas apresentam polarizabilidade elevada, e que ao interagirem com outras espécies químicas tenderam a atrair os elétrons para si. Os valores de LogS e LogP destas moléculas estão dentro da faixa ideal, que é de -1 a -5 para o LogS, e de 1,9 a 3,3 para o LogP, o que contribui para uma eficiente interação destes princípios ativos com o organismo. O valor absoluto do coeficiente de Hansch ( $\pi$ ) descreve os efeitos eletrônicos, indutivo e/ou de ressonância, exercidos por grupos substituintes adicionados nas moléculas em estudo. Valores positivos são ressaltados para substituintes com habilidade para receber elétrons, já valores negativos são observados para substituintes com habilidade para doar elétrons. Notamos que as séries tiol éster, tiol selênio e tiol carbonila apresentaram valores positivos para o  $\pi$ , já a série 1,2,4-oxadiazol apresentou valores mais baixos para o  $\pi$ . Desta forma, concluímos que o substituinte 1,2,4-oxadiazol age como retiradores de elétrons. Já os elementos oxigênio e selênio adicionados nas demais séries atuaram como doadores de elétrons, visto que os valores obtidos para o  $\pi$  foram mais altos, tomando como base os valores das moléculas de referência. As faixas dos valores da

IC50 calculados, utilizando a equação da QSAR5 para todas as moléculas investigadas na segunda etapa desta pesquisa estão apresentadas na tabela 11.

Tabela 11. Valores previstos da propriedade biológica (IC50) de todas as moléculas investigadas na segunda etapa desta pesquisa.

|                               |                              |
|-------------------------------|------------------------------|
| Moléculas de Referência       | (2,00 – 5,70) $\mu\text{M}$  |
| Série 1,2,4 e 1,3,4–Oxadiazol | (3,53 - 10,12) $\mu\text{M}$ |
| Série Tiol Éter               | (2,17 – 6,39) $\mu\text{M}$  |
| Série Tiol Carbonila          | (2,46 – 5,30) $\mu\text{M}$  |
| Série Carbonila Selênio       | (1,01 – 7,11) $\mu\text{M}$  |

Analisando os valores teóricos das IC50 para todas as séries de moléculas propostas e comparando estes ao do KOJ, que é de 30 $\mu\text{M}$ , todas as moléculas propostas apresentam valores inferiores, o que as qualificam como fármacos potencialmente mais eficientes que o KOJ. Mas ao compararmos os valores teóricos das IC50 das moléculas propostas com os valores experimentais das moléculas de referência, notamos que somente a molécula *TiolSeCR12* se mostrou mais eficiente que todas as moléculas de referência, na qual a IC50 da melhor molécula de referência é 2,00  $\mu\text{M}$  (CR5) e da *tiolSeCR12* é de 1,01 $\mu\text{M}$ .

## 5. Conclusões

O tratamento estatístico com relação à QSAR dos descritores eletrônicos e físico-químicos, obtidos por meio de cálculos DFT, para todos os sistemas investigados neste trabalho se mostrou eficiente, visto que os valores previstos das atividades biológicas apresentaram uma boa concordância com os valores experimentais.

Como resposta do estudo estatístico dos derivados de cetonatiosemicarbazonas, a afinidade eletrônica e a carga atômica N2 foram os que conduziram a uma melhor resposta na previsão da concentração inibitória (IC50) das moléculas investigadas. Das duas moléculas J e K sugeridas, com base na estrutura química das cetonatiosemicarbazonas avaliadas neste trabalho, a molécula K se mostrou mais eficiente que as demais cetonatiosemicarbazonas investigadas, pois tem valor da IC50 mais baixo que as demais moléculas.

Segundo os cálculos de Ancoragem Molecular das 56 moléculas investigadas na segunda etapa desta pesquisa, foram obtidos valores promissores para as energias de interação destas moléculas com a enzima tirosinase. Na avaliação estatística, das moléculas de referência, os descritores eletrônicos e físico-químicos que conduziram a uma melhor resposta na previsão da atividade biológica experimental foram: o gap de energia e o volume molecular.

Dentre as 50 moléculas propostas como potencialmente inibidoras da enzima tirosinase, todas apresentaram valores de atividade biológica mais baixa que a do KOJ, contudo somente uma molécula da série Tiol Selênio, a TiolSeCR12 apresentou ser mais eficiente do que as moléculas de referência.

Nossos resultados apresentam boa concordância com os valores experimentais das IC50 das moléculas selecionadas no presente trabalho. Além disso, nos permitiu prever novos compostos antitumorais, indicando mais uma vez o valor dos métodos de Química Quântica na busca de soluções para melhorar a saúde pública.

## 6. Perspectivas

- ✓ Avaliar as interações entre os resíduos situados no sítio ativo da enzima tirosinase com as moléculas investigadas neste trabalho;
- ✓ Realizar cálculos de Ancoragem Molecular considerando a flexibilidade do ligante e da enzima tirosinase;
- ✓ Realizar cálculos de Ancoragem Molecular com outros softwares, no intuito de obter um estudo comparativo de metodologias;
- ✓ Calcular os índices de Fukui para os sistemas investigados neste trabalho para descobrir o sítio de reatividade de cada molécula;
- ✓ Realizar estudos estatísticos de PLS e QSAR 3D;
- ✓ Dar prosseguimento ao estudo de adsorção e avaliação do potencial anticorrosivo de derivados de tiossemicarbazonas.
- ✓ Descrever os estados moleculares de adsorção de derivados de tiossemicarbazonas sobre uma superfície metálica (cluster de  $\text{Fe}_5$ ), aplicando a teoria da ressonância não-sincronizada das ligações não covalentes;
- ✓ Sintetizar a tiossemicarbazona investigada para realizar teste gravimétrico e de impedância para avaliar a eficiência de inibição à corrosão em meio neutro, ácido e básico.

## Referências

- AGUILERA, F; MCDOUGALL, C; BEGNAN, B. M. Origin, evolution and classification of type-3 copper proteins: lineage-specific gene expansions and losses across the Metazoa. **BMC Evolutionary Biology**, v. 13, p. 1–12, 2013.
- AHN, S.M; RHO, H.S; BAEK, H.S; JOO, Y.H; HONG, Y.D; SHIN, S.S; PARK, Y. H; PARK, S. N. Inhibitory activity of novel kojic acid derivative containing trolox moiety on melanogenesis. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 24, p. 7466–7469, 2011.
- ALOMAR, K. et al. Synthesis, structure and antifungal activity of thiophene-2,3-dicarboxaldehyde bis(thiosemicarbazone) and nickel(II), copper(II) and cadmium(II) complexes: unsymmetrical coordination mode of nickel complex. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 126, p. 76–83, set. 2013.
- ANTUNES, L.M.G; BIANCHI, M. DE. L. P. Antioxidantes da dieta como inibidores da nefrotoxicidade induzida pelo antitumoral cisplatina. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 1, p. 89–96, 2004.
- ARENDSE, M.J; GREEN, I.R; KOCH, K. R. Synthesis and spectral studies of platinum complexes of para-substituted 4-phenylthiosemicarbazides. **Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy**, v. 53, n. 10, p. 1537–1545, set. 1997.
- ARNOTT, J.A; KUMAR, R; PLANEY, S. L. Lipophilicity Indices for Drug Development. **Journal of Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics**, v. 1, n. 1, p. 31–36, 2013.
- ARROIO, A; HONÓRIO, K.M; SILVA, A. B. F. DA. Propriedades Químico-Quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 694–699, 2010.
- ARSLAN, T; KANDEMIRLI, F; EBENSO, E.E ; LOVE, I; ALEMU, H. Quantum chemical studies on the corrosion inhibition of some sulphonamides on mild steel in acidic medium. **Corrosion Science**, v. 51, n. 1, p. 35–47, jan. 2009.
- AYTEMIR, M.D; KARAKAYA, G. Kojic Acid Derivatives. **Medicinal Chemistry and Droug Design**, n. Scheme 1, p. 1–26, 2012.
- BAL, T. R; ANAND, B; YOGESWARI, P; SRIRAM, D. Synthesis and evaluation of anti-HIV activity of isatin beta-thiosemicarbazone derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 15, n. 20, p. 4451–4455, 15 out. 2005.

- BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648 – 5652, 1993.
- BEDOR, C.N.G; MORAIS, R.J.L; CAVALCANTI, L.S; FERREIRA, J.V; PAVÃO, A. C. Carcinogenic potential of endosulfan and its metabolites based on a quantum chemical model. **The Science of the total environment**, v. 408, n. 24, p. 6281–6284, 15 nov. 2010.
- BERALDO, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Química Nova**, v. 27, n. 3, p. 461–471, 2004.
- BERALDO, H; GAMBINO, D. The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarba-zones and their metal complexes. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 31–39, jan. 2004.
- BOGO, D. **Avaliação da Atividade Antitumoral in vitro e in vivo de Compostos de Líquens. 110f. Tese (Doutorado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste). Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campina Grande. 2012.** Mato Grosso do Sul: [s.n.].
- BOUDREAUX, E. A. Molecular Orbital Studies Relating to Potential Anticancer Activity of cis -Platinum Ammines. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 83, n. 3, p. 255–258, 2001.
- BRENNER, M; HEARING, V. J. The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin. **Photochem Phtotbiol.**, v. 84, n. 3, p. 539–549, 2008.
- CASAS, J.S; GARCÍA-TASENDE, M.S; SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 209, n. 1, p. 197–261, nov. 2000.
- CHANG, T.-S. Natural Melanogenesis Inhibitors Acting Through the Down-Regulation of Tyrosinase Activity. **Materials**, v. 5, n. 12, p. 1661–1685, 17 set. 2012.
- CHANG, T.-S. S. An updated review of tyrosinase inhibitors. **International journal of molecular sciences**, v. 10, n. 6, p. 2440–2475, jun. 2009.
- CHEN, Y-H; LU, P- J; HULME, C; SHAW, A. Y. Synthesis of kojic acid-derived copper-chelating apoptosis inducing agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 2, p. 995–1003, 2013.
- CHO, J.C; RHO, H.S; JOO, Y. H; LEE, C.S; LEE, J; AHN, S.M; KIM, J.E; SHIN, S.S; PARK, Y. H; SUH, K.DO; PARK, S. N. Depigmenting activities of kojic acid derivatives without tyrosinase inhibitory activities. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 22,

n. 12, p. 4159–4162, 2012.

CHOJNACKI, H. Quantum chemical studies on newly synthesized tin anticancer compounds. **Journal of Molecular Structure**, v. 630, n. 1-3, p. 291–295, jul. 2003.

CUI, M; MENG, X-Y; HHANG, H-X; MEZEL, M. Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. **Current Computer Aided-Drug Design**, v. 72, n. 2, p. 181–204, 2011.

CUNHA, S; SANTOS, A.O; SILVA, T. L. Tiossemicarbazonas : Aspectos Estruturais , Farmacológicos e Sintéticos. **Revista Processos Químicos**, v. Artigo Ger, p. 50 – 55, 2011.

DANTER, W. R. **Thiosemicarbazone inhibitor compounds and cancer treatment methods**Google Patents, , 2010.

DE MAGALHÃES, C.S; BARBOSA, H.J; DARDENNE, L. E. Desenho Racional de Compostos Bioativos. In: MORGON, N.H; COUTINHO, K. (Ed.). . **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. 1. ed. São Paulo: [s.n.]. p. 497–499.

DEMIRCIOGLU, Z; KAŞTAŞ, C.A; BÜYÜKGÜNGÖR, O. Theoretical analysis (NBO, NPA, Mulliken Population Method) and molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electrophilicity and Fukui function analysis) of (E)-2-((4-hydroxy-2-methylphenylimino)methyl)-3-methoxyphenol. **Journal of Molecular Structure**, v. 1091, p. 183–195, 2015.

EL-HENAWY, A.A; KHOWDIARY, M.M; BADAWI, A.B; SOLIMAN, H. M. In vivo anti-leukemia, quantum chemical calculations and ADMET investigations of some quaternary and isothiuronium surfactants. **Pharmaceuticals**, v. 6, n. 5, p. 634–649, 2013.

EL-KADY, ISMAEL A; ZOHRI, A.N.A; HAMED, S. R. Kojic Acid Production from Agro-Industrial By-Products Using Fungi. **Biotechnology Research International**, v. 2014, p. 1–10, 2014.

ENYEDY, É. A; PRIMIK, M.F; KOWOL, C.R; ARION, V.B; KISS, T; KEPPLER, B. K. Interaction of Triapine and related thiosemicarbazones with iron(III)/(II) and gallium(III): a comparative solution equilibrium study. **Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)**, v. 40, n. 22, p. 5895–5905, 14 jun. 2011.

FASS, L. **Imaging and cancer: A review**Molecular Oncology, 2008.

FERRAZ, K. S. DE O. **Estudos de Citotoxidez e Ação Antimicrobiana de Tiossemicarbazonas derivadas de Piridina: Efeitos da Coordenação a Metais**. 86 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências-Química) - Instituto de Ciências Exatas da**

**Universidade Federal de Minas Gerais.2008**, [s.d.].

FERRAZ, K.O.S; CARDOSO, G.M.M; BERTOLLO, C.M; SOUZA-FAGUNDES, E.M; SPEZIALI, N; ZANI, C.L; MENDES, I.C; GOMES, M.A; BERALDO, H. N(4)-tolyl-2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones and their palladium(II) and platinum(II) complexes: Cytotoxicity against human solid tumor cells. **Polyhedron**, v. 30, n. 2, p. 315–321, fev. 2011.

FERREIRA, J.V; PAVÃO, A. C. Resonating valence bond mechanism of the H<sub>2</sub> dissociation on Pd surface. **Surface Science**, v. 602, n. 11, p. 1964–1967, jun. 2008.

FERREIRA, M. M.C; MONTANARI, C. A; GAUDIO, A. C. Seleção de variáveis em QSAR. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 439–448, 2002.

FINCH, R.A; LIU, M-C; GRILL, S.P; ROSE, W.C; LOOMIS, R; VASQUEZ, K.M; CHENG, Y-C; SARTORELLI, A. C. Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone): A potent inhibitor of ribonucleotide reductase activity with broad spectrum antitumor activity. **Biochemical pharmacology**, v. 59, n. 8, p. 983–991, 15 abr. 2000.

FINLEY, J. P. Using the local density approximation and the LYP, BLYP and B3LYP functionals within reference-state one-particle density-matrix theory. **Molecular Physics**, v. 102, p. 627–639, 2004.

FONTE, A.P. S; AMEIDA, S.G. DE; NADER, L. DE A. Compostos de Platina em quimioterapia do câncer. **Química Nova**, v. 20, n. 4, p. 398–406, 1997.

FORLI, W; HALLIDAY, S; BELEW, R; OLSON, A. **AutoDock Version 4.2**Citeseer, 2012.

GECE, G. The use of quantum chemical methods in corrosion inhibitor studies. **Corrosion Science**, v. 50, n. 11, p. 2981–2992, nov. 2008.

GHOSE, A.K; VISWANADHAN, V.N; WENDOLOSKI, J. J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 1, n. 1, p. 55–68, 1999.

GLISONI, R.J; CHIAPPETTA, D. A.; FINKIELSZTEIN, L.M; MOGLIONI, A.G; SOSNIK, A. Self-aggregation behaviour of novel thiosemicarbazone drug candidates with potential antiviral activity. **New Journal of Chemistry**, v. 34, n. 9, p. 2047–2058, 2010.

GOULART, C.M; ESTEVES-SOUZA, A; MARTINEZ-HUITLE, C.A; RODRIGUES, C.J.F; MACIEL, M.A.M; ECHEVARRIA, A. Experimental and theoretical evaluation of

semicarbazones and thiosemicarbazones as organic corrosion inhibitors. **Corrosion Science**, v. 67, p. 281–291, fev. 2013.

HA, S.K; KOKETSU, M; LEE, K; CHOI, S.Y; PARK, J-H; ISHIHARA, H; KIM, S. Y. Inhibition of tyrosinase activity by N,N-unsubstituted selenourea derivatives. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 28, n. 5, p. 838–840, 2005.

HELIO ANDERSON DUARTE, W. R. R. Teoria do Funcional de Densidade. In: NELSON H.MORGAN, K. C. (Ed.). **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. 1. ed. São Paulo: [s.n.]. p. 73 –110.

HEMALATHA, T; IMRAN, P.K.M; GNANAMANI, A; NAGARAJAN, S. QSAR and evaluation of molecular electrostatic potential for N-nitrosopiperidinone semicarbazones. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 116, p. 87–93, jul. 2012.

<http://pubs.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325cisplatin.html>, acessado em 12/03/2012.

<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/cancer-drugs/cisplatin>, acessado em 15/07/2013.

HTTP://WWW.INCA.GOV.BR/WCM/DMDC/2013/DIA-MUNDIAL-CANCER.ASP, ACESSADO EM 04/04/2014. **Insituição Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)** Insituição Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), [s.d.].

HUETZ, P; KAMARULZAMAN, E.E; WAHAB, H.A ; MAVRI, J. Chemical Reactivity as a Tool To Study Carcinogenicity : Reaction between Estradiol. **J.Chem.Inf.Compt.Sci.**, v. 44, p. 310–314, 2004.

JORGENSEN, W.L; DUFFY, E. M. Prediction of drug solubility from Monte Carlo simulations. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 10, n. 11, p. 1155–1158, 2000.

KANDEMIRLI, F; ARSLAN, T; KARADAYI, N; EBENSO, E.E; KÖKSOY, B. Synthesis and theoretical study of 5-methoxyisatin-3-(N-cyclohexyl)thiosemicarbazone and its Ni(II) and Zn(II) complexes. **Journal of Molecular Structure**, v. 938, n. 1-3, p. 89–96, dez. 2009.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica & Clínica**. 10. ed. [s.l.] Mcgraw-hill Interamericana, 2010.

KITCHEN, D.B; DECOREZ, H; FURR, J.R; BAJORATH, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. **Nature Reviews in Drug Discovery**, v. 3, p. 935–948, 2004.

KLAYMAN, D.L ; BARTOSEVICH, J.F; GRIFFIN, T.S; MASON, C. J; SCOVILL, J. P. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. A new class of potential antimalarial agents. **Journal**

**of medicinal chemistry**, v. 22, n. 7, p. 855–62, jul. 1979.

KNAPP-MOHAMMADY; MARCH, N. H. Quantum-chemical study of the potential anti-cancer drug Ru-NAMI-A in complex with estrogen and the simulated VA and VCD spectra of estrogen, the Ru-NAMI-A drug, and possible/proposed estrogen-Ru-NAMI-A complexes. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 125, p. 293–303, 2010.

KOHLI, E; ARORA, R; KAKKAR, R. Theoretical Study of the Stability of Tautomers and Conformers of Isatin-3-Thiosemicarbazone (IBT). **Canadian Chemical Transactions**, v. 2, n. 3, p. 327–342, 2014.

KRISHNAN, K; PRATHIBA, K; JAYAPRAKASH, V; BASU, A; MISHRA, N; ZHOU, B; HU, S; YEN, Y. Synthesis and ribonucleotide reductase inhibitory activity of thiosemicarbazones. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 18, n. 23, p. 6248–6250, 1 dez. 2008.

KUBINYI, H. Quantitative structure-activity relationships (QSAR) and molecular modelling in cancer research. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 116, n. 6, p. 529–37, jan. 1990.

KUMAR, S.S; ATHIMOOLAM, S; SRIDHAR, B. XRD, vibrational spectra and quantum chemical studies of an anticancer drug: 6-Mercaptopurine. **Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 146, p. 204–213, 2015.

LEÃO, M.B.C ; SOUZA, F.N.DE ; TAFT, C.A; PAVÃO, A. C. Cancer protector activity of antioxidant compounds. **Journal of Molecular Structure**, v. 640, n. 1-3, p. 163–165, nov. 2003.

LEÃO, M.B.C; PAVÃO, A.C; ESPINOZA, V.A.A; TAFT, C.A; BULNES, E. P. A multivariate model of chemical carcinogenesis. **Journal of Molecular Structure**, v. 719, n. 1-3, p. 129–135, abr. 2005.

LEE, C; YANG, W; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785 – 789, 1988.

LEE, K-C; THANIGAIMALAI, P; SHARMA, V.K; KIM, M-S; ROH, E; HWANG, B-Y; KIM, Y; JUNG, S.-H. Structural characteristics of thiosemicarbazones as inhibitors of melanogenesis. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 20, n. 22, p. 6794–6, 15 nov. 2010.

LESSA, J.A; PARRILHA, G.L; BERALDO, H. Gallium complexes as new promising

- metallodrug candidates. **Inorganica Chimica Acta**, v. 393, p. 53–63, dez. 2012.
- LIPINSKI, C.A; LOMBARDO, F; DOMINY, B.W; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced drug delivery reviews**, v. 46, n. 1-3, p. 3–26, 2001.
- LOBANA, T.S; SHARMA, R; BAWA, G; KHANNA, S. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals-An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 7-8, p. 977–1055, 2009.
- LOPES, A.A; OLIVEIRA, A.M; PRADO, C. B. . Principais genes que participam da formação de tumores. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v. 2, p. 1–7, 2002.
- LOUREIRO, A. P. M.; MASCIO, P. DI; MEDEIROS, M. H. G. Formação de adutos exocíclicos com bases de DNA:Implicações em mutagênese e carcinogênese. **Química Nova**, v. 25, n. 5, p. 777–793, 2002.
- LOZANO, N. B. H; WEBER, K. C; HONORIO, K. M; GUIDO, R. V. C; ANDRICOPULO, A. D; DA SILVA, A. B. F. Theoretical models for the antitrypanosomal activity of thiosemicarbazone derivatives. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 112, n. 20, p. 3364–3370, 15 out. 2012.
- M. [s.l: s.n.].
- MACHADO, A.E DE A; DOS SANTOS, H.F; DE ALMEIDA, W. B. Enhanced nonlinearities of functionalized single wall carbon nanotubes with diethynylsilane derivatives. **Chemical Physics Letters**, v. 514, n. 1-3, p. 134–140, 2011.
- MACIEL, M.A.M; MOURA, E.C.M DE; SOUZA, A.D.N; ROSSI, C.G.F.T; SILVA, D. R. DA. Avaliação do potencial anticorrosivo de tiossemicarbazonas solubilizadas em microemulsão. **Quim. Nova**, v. 36, n. 1, p. 59–62, 2013.
- MATESANZ, A.I; HERNÁNDEZ, C; SOUZA, P. A new organometallic palladium(II) compound derived of 2,6-diacetylpyridine mono(thiosemicarbazone): Synthesis, spectroscopic properties and crystal structure of two solvatomorphic forms. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 751, p. 374–378, fev. 2014.
- MATOKA, Y; KUMAGAI, T; YAMAMOTO, A; YOSHITSU, H; SUGIYAMA, M. Crystallographic evidence that the dinuclear copper center of tyrosinase is flexible during catalysis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 13, p. 8981–8990, 2006.
- MENDES, I.C; MOREIRA, J.P; ARDISSON, J.D; SANTOS, R. G. D.; DA SILVA, P.R.O; GARCIA, I; CASTIÑEIRAS, A; BERALDO, H. Organotin(IV) complexes of 2-

- pyridineformamide-derived thiosemicarbazones: Antimicrobial and cytotoxic effects. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 7, p. 1454–1461, 2008.
- MILLER, E.C; MILLER, J. A. Carcinogens and Mutagens that may occur in foods. **Cancer**, v. 58, p. 1795–1803., 1986.
- MONTANARI, M.L.C; MONTANARI, C.A; GAUDIO, A. C. Validação lateral em relações quantitativas entre estrutura e atividade farmacológica, QSAR. **Química Nova**, v. 25, n. 2, p. 231–240, 2002.
- MOORTHY, N. S. H.N; CERQUEIRA, N. M. F. S. A; RAMOS, M.J; FERNANDES, P. A. QSAR and pharmacophore analysis of thiosemicarbazone derivatives as ribonucleotide reductase inhibitors. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 6, p. 739–746, 5 fev. 2011.
- MORGON, N.H; CUSTODIO, R. Teoria do funcional de Densidade. **Química Nova**, v. 18, n. 1, p. 44 – 55, 1994.
- MOSCHETTA, M ; TELEGRAFO, M; LUCARELLI, N.M; MARTINO, G. .; RELLEA, L; IANORA, S.A.A; ANGELELLI, G. Metastatic breast disease from cutaneous malignant melanoma. **International journal of surgery case reports**, v. 5, n. 1, p. 34–36, jan. 2014.
- NELSON, D.L; COX, M. M. Amino acid oxidation and the production of urea. In: **Lehninger Principles of Biochemistry**. New York: [s.n.]. p. 678 f, 4 ed.
- NOH, J.M; KWAK, S.Y; SEO, H.S; SEO, J.H; KIM, B.G; LEE, Y. S. Kojic acid-amino acid conjugates as tyrosinase inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, n. 19, p. 5586–5589, 2009.
- NUTTING, C.M; HERPEN, V.C. M. L; MIAH, A.B; BHADE, S.A; MACHIELS, J-P; BUTER, J; KELLY, C; DE RAUCOURT, D; HARRINGTON, K. J. Phase II study of 3-AP Triapine in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO**, v. 20, n. 7, p. 1275–1279, jul. 2009.
- OBOT, I. B; OBI-EGBEDI, N. O; EBENSO, E. E; AFOLABI, A. S; E OGUZIE, E. Experimental, quantum chemical calculations, and molecular dynamic simulations insight into the corrosion inhibition properties of 2-(6-methylpyridin-2-yl)oxazolo[5,4-f][1,10]phenanthroline on mild steel. **Research on Chemical Intermediates**, v. 39, n. 5, p. 1927–1948, 24 jul. 2012.
- OLIVEIRA, P.A; COLAÇO, A; CHAVES, R; GUEDES-PINTO, H; DE-LA-CRUZ P, L.F; LOPES, C. Chemical carcinogenesis. **Annals of the Brazilian Academy of Sciences**, v. 79,

p. 593–616, 2007.

PARRILHA, G. L. et al. Pyridine-derived thiosemicarbazones and their tin(IV) complexes with antifungal activity against *Candida* spp. **European journal of medicinal chemistry**, v. 46, n. 5, p. 1473–82, maio 2011.

PARRILHA, G.L; DIAS, R.P; ROCHA, W.R; MENDES, I.C; BENÍTEZ, D; VARELA, J; CERECETTO, H; GONZÁLEZ, M; MELO, C.M.L; NEVES, J.K.A.L; PEREIRA, V.R.A; BERALDO, H. 2-Acetylpyridine- and 2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones and their antimony(III) complexes exhibit high anti-trypanosomal activity. **Polyhedron**, v. 31, n. 1, p. 614–621, jan. 2012.

PATEL, H.D; DIVATIA, S.M; CLEREQ, DE E. Synthesis of some novel thiosemicarbazone derivatives having anti-cancer , anti-HIV as well as anti-bacterial activity. **Indian Journal of Chemistry**, v. 52, n. April, p. 535–545, 2013.

PATEL, H.D; SHAH, S. A. Pelagia Research Library Synthesis and anti-cancer activity of new thiosemicarbazones of 1- ( 5-chloro-. **Der Pharmacia Sinica**, v. 3, n. 2, p. 199–210, 2012.

PAULING, L. The metallic orbital and the nature of metals. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 54, n. 3, p. 297–307, out. 1984.

PAVÃO, A.C; BRAGA, M; TAFT, C.A; HAMMOND, B.L; LESTER, W. A. J. Theoretical study of the CO interaction with the Fe(100) surface. **Physical Review B**, v. 44, n. 4, p. 1910–1913, 1991.

PAVÃO, A.C; SOARES, L.A; NETO, J.F; LEÃO, M. B. C. Structure and activity of aflatoxins B and G. **Journal of Molecular Structure**, v. 337, p. 57–60, 1995.

PAVÃO, A.C; TAFT, C.A; GUIMARÃES, T.C.G; LEÃO, M.B.C; MOHALLEM, J.R; LESTER, W. A. J. Interdisciplinary Applications of Pauling's Metallic Orbital and Unsynchronized Resonance. **J. Phys. Chem. A**, v. 105, p. 5–11, 2001.

PEARSON, R. G. Absolute Electronegativity and Hardness:Application to Inorganic Chemistry. **Inorg. Chem.**, v. 27, n. 4, p. 734–740, 1988.

PEDERZOLLI, F. R. S. **Estudo estrutural de ligantes tiossemicarbazonas e de um complexo de níquel(II) dissertação de mestrado. Dissertação (Mestrado em Química Tecnológica Ambiental ).Rio Grande do Sul.2011.** [s.l.] Universidade Federal do Rio Grande (FURG-RS), [s.d.].

PELOSI, G. Thiosemicarbazone Metal Complexes : From Structure to Activity. **The Open**

**Crystallography Journal**, v. 3, p. 16–28, 2010.

PEUKERT, S; NUNEZ, J; HE, F.; DAI, M; YUSUFF, N; DIPESA, A.; MILLER-MOSLIN, K; KARKI, R; LAGU, B; HARWELL, C; ZHANG, Y; BAUER, D; KELLEHER, J.F; EGAN, W. A method for estimating the risk of drug-induced phototoxicity and its application to smoothened inhibitors. **MedChemComm**, v. 2, n. 10, p. 973, 2011.

PINGAEW, R; PRACHAYASITTIKUL, S; RUCHIRAWAT, S. Synthesis, cytotoxic and antimalarial activities of benzoyl thiosemicarbazone analogs of isoquinoline and related compounds. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 15, n. 2, p. 988–996, fev. 2010.

POPA, CL; BAHRIM, G. Review Article Streptomyces Tyrosinase : Production and Practical Applications. **Innovative Romanian Food Biotechnology**, v. 8, p. 1–7, 2011.

POPOVIĆ-BIJELIĆ, A; KOWOL, C.R; LIND, M.E.S; LUO, J; HIMO, F; ENYEDY, É.A; ARION, V.B; GRÄSLUND, A. Ribonucleotide reductase inhibition by metal complexes of Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone): A combined experimental and theoretical study. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, n. 11, p. 1422–1431, 2011.

REBOLLEDO, A.P; DE LIMA, G.M; GAMBI, L.N; SPEZIALI, N.L; MAIA, D.F; PINHEIRO, C.B; ARDISSON, J. D; CORTÉS, M.E; BERALDO, H. Tin(IV) complexes of 2-benzoylpyridineN(4)-phenyl-thiosemicarbazone: spectral characterization, structural studies and antifungal activity. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 17, n. 12, p. 945–951, dez. 2003.

RHO, H.S; LEE, C.S; AHN, S.M; HONG, Y.D; SHIN, S.S; PARK, Y. H.; PARK, S. N. Studies on tyrosinase inhibitory and antioxidant activities of benzoic acid derivatives containing kojic acid moiety. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 32, n. 12, p. 4411–4414, 2011.

RODRIGUES, R.P; MANTOANI, S.P; DE ALMEIDA, J.R; PINSETTA, F.R; SEMIGHINI, E.P; DA SILVA, V. B.; DA SILVA, C. H. P. Estratégias de Triagem Virtual no Planejamento de Fármacos. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, p. 739–776, 2012.

ROLFF, M; SCHOTTENHEIM, J; DECKER, H; TUCZEK, F. Copper-O<sub>2</sub> reactivity of tyrosinase models towards external monophenolic substrates: molecular mechanism and comparison with the enzyme. **Chemical Society reviews**, v. 40, n. 7, p. 4077–4098, 2011.

ROSAS, M.S.L; SILVA, B.N.M; PINTO, R.G.M.P; SILVA, B.V; SILVA, R.A; GUERRA, L.R; SOARES, G.C.M.T; CASTRO, H.C; LIONE, V. O. F. Incidence of Cancer in Brazil and

the Potential Use of Isatin Derivatives in Experimental Oncology. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 2, p. 243–265, 2013.

SANT'ANNA, C. M. R. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: Uma Introdução. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 1, p. 49–57, 2009.

SAYIN, K; KARAKAŞ, D. Quantum chemical studies on the some inorganic corrosion inhibitors. **Corrosion Science**, v. 77, p. 37–45, dez. 2013.

Schiff bases (Schiff's bases). **IUPAC Compendium of Chemical Terminology**, v. 1307, p. 5498, 2014.

SENDOVSKI, M; KANTEEV, M. et al. First structures of an active bacterial tyrosinase reveal copper plasticity. **Journal of Molecular Biology**, v. 405, n. 1, p. 227–237, 7 jan. 2011.

SENDOVSKI, M; KANTEEV, M; BEN-YOSEF, V.S; ADIR, N; FISHMAN, A. Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of a bacterial tyrosinase from *Bacillus megaterium*. **Acta Crystallographica Section F: Structural Biology and Crystallization Communications**, v. 66, n. 9, p. 1101–1103, 2010.

SHEIKHY, M; JALILIAN, A.R; NOVINROOZ, A; MOTAMEDI-SEDEH, F. Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of some thiosemicarbazides and thiosemicarbazones. **J. Biomedical Science and Engineering**, v. 2012, n. February, p. 39–42, 2012.

SILVA, C.H.T.P.DA; SILVA, V.B.DA; TAFT, C. A. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Predictions of Novel Potential HIV-1 Integrase Inhibitors. **Drug. Metabolism Letters**, v. 2, p. 256–260, 2008.

SILVA, R.C., ET AL. **Modelagem molecular de Chalconas e Dihidrochalconas: Análise dos Orbitais de Fronteiras – HOMO E LUMO**. 54º Congresso Brasileiro de Química. **Anais...**2014

SILVA, V.H.C; JÚNIOR, P.S.C; OLIVEIRA, H.C.B; CAMARGO, A. J. Aproximações da Mecânica Quântica no Estudo de Propriedades Moleculares. **Revista Processos Químicos**, v. 6, p. 9–16, 2009.

SOARES, P. R. O. **Atividade antiproliferativa de benzaldeído canfeno tiossemicarbazonas em células de melanoma humano (SK-MEL-37)**.45 f. Tese - (Doutorado em Biologia).Universidade Federal de Goiás. 2013., [s.d.].

SOARES, M.A; LESSA, J.A; MENDES, I.C; DA SILVA, J.G; DOS SANTOS, R.G; SALUM, L. B. et al. N<sup>4</sup>-Phenyl-substituted 2-acetylpyridine thiosemicarbazones: cytotoxicity

against human tumor cells, structure-activity relationship studies and investigation on the mechanism of action. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 20, n. 11, p. 3396–409, 1 jun. 2012.

TAFT, C.A; SILVA, C. H. T. DA. Cancer and Aids : New Trends in Drug Design and Chemotherapy. **Current Computer-Aided Drug Design**, v. 2, p. 307–324, 2006.

TAVARES, L. C. QSAR: A Abordagem de Hansch. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 631–639, 2004.

TENÓRIO, R.P; GÓES, A.J.S; LIMA, J.G.DE ; FARIA, A.R. DE; ALVES, A.J; AQUINO, T. M. DE. Tiossemicarbazonas: Métodos de obtenção,aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1030–1037, 2005.

TESTA, B; CRIVORI, P; REIST, M; CARRUPT, P. A. The influence of lipophilicity on the pharmacokinetic behavior of drugs: Concepts and examples. **Perspectives in Drug Discovery and Design**, v. 19, p. 179–211, 2000.

TETKO, I.V; BRUNEAU, P. Application of ALOGPS to predict 1-octanol/water distribution coefficients, logP, and logD, of AstraZeneca in-house database. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 93, n. 12, p. 3103–10, dez. 2004.

THANIGAIMALAI, P; LEE, K-C; SHARMA, V. K; ROH, E; KIM, Y; JUNG, S.-H. Ketonethiosemicarbazones: structure-activity relationships for their melanogenesis inhibition. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 21, n. 12, p. 3527–3530, 15 jun. 2011.

THANIGAIMALAI, P; LEE, K-C; SHARMA, V.K; JOO, C; CHO, W-J; ROH, E; KIM, Y; JUNG, S.-H. Structural requirement of phenylthiourea analogs for their inhibitory activity of melanogenesis and tyrosinase. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 21, n. 22, p. 6824–6828, 15 nov. 2011.

THANIGAIMALAI, P; RAO, E. V; LEE, K-C; SHARMA, V.K; ROH, E; KIM, Y; JUNG, S.-H. Structure-activity relationship of naphthaldehydethiosemicarbazones in melanogenesis inhibition. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 22, n. 2, p. 886–889, 15 jan. 2012.

UDHAYAKALA, P; JAYANTHI, A; RAJENDIRAN, T. V. Adsorption and quantum chemical studies on the inhibition potentials of some formazan derivatives. **Der Pharma Chemica**, v. 3, n. 6, p. 528–539, 2011.

VARUGHESE, P. **Structural and spectral investigations of transition metal complexes of di-2-pyridyl ketone n(4),n(4)-disubstituted thiosemicarbazones**. 132 f. Tese - (Doutorado - Filosofia em Química). 2004., [s.d.].

- VEBER, D.F; JOHNSON, S.R; CHENG, H-Y; SMITH, B.R; WARD, K.W; KOPPLE, K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. **Journal of medicinal chemistry**, v. 45, p. 2615–2623, 2002.
- VIDEIRA, I. F. D. S.; MOURA, D. F. L.; MAGINA, S. Mechanisms regulating melanogenesis. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 88, n. 1, p. 76–83, 2013.
- VIEIRA, R.P; LESSA, J.A; FERREIRA, W.C; COSTA, F.B; BASTOS, L.F.S; ROCHA, W.R; COELHO, M.M; BERALDO, H. Influence of susceptibility to hydrolysis and hydrophobicity of arylsemicarbazones on their anti-nociceptive and anti-inflammatory activities. **European journal of medicinal chemistry**, v. 50, p. 140–8, abr. 2012.
- WEST, D.X; LIBERTA, A.E; PADHYE, S.B; CHIKATE, R.C; SONAWANE, P. B; KUMBHAR, A.S; YERANDE, R. G. Thiosemicarbazone complexes of copper(II): structural and biological studies. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 123, n. 1-2, p. 49–71, 1993.
- WU, G. et al. Detailed analysis of grid-based molecular docking: A case study of CDOCKER - A CHARMM based MD docking program. **Journal of Computational Chemistry**, v. 24, p. 1549–1562, 2003.
- YOU, A; ZHOU, J; SONG, S; ZHU, G; SONG, H; YI, W. Structure-based modification of 3-/4-aminoacetophenones giving a profound change of activity on tyrosinase: From potent activators to highly efficient inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 93, p. 255–262, 2015.
- ZHAN, C-G; NICHOLS, J.A; DIXON, D. A. Ionization Potential, Electron Affinity, Electronegativity, Hardness, and Electron Excitation Energy: Molecular Properties from Density Functional Theory Orbital Energies. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 107, n. 20, p. 4184–4195, maio 2003.
- ZHENG, Y; ZHENG, M; LING, X; LIU, Y; XUE, Y; AN, L; GU, N; JI, M. Design, synthesis, quantum chemical studies and biological activity evaluation of pyrazole-benzimidazole derivatives as potent Aurora A/B kinase inhibitors. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 23, n. 12, p. 3523–30, 15 jun. 2013.

# APÊNDICES

## QSAR1 – RML1

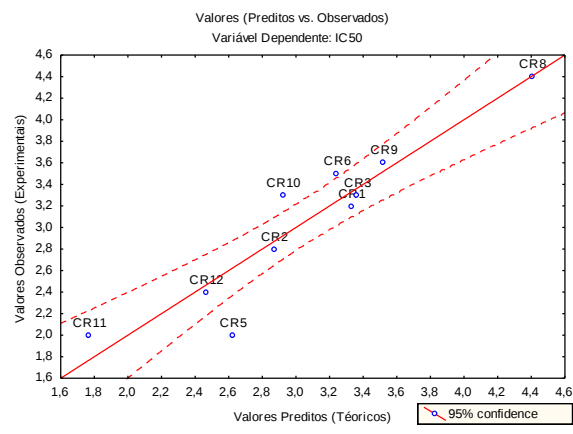
**Modelo 1:** Removidos os compostos CR4 e CR7.

$$Y (\text{IC50}) = -4,1070 (\pm 1,1658) + 2,6668 (\pm 0,6129) \text{EA} + 0,5546 \mu (\pm 0,1209) \quad 1$$

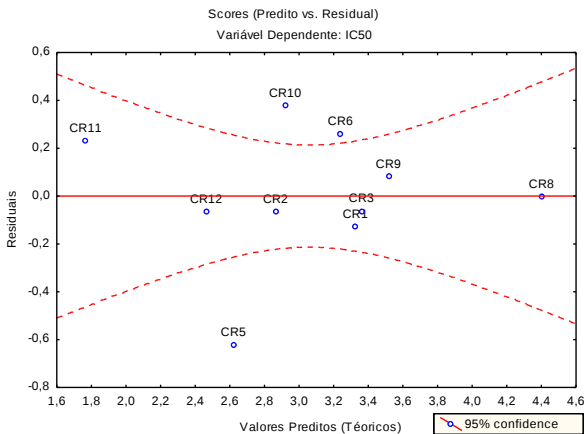
$$(n = 10; R^2 = 0,87; F(2,7) = 22,81; s = 0,31; p = 0,001)$$

Matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos.

|                        | $\Delta E_{\text{HL}}$ | $\mu$       | LogP  | LogS  | EA          | IP    | $\eta$ | S     | $\chi$ | $\pi$ | $\Delta G$ | VM    | IC50  |
|------------------------|------------------------|-------------|-------|-------|-------------|-------|--------|-------|--------|-------|------------|-------|-------|
| $\Delta E_{\text{HL}}$ | 1,00                   | -0,13       | 0,20  | -0,09 | -0,53       | 0,63  | 1,00   | -1,00 | 0,21   | 0,20  | 0,06       | -0,15 | -0,51 |
| $\mu$                  | -0,13                  | 1,00        | -0,52 | 0,69  | <b>0,12</b> | 0,09  | -0,13  | 0,17  | 0,11   | -0,52 | 0,10       | -0,39 | 0,71  |
| LogP                   | 0,20                   | -0,52       | 1,00  | -0,78 | -0,03       | 0,11  | 0,20   | -0,19 | 0,09   | 1,00  | -0,36      | -0,11 | -0,58 |
| LogS                   | -0,09                  | 0,69        | -0,78 | 1,00  | 0,26        | 0,29  | -0,09  | 0,10  | 0,33   | -0,78 | 0,58       | -0,05 | 0,76  |
| EA                     | -0,53                  | <b>0,12</b> | -0,03 | 0,26  | 1,00        | 0,19  | -0,53  | 0,52  | 0,69   | -0,03 | 0,33       | -0,06 | 0,68  |
| IP                     | 0,63                   | 0,09        | 0,11  | 0,29  | 0,19        | 1,00  | 0,63   | -0,64 | 0,84   | 0,11  | 0,53       | -0,27 | 0,08  |
| $\eta$                 | 1,00                   | -0,13       | 0,20  | -0,09 | -0,53       | 0,63  | 1,00   | -1,00 | 0,21   | 0,20  | 0,06       | -0,15 | -0,51 |
| S                      | -1,00                  | 0,17        | -0,19 | 0,10  | 0,52        | -0,64 | -1,00  | 1,00  | -0,22  | -0,19 | -0,09      | 0,13  | 0,52  |
| $\chi$                 | 0,21                   | 0,11        | 0,09  | 0,33  | 0,69        | 0,84  | 0,21   | -0,22 | 1,00   | 0,09  | 0,55       | -0,23 | 0,40  |
| $\pi$                  | 0,20                   | -0,52       | 1,00  | -0,78 | -0,03       | 0,11  | 0,20   | -0,19 | 0,09   | 1,00  | -0,36      | -0,11 | -0,58 |
| $\Delta G$             | 0,06                   | 0,10        | -0,36 | 0,58  | 0,33        | 0,53  | 0,06   | -0,09 | 0,55   | -0,36 | 1,00       | 0,18  | 0,30  |
| VM                     | -0,15                  | -0,39       | -0,11 | -0,05 | -0,06       | -0,27 | -0,15  | 0,13  | -0,23  | -0,11 | 0,18       | 1,00  | -0,32 |
| IC50                   | -0,51                  | <b>0,71</b> | -0,58 | 0,76  | <b>0,68</b> | 0,08  | -0,51  | 0,52  | 0,40   | -0,58 | 0,30       | -0,32 | 1,00  |



Função da QSAR1.



Dispersão dos Resíduos/QSAR1.

IC50 experimental e previsto (µM) da QSAR1.

| Compostos  | Experimental | Calculado   | Residual    |
|------------|--------------|-------------|-------------|
| CR1        | 3,20         | 3,33        | -0,13       |
| CR2        | 2,80         | 2,87        | -0,07       |
| CR3        | 3,30         | 3,36        | -0,06       |
| CR5        | 2,00         | 2,62        | -0,62       |
| CR6        | 3,50         | 3,24        | 0,26        |
| CR8        | 4,40         | 4,40        | -0,00       |
| CR9        | 3,60         | 3,52        | 0,08        |
| CR10       | 3,30         | 2,92        | 0,38        |
| CR11       | 2,00         | 1,77        | 0,23        |
| CR12       | 2,40         | 2,46        | -0,06       |
| <b>CR4</b> | <b>4,50</b>  | <b>3,83</b> | <b>0,67</b> |
| <b>CR7</b> | <b>5,70</b>  | <b>3,45</b> | <b>2,25</b> |

## QSAR2 – RML12

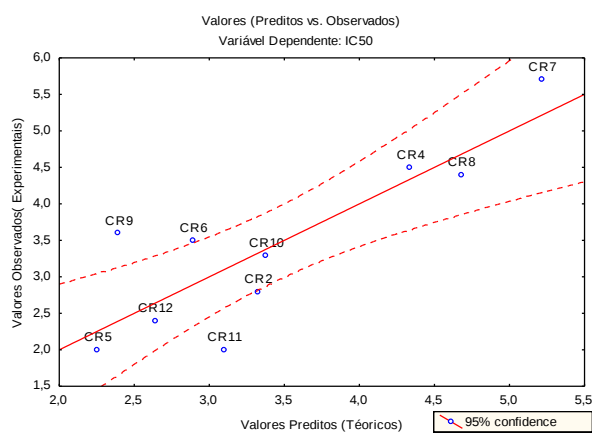
**Modelo 2:** Removidos os compostos CR1 e CR3.

$$Y \text{ (IC50)} = 19,3454(\pm 4,28) - 2,0453(\pm 0,8422) \Delta E_{\text{HL}} - 0,0329\text{VM}(\pm 0,0111) \quad 2$$

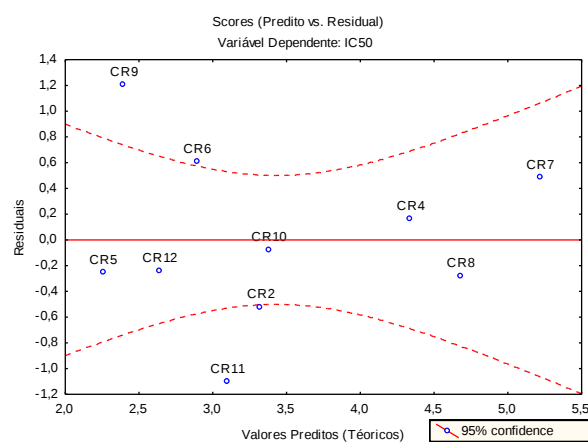
$$(n = 10; R^2 = 0,71; F(2,7) = 8,41; s = 0,73; p = 0,01)$$

Matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos.

|                        | $\Delta E_{\text{HL}}$ | $\mu$ | LogP  | LogS  | EA    | IP    | $\eta$ | S     | $\chi$ | $\pi$ | $\Delta G$ | VM           | IC50  |
|------------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|------------|--------------|-------|
| $\Delta E_{\text{HL}}$ | 1,00                   | -0,12 | 0,22  | -0,13 | -0,70 | 0,74  | 1,00   | -1,00 | 0,29   | 0,22  | 0,14       | <b>0,13</b>  | -0,58 |
| $\mu$                  | -0,12                  | 1,00  | -0,30 | 0,66  | 0,54  | 0,41  | -0,12  | 0,15  | 0,69   | -0,30 | 0,25       | -0,44        | 0,59  |
| LogP                   | 0,22                   | -0,30 | 1,00  | -0,75 | -0,26 | 0,00  | 0,22   | -0,21 | -0,14  | 1,00  | 0,20       | -0,17        | -0,34 |
| LogS                   | -0,13                  | 0,66  | -0,75 | 1,00  | 0,47  | 0,39  | -0,13  | 0,13  | 0,61   | -0,75 | 0,20       | -0,12        | 0,58  |
| EA                     | -0,70                  | 0,54  | -0,26 | 0,47  | 1,00  | -0,21 | -0,70  | 0,70  | 0,43   | -0,26 | 0,36       | -0,31        | 0,81  |
| IP                     | 0,74                   | 0,41  | 0,00  | 0,39  | -0,21 | 1,00  | 0,74   | -0,74 | 0,79   | 0,00  | 0,55       | -0,14        | -0,07 |
| $\eta$                 | 1,00                   | -0,12 | 0,22  | -0,13 | -0,70 | 0,74  | 1,00   | -1,00 | 0,29   | 0,22  | 0,14       | 0,13         | -0,58 |
| S                      | -1,00                  | 0,15  | -0,21 | 0,13  | 0,70  | -0,74 | -1,00  | 1,00  | -0,29  | -0,21 | -0,16      | -0,13        | 0,58  |
| $\chi$                 | 0,29                   | 0,69  | -0,14 | 0,61  | 0,43  | 0,79  | 0,29   | -0,29 | 1,00   | -0,14 | 0,73       | -0,31        | 0,41  |
| $\pi$                  | 0,22                   | -0,30 | 1,00  | -0,75 | -0,26 | 0,00  | 0,22   | -0,21 | -0,14  | 1,00  | 0,20       | -0,17        | -0,34 |
| $\Delta G$             | 0,14                   | 0,25  | 0,20  | 0,20  | 0,36  | 0,55  | 0,14   | -0,16 | 0,73   | 0,20  | 1,00       | -0,24        | 0,22  |
| VM                     | <b>0,13</b>            | -0,44 | -0,17 | -0,12 | -0,31 | -0,14 | 0,13   | -0,13 | -0,31  | -0,17 | -0,24      | 1,00         | -0,68 |
| IC50                   | <b>-0,58</b>           | 0,59  | -0,34 | 0,58  | 0,81  | -0,07 | -0,58  | 0,58  | 0,41   | -0,34 | 0,22       | <b>-0,68</b> | 1,00  |



Função da QSAR2.



Dispersão dos Resíduos/QSAR2.

Experimental e previsto IC50 ( $\mu\text{M}$ ) da QSAR2

| Compostos  | Experimental | Calculado   | Residual     |
|------------|--------------|-------------|--------------|
| CR2        | 2,80         | 3,32        | -0,52        |
| CR4        | 4,50         | 4,34        | 0,16         |
| CR5        | 2,00         | 2,25        | -0,25        |
| CR6        | 3,5          | 2,89        | 0,61         |
| CR7        | 5,70         | 5,21        | 0,49         |
| CR8        | 4,40         | 4,68        | -0,28        |
| CR9        | 3,60         | 2,39        | 1,21         |
| CR10       | 3,30         | 3,38        | -0,08        |
| CR11       | 2,00         | 3,10        | -1,10        |
| CR12       | 2,40         | 2,64        | -0,24        |
| <b>CR1</b> | <b>3,20</b>  | <b>3,22</b> | <b>0,22</b>  |
| <b>CR3</b> | <b>3,30</b>  | <b>3,53</b> | <b>-0,23</b> |

### QSAR3 – RML3

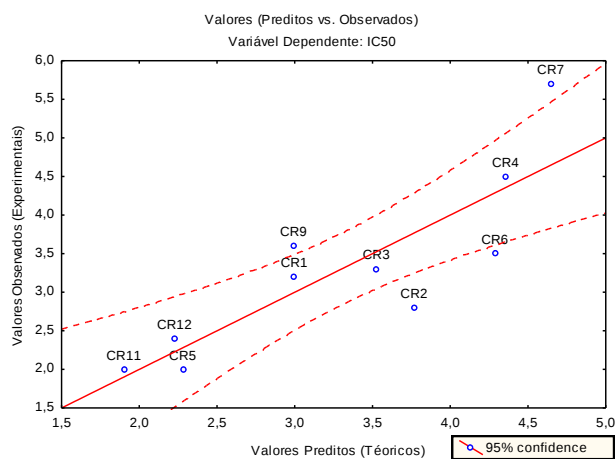
**Modelo 3:** Removidos os compostos CR8 e CR10.

Matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos.

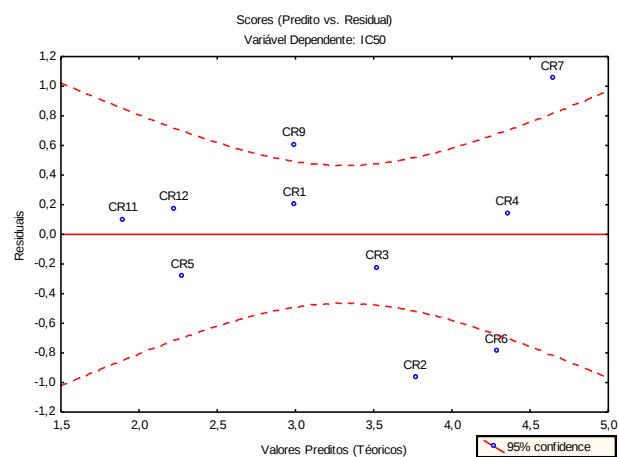
$$Y \text{ (IC50)} = 13,4229(2,40\pm) + 1,5195(\pm 0,6019)\text{LogS} - 0,0326\text{VM}(\pm 0,0103) \quad 3$$

$$(n = 10; R^2 = 0,72; F(2,7) = 9,12; s = 0,68; p = 0,01)$$

|                 | $\Delta E_{HL}$ | $\mu$ | LogP  | LogS  | EA    | IP    | $\eta$ | S     | $\chi$ | $\pi$ | $\Delta G$ | VM    | IC50  |
|-----------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|------------|-------|-------|
| $\Delta E_{HL}$ | 1,00            | 0,29  | 0,29  | -0,08 | -0,40 | 0,57  | 1,00   | -1,00 | 0,23   | 0,29  | 0,04       | 0,11  | -0,54 |
| $\mu$           | 0,29            | 1,00  | -0,39 | 0,70  | 0,04  | 0,46  | 0,29   | -0,28 | 0,33   | -0,39 | 0,44       | -0,44 | 0,51  |
| LogP            | 0,29            | -0,39 | 1,00  | -0,79 | -0,07 | 0,16  | 0,29   | -0,29 | 0,09   | 1,00  | 0,08       | -0,22 | -0,37 |
| LogS            | -0,08           | 0,70  | -0,79 | 1,00  | 0,29  | 0,34  | -0,08  | 0,08  | 0,35   | -0,79 | 0,26       | -0,10 | 0,57  |
| EA              | -0,40           | 0,04  | -0,07 | 0,29  | 1,00  | 0,39  | -0,40  | 0,38  | 0,77   | -0,07 | 0,38       | -0,28 | 0,60  |
| IP              | 0,57            | 0,46  | 0,16  | 0,34  | 0,39  | 1,00  | 0,57   | -0,58 | 0,88   | 0,16  | 0,44       | -0,17 | 0,04  |
| $\eta$          | 1,00            | 0,29  | 0,29  | -0,08 | -0,40 | 0,57  | 1,00   | -1,00 | 0,23   | 0,29  | 0,04       | 0,11  | -0,54 |
| S               | -1,00           | -0,28 | -0,29 | 0,08  | 0,38  | -0,58 | -1,00  | 1,00  | -0,26  | -0,29 | -0,07      | -0,12 | 0,54  |
| $\chi$          | 0,23            | 0,33  | 0,09  | 0,35  | 0,77  | 0,88  | 0,23   | -0,26 | 1,00   | 0,09  | 0,48       | -0,25 | 0,30  |
| $\pi$           | 0,29            | -0,39 | 1,00  | -0,79 | -0,07 | 0,16  | 0,29   | -0,29 | 0,09   | 1,00  | 0,08       | -0,22 | -0,37 |
| $\Delta G$      | 0,04            | 0,44  | 0,08  | 0,26  | 0,38  | 0,44  | 0,04   | -0,07 | 0,48   | 0,08  | 1,00       | -0,29 | 0,29  |
| VM              | 0,11            | -0,44 | -0,22 | -0,10 | -0,28 | -0,17 | 0,11   | -0,12 | -0,25  | -0,22 | -0,29      | 1,00  | -0,69 |
| IC50            | -0,54           | 0,51  | -0,37 | 0,57  | 0,60  | 0,04  | -0,54  | 0,54  | 0,30   | -0,37 | 0,29       | -0,69 | 1,00  |



Função da QSAR3.



Dispersão dos Resíduos/QSAR3.

Experimental e previsto IC50 ( $\mu\text{M}$ ) da QSAR3.

| Compostos   | Experimental | Calculado   | Residual     |
|-------------|--------------|-------------|--------------|
| CR1         | 3,20         | 3,00        | 0,20         |
| CR2         | 2,80         | 3,77        | -0,97        |
| CR3         | 3,30         | 3,53        | -0,23        |
| CR4         | 4,50         | 4,36        | 0,14         |
| CR5         | 2,00         | 2,28        | -0,28        |
| CR6         | 3,50         | 4,29        | -0,79        |
| CR7         | 5,70         | 4,65        | 1,05         |
| CR9         | 3,60         | 2,99        | 0,61         |
| CR11        | 2,00         | 1,90        | 0,10         |
| CR12        | 2,40         | 2,23        | 0,17         |
| <b>CR8</b>  | <b>4,40</b>  | <b>4,34</b> | <b>-0,34</b> |
| <b>CR10</b> | <b>3,30</b>  | <b>2,79</b> | <b>0,51</b>  |

# QSAR4 – RML4

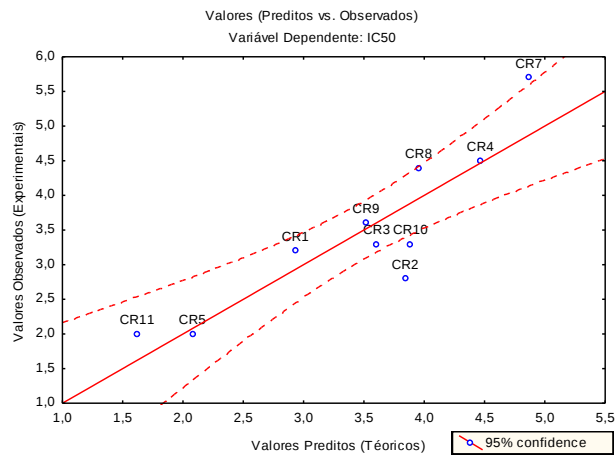
**Modelo 4:** Removidos os compostos CR6 e CR12,

$$Y \text{ (IC50)} = 15,6042(2,4722\pm) + 2,3155(\pm 0,7059)\text{LogS} - 0,0328\text{VM}(\pm 0,01) \quad 4$$

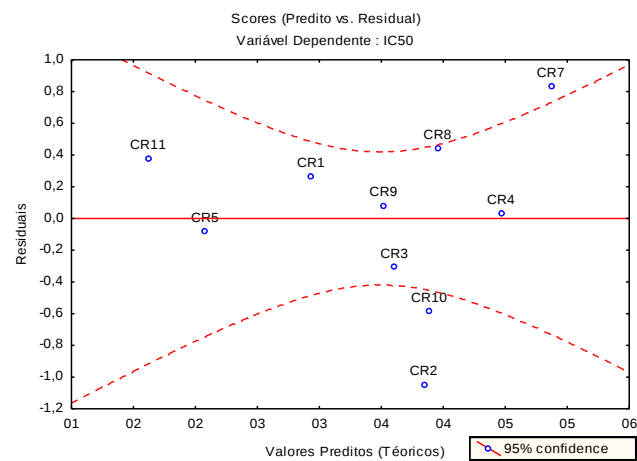
$$(n = 10; R^2 = 0,78; F(2,7) = 12,14; s = 0,61; p = 0,005)$$

Matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos.

|                 | $\Delta E_{HL}$ | $\mu$ | LogP  | LogS  | EA    | IP    | $\eta$ | S     | $\chi$ | $\pi$ | $\Delta G$ | VM    | IC50  |
|-----------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|------------|-------|-------|
| $\Delta E_{HL}$ | 1,00            | -0,17 | 0,28  | -0,31 | -0,48 | 0,77  | 1,00   | -1,00 | 0,32   | 0,28  | 0,23       | 0,09  | -0,59 |
| $\mu$           | -0,17           | 1,00  | -0,37 | 0,60  | 0,20  | -0,04 | -0,17  | 0,20  | 0,08   | -0,37 | 0,19       | -0,39 | 0,53  |
| LogP            | 0,28            | -0,37 | 1,00  | -0,81 | 0,02  | 0,33  | 0,28   | -0,27 | 0,26   | 1,00  | 0,22       | -0,19 | -0,30 |
| LogS            | -0,31           | 0,60  | -0,81 | 1,00  | 0,42  | -0,04 | -0,31  | 0,30  | 0,20   | -0,81 | 0,14       | -0,05 | 0,62  |
| EA              | -0,48           | 0,20  | 0,02  | 0,42  | 1,00  | 0,20  | -0,48  | 0,46  | 0,68   | 0,02  | 0,28       | -0,24 | 0,62  |
| IP              | 0,77            | -0,04 | 0,33  | -0,04 | 0,20  | 1,00  | 0,77   | -0,78 | 0,85   | 0,33  | 0,45       | -0,07 | -0,21 |
| $\eta$          | 1,00            | -0,17 | 0,28  | -0,31 | -0,48 | 0,77  | 1,00   | -1,00 | 0,32   | 0,28  | 0,23       | 0,09  | -0,59 |
| S               | -1,00           | 0,20  | -0,27 | 0,30  | 0,46  | -0,78 | -1,00  | 1,00  | -0,33  | -0,27 | -0,25      | -0,10 | 0,59  |
| $\chi$          | 0,32            | 0,08  | 0,26  | 0,20  | 0,68  | 0,85  | 0,32   | -0,33 | 1,00   | 0,26  | 0,49       | -0,18 | 0,18  |
| $\pi$           | 0,28            | -0,37 | 1,00  | -0,81 | 0,02  | 0,33  | 0,28   | -0,27 | 0,26   | 1,00  | 0,22       | -0,19 | -0,30 |
| $\Delta G$      | 0,23            | 0,19  | 0,22  | 0,14  | 0,28  | 0,45  | 0,23   | -0,25 | 0,49   | 0,22  | 1,00       | -0,22 | 0,16  |
| VM              | 0,09            | -0,39 | -0,19 | -0,05 | -0,24 | -0,07 | 0,09   | -0,10 | -0,18  | -0,19 | -0,22      | 1,00  | -0,66 |
| IC50            | -0,59           | 0,53  | -0,30 | 0,62  | 0,62  | -0,21 | -0,59  | 0,59  | 0,18   | -0,30 | 0,16       | -0,66 | 1,00  |



Função da QSAR4.



Dispersão dos Resíduos/QSAR4.

Experimental e previsto IC50 (µM) da QSAR4.

| Compostos   | Experimental | Calculado   | Residual     |
|-------------|--------------|-------------|--------------|
| CR1         | 3,20         | 2,94        | 0,26         |
| CR2         | 2,80         | 3,85        | -1,05        |
| CR3         | 3,30         | 3,61        | -0,31        |
| CR4         | 4,50         | 4,47        | 0,03         |
| CR5         | 2,00         | 2,08        | -0,08        |
| CR7         | 5,70         | 4,87        | 0,83         |
| CR8         | 4,40         | 3,96        | 0,44         |
| CR9         | 3,60         | 3,52        | 0,08         |
| CR10        | 3,30         | 3,89        | -0,59        |
| CR11        | 2,00         | 1,62        | 0,38         |
| <b>CR6</b>  | <b>3,50</b>  | <b>4,84</b> | <b>-1,34</b> |
| <b>CR12</b> | <b>2,40</b>  | <b>1,92</b> | <b>0,48</b>  |

## QSAR6 – RML6

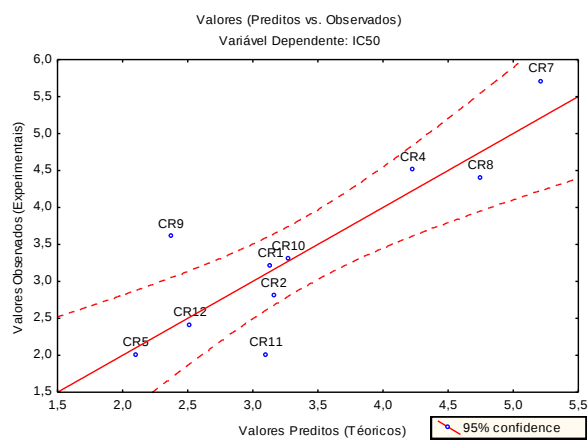
**Modelo 6:** Removidos os compostos CR3 e CR6.

$$Y(\text{IC}_{50}) = 20,4685(\pm 4,1546) + 2,3355\Delta E_{\text{HL}}(\pm 0,8348) - 0,0321\text{VM}(\pm 0,0104) \quad 6$$

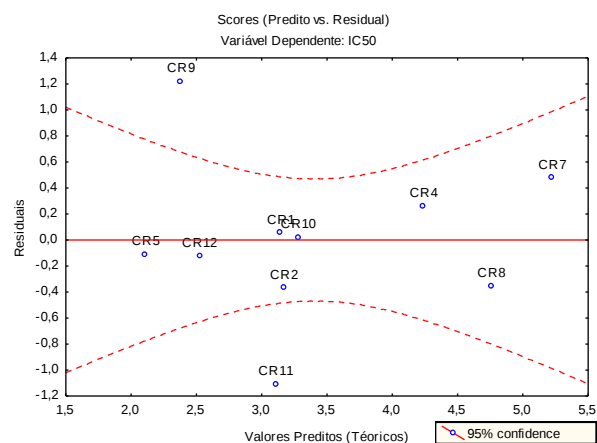
(n = 10;  $R^2 = 0,74$ ;  $F(2,7) = 10,12$ ;  $s = 0,69$ ;  $p = 0,009$ )

Matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos.

|                        | $\Delta E_{\text{HL}}$ | $\mu$ | LogP  | LogS  | EA    | IP    | $\eta$ | S     | $\chi$ | $\pi$ | $\Delta G$ | VM    | IC50  |
|------------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|------------|-------|-------|
| $\Delta E_{\text{HL}}$ | 1,00                   | -0,24 | 0,31  | -0,39 | -0,52 | 0,63  | 1,00   | -1,00 | 0,23   | 0,31  | 0,14       | 0,14  | -0,62 |
| $\mu$                  | -0,24                  | 1,00  | -0,39 | 0,65  | 0,25  | 0,05  | -0,24  | 0,27  | 0,14   | -0,39 | 0,24       | -0,42 | 0,58  |
| LogP                   | 0,31                   | -0,39 | 1,00  | -0,78 | -0,00 | 0,28  | 0,31   | -0,30 | 0,22   | 1,00  | 0,18       | -0,15 | -0,33 |
| LogS                   | -0,39                  | 0,65  | -0,78 | 1,00  | 0,45  | 0,10  | -0,39  | 0,38  | 0,27   | -0,78 | 0,23       | -0,12 | 0,66  |
| EA                     | -0,52                  | 0,25  | -0,00 | 0,45  | 1,00  | 0,21  | -0,52  | 0,51  | 0,69   | -0,00 | 0,29       | -0,25 | 0,65  |
| IP                     | 0,63                   | 0,05  | 0,28  | 0,10  | 0,21  | 1,00  | 0,63   | -0,64 | 0,85   | 0,28  | 0,47       | -0,10 | -0,11 |
| $\eta$                 | 1,00                   | -0,24 | 0,31  | -0,39 | -0,52 | 0,63  | 1,00   | -1,00 | 0,23   | 0,31  | 0,14       | 0,14  | -0,62 |
| S                      | -1,00                  | 0,27  | -0,30 | 0,38  | 0,51  | -0,64 | -1,00  | 1,00  | -0,24  | -0,30 | -0,16      | -0,15 | 0,62  |
| $\chi$                 | 0,23                   | 0,14  | 0,22  | 0,27  | 0,69  | 0,85  | 0,23   | -0,24 | 1,00   | 0,22  | 0,50       | -0,20 | 0,25  |
| $\pi$                  | 0,31                   | -0,39 | 1,00  | -0,78 | -0,00 | 0,28  | 0,31   | -0,30 | 0,22   | 1,00  | 0,18       | -0,15 | -0,33 |
| $\Delta G$             | 0,14                   | 0,24  | 0,18  | 0,23  | 0,29  | 0,47  | 0,14   | -0,16 | 0,50   | 0,18  | 1,00       | -0,24 | 0,22  |
| VM                     | 0,14                   | -0,42 | -0,15 | -0,12 | -0,25 | -0,10 | 0,14   | -0,15 | -0,20  | -0,15 | -0,24      | 1,00  | -0,68 |
| IC50                   | -0,62                  | 0,58  | -0,33 | 0,66  | 0,65  | -0,11 | -0,62  | 0,62  | 0,25   | -0,33 | 0,22       | -0,68 | 1,00  |



Função da QSAR6.



Dispersão dos Resíduos/QSAR6.

Experimental e previsto IC50 ( $\mu\text{M}$ ) da QSAR6.

| Compostos  | Experimental | Calculado   | Residual     |
|------------|--------------|-------------|--------------|
| CR1        | 3,20         | 3,14        | 0,06         |
| CR2        | 2,80         | 3,16        | -0,36        |
| CR4        | 4,50         | 4,23        | 0,27         |
| CR5        | 2,00         | 2,11        | -0,11        |
| CR7        | 5,70         | 5,22        | 0,48         |
| CR8        | 4,40         | 4,75        | -0,35        |
| CR9        | 3,60         | 2,38        | 1,22         |
| CR10       | 3,30         | 3,28        | 0,02         |
| CR11       | 2,00         | 3,10        | -1,10        |
| CR12       | 2,40         | 2,52        | -0,12        |
| <b>CR3</b> | <b>3,30</b>  | <b>3,46</b> | <b>-0,16</b> |
| <b>CR6</b> | <b>3,50</b>  | <b>2,75</b> | <b>0,75</b>  |

# QSAR7 – RML7

**Modelo 7:** Removidos os compostos CR7 e CR11.

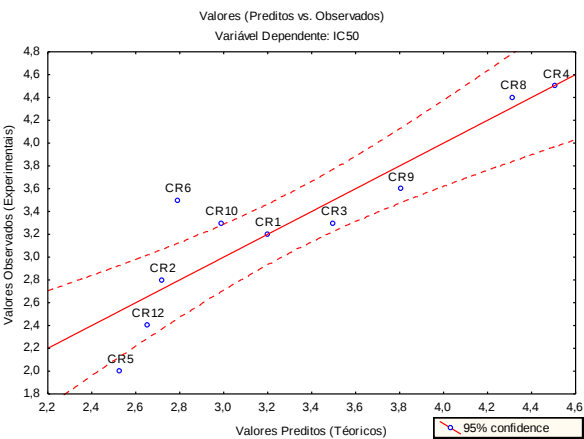
$$Y \text{ (IC50)} = 17,8465(\pm 2,7226) - 2,1597\Delta E_{\text{HL}}(\pm 0,5141) + 0,7613\Delta G(\pm 0,2239)$$

$$(n = 10; R^2 = 0,81; F(2,7) = 15,14; s = 0,34; p = 0,003)$$

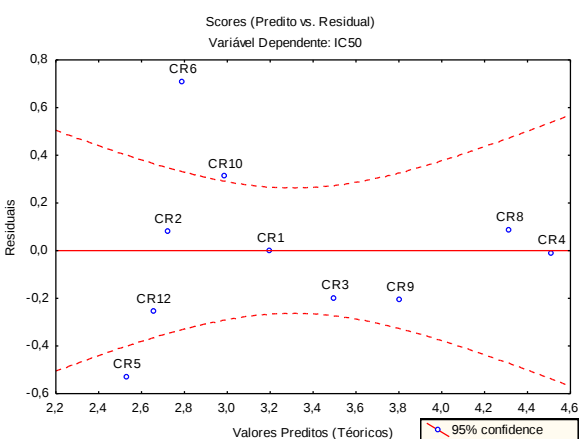
7

Matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos.

|                        | $\Delta E_{\text{HL}}$ | $\mu$ | LogP  | LogS  | EA    | IP    | $\eta$ | S     | $\chi$ | $\pi$ | $\Delta G$ | VM    | IC50  |
|------------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|------------|-------|-------|
| $\Delta E_{\text{HL}}$ | 1,00                   | -0,48 | 0,28  | -0,27 | -0,69 | 0,54  | 1,00   | -1,00 | 0,01   | 0,28  | -0,04      | 0,00  | -0,71 |
| $\mu$                  | -0,48                  | 1,00  | -0,38 | 0,58  | -0,04 | -0,33 | -0,48  | 0,50  | -0,34  | -0,38 | 0,22       | -0,30 | 0,62  |
| LogP                   | 0,28                   | -0,38 | 1,00  | -0,74 | 0,13  | 0,34  | 0,28   | -0,26 | 0,37   | 1,00  | 0,17       | -0,36 | -0,26 |
| LogS                   | -0,27                  | 0,58  | -0,74 | 1,00  | 0,14  | 0,09  | -0,27  | 0,26  | 0,10   | -0,74 | 0,21       | 0,11  | 0,58  |
| EA                     | -0,69                  | -0,04 | 0,13  | 0,14  | 1,00  | 0,08  | -0,69  | 0,66  | 0,68   | 0,13  | 0,34       | -0,10 | 0,66  |
| IP                     | 0,54                   | -0,33 | 0,34  | 0,09  | 0,08  | 1,00  | 0,54   | -0,57 | 0,78   | 0,34  | 0,40       | -0,19 | -0,10 |
| $\eta$                 | 1,00                   | -0,48 | 0,28  | -0,27 | -0,69 | 0,54  | 1,00   | -1,00 | 0,01   | 0,28  | -0,04      | 0,00  | -0,71 |
| S                      | -1,00                  | 0,50  | -0,26 | 0,26  | 0,66  | -0,57 | -1,00  | 1,00  | -0,04  | -0,26 | 0,00       | -0,01 | 0,69  |
| $\chi$                 | 0,01                   | -0,34 | 0,37  | 0,10  | 0,68  | 0,78  | 0,01   | -0,04 | 1,00   | 0,37  | 0,50       | -0,19 | 0,30  |
| $\pi$                  | 0,28                   | -0,38 | 1,00  | -0,74 | 0,13  | 0,34  | 0,28   | -0,26 | 0,37   | 1,00  | 0,17       | -0,36 | -0,26 |
| $\Delta G$             | -0,04                  | 0,22  | 0,17  | 0,21  | 0,34  | 0,40  | -0,04  | 0,00  | 0,50   | 0,17  | 1,00       | -0,46 | 0,58  |
| VM                     | 0,00                   | -0,30 | -0,36 | 0,11  | -0,10 | -0,19 | 0,00   | -0,01 | -0,19  | -0,36 | -0,46      | 1,00  | -0,43 |
| IC50                   | -0,71                  | 0,62  | -0,26 | 0,58  | 0,66  | -0,10 | -0,71  | 0,69  | 0,30   | -0,26 | 0,58       | -0,43 | 1,00  |



Função da QSAR7.



Dispersão dos Resíduos/QSAR7.

Experimental e previsto IC50 (µM) da QSAR7.

| Compostos   | Experimental | Calculado   | Residual     |
|-------------|--------------|-------------|--------------|
| CR1         | 3,20         | 3,20        | 0,00         |
| CR2         | 2,80         | 2,72        | 0,08         |
| CR3         | 3,30         | 3,50        | -0,20        |
| CR4         | 4,50         | 4,51        | -0,01        |
| CR5         | 2,00         | 2,53        | -0,53        |
| CR6         | 3,50         | 2,79        | 0,71         |
| CR8         | 4,40         | 4,31        | 0,09         |
| CR9         | 3,60         | 3,80        | -0,20        |
| CR10        | 3,30         | 2,99        | 0,31         |
| CR12        | 2,40         | 2,65        | -0,25        |
| <b>CR7</b>  | <b>5,70</b>  | <b>3,76</b> | <b>1,94</b>  |
| <b>CR11</b> | <b>2,00</b>  | <b>3,69</b> | <b>-1,69</b> |

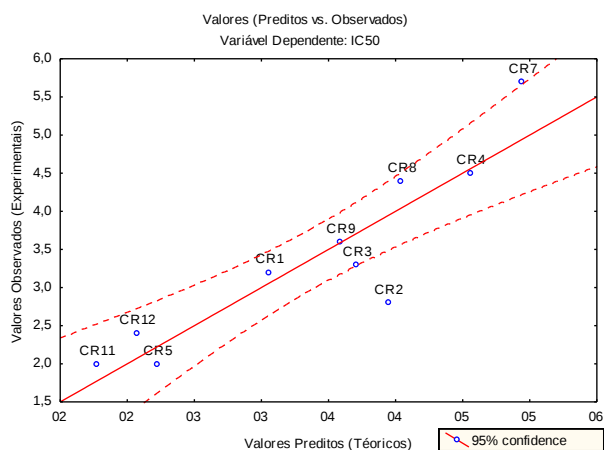
**QSAR8 – RML8****Modelo 8:** Removidos os compostos CR6 e CR10.

$$Y \text{ (IC50)} = 15,3890(\pm 2,1815) + 2,2235 \text{ LogS}(\pm 0,6074) - 0,0323 \text{ VM}(\pm 0,0088) \quad 8$$

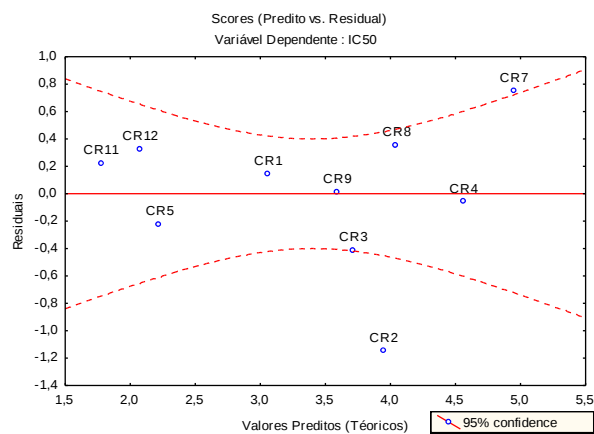
$$(n = 10; R^2 = 0,81; F(2,7) = 15,24; s = 0,59; p = 0,003)$$

Matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos.

|                 | $\Delta E_{HL}$ | $\mu$ | LogP  | LogS  | EA    | IP    | $\eta$ | S     | $\chi$ | $\pi$ | $\Delta G$ | VM    | IC50  |
|-----------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|------------|-------|-------|
| $\Delta E_{HL}$ | 1,00            | -0,27 | 0,45  | -0,43 | -0,48 | 0,64  | 1,00   | -1,00 | 0,27   | 0,45  | 0,17       | 0,15  | -0,63 |
| $\mu$           | -0,27           | 1,00  | -0,38 | 0,65  | 0,31  | 0,05  | -0,27  | 0,30  | 0,17   | -0,38 | 0,27       | -0,42 | 0,58  |
| LogP            | 0,45            | -0,38 | 1,00  | -0,81 | -0,20 | 0,31  | 0,45   | -0,44 | 0,15   | 1,00  | 0,11       | -0,22 | -0,40 |
| LogS            | -0,43           | 0,65  | -0,81 | 1,00  | 0,54  | 0,11  | -0,43  | 0,42  | 0,32   | -0,81 | 0,26       | -0,12 | 0,67  |
| EA              | -0,48           | 0,31  | -0,20 | 0,54  | 1,00  | 0,24  | -0,48  | 0,47  | 0,68   | -0,20 | 0,28       | -0,30 | 0,66  |
| IP              | 0,64            | 0,05  | 0,31  | 0,11  | 0,24  | 1,00  | 0,64   | -0,65 | 0,87   | 0,31  | 0,49       | -0,12 | -0,11 |
| $\eta$          | 1,00            | -0,27 | 0,45  | -0,43 | -0,48 | 0,64  | 1,00   | -1,00 | 0,27   | 0,45  | 0,17       | 0,15  | -0,63 |
| S               | -1,00           | 0,30  | -0,44 | 0,42  | 0,47  | -0,65 | -1,00  | 1,00  | -0,29  | -0,44 | -0,20      | -0,15 | 0,62  |
| $\chi$          | 0,27            | 0,17  | 0,15  | 0,32  | 0,68  | 0,87  | 0,27   | -0,29 | 1,00   | 0,15  | 0,50       | -0,23 | 0,23  |
| $\pi$           | 0,45            | -0,38 | 1,00  | -0,81 | -0,20 | 0,31  | 0,45   | -0,44 | 0,15   | 1,00  | 0,11       | -0,22 | -0,40 |
| $\Delta G$      | 0,17            | 0,27  | 0,11  | 0,26  | 0,28  | 0,49  | 0,17   | -0,20 | 0,50   | 0,11  | 1,00       | -0,26 | 0,21  |
| VM              | 0,15            | -0,42 | -0,22 | -0,12 | -0,30 | -0,12 | 0,15   | -0,15 | -0,23  | -0,22 | -0,26      | 1,00  | -0,68 |
| IC50            | -0,63           | 0,58  | -0,40 | 0,67  | 0,66  | -0,11 | -0,63  | 0,62  | 0,23   | -0,40 | 0,21       | -0,68 | 1,00  |



Função da QSAR8.



Dispersão dos Resíduos/QSAR8.

Experimental e previsto IC50 ( $\mu\text{M}$ ) da QSAR8,

| Compostos   | Experimental | Calculado   | Residual     |
|-------------|--------------|-------------|--------------|
| CR1         | 3,20         | 3,05        | 0,15         |
| CR2         | 2,80         | 3,94        | -1,14        |
| CR3         | 3,30         | 3,71        | -0,41        |
| CR4         | 4,50         | 4,56        | -0,06        |
| CR5         | 2,00         | 2,22        | -0,22        |
| CR7         | 5,70         | 4,94        | 0,76         |
| CR8         | 4,40         | 4,04        | 0,36         |
| CR9         | 3,60         | 3,59        | 0,01         |
| CR11        | 2,00         | 1,77        | 0,23         |
| CR12        | 2,40         | 2,07        | 0,33         |
| <b>CR6</b>  | <b>3,50</b>  | <b>4,90</b> | <b>-1,40</b> |
| <b>CR10</b> | <b>3,30</b>  | <b>3,98</b> | <b>-0,68</b> |

# QSAR9 – RML9

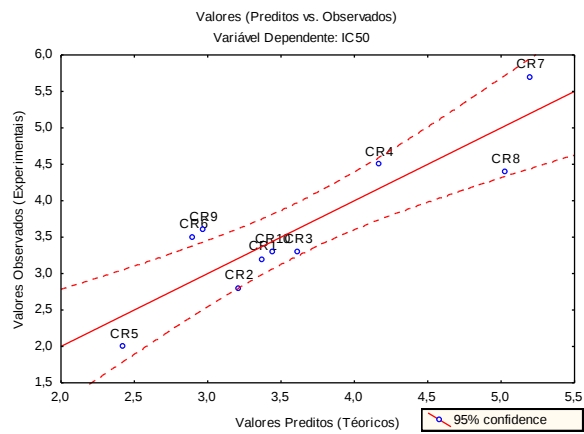
**Modelo 9:** Removidos os compostos CR11 e CR12.

$$Y \text{ (IC50)} = 19,7072(\pm 3,2401) - 4,9953 \eta(\pm 1,3159) - 0,0226VM(\pm 0,0090) \quad 9$$

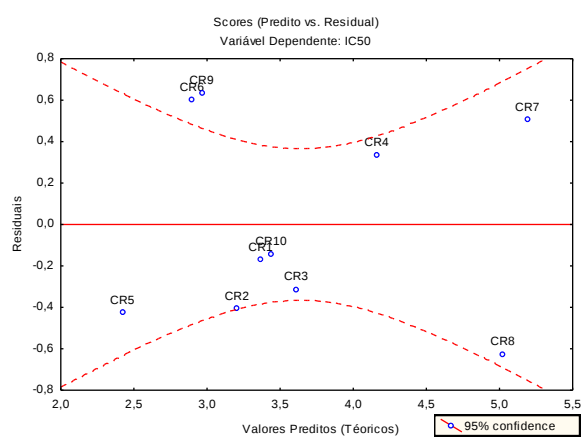
$$(n = 10; R^2 = 0,79; F(2,7) = 12,83; s = 0,54; p = 0,005)$$

Matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos.

|                 | $\Delta E_{HL}$ | $\mu$ | LogP  | LogS  | EA    | IP    | $\eta$ | S     | $\chi$ | $\pi$ | $\Delta G$ | VM    | IC50  |
|-----------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|------------|-------|-------|
| $\Delta E_{HL}$ | 1,00            | -0,37 | 0,27  | -0,21 | -0,66 | 0,80  | 1,00   | -1,00 | 0,23   | 0,27  | 0,18       | 0,20  | -0,77 |
| $\mu$           | -0,37           | 1,00  | -0,33 | 0,42  | -0,16 | -0,62 | -0,37  | 0,40  | -0,61  | -0,33 | 0,11       | -0,16 | 0,31  |
| LogP            | 0,27            | -0,33 | 1,00  | -0,77 | 0,15  | 0,48  | 0,27   | -0,26 | 0,49   | 1,00  | 0,26       | -0,30 | -0,23 |
| LogS            | -0,21           | 0,42  | -0,77 | 1,00  | 0,06  | -0,23 | -0,21  | 0,21  | -0,15  | -0,77 | 0,04       | 0,20  | 0,38  |
| EA              | -0,66           | -0,16 | 0,15  | 0,06  | 1,00  | -0,07 | -0,66  | 0,63  | 0,59   | 0,15  | 0,24       | -0,11 | 0,54  |
| IP              | 0,80            | -0,62 | 0,48  | -0,23 | -0,07 | 1,00  | 0,80   | -0,82 | 0,77   | 0,48  | 0,43       | 0,18  | -0,59 |
| $\eta$          | 1,00            | -0,37 | 0,27  | -0,21 | -0,66 | 0,80  | 1,00   | -1,00 | 0,23   | 0,27  | 0,18       | 0,20  | -0,77 |
| S               | -1,00           | 0,40  | -0,26 | 0,21  | 0,63  | -0,82 | -1,00  | 1,00  | -0,25  | -0,26 | -0,20      | -0,20 | 0,76  |
| $\chi$          | 0,23            | -0,61 | 0,49  | -0,15 | 0,59  | 0,77  | 0,23   | -0,25 | 1,00   | 0,49  | 0,50       | 0,07  | -0,13 |
| $\pi$           | 0,27            | -0,33 | 1,00  | -0,77 | 0,15  | 0,48  | 0,27   | -0,26 | 0,49   | 1,00  | 0,26       | -0,30 | -0,23 |
| $\Delta G$      | 0,18            | 0,11  | 0,26  | 0,04  | 0,24  | 0,43  | 0,18   | -0,20 | 0,50   | 0,26  | 1,00       | -0,18 | 0,10  |
| VM              | 0,20            | -0,16 | -0,30 | 0,20  | -0,11 | 0,18  | 0,20   | -0,20 | 0,07   | -0,30 | -0,18      | 1,00  | -0,59 |
| IC50            | -0,77           | 0,31  | -0,23 | 0,38  | 0,54  | -0,59 | -0,77  | 0,76  | -0,13  | -0,23 | 0,10       | -0,59 | 1,00  |



Função da QSAR9.



Dispersão dos Resíduos/QSAR9.

Experimental e previsto IC50 (μM) da QSAR9.

| Compostos   | Experimental | Calculado   | Residual     |
|-------------|--------------|-------------|--------------|
| CR1         | 3,20         | 3,37        | -0,17        |
| CR2         | 2,80         | 3,21        | -0,41        |
| CR3         | 3,30         | 3,61        | -0,31        |
| CR4         | 4,50         | 4,16        | 0,34         |
| CR5         | 2,00         | 2,42        | -0,42        |
| CR6         | 3,50         | 2,90        | 0,60         |
| CR7         | 5,70         | 5,19        | 0,51         |
| CR8         | 4,40         | 5,02        | -0,62        |
| CR9         | 3,60         | 2,97        | 0,63         |
| CR10        | 3,30         | 3,44        | -0,14        |
| <b>CR11</b> | <b>2,00</b>  | <b>3,59</b> | <b>-1,59</b> |
| <b>CR12</b> | <b>2,40</b>  | <b>2,82</b> | <b>-0,42</b> |

,

## QSAR10 – RML10

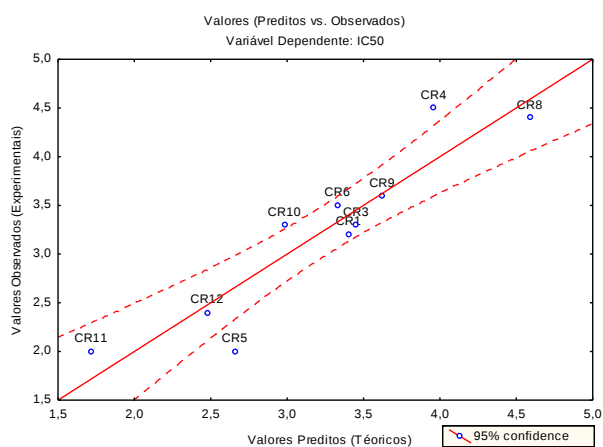
**Modelo 10:** Removidos os compostos CR2 e CR7.

$$Y (\text{IC}_{50}) = -4,6424(\pm 1,4239) + 2,8717EA (\pm 0,7695) + 0,6095\mu (\pm 0,1471) \quad 10$$

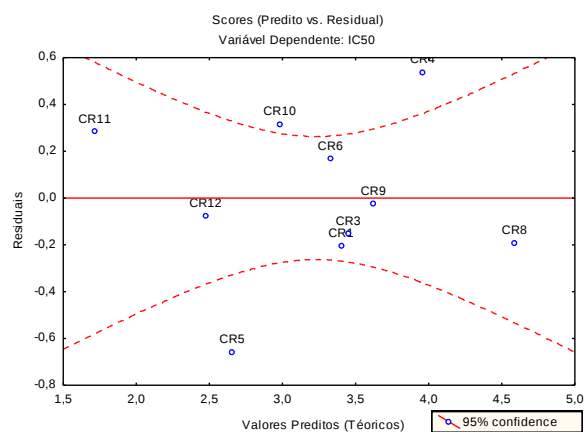
$$(n = 10; R^2 = 0,85; F(2,7) = 19,75; s = 0,34; p = 0,001)$$

Matriz de correlação da atividade biológica em função dos descritores eletrônicos.

|                        | $\Delta E_{\text{HL}}$ | $\mu$ | LogP  | LogS  | EA    | IP    | $\eta$ | S     | $\chi$ | $\pi$ | $\Delta G$ | VM    | IC50  |
|------------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|------------|-------|-------|
| $\Delta E_{\text{HL}}$ | 1,00                   | -0,17 | 0,19  | -0,10 | -0,47 | 0,60  | 1,00   | -1,00 | 0,22   | 0,19  | 0,05       | -0,03 | -0,41 |
| $\mu$                  | -0,17                  | 1,00  | -0,42 | 0,67  | 0,21  | 0,13  | -0,17  | 0,20  | 0,18   | -0,42 | 0,28       | -0,44 | 0,74  |
| LogP                   | 0,19                   | -0,42 | 1,00  | -0,74 | 0,06  | 0,17  | 0,19   | -0,19 | 0,17   | 1,00  | 0,14       | -0,26 | -0,32 |
| LogS                   | -0,10                  | 0,67  | -0,74 | 1,00  | 0,26  | 0,30  | -0,10  | 0,10  | 0,32   | -0,74 | 0,25       | -0,06 | 0,66  |
| EA                     | -0,47                  | 0,21  | 0,06  | 0,26  | 1,00  | 0,31  | -0,47  | 0,45  | 0,73   | 0,06  | 0,36       | -0,31 | 0,69  |
| IP                     | 0,60                   | 0,13  | 0,17  | 0,30  | 0,31  | 1,00  | 0,60   | -0,61 | 0,87   | 0,17  | 0,44       | -0,32 | 0,21  |
| $\eta$                 | 1,00                   | -0,17 | 0,19  | -0,10 | -0,47 | 0,60  | 1,00   | -1,00 | 0,22   | 0,19  | 0,05       | -0,03 | -0,41 |
| S                      | -1,00                  | 0,20  | -0,19 | 0,10  | 0,45  | -0,61 | -1,00  | 1,00  | -0,23  | -0,19 | -0,07      | 0,02  | 0,41  |
| $\chi$                 | 0,22                   | 0,18  | 0,17  | 0,32  | 0,73  | 0,87  | 0,22   | -0,23 | 1,00   | 0,17  | 0,49       | -0,38 | 0,49  |
| $\pi$                  | 0,19                   | -0,42 | 1,00  | -0,74 | 0,06  | 0,17  | 0,19   | -0,19 | 0,17   | 1,00  | 0,14       | -0,26 | -0,32 |
| $\Delta G$             | 0,05                   | 0,28  | 0,14  | 0,25  | 0,36  | 0,44  | 0,05   | -0,07 | 0,49   | 0,14  | 1,00       | -0,54 | 0,58  |
| VM                     | -0,03                  | -0,44 | -0,26 | -0,06 | -0,31 | -0,32 | -0,03  | 0,02  | -0,38  | -0,26 | -0,54      | 1,00  | -0,60 |
| IC50                   | -0,41                  | 0,74  | -0,32 | 0,66  | 0,69  | 0,21  | -0,41  | 0,41  | 0,49   | -0,32 | 0,58       | -0,60 | 1,00  |



Função da QSAR10.



Dispersão dos Resíduos/QSAR10.

Experimental e previsto IC50 ( $\mu\text{M}$ ) da QSAR10.

| Compostos  | Experimental | Calculado   | Residual     |
|------------|--------------|-------------|--------------|
| CR1        | 3,20         | 3,40        | -0,20        |
| CR3        | 3,30         | 3,45        | -0,15        |
| CR4        | 4,50         | 3,96        | 0,54         |
| CR5        | 2,00         | 2,66        | -0,66        |
| CR6        | 3,50         | 3,33        | 0,17         |
| CR8        | 4,40         | 4,59        | -0,19        |
| CR9        | 3,60         | 3,62        | -0,02        |
| CR10       | 3,30         | 2,98        | 0,32         |
| CR11       | 2,00         | 1,72        | 0,28         |
| CR12       | 2,40         | 2,48        | -0,08        |
| <b>CR2</b> | <b>2,80</b>  | <b>2,92</b> | <b>-0,12</b> |
| <b>CR7</b> | <b>5,70</b>  | <b>3,54</b> | <b>2,16</b>  |

# **ANEXOS**

### New Ketonethiosemicarbazones for Melanogenesis Inhibition

Karina A. Barros<sup>a</sup>, Cheila N. G. Bedor<sup>b</sup>, Carlton A. Taft<sup>c</sup> and Antonio C. Pavão<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego, 1235, CEP 50670-901, Recife, PE, Brazil; <sup>b</sup>Universidade Federal do Vale do São Francisco, Av. José de Sá Maniçoba, S/N, CEP 56304-205, Petrolina, PE, Brazil; <sup>c</sup>Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas, Rua Dr. Xavier Sigaud, 150, CEP 22290-180, Rio de Janeiro, Brazil



Ketonethiosemicarbazones derivatives with potential for inhibiting melanogenesis were investigated by molecular orbital calculations and statistical analysis QSAR.

Quim. Nova, Vol. XY, No. 00, 1-6, 200\_

doi number

### CARCINOGENICIDADE DO CARBENDAZIM E SEUS METABÓLITOS

Renato C. Silva, Karina A. Barros e Antonio C. Pavão\*

Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, 50740-540 Recife – PE, Brasil

Recebido em 03/02/2014; aceito em 10/06/2014; publicado na web em 29/07/2014

**CARCINOGENICITY OF CARBENDAZIM AND ITS METABOLITES.** The carcinogenic potential of carbendazim and its metabolites was analyzed using statistical treatment of electronic parameters obtained from DFT/ 6-311++G(d,p) and AM1 calculations. The carcinogen-DNA interaction is described in the framework of the theory of unsynchronized resonance of covalent bond as a process of electron transfer involving the HOMO and LUMO frontier orbitals. Through a Principal Component Analysis (PCA) of the electron affinity, carcinogen-DNA interaction energy, electrostatic attraction and cell membrane permeability (dipole moment  $\mu$  and partition coefficient LogP) evidence was obtained showing carbendazim displays carcinogenic activity. For the metabolites of carbendazim, no evidence was found in the literature of their carcinogenic activities. However, the electronic parameters for these metabolites exhibited similarity to known carcinogens, thereby showing the importance of the results obtained in this study for a policy based on the precautionary principle.

**Keywords:** fungicides; chemical carcinogenesis; DFT and AM1 calculations.

**Artigo****A Teoria da Ressonância Não-Sincronizada das Ligações Covalentes****Costa, M. B. S.;\* Barros, K. A.***Rev. Virtual Quim.*, 2012, 4 (XX), no prelo. Data de publicação na Web: 15 de maio de 2012<http://www.uff.br/rvq>**Unsynchronized Resonating of Covalent Bond Theory**

**Abstract:** The fundamental features of the unsynchronized resonating of covalent bond (RVB) theory as originally developed by Linus Pauling are presented. The resonance of covalent bonds is widely known by chemists; however, the idea of unsynchronized resonance is unfamiliar. Nevertheless, the versatility of the RVB theory can be seen in the investigation of many systems and phenomena, such as superconductivity, magnetism, catalysis, besides the description of the metals, alloys and intermetallic compounds. The RVB theory has the advantage of relating the properties of a system with the nature of the atoms that constitute it.

**Keywords:** Unsynchronized resonance; covalent bond; metallic bond; RVB theory.