



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E EDUCAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NANOCIÊNCIA, PROCESSOS E MATERIAIS
AVANÇADOS

Thiago Henrique Döring

**Síntese, caracterização e estudos *in silico/in vitro* de Bases de Schiff com potencial
atividade Tripanocida**

Blumenau

2022

Thiago Henrique Döring

**Síntese, caracterização e estudos *in silico/in vitro* de Bases de Schiff com potencial
atividade Tripanocida**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Nanociência, Processos e Materiais Avançados da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Nanociência, Processos e Materiais Avançados.

Orientador: Prof. José Wilmo da Cruz Júnior, Dr.
Coorientador: Prof. Aldo Sena de Oliveira, Dr.

Blumenau

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Döring, Thiago Henrique
Síntese, caracterização e estudos in silico/in vitro de
Bases de Schiff com potencial atividade Tripanocida /
Thiago Henrique Döring ; orientador, José Wilmo da Cruz
Júnior, coorientador, Aldo Sena de Oliveira, 2022.
291 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Campus Blumenau, Programa de Pós-Graduação em
Nanociência, Processos e Materiais Avançados, Blumenau,
2022.

Inclui referências.

1. Nanociência, Processos e Materiais Avançados. 2.
Doença de Chagas. 3. Bases de Schiff. 4. in silico. 5.
Química Computacional. I. Cruz Júnior, José Wilmo da . II.
Oliveira, Aldo Sena de. III. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nanociência,
Processos e Materiais Avançados. IV. Título.

Thiago Henrique Döring

**Síntese, caracterização e estudos *in silico/in vitro* de Bases de Schiff com potencial
atividade Tripanocida**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca
examinadora composta pelos seguintes membros:

Lucas dos Santos Mello, Dr.
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Prof. Paulo José de Sousa Maia, Dr.
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Profa. Patrícia Bulegon Brondani, Dra.
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão **original e final do trabalho** de conclusão que foi
julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Nanociência, Processos e
Materiais Avançados.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr. José Wilmo da Cruz Júnior
Orientador(a)

Blumenau, 2022.

Dedico este trabalho a ciência brasileira,
que tanto vem sofrendo nos últimos anos.

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Dr. José Wilmo da Cruz Júnior, pela orientação e amizade, por ser um exemplo de sabedoria, parcimônia, cautela e principalmente dedicação. Obrigado pela confiança depositada em meu trabalho; saiba que és uma referência para mim e para muitos que trabalharam com você.

Ao prof. Dr. Aldo Sena de Oliveira, pela coorientação, por ter me iniciado no desenvolvimento científico e me proporcionar diversas experiências na pesquisa, tanto em nível nacional quanto internacional.

Aos membros da banca examinadora, tanto de qualificação quanto da dissertação, por contribuir pelo aperfeiçoamento e desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos e companheiros de jornada profissional em seu início, Giovanni dos Santos, Iglesia Becker e Flávia Kuster Oliveira por terem sido meus primeiros incentivadores, me apontarem as primeiras leituras científicas e por serem, sobretudo, aquilo que vocês são, excelentes companhias.

Aos colegas do Laboratório de Síntese, Aplicabilidade e Reatividade de Compostos de Coordenação – LSARCC, pelo trabalho exercido em conjunto. Agradeço especialmente ao Igor França, por todo o aprendizado e convívio em meu início e permanência no grupo.

Ao Bossa, nosso grande matemático, por ter me ajudado com as equações via LaTeX.

Ao prof. Dr. Adriano Andricopulo e ao grupo LQMC (Laboratório de Química Medicinal e Computacional) – USP, por ter nos recebido com muito carinho no instituto e ter me proporcionado enorme experiência e aprendizado durante minha estadia por lá.

Ao professor Eduardo Zapp e ao Laboratório de Eletroquímica, Eletroanalítica e Sensores (LAEES), pelo espaço e auxílio nas análises de voltametria cíclica.

À minha companheira Nathalia, pelo carinho e muita dedicação, por estar comigo nos momentos mais difíceis e por compartilhar da experiência científica.

Ao meu amigo Ricardo de Oliveira, que muito trabalhou comigo e muito me ensinou e a todos os meus amigos que apoiaram este trabalho, conceitualmente ou com uma palavra amiga.

À Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), por tanto ter me oportunizado.

Canto para anunciar o dia
Canto para amenizar a noite
Canto pra denunciar o açoite
Canto também contra a tirania

Canto porque numa melodia
Acendo no coração do povo
A esperança de um mundo novo
E a luta para se viver em paz!

(Minha missão, de João Nogueira e Paulo César Pinheiro)

RESUMO

A Doença de chagas é caracterizada como uma doença tropical negligenciada e é causada pelo protozoário *Trypanosoma Cruzi*, proveniente de triatomíneos infectados. Essa doença afeta principalmente países de clima tropical e subdesenvolvidos e, devidos aos baixos indicadores socioeconômicos, possui indicadores inaceitáveis para seu tratamento e controle. Outro fator para os baixos índices de tratamento são investimentos reduzidos na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. O tratamento carece de desenvolvimento de novos fármacos com melhor aplicação na fase crônica e que exibam menos efeitos adversos. Um dos principais alvos moleculares para o desenvolvimento de fármacos com atividade tripanocida é a enzima cruzaina, uma cisteína protease do *T. cruzi*, envolvida na nutrição, metaciclo-gênese e diferenciação celular, digestão intra e extracelular e no fator de virulência do parasita. Mediante estudos computacionais como ancoramento (*docking*) molecular, estudos farmacocinéticos envolvendo Administração, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADMET) e análise do perfil de bioatividade, estruturas de bases de Schiff foram investigadas, para as quais as análises se deram de forma comparativa com os fármacos comerciais. As bases de Schiff estudadas neste trabalho possuem esqueleto carbônico constituído de diaminomaleonitrila ou alguns aminoácidos, variando-se a porção carbonilada. As bases de Schiff foram escolhidas para este trabalho, pois são acessíveis do ponto de vista sintético, além de permitirem o estudo das relações estrutura-atividade, devido ao grande número de derivados passíveis de síntese. Uma vez realizado o estudo prévio computacional, bases de Schiff selecionadas foram sintetizadas, caracterizadas e testadas *in vitro* contra a cisteína-protease cruzaina e também contra a forma amastigota do *T. cruzi*. Três dos compostos da série de diaminomaleonitrila apresentaram atividade moderada contra cruzaina, e duas das quatro estruturas sintetizadas derivadas de aminoácidos apresentaram atividade moderada, demonstrando que o planejamento racional de fármacos pode ser uma ferramenta de grande utilidade na seleção de compostos mais potentes. A estrutura 5 ((2Z)-2-amino-3-{(E)-[(2-clorofenil)metilideno]amino}but-2-enedinitrila) que possui um substituinte cloro em *orto* apresentou-se como mais ativa da série na inibição da cruzaina. As mesmas estruturas mais ativas na inibição da cruzaina foram as mais ativas no ensaio de concentração única contra a forma amastigota do *T. cruzi*, corroborando com a literatura como principal via de ação. Estes resultados são muito promissores para o desenvolvimento de fármacos em uma área que representa um grande problema de saúde pública mundial.

Palavras-chave: Doença de Chagas; Bases de Schiff; Bioinformática; Cruzaina; Diaminomaleonitrila.

ABSTRACT

Chagas disease is characterized as a neglected tropical disease and is caused by the protozoan *Trypanosoma Cruzi*, originating from infected triatomines. This disease affects mainly tropical and developing countries and, due to low socioeconomic indicators, has unacceptable indicators for its treatment and control. Another factor for the low rates of treatment are reduced investments in research and development of new drugs. The treatment lacks the development of new drugs with better application in the chronic phase and that exhibit fewer adverse effects. One of the main molecular targets for the development of drugs with trypanocidal activity is the enzyme cruzain, a cysteine protease from *T. cruzi*, involved in nutrition, metacyclogenesis and cell differentiation, intra and extracellular digestion and in the parasite's virulence factor. Through computational studies such as molecular docking, pharmacokinetic studies involving Administration, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity (ADMET) and bioactivity profile analysis, Schiff base structures were investigated, for which the analyzes were given in a comparative way with commercial drugs. The Schiff bases studied in this work have a carbon backbone consisting of diaminomaleonitrile or some amino acids, varying the carbonyl compounds. The Schiff bases were chosen for this work, as they are accessible from the synthetic point of view, in addition to allowing the study of structure-activity relationships, due to the large number of derivatives that can be synthesized. Once the previous computational study was carried out, selected Schiff bases were synthesized, characterized and tested in vitro against the cruzain cysteine protease and also against the amastigote form of *T. cruzi*. Three of the compounds from the diaminomaleonitrile series showed moderate activity against cruzain, and two of the four synthesized amino acid-derived structures showed moderate activity, demonstrating that the rational design of drugs can optimize the selection of more active compounds. Structure 5 ((2Z)-2-amino-3-{(E)-[(2-chlorophenyl)methylidene]amino}but-2-enedinitrile) which has a chloro substituent in *ortho* was the most active of the series in the attraction of cruzain. The same most active structures in the cruzain sequence were the most active in the single concentration assay against the amastigote form of *T. cruzi*, corroborating the literature as the main route of action. These results are very promising for the development of drugs in an area that represents a major public health problem worldwide.

Keywords: Chagas disease. Schiff base. Bioinformatics. Cruzain. Diaminomaleonitrile.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estruturas químicas dos fármacos comerciais, da esquerda para a direita: benzonidazol e nifurtimox.....	38
Figura 2 – Representação da cisteíno-protease cruzaina. Em amarelo, o domínio de predominância de folhas- β antiparalelas. Em rosa, domínio formado predominantemente por hélices- α . O sítio catalítico é representado pela seta e encontra-se na interface entre os domínios.....	39
Figura 3 - Exemplo de cálculo de propriedades metabólicas do fármaco Benzonidazol utilizando a ferramenta <i>SwissADME</i>	43
Figura 4 - Exemplo de cálculo de toxicidade do fármaco Benzonidazol no ProTox-II.	45
Figura 5 - Curva em vermelho: conjunto de milhares de compostos e sua respectiva pontuação para inibição da protease, grupo qual a cruzaina se encaixa; em cinza: pontuação do conjunto geral de cerca de 100.000 moléculas para inibição da protease.....	47
Figura 6 - Exemplo de ancoragem molecular realizada no programa Hermes – GOLD, utilizando a proteína 3KKU do PDB com o ligante Benzonidazol (10 melhores poses utilizadas). Imagem gerada no Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298.....	49
Figura 7 - Diagrama de nível de energia dos orbitais moleculares do butadieno (Estruturas calculadas e imagens produzidas usando HF/6-31G* em Spartan '04 Student Edition e ChemDraw Ultra 11.0).....	52
Figura 8 – Em laranja: função GTO-2G (combinação linear onde nG representa o número funções combinadas). Em azul: GTO-4G. Em vermelho: GTO-6G. Em verde: função do tipo STO.	57
Figura 9 - Mecanismo de reação da formação de bases de Schiff em presença de ácido prótico.	59
Figura 10 – Estruturas genéricas das bases de Schiff. 1) Derivados da diaminomaleonitrila; 2) Derivados de ácido glutâmico; 3) Derivados de ácido aspártico; 4) Derivados de glicilglicina; 5) Derivados de metionina.	72

Figura 11 – Gráfico Ramachandran para a estrutura cristalográfica da Cruzaína (PDB ID: 3KKU) após preparo para análises de ancoragem molecular via Hermes GOLD 1.10.5.	80
Figura 12 - Biodisponibilidade oral dos candiados 1 e 21, respectivamente, utilizando a ferramenta SwissADME.	82
Figura 13 – <i>Redocking</i> do ligante cocristalizado B95 na cisteíno-protease cruzaína (PDB ID:3KKU; em laranja = estrutura do ligante cristalizado; em amarelo = pose calculada).	84
Figura 14 - Correlação da função de pontuação GoldScore da ancoragem molecular via GOLD com o modelo de inibição da protease do software Molinspiration.	85
Figura 15 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 17 com a cisteíno-protease cruzaína.	86
Figura 16 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 17 com a cisteíno-protease cruzaína.	87
Figura 17 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 17 na cisteíno-protease cruzaína (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).	88
Figura 18 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 18 com a cisteíno-protease cruzaína.	88
Figura 19 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 18 com a cisteíno-protease cruzaína.	89
Figura 20 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 18 na cisteíno-protease cruzaína (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).	90
Figura 21 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 19 com a cisteíno-protease cruzaína.	90
Figura 22 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 19 com a cisteíno-protease cruzaína.	91
Figura 23 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 19 na cisteíno-protease cruzaína (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).	91
Figura 24 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 20 com a cisteíno-protease cruzaína.	92

Figura 25 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 20 com a cisteíno- protease cruzaina.	92
Figura 26 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 20 com as águas representadas na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).....	93
Figura 27 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 21 com a cisteíno-protease cruzaina.....	94
Figura 28 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 21 com a cisteíno- protease cruzaina.	94
Figura 29 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 21 com as águas representadas na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).....	95
Figura 30 - Biodisponibilidade oral dos candidatos 42 e 43, respectivamente, utilizando a ferramenta SwissADME.	98
Figura 31 - Biodisponibilidade oral do candidato a fármaco 40, utilizando a ferramenta SwissADME.....	99
Figura 32 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 26 com a cisteíno-protease cruzaina.....	102
Figura 33 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 26 com a cisteíno- protease cruzaina.	103
Figura 34 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 26 na cisteíno- protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).	104
Figura 35 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 27 com a cisteíno-protease cruzaina.....	104
Figura 36 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 27 com a cisteíno- protease cruzaina.	105
Figura 37 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 27 na cisteíno- protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).	105
Figura 38 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 31 com a cisteíno-protease cruzaina.....	106
Figura 39 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 31 com a cisteíno- protease cruzaina.	107
Figura 40 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 31 na cisteíno- protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).	107

Figura 41 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 32 com a cisteíno-protease cruzaina.....	108
Figura 42 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 32 com a cisteíno-protease cruzaina.	109
Figura 43 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 32 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).	110
Figura 44 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 33 com a cisteíno-protease cruzaina.....	111
Figura 45 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 33 com a cisteíno-protease cruzaina.	111
Figura 46 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 33 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).	112
Figura 47 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 34 com a cisteíno-protease cruzaina.....	113
Figura 48 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 34 com a cisteíno-protease cruzaina.	113
Figura 49 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 34 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).	114
Figura 50 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 37 com a cisteíno-protease cruzaina.....	115
Figura 51 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 37 com a cisteíno-protease cruzaina.	115
Figura 52 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 37 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).	116
Figura 53- Diagrama 2D de interações ligante-receptor com a ligação dupla da imina não deslocalizada (base de Schiff 38 com a cisteíno-protease cruzaina).	116
Figura 54 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor com a ligação dupla da imina deslocalizada (base de Schiff 38 com a cisteíno-protease cruzaina).	117
Figura 55 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 38 com a cisteíno-protease cruzaina.	118
Figura 56 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 38 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).	118

Figura 57 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 41 com a cisteíno-protease cruzaina.....	119
Figura 58 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 41 com a cisteíno-protease cruzaina.	120
Figura 59 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 41 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).	120
Figura 60 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 42 com a cisteíno-protease cruzaina.....	121
Figura 61 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 42 com a cisteíno-protease cruzaina.	122
Figura 62 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 42 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).	122
Figura 63 - Distribuição de microespécies presentes na faixa de pH de 0 a 14 para a base de Schiff número 27.....	123
Figura 64 - Estruturas das microespécies disponíveis em pH de 0 a 14 para a base de Schiff número 27, de acordo com a legenda da Figura 63.	124
Figura 65– Espectro de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível para o composto 3 nas concentrações de 1×10^{-3} , 1×10^{-4} e 1×10^{-5} mol L ⁻¹	131
Figura 66 - Espectro de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível da estrutura 14b nas concentrações de 1×10^{-4} e 1×10^{-5} mol L ⁻¹	132
Figura 67 - Deslocamento batocrômico ocasionado pela alteração do grupo metóxi de <i>meta</i> para <i>orto</i> . Em vermelho = 14c (<i>orto</i> ; 376 nm). Em preto = 14b (<i>meta</i> ; 364 nm).....	133
Figura 68 - Deslocamento Hipsocrômico ocasionado pela alteração da hidroxila de <i>para</i> em 16 para <i>orto</i> em 15. Em preto = Estrutura 15 (270 nm, 344 nm). Em vermelho = Estrutura 16 (277 nm, 344 nm).	133
Figura 69 – Espectroscopia vibracional no Infravermelho obtida através de estudos por DFT para a base de Schiff 37, utilizando o funcional B3LYP e o conjunto de bases def2-TZVPP.....	137
Figura 70 – Espectroscopia vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 37.	138

Figura 71 – Espectro vibracional na região do infravermelho da base de Schiff 5.....	140
Figura 72 – Estrutura genérica numerada para atribuição dos sinais de RMN ¹ H.	142
Figura 73 – Espectros de RMN ¹³ C obtidos em preto: via simulação no software ChemDraw Ultra 12.0.2; em azul: experimentalmente.	146
Figura 74 – Ensaio de concentração única (cinética enzimática) para inibição da enzima cruzaina utilizando as bases de Schiff sintetizadas.	147
Figura 75 - Gráfico semilogarítmico para a determinação do IC ₅₀ da base de Schiff número 5.	148
Figura 76 – Exemplo da determinação dos ângulos de ligação C–N=C e comprimento de ligação C=N utilizando a estrutura otimizada da base de Schiff 1 (método DFT, funcional B3LYP e nível de teoria def2-SVP).....	152
Figura 77 - Diagrama do orbital molecular para o composto 5 (em eV) e suas respectivas ocupâncias para os orbitais de fronteira (O = ocupado; U = desocupado). 154	154
Figura 78 – Orbital Molecular do tipo HOMO obtido através de DFT para a base de Schiff 5, utilizando o conjunto de funções de bases def2-SVP e funcional B3LYP. Em vermelho = fase positiva. Em azul = fase negativa.	155
Figura 79 – Orbital Molecular do tipo LUMO obtido através de DFT para a base de Schiff 5, utilizando o conjunto de funções de bases def2-SVP e funcional B3LYP. Em vermelho = fase positiva. Em azul = fase negativa.	156
Figura 80 – Orbitais Moleculares HOMO-LUMO obtido através de DFT para as bases de Schiff 27 e 32, utilizando o conjunto de funções de bases def2-SVP e funcional B3LYP. Em vermelho = fase positiva. Em azul = fase negativa.	157
Figura 81 – Gráfico duplo Y dos valores obtidos de HOMO via voltametria cíclica (em preto) e DFT (em azul).	159
Figura 82 - Gráfico duplo Y dos valores obtidos de LUMO via voltametria cíclica (em preto) e DFT (em azul).	159
Figura 83 – Sistema de Dinâmica Molecular montado para estudo do complexo proteína-ligante da base de Schiff sintetizada 5 e a enzima cruzaina, contendo 19.639 moléculas de água e 13 íons Na ⁺	160

Figura 84 – Mapa de calor demonstrando a variação de RMSD (Å) em função do tempo e do resíduo correspondente para a enzima cruzaína (PDBID: 1ME4) e ligante 5.....	162
Figura 85 – <i>Snapshot</i> realizado no instante 1500 ps para o complexo proteína-ligante da base de Schiff 5 com a cruzaína.....	163
Figura 86 – Quantidade de ligações de hidrogênio apresentadas entre a base de Schiff 5 e a enzima cruzaína de t = 0 até t = 1500 ps.....	164
Figura 87 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 1.....	189
Figura 88 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 2.....	189
Figura 89 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 3.....	190
Figura 90 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 4.....	190
Figura 91 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 5.....	190
Figura 92 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 6.....	191
Figura 93 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 7.....	191
Figura 94 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 8.....	191
Figura 95 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 9.....	192
Figura 96 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 10.....	192
Figura 97 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 11.....	192
Figura 98 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 11.....	193

Figura 99 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 12.....	193
Figura 100 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 13.....	193
Figura 101 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 14b.....	194
Figura 102 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 14c.....	194
Figura 103 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 15.....	194
Figura 104 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 16.....	195
Figura 105 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 25.....	196
Figura 106 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 28.....	196
Figura 107 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 28.....	197
Figura 108 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 30.....	197
Figura 109 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 35.....	197
Figura 110 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 36.....	198
Figura 111 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 39.....	198
Figura 112 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 39.....	198
Figura 113 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 43.....	199
Figura 114 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 43.....	199

Figura 115 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 3 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	200
Figura 116 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 4 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	200
Figura 117 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 5 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	201
Figura 118 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 6 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	201
Figura 119 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 7 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	202
Figura 120 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 8 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	202
Figura 121 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 9 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	203
Figura 122 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 10 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	203
Figura 123 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 11 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	204
Figura 124 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 12 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	204
Figura 125 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 13 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	205
Figura 126 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 14b em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	205
Figura 127 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 14c em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	206
Figura 128 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 15 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	206
Figura 129 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 16 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	207
Figura 130 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 17 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.	207

Figura 131 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 18 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.....	208
Figura 132 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 19 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.....	208
Figura 133 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 20 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.....	209
Figura 134 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 21 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.....	209
Figura 135 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 27 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.....	210
Figura 136 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 32 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.....	210
Figura 137 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 37 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.....	211
Figura 138 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 42 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L ⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.....	211
Figura 139 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 3, na concentração de 1 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	212
Figura 140 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 4, na concentração de 1 x 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ e 1 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	212
Figura 141 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 5, na concentração de 1 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	213
Figura 142 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 6, na concentração de 1 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	213
Figura 143 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 7, na concentração de 1 x 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ e 1 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	214
Figura 144 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 8, na concentração de 1 x 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ e 1 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	214
Figura 145 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 9, na concentração de 1 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	215
Figura 146 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 10, na concentração de 1 x 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ e 1 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	215

Figura 147 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 11, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	216
Figura 148 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 12, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	216
Figura 149 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 13, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	217
Figura 150 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 14b, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	217
Figura 151 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 14c, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	218
Figura 152 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 15, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	218
Figura 153 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 16, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	219
Figura 154 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 17, na concentração de $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	219
Figura 155 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 18, na concentração de $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	220
Figura 156 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 19, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	220
Figura 157 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 20, na concentração de $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	221
Figura 158 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 21, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	221
Figura 159 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 27, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	222
Figura 160 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 32, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	222
Figura 161 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 37, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	223
Figura 162 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 42, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	223

Figura 163 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 3.....	224
Figura 164 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 4.....	225
Figura 165 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 5.....	226
Figura 166 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 6.....	227
Figura 167 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 7.....	228
Figura 168 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 8.....	229
Figura 169 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 9.....	230
Figura 170 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 10.....	231
Figura 171 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 11.....	232
Figura 172 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 12.....	233
Figura 173 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 13.....	234
Figura 174 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 14b.....	235
Figura 175 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 14c.....	236
Figura 176 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 15.....	237
Figura 177 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 16.....	238
Figura 178 – Espectro vibracional no Infravermelho obitdo experimentalmente para a base de Schiff 17.....	239

Figura 179 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 18.....	240
Figura 180 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 19.....	241
Figura 181 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 20.....	242
Figura 182 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 21.....	243
Figura 183 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 27.....	244
Figura 184 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 32.....	245
Figura 185 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 37.....	246
Figura 186 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 42.....	247
Figura 187 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 3 (Solvente: DMSO- d_6).....	248
Figura 188 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 4 (Solvente: DMSO- d_6).....	249
Figura 189 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 5 (Solvente: Acetona- d_6).....	250
Figura 190 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 6 (Solvente: Acetona- d_6).....	251
Figura 191 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 7 (Solvente: DMSO- d_6).....	252
Figura 192 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 8 (Solvente: Acetona- d_6).....	253
Figura 193 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 9 (Solvente: DMSO- d_6).....	254
Figura 194 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 10 (Solvente: Acetona- d_6).....	255

Figura 195 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 11 (Solvente: DMSO- d_6).	256
Figura 196 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 12 (Solvente: DMSO- d_6).	257
Figura 197 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 13 (Solvente: Acetona- d_6).	258
Figura 198 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 14b (Solvente: Acetona- d_6).	259
Figura 199 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 14c (Solvente: Acetona- d_6).	260
Figura 200 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 15 (Solvente: Acetona- d_6).	261
Figura 201 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 16 (Solvente: Acetona- d_6).	262
Figura 202 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 17 (Solvente: Acetona- d_6).	263
Figura 203 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 18 (Solvente: Acetona- d_6).	264
Figura 204 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 19 (Solvente: Acetona- d_6).	265
Figura 205 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 20 (Solvente: Acetona- d_6).	266
Figura 206 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 21 (Solvente: Acetona- d_6).	267
Figura 207 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 27 (Solvente: DMSO- d_6).	268
Figura 208 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 37 (Solvente: DMSO- d_6).	269
Figura 209 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 3 (Solvente: DMSO- d_6).	270
Figura 210 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 4 (Solvente: DMSO- d_6).	271

Figura 211 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 5 (Solvente: Acetona- d_6).	272
Figura 212 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 6 (Solvente: Acetona- d_6).	273
Figura 213 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 7 (Solvente: DMSO- d_6).	274
Figura 214 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 8 (Solvente: Acetona- d_6).	275
Figura 215 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 9 (Solvente: DMSO- d_6).	276
Figura 216 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 10 (Solvente: Acetona- d_6).	277
Figura 217 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 11 (Solvente: DMSO- d_6).	278
Figura 218 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 12 (Solvente: DMSO- d_6).	279
Figura 219 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 13 (Solvente: Acetona- d_6).	280
Figura 220 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 14b (Solvente: Acetona- d_6).	281
Figura 221 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 14c (Solvente: Acetona- d_6).	282
Figura 222 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 15 (Solvente: DMSO- d_6).	283
Figura 223 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 16 (Solvente: DMSO- d_6).	284
Figura 224 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 17 (Solvente: DMSO- d_6).	285
Figura 225 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 18 (Solvente: DMSO- d_6).	286
Figura 226 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 19 (Solvente: DMSO- d_6).	287

Figura 227 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 20 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).....	288
Figura 228 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 21 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).....	289
Figura 229 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 37 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).....	290

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Exemplos de notações SMILES utilizadas para construção de estruturas em softwares de química computacional.	41
Quadro 2 – Panorama das estruturas nas bases de dados ChemSpider, SciFinder, PubChem e ChEMBL.	77
Quadro 3 – Desvio das bandas de FTIR obtidas para a base de Schiff 37 a partir de DFT (Funcional: B3LYP. Nível de teoria: def2-TZVPP) e experimentalmente.	136
Quadro 4 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico do RMN ¹ H para a base de Schiff 11.	143
Quadro 5 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico do RMN ¹³ C para a base de Schiff 11 obtidos via simulação no ChemDraw Ultra 12.0.2 e experimentalmente.	145

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pontuações de inibição da protease para as moléculas mais ativas da série de derivados de diaminomaleonitrila	83
Tabela 2 – Pontuações obtidas para os derivados de diaminomaleonitrila via ancoragem molecular no programa GOLD: GoldScore, ChemScore e ChemPLP.	86
Tabela 3 – Previsão de modelos adicionais de toxicidade para a estrutura 7...	96
Tabela 4 - Previsão de modelos adicionais de toxicidade para a estrutura 17.	96
Tabela 5 - Previsão de modelos adicionais de toxicidade para a estrutura 19.	97
Tabela 6 - Pontuações de inibição da protease para as moléculas mais ativas da série de derivados de aminoácidos.	100
Tabela 7 – Pontuações obtidas para os derivados de aminoácidos via ancoragem molecular no programa GOLD: GoldScore, ChemScore e ChemPLP.....	101
Tabela 8 - Previsão de modelos adicionais de toxicidade para a estrutura 37.	125
Tabela 9 - Previsão de modelos adicionais de toxicidade para a estrutura 42.	125
Tabela 10 – Dados gerais dos compostos obtidos.....	126
Tabela 11 – Solubilidade qualitativa das bases de Schiff sintetizadas em: Água, Dimetilsulfóxido, Acetonitrila, Metanol, Etanol e Clorofórmio.	128
Tabela 12 – Solubilidade qualitativa das bases de Schiff sintetizadas em: 1-Propanol, Acetona, Hexano, Tetrahydrofurano e Dimetilformamida.	129
Tabela 13 – Medidas de condutividade nos derivados de aminoácidos sintetizados.	130
Tabela 14 – Atribuições para as bandas observadas para as estruturas sintetizadas derivadas de DAMN na região do UV-Visível em etanol.	134
Tabela 15 – Atribuições para as bandas observadas para as estruturas sintetizadas derivadas de DAMN na região do UV-Visível em DMF.	135
Tabela 16 – Bandas características atribuídas para as bases de Schiff sintetizadas derivadas de diaminomaleonitrila em relação a literatura, em cm^{-1}	141

Tabela 17 – Atribuição dos sinais obtidos para o hidrogênio do carbono da imina no espectro de RMN ¹ H para as bases de Schiff sintetizadas.....	144
Tabela 18 – Ensaio de concentração única em 100 μM contra a cisteíno-protease cruzaina para as bases de Schiff sintetizadas.....	147
Tabela 19 – Ensaio de determinação de potência (IC ₅₀) contra a cisteíno-protease cruzaina para as bases de Schiff sintetizadas.	148
Tabela 20 – Ensaio de concentração única em 100 μM contra a forma Amastigota de <i>T. cruzi</i> para as bases de Schiff sintetizadas.....	149
Tabela 21 – Ensaio de determinação de potência (IC ₅₀) contra a forma amastigota do <i>Trypanosoma cruzi</i>	149
Tabela 22 – Energia das estruturas otimizadas em Hartrees e kcal mol ⁻¹	151
Tabela 23 – Comprimentos de ligação (C=N; Å) e ângulos de ligação (C–N=C; °) das bases de Schiff estudadas, utilizando o método DFT (funcional B3LYP e função de base do tipo def2-SVP.).....	153
Tabela 24 – Dados de voltametria cíclica para as bases de Schiff sintetizadas.	158

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS

AM - Ancoragem Molecular

DM - Dinâmica Molecular

DMSO - Dimetilsulfóxido

ACN - Acetonitrila

DTN - Doenças Tropicais Negligenciadas

LogP – Coeficiente de Partição

LBVS - Ligand-based Virtual Screening

SBVS - Structure-based Virtual Screening

SBDD - Structure-based Drug Design

LBDD - Ligand-based Drug Design

CADD - Computer Assisted Drug Design

OMS - Organização Mundial da Saúde

PDB - Protein Data Bank

DAMN - Diaminomaleonitrila

GHS - Globally Harmonized System of Classification and Labeling of

Chemicals

SMILES - Simplified Molecular Input Line Entry Specification

HOMO - Highest Occupied Molecular Orbital

LUMO - Lowest Unoccupied Molecular Orbital

DFT - Density Functional Theory

ID - Identificador

MM - Massa Molar

PF - Ponto de Fusão

DMSO - Dimetilsulfóxido

MeOH - Metanol

EtOH - Etanol

THF - Tetrahydrofurano

DMF - Dimetilformamida

Output - Arquivo de saída

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	34
1.1	DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS (DTN).....	34
1.2	DOENÇA DE CHAGAS.....	36
1.3	CRUZAÍNA.....	38
1.4	PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS AUXILIADO POR COMPUTADORES	40
1.4.1	ADMET – Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade 42	
1.4.1.1	<i>Toxicidade via ProTox-II</i>	44
1.4.2	Bioatividade	45
1.4.3	Ancoragem Molecular	47
1.4.3.1	<i>Gráfico de Ramachandran</i>	50
1.4.4	Teoria do Orbital Molecular (TOM)	50
1.4.5	Cálculos de Estrutura Eletrônica	52
1.4.5.1	<i>Teoria do Funcional da Densidade</i>	53
1.4.5.2	<i>Funcionais</i>	55
1.4.5.3	<i>Bases</i>	56
1.4.6	Dinâmica Molecular	58
1.5	BASES DE SCHIFF	59
2	OBJETIVOS	62
2.1	Objetivo Geral	62
2.2	Objetivos Específicos	62
3	MATERIAIS E MÉTODOS	69
3.1	REVISÃO DAS BASES DE DADOS	69
3.2	TRIAGEM <i>IN SILICO</i> E ESTUDOS TEÓRICOS.....	69

3.2.1	ADMET – Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade	69
3.2.2	Bioatividade	70
3.2.3	Ancoragem Molecular	70
3.2.4	Cálculos de estrutura eletrônica	71
3.2.5	Dinâmica Molecular	72
3.3	SÍNTESE DAS BASES DE SCHIFF	72
3.3.1	Síntese das bases de Schiff derivadas de diaminomaleonitrila	73
3.3.2	Síntese das bases de Schiff derivadas dos aminoácidos	73
3.4	CARACTERIZAÇÃO DAS BASES DE SCHIFF	73
3.4.1	Medidas de Temperaturas de Fusão	73
3.4.2	Testes de Solubilidade Qualitativa	74
3.4.3	Condutividade	74
3.4.4	Voltametria Cíclica	74
3.4.5	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível	74
3.4.6	Espectroscopia Vibracional na região do infravermelho	75
3.4.7	Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	75
3.5	ENSAIOS DE BIOATIVIDADE <i>IN VITRO</i>	75
3.5.1	Cinética Enzimática	75
3.5.2	Ensaio <i>in vitro</i> contra a forma intracelular Amastigosta	76
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	77
4.1	REVISÃO DAS BASES DE DADOS	77
4.2	TRIAGEM <i>IN SILICO</i>	79
4.2.1	Derivados de Diaminomaleonitrila	80
4.2.1.1	<i>ADME – Absorção, distribuição, metabolismo, excreção</i>	80
4.2.1.2	<i>Bioatividade</i>	82
4.2.1.3	<i>Ancoragem molecular</i>	83

4.2.1.4	<i>Toxicidade com ProToxII</i>	95
4.2.2	Derivados de Aminoácidos	97
4.2.2.1	<i>ADME – Absorção, distribuição, metabolismo, excreção</i>	97
4.2.2.2	<i>Bioatividade</i>	99
4.2.2.3	<i>Ancoragem molecular</i>	100
4.2.2.3.1	Distribuição de microespécies	122
4.2.2.4	<i>Toxicidade com ProToxII</i>	124
4.3	DADOS GERAIS DAS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS	125
4.4	CARACTERIZAÇÃO DAS BASES DE SCHIFF	126
4.4.1	Solubilidade Qualitativa	126
4.4.2	Condutividade	130
4.4.3	Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível	130
4.4.3.1	<i>Derivados de Diaminomaleonitrila</i>	130
4.4.3.2	<i>Derivados de Aminoácidos</i>	134
4.4.4	Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho	135
4.4.4.1	<i>Derivados de Aminoácidos</i>	135
4.4.4.2	<i>Derivados de Diaminomaleonitrila</i>	139
4.4.5	Ressonância Magnética Nuclear ¹H	142
4.4.6	Ressonância Magnética Nuclear ¹³C	144
4.5	ENSAIOS <i>IN VITRO</i>	146
4.5.1	Cinética Enzimática	146
4.5.2	Ensaio <i>in vitro</i> contra a forma intracelular Amastigosta	148
4.6	ESTUDOS TEÓRICOS.....	150
4.6.1	Estudos por DFT	150
4.6.1.1	<i>Otimização geométrica e energia</i>	150
4.6.1.2	<i>Comprimentos e ângulos de ligações químicas</i>	152
4.6.1.3	<i>Propriedades eletrônicas</i>	153

4.6.1.4	<i>Voltametria Cíclica</i>	157
4.6.2	Dinâmica Molecular	160
5	CONCLUSÃO – PERSPECTIVAS FUTURAS	164
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	167
7	APÊNDICE A – TABULAÇÃO DOS RESULTADOS DAS ANÁLISES IN SILICO (SÉRIE DAMN E AMINOÁCIDOS)	181
8	APÊNDICE B – DIAGRAMA DE INTERAÇÕES 2D E SUPERFÍCIE DE HIDROFOBICIDADE DAS MELHORES POSES DOS DERIVADOS DA SÉRIE DAMN COM BIOATIVIDADE MODERADA OU BAIXA (VIA GOLDScore)	189
9	APÊNDICE C – DIAGRAMA DE INTERAÇÕES 2D E SUPERFÍCIE DE HIDROFOBICIDADE DAS MELHORES POSES DA SÉRIE DERIVADA DE AMINOÁCIDOS COM BIOATIVIDADE MODERADA OU BAIXA (VIA GOLDScore)	196
10	APÊNDICE D – VOLTAMETRIA CÍCLICA DAS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS	200
11	APÊNDICE E – ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL DAS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS	212
12	APÊNDICE F – ESPECTROS VIBRACIONAIS NO INFRAVERMELHO PARA AS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS	224
13	APÊNDICE G – ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹H PARA AS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS	248
14	APÊNDICE H – ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹³C PARA AS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS	270

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS (DTN)

As doenças negligenciadas são oriundas de parasitas ou agentes infecciosos e são consideradas endêmicas em populações de baixa renda. Tais doenças são, em sua maioria, de ocorrência tropical como, por exemplo: dengue, esquistossomose, malária, leishmaniose e doença de chagas (HOTEZ et al., 2008; LINDOSO; LINDOSO, 2009). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estas enfermidades estão intrinsecamente relacionadas a pobreza e a condições sanitárias precárias, sendo que mais de 1,7 bilhão de pessoas estão contaminadas com ao menos uma dessas doenças (WHO, 2022).

Os países com menores índices de desenvolvimento humano são mais afetados, sendo que o Brasil ocupou a 84ª posição em 2019, com a pontuação 0,765, de acordo com o *Human Development Report 2020*. Apesar da posição, o índice do Brasil é considerado alto pelo mesmo documento ($\geq 0,800$: muito alto; $0,700 - 0,799$: alto; $0,550 - 0,699$: médio e $< 0,550$: Baixo), entretanto há críticas na literatura quanto às considerações dos indicadores sintéticos, que levam em consideração, por exemplo, progresso e urbanização, avaliando apenas as médias e ignorando extremos de pobreza e desigualdade social (GUIMARÃES; JANNUZZI, 2005). Uma das dificuldades mais severas em relação a Gestão de Saúde Pública e as DTN está em obter dados estatísticos e de mapeamento atualizados e confiáveis. Poucos são os dados correlacionados a essas doenças na literatura e por afetar sobretudo populações marginalizadas, acarreta o problema de subnotificações (SALAAM-BLYTHER, 2011). Acredita-se que para cada caso relatado em coleta de dados, quarenta outros casos não são relatados (MUSGROVE; HOTEZ, 2009).

De acordo com a OMS existem 17 DTN que são consideradas prioritárias: Além da doença de Chagas, estão na lista equinococose, trematodose, esquistossomose, dengue, leishmaniose, hanseníase, filariose, oncocerose, cisticercose, helmintíase, oncocerose, tracoma, raiva, úlcera de Buruli, treponematose e tripanossomíase africana (WHO, 2009, 2010, 2013). A malária apresenta uma maior atenção da comunidade científica internacional, recebendo também uma maior quantidade de recursos e, por isso alguns grupos podem considerá-la como não negligenciada (HOTEZ et al., 2006, 2011; OSARUMWENSE et al., 2022; PHAM; HOTEZ, 2022), entretanto no Brasil ainda é

considerada negligenciada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2010). Juntamente da tuberculose, essas doenças são alvos da OMS pelo Programa dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, que visa erradicar as epidemias de malária e tuberculose até 2030 (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2019).

Entre 1975 e 2004, dos 1556 novos medicamentos registrados no mundo apenas 21 foram para tratamento de doenças negligenciadas, ou seja 1,3%, sendo que juntas, essas doenças causam cerca de 750 mil óbitos anualmente, com um grupo de 13 doenças sendo responsável por cerca de 57 milhões de anos de vida perdidos por ano. A vacinação também poderia ser utilizada como forma de controle, tanto isoladamente, quanto combinada de outros fármacos. Porém, a maior dificuldade que se tem no controle é que grande parte das DTN são zoonoses de mamíferos, sendo necessário também o desenvolvimento de vacinas veterinárias para controlar a transmissão (HOTEZ et al., 2007, 2009).

Boa parte dessas doenças estão presentes no território brasileiro, com maior incidência em regiões de maior pobreza (LINDOSO; LINDOSO, 2009) e, conseqüentemente, menor IDH regional como, no norte e nordeste. Há ocorrência em praticamente todo o território brasileiro de dengue, tuberculose, hanseníase e leishmaniose. Já outras DTN ocorrem em surtos periódicos, como a oncocercose, que se limita à área dos indígenas Yanomami (região norte), e a filariose linfática, que ocorre apenas na região metropolitana do Recife (PE). Outro problema relacionado a essas doenças é a infecção conjunta com HIV (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*, ou Vírus da Imunodeficiência Humana) que pode facilmente se transformar em casos graves e até morte. (HOTEZ et al., 2008).

Algumas características podem ser mapeadas em relação a incidência das DTN em todo o mundo. Predominantemente ocorrem onde o sistema público de saúde não é consolidado ou não recebe aporte financeiro, afetam populações que não são representadas politicamente, o que promove como consequência a incapacidade de tomar decisões de governo ou administrativas para solucionar os problemas de saúde e possuem majoritariamente soluções efetivas para o tratamento. Infelizmente, devido condições socioeconômicas fragilizadas, essas doenças possuem indicadores inaceitáveis de tratamento e controle, concomitante com investimentos reduzidos em pesquisa e desenvolvimento de novos candidatos à fármacos. Uma parcela considerável da

população enferma com estas doenças permanece sem atendimento, por não possuírem recursos financeiros para o tratamento (WHO, 2010; WHO; UNICEF, 2012).

De acordo com o Laboratório de Demografia e Estudos Populacionais (LADDEM) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), a longo prazo o Brasil vem diminuindo a taxa de pobreza da população, que chegou a ser próxima de 70% em 1970 e ficou em torno dos 10% em 2010 (ALVES, 2018). Mas essa diminuição não é linear: a pandemia da COVID-19 impactou significativamente na desigualdade social brasileira, superando os 24% em 2020, o que poderia ter chegado em até 32% se não fossem os benefícios dos programas de redução de desigualdade social, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2021).

1.2 DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas foi descoberta há 113 anos em um feito único na história da medicina, pelo médico brasileiro Carlos Chagas, que não apenas identificou o agente etiológico, como também o vetor e o modo de transmissão da doença (DIAS et al., 2009). É causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, parasito que possui um complexo ciclo biológico (HOARE; WALLACE, 1966; RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010). Afeta aproximadamente 8 milhões de pessoas no mundo e cerca de 25 milhões vivem em áreas de risco de infecção (RETANA MOREIRA; RODRÍGUEZ SERRANO; OSUNA, 2019).

A transmissão do protozoário ocorre através das fezes do inseto *Triatoma*, sendo o vetor mais comum o *Triatoma infestans*, também conhecido como barbeiro. Quando se alimentam do sangue do hospedeiro, podem contaminar o local da picada, possibilitando que o parasita chegue até a corrente sanguínea. Geralmente, o enfermo não manifesta sintomas nos anos iniciais da doença (fase aguda), podendo permanecer assintomática por dezenas de anos. O diagnóstico muitas vezes é feito apenas na fase crônica, com tratamentos limitados e com elevados efeitos adversos. A fase crônica, que usualmente se prolonga pelo resto da vida do hospedeiro, é a mais grave da doença, na qual pode se apresentar na forma cardíaca ou na forma digestiva (CLAYTON, 2010). A forma cardíaca é caracterizada pela cardiomegalia que leva a insuficiência cardíaca, enquanto a forma digestiva é caracterizada pelo megaesôfago ou megacólon, ocasionando problemas na ingestão dos alimentos e na defecação, respectivamente (RASSI; RASSI; MARIN-

NETO, 2010). Os dois casos levam a baixa qualidade de vida e morte precoce do paciente (LINDOSO; LINDOSO, 2009).

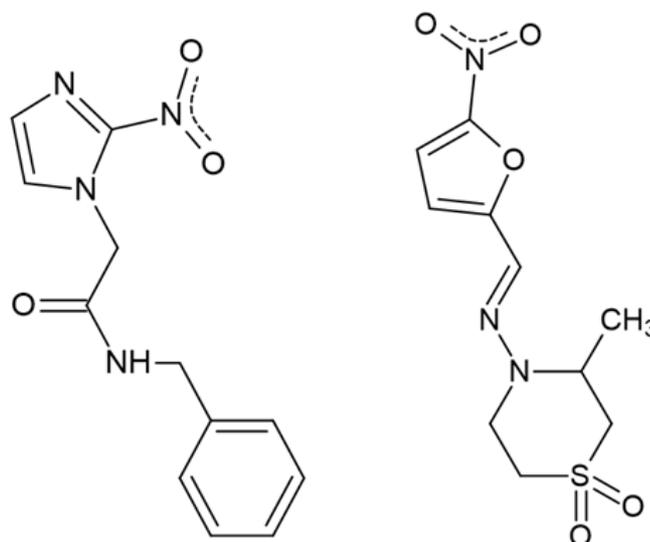
Por ser uma DTN, afeta principalmente populações pobres, como na América Latina, onde causa aproximadamente 10.000 mortes por ano e é considerada endêmica (BONNEY, 2014). No Brasil, 72% dos óbitos relacionados a DTN estão relacionados com a Doença de Chagas (MELO, 2015). Um estudo, considerando todos os estados em condição endêmica, foi feito entre 1989 e 1999, contando com a participação de crianças do ensino fundamental de dez estados brasileiros, sendo eles: Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio de Janeiro, São Paulo e Tocantins, sendo certificados pela OPAS (Organização Pan-americana de Saúde) pela interrupção da transmissão da doença de Chagas por *Triatoma infestans*. Já nas regiões amazônicas, a diversidade de territórios silvestres e urbanos favorecem a manifestação de *T. cruzi* selvagens, sendo necessárias ações específicas para este tipo de local (BELTÃO et al., 2009). Estudos demonstram que há relação direta entre o consumo de açaí, que é uma fruta típica da região amazonense e a ocorrência de doença de Chagas (NÓBREGA et al., 2009), o que é observado também no consumo de caldo de cana, devido a contaminação destes alimentos com *T. infestans* e/ou suas fezes (STEINDEL et al., 2008).

Comercialmente, o tratamento da doença foi/é feito com compostos nitroheterocíclicos comerciais, como benzonidazol e nifurtimox (Figura 1), os quais apresentam resultados satisfatórios apenas na fase aguda e causam efeitos adversos (SALES JUNIOR et al., 2017). Entretanto o nifurtimox teve sua comercialização proibida no Brasil por elevada toxicidade, podendo causar alterações na estrutura do tecido cardíaco (PAULAI; SERRANO; TAVARES, 2009), sendo o benzonidazol a única alternativa atualmente disponível, mas com eficácia apenas na fase aguda (COURA; CASTRO, 2002; DIAS et al., 2009). Há relatos na literatura de reações adversas também para o benzonidazol, que pode afetar cerca de 87,5% da população tratada. Prurido, erupção cutânea, formigamento dentre outros efeitos foram presentes no tratamento de pacientes no estado do Ceará (PONTES et al., 2010). Outro estudo apontou que, em uma população de até 2854 pessoas, 38% apresentaram pelo menos uma reação adversa, sendo a mais comum a erupção cutânea (FERREIRA et al., 2019).

Tanto o Nifurtimox como o Benzonidazol agem como pró-fármacos, ou seja, possuem administração em sua forma inativa e, quando metabolizados, se transformam

em seu derivado, o que pode aumentar a segurança do fármaco (MAZZETI et al., 2019). Entretanto, ambos são pouco eficazes na fase crônica da doença, o que, somado ao grande desinteresse da indústria farmacêutica, geram uma urgência no desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da doença de Chagas (COURA; BORGES-PEREIRA, 2011). A forma indeterminada (que não apresenta sintomas) que geralmente é descoberta apenas na fase crônica da doença, apresenta cerca de 8% de índice de cura, mas o tratamento na fase aguda apresenta cerca de 70% de índice de cura para o tratamento com benzonidazol e 46,6% para o nifurtimox, quando ainda utilizado (FERREIRA, 1990).

Figura 1 – Estruturas químicas dos fármacos comerciais, da esquerda para a direita: benzonidazol e nifurtimox.



Fonte: O Autor (2022).

1.3 CRUZAÍNA

A Cruzaína (EC 3.4.22.51) consiste na principal cisteíno-protease do *T. cruzi*, e é amplamente conhecida na literatura como alvo biológico validado para estudos envolvendo a Doença de Chagas (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2017). A enzima participa de inúmeros processos, tendo como funções principais a nutrição e a evasão do sistema imunológico do *T. cruzi*, sendo presente em todo o ciclo de vida do parasito (BRANQUINHA et al., 2015; SAJID et al., 2011; SAJID; MCKERROW, 2002). Além disso, possui propriedades antigênicas, o que a torna alvo ideal para o desenvolvimento de vacinas ou biomarcadores (HERRERA-MAYORGA et al., 2019). A cruzaína é

constituída de dois domínios, sendo um de predomínio de folhas- β antiparalelas e outro de hélices- α , sendo que o sítio catalítico se dá na interface entre os dois domínios, conforme demonstrado na Figura 2 (MCGRATH et al., 1995).

Figura 2 – Representação da cisteíno-protease cruzaina. Em amarelo, o domínio de predominância de folhas- β antiparalelas. Em rosa, domínio formado predominantemente por hélices- α . O sítio catalítico é representado pela seta e encontra-se na interface entre os domínios.



Fonte: PDB Viewer (ID PDB: 3KKU, 2022).

Seu sítio catalítico é constituído de quatro partes, chamadas S1, S2, S3 e S1', sendo a tríade catalítica formada pelos resíduos Cys25, His162 e Asn182, fundamentais para a catálise nucleofílica. O subsítio S2, por ser menos exposto ao solvente, é responsável pela especificidade da enzima, tendo preferência pelos grupos hidrofóbicos do ligante. Entretanto, o resíduo Glu208, por possuir carga negativa, pode trazer interações mais polares ou eletrostáticas para a região.

É fundamentado na literatura que a inibição da cruzaina pode reduzir consideravelmente cargas parasitárias da doença, pois parasitas com baixas concentrações de cruzaina perdem a capacidade de invadir células do hospedeiro (FERREIRA et al., 2014). Os principais resíduos de aminoácidos são – S1: Gln19, Gly23 e Cys25, de S2

Leu160, Glu208 e Met68, de S3 Leu67, Gly66 Ser64 e Ser61 e de S1' Trp184, Asn182, His162 e Asp161.

Boa parte dos inibidores da cruzaina são inibidores peptídicos irreversíveis, que fazem ligações covalente com a enzima (JUDICE et al., 2001). O uso de técnicas computacionais para o desenvolvimento de fármacos como, por exemplo, a triagem virtual (VS – sigla em inglês para *virtual screening*), as relações quantitativas de estrutura-atividade (QSAR – sigla em inglês para *Quantitative Structure-Activity Relationship*) e a ancoragem molecular (AM), possibilitaram a identificação de inibidores potentes não-peptídicos, incluindo compostos com interações mais fracas que as covalentes (BORCHHARDT et al., 2010; MOTT et al., 2010). Proteínas como a cruzaina estão comumente presentes em bancos de dados, como o *Protein Databank* (PDB), onde é possível baixá-las gratuitamente e realizar os estudos computacionais necessários (HUANG; BRINEN; ELLMAN, 2003).

1.4 PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS AUXILIADO POR COMPUTADORES

Na química medicinal, as técnicas de modelagem molecular têm sua utilização no Planejamento de Fármacos Auxiliado por Computadores (CADD, do inglês *Computer Assisted Drug Design*). Como qualquer procedimento que utiliza computadores, o CADD depende do uso de programas específicos, alguns disponibilizados comercialmente e outros que podem ser baixados ou utilizados gratuitamente em sítios de acesso público na Internet, como por exemplo o Molinspiration e o SwissADME, que serão descritos posteriormente (BARREIRO; FRAGA, 2014).

Majoritariamente, os softwares de modelagem partem de uma proposta inicial, que pode ser instruída ao programa de diversas maneiras. Estas propostas iniciais podem ser combinadas com uma pré-otimização da forma desenhada, com a construção da entrada (ou input) em matriz, com o código SMILES (do inglês, *Simplified Molecular Input Line Entry System*) da molécula, dentre outras formas.

A notação SMILES é a comumente mais utilizada em programas de Química Computacional e consiste na representação linear de uma molécula ou fragmento químico. Foi relatada pela primeira vez em 1983 por Ronald Read, da Universidade de Waterloo no Canadá e que foi especialmente desenvolvida para programas de computadores utilizados pelos químicos, com a principal característica no aumento de

velocidade de importação e exportação de estruturas entre distintas plataformas, mas sempre mantendo a informação estrutural da molécula (READ, 1983). O SMILES então foi projetado para ser intuitivo ao computador: após a entrada da fórmula estrutural no programa desejado, a própria máquina recodifica essa estrutura para um esquema de caracteres linear, que pode ser compreendido por praticamente qualquer outro programa que venha a ser utilizado posteriormente.

Entretanto, é relativamente difícil para uma pessoa nomear uma molécula em notação SMILES, devido sua economia excessiva de caracteres e uso excessivo de regras hierárquicas com base no tamanho da notação final, mas o poder computacional disponível atualmente resolve a tarefa designada em poucos segundos (WEININGER, 1988). Alguns exemplos de significados das notações SMILES podem ser observadas no Quadro 1.

Quadro 1- Exemplos de notações SMILES utilizadas para construção de estruturas em softwares de química computacional.

Significado	Símbolo	Exemplo
Ligação dupla	= (igual)	C=C
Ligação tripla	# (cerquilha)	C#N que corresponde a C≡N
Ciclo	1 para átomo inicial e 1 para átomo final	C1CCCCC1 representa o ciclohexano
Aromaticidade	Representação do ciclo em caracteres minúsculos*	c1ccccc1 representa o benzeno

* Possui outros tipos de representações. Fonte: O Autor (2022).

Partindo-se das informações de entrada então, predominantemente, procura-se o mínimo de energia; quanto mais perto do mínimo o modelo inicial for, mais facilmente e rapidamente o software irá convergir, ou seja, encerrar a tarefa (BARREIRO; FRAGA, 2014). Diversas aproximações podem ser feitas nestes cálculos, então o relevante é saber o resultado almejado e qual sua precisão. Alguns cálculos são feitos considerando a molécula no vácuo; já outros consideram o possível solvente. Em outras situações, porém, é interessante o estudo de moléculas em estados de maior energia, por exemplo, para o estudo de um estado de transição ou reação química. Na química medicinal, estes estudos

podem ser interessantes por trazerem à tona análogos de estados de transição (BARREIRO; FRAGA, 2014).

1.4.1 ADMET – Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade

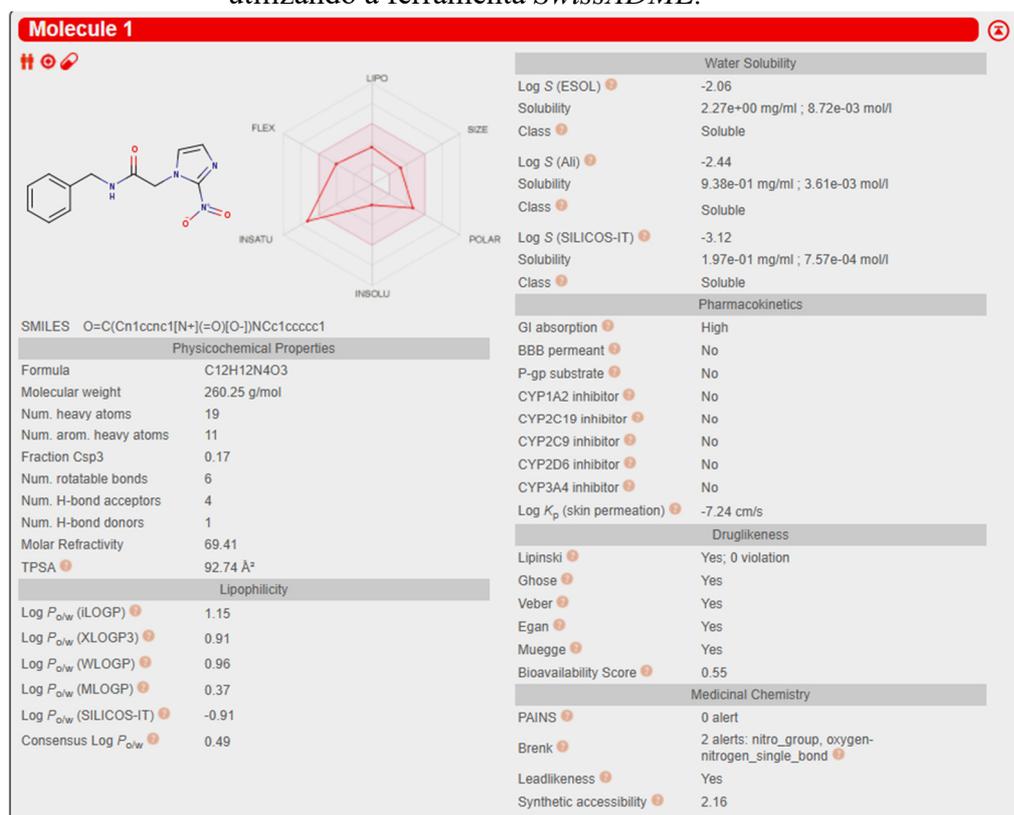
O estudo do metabolismo de fármacos compreende parâmetros farmacocinéticos diretamente ligados a eliminação dos mesmos, essenciais para investigar o transporte por barreiras fisiológicas, a sua distribuição nos órgãos-alvo e conseqüentemente sua aplicabilidade terapêutica (BOYER et al., 2007). Os estudos de ADMET são de grande relevância na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, sendo fundamentais para total compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos nos referidos processos, para os quais os estudos podem ocorrer por vias *in vivo*, *in silico* e *in vitro*. As vantagens da utilização de metodologias *in silico*, como é um dos objetos de investigação desta pesquisa, estão atreladas a investigação de forma inicial, de inúmeros fármacos, descartando limitações tanto de características farmacocinéticas quanto de toxicidade, tornando mais previsível o potencial uso terapêutico (BOYER et al., 2007; EKINS et al., 2006).

Quanto ao estudo farmacocinético das moléculas candidatas, a identificação de inibidores P450 faz-se necessário. O citocromo P450 é uma família de hemoproteínas responsável por diversas atividades biológicas, como biossíntese de antibióticos, catalisadores e metabolismo de drogas em mamíferos (DANIELSON, 2002). Mais de 30 citocromos P450 já foram identificados em humanos e os seis principais (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e CYP3A5) são responsáveis por metabolizar mais de 90% dos fármacos (WU et al., 2019). Devido tal importância, identificar inibições em CYP é altamente desejável. Como os ensaios experimentais de inibição de citocromos são demorados e custosos, modelos *in silico* vêm sendo utilizados e desenvolvidos nos últimos anos, com modelos que chegam a atingir precisões superiores a 96% (LI et al., 2018).

Uma plataforma online e gratuita que vem sendo bastante utilizada na etapa *in silico*, para cálculo de propriedades metabólicas, é o SwissADME. Esta é caracterizada por ser de uso fácil e robusto, para a qual é possível predizer diversas propriedades como lipofilicidade, solubilidade, *druglikeness*, características de administração oral do

candidato, dentre outras. Na Figura 3, é possível observar o cálculo das propriedades ADME para o fármaco Benzonidazol.

Figura 3 - Exemplo de cálculo de propriedades metabólicas do fármaco Benzonidazol utilizando a ferramenta *SwissADME*.



Fonte: SwissADME (2022).

Os modelos computacionais ADMET podem ser classificados em duas categorias principais: empíricos e mecânicos (YU; ADEDOYIN, 2003). Nos modelos empíricos, ferramentas estatísticas são utilizadas para explorar relações, lineares ou não lineares, entre os descritores estruturais e os parâmetros observados (CLARK, 1999; LIU; SUN; SO, 2001). Por serem mais simples matematicamente em relação ao modelo mecânico, são responsáveis pela maioria dos modelos disponíveis atualmente. Esses modelos requerem um custo computacional muito baixo e, como consequência, têm alto rendimento de até milhares ou milhões de moléculas por hora, sendo o suficiente para atender às necessidades mais exigentes (YU; ADEDOYIN, 2003). Por outro lado, os modelos mecânicos, usam métodos de mecânica quântica para calcular as interações atômicas entre pequenas moléculas e macromoléculas, por exemplo, enzimas ou proteínas

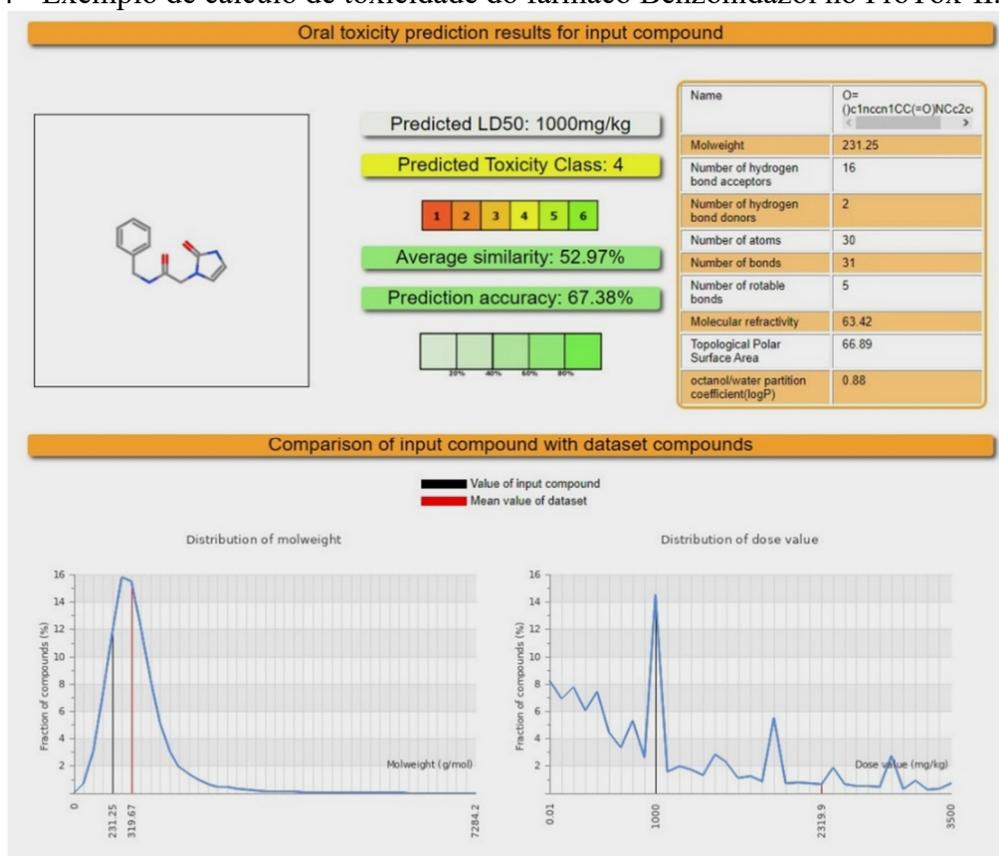
transportadoras, que estão envolvidas em um determinado processo (JONES; KORZEKWA, 1996; JONES; MYSINGER; KORZEKWA, 2002). Eles requerem estruturas 3D de ligantes e macromoléculas e, portanto, são bem mais custosos que os modelos empíricos.

1.4.1.1 Toxicidade via ProTox-II

A toxicidade dos candidatos à fármacos pode ser estimada na etapa *in silico* via ProTox-II, uma ferramenta Web que, através de propensões de fragmentos, cria um modelo empírico preditivo baseado em dados *in vitro* e *in vivo* (BANERJEE et al., 2018). É mensurada via LD₅₀ (mg kg⁻¹), que é a dose letal na qual 50% dos indivíduos morrem após exposição ao composto.

As classes de toxicidade são baseadas no ranking GHS (*Globally Harmonized System*) do Departamento de Trabalho dos Estados Unidos, o qual possui seis níveis distintos de classificação: Classe 1: fatal se ingerido (LD₅₀ ≤ 5 mg kg⁻¹) Classe 2: fatal se ingerido (5 mg kg⁻¹ < LD₅₀ ≤ 50 mg kg⁻¹) Classe 3: tóxico por ingestão (50 mg kg⁻¹ < LD₅₀ ≤ 300 mg kg⁻¹) Classe 4: prejudicial se ingerido (300 mg kg⁻¹ < LD₅₀ ≤ 2000 mg kg⁻¹) Classe 5: pode ser prejudicial se ingerido (2000 mg kg⁻¹ < LD₅₀ ≤ 5000 mg kg⁻¹) Classe 6: não tóxico (LD₅₀ > 5000 mg kg⁻¹) (UNITED STATES DEPARTMENT OF LABOR, 1994). Dentro da ferramenta, além das classificações de toxicidade, é possível observar também a acurácia da predição, a similaridade média e a comparação da molécula de entrada com a base de dados em relação a massa molar e ao valor de LD₅₀, como pode ser observado na Figura 4.

Figura 4 - Exemplo de cálculo de toxicidade do fármaco Benzonidazol no ProTox-II.



Fonte: ProTox-II (2022).

1.4.2 Bioatividade

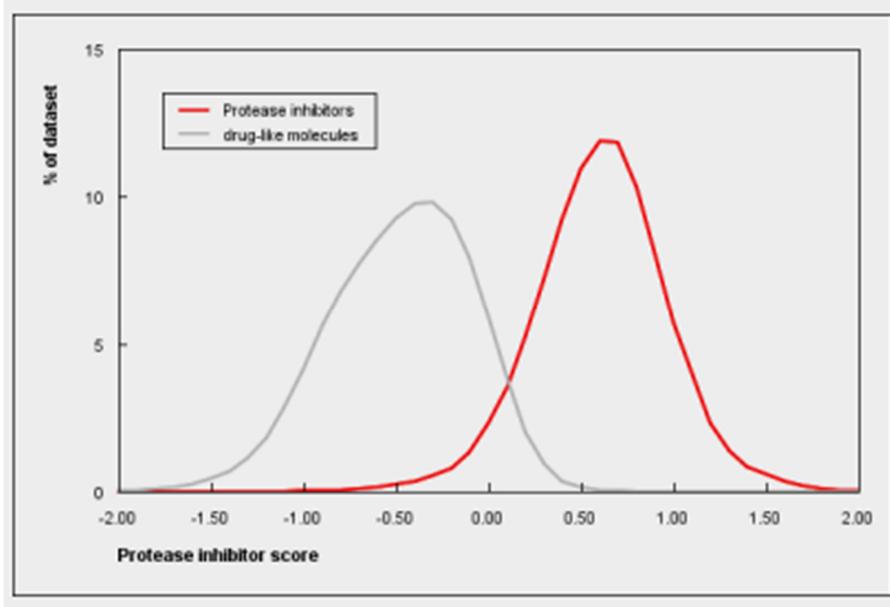
Quando se planeja uma nova potencial molécula candidata à fármaco, compreender o comportamento dos grupos funcionais é necessário. O conhecimento destes grupos pode apontar mais facilmente para uma estrutura de sucesso e, consequentemente, otimizar tempo de trabalho. Tanto conhecimento de grupos farmacofóricos quanto auxofóricos são interessantes, juntamente de um arranjo espacial conveniente (BLANN, 1995; GOODFORD, 1984; HOLLENBERG, 1990).

Para estas características, alguns níveis de complexidade são sugeridos. Por exemplo, fatores como massa molecular, temperatura de fusão e constante dielétrica são simples de serem obtidos. Enquanto para fatores bidimensionais (2D), como isomeria e estereoquímica, apresentam um nível intermediário na dificuldade de obtenção. Questões relacionadas aos fatores tridimensionais (3D), como conformação e interação com o biorreceptor, são mais complexos de serem obtidos (BARREIRO; FRAGA, 2014). Estas

características em comum, que um fármaco precisa ter para o tratamento de determinada doença, influencia em sua bioatividade, que pode ser mensurada quantitativamente.

No programa *Molinspiration*, que foi utilizado neste trabalho para cálculos de bioatividade, não se utiliza de uma única pontuação para todas as classes de fármacos, mas concentra-se em classes de fármacos específicos e no desenvolvimento de uma pontuação de atividade específico para cada uma dessas classes. O método utiliza estatísticas Bayesianas sofisticadas para comparação de estruturas de ligantes bioativos em um determinado alvo com estruturas de moléculas para identificar propriedades estruturais e físico-químicas. Cada tipo de fármaco possui uma curva de pontuação específica, conforme observado na Figura 5. O programa é bastante conceituado na literatura, tendo até a realização deste trabalho cerca de 5000 citações.

Figura 5 - Curva em vermelho: conjunto de milhares de compostos e sua respectiva pontuação para inibição da protease, grupo qual a cruzaina se encaixa; em cinza: pontuação do conjunto geral de cerca de 100.000 moléculas para inibição da protease.



Fonte: Molinspiration (2011).

Conforme Verma *et al.*, quando a pontuação é inferior a -0.5, o candidato pode ser considerado inativo. Entre -0.5 e 0, pode ser considerado moderadamente ativo e pontuações superiores a 0.5, os candidatos são considerados mais propensos a possuírem atividades biológicas (VERMA, 2012).

1.4.3 Ancoragem Molecular

A ancoragem molecular (AM), ou *docking* molecular consiste na definição da orientação e conformação (denominada pose) do ligante perante o receptor. Em inúmeros casos, a estrutura cristalográfica do receptor está disponível em bancos de dados on-line e gratuitos, como o *Protein Databank* (PDB), juntamente de um ligante cocrystalizado, conforme exemplo da Figura 6. Com isso, a pose inicial é facilitada, sendo a mais próxima possível da realidade (BARREIRO; FRAGA, 2014). O desenvolvimento dos bancos de dados cristalográficos também afeta diretamente a progressão da ancoragem molecular e de outras técnicas *in silico* para o estudo de candidatos a fármacos, com um número cada vez maior de proteínas e com melhores resoluções (BERMAN *et al.*, 2000).

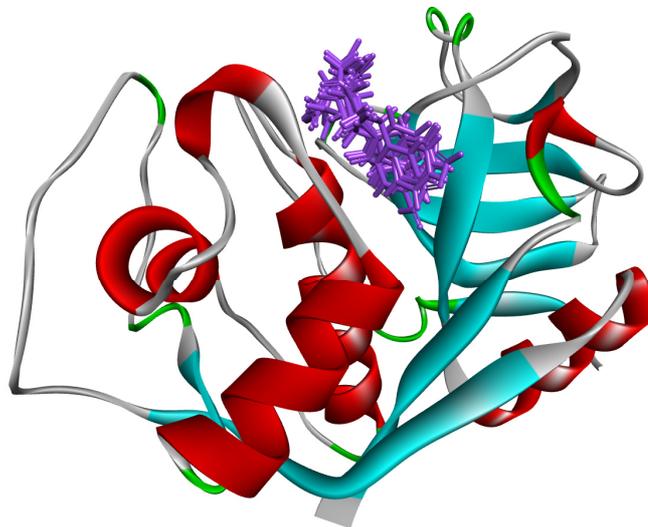
No *docking*, o objetivo é buscar os ligantes que possuem atributos estereoquímicos e eletrostáticos para se alcançar altas afinidades de interação com o alvo

(FERREIRA et al., 2015). Em geral, são aplicados filtros prévios para uma pré-seleção antes do procedimento de AM, que têm como base o cálculo de propriedades físico-químicas e/ou farmacológicas, como por exemplo ADMET e bioatividade, ou da similaridade com compostos ativos conhecidos, entre outros (BARREIRO; FRAGA, 2014).

Um dos maiores desafios relacionados com a AM consiste na consideração das águas cristalográficas. Muitas vezes, essas moléculas de água estão presentes próximas ao sítio ativo da proteína, interagindo com bolsões e interferindo na análise de AM. Estima-se que cerca de 65% das estruturas depositadas em bancos de dados possuem ao menos uma molécula de água no sítio ativo da proteína, o que faz com que seja necessário considera-las como parte da estrutura a ser inibida ou permitir seu deslocamento pelos ligantes ancorados (BISSANTZ; KUHN; STAHL, 2010; KLEBE, 2006) .

A partir de 1980, o *docking* molecular foi uma ferramenta crucial para o a descoberta e compreensão de novos fármacos. As formas com que os ligantes interagem com o receptor, até a compreensão dos sítios e subsítios catalíticos foram possíveis através desta técnica. Além disso, funções de pontuação podem prever energias de ligação, de acordo com termos correlacionados associados ao algoritmo (HUANG; ZOU, 2010; LÓPEZ-VALLEJO et al., 2011).

Figura 6 - Exemplo de ancoragem molecular realizada no programa Hermes – GOLD, utilizando a proteína 3KKU do PDB com o ligante Benzonidazol (10 melhores poses utilizadas). Imagem gerada no Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298.



Fonte: O Autor (2022).

Existem dois tipos de métodos para se buscar a melhor pose no *docking* molecular: o método estocástico e o método sistemático. No método sistemático, o ligante é dividido em vários fragmentos que são otimizados e sequencialmente adicionados até que se forme a estrutura completa. Softwares como Surflex e DOCK utilizam desse método (FERREIRA et al., 2015). Já no método estocástico, geralmente utilizam-se algoritmos genéticos, que codificam os parâmetros de uma estrutura em um cromossomo o qual é representado por um vetor. A partir de uma população inicial de cromossomos, cada vez ela é mais adaptada e possui favorável existência (energia mais baixa, por exemplo) (KROVAT; STEINDL; LANGER, 2005). Programas como o AutoDock e o Gold, utilizado neste trabalho, utilizam o método estocástico (GOODSELL; MORRIS; OLSON, 1996; JONES et al., 1997).

Uma vantagem da AM perante outras técnicas como Dinâmica Computacional é o tempo mais curto dos cálculos e a necessidade de máquinas mais simples. Isso acontece porque a proteína é, dentro dos cálculos de AM, considerada tipicamente rígida, o que é chamado de ancoramento rígido. Entretanto, alguns grupos podem ser flexibilizados para melhorar a acurácia do cálculo, como os grupamentos amino e hidroxila, no chamado ancoramento semirrígido. A segunda razão da rapidez do AM é o

uso de algoritmos altamente eficientes para a busca de soluções de problemas que envolvem muitas variáveis (JONES et al., 1997).

1.4.3.1 *Gráfico de Ramachandran*

O gráfico de Ramachandran foi proposto pelo mesmo e Sasisekharan em 1968 com o objetivo de fornecer um método matemático para se avaliar a conformação de proteínas e polipeptídeos (RAMACHANDRAN; SASISEKHARAN, 1968). A forma encontrada de se fazer isso foi utilizando os chamados “parâmetros internos”, que correspondem a relações entre átomos que compõem a macromolécula, as quais deram origem aos termos *phi* e *psi*, que correspondem respectivamente, aos ângulos de $C_{i-1}-N_i-C_{(alfa)i}-C_i$ e $N_i-C_{(alfa)i}-C_i-N_{i+1}$. Estes ângulos representam as conformações mais favoráveis (de mais baixa energia) devido ao efeito estéreo, ou seja, a correlação entre esses ângulos pode fornecer o quão conformacionalmente correta está uma proteína ou polipeptídeo (KLEYWEGT; JONES, 1996). Quando uma estrutura cristalográfica é obtida, os principais problemas podem ser: baixa resolução, informações de difração incorretas, moléculas de águas indevidas e orientações incorretas e o gráfico de Ramachandran permite que esses equívocos sejam localizados para posteriores correções.

A construção do gráfico basicamente divide-se em quatro regiões: favorecida, adicionalmente permitida, generosamente permitida e proibida, sendo que uma boa estrutura deve possuir a maior parte dos resíduos na região favorecida e poucos resíduos na região proibida (KLEYWEGT; JONES, 1996). A popularidade deste mapa tem relação direta com o lançamento do programa ProCheck, o qual facilitou a sua construção consideravelmente (LASKOWSKI et al., 1993).

1.4.4 **Teoria do Orbital Molecular (TOM)**

A teoria do orbital molecular descreve tendências a um comportamento de uma densidade eletrônica em uma molécula matematicamente, através da combinação de orbitais atômicos, que são denominadas funções de onda, explicando como consequência as ligações covalentes (JEAN; VOLATRON; VOLATRON, 1993). Essas combinações formam os denominados orbitais moleculares, que possuem esta nomenclatura pois pertencem a molécula toda e não representam apenas um átomo em si. Assim como um orbital atômico, o orbital molecular descreve uma região espacial na qual os elétrons

possuem maior probabilidade de serem encontrados (MCMURRY, 2008). Além das ligações covalentes, a TOM explica o comportamento de sólidos de maneira geral, como por exemplo em ligações metálicas e inclui uma extrapolação para o modelo iônico de ligação (ANDERSON; BURDETT; CZECH, 1994; PIMENTEL, 1951).

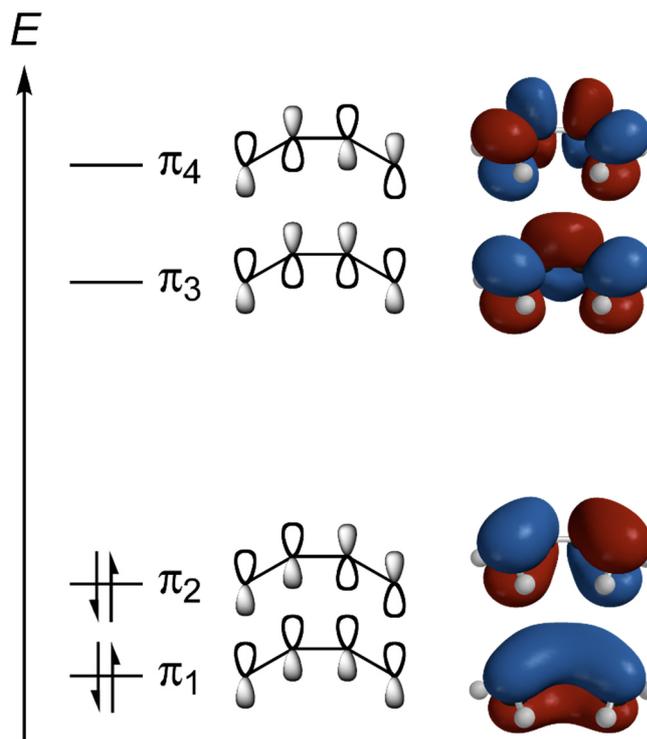
O orbital molecular formado pela combinação linear de orbitais atômicos que possui menor energia que os mesmos orbitais atômicos afastados é chamado de orbital molecular ligante. O que caracteriza este tipo de orbital é que a densidade de probabilidade é maior tempo na região entre os dois núcleos, o que faz com que esses átomos se unam, apresentando menor energia. Quando a combinação de orbitais atômicos for fora de fase, encontram-se afastados e denominam-se orbitais moleculares antiligantes, fazendo com que os elétrons se distribuam fora da região internuclear, apresentando maior energia devido a fenômenos de repulsão interorbitais. Essas combinações fazem com que combinações de orbitais atômicos aditivas e subtrativas formem como resultado novos orbitais, únicos para a estrutura, denominados orbitais moleculares (MCMURRY, 2008).

Quando orbitais atômicos do tipo *s*, por exemplo, se combinam, podem formar dois tipos de orbitais moleculares: orbital molecular sigma ligante (σ) e orbital molecular sigma antiligante (σ^*). O orbital atômico de formato esférico dá origem ao orbital molecular oval (ligante) e ao orbital com formato de haltere alongado (antiligante). Quando orbitais do tipo *p* interagem, devido seu formato de haltere, as combinações mais comuns são feitas lateralmente, formando os orbitais moleculares do tipo pi ligante (π) e pi antiligante (π^*). Quando apresentam os lóbulos com mesmo sinal algébrico direcionados (mesma fase), apresentam o orbital molecular do tipo π ligante. Já quando lóbulos com sinais algébricos distintos estão direcionados (fases distintas), os orbitais são chamados de π antiligante, conforme exemplo do butadieno demonstrado pela Figura 7. Elétrons nos orbitais mais próximos ao núcleo, ou seja, orbitais de mais baixa energia, não influenciam significativamente nas ligações químicas, tratando-se de orbitais não ligantes (JEAN; VOLATRON; VOLATRON, 1993).

As funções de onda podem informar a probabilidade de se encontrar um elétron em qualquer região específica, a afinidade eletrônica, a energia de ionização, comprimentos e ângulos de ligação dentre outras propriedades. Estas propriedades são

calculadas a partir de modelos que realizam cálculos de estrutura eletrônica, que serão abordados na próxima seção, através de computadores que manipulam essas funções.

Figura 7 - Diagrama de nível de energia dos orbitais moleculares do butadieno (Estruturas calculadas e imagens produzidas usando HF/6-31G* em Spartan '04 Student Edition e ChemDraw Ultra 11.0).



Fonte: [Wikipedia Commons \(2009\)](#); Autor: Ben Mills.

1.4.5 Cálculos de Estrutura Eletrônica

Como não são conhecidas soluções analíticas para a equação de Schrödinger em sistemas de muitos elétrons, métodos aproximativos são utilizados para resolvê-la. A obtenção da energia eletrônica oriunda desta solução permite que propriedades moleculares sejam estudadas com uma exatidão satisfatória, dependendo do método a ser utilizado. Mecanismos de reação e estados de transição também podem ser estudados, sendo possível a obtenção de informações importantes acerca da reatividade química e energia de ativação de um sistema (FREITAS; OLIVEIRA, 2018).

Dentre os modelos mais utilizados para representar a estrutura eletrônica de sistemas microscópicos pode-se citar o Hartree-Fock (HF) e o DFT. O Hartree-Fock possui como solução aproximada da equação de Schrödinger a combinação linear de

orbitais atômicos. Já o DFT, de acordo com o primeiro teorema de Hohenberg e Kohn, possui a energia potencial $v(r)$ em um campo externo como funcional da densidade eletrônica. A principal limitação do método HF consiste em considerar uma combinação linear das funções de onda para cada elétron, na chamada aproximação orbital, entretanto essa aproximação não considera a interação elétron-elétron, não descrevendo adequadamente o sistema nesse quesito. Os métodos pós-HF buscam resgatar a energia de correlação com a máxima acurácia possível, como por exemplo métodos de interação de configurações (do inglês, *Configuration Interaction*; CI) que usam a combinação linear dos determinantes de Slater e métodos de muitos corpos, que pode ser perturbativo (Ex.: Møller–Plesset de segunda, terceira, quarta ordem, etc.) ou cluster acoplado (do inglês, *coupled-cluster*; CC), que trata o sistema como vários pequenos aglomerados com uma quantidade limitada de elétrons (MORGON; CUSTÓDIO, 2001).

1.4.5.1 Teoria do Funcional da Densidade

O DFT (do inglês, *Density Functional Theory*), é um método de cálculo de estrutura eletrônica que se baseia nos teoremas de Hohenberg e Kohn, propostos pelos mesmos em 1964 (HOHENBERG; KOHN, 1964). O primeiro teorema diz que a energia potencial em um campo externo ($v(r)$) é funcional da densidade eletrônica, ou seja, ao invés de resolver uma função de onda para cada elétron, utilizam-se as densidades eletrônicas (Ψ^2) para se obter a energia da estrutura (HASSAN et al., 2015). A densidade eletrônica é então expressa como uma combinação linear de funções de bases, onde cada orbital atômico é descrito por um coeficiente denominado base, e um conjunto de bases pode representar a densidade eletrônica de molécula. Já o segundo teorema de Hohenberg e Kohn considera que, quando muito próximo ao núcleo, o elétron possui função de onda semelhante ao orbital atômico desse átomo. Por exemplo, se um elétron está próximo do núcleo de um átomo de carbono, este possuirá função de onda similar a um orbital 1s.

Walter Kohn e Lu Jeu Sham, desenvolveram, em 1965 a primeira forma de resolver aproximadamente a equação de Schrödinger com muitos elétrons, nas conhecidas equações de Kohn-Sham, utilizando-se o funcional da densidade (KOHN; SHAM, 1965). O operador, chamado operador de Kohn-Sham, é dado pela seguinte equação:

$$\hat{H}^{\text{KS}}\Psi(r) = \left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V^{\text{KS}}(n)\right)\Psi(r) = E\Psi(r)$$

Onde:

$$V^{\text{KS}} = V(r) + \int \frac{n(r')}{r-r'} dr' + V_{\text{XC}}(n)$$

E:

$$V_{\text{XC}}(n) = \frac{\delta E_{\text{XC}}}{\delta n}$$

Com V_{XC} tratando-se do funcional de troca e correlação, discutido em 1.4.6.2. Os termos em (n) apresentam-se em função da densidade e (r) em função da posição. r' é oriundo do princípio variacional, calculando-se a variação em r . Assim como o método HF, o DFT também é um método iterativo, ou seja, gera soluções cada vez mais próximas através de um campo auto consistente onde as iterações são executadas, até um limite de truncamento estipulado pelo usuário. Considera-se que o cálculo convergiu quando o limite estipulado pelo usuário é atingido. Quando se realiza o ensaio computacionalmente, utiliza-se de um procedimento no qual a energia é mínima no estado fundamental, representada pela densidade $0(r)$, calculando-se a primeira energia potencial de Kohn-Sham. Este potencial é então inserido no operador de Kohn-Sham que, quando solucionados, dão origem aos orbitais atômicos, moleculares e energias correspondentes. Com os orbitais obtidos, calcula-se a próxima densidade $n(r)$, calculando-se nova energia potencial de Kohn-Sham e inserindo-a no operador de Kohn-Sham, assim sucessivamente, até o ponto de convergência (ALCÁCER, 2007).

Em relação ao tratamento do núcleo, o método DFT trabalha com a aproximação de Born-Openheimer, a qual considera o núcleo estático. O operador hamiltoniano originalmente representado por $\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{T}_E + \hat{V}_{NE} + \hat{V}_{EE} + \hat{V}_{NN}$, onde T representa a energia cinética e V representa a energia potencial e os subscritos N núcleo e E elétron, passa a ser $\hat{H}_E = \hat{T}_E + \hat{V}_{NE} + \hat{V}_{EE}$ e portanto $\hat{H}_E \Psi_E = E \Psi_E$, originando o denominado hamiltoniano eletrônico (TRZESNIAK, 2002).

Além de estudos envolvendo comprimentos de ligação, ângulos de ligação, orbitais moleculares, parâmetros termodinâmicos e cálculos de frequência dentre outros diversos (MORGON; CUSTODIO, 1995), atualmente estudos de DFT são utilizados

também para estudar a correlação estrutura-atividade de candidatos a fármacos (DE OLIVEIRA et al., 2022; TAVARES, 2022). Entretanto, após décadas de desenvolvimento, o método DFT não foi capaz de resolver problemas utilizando um único funcional, o que faz com que para se utilizar o modelo com eficiência, o conjunto de bases e funcionais deve ser adequado (BECKE, 2014). Bibliotecas como LibXC e *Basis Set Exchange* (BSE) estão disponíveis publicamente para consultas tanto de funcionais quanto de bases.

1.4.5.2 Funcionais

Ao utilizar o método de separação de variáveis, obtém-se a equação de Schrödinger independente do tempo, de acordo com a equação abaixo:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2 + V(r) \right] \Psi(r) = E\Psi(r)$$

Em que \mathbf{r} é o vetor posição, o termo entre colchetes representa o operador hamiltoniano e ∇ (nabla) representa o operador Laplaciano, que é descrito por:

$$\nabla^2 = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \frac{\partial}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2}{\partial \phi^2}$$

Em que r , θ e ϕ representam as coordenadas esféricas, onde r representa a contribuição radial e θ e ϕ as contribuições angulares. A equação de Schrödinger independente do tempo para um átomo multieletrônico (Ex.: Hélio) é dada por:

$$\begin{aligned} & \left(-\frac{\hbar^2}{2M} \nabla^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_1^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_2^2 \right) \Psi(\vec{R}, \vec{r}_1, \vec{r}_2) \\ & - \left(\frac{2e^2}{4\pi\epsilon_0 \|\vec{R} - \vec{r}_1\|} - \frac{2e^2}{4\pi\epsilon_0 \|\vec{R} - \vec{r}_2\|} + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 \|\vec{r}_1 - \vec{r}_2\|} \right) \Psi(\vec{R}, \vec{r}_1, \vec{r}_2) \\ & = E\Psi(\vec{R}, \vec{r}_1, \vec{r}_2) \end{aligned}$$

Onde M é a massa do núcleo, m_e é a massa do elétron, \vec{R} é o vetor posição do núcleo de Hélio, \vec{r}_1 e \vec{r}_2 vetores posição dos dois elétrons, ϵ_0 é o fator de amortecimento, ∇^2 é o operador Laplaciano em relação a posição do núcleo, ∇_1^2 e ∇_2^2 é o operador Laplaciano em relação a posição dos elétrons e e é a carga elementar ($1,6 \times 10^{-19}$ C). O termo destacado em negrito trata-se da energia potencial de repulsão intereletrônica, o qual não possui solução analítica e é, talvez, uma das dificuldades mais acentuadas quando tratam-se de cálculos de estrutura eletrônica (MCQUARRIE; SIMON, 1997).

Para buscar valores próximos aos reais, a energia potencial de repulsão intereletrônica é obtida pelo termo de troca e correlação, o qual é aproximado pelo funcional de troca e correlação. Existem alguns tipos de aproximações possíveis, como por exemplo a LDA (do inglês, *Local Density Aproximation*) e a GGA (*Generalized Gradient Aproximation*). A aproximação LDA utiliza a solução analítica de um gás de densidade eletrônica homogênea, de acordo com a equação abaixo:

$$E_{XC} \approx E_{XC}^{LDA} = \int n(r)[\varepsilon_x(n(r)) + \varepsilon_c(n(r))] dr$$

Onde ε_x é a energia de troca do gás, o qual possui solução analítica e ε_c é a energia de correlação, a qual é calculada. Um exemplo de funcional LDA é o K-ZLP, o qual possui contribuição da energia cinética da estrutura (FUENTEALBA; REYES, 1995). Já a aproximação do tipo GGA (do inglês, *Generalized Gradient Aproximation*) propõe que o funcional de troca e correlação seja definido em termos de densidade e variação espacial, conforme equação abaixo:

$$E_{XC} \approx E_{XC}^{GGA} = \int f(n(r), \nabla n(r)) dr$$

Onde $n(r)$ é a densidade e $\nabla n(r)$ a variação espacial da densidade. Funcionais como BLYP e PBE são exemplos de opções de funcionais para a função f . Outros funcionais mais robustos como meta-GGA (Ex.: TPSS) e hyper-GGA (Ex.: B3LYP) também podem ser utilizados, sendo que o funcional B3LYP atualmente é o de maior uso em DFT devido sua possibilidade de parametrização (VARELA JUNIOR, 2011).

1.4.5.3 Bases

A representação de uma função matemática que descreve um orbital molecular pode ser chamada de função de base, que pode ser descrita da seguinte forma:

$$\psi_i = \sum c_{ij} \phi_j$$

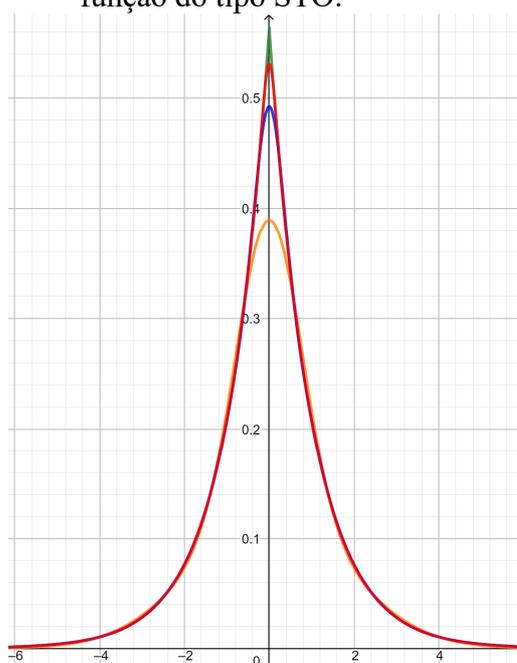
onde c_{ij} representa o coeficiente da função, ϕ_j representa a função que descreve os orbitais atômicos e ψ_i representa o orbital molecular, resultante da combinação linear de orbitais atômicos.

A um grupo de bases dá-se o nome de conjunto de bases, com cada função de base representando a descrição de um orbital atômico. A necessidade de grandes conjuntos de bases relaciona-se com a representação da distribuição eletrônica em orbitais mais internos. Podem ser utilizadas técnicas para se substituir os elétrons de “caroço” por

funções potenciais que representem esses elétrons, sem utilizar funções de onda para representar a região (TELLO, 2016).

As bases podem ser do tipo gaussianas (GTO) ou de Slater (STO). As bases de Slater são construídas através de funções do tipo $\phi(r) = e^{-ar}$, que faz com que as regiões mais próximas do núcleo sejam mais bem descritas. Todavia, a utilização desse tipo de função apresenta um custo computacional mais alto, o que faz com que as funções do tipo GTO sejam mais difundidas. As funções do tipo GTO ($\phi(r) = e^{-ar^2}$) apresentam integrais mais simples e de menor custo computacional, além de ser possível combiná-las linearmente para se aumentar a acurácia do sistema, conforme Figura 8 .

Figura 8 – Em laranja: função GTO-2G (combinação linear onde nG representa o número funções combinadas). Em azul: GTO-4G. Em vermelho: GTO-6G. Em verde: função do tipo STO.



Fonte: GeoGebra (2022).

Diferentes bases podem apresentar diferentes valores de energia para um mesmo sistema, devido a ponderações particulares em cada uma delas. Por exemplo, o conjunto de bases def2-SVP apresenta seis funções para descrever o átomo de carbono, atingindo até o orbital *d*. Para uma função do tipo def2-TZVP, onze funções descrevem o átomo de carbono, sendo possível descrever até o orbital *f*. Já uma função do tipo def2-TZVPP

apresenta 17 funções que descrevem o átomo de carbono, sendo possível descrever até o orbital g (WEIGEND; AHLRICH, 2005a).

1.4.6 Dinâmica Molecular

Dinâmica molecular (DM) trata-se de um conjunto de metodologias de simulação computacional utilizadas para resolver sistemas de mecânica estatística, onde estudam-se o movimento das partículas envolvidas com a utilização de campos de força (MARTÍNEZ; BORIN; SKAF, 2007). Estudos em uma determinada faixa de tempo de uma estrutura química pode fornecer propriedades interessantes, como ligações de hidrogênio estáveis, difusão, RMSD, dentre outros.

As conformações obtidas via DM baseiam-se na solução da segunda Lei de Newton, fazendo parte do conjunto de métodos clássicos de quimiocinformática, em oposição aos métodos quânticos já descritos. Para descrever o movimento através da segunda lei, é necessário que se conheça a massa e a força aplicada sobre cada átomo. A força vem da temperatura, que fornece a energia necessária para que os átomos sejam deslocados, mas como dificilmente um átomo encontra-se isolado e sim, interagindo com outros através de ligações químicas ou interações intermoleculares, são necessários conjuntos de equações para realizar a descrição completa. A este conjunto de equações denomina-se campo de força (VERLI, 2014).

A descrição do solvente nas análises por DM é relevante e frequentemente utilizada. Dois grupos são majoritariamente descritos na literatura: solvatação explícita e solvatação implícita. Enquanto a solvatação explícita apresenta os átomos fisicamente no sistema, a solvatação implícita apresenta o solvente através de cargas pontuais utilizando sua constante dielétrica, economizando significativamente o custo computacional do cálculo. Atualmente a caixa cúbica de solvatação é a mais utilizada, mas caixas octaédricas e dodecaédricas também são comuns e podem simplificar o cálculo devido a possuírem 77% e 71%, respectivamente, do volume da caixa cúbica (VERLI, 2014).

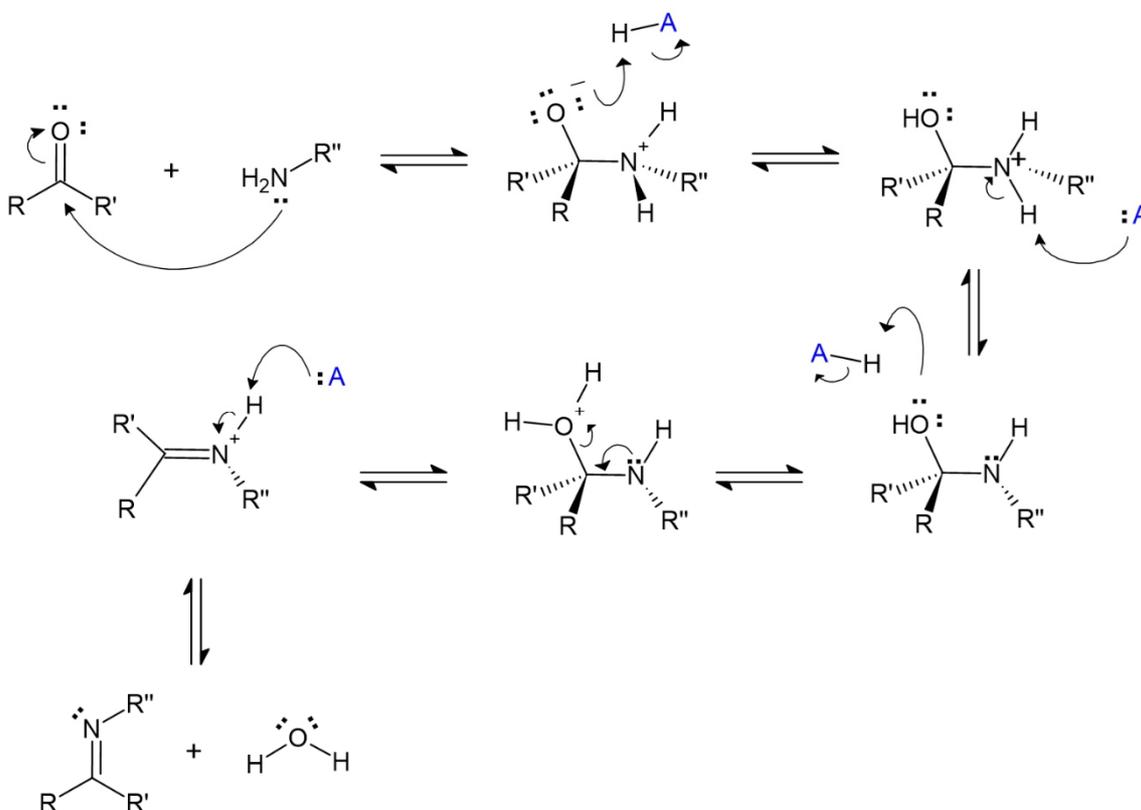
É comum a combinação de DM com outras ferramentas como o *docking* molecular para o planejamento racional de fármacos, investigando-se funções biológicas de biomoléculas e seus respectivos complexos proteína-ligante (NAMBA; DA SILVA; DA SILVA, 2008). Diversos programas estão disponíveis para realização de simulações

DM, como por exemplo AMBER (CASE et al., 2008), GROMACS (ABRAHAM et al., 2015) e CHARMM (BROOKS et al., 2009).

1.5 BASES DE SCHIFF

A reação de formação de bases de Schiff, foi relatada inicialmente na literatura em 1864, por Hugo Schiff (DA SILVA et al., 2011). As bases de Schiff são compostos sintetizados a partir da reação de condensação de uma amina primária (ou amônia) com um composto carbonílico ativo, resultando na estrutura $R_2C=NR'$ ($R' \neq H$) (Figura 9), grupo orgânico relevante dentro das classes de compostos semelhantes às carbonilas, sendo comumente utilizadas como ligantes em complexos metálicos (COZZI, 2004). Por terem suas propriedades estéreas e eletrônicas modificadas, podem ser muito versáteis, alterando-se os substituintes no anel dos compostos carbonilados aromáticos ou os substituintes na cadeia alifática de carbonilas ativas e as aminas apropriadas (GHOSH et al., 2019; LARROW et al., 1994).

Figura 9 - Mecanismo de reação da formação de bases de Schiff em presença de ácido prótico.



Fonte: Adaptado de McMurry (2008).

Ao variar os possíveis substituintes dos derivados do aldeído ou cetona e de uma amina, é possível se obter inúmeros compostos, obtendo-se diferentes propriedades estéreas e eletrônicas. Somando-se à facilidade de obtenção sintética com o majoritário baixo custo de reagentes, é possível observar a grande versatilidade de tais compostos, sendo essa uma característica fundamental para o desenvolvimento de fármacos (LARROW et al., 1994). Por conseguinte, as bases de Schiff são amplamente estudadas, devido a sua bioatividade, como agentes antitumorais (SUN et al., 2021; WANG et al., 2001), antibacterianos (BORUAH et al., 2021; DHUMWAD; GUDASI; GOUDAR, 1994), antifúngicos (GÜLERMAN; ROLLAS, 2001; WEI et al., 2021), antivirais (REDDY; REDDY; BABU, 2000; WANG et al., 2018) entre outras (JARRAHPOUR et al., 2007; KACZMAREK et al., 2018; QURAIISHI; JAMAL, 2000) além de serem importantes intermediários na síntese de compostos bioativos como as β -lactamas (VENTURINI; GONZÁLEZ, 2002). Bases de Schiff derivadas de diaminomaleonitrila já foram reportadas na literatura como sendo promissoras para o desenvolvimento de fármacos tripanocidas (OLIVEIRA et al., 2021) e reconhecidas na literatura por apresentar análogos com propriedades terapêuticas relevantes (DABOUN; ABDU; KHADER, 1983). Já os aminoácidos têm sua utilização explorada em fármacos devido à baixa toxicidade de modo geral (SILVA et al., 2002).

Os aminoácidos, utilizados como grupos amina na síntese de bases de Schiff, possuem uma contribuição de carbonos sp^3 considerável que pode facilitar a administração oral da base de Schiff, levando-se em consideração as frações aromáticas provenientes das cetonas ou aldeídos. Usualmente possuem baixa toxicidade, com algumas presentes em alimentos e outros presentes no metabolismo, são essenciais para regulação energética, equilíbrio redox e como suporte biossintético, além de constituírem a estrutura das proteínas (LIEU et al., 2020).

As bases de Schiff ou iminas, estão constantemente presentes na execução de atividades biológicas, ocorrendo em biomoléculas e participando de inúmeros processos enzimáticos como, por exemplo, no *crosslink* ou ligações cruzadas da elastina, hemoglobina, colágeno, dentre outros (MEDEIROS, 1986). Sugere-se inclusive que sua presença é imprescindível para a atividade biológica (ZOUBI, 2013). Entretanto, são poucos os relatos sobre as Bases de Schiff como potenciais agentes para doenças como

malária (RAZAKANTOANINA; PHUNG; JAUREGUIBERRY, 2000), leishmaniose (AL-KAHRAMAN et al., 2010) e doença de Chagas (CUNHA ALMEIDA et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2021; SALES JUNIOR et al., 2017), o que demonstra a possibilidade de novas pesquisas para o tratamento das referidas doenças.

Além da conhecida atividade biológica, bases de Schiff com o grupo fenolato mimetizam o grupo tirosinato presente em sistemas biológicos enquanto o grupo imina apresenta alguma similaridade com a “ligação imidazol” postulada em enzimas (CRUZ JÚNIOR, 2014). Algumas características desejáveis, porém, não obrigatórias, para compostos potenciais fármacos incluem: carga neutra, baixa massa molecular e estabilidade termodinâmica e hidrolítica, características estas que permitiram que tais fármacos sejam capazes de atravessar membranas biológicas, tanto para sua absorção pelo organismo quanto para atingir o alvo biológico (SCHWIETERT; MCCUE, 1999; THOMPSON et al., 1999; THOMPSON; ORVIG, 2001). Bons rendimentos sintéticos e baixo custo de produção também são características desejáveis.

Para possuir as características supracitadas, a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos modernos geralmente combina métodos de planejamento baseado na estrutura do receptor (SBVS, ou mais comumente SBDD – siglas em inglês para *Structure-based drug design*), como por exemplo técnicas de ancoragem molecular e de dinâmica molecular, e planejamento baseado na estrutura do ligante (LBVS ou, mais comumente LBDD – siglas em inglês para *Ligand-based drug design*), como por exemplo técnicas de QSAR 2D e 3D. Algumas outras técnicas além destes dois grupos majoritários também podem complementar consideravelmente a triagem virtual (CUNHA ALMEIDA et al., 2018). Neste estudo, será utilizada uma estratégia combinada de SBDD-LBDD para um compilado de dados de bases de Schiff provenientes das diversas análises computacionais explicitadas no tópico anterior, levando-se em consideração as estruturas tanto do ligante quanto do receptor, suas características farmacocinéticas e seu metabolismo no organismo, ou ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade), sua bioatividade e seus orbitais de fronteira. Com isso, torna-se possível um melhor planejamento da síntese das bases de Schiff mais promissoras e seus testes em bancada, melhorando a compreensão daquelas que tiverem resultados satisfatórios na triagem virtual.

2 OBJETIVOS

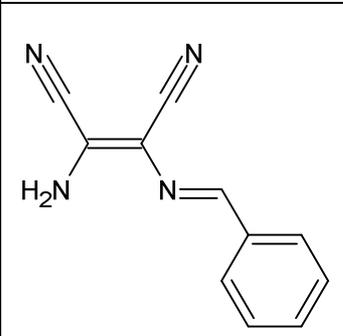
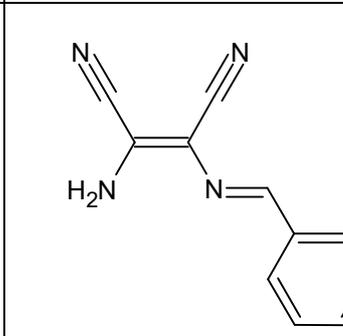
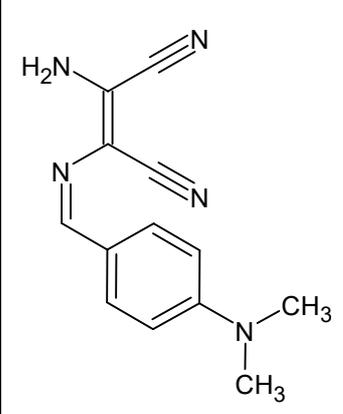
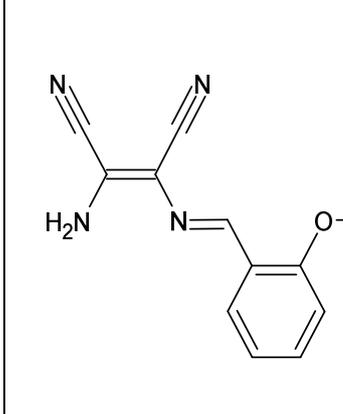
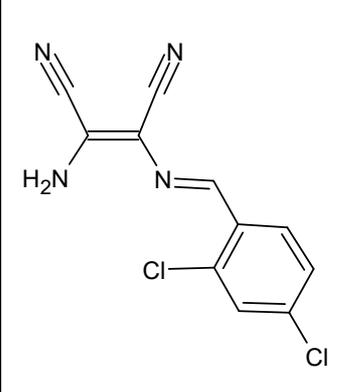
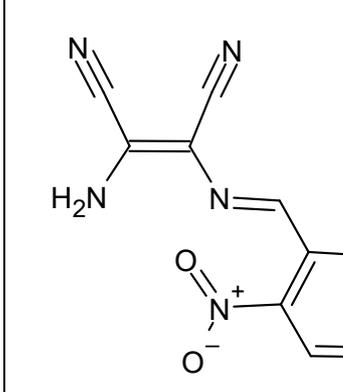
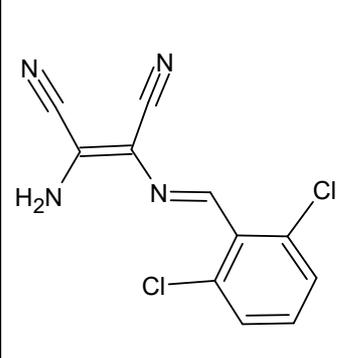
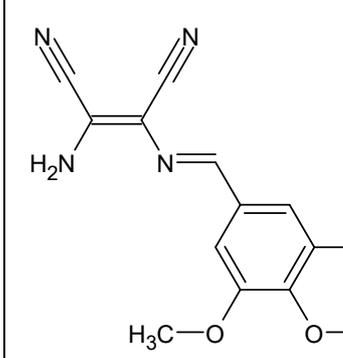
2.1 OBJETIVO GERAL

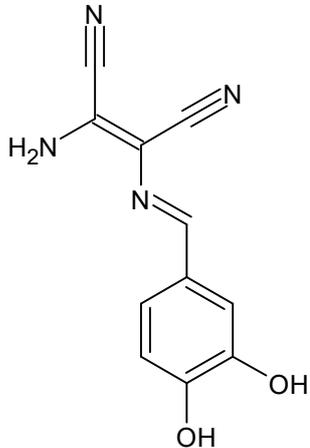
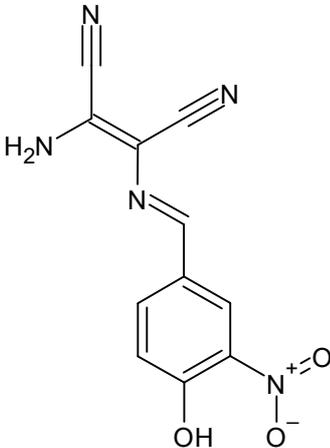
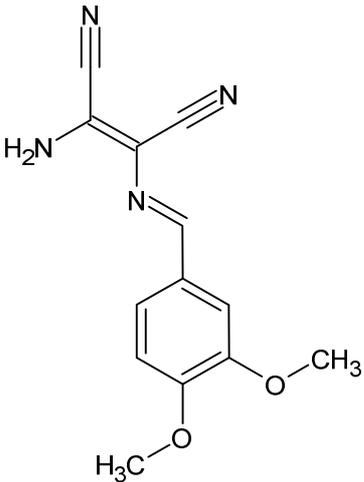
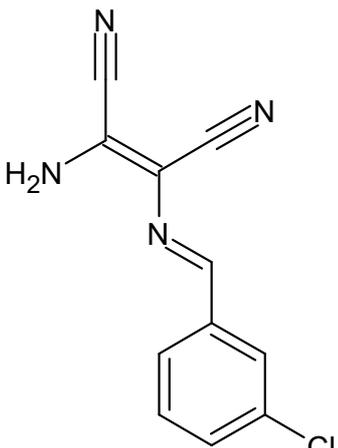
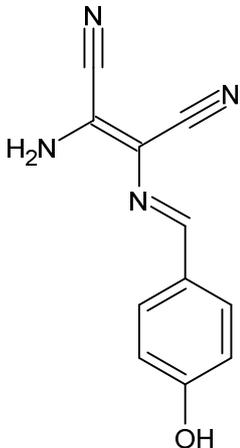
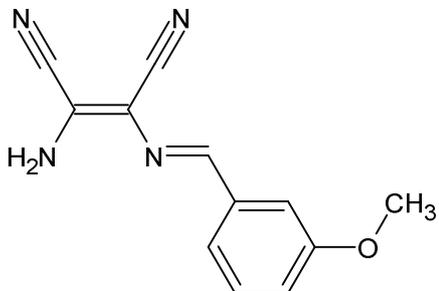
Investigar através de técnicas computacionais e *in vitro*, bases de Schiff derivadas de aminoácidos e da diaminomaleonitrila frente suas respectivas propriedades tripanocidas.

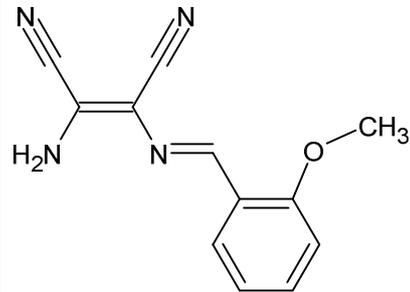
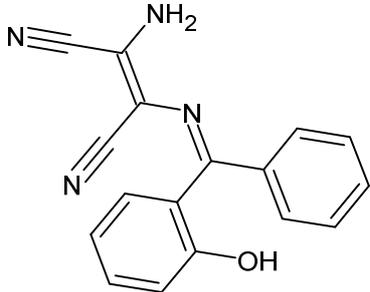
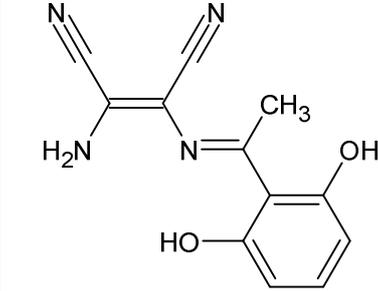
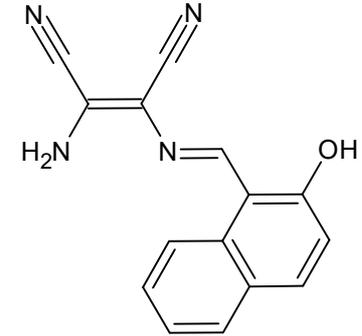
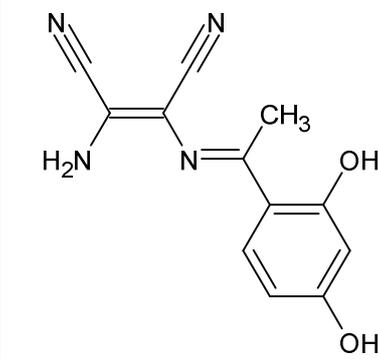
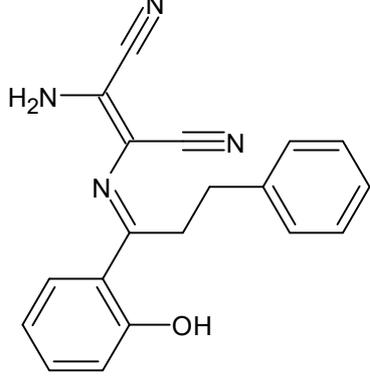
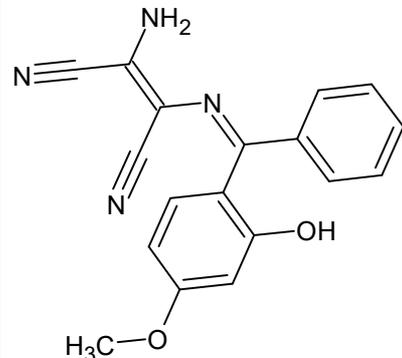
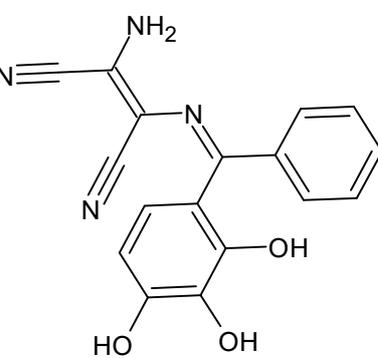
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar e quantificar, por análises computacionais como ADMET, bioatividade e ancoragem molecular possíveis candidatos a inibidores da cruzaina;
- Sintetizar as bases de Schiff de melhor desempenho na triagem virtual;
- Caracterizar as bases de Schiff sintetizadas utilizando diferentes métodos de análise;
- Avaliar a atividade de inibição da cruzaina *in vitro* dos compostos sintetizados;
- Estabelecer relações de estrutura e atividade com base nos resultados dos ensaios *in silico* e *in vitro*.

**PROVÁVEIS ESTRUTURAS E IDENTIFICADORES DAS BASES DE SCHIFF
DERIVADAS DE DIAMINOMALEONITRILA**

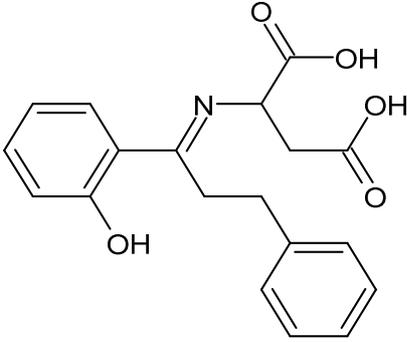
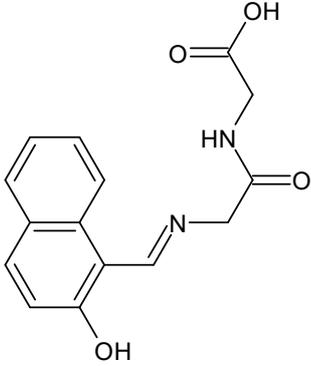
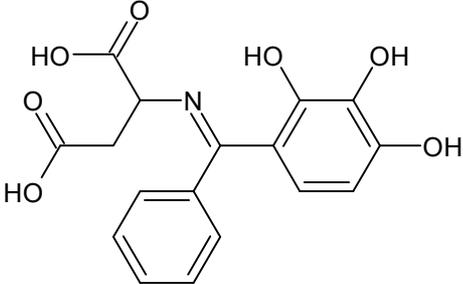
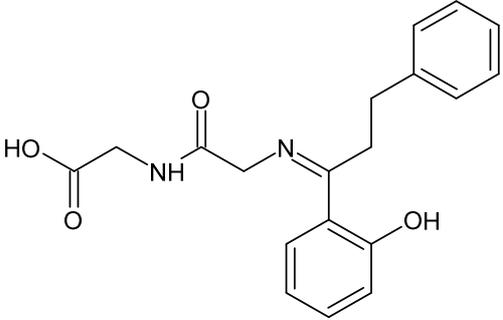
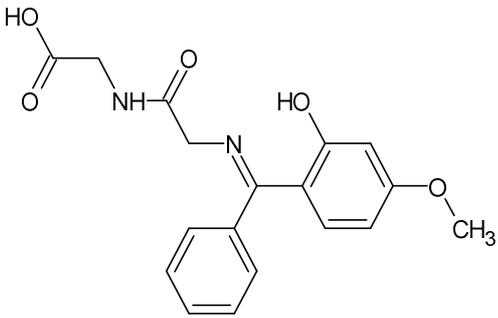
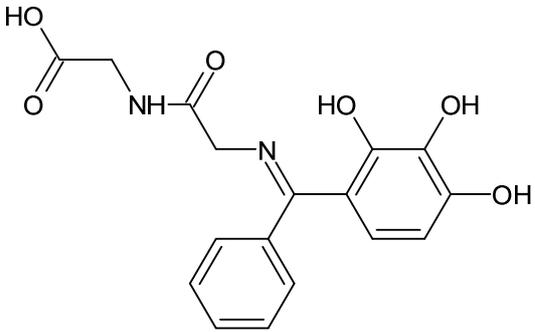
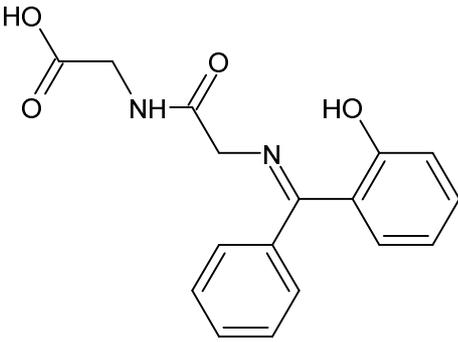
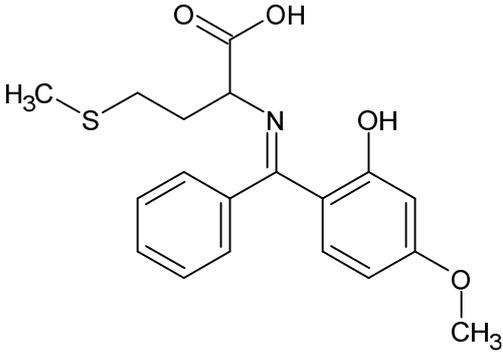
Identificador	Estrutura	Identificador	Estrutura
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

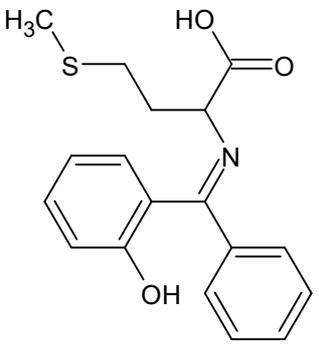
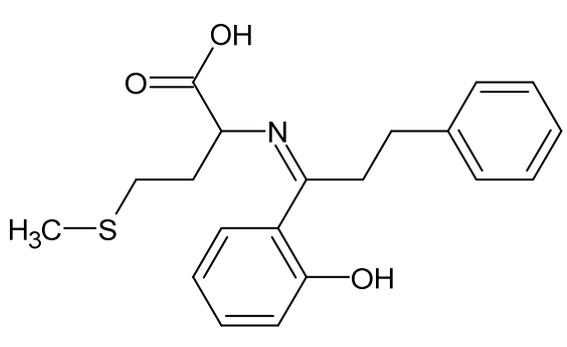
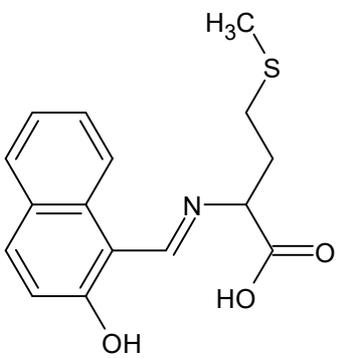
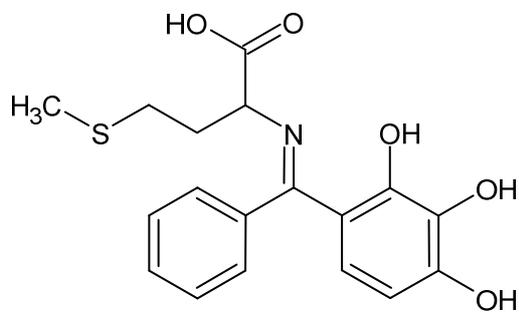
Identificador	Estrutura	Identificador	Estrutura
9		12	
10		13	
11		14b	

Identificador	Estrutura	Identificador	Estrutura
14c		18	
15		19	
16		20	
17		21	

**PROVÁVEIS ESTRUTURAS E IDENTIFICADORES DAS BASES DE SCHIFF
DERIVADAS DE AMINOÁCIDOS**

ID	Estrutura	ID	Estrutura
25		29	
26		30	
27		31	
28		32	

ID	Estrutura	ID	Estrutura
33		37	
34		38	
35		39	
36		40	

ID	Estrutura	ID	Estrutura
41	 <chem>CSCCC(=O)C(=Nc1ccccc1c2ccc(O)cc2)c3ccccc3</chem>	43	 <chem>CSCCC(=O)C(=Nc1ccc(O)cc1)CCc2ccccc2</chem>
42	 <chem>CSCCC(=O)C(=Nc1cccc2ccccc12)O</chem>	44	 <chem>CSCCC(=O)C(=Nc1ccccc1c2cc(O)c(O)c(O)c2)</chem>

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 REVISÃO DAS BASES DE DADOS

Para analisar o panorama das moléculas a serem estudadas em relação ao que já consta na literatura, foram feitas buscas nos bancos de dados ChemSpider, SciFinder, PubChem e ChEMBL.

O ChemSpider é um banco de dados que possui mais de 100 milhões de estruturas na web, mantido pela *Royal Society of Chemistry* (“ChemSpider | What is ChemSpider?”, [s.d.]). O SciFinder possui mais de 161 milhões de substâncias registradas e mais de 126 milhões de mecanismos de reações, com a possibilidade de se obter informações sobre distribuidores de produtos químicos com centenas de catálogos disponíveis (VOGEL, [s.d.]). O PubChem é um banco de dados aberto, mantido pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (em inglês, *National Institute of Health*), o qual possui mais de 280 milhões de moléculas além de diversos ensaios biológicos e descritores físico-químicos (“*About PubChem*”, [s.d.]). Já o ChEMBL é uma base de dados focada exclusivamente para moléculas bioativas e/ou que possuem propriedades de fármaco. Seu banco de dados conta com aproximadamente 3 milhões de moléculas e o banco é mantido pelo Instituto Europeu de Bioinformática (“ChEMBL Database”, [s.d.]).

3.2 TRIAGEM *IN SILICO* E ESTUDOS TEÓRICOS

3.2.1 ADMET – Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade

Os cálculos de ADME foram executados na plataforma on-line *SwissADME*, do *Swiss Institute of Bioinformatics*, utilizando os códigos SMILES dos conjuntos de bases de Schiff. Foram obtidos valores de aceitação para administração oral, propriedades físico-químicas, lipofilicidade, solubilidade, farmacocinética, semelhança com outros fármacos e alertas estruturais de química medicinal. Para toxicidade, foi utilizada a ferramenta ProTox-II, inserindo as estruturas via SMILES. Os resultados foram comparados com os padrões comerciais Nifurtimox e Benzonidazol.

3.2.2 Bioatividade

Os cálculos de bioatividade foram executados na plataforma online *Molinspiration Cheminformatics*, utilizando os códigos SMILES dos conjuntos de bases de Schiff. Foram obtidas, além de propriedades físico-químicas, pontuações de ligante GPCR, modulador iônico de canal, inibição de quinase, ligante de receptor nuclear, inibição de protease e de inibição enzimática (“*Molinspiration Cheminformatics*”, [s.d.]). Os resultados foram comparados com os padrões comerciais Nifurtimox e Benzonidazol.

3.2.3 Ancoragem Molecular

Para realização da ancoragem molecular, foi utilizado o software Hermes GOLD (*Genetic Optimization for Ligand Docking*, versão 1.10.5) baseando-se na metodologia de Verdonk et. al. (2005) (VERDONK et al., 2005), o qual utiliza um algoritmo do tipo genético para interação entre ligante e receptor. A estrutura do alvo juntamente do ligante cocrystalizado utilizada escolhida foi a 3KKU, depositada no PDB, por possuir alta resolução (1,28 Å).

A proteína foi preparada utilizando a ferramenta *Wizard* do GOLD, excluindo as moléculas de água não pertencentes ao sítio ativo, o ligante cocrystalizado e duplas conformações. Átomos de hidrogênio foram adicionados e o sítio ativo foi configurado selecionando-se os grupos de moléculas (A:Z22217, 3KKU) e (A:B95216, 3KKU). O preparo da proteína foi realizado no software APBS Biomolecular no pH 5,5 (JURRUS et al., 2018). A estrutura cristalográfica preparada foi então submetida a avaliação de qualidade via servidor online ProCheck para confecção do gráfico de Ramachandran, no qual foi possível observar a coerência entre os ângulos *phi* e *psi* e, conseqüentemente, a presença dos resíduos em regiões favorecidas, permitidas e pontos fora da curva (LASKOWSKI et al., 1993). A cavidade do sítio ativo foi configurada selecionando-se átomos em uma esfera de 5 Å a partir da cavidade do ligante cocrystalizado. Restante das configurações foram mantidas em padrão.

Para o desenho das bases de Schiff, utilizou-se o software *ChemSketch 2021.1.1* (“*ChemSketch Freeware*”, [s.d.]), no qual foram gerados os códigos SMILES para gerar a estrutura tridimensional no *Avogadro 1.2.0* (HANWELL et al., 2012). No *Avogadro 1.2.0*, realizou-se uma pré-otimização utilizando-se o campo de força Ghemical, até que

$\Delta E < 10^{-6}$ kJ mol⁻¹. A configuração dos ligantes foi realizada no *MarvinSketch 22.11* (CSIZMADIA, 1999), utilizando-se a ferramenta de distribuição de microespécies/pKa e configurando-se o pH do reservosomo do *T. cruzi* (5,5 +/- 0,1), com o restante das configurações em padrão. O ancoramento foi realizado utilizando as funções de pontuação GoldScore, ChemScore, ASP e ChemPLP com os resultados sendo comparados aos padrões comerciais Nifurtimox e Benzonidazol. As soluções foram inspecionadas visualmente para análise de padrões de ligação, interações intermoleculares e posicionamento do ligante no sítio.

3.2.4 Cálculos de estrutura eletrônica

As estruturas foram desenhadas no software Avogadro 1.2.0 onde foi feita uma pré-otimização com o campo de força Ghemical até $dE < 10^{-6}$ kJ mol⁻¹. A otimização e a frequência foram calculados no Orca 5.0.2 (NEESE, 2012), utilizando o conjunto de bases def2-SVP (WEIGEND; AHLRICHS, 2005b) e o método de DFT no vácuo. O campo autoconsistente restrito foi configurado para uma acurácia de nível *Tight* (padrão para otimizações de estruturas; truncamento em 10^{-8} a.u ou $2,72 \cdot 10^{-7}$ eV), com funcional B3LYP e malha de nível 5 (LEE; YANG; PARR, 1988). Utilizou-se o módulo %pal de paralelismo, utilizando os 6 núcleos do processador Ryzen 5 5600G e 18 Gb de RAM a 3000 MHz. A energia das estruturas otimizadas foi calculada utilizando o módulo de ponto único (do inglês, *Single Point Energy*).

O espectro de infravermelho foi gerado com a base def2-TZVPP, ocorrendo em fase gasosa. De acordo com os fatores pré-computados da biblioteca NIST (JOHNSON III, 1999) (do inglês, *National Institute of Standards and Technology*), o fator de correção do funcional B3LYP e o conjunto de bases em def2-TZVPP é de 0,963 +/- 0,044, o qual foi inserido no espectro infravermelho calculado (*Scale Factor*). Além disso, utilizou-se as seguintes configurações: *Line shape* (suavização; corpo de linha): *gaussian type*; *Peak width* (largura de pico): 36 e *Treshold* (identificação de picos) com transmitâncias inferiores a 90%. Os orbitais moleculares foram gerados no Chemcraft 1.8 (ZHURKO; ZHURKO, 2005).

3.2.5 Dinâmica Molecular

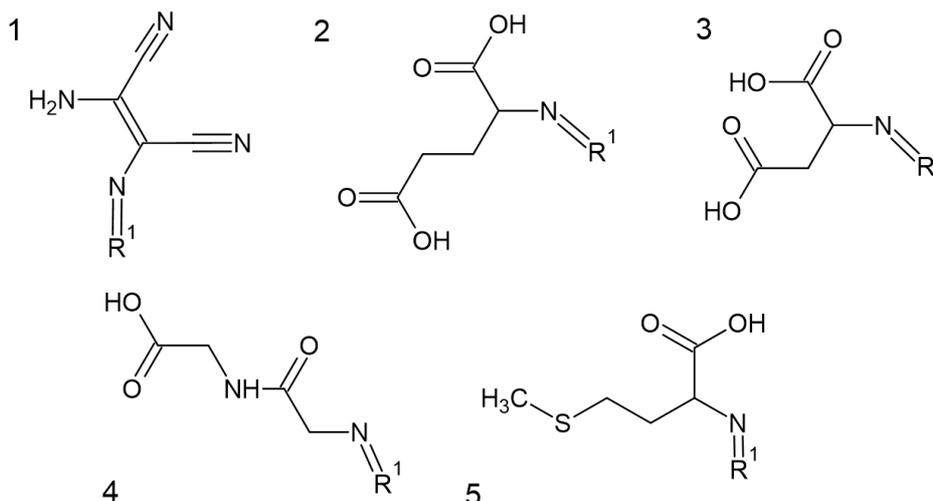
Para estudo de Dinâmica Molecular, selecionou-se a base de Schiff 5 (derivada de diaminomaleonitrila e 2-clorobenzaldeído) em conjunto com a cisteíno-protease cruzaina, formando o complexo proteína-ligante. A proteína selecionada foi a 1ME4, depositada no *Protein Data Bank*. Proteína e ligante foram pré-otimizados no CHARMM-GUI (JO et al., 2008).

A caixa de solvatação utilizada foi um cubo de 2 nm de diâmetro com o modelo de solvatação implícita SPC/E (BERENDSEN et al., 1981), resultando em 8833 moléculas de água. 13 íons Na^+ foram adicionados para neutralização do sistema. Para a proteína, utilizou-se o campo de força OPLS-AA (JORGENSEN; MAXWELL; TIRADO-RIVES, 1996). O tempo de trajetória gerada foi de 1500 ps.

3.3 SÍNTESE DAS BASES DE SCHIFF

Os compostos mais promissores na triagem virtual possuem como estruturas genéricas das iminas derivadas de diaminomaleonitrila e dos aminoácidos ácido glutâmico, ácido aspártico, glicilglicina e metionina, conforme demonstrado na Figura 10.

Figura 10 – Estruturas genéricas das bases de Schiff. 1) Derivados da diaminomaleonitrila; 2) Derivados de ácido glutâmico; 3) Derivados de ácido aspártico; 4) Derivados de glicilglicina; 5) Derivados de metionina.



Fonte: O Autor (2022).

3.3.1 Síntese das bases de Schiff derivadas de diaminomaleonitrila

Para derivados de diaminomaleonitrila, a síntese foi baseada segundo procedimento de FELÍCIO et al. (1999). Realizada em um béquer de 100 mL, dissolveu-se cerca de 5 mmol das cetonas ou aldeídos escolhidos em 30 mL de etanol e adicionou-se cerca de 5 mmol das amina primária de interesse e a solução foi mantida sob refluxo e agitação constante por aproximadamente 2 horas (FELICIO et al., 1999). Após reduzir o volume da solução para aproximadamente 5 mL, esta foi resfriada até temperatura ambiente e então adicionou-se 50 mL de água destilada, o que ocasionou a formação de um precipitado. O sólido foi filtrado em funil de placa sinterizada e lavado com etanol gelado e seco em dessecador sob vácuo. As diaminas, bem como os aldeídos e cetonas, todos de procedência Aldrich foram utilizados sem tratamento prévio.

3.3.2 Síntese das bases de Schiff derivadas dos aminoácidos

Para derivados de aminoácidos, a síntese foi adaptada dos artigos de Zishen (1993), Joseyphus (2008) e Singh (2012) (SELWIN JOSEYPHUS; SIVASANKARAN NAIR, 2009; SINGH; RAJOUR; PRAKASH, 2012; ZISHEN; ZHIPING; ZHENHUAN, 1993). Em um béquer de 100 mL, dissolveu-se 250 mg do aminoácido correspondente em 40 mL de uma solução de água/etanol (1:3; v/v), juntamente de uma quantidade equimolar de hidróxido de potássio a 50 °C. Uma quantidade equimolar do aldeído foi adicionada em outro béquer de 100 mL com 20 mL de etanol e após solubilização completa, adicionou-se esta solução gota a gota a solução contendo a base e o aminoácido. Deixou-se o béquer em aquecimento por cerca de 2 horas a 50 °C e reduziu-se o volume até 5 ml, adicionando-se 20 mL de etanol formando o precipitado. O precipitado formado foi removido por filtração a vácuo e lavado com etanol, sendo posteriormente seco em dessecador sob vácuo. Os aminoácidos, bem como os aldeídos e cetonas, todos de procedência Aldrich foram utilizados sem tratamento prévio.

3.4 CARACTERIZAÇÃO DAS BASES DE SCHIFF

3.4.1 Medidas de Temperaturas de Fusão

Os valores das temperaturas de fusão ou de degradação foram determinados em um equipamento Microquímica MQAPF - 302324. Para tanto, foi utilizada uma taxa de aquecimento de 4 °C por minuto, com o limite máximo de temperatura de 350 °C.

3.4.2 Testes de Solubilidade Qualitativa

A solubilidade dos compostos foi determinada de forma qualitativa, utilizando uma série de solventes polares e apolares: água, dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrila (CH_3CN), metanol (MeOH), etanol (EtOH), clorofórmio (CHCl_3), álcool isopropílico ($\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$), hexano (C_6H_{12}), tetrahidrofurano (THF) e dimetilformamida (DMF). Utilizou-se aproximadamente 1 mg de amostra para cada 1 mL de solvente, em temperatura ambiente ($\sim 25^\circ\text{C}$).

3.4.3 Condutividade

As bases de Schiff derivadas de aminoácidos sintetizadas foram submetidas a análise de condutividade. Foi utilizado um condutivímetro TecnoPON modelo Luca-150, em conjunto com um eletrodo de vidro e placas de platina ($K=1$), utilizando-se soluções do analito na concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em solvente DMF.

3.4.4 Voltametria Cíclica

As voltametrias cíclicas foram medidas através do potenciostato DropSense, no programa DropView 8400, fornecido pelo LAEES – Laboratório de Eletroquímica, Eletroanalítica e Sensores no campus UFSC – Blumenau, usando uma célula de três eletrodos: Ag/AgCl; como eletrodo de referência e Pt como eletrodo auxiliar e, como eletrodos de trabalho usou-se eletrodo de carbono vítreo. Todas as análises foram executadas usando hexafluorofosfato de tetrabutilamônio $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito, em 5 mL de acetona. Para os ensaios eletroquímicos da detecção de compostos fenólicos com os eletrodos modificados, usou-se 10 mL de eletrólito, e como analito fenólico, solução de catecol $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. A velocidade de varredura utilizada foi de $0,5 \text{ V s}^{-1}$ e a faixa de varredura foi de $-2,0$ a $2,0 \text{ V}$. Utilizou-se o software PSTrace 4.7.4 para análise e tabulação dos dados.

3.4.5 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível

Os espectros eletrônicos foram obtidos via espectrofotômetro SHIMADZU UV-1800. As soluções dos ligantes e complexos, com concentração $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, serão preparadas utilizando como solvente dimetilformamida.

Para as medidas utilizam-se cubetas de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm e obedecendo sempre à faixa de transparência do solvente utilizado no preparo das amostras. As medições foram realizadas na faixa de medição de 190 nm até 1100 nm.

3.4.6 Espectroscopia Vibracional na região do infravermelho

Os espectros vibracionais foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro Perkin Elmer Frontier IR, com medidas realizadas na região de 4000 a 450 cm^{-1} , utilizando-se pequena massa pura dos compostos sintetizados.

3.4.7 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ^1H e ^{13}C RMN foram obtidos pelo Laboratório Multiusuário de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química da UFSC, utilizando-se um equipamento BRUKER AVANCE DRX 400 MHz, utilizando os solventes de acordo com o quadro 3. Como solvente utilizou-se Acetona- d_6 para os compostos 5, 6, 8, 10, 13, 14b e 14c, e DMSO- d_6 para os compostos 3, 4, 7, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 27, 32 e 37.

3.5 ENSAIOS DE BIOATIVIDADE *IN VITRO*

3.5.1 Cinética Enzimática

Inicialmente, realizou-se ensaio de concentração única de 100 μM para a triagem inicial dos compostos contra a cruzaina. Os compostos que inibiram a atividade da cruzaina, numa faixa superior a 50% nessa concentração foram selecionados para determinação de valores de IC_{50} . O ensaio foi realizado com 1,0 nM de cruzaina e 5,0 μM de substrato ($K_m = 1 \mu\text{M}$), em tampão de 0,1 M NaAc, pH 5,5, na presença de 5 mM de DTT e 0,01% de Triton X-100. As leituras foram realizadas durante 300 s, em temperatura constante de 29 °C, em placas pretas de 96 poços, utilizando um espectrofluorímetro de marca Molecular Devices, modelo Gemini™. A atividade catalítica da cruzaina foi medida com base na clivagem do substrato Z-Phe-Arg-AMC (benziloiloxycarbonil-fenilalanina- arginina-aminometilcumarina), que ao ser clivado gera o grupo repórter 7-amino-4-metilcumarina. Para monitoramento da fluorescência foram utilizados os comprimentos de onda de 355 nm para excitação e 460 nm para emissão. A capacidade de inibição dos compostos é expressa como a concentração necessária para inibir em 50%

a atividade catalítica da enzima (IC₅₀). Os resultados destas leituras foram analisados e interpretados com auxílio do software GraphPad Prism 8.01. Ensaios realizados em triplicata.

3.5.2 Ensaios *in vitro* contra a forma intracelular Amastigosta

Os ensaios *in vitro* contra a forma intracelular amastigosta de *T. cruzi* foram realizados em placas de cultura de tecidos de 96 poços (Becton Dickinson). Fibroblastos humanos serão semeados a 2×10^5 células por poço em 80 μL de meio de cultura RPMI 1640 sem vermelho de fenol e incubados até próximo dia. No dia seguinte, tripomastigotas expressando β -galactosidase (cepa Tulahuen lacZ) serão adicionados a $4,0 \times 10^4$ por poço em 20 μL de meio RPMI 1640 sem vermelho de fenol. Inicialmente foi executado ensaio de dose única com 100 μM para cada composto, 24h após infecção com parasita. A partir de 50% de inibição, selecionou-se os candidatos para realização de ensaio de IC₅₀.

Para realização de ensaio de IC₅₀, após 24 h, as bases de Schiff foram adicionadas em diluições seriadas de 50 μL , cobrindo uma faixa de 0,125 a 64 μM . Cada concentração de composto foi avaliada em duplicata. As soluções-estoque foram preparadas em DMSO e diluídas em RPMI 1640 sem vermelho de fenol. Após 96 h de incubação, as placas foram inspecionadas em um microscópio invertido para assegurar o crescimento dos controles e esterilidade das culturas. Em seguida, 50 μL do substrato, contendo CPRG e Nonidet P-40 (concentração final de 0,1%), sendo adicionados a cada um dos poços. Parasitos viáveis apresentam atividade β -galactosidase e são capazes de metabolizar o substrato adicionado, tornando o meio de amarelo para vermelho. A fim de quantificar essa atividade remanescente após a incubação com os compostos teste, as culturas foram submetidas a leitura em espectrofotômetro com leitor de placas automático utilizando-se um comprimento de onda de 570 nm. Os dados obtidos foram transferidos para o software SigmaPlot para determinação dos valores de IC₅₀. O fármaco benzonidazol foi utilizado como controle positivo neste ensaio e culturas de parasitas não submetidas à incubação com os compostos teste foram utilizadas como controle negativo.

ID	ChemSpider		SciFinder		PubChem			ChEMBL	
	Síntese	Caracterização	Base	Literatura	Base	Literatura	Patente	Bioatividade em geral	Inibição da Cruzaína
21									
25									
26									
27			X	X	X				
28									
29									
30									
31									
32			X	X					
33									
34									
35									
36									
37					X	X*	X		
38									
39									
40									
41									
42			X	X	X		X		
43									
44									

* Artigo de 1947, caracterizado apenas com análise elementar. Fonte: O Autor (2022).

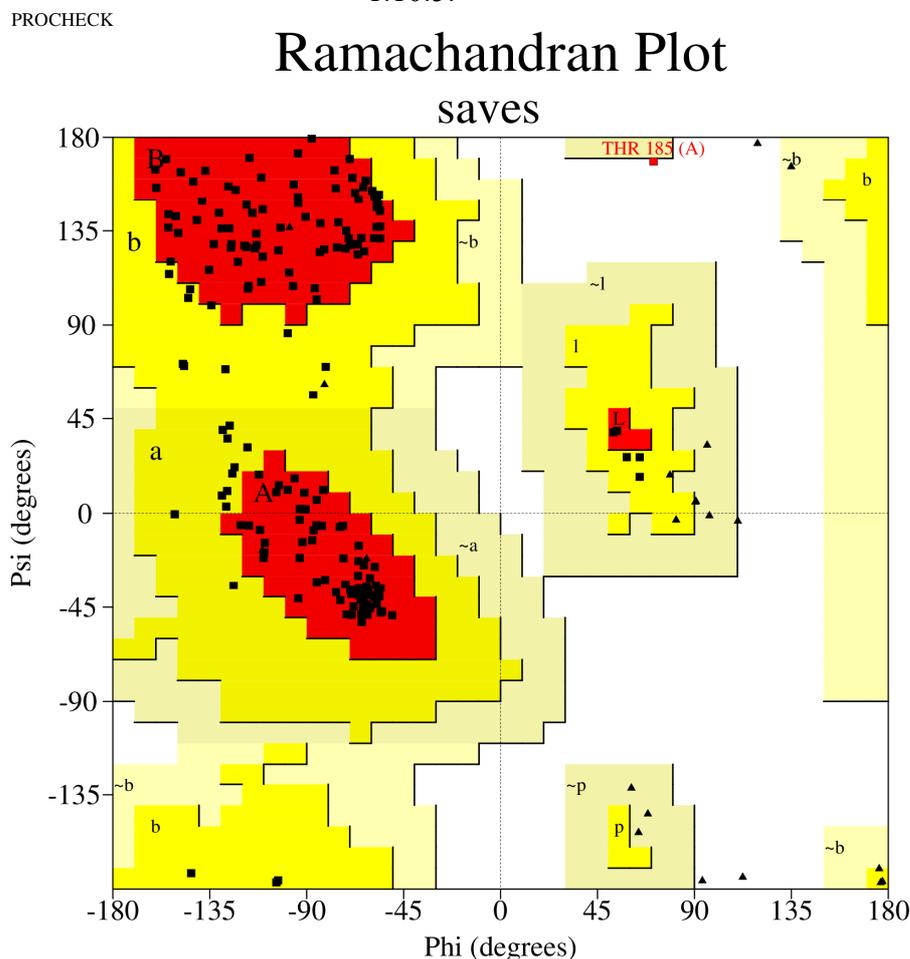
Conforme observado, nenhuma das bases de Schiff idealizadas para este trabalho foram testadas para inibição da cruzaína e apenas uma delas foi estudada para outros tipos de doença. Os derivados de aminoácidos, apesar de relatados na literatura, ainda não foram amplamente explorados (cerca de 3 a 5 artigos encontrados), com o composto 37 possuindo apenas o relato de 1947 (MCINTIRE, 1947) e o composto 42 apenas o trabalho de Al-Masoudi e colaboradores (AL-MASOUDI; AL-DIWAN; MOJBAL, 2015). Das 42

moléculas estudadas, 16 possuem carecterística de ineditismo completo (não foram relatadas na literatura, sendo que destas, 6 foram possíveis de sintetizar (12, 15, 16, 17, 20 e 21). No total, 22 bases de Schiff foram sintetizadas, as quais estão identificadas no Apêndice A.

4.2 TRIAGEM *IN SILICO*

Para a triagem *in silico*, os ensaios foram desenvolvidos levando-se em consideração as duas séries propostas no trabalho: derivados de Diaminomaleonitrila (seção 4.1.1) e derivados de aminoácidos (seção 4.2.2). A proteína utilizada para os estudos *in silico* de ancoragem molecular (cruzaína, PDB ID: 3KKU) apresentou 84,2% das orientações dos resíduos na região mais favorecida, apenas 15,3% em regiões adicionais permitidas e 0% na região generosamente permitida. Apenas um resíduo apresentou ângulos conformacionais em região proibida (Figura 11).

Figura 11 – Gráfico Ramachandran para a estrutura cristalográfica da Cruzaina (PDB ID: 3KKU) após preparo para análises de ancoragem molecular via Hermes GOLD 1.10.5.



Fonte: ProCheck (2022).

4.2.1 Derivados de Diaminomaleonitrila

Os derivados de Diaminomaleonitrila (DAMN) que tiveram atividades biológicas *in silico* estudadas possuem identificadores de 1 a 21. As análises contemplam características de ADME (seção 4.1.1.1), Toxicidade (seção 4.1.1.2), Bioatividade (seção 4.1.1.3) e Ancoragem molecular (seção 4.1.1.4).

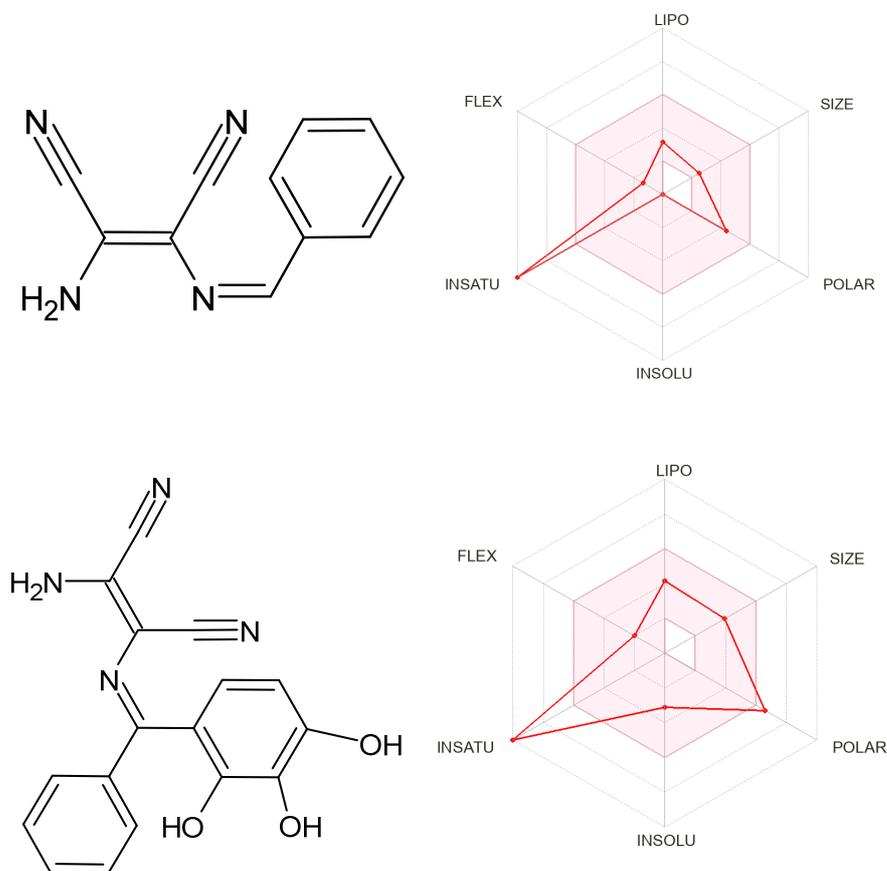
4.2.1.1 ADME – Absorção, distribuição, metabolismo, excreção

Os estudos de propriedades ADME dos derivados de diaminomaleonitrila (DAMN) demonstraram que as moléculas planejadas como candidatas a fármaco possuem diversas características preditas que são adequadas para uma boa distribuição oral: número de ligações rotáveis, solubilidade em água, área de superfície polar (do

inglês, *Topological Polar Surface Area* – TPSA), tamanho e lipofilicidade foram características respeitadas em toda a série DAMN, com exceção do composto 21 que possui área de superfície polar superior ao adequado. Entretanto, todos os compostos apresentaram quantidades de insaturações elevadas, ou baixa fração de carbonos sp^3 , conforme exemplo da Figura 12. Para o descritor PAINS, que apresenta classes estruturais problemáticas para o desenvolvimento de fármacos, apenas as bases de Schiff 9 e 21 apresentam alerta (catecol) (BAELL; HOLLOWAY, 2010).

Apenas a CYP1A2 e CYP3A4 foram inibidas pela maior parte do grupo de moléculas, entretanto, as moléculas de 17 a 21 inibiram CYP2C9 e de 3 a 5 inibiram CYP2C19, de acordo com modelo da plataforma, fornecendo um alerta de atenção para uma possível toxicidade elevada para estes compostos. A acessibilidade sintética, que possui pontuação que varia de 1 (muito fácil) até 10 (muito difícil), apresentou pontuação mais alta de 3.23 na molécula 21, o que corrobora com as descrições de acessibilidade sintética amplamente relatada na literatura (COZZI, 2004; OLIVEIRA et al., 2021).

Figura 12 - Biodisponibilidade oral dos candidatos 1 e 21, respectivamente, utilizando a ferramenta SwissADME.



Fonte: SwissADME (2022).

Quanto às regras de semelhança com fármacos (em inglês, *druglikeness*) de Ghose, Veber, Egan, Muegge e Lipinski, quase todos os derivados de DAMN respeitaram as descrições. As exceções ficaram por conta da TPSA elevada em 7, 12 e 21 e massa molar abaixo de 200 g mol^{-1} da molécula 1. Outro ponto a ser discutido trata-se da presença de nitrilas como um alerta estrutural de Brenk, que pode tornar as moléculas derivadas de DAMN potencialmente tóxicas, reativas, instáveis ou promover queda nos parâmetros farmacocinéticos (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). O restante dos dados obtidos foram tabulados e podem ser consultados no Apêndice A.

4.2.1.2 Bioatividade

Como a cruzaina é classificada como uma cisteíno-protease, o modelo utilizado para análise dos resultados é o *Protease inhibitor*. Todos os derivados de DAMN de 1 até

16 possuem pontuação abaixo de -0,50, que podem ser considerados inativos para inibição da cruzaina. As moléculas 17, 19 e 20 possuem pontuação entre -0,50 e 0, sendo consideradas moderadamente ativos. Já as moléculas 18 e 21 possuem pontuações superiores a 0, sendo as mais propensas a apresentarem atividades de inibição de acordo com este modelo. A Tabela 1 apresenta os valores de inibição da protease para os compostos de 17 a 21.

Tabela 1 - Pontuações de inibição da protease para as moléculas mais ativas da série de derivados de diaminomaleonitrila

Identificador	SMILES	Pontuação de inibição da protease
17	<chem>Oc1cc(ccc1\C(=N/C(C#N)=C(\N)C#N)c1cccc1)OC</chem>	-0,01
18	<chem>Oc1cccc1\C(=N/C(C#N)=C(\N)C#N)c1cccc1</chem>	0,02
19	<chem>N#CC(\N)=C(/C#N)\N=C\c1c2cccc2ccc1O</chem>	-0,47
20	<chem>Oc1cccc1C(=N/C(C#N)=C(\N)C#N)/CCc1cccc1</chem>	-0,07
21	<chem>Oc1ccc(\C(=NC(\C#N)=C(/N)C#N)c2cccc2)c(O)c1O</chem>	0,03
Benzonidazol	<chem>C1=CC=C(C=C1)CNC(=O)CN2C=CN=C2[N+](=O)[O-]</chem>	-0,05
Nifurtimox	<chem>CC1CS(=O)(=O)CCN1N=CC2=CC=C(O2)[N+](=O)[O-]</chem>	-0,81

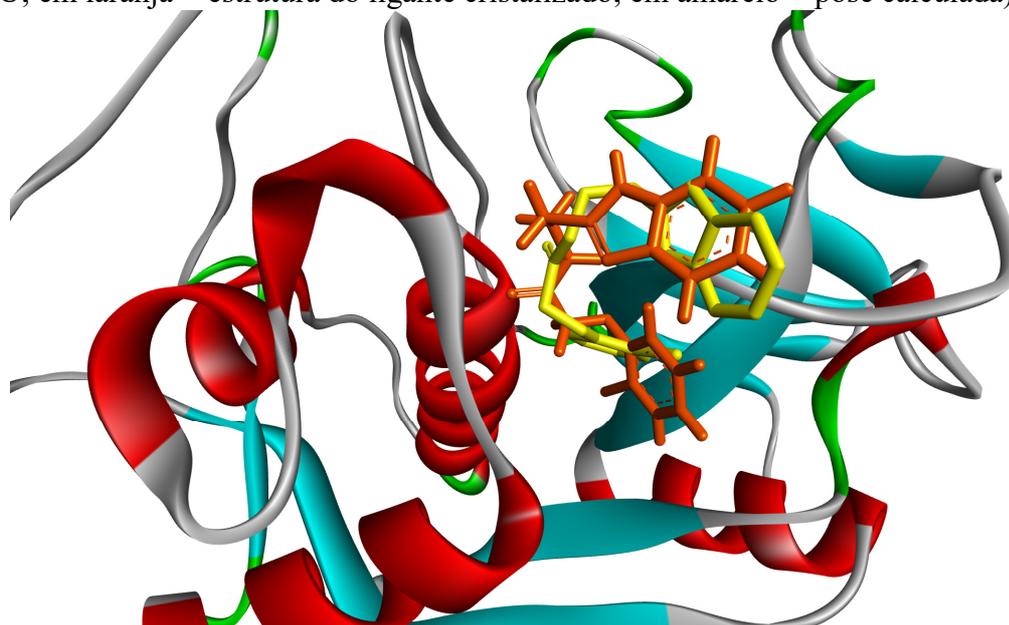
Fonte: Molinspiration (2022).

As bases de Schiff de 17 a 21, apresentaram pontuações superiores ao Nifurtimox e as bases 17, 18 e 21 apresentaram pontuações superiores aos dois padrões comerciais, sendo um indício de possível atividade biológica. Outros modelos e outros compostos da série podem ser acessados no Apêndice A.

4.2.1.3 Ancoragem molecular

Para o *redocking*, utilizou-se a estrutura do ligante cocristalizado B95 (N-[2-(1H-benzimidazol-2-il)etil]-2-(2-bromofenoxi)acetamida), presente na estrutura da 3KKU. O RMSD (do inglês, *Root Mean Square Deviation*) encontrado foi de 2,234 Å. O valor de RMSD abaixo de 3 Å indica que a ancoragem foi bem-sucedida (VISHVAKARMA et al., 2022). Na Figura 13, pode ser observado o sítio ativo e o *redocking* de B95, onde a estrutura em laranja representa o ligante cocristalizado e em amarelo o respectivo *redocking*.

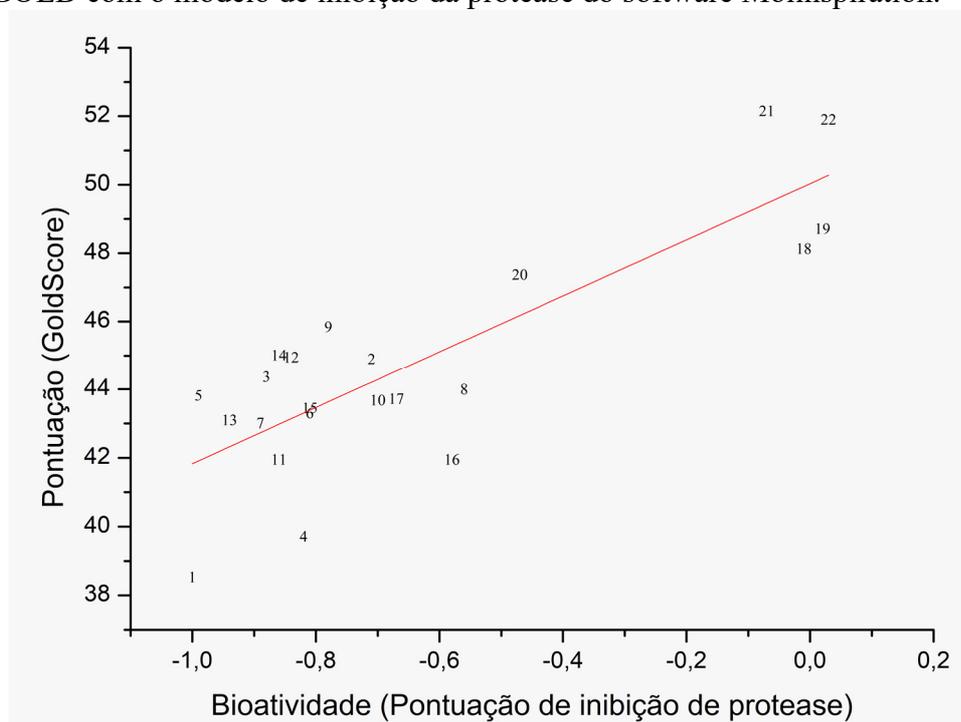
Figura 13 – *Redocking* do ligante co-cristalizado B95 na cisteína-protease cruzaina (PDB ID:3KKU; em laranja = estrutura do ligante cristalizado; em amarelo = pose calculada).



Fonte: O Autor (2022).

Conforme os valores de bioatividade provenientes do *Molinspiration* indicaram, os compostos derivados de DAMN que apresentaram maiores pontuações na ancoragem foram de 17 a 21. As funções de pontuação utilizadas foram GoldScore, ChemScore, ASP e ChemPLP, com a função GoldScore apresentando correlação (R) com as pontuações de bioatividade do *Molinspiration* de 0,8138, de acordo com a Figura 14, o que pode ser considerado um forte indício de convergência de informações interplataformas. Notou-se um bom indício de atividade biológica para os compostos do final da série, nos quais compostos que obtiveram boas pontuações via GoldScore obtiveram também as maiores pontuações via *Molinspiration*.

Figura 14 - Correlação da função de pontuação GoldScore da ancoragem molecular via GOLD com o modelo de inibição da protease do software Molinspiration.



Fonte: O Autor (2022).

Todas as bases de Schiff de 17 a 21 apresentaram pontuações de inibição superiores ao Nifurtimox e inferiores ao Benzonidazol para a pontuação de GoldScore, o que ocorreu de forma similar para a pontuação ASP, com o composto 20 sendo superior aos dois padrões comerciais. Todavia, na pontuação ChemScore, estes compostos mostraram pontuações superiores tanto em relação ao Nifurtimox quanto ao Benzonidazol de acordo com a Tabela 2. Cada composto da subsérie selecionada presente na tabela será discutido individualmente a seguir.

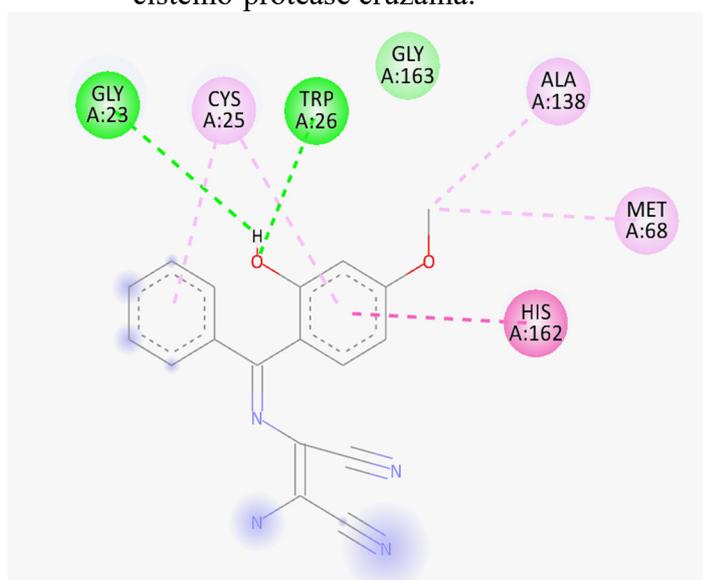
Tabela 2 – Pontuações obtidas para os derivados de diaminomaleonitrila via ancoragem molecular no programa GOLD: GoldScore, ChemScore e ChemPLP.

Identificador	GoldScore	ChemScore	ChemPLP
17	50.69	31.97	53.22
18	50.55	33.49	61.20
19	52.46	35.41	58.10
20	53.48	31.36	68.22
21	54.53	27.59	67.30
Benzonidazol	56.29	30.31	67.39
Nifurtimox	50.00	24.56	50.59

Fonte: GOLD 2021.3.0.

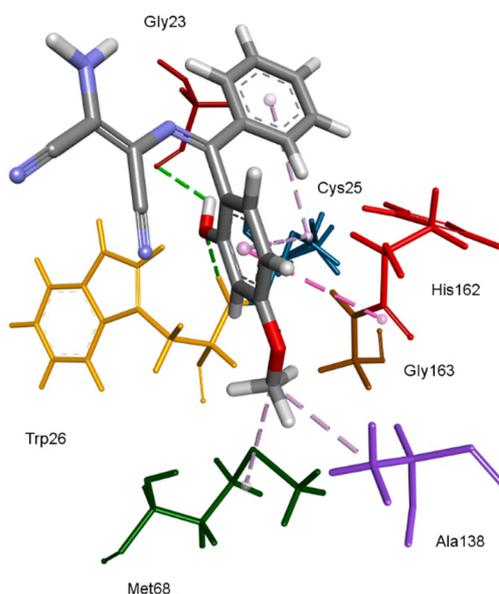
A molécula 17, de acordo com o diagrama 2D de interações ligante-receptor, apresentou interações de van der Waals com Gly163 e ligações de hidrogênio com Gly23 e TRP26, com a hidroxila do anel aromático oriundo da 2-hidróxi-4-metóxi-benzofenona. Interações do tipo alquila foram observadas da Ala138 e Met68 com o grupo metóxi do derivado e também π -alquila foram observadas da Cys25 com ambos os anéis aromáticos, conforme representado nas Figuras 15 e 16. Como próximo do sítio ativo o ligante cocrystalizado apresenta algumas moléculas de água, o atracamento é afetado. Algumas interações intermoleculares também podem ter ocorrido, como ligações de hidrogênio, entretanto visualmente elas não foram representadas.

Figura 15 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 17 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

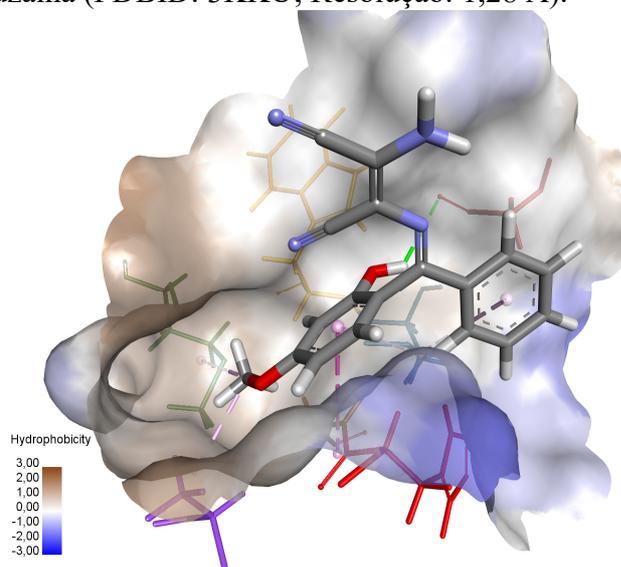
Figura 16 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 17 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

Analisando as interações, é possível observar com clareza as partes hidrofílicas e hidrofóbicas da cruzaina, com o ligante apresentando anel aromático posicionado dentro do bolsão hidrofóbico S2, onde ocorre a interação do tipo alquila com Met68, de acordo com a Figura 17. É possível observar também a parte hidrofílica mais externa, com os grupos nitrogenados apontando para as águas e o grupo hidroxila apresentando as ligações de hidrogênio com Gly23 e Trp26. O grupo metoxila tem a possibilidade de se encaixar adequadamente no bolsão hidrofóbico da cruzaina devido seu volume menor que os anéis aromáticos presente no derivado.

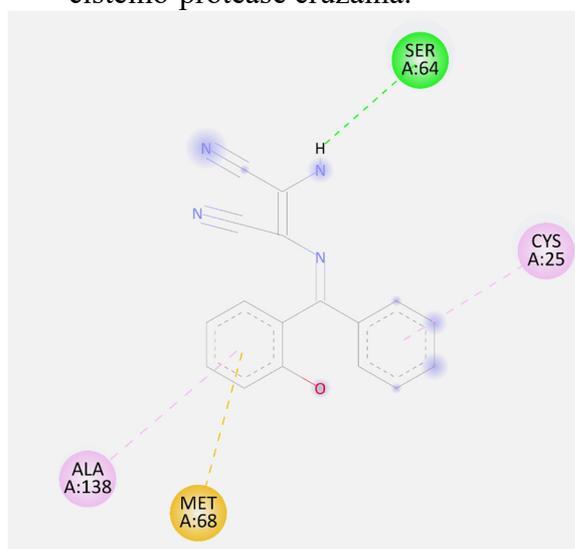
Figura 17 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 17 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).



Fonte: O Autor (2022).

O composto 18 possui ligação de hidrogênio com o resíduo Ser64 através do grupo amino remanescente. Além disso, interações do tipo π -alquila podem ser observadas em ambos os anéis aromáticos da base de Schiff e os resíduos Ala138 e Cys25 e uma interação π -enxofre também acontece entre Met68 e o anel aromático que possui hidroxila. O oxigênio da hidroxila possui interação carbono-oxigênio com o carbono do resíduo Asp161. Semelhante a essa, Gly65 possui interação carbono-nitrogênio, com o nitrogênio da imina da base de Schiff, conforme Figura 18.

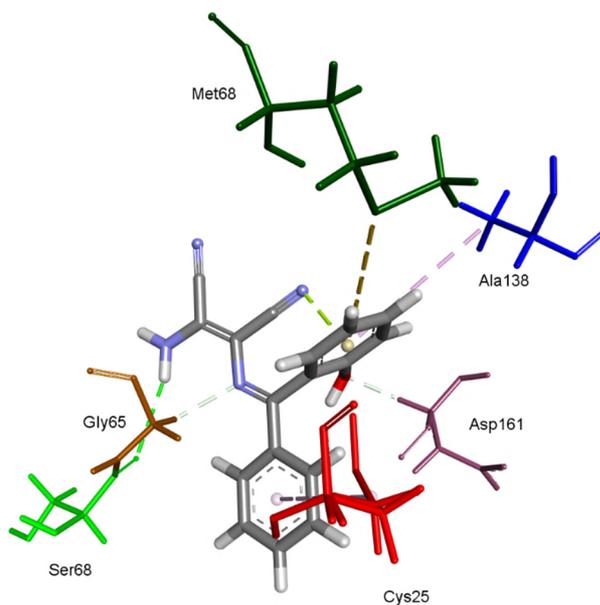
Figura 18 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 18 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

A base de Schiff 18 pode ainda possuir interação intramolecular π - π devido à posição da nitrila alinhada ao anel aromático que possui hidroxila, conforme Figura 19.

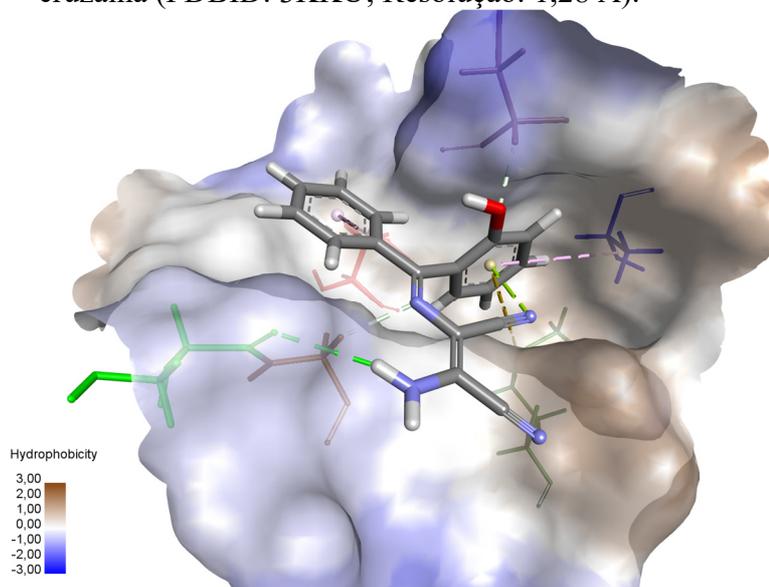
Figura 19 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 18 com a cisteína-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

A molécula 18, de acordo com a superfície de hidrofobicidade da enzima, apresenta um dos anéis aromáticos para próximo do bolsão hidrofóbico com interações π -alquila esperadas e π -enxofre com Met68 do subsítio S2, com a hidroxila apontando para fora do bolsão em direção a parte mais hidrofílica da proteína, de acordo com a Figura 20. Do outro lado, a parte derivada de DAMN também está direcionada a uma parte mais hidrofílica, fazendo a ligação de hidrogênio prevista com Ser64.

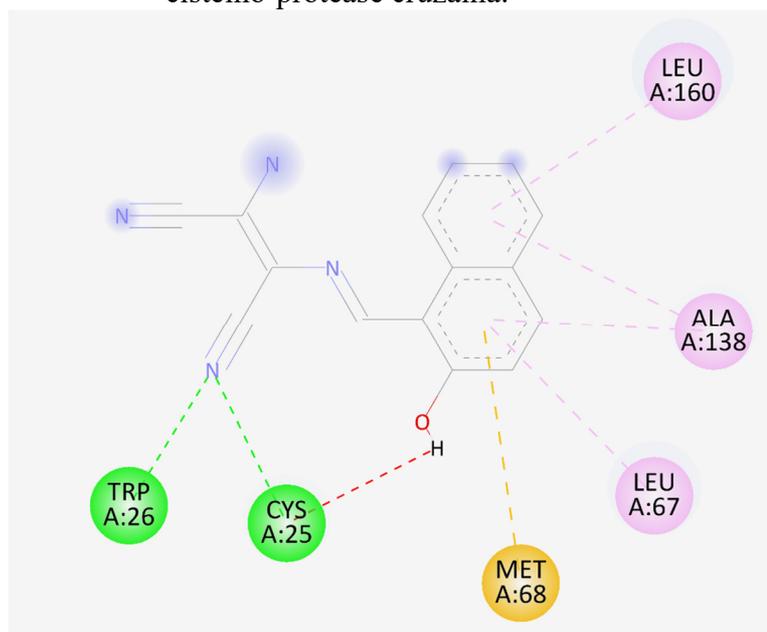
Figura 20 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 18 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).



Fonte: O Autor (2022).

A base de Schiff 19 possui ligações de hidrogênio com Trp26 e Cys25, entretanto uma interação desfavorável entre dois grupos doadores de hidrogênio é observada entre a hidroxila do grupo naftil da base de Schiff e Cys25, que possui como grupo tiol a sulfidril (-SH) (Figura 21).

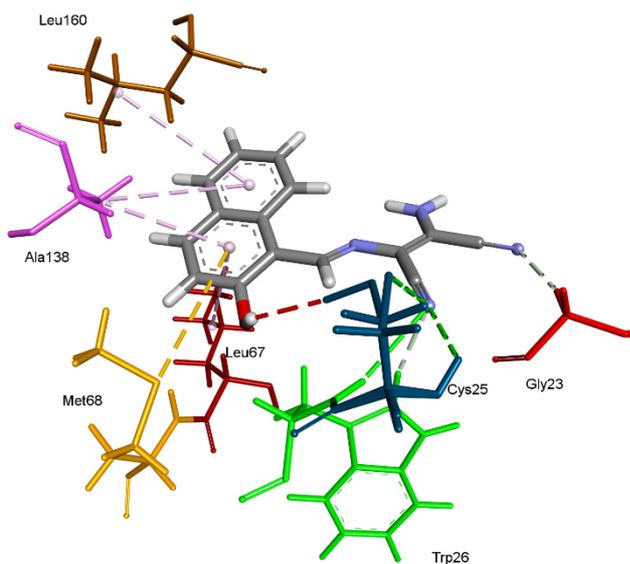
Figura 21 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 19 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

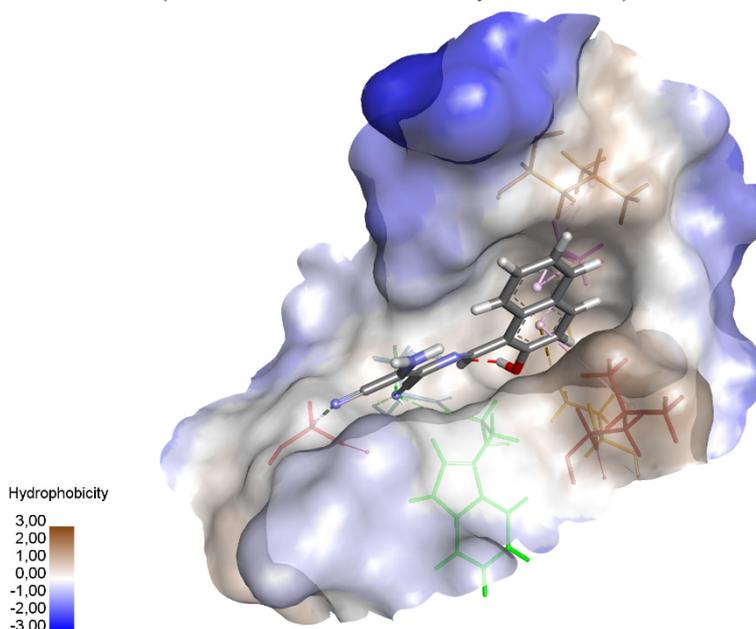
Além destas interações, observaram-se interações π -alquila (Leu67, Ala138 e Leu160) e π -enxofre com a parte naftil do ligante (Figura 22). As interações carbono-nitrogênio estão presentes nas partes hidrofílicas da proteína enquanto as π -alquilas e π -enxofre estão presentes no bolsão hidrofóbico (Figura 23).

Figura 22 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 19 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

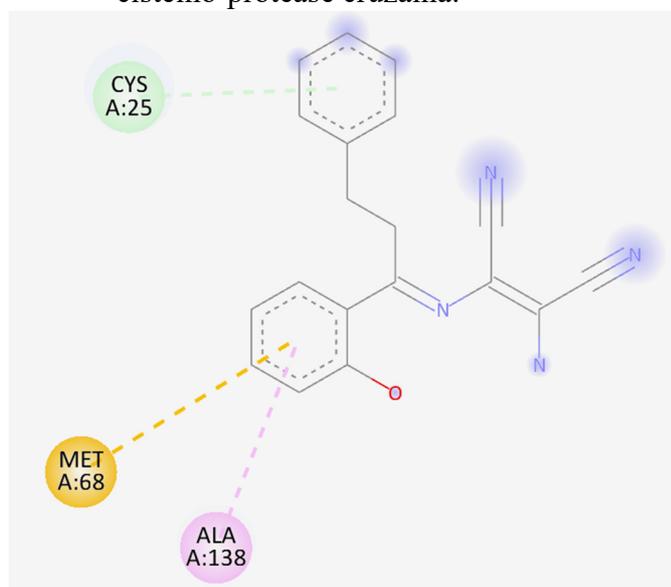
Figura 23 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 19 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).



Fonte: O Autor (2022).

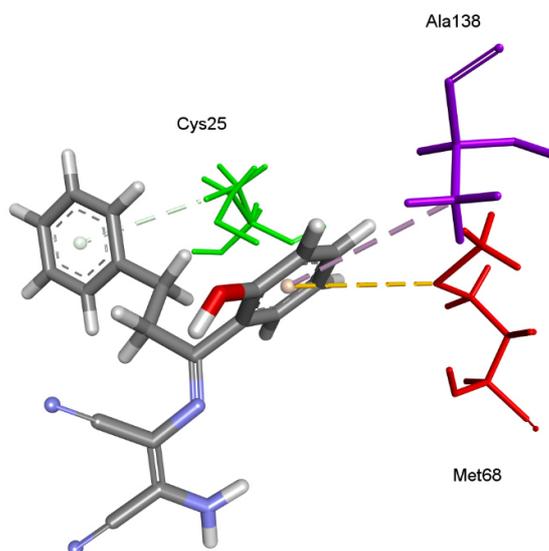
Na base de Schiff 20, optou-se por representar as águas próximas do sítio ativo devido ao número de interações no sítio ativo ser um pouco mais baixo (Figura 24), resultando em uma menor poluição visual. As principais interações encontradas foram: ligação de hidrogênio π -doadora de Cys25 com anel aromático da propiofenona não substituído e π -enxofre/ π -alquila do anel aromático com substituinte hidroxila com Met68 e Ala138, respectivamente (Figura 25).

Figura 24 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 20 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

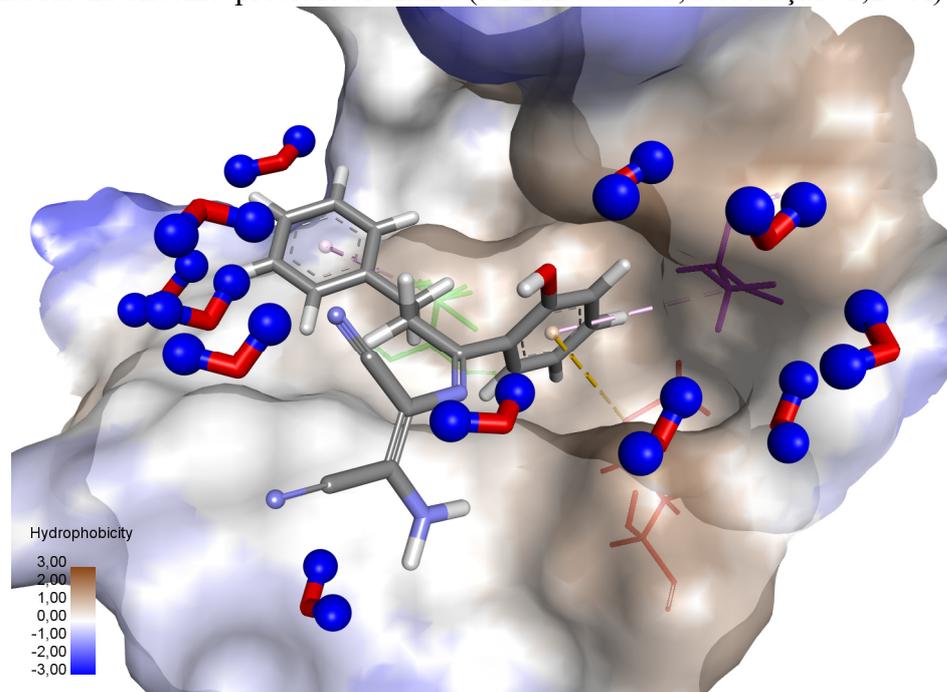
Figura 25 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 20 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

O anel aromático ficou direcionado ao bolsão hidrofóbico com as interações intermoleculares características do subsítio S2 e a parte derivada de DAMN da molécula próxima das partes hidrofílicas da proteína (Figura 26).

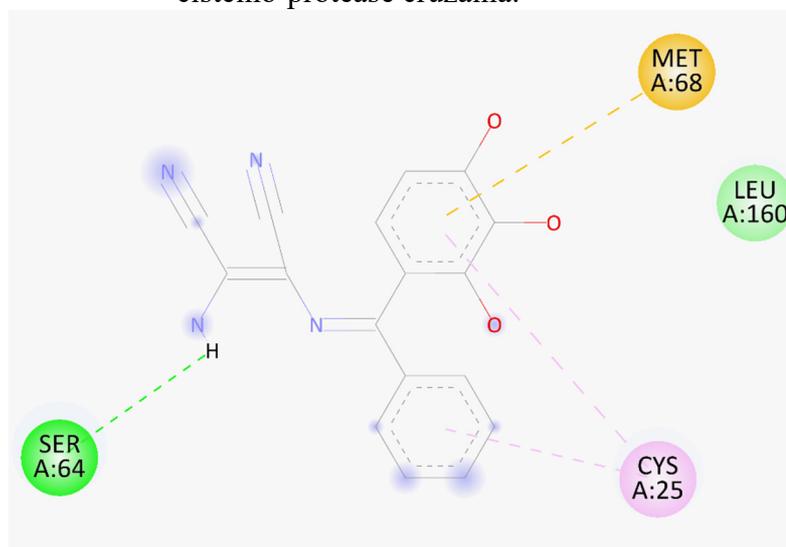
Figura 26 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 20 com as águas representadas na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).



Fonte: O Autor (2022).

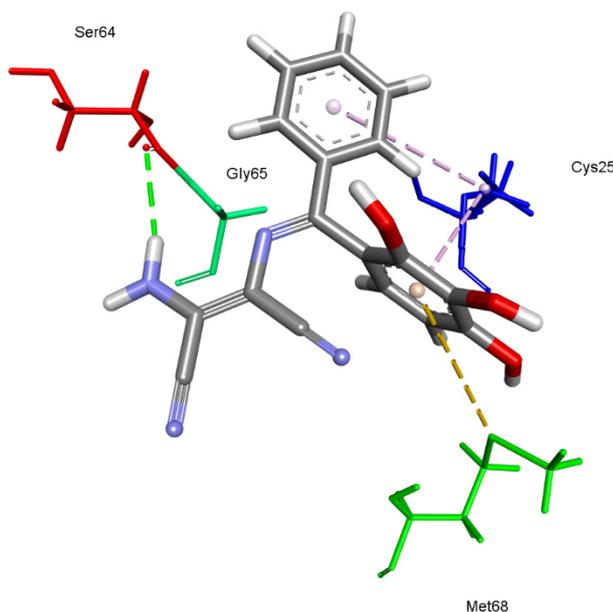
De acordo com a base de Schiff 21, quatro tipos de interações foram observadas. Na parte mais polar da molécula, foi observado uma ligação de hidrogênio convencional entre Ser64 e o grupo amina remanescente do ligante, interações de Van der Waals do ligante com Leu160 e, por fim, interações hidrofóbicas π -enxofre e π -alquila da fração aromática da base com Met68 e Cys25, respectivamente (Figuras 27 e 28).

Figura 27 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 21 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

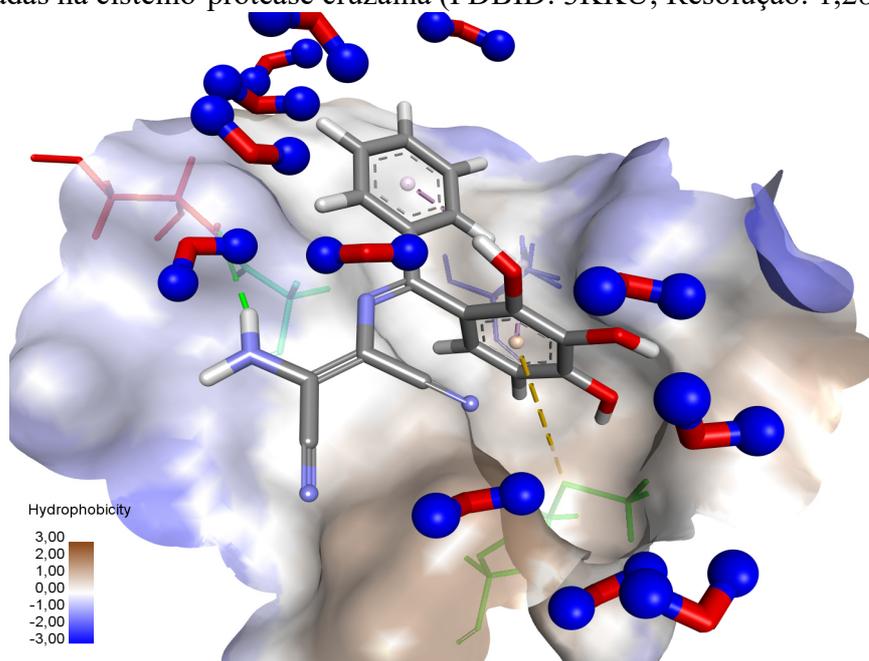
Figura 28 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 21 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

Na superfície de hidrofobicidade da cruzaina, foi possível perceber a aproximação do anel aromático substituído do bolsão lipofílico com as hidroxilas interagindo com as águas da superfície, com o outro anel posicionado na parte mais externa do bolsão e a parte derivada de DAMN posicionada na região hidrofílica (Figura 29).

Figura 29 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 21 com as águas representadas na cisteína-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).



Fonte: O Autor (2022).

As pontuações obtidas para os outros compostos da série encontram-se no Apêndice A e as poses de ancoragem dos respectivos compostos no Apêndice B.

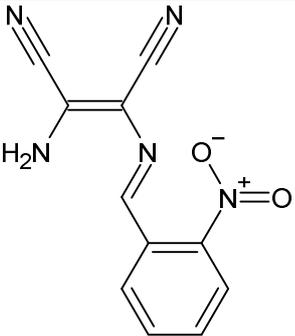
4.2.1.4 Toxicidade com ProToxII

A toxicidade oral das bases de Schiff derivadas de DAMN apresentaram-se mais elevadas para os compostos menos propensos a serem bioativos, de acordo com os ensaios de bioatividade e ancoragem molecular. Em geral, é comum que moléculas com potencial de inibição altos apresentem também toxicidades mais elevadas, devido a formação de ligações covalentes de forma irreversível (BELTRÃO, 2006). As moléculas 2 e 13 foram as que apresentaram os menores valores de LD_{50} , 500 mg kg^{-1} e 540 mg kg^{-1} , respectivamente. Contudo, mesmo sendo as que possuem tendências de maior toxicidade da série, ainda pertencem a classe 4 do ranking GHS ($300 \text{ mg kg}^{-1} < LD_{50} \leq 2000 \text{ mg kg}^{-1}$). Além disso, a molécula 2 apresenta provável potencial de toxicidade carcinogênica e mutagênica.

Outra molécula que necessita atenção é a 7, que possui elevado potencial mutagênico, conforme Tabela 3. Entretanto, como suas atividades previstas para inibição da cruzaina não foram superiores aos padrões comerciais, sua probabilidade como

candidata a fármaco é significativamente reduzida. A acurácia dos valores previstos foi de 54,26% para a maioria das moléculas estudadas.

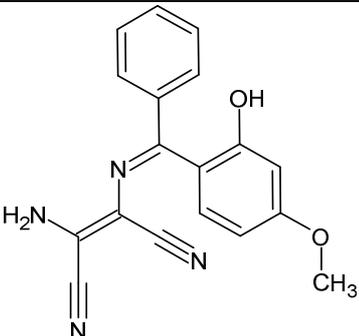
Tabela 3 – Previsão de modelos adicionais de toxicidade para a estrutura 7.

Estrutura	Alvo	Previsão	Probabilidade (%)
	Hepatotóxico	Inativo	52
	Carcinogênico	Ativo	53
	Imunotóxico	Inativo	99
	Mutagênico	Ativo	86
	Citotóxico	Inativo	68

Fonte: ProToxII (2022).

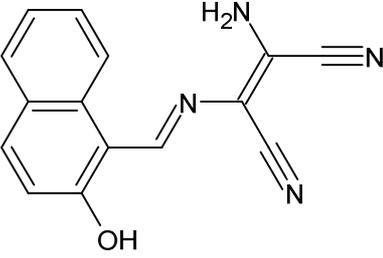
Entre os derivados de DAMN mais ativos (17 a 21) e com menor toxicidade oral, destacam-se 17 e a 19, que apresentam LD_{50} de 3550 mg kg^{-1} e 4340 mg kg^{-1} , respectivamente. A 17 apesar de possuir uma toxicidade um pouco superior a 19, não possui nenhuma sinalização de toxicidade dos modelos adicionais. A 19 é moderadamente ativa em relação a mutagenicidade, de acordo com as Tabelas 4 e 5, respectivamente.

Tabela 4 - Previsão de modelos adicionais de toxicidade para a estrutura 17.

Estrutura	Alvo	Previsão	Probabilidade (%)
	Hepatotóxico	Inativo	64
	Carcinogênico	Inativo	53
	Imunotóxico	Inativo	75
	Mutagênico	Inativo	51
	Citotóxico	Inativo	76

Fonte: ProToxII (2022).

Tabela 5 - Previsão de modelos adicionais de toxicidade para a estrutura 19.

Estrutura	Alvo	Previsão	Probabilidade (%)
	Hepatotóxico	Inativo	66
	Carcinogênico	Inativo	55
	Imunotóxico	Inativo	95
	Mutagênico	Ativo	58
	Citotóxico	Inativo	71

Fonte: ProToxII (2022).

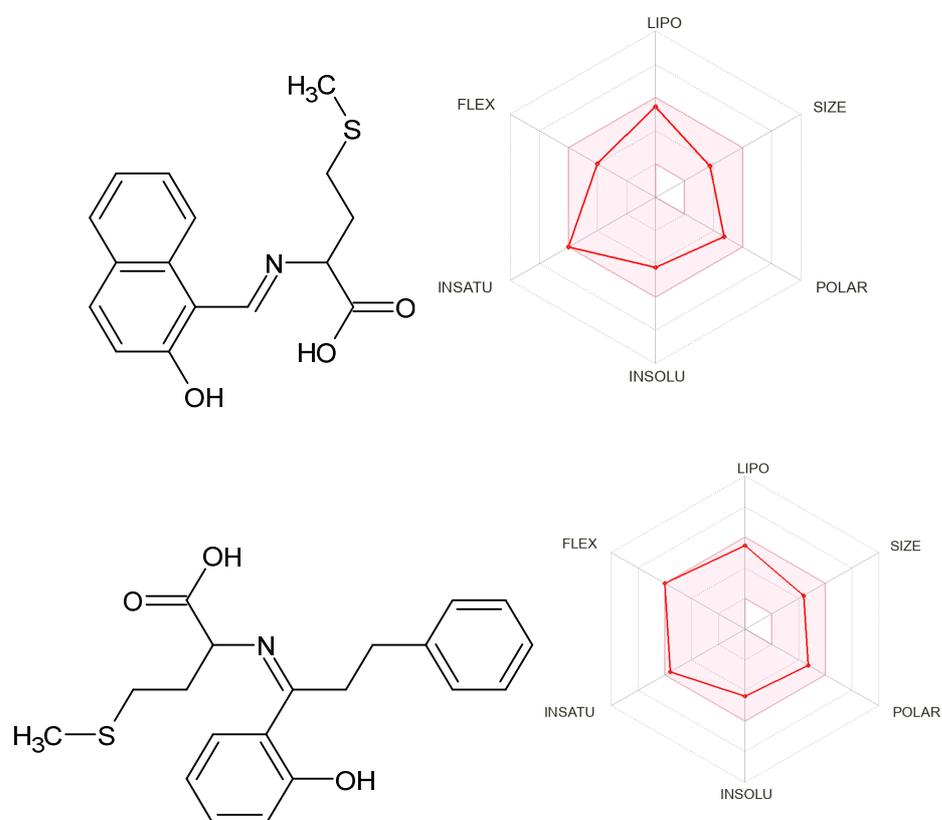
4.2.2 Derivados de Aminoácidos

Os derivados de Aminoácidos que tiveram atividades biológicas *in silico* estudadas possuem identificadores de 25 a 44. As análises contemplam características de ADME (seção 4.1.2.1), Toxicidade (seção 4.1.2.2), Bioatividade (seção 4.1.2.3) e Ancoragem molecular (seção 4.1.2.4).

4.2.2.1 ADME – Absorção, distribuição, metabolismo, excreção

As bases de Schiff derivadas de aminoácidos possibilitaram dois aprimoramentos em relação aos parâmetros ADME das derivadas de DAMN: o aumento da fração sp^3 da molécula em conjunto com a eliminação dos grupos nitrílicos. Conforme representado na Figura 30, pode se observar como exemplo as moléculas 42 e 43, derivados da D-Metionina, com uma adequação aos parâmetros de biodisponibilidade oral superiores aos derivados de DAMN. Para o descritor PAINS, que apresenta classes estruturais problemáticas para o desenvolvimento de fármacos, apenas as bases de Schiff 29, 34, 39 e 44 apresentam alerta (catecol) (BAELL; HOLLOWAY, 2010).

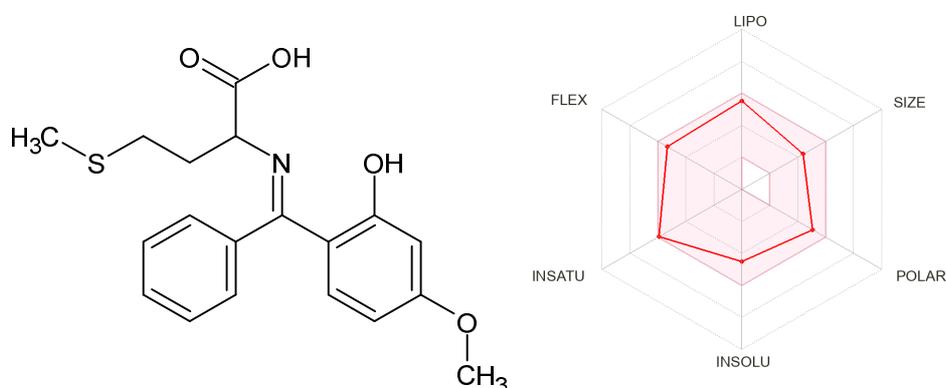
Figura 30 - Biodisponibilidade oral dos candidatos 42 e 43, respectivamente, utilizando a ferramenta SwissADME.



Fonte: SwissADME (2022).

Nas bases de Schiff derivadas da D-Metionina, não foram observadas constantemente inibições CYP, com exceção da 32, 40, 41 e 42, com destaque a 40 que inibiu CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4, podendo apresentar toxicidade elevada, de acordo com a Figura 31. Quanto ao *Druglikeness*, os compostos derivados de aminoácidos respeitaram todas as regras (Lipinski, Ghose, Veber, Egan e Muegge), com exceção de 29, 34 e 39, os quais possuem TPSA superior a 131.6 \AA^2 . A acessibilidade sintética calculada não foi superior a 3,85. Todas as propriedades ADME calculadas, tanto da série de derivados de DAMN quanto dos aminoácidos, podem ser consultadas no Apêndice A.

Figura 31 - Biodisponibilidade oral do candidato a fármaco 40, utilizando a ferramenta SwissADME.



Fonte: SwissADME (2022).

4.2.2.2 Bioatividade

Para derivados de aminoácidos, também foi utilizado o modelo *Protease inhibitor*. Todos os derivados de aminoácidos obtiveram pontuações superiores a -0,5 e, como consequência, toda a série possui pelo menos tendência a atividade moderada ou superior. As moléculas 27, 32, 37 e 42 se mostraram moderadamente ativas, sendo todas elas derivadas do 2-hidroxi-naftilaldeído, que pode ser um limitante na atividade biológica devido aos anéis condensados. Já o restante do grupo se apresentou mais propenso a possuir atividade biológica (pontuação superior a 0), com destaque para as moléculas 26, 31, 34 e 41, que foram as mais altas obtidas, entretanto possuíram pontuações de inibição altas em outras classes de bioatividade, conforme Tabela 6. Todas as bases de Schiff derivadas de aminoácidos possuíram pontuações superiores em relação aos padrões comerciais Benzonidazol e Nifurtimox, com exceção dos compostos 37 e 42, que foram superiores apenas em relação ao Nifurtimox.

Tabela 6 - Pontuações de inibição da protease para as moléculas mais ativas da série de derivados de aminoácidos.

Identificador	SMILES	Pontuação de inibição da protease
26	<chem>OC(=O)CCC(C(=O)O)/N=C(/c1ccccc1O)\c1ccccc1</chem>	0,36
31	<chem>Oc1ccccc1/C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1</chem>	0,38
34	<chem>Oc1ccc(/C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O</chem>	0,35
41	<chem>Oc1ccccc1\C(=N/C(CCSC)C(=O)O)c1ccccc1</chem>	0,35
Benzonidazol	<chem>C1=CC=C(C=C1)CNC(=O)CN2C=CN=C2[N+](=O)[O-]</chem>	-0,05
Nifurtimox	<chem>CC1CS(=O)(=O)CCN1N=CC2=CC=C(O2)[N+](=O)[O-]</chem>	-0,81

Fonte: Molinspiration (2022).

Os compostos com maior pontuação de inibição de protease possuem benzofenona com substituintes hidroxila como precursores, o que pode ser um indício estrutural positivo no planejamento racional de fármacos para inibição de protease. Outra questão relevante envolve o composto 38, o qual é derivado de 2-hidroxi-3-fenilpropiofenona, que apresentou pontuação alta somente no modelo de inibição da protease. Com estrutura similar aos derivados de benzofenona, sua diferença se dá na maior distância entre os dois anéis aromáticos, o que pode apontar em um caminho de maior seletividade para futuros candidatos a fármaco inibidores de protease. Outros modelos e outros compostos da série podem ser analisados no Apêndice A.

4.2.2.3 Ancoragem molecular

O redocking, com RMSD de 2,234 Å, foi apresentado na seção de ancoragem molecular dos derivados de diaminomaleonitrila (seção 4.2.1.3). Além das bases de Schiff 26, 31, 34 e 41, que apresentaram relevância na pontuação em bioatividade no Molinspiration, a discussão das bases 27, 32, 37 e 42 também se faz necessária devido a possibilidade de síntese, característica fundamental que será abordada com mais detalhes na seção 4.3. Outra base de Schiff estudada foi a 38, devido sua pontuação seletiva em inibição de protease no Molinspiration mas sabe-se que, de acordo com os cálculos efetuados no Software ProToxII, sua toxicidade pode ser potencialmente alta. Também a base 33 faz parte do grupo de docagem, por possuir a pontuação mais alta de todas as moléculas estudadas neste trabalho.

As pontuações da série derivada de aminoácidos se apresentaram, de modo geral altas e próximas umas das outras, variando de 55,48 até 64,78 no ranking GoldScore, sendo todas elas superiores aos padrões comerciais Nifurtimox e Benzonidazol, com exceção do composto 34 e 38, que apresentaram pontuações muito próximas ao Benzonidazol, sendo que o composto 34 apresentou pontuação inferior a ambos os padrões comerciais. Os compostos 26 e 31 apresentaram pontuações superiores ao Nifurtimox e inferiores ao Benzonidazol e o restante da série apresentou pontuação superior a ambos os padrões (Tabela 7). Na pontuação de ChemPLP, todas as pontuações foram superiores ao padrão comercial Nifurtimox e os compostos 26, 27, 31 e 34 inferiores ao padrão comercial Benzonidazol, com o restante dos compostos possuindo pontuações superiores aos dois padrões comerciais. Cada composto da série selecionada presente na tabela será discutido individualmente a seguir. As carboxilas dos aminoácidos estão em ressonância, entretanto os diagramas 2D não permitem essa forma de representação.

Tabela 7 – Pontuações obtidas para os derivados de aminoácidos via ancoragem molecular no programa GOLD: GoldScore, ChemScore e ChemPLP.

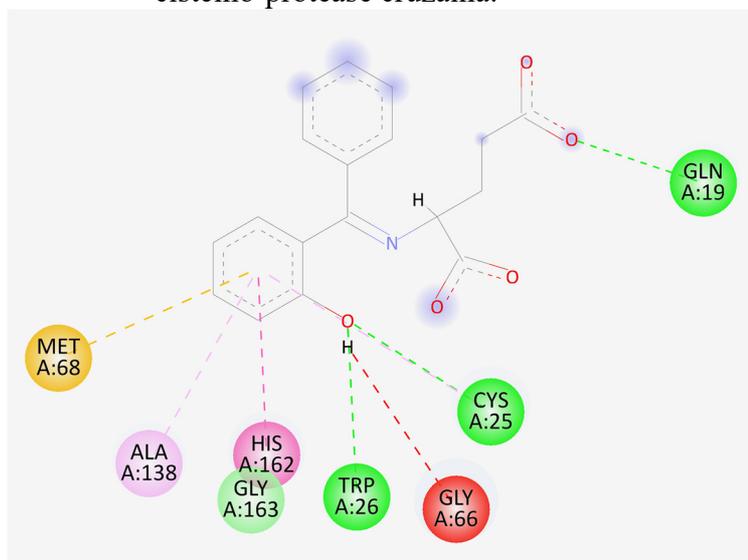
Identificador	GoldScore	ChemScore	ChemPLP
26	56,37	26,53	53,22
27	62,23	34,16	61,20
31	56,62	27,44	58,10
32	60,78	33,94	68,22
33	64,78	30,56	67,30
34	56,04	21,86	64,18
37	62,23	32,37	75,09
38	55,48	30,72	67,46
41	58,86	31,18	80,67
42	61,18	32,74	70,01
Benzonidazol	56,29	30,31	67,39
Nifurtimox	50,00	24,56	50,59

Em negrito: Compostos sintetizados. Fonte: GOLD 2021.3.0.

O derivado de aminoácido 26 (Ácido L-glutâmico + 2-hidroxi-benzofenona), apresentou ligação de hidrogênio entre Gln19 e a carbonila mais distante da nitrila, com interações carbono-hidrogênio entre Asp161 e o carbono da mesma carbonila. Interações intermoleculares também observadas entre a hidroxila do anel aromático substituído e os resíduos Cys25 e Trp26. Cys25 ainda apresenta interação hidrofóbica do tipo π -alquila

com o mesmo anel aromático, juntamente de Ala138, que faz o mesmo tipo de interação (Figura 32).

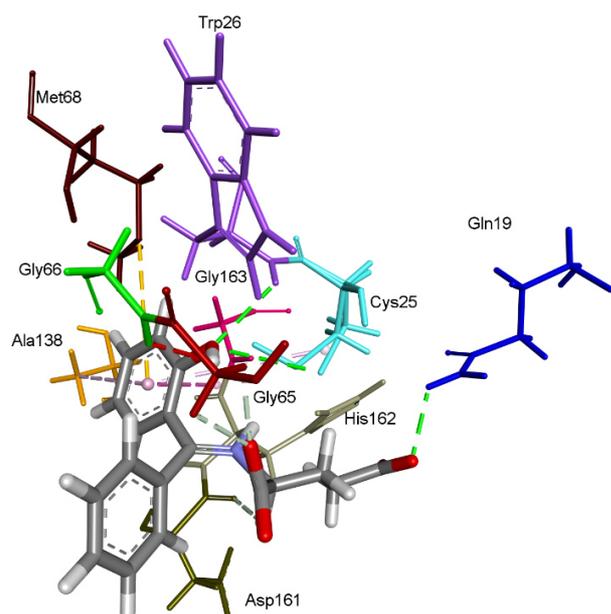
Figura 32 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 26 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

Além destas, interações de van der Waals foram observadas entre Gly163 e a base de Schiff 26. Interações do tipo carbono-oxigênio ocorreram entre Gly65 e um dos oxigênios da carboxila mais próxima do grupo imina e também uma interação desfavorável entre dois grupos doadores de hidrogênio: Gly66 e a hidroxila do anel aromático (Figura 33).

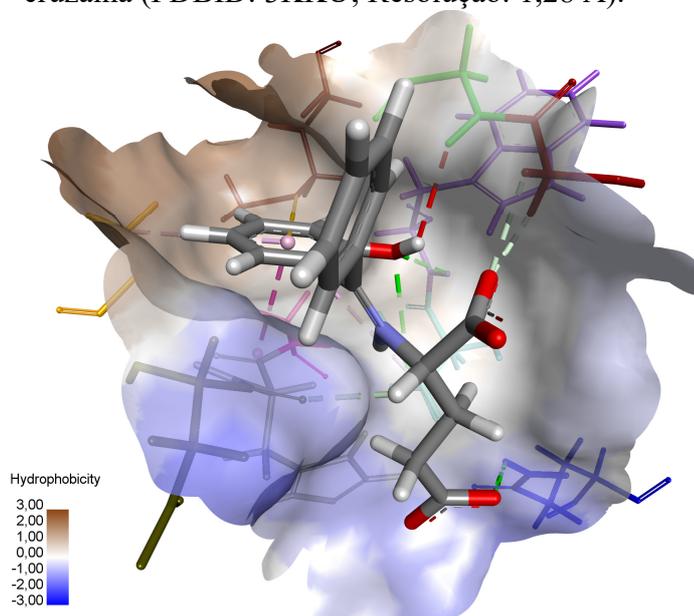
Figura 33 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 26 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

O anel aromático substituído pode apresentar interações tanto hidrofílicas quanto hidrofóbicas, devido a parte inferior do anel estar posicionada dentro do subsítio hidrofóbico S2, o qual interage como π -enxofre com met68. Sua hidroxila posicionada na parte mais externa ao bolsão, permite que ocorram interações do tipo ligações de hidrogênio. A fração derivada do aminoácido se posiciona na parte mais hidrofílica, com o anel remanescente apontando para fora do sítio catalítico (Figura 34).

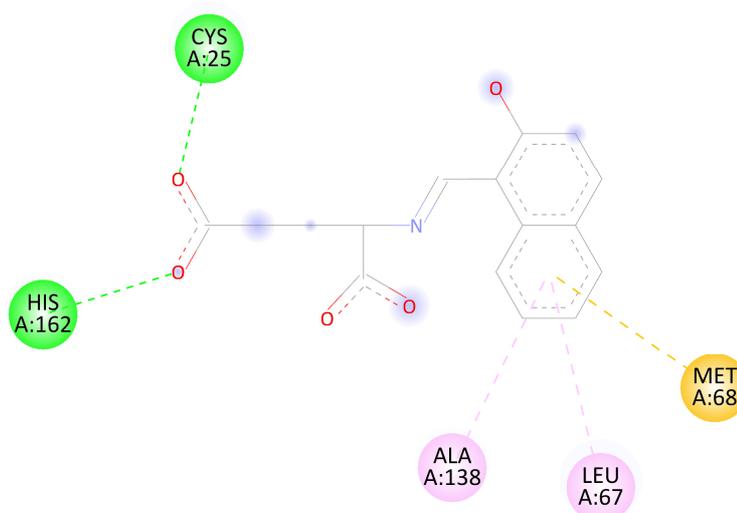
Figura 34 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 26 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).



Fonte: O Autor (2022).

O composto 27 apresentou características de interações intermoleculares bem definidas, conforme observado na Figura 35. Ligações de hidrogênio e interações carbono-oxigênio foram vistas na parte derivada do ácido L-glutâmico (parte hidrofílica) e interações π -alquila e π -enxofre nos anéis condensados (parte hidrofóbica).

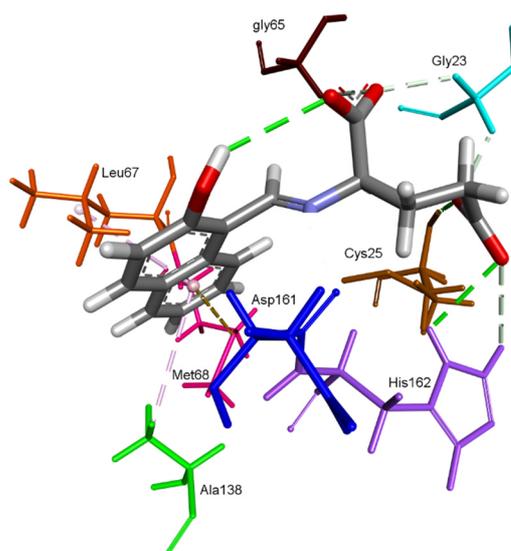
Figura 35 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 27 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

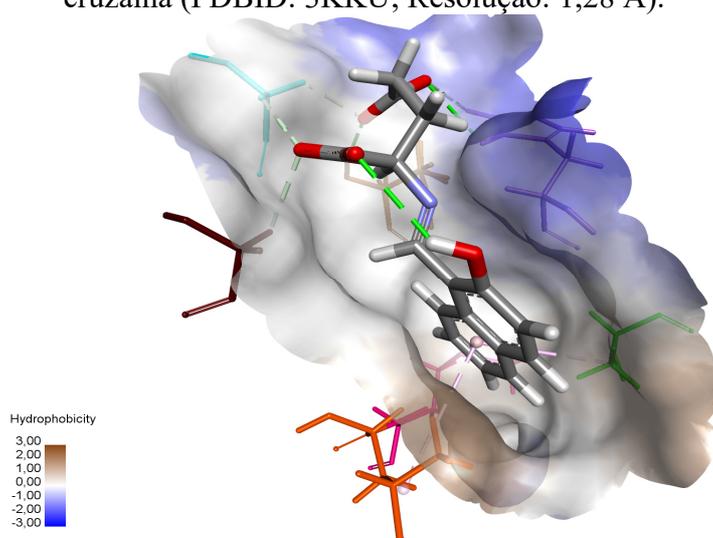
Ligações de hidrogênio são vistas na carboxila mais distante do grupo nitrila, com os resíduos Cys25 e His162 (Figura 36). A interação π -enxofre com Met68 na parte hidrofóbica junto das interações π -alquila promoveram o encaixe perfeito do grupo naftil no bolsão hidrofóbico. A presença de uma interação intermolecular entre a hidroxila do grupo naftil e a carboxila mais distante do grupo imina (Figura 37).

Figura 36 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 27 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

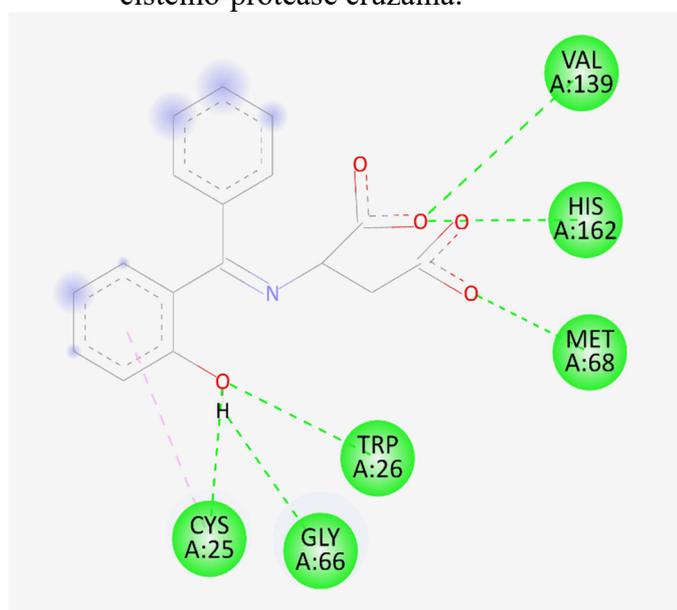
Figura 37 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 27 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).



Fonte: O Autor (2022).

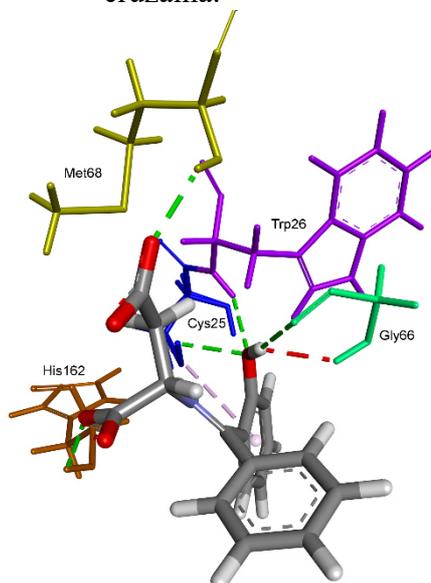
O composto 31 (derivado de ácido L-aspártico e 2-hidroxi-benzofenona) apresentou diversas ligações de hidrogênio, inclusive na parte predominantemente hidrofóbica. A hidroxila, mais especificamente o oxigênio da mesma, presente no anel aromático substituído, apresentou estas interações com hidrogênios de Trp26 e Cys25, que também interagiu em π -alquila com o mesmo anel aromático (Figura 38). O hidrogênio da hidroxila ainda fez mais uma ligação de hidrogênio com o oxigênio carbonílico de Gly66, mas o mesmo resíduo de aminoácido também formou uma interação desfavorável do tipo doador-doador, devido proximidade dos hidrogênios do ligante e receptor (Figura 39).

Figura 38 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 31 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

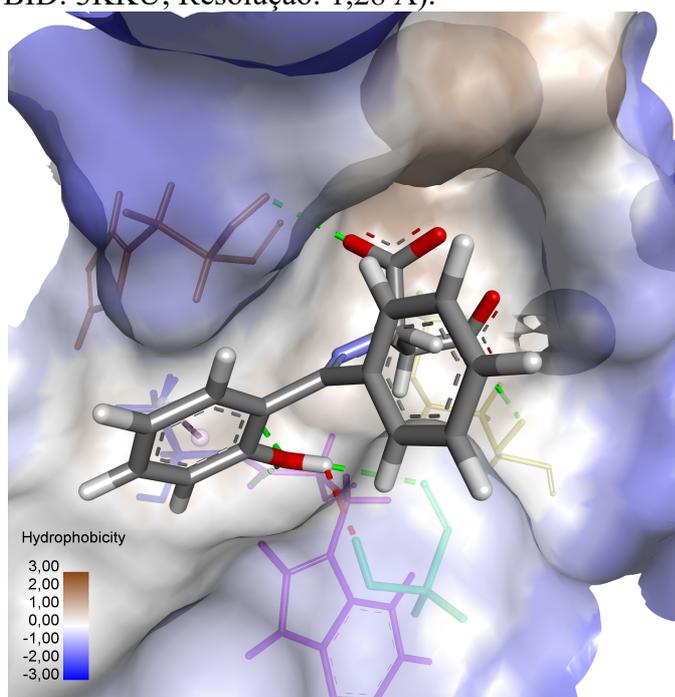
Figura 39 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 31 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

Surpreendentemente, a fração derivada de ácido L-aspártico foi a que se encaixou na parte mais hidrofóbica da proteína. De acordo com o tamanho do bolsão e do ligante, o encaixe parece adequado (Figura 40). As interações intermoleculares de ligação de hidrogênio, neste caso, podem ter estabilizado o ligante na pose observada.

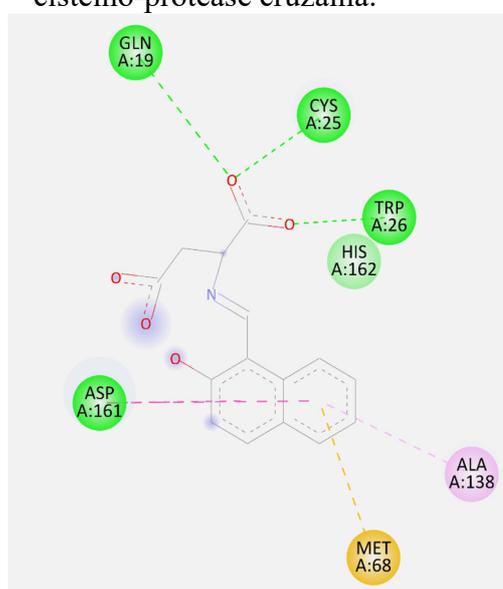
Figura 40 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 31 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).



Fonte: O Autor (2022).

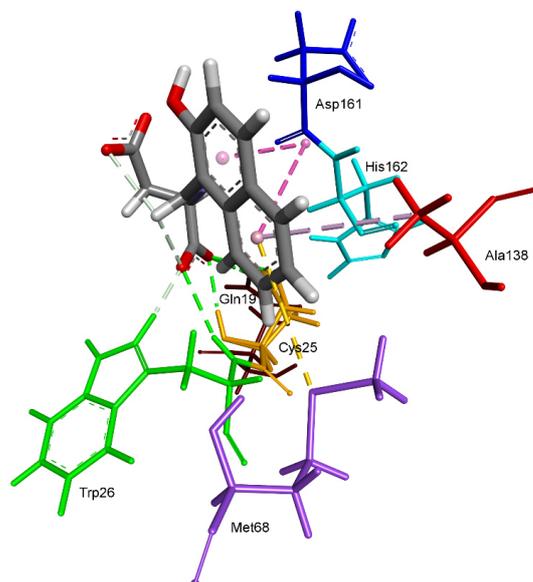
A base de Schiff 32 (sintetizada; derivada de 2-hidroxi-naftaldeído e ácido L-aspártico) apresentou ligações de hidrogênio na carboxila mais próxima do grupo imina, com os resíduos Gln19, Cys25 e Trp26 (Figura 41). Próximo destes, a His162 apresentou interações de van der Waals com o ligante (Figura 42). Na parte mais hidrofóbica, Asp161 apresentou interação do tipo π -amida com o anel condensado não substituído. Com o mesmo anel, Ala138 fez interação do tipo π -alquila e Met68 do tipo π -enxofre.

Figura 41 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 32 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

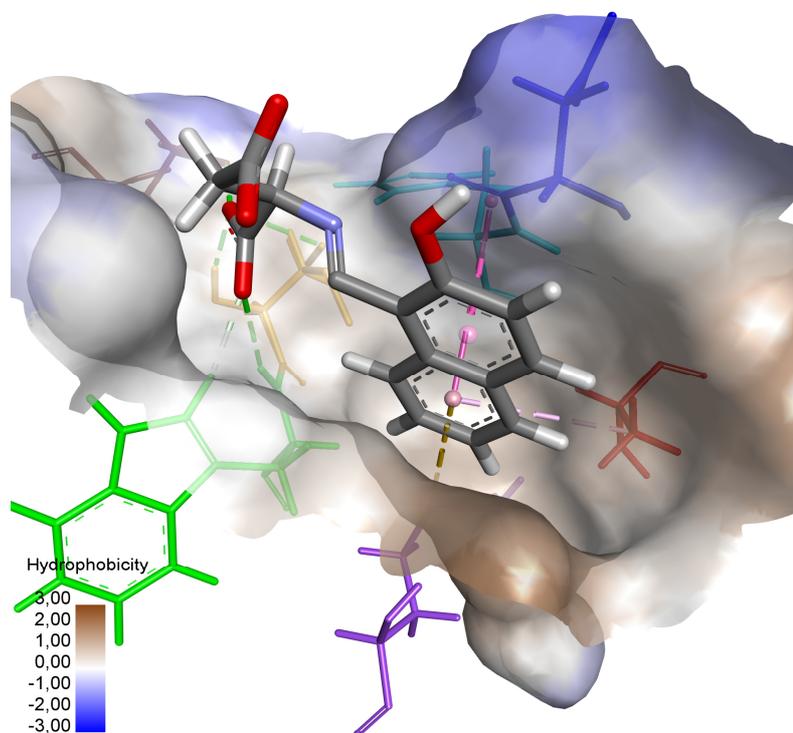
Figura 42 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 32 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

A superfície de hidrofobicidade da base 32 apresentou o grupo naftil preenchendo o bolsão lipofílico com a hidroxila apontando para fora da cavidade (Figura 43), enquanto a fração derivada do aminoácido possui parte posicionada na região menos hidrofóbica e parte direcionada a parte hidrofílica.

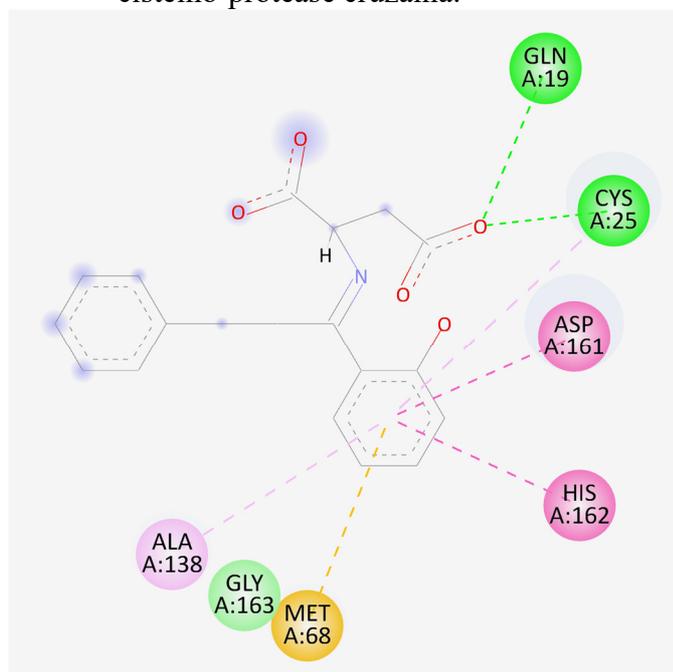
Figura 43 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 32 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).



Fonte: O Autor (2022).

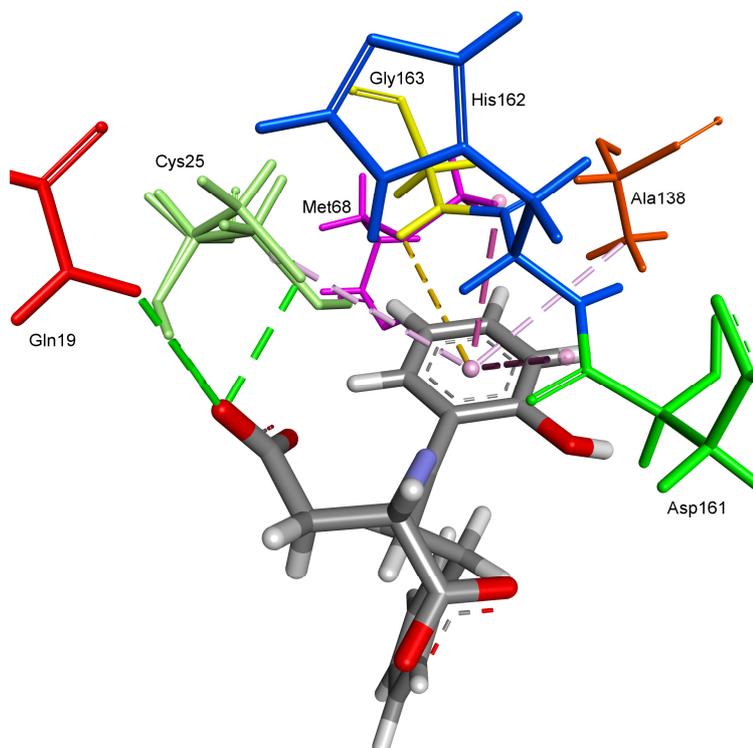
A base de Schiff 33 (derivada de ácido L-aspártico e 2-hidroxi-3-fenilpropiofenona) apresentou as ligações de hidrogênio com os resíduos Gln19 e Cys25 com a carboxila mais distante da imina, conforme esperado. Cys25 ainda apresentou interação π -alquila com o anel aromático substituído, juntamente com Ala138 (Figura 44). Asp161 e His162 apresentaram interações amida π -stacking com o mesmo anel aromático; Met68 também (π -enxofre), promovendo a estabilização do ligante no bolsão hidrofóbico (Figura 45).

Figura 44 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 33 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

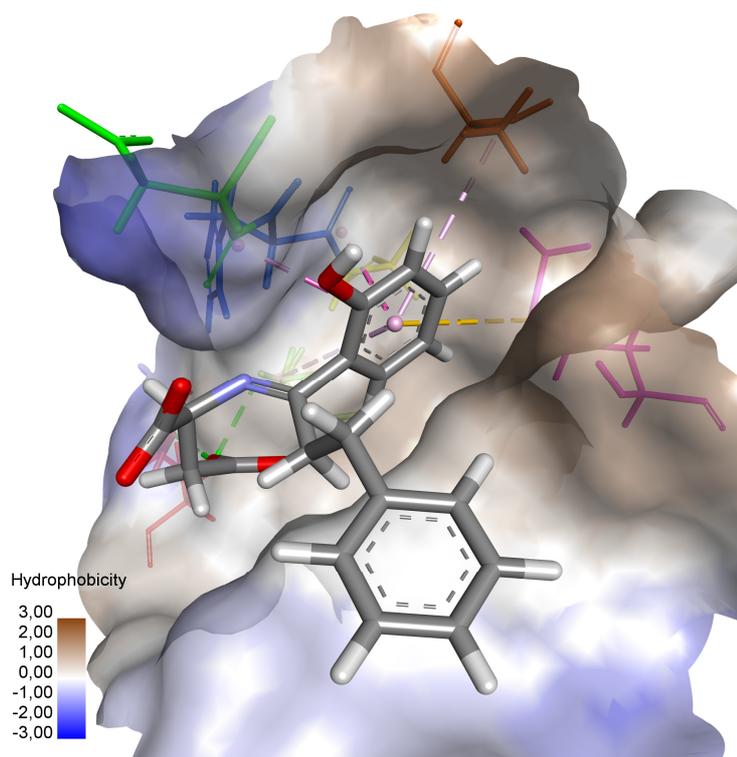
Figura 45 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 33 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

A parte derivada de propiofenona, que poderia ter o anel aromático apontado para dentro do bolsão hidrofóbico, não apresentou este comportamento. Possivelmente, isto ocorre porque as interações intermoleculares mais hidrofílicas voltadas para a parte derivada do aminoácido na estrutura não ocorreram devido à longa distância promovida pelo mesmo grupo (Figura 46).

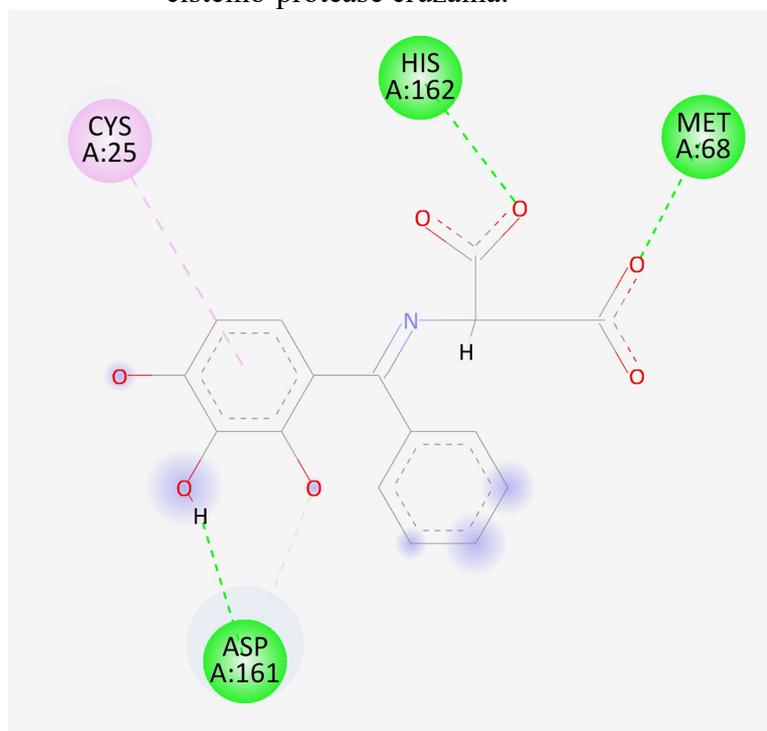
Figura 46 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 33 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).



Fonte: O Autor (2022).

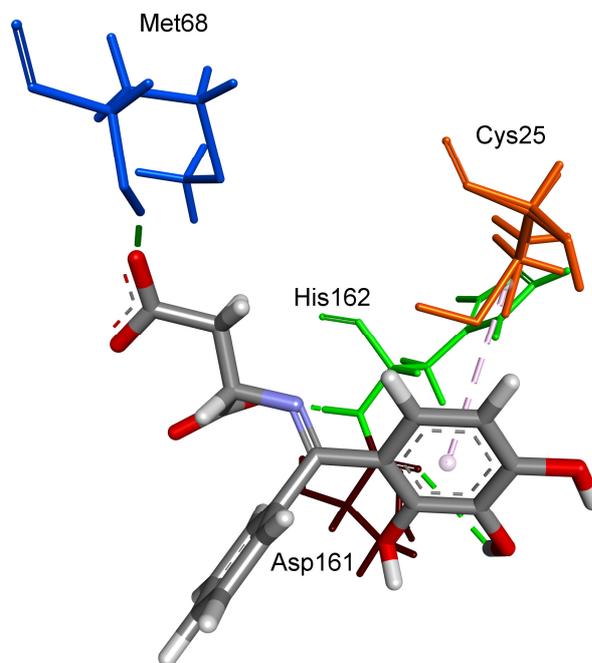
Na base de Schiff 34 (derivada de ácido L-aspártico e 2,3,4-trihidroxibenzofenona), foram observadas ligações de hidrogênio na carboxila mais próxima do grupo imina (com o resíduo His162) e na mais distante (com o resíduo Met68), assim como ligação de hidrogênio com a hidroxila em *meta* do anel substituído (Figura 47). Interação do tipo π -alquila entre o anel substituído e Cys25 também promove a estabilização no bolsão (Figura 48).

Figura 47 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 34 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

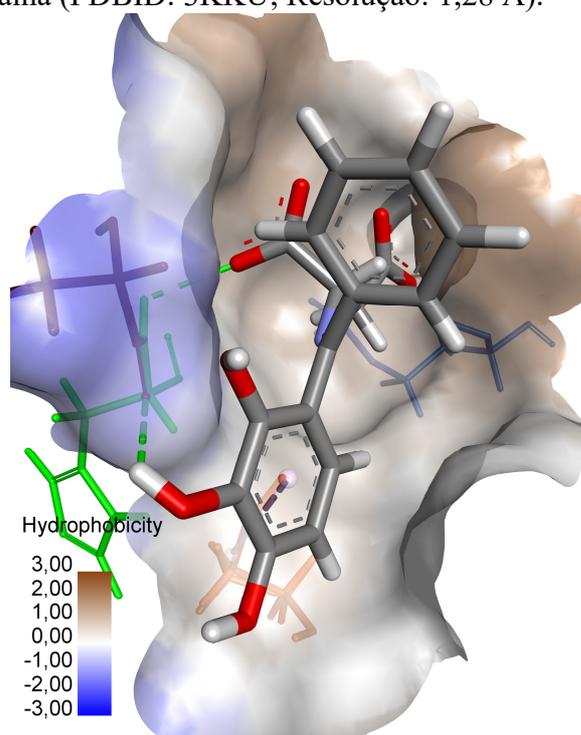
Figura 48 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 34 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

No mapa de superfície de hidrofobicidade, o composto 34 também apresentou o grupo derivado de ácido L-aspártico predominantemente posicionado dentro do bolsão hidrofóbico, devido ao seu tamanho ideal e ligações de hidrogênio estabilizando esta parte. O anel aromático trissubstituído apresentou as hidroxilas apontando para fora do sítio ativo, permitindo interações com as partes mais hidrofílicas da proteína (Figura 49).

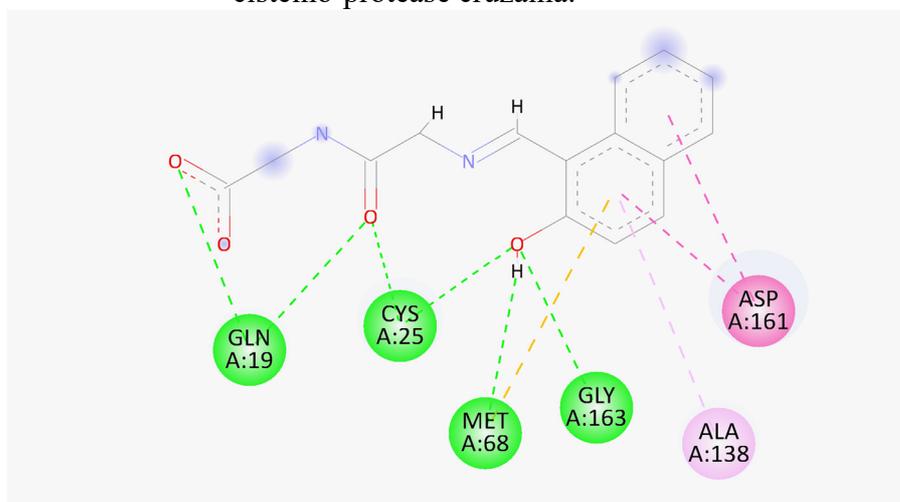
Figura 49 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 34 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).



Fonte: O Autor (2022).

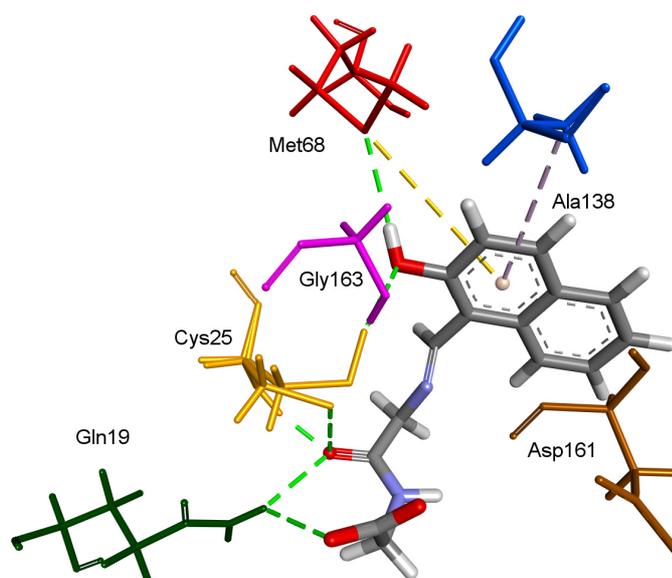
A base de Schiff 37 (sintetizada, derivada de Glicilglicina e 2-hidroxi-1-naftaldeído) apresentou 6 ligações de hidrogênio no sítio ativo da cruzaina: com Gln19 na carboxila e no grupo amida, com Cys25 na mesma amida e com o oxigênio da hidroxila do grupo naftil (Gly163 também apresentou a ligação com o mesmo oxigênio) e com Met68 e o hidrogênio da mesma hidroxila (Figura 50). Met68 também fez interação do tipo π -enxofre com o anel aromático substituído, com Ala138 fazendo interação do tipo π -alquila com o mesmo anel. Asp161 fez interações amida π -stacking com ambos os anéis condensados (Figura 51).

Figura 50 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 37 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

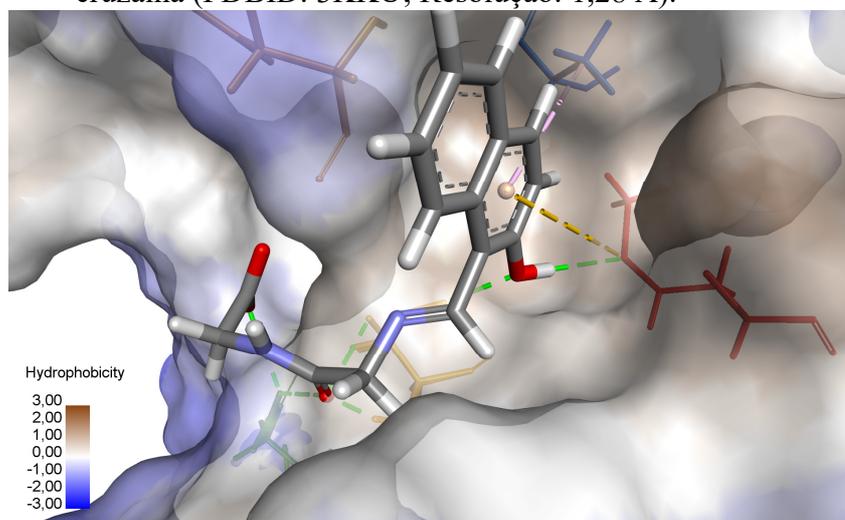
Figura 51 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 37 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

O bolsão hidrofóbico novamente comportou os anéis condensados, assim como em todos os derivados de 2-hidroxi-1-naftaldeído, entretanto desta vez com a hidroxila voltada para dentro do sítio, estabilizada pelas ligações de hidrogênio (Figura 52). A parte derivada do aminoácido ocupou a região um pouco mais hidrofílica do sítio ativo, que também foi favorecida por ligações de hidrogênio.

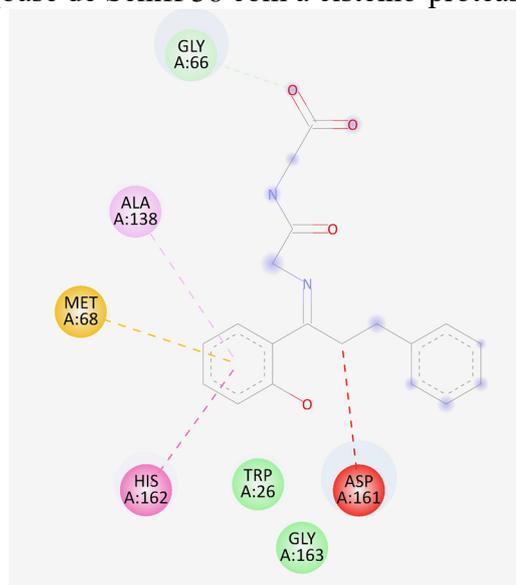
Figura 52 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 37 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).



Fonte: O Autor (2022).

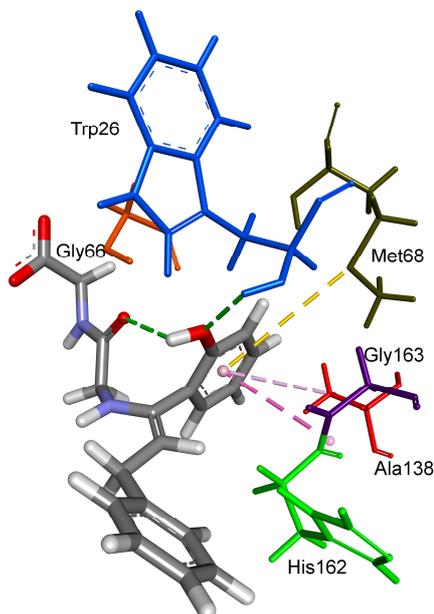
A base de Schiff 38 (derivada de glicilglicina e 2-hidroxi-3-fenil-propiofenona) apresentou um comportamento peculiar: a ligação dupla de formação da amina se torna mais estável no sítio ativo quando deslocada para o carbono seguinte do substituinte propiofenona (Figura 53). Isso provavelmente ocorre porque quando não deslocada, ocorre uma interação desfavorável de efeito estérico com a carbonila de Asp161, o que aumenta a repulsão com o ligante. Esta interação não é vista quando há a deslocização da ligação dupla (Figura 54).

Figura 53- Diagrama 2D de interações ligante-receptor com a ligação dupla da imina não deslocada (base de Schiff 38 com a cisteíno-protease cruzaina).



Fonte: O Autor (2022).

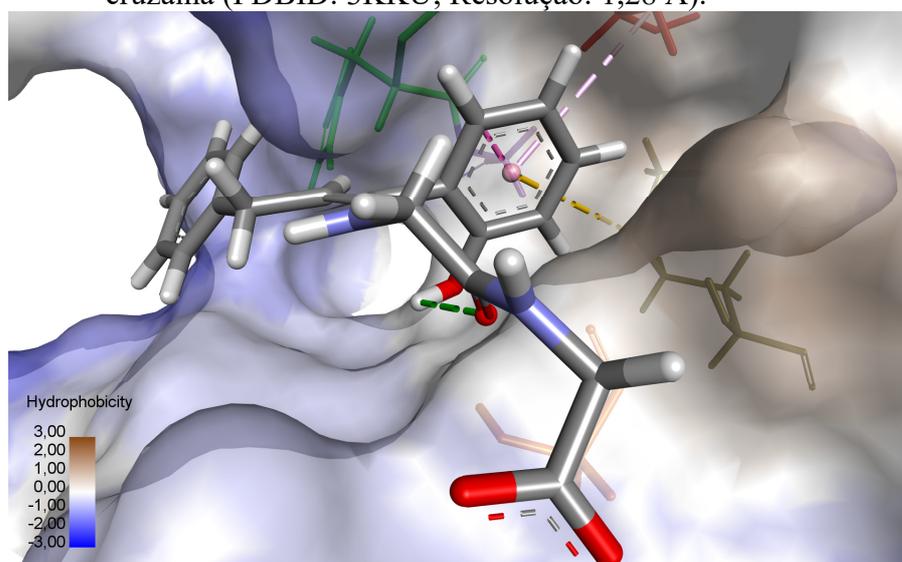
Figura 55 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 38 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

A superfície de hidrofobicidade apresentou o anel aromático substituído posicionado para dentro do bolsão hidrofóbico, entretanto com a hidroxila próxima da região neutra. O anel remanescente posicionou-se na parte mais hidrofílica, entretanto o mesmo não apresentou nenhum tipo de interação intermolecular, provavelmente estando posicionado para esta região devido a estabilidade de efeitos estéricos (Figura 56).

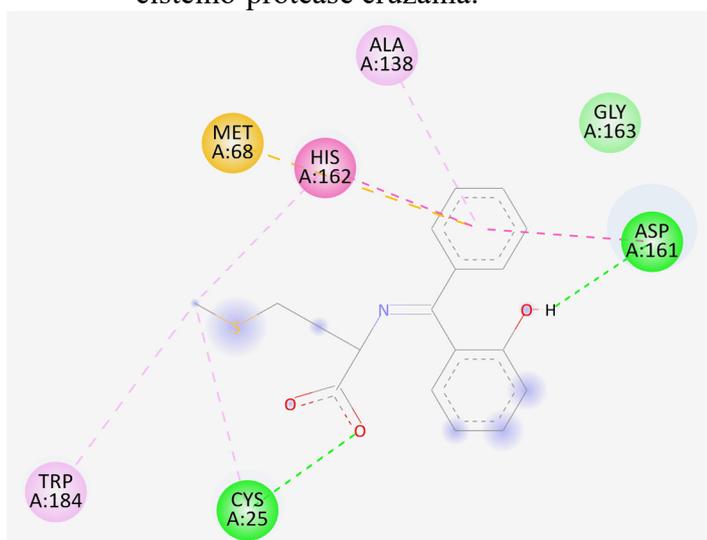
Figura 56 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 38 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).



Fonte: O Autor (2022).

Na base de Schiff 41 (derivada de D-Metionina e 2-hidroxi-benzofenona), uma ligação de hidrogênio foi observada entre Cys25 e a carboxila. O mesmo resíduo apresentou interação do tipo alquila com o tioéter, que também apresentou interações π -alquila com Trp184 e alquila com His162 (Figura 57).

Figura 57 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 41 com a cisteíno-protease cruzaina.

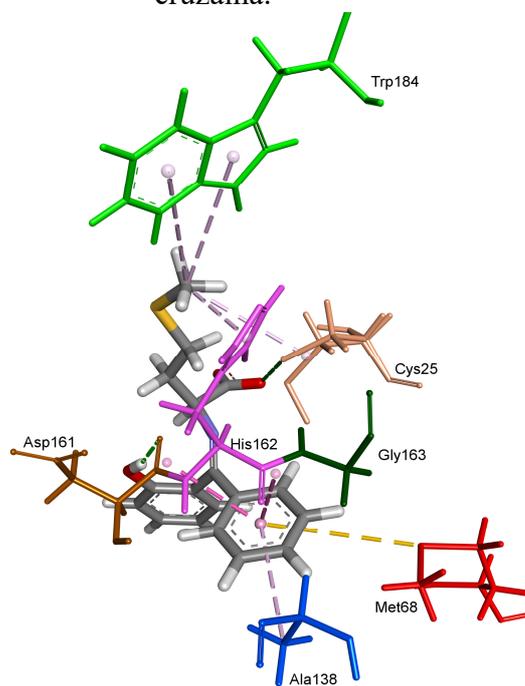


Fonte: O Autor (2022).

No anel aromático substituído, a hidroxila apresentou ligação de hidrogênio com Asp161, que também apresentou interação do tipo amida- π *stack* com o outro anel aromático. His162 também apresentou o mesmo tipo de interação e π -alquila foi observada com Ala138. Met68 apresentou interação do tipo π -enxofre e Gly163 apresentou interação do tipo van der Waals com o ligante (Figura 58).

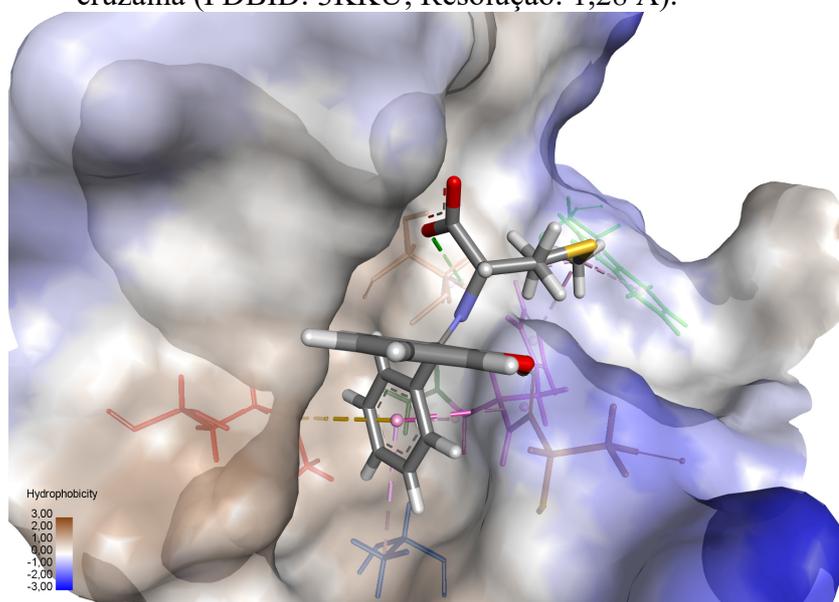
Na superfície de hidrofobicidade, foi possível observar que o anel aromático não-substituído se apresenta ancorado no bolsão hidrofóbico, enquanto o anel substituído apresenta-se para fora do sítio ativo. Na região mais externa e menos hidrofóbica, encontra-se a fração derivada do aminoácido (Figura 59).

Figura 58 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 41 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

Figura 59 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 41 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).

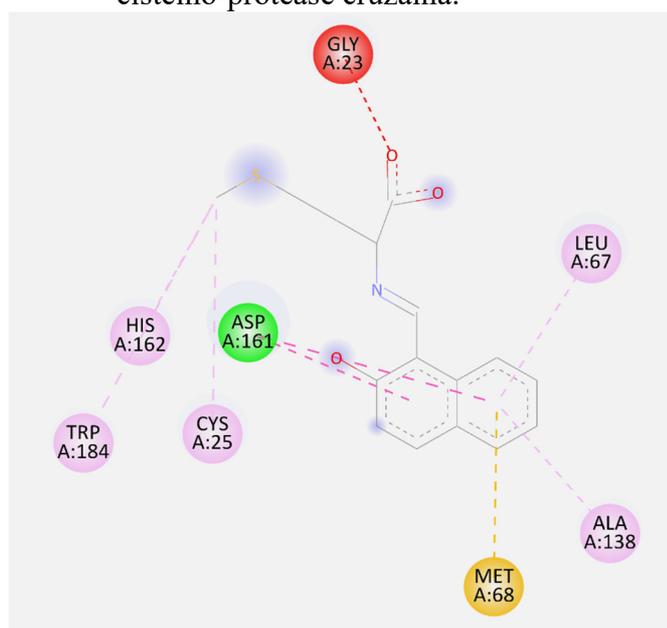


Fonte: O Autor (2022).

A base de Schiff 42 (sintetizada; derivada de D-Metionina e 2-hidroxi-1-naftaldeído) apresenta interações do tipo alquila com Cys25 e π -alquila com His162 e Trp184 com o tioéter. Interações do tipo π -alquila também são observadas entre o anel

condensado não substituído e Leu67 e Ala68. Met68 faz interação π -enxofre com o mesmo anel e Asp161 faz interação do tipo amida- π *stack* com ambos os anéis condensados. Há também uma interação desfavorável, devido à proximidade de dois grupos aceitadores de hidrogênio (Figura 60).

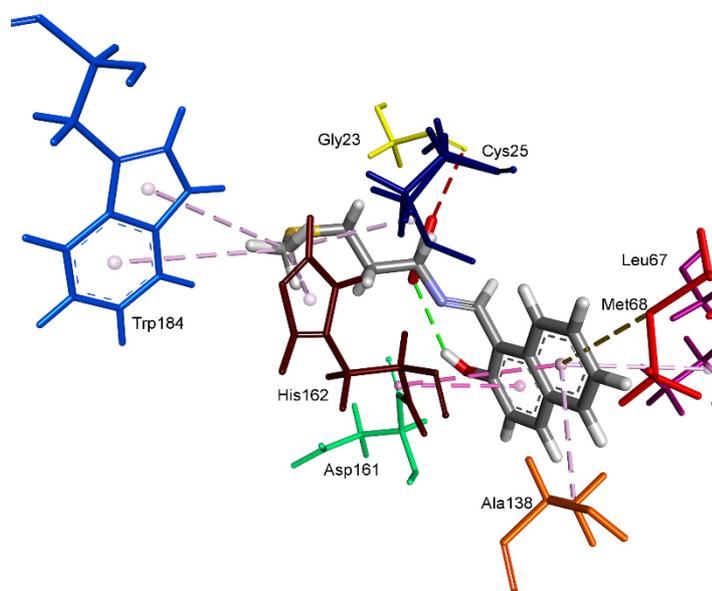
Figura 60 - Diagrama 2D de interações ligante-receptor da base de Schiff 42 com a cisteína-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

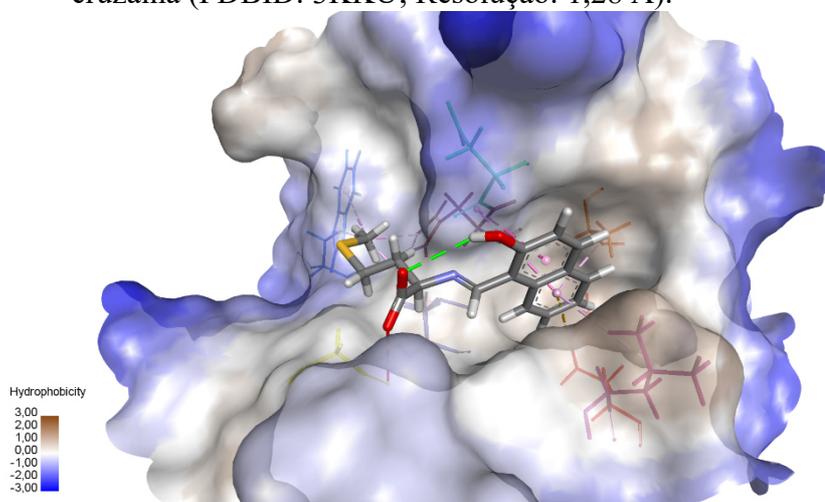
Além disso, uma interação intramolecular entre a carboxila derivada da Glicilglicina e a hidroxila presente no grupo naftil foi observada (ligação de hidrogênio), o que provavelmente melhorou a estabilidade conformacional de forma significativa (Figura 61). Os anéis condensados se encaixaram de forma adequada ao bolsão hidrofóbico, conforme os outros derivados de 2-hidroxi-1-naftaldeído. O sítio ativo aparenta ter o espaço ideal para comportar a fração derivada de aminoácido, conforme Figura 62.

Figura 61 - Interações ligante-receptor da base de Schiff 42 com a cisteíno-protease cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

Figura 62 - Superfície de hidrofobicidade da base de Schiff 42 na cisteíno-protease cruzaina (PDBID: 3KKU; Resolução: 1,28 Å).



Fonte: O Autor (2022).

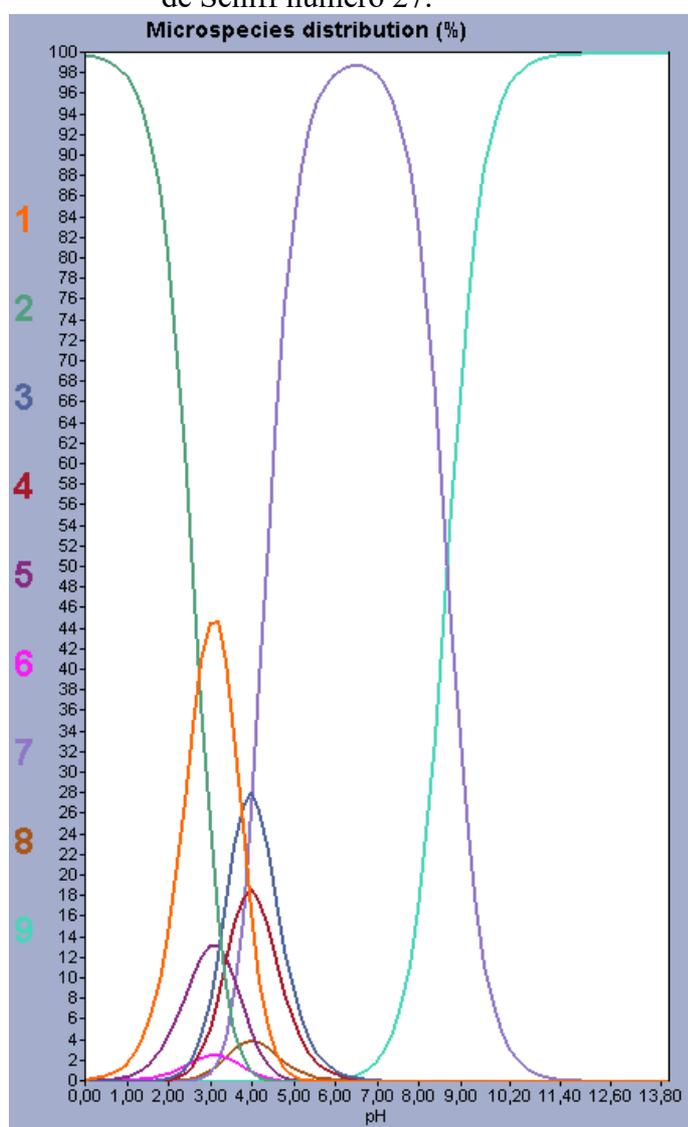
As pontuações obtidas para os outros compostos da série encontram-se no Apêndice A e as poses de ancoragem dos respectivos compostos no Apêndice C.

4.2.2.3.1 Distribuição de microespécies

Para proceder com maior confiabilidade e em termos dos equilíbrios dos candidatos à fármacos nas análises de *docking*, estados majoritários de microespécies

foram consideradas para realização dos cálculos. Desconsiderando efeitos de tautomeria e ressonância, um derivado de aminoácido pode apresentar vários estados de protonação com o pH variando de 0 a 14, de acordo com a Figura 63. O composto 27, por exemplo, apresentou 9 estados distintos, representados pela Figura 64. Entretanto, em pH 5,5, apresentou cerca de 93% das microespécies disponíveis no sistema na forma de carboxilas desprotonadas (estado 7, Figuras 63 e 64).

Figura 63 - Distribuição de microespécies presentes na faixa de pH de 0 a 14 para a base de Schiff número 27.

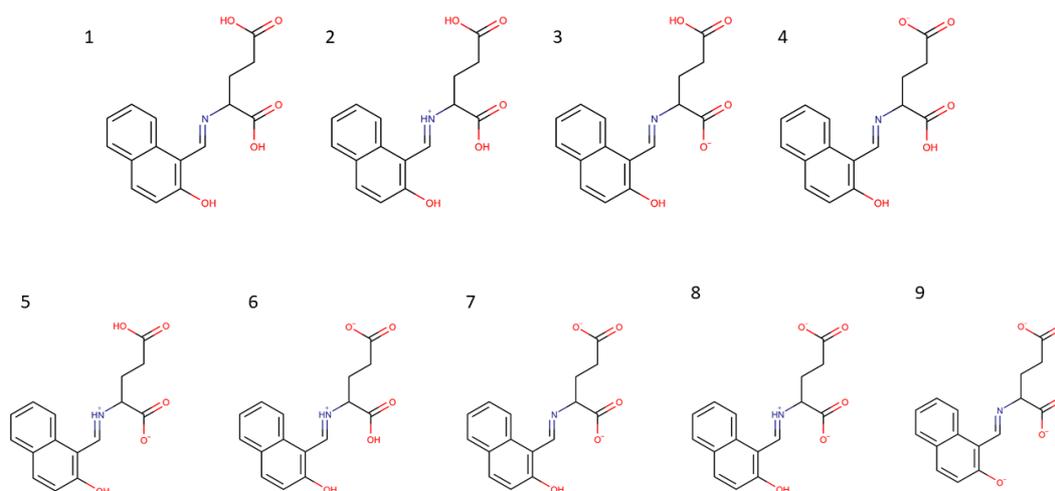


Fonte: O Autor (2022).

Em pH mais próximos de 0, a espécie com a imina protonada é a mais abundante, apresentando a hidroxila e as carboxilas também protonadas. No outro extremo, próximo

de 14, a espécie totalmente desprotonada é a mais abundante, com cargas nas carboxilas e na hidroxila e a imina desprotonada. Aproximadamente entre os pHs 3,00 e 4,00, diversos estados de protonação mútuos competem entre si, dificultando a análise de *docking* molecular nesta faixa.

Figura 64 - Estruturas das microespécies disponíveis em pH de 0 a 14 para a base de Schiff número 27, de acordo com a legenda da Figura 63.



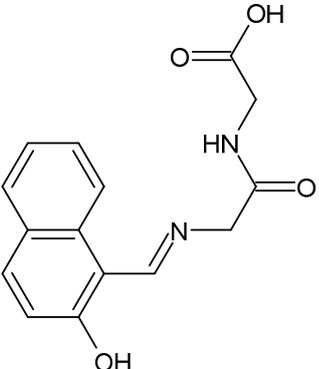
Fonte: O Autor (2022).

4.2.2.4 Toxicidade com ProToxII

As bases de Schiff derivadas de aminoácidos apresentaram, em geral, toxicidade oral baixa, com exceção das moléculas 28 e 33, que apresentaram LD_{50} abaixo de 1000 mg kg^{-1} . Contudo, mesmo sendo as que possuem tendências de maior toxicidade da série, ainda pertencem a classe 4 do ranking GHS ($300 \text{ mg kg}^{-1} < LD_{50} \leq 2000 \text{ mg kg}^{-1}$). Nenhuma molécula apresentou indícios de toxicidade elevada para os modelos adicionais, com exceção da 40 que apresentou possível imunotoxicidade com 51% de probabilidade.

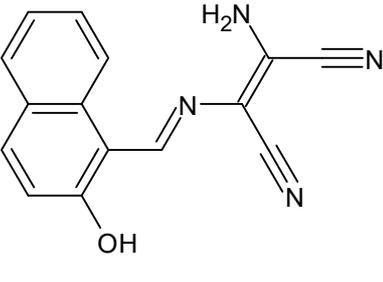
Entre os derivados de aminoácidos mais ativos e com menor toxicidade oral, destacam-se 32, 37, e de 40 a 44 que apresentam LD_{50} todos próximos ou iguais a 5000 mg kg^{-1} . Devido a possibilidade de síntese neste trabalho, as moléculas 37 e 42 merecem destaque, ambas possuindo potencial moderado ou elevado de inatividade tóxica para os modelos adicionais, de acordo com as Tabelas 8 e 9. Todas as propriedades de toxicidade, tanto da série de derivados de DAMN quanto dos aminoácidos, podem ser consultadas no Apêndice A.

Tabela 8 - Previsão de modelos adicionais de toxicidade para a estrutura 37.

Estrutura	Alvo	Previsão	Probabilidade (%)
	Hepatotóxico	Inativo	82
	Carcinogênico	Inativo	65
	Imunotóxico	Inativo	92
	Mutagênico	Inativo	67
	Citotóxico	Inativo	54

Fonte: ProToxII (2022).

Tabela 9 - Previsão de modelos adicionais de toxicidade para a estrutura 42.

Estrutura	Alvo	Previsão	Probabilidade (%)
	Hepatotóxico	Inativo	64
	Carcinogênico	Inativo	64
	Imunotóxico	Inativo	94
	Mutagênico	Inativo	54
	Citotóxico	Inativo	60

Fonte: ProToxII (2022).

4.3 DADOS GERAIS DAS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS

As bases de Schiff que foram sintetizadas apresentam dados gerais conforme a Tabela 10, onde são apresentadas as massas molares, pontos de fusão, rendimento e coloração apresentadas. Todos os compostos derivados de DAMN foram possíveis de serem sintetizados, mas as amostras 1 e 2 foram sintetizadas em outro trabalho do grupo de pesquisa, mantendo-se apenas os estudos *in silico*. Para os derivados de aminoácidos, apenas os produtos derivados de 2-hidroxi-naftaldeído foram possíveis de serem sintetizados. Maiores estudos envolvendo os derivados de benzofenona são necessários, mas grupos doadores de elétrons volumosos (como por exemplo fenil e hidroxifenil), tornando o carbono da carbonila menos eletrofílico e maior impedimento estérico podem ser fatores que corroboram para a inacessibilidade sintética.

Tabela 10 – Dados gerais dos compostos obtidos.

ID	M.M. (g mol ⁻¹)	Rend. (%)	Cor	PF (°C)	ID	M.M. (g mol ⁻¹)	Rend. (%)	Cor	PF (°C)
3	265,10	84,72	Amarelo escuro	213-218	14c	226,23	92,85	Amarelo	184-187
4	265,10	92,32	Amarelo	166-178	15	242,23	27,83	Marrom	152-154
5	230,65	90,38	Cinza	186-200	16	242,23	49,07	Preto	111-117
6	226,23	88,36	Amarelo	182-189	17	318,33	26,37	Preto	156-171
7	241,21	73,90	Amarelo	197-226	18	288,30	30,93	Preto	175-180
8	286,29	82,62	Amarelo	206-211	19	262,27	58,65	Vermelho	249-254
9	228,21	87,91	Amarelo	180-196	20	316,16	17,00	Marrom	177-180
10	256,26	56,99	Amarelo	234-238	21	320,30	70,00	Amarelo	136-140
11	212,21	84,01	Amarelo	200-212	27	301,29	22,02	Vermelho escuro	157-161
12	257,20	72,27	Alaranjado	224-234	32	287,27	73,20	Vermelho escuro	211-214
13	230,65	61,40	Cinza	180-199	37	286,28	16,13	Amarelo	192-193
14b	226,23	89,64	Amarelo	190-194	42	303,38	19,28	Vermelho escuro	>360

Legenda: ID = identificador. M.M = Massa molar. P.F. = Ponto de fusão. Rend.: Rendimento. Os derivados de aminoácidos encontram-se após a linha pontilhada. Todos degradaram após faixa de fusão, com exceção de 15 e 21. Fonte: O Autor (2022).

Rendimentos superiores a 90% são considerados excelentes, acima de 80% muito bons, acima de 70% bons, abaixo de 50% razoáveis e abaixo de 40% baixos (FURNISS, 1989). A maior parte dos rendimentos foram pelo menos razoáveis, com exceção de 15, 17, 18, 20 e derivados dos aminoácidos. Os motivos podem ter sido a má precipitação da base com a escolha de solvente inadequado e baixa formação de produtos, no caso de derivados de aminoácidos. A baixa formação de produto ocorre devido a necessidade de ter que utilizar água para solubilizar o aminoácido, que pode deslocar o equilíbrio sentido aos reagentes. Uma otimização pode ser executada analisando cada base de Schiff que obteve baixo rendimento individualmente. Todas as estruturas sintetizadas derivadas de DAMN foram purificadas em hexano, e as estruturas derivadas de aminoácidos foram purificadas em hexano e etanol.

4.4 CARACTERIZAÇÃO DAS BASES DE SCHIFF

4.4.1 Solubilidade Qualitativa

Para análises de solubilidade qualitativa, utilizou-se 1 mg de cada composto para cada 1 mL de solvente, com os mais distintos graus de polaridade. Os resultados encontrados apresentam-se nas Tabelas 11 e 12. Derivados de DAMN, majoritariamente, possuem alta solubilidade em álcoois de cadeia curta e são insolúveis em solventes

apolares. Derivados de Aminoácidos são bem solúveis em DMSO e DMF e pouco solúveis em água.

Tabela 11 – Solubilidade qualitativa das bases de Schiff sintetizadas em: Água, Dimetilsulfóxido, Acetonitrila, Metanol, Etanol e Clorofórmio.

ID	H ₂ O	DMSO	ACN	MeOH	EtOH	CHCl ₃	ID	H ₂ O	DMSO	CH ₃ CN	MeOH	EtOH	CHCl ₃
3	I	S	S	S	S	S	14c	I	S	S	S	S	S
4	I	S	S	S	S	S	15	I	S	S	S	S	PS
5	I	S	S	S	S	PS	16	I	S	PS	PS	PS-	I
6	PS	S	S	S	S	S	17	I	S	PS-	PS	PS-	PS
7	I	S	S	S	S	PS	18	I	S	PS-	PS-	I	I
8	PS-	S	S	S	S	S	19	I	S	S	S	S	S
9	PS+	S	S	S	S	PS-	20	I	S	PS-	PS-	I	I
10	PS-	S	S	S	S	S	21	I	S	S	S	S	S
11	I	S	S	S	S	PS	27	PS-	S	PS	S	PS-	S
12	I	S	S	S	S	PS+	32	PS-	S	PS+	PS+	PS-	S
13	PS-	S	S	S	S	S	37	PS-	S	I	PS+	PS-	PS
14b	PS-	S	S	S	S	S	42	PS-	S	PS-	PS	I	I

Legenda: ID = identificador. H₂O = Água. DMSO = Dimetilsulfóxido. ACN = Acetonitrila. MeOH = Metanol. EtOH = Etanol. CHCl₃ = Clorofórmio. I = Insolúvel.

PS- = Pouco Solúvel. PS = Parcialmente Solúvel. PS+ = Muito Solúvel. S = Completamente Solúvel. Fonte: O Autor (2022).

Tabela 12 – Solubilidade qualitativa das bases de Schiff sintetizadas em: 1-Propanol, Acetona, Hexano, Tetrahydrofurano e Dimetilformamida.

ID	C ₃ H ₇ OH	Acetona	C ₆ H ₁₄	THF	DMF	ID	C ₃ H ₇ OH	Acetona	C ₆ H ₁₄	THF	DMF
3	S	S	I	S	S	14c	S	S	I	S	S
4	S	S	I	S	S	15	PS+	S	PS	S	S
5	PS	S	I	S	S	16	I	PS	I	PS+	S
6	S	S	I	S	S	17	I	PS-	I	PS+	S
7	S	S	I	S	S	18	I	PS+	I	PS	S
8	S	S	I	S	S	19	S	S	I	S	S
9	S	S	PS-	S	S	20	I	PS	I	PS-	PS+
10	S	S	S	S	S	21	S	S	PS-	S	S
11	S	S	I	S	S	27	PS+	PS+	I	S	S
12	S	S	I	S	S	32	PS+	PS+	I	S	S
13	S	S	I	S	S	37	PS	PS-	I	PS+	PS+
14b	S	S	I	S	S	42	I	PS-	I	I	S

Legenda: ID = identificador. C₃H₇OH = Propanol. C₆H₁₂ = Hexano. THF = Tetrahydrofurano. DMF = Dimetilformamida. I = Insolúvel. PS- = Pouco Solúvel. PS = Parcialmente Solúvel. PS+ = Muito Solúvel. S = Completamente Solúvel. Fonte: O Autor (2022).

4.4.2 Condutividade

A análise de condutividade foi feita apenas com os compostos sintetizados derivados de aminoácidos, para se verificar a presença do contra-íon potássio (K^+) nas estruturas. De acordo com a tabela 13, percebe-se que as estruturas finais ficaram predominantemente em sua forma desprotonada. A protonação dos grupos ácidos carboxílicos diminuiu consideravelmente a solubilidade em água, mas aumentou o rendimento das reações. As amostras foram preparadas na concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, no solvente DMF. Os valores obtidos permaneceram fora da faixa de eletrólito 1:1, o que é um indício das sínteses não terem sido bem sucedidas (VELHO, 2006).

Tabela 13 – Medidas de condutividade nos derivados de aminoácidos sintetizados.

Identificador	Condutividade ($\mu\text{S cm}^{-1}$)
27	12,73
32	13,84
37	24,01
42	13,08
DMF	1,47
Acetato de Sódio	31,93

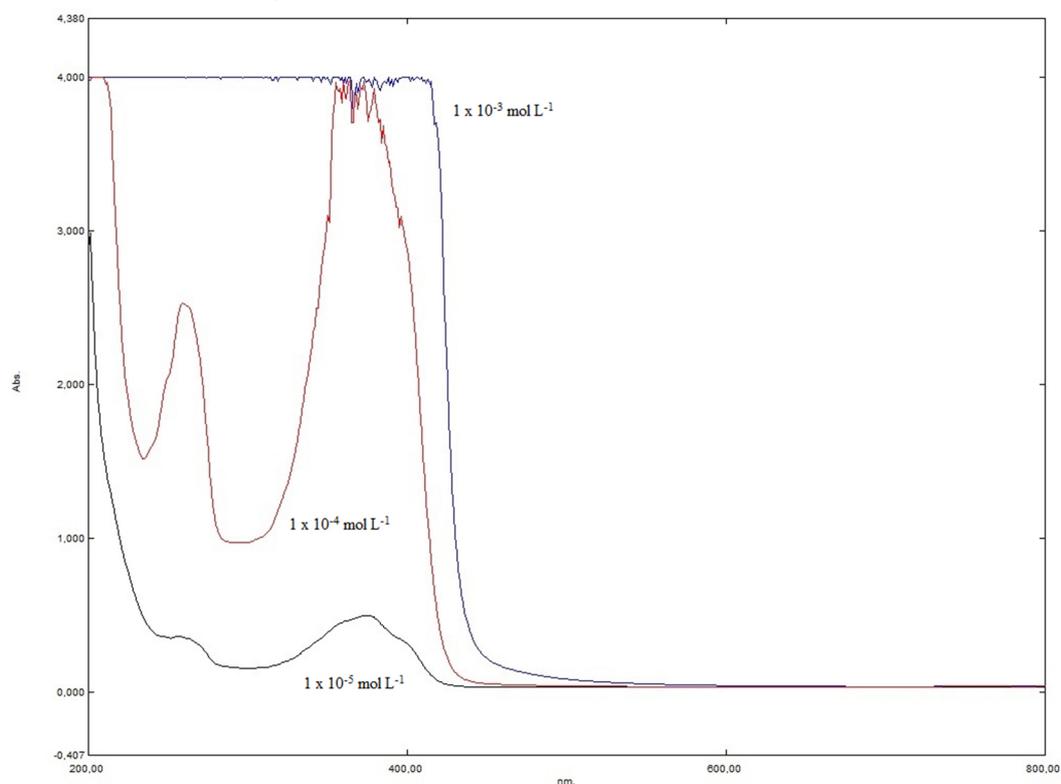
Fonte: O Autor (2022).

4.4.3 Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível

4.4.3.1 Derivados de Diaminomaleonitrila

Para todos os compostos foi utilizado o solvente etanol, junto de cubeta de quartzo com caminho óptico de 10 mm. Inicialmente, trabalhou-se com as amostras na concentração de 1×10^{-3} , 1×10^{-4} e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, para verificar o perfil dos espectros dos compostos. Observou-se que a concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ extrapola o limite de absorbância, em comprimentos de onda abaixo de 415 nm. O melhor comportamento deu-se na concentração de $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, entretanto a concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ também foi útil para analisar bandas próximos dos 250 nm (Figura 65).

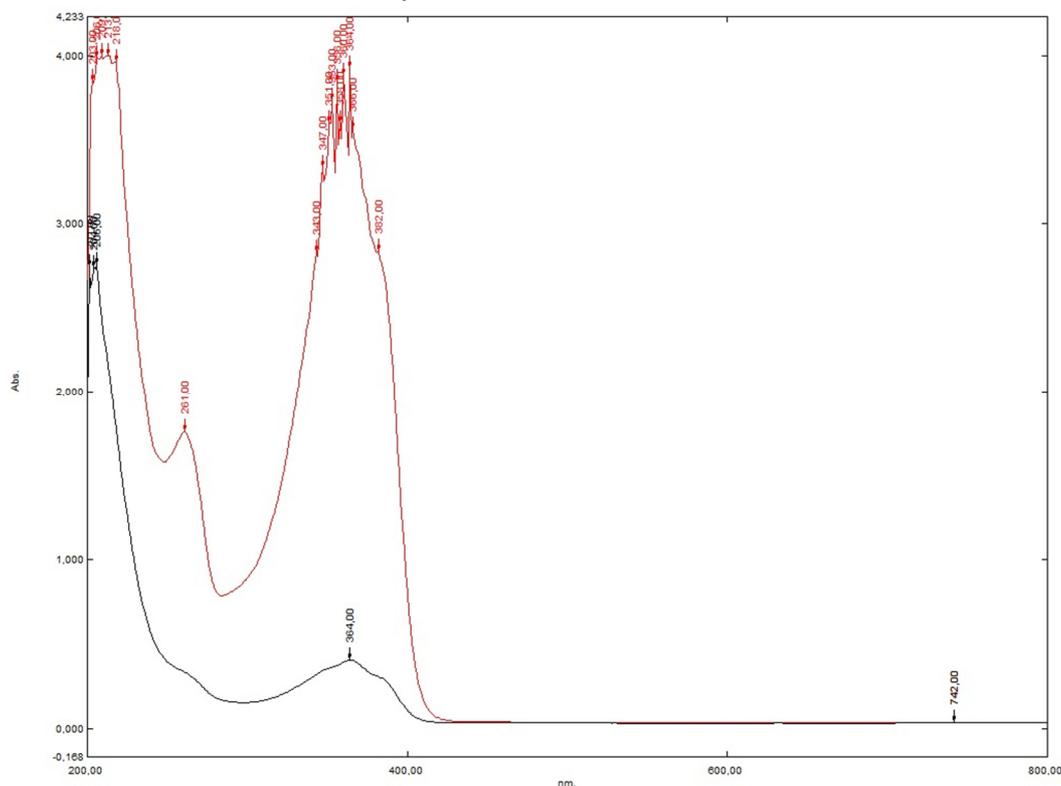
Figura 65– Espectro de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível para o composto 3 nas concentrações de 1×10^{-3} , 1×10^{-4} e 1×10^{-5} mol L⁻¹.



Fonte: O Autor (2022).

As bases de Schiff comumente possuem dois bandas principais: um entre 210 nm e 280 nm e outro entre 310 e 410 nm, de acordo com deslocamentos proporcionados por substituintes (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007). O pico próximo dos 280 nm é atribuído às transições $\pi - \pi$ antiligante dos anéis aromáticos e o pico próximo dos 370 nm representa a transição $n - \pi$ antiligante do par de elétrons não-ligante da imina. Apesar de, nesta série a maior parte dos compostos apresentarem o pico da transição $\pi - \pi$ antiligante próximo de 280 nm, alguns compostos podem apresentá-lo em comprimentos de onda mais baixos, como no caso da estrutura 14b. Esta apresentou um ombro em 261 nm na concentração de 1×10^{-5} mol L⁻¹, mas que pode ser bem visualizado na concentração de 1×10^{-4} mol L⁻¹, que também representa uma transição do tipo $\pi - \pi$ antiligante (ZAMIAN; DOCKAL, 1996), conforme pode ser observado na Figura 66.

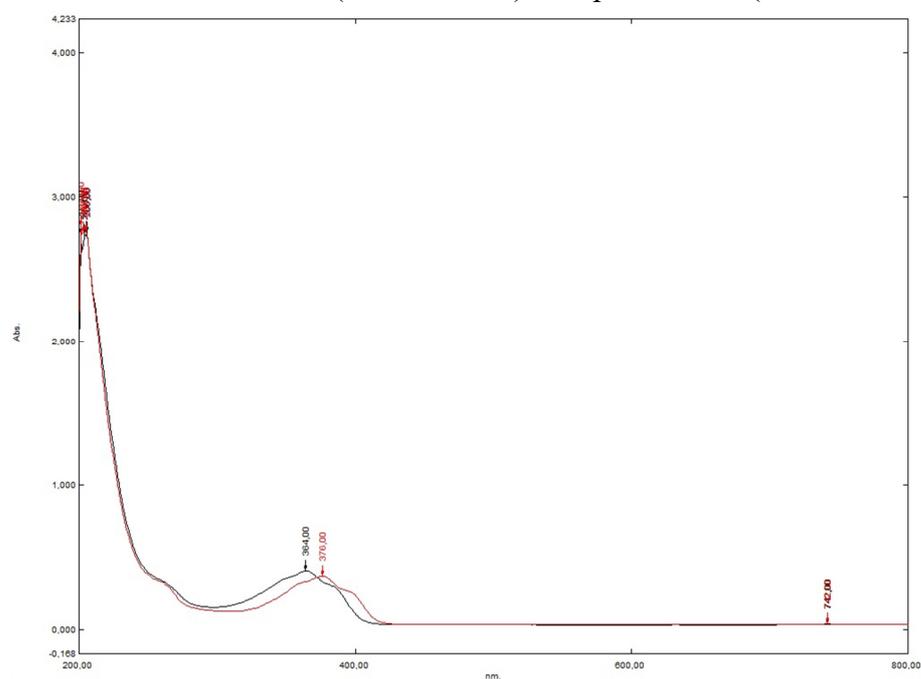
Figura 66 - Espectro de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível da estrutura 14b nas concentrações de 1×10^{-4} e 1×10^{-5} mol L⁻¹.



Fonte: O Autor (2022).

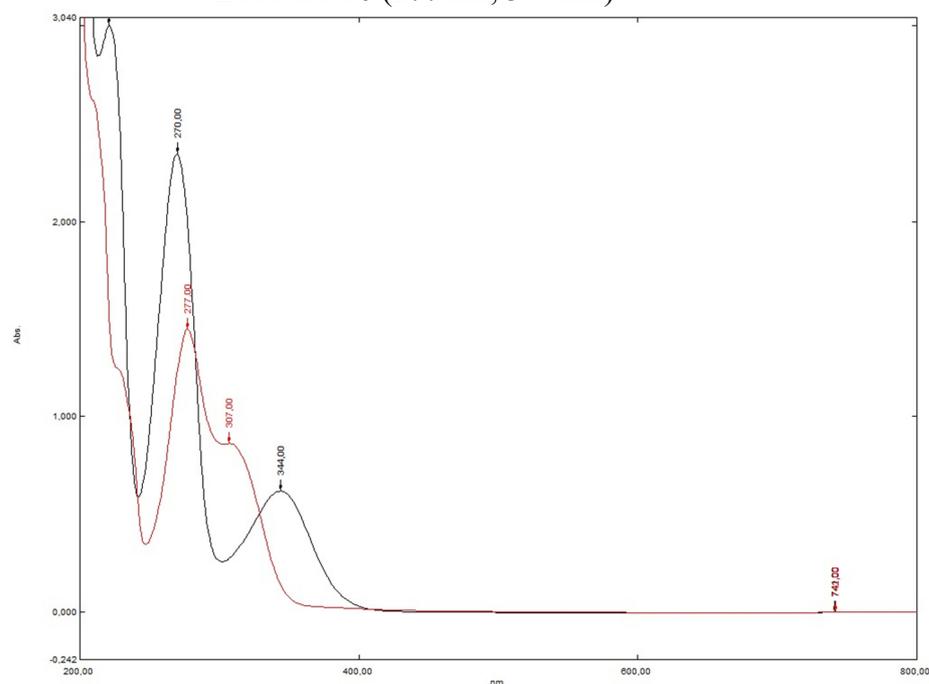
De 14b para 14c, pode-se observar um deslocamento batocrômico, dado pela alteração do substituinte metóxi de *meta* em 14b para *orto* em 14c (Figura 67). A estrutura 16 (base de Schiff derivada de DAMN e 2',4'-dihidroxiacetofenona) sofreu um deslocamento hipsocrômico em relação a molécula 15 (base de Schiff derivada de DAMN e 2',6'-dihidroxiacetofenona), pela alteração da hidroxila da posição *para* em 16 para a posição *orto* em 15 (Figura 68). As bases 17 e 18 apresentaram apenas um pico largo próximo de 300 nm, representando uma sobreposição completa das bandas próximas dos 370 nm.

Figura 67 - Deslocamento batocrômico ocasionado pela alteração do grupo metóxi de *meta* para *orto*. Em vermelho = 14c (*orto*; 376 nm). Em preto = 14b (*meta*; 364 nm).



Fonte: O Autor (2022).

Figura 68 - Deslocamento Hipsocrômico ocasionado pela alteração da hidroxila de *para* em 16 para *orto* em 15. Em preto = Estrutura 15 (270 nm, 344 nm). Em vermelho = Estrutura 16 (277 nm, 344 nm).



Fonte: O Autor (2022).

A Tabela 14 apresenta as bandas das bases de Schiff sintetizadas. Os espectros encontram-se no Apêndice E.

Tabela 14 – Atribuições para as bandas observadas para as estruturas sintetizadas derivadas de DAMN na região do UV-Visível em etanol.

ID	$\pi \rightarrow \pi^*$ (C=C)	$n \rightarrow \pi^*$ (C=N)	ID	$\pi \rightarrow \pi^*$ (C=C)	$n \rightarrow \pi^*$ (C=N)
	λ (nm); ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	λ (nm); ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)		λ (nm); ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	λ (nm); ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)
3	257 (37500)	375 (48000)	13	253; (25000)	365 (36000)
4	254 (36500)	357 (37500)	14b	261 (18000)	364 (34000)
5	250 (36000)	369 (37500)	14c	260 (18000)	376 (34000)
6	259 (25000)	376 (40000)	15	269 (23000)	344 (6000)
7	$\sim \approx$ 260 (9900)	376 (20000)	16	276; 307 (14000; 9000)	-
8	260 (10100)	372 (35000)	17	299 (35000)	-
9	279 (20000)	378 (50000)	18	299 (35000)	-
10	255; 277 (9500; 11500)	376 (39000)	19	274; 314; 355 (8000; 9000; 10000)	406; 426 (15000; 12000)
11	276 (16000)	373 (38000)	20	291; (50000)	-
12	264 (15000)	367 (25000)	21	231; 303 (22000)	-

~ ombro. Fonte: O Autor (2022).

4.4.3.2 Derivados de Aminoácidos

Para a análise dos espectros na região do UV-visível os derivados foram solubilizados em DMF, utilizando cubeta de quartzo com caminho óptico de 10 mm. Inicialmente, trabalhou-se com as amostras na concentração de 1×10^{-3} , 1×10^{-4} e 1×10^{-5} mol L⁻¹, para verificar o perfil dos espectros dos compostos. Observou-se que a concentração de 1×10^{-3} mol L⁻¹ extrapolava o limite de absorvância, em comprimentos de onda abaixo de 415 nm. A melhor visualização deu-se na concentração de 1×10^{-4} mol L⁻¹.

Como nas bases de Schiff derivadas de DAMN, as bases de Schiff derivadas de aminoácidos também apresentaram como pico principal o apresentado na região entre 310 e 410 nm, atribuído a transição $n - \pi$ antiligante do par de elétrons não-ligante da imina (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007), entretanto o pico referente às

transições $\pi - \pi$ antiligante dos anéis aromáticos não foram possíveis de se observar. Conforme a Tabela 15, pode-se observar as atribuições das bandas para as estruturas sintetizadas.

Tabela 15 – Atribuições para as bandas observadas para as estruturas sintetizadas derivadas de DAMN na região do UV-Visível em DMF.

ID	n \rightarrow π^* (C=N)
	λ (nm) ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)
27	365 (9000)
32	335 (5000)
37	365 (8000)
42	328 (5000)

Fonte: O Autor (2022).

4.4.4 Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho

4.4.4.1 Derivados de Aminoácidos

Para dar início ao estudo da série, realizou-se o cálculo de DFT-IR para conhecimento dos números de onda posteriormente obtidos (Figura 69). Conforme observado, os valores das bandas dos espectros de infravermelho obtidos experimentalmente ficaram bem próximos dos valores previstos pelos espectros teóricos, com resíduo máximo de 21 cm⁻¹ para estiramentos abaixo dos 3000 cm⁻¹ conforme Quadro 3. Isto representa uma excelente correlação teórico-experimental, considerando que o cálculo é executado em fase gasosa e também proximidade das bandas de compostos análogos relatados na literatura, com estiramentos ν C=N entre 1590 e 1650 cm⁻¹ (SELWIN JOSEYPHUS; SIVASANKARAN NAIR, 2009, 2009; SINGH; RAJOUR; PRAKASH, 2012). Foi possível determinar as bandas pela inspeção visual do *output* via Avogadro 1.2.0.

Quadro 3 – Desvio das bandas de FTIR obtidas para a base de Schiff 37 a partir de DFT (Funcional: B3LYP. Nível de teoria: def2-TZVPP) e experimentalmente.

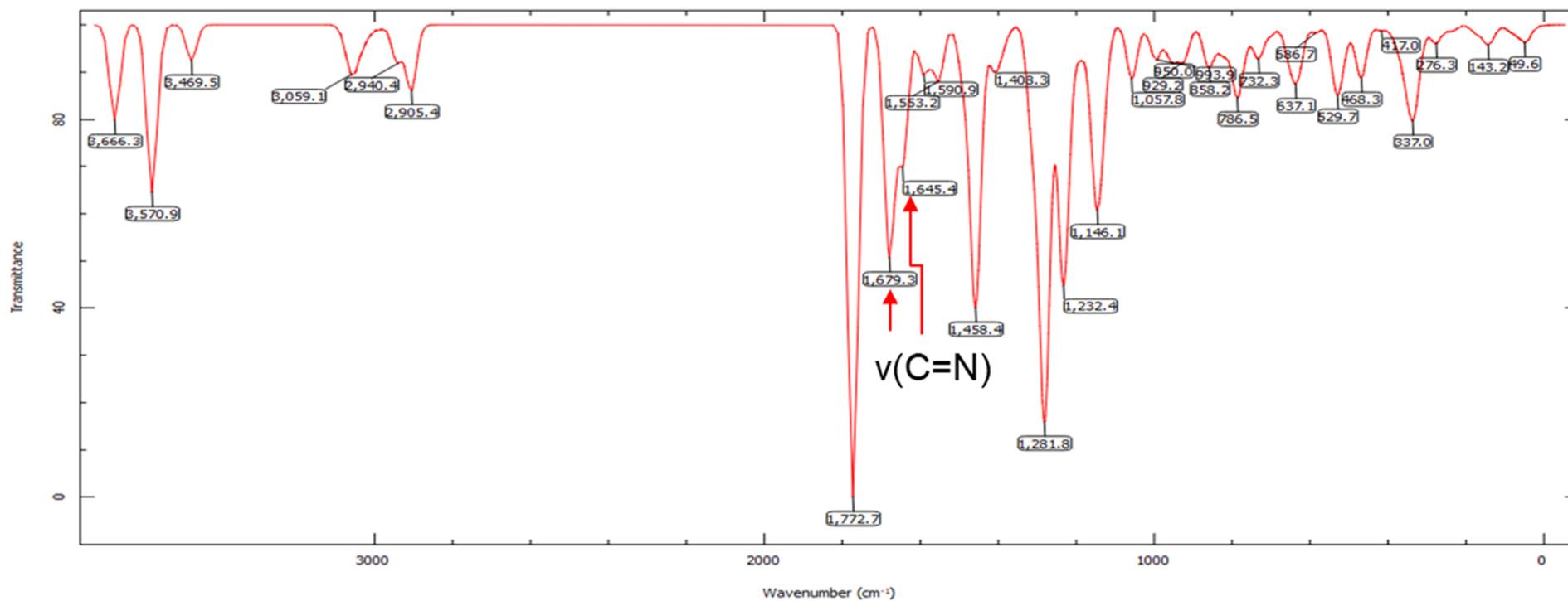
Bandas	número de onda (teórico, cm^{-1})	número de onda (experimental, cm^{-1})	Resíduo (cm^{-1})	Bandas	número de onda (teórico, cm^{-1})	número de onda (experimental, cm^{-1})	Resíduo (cm^{-1})
$\nu(\text{C-H})$	787	786	1	$\nu_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$	1553	1564	11
$\nu(\text{C-H})$	1058	1063	5	$\nu(\text{C=N})$	1644	1635	9
$\nu(\text{C-H}); \nu(\text{O-H})$	1146; 1232	1131; 1223	15;9	$\nu(\text{C=O})*; \nu(\text{C=N})$	1679	1669	10
$\nu_{\text{sym}}(\text{COO}^-)$	1282	1261	21	$\nu(\text{O-H})$	3571	3365	206
$\nu(\text{C=C})$	1403	1405	2	$\nu(\text{C-H})$	3068	$\cong 3100$	-
$\nu(\text{C=C})$	1458	1440	18	$\nu(\text{N-H})$	3414	$\cong 3300$	-

Legenda: l = estiramento largo. $\nu(\text{C=O})*$: estiramento mais intenso. Fonte: O Autor (2022).

É relevante notar que, em alguns casos, a literatura reporta apenas uma banda $\nu(\text{C=N})$ nos artigos, entretanto foi possível observar que esse estiramento pode originar até duas bandas experimentalmente, nesse caso em 1635 e 1669 cm^{-1} , de acordo com os cálculos via DFT (SELWIN JOSEYPHUS; SIVASANKARAN NAIR, 2009; SINGH; RAJOUR; PRAKASH, 2012; ZISHEN; ZHIPING; ZHENHUAN, 1993). A primeira banda, todavia, pode estar sobreposta pelo estiramento da carbonila da amida que é bastante intenso, mas de acordo com o composto analisado, a base de Schiff 37 (Figura 70), é possível observar as duas bandas.

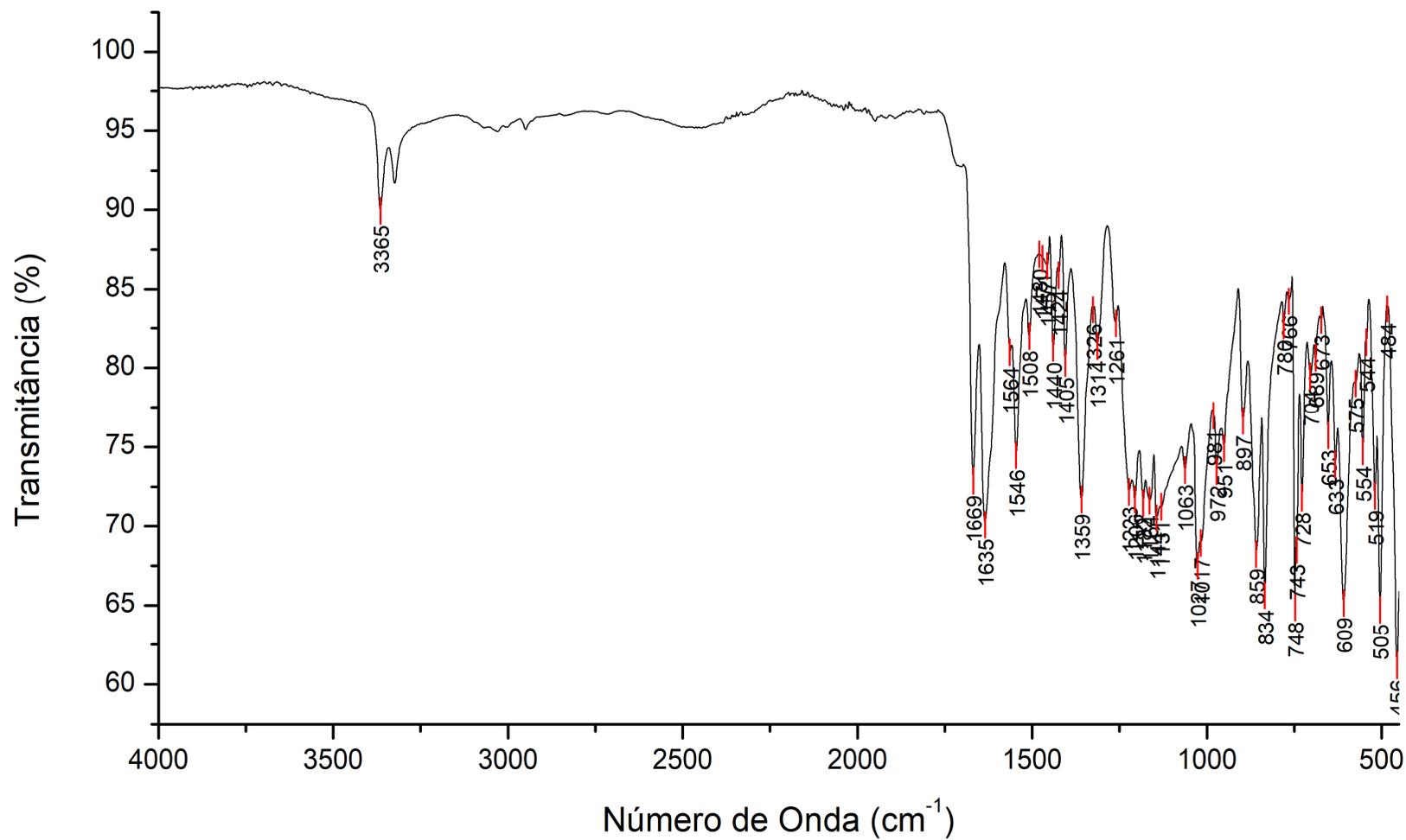
O restante dos espectros experimentais realizados para caracterização das bases de Schiff encontram-se no Apêndice F. Todas as bases sintetizadas apresentam bandas em regiões similares às discutidas para o composto 37, com pequenas variações oriundas das diferentes aminas primárias e/ou das estruturas dos compostos carbonilados utilizados para as sínteses.

Figura 69 – Espectroscopia vibracional no Infravermelho obtida através de estudos por DFT para a base de Schiff 37, utilizando o funcional B3LYP e o conjunto de bases def2-TZVPP.



Fonte: O Autor (2022).

Figura 70 – Espectroscopia vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 37.



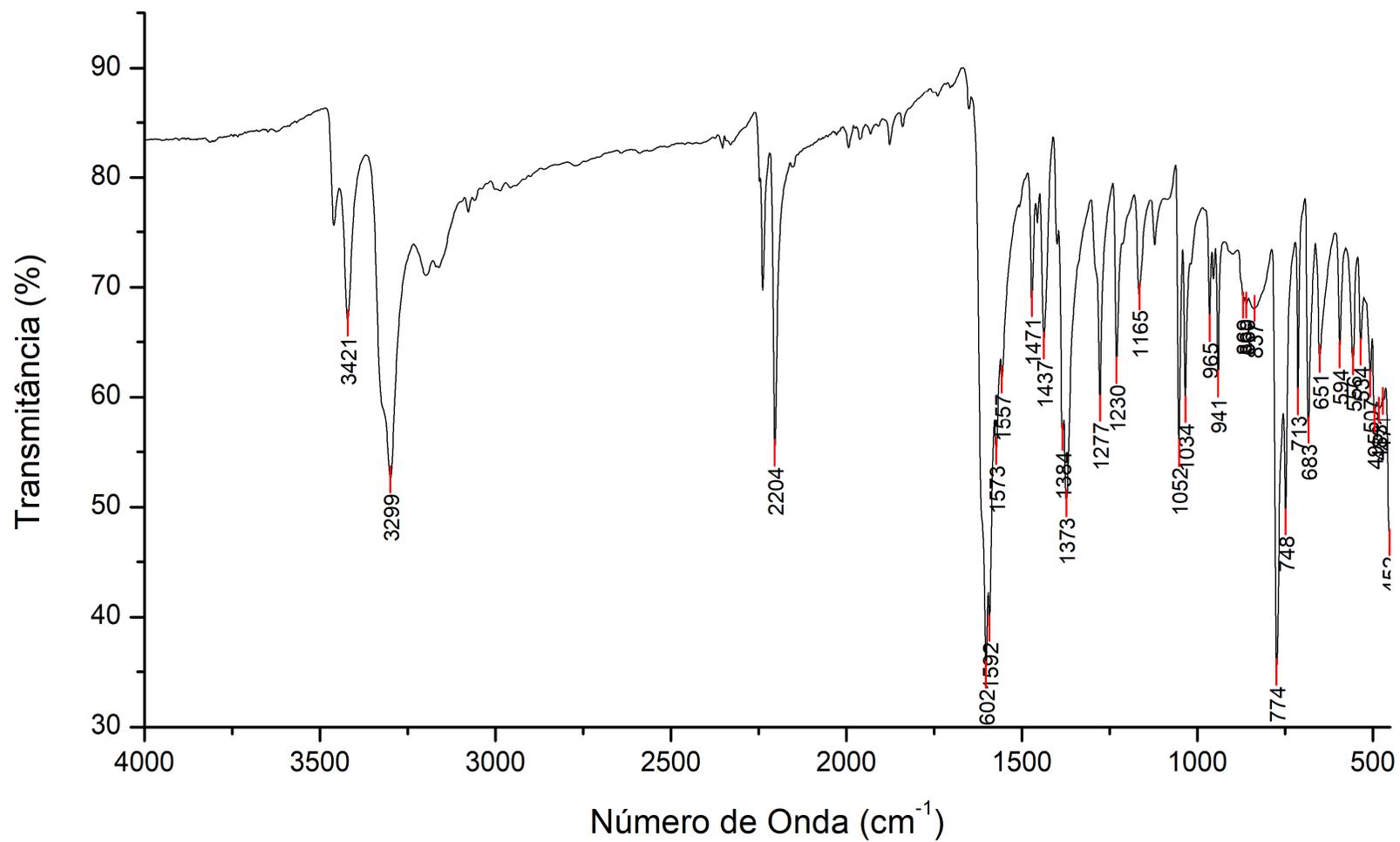
Fonte: O Autor (2022)

4.4.4.2 Derivados de Diaminomaleonitrila

As bases de Schiff derivadas de DAMN apresentaram bandas características de $\nu(\text{NH}_2)$, $\nu(\text{C-N})$, $\nu(\text{C=N})$, $\nu(\text{C=C})$, $\nu(\text{C-O})$ e $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$, conforme disposto na Tabela 16. Para estruturas análogas às dos ligantes sintetizados, espera-se o aparecimento de bandas moderadamente intensas na região de 3800 até 3300 cm^{-1} , devido aos estiramentos O-H (hidroxila). Porém, elas podem sofrer deslocamentos para a região de 2650 a 2450 cm^{-1} , se a ocorrência de ligações de hidrogênio intramoleculares entre o nitrogênio do grupo imina e a ligação OH forem possíveis (ROMERA, 2007; TOZZO et al., 2008; UENO; MARTELL, 1955; ZAMIAN; DOCKAL, 1996).

As bandas relacionadas aos estiramentos assimétricos das ligações C=N apareceram entre 1640 cm^{-1} e 1610 cm^{-1} , enquanto bandas relacionadas aos estiramentos simétricos apareceram em menores frequências, na faixa de 1615 cm^{-1} a 1595 cm^{-1} , conforme exemplificado com a base de Schiff 5 (Figura 71). Essas últimas nem sempre são observadas, uma vez que a diferença de energia entre as bandas de estiramento simétrico e assimétrico é tão pequena que pode levar a observação de uma única banda (SAHU et al., 1990). Outras bandas relevantes para a caracterização das bases de Schiff derivadas de DAMN são os estiramentos das ligações C-N e C-O, que apresentam-se respectivamente de 1400 cm^{-1} a 1320 cm^{-1} (DZIEMBOWSKA; AMBROZIAK; MAJERZ, 2005; SIGNORINI et al., 1996; ZAMIAN; DOCKAL, 1996) e 1300 até 1275 cm^{-1} (FELICIO et al., 1999; MIDÕES et al., 2008; ZAMIAN; DOCKAL, 1996).

Figura 71 – Espectro vibracional na região do infravermelho da base de Schiff 5.



Fonte: O Autor (2022).

Tabela 16 – Bandas características atribuídas para as bases de Schiff sintetizadas derivadas de diaminomaleonitrila em relação a literatura, em cm^{-1} .

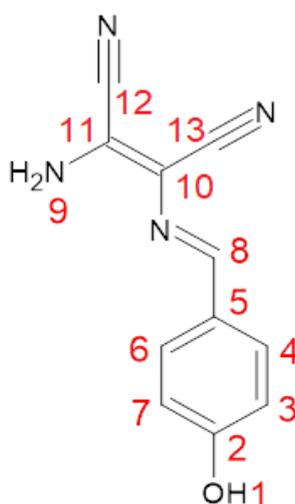
ID	$\nu(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C-N})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$	ID	$\nu(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C-N})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$
3	3423	1052	1603; 1615	1549	1290	2247; 2201	13	3420	1235; 1078	1619; 1606	NI	NI	2234; 2212
4	3454	1016	1610	1558	NI	2199	14b	3441	1041	1609	1576	1284	2207; 2236
5	3421	1230; 1165	1592; 1602	1557	1277	2204	14c	3429	1249	1597	1560	1291	2243; 2195
6	3431	1024	1598	1560	1291	2244; 2195	15	3275	1025	1628	1520	1342	NI
7	3415	1138	1601; 1615	1573	1336	2204	16	3346	1064	1604; 1622	NI	1320	2213
8	3490	1123	1611	1556	1328	2230	17	3437	1244	1644; 1616	NI	1319	2211
9	3463	1166	1589	1567	1298	2231; 2202	18	3437	1244	1616; 1644	NI	1319	2211
10	3490	1142	1614; 1600	1558	NI	2228; 2199	19	3336	1038	1603; 1618	1557	1314	2250; 2150
11	3419	1237; 1157	1605	1514	1279	2201	20	3437	1244	1616; 1644	NI	1319	2211
12	3470	1244; 1182	1615; 1597	1534	1320	2204	21	3490	1160; 1071	1627; 1593	1569; 1514	1284	2225
Literatura	3500-3000 ¹⁰⁸⁻¹⁰⁹	1250-1020 ¹⁰⁹	1638-1592 ⁹⁹	1550 ¹¹⁰	1340-1290 ⁹⁹	2260-2222 ¹⁰⁹	Literatura	3500-3000 ¹⁰⁸⁻¹⁰⁹	1250-1020 ¹⁰⁹	1638-1592 ⁹⁹	1550 ¹¹⁰	1340-1290 ⁹⁹	2260-2222 ¹⁰⁹

Legenda: NI = Não identificadas. Fonte: O Autor (2022).

4.4.5 Ressonância Magnética Nuclear ^1H

A interpretação dos sinais obtidos pela técnica de ressonância magnética nuclear de ^1H para as bases de Schiff sintetizadas foram realizadas com base na literatura (COSTES et al., 2005; GUHA et al., 2011; PAUL et al., 2015; RIVERA; RÍOS-MOTTA; LEÓN, 2006; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007). A estrutura genérica numerada para atribuição dos sinais é apresentada na Figura 72, onde são identificados os átomos que podem apresentar sinais nos espectros correspondentes.

Figura 72 – Estrutura genérica numerada para atribuição dos sinais de RMN ^1H .



Fonte: O Autor (2022).

Sinais não desejados aparecem em 2,50 ppm, característico de DMSO não deuterado e 3,33 ppm, representando a água residual, presentes no solvente em pequenas quantidades. O Quadro 4 apresenta as atribuições para os sinais da base de Schiff 11, com base nas numerações da Figura 72, considerando a natureza do sinal e o valor da integral.

Quadro 4 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico do RMN ^1H para a base de Schiff 11.

ÁTOMO	Deslocamento Químico δ (ppm)	Natureza do sinal
O ¹ -H	10,24	Singleto
C ³ -H	6,83	Duplos tripletos
C ⁴ -H	7,86	Duplos tripletos
C ⁸ -H	8,15	Singleto
N ⁹ -H	7,68	Singleto

Fonte: O Autor (2022).

O hidrogênio do carbono da imina (C8-H) pode ser considerado diagnóstico para a formação da base de Schiff. Diante disso, a Tabela 17 apresenta os valores para os sinais C8-H correspondentes para todas as bases de Schiff sintetizadas, os quais comprovam a presença do grupo C=N. De acordo com a literatura, este deslocamento se apresenta como singleto em torno de 8 a 8,8 ppm (JOSEYPHUS; NAIR, 2010; MELLO, 2017). Quando a reação não obtém o produto desejado e utiliza-se um aldeído como carbonilado, é possível observar o hidrogênio da carbonila entre 9,5 e 10,5 ppm, apresentando um indício da presença dos reagentes no meio (GÜMÜŞ; SERT; KOCA, 2019; REMAUD et al., 1997). Os espectros de todas as estruturas podem ser conferidos individualmente no Apêndice G.

Tabela 17 – Atribuição dos sinais obtidos para o hidrogênio do carbono da imina no espectro de RMN ^1H para as bases de Schiff sintetizadas.

ID	Deslocamento		ID	Deslocamento	
	Químico	δ (ppm)		Químico	δ (ppm)
3	8,25		14c	8,80	
4	8,47		15	-	
5	8,76		16	-	
6	8,80		17	-	
7	8,59		18	-	
8	8,30		19	9,23	
9	8,07		20	-	
10	8,30		21	-	
11	8,15		27	8,18	
12	8,54		32	N/O	
13	8,35		37	8,52	
14b	8,35		42	N/O	

* Compostos de 15 a 21 com exceção de 19 são derivados de cetonas. N/O: Não obtidas. Fonte: O Autor (2022).

4.4.6 Ressonância Magnética Nuclear ^{13}C

Os espectros de RMN ^{13}C mostraram até 19 deslocamentos, o que é coerente em relação as estruturas propostas. As atribuições foram feitas com auxílio do software ChemDraw Ultra 12.0.2 (MILLS, 2006), e o Quadro 5 indica os sinais apresentados pela base de Schiff 11, demonstrada na Figura 72. Já a Figura 73 apresenta os espectros da mesma base de Schiff (simulado e obtido experimentalmente).

Quadro 5 – Atribuição dos sinais de deslocamento químico do RMN ^{13}C para a base de Schiff 11 obtidos via simulação no ChemDraw Ultra 12.0.2 e experimentalmente.

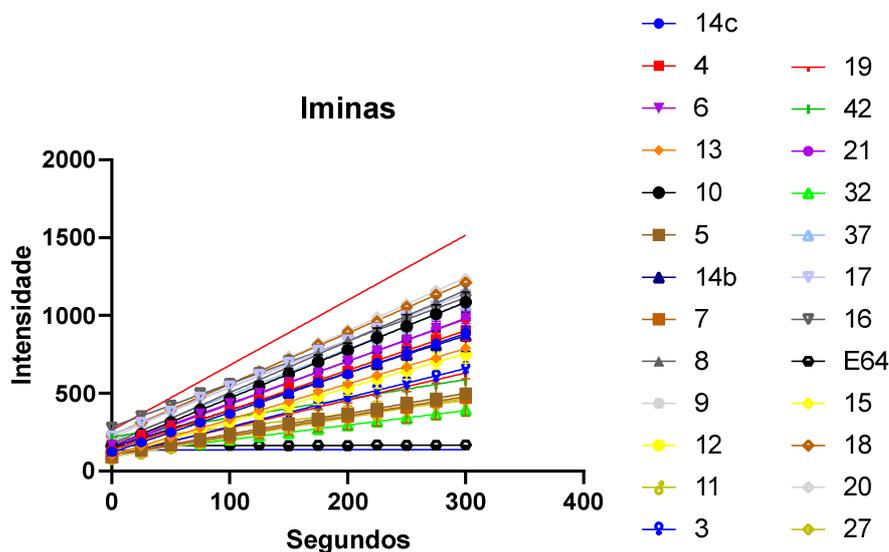
ÁTOMO	Deslocamento Químico (simulado) δ (ppm)	Deslocamento Químico (experimental) δ (ppm)
C ²	160,8	155,57
C ³	116,0	114,37
C ⁴	130,6	131,66
C ⁵	126,3	127,37
C ⁶	130,6	131,66
C ⁷	116,0	114,37
C ⁸	163,7	161,42
C ¹⁰	119,2	115,15
C ¹¹	110,1	103,88
C ¹²	121,1	125,87
C ¹³	120,2	116,15

Fonte: O Autor (2022).

Para essa estrutura, a simulação mostrou 11 sinais, sendo que o espectro experimental demonstrou também 11 sinais, o que demonstra correlação teórico-experimental. Os espectros de RMN ^{13}C de todas as estruturas podem ser conferidos no Apêndice H.

vermelho, o padrão do branco, o solvente DMSO. A Tabela 18 apresenta os valores de inibição do teste em porcentagem.

Figura 74 – Ensaio de concentração única (cinética enzimática) para inibição da enzima cruzaina utilizando as bases de Schiff sintetizadas.



Fonte: O Autor (2022).

Tabela 18 – Ensaios de concentração única em 100 μ M contra a cisteíno-protease cruzaina para as bases de Schiff sintetizadas.

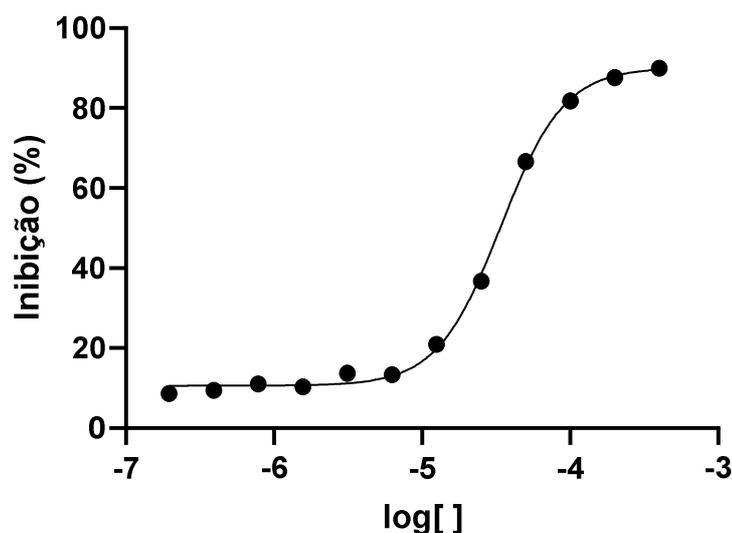
ID	% inibição	ID	% inibição
3	55,06	13	45,49
4	38,83	14b	42,49
5	68,57	14c	39,12
6	35,17	15	37,90
7	69,69	16	33,78
8	21,24	17	27,51
9	67,44	18	21,67
10	26,17	19	57,89
11	69,67	20	17,84
12	47,33	21	33,80

ID = Identificador. Fonte: O Autor (2022).

De posse dos resultados, os compostos 5, 9 e 11 foram selecionados para realização do ensaio de IC_{50} , que é a concentração necessária para inibir 50% da concentração de cruzaina. Para se calcular o IC_{50} , utiliza-se o ponto da curva sigmoidal em relação ao eixo Y que inibe 50% da atividade enzimática. Quanto mais próximo das regiões com menor concentração do candidato (eixo X), maior a atividade será e menor será o IC_{50} (Figura 75). Os compostos 9, e 11 apresentaram baixa atividade de inibição,

enquanto a estrutura 5 apresentou atividade moderada, conforme Tabela 19. O composto 7 também apresentou atividade na faixa dos 60 μM , entretanto o desvio-padrão se apresentou elevado tornando o resultado não confiável. Os ensaios foram realizados com incubação e sem incubação, sendo que os resultados com incubação mostraram maior atividade.

Figura 75 - Gráfico semilogarítmico para a determinação do IC_{50} da base de Schiff número 5.



Fonte: O Autor (2022).

Tabela 19 – Ensaios de determinação de potência (IC_{50}) contra a cisteíno-protease cruzaina para as bases de Schiff sintetizadas.

Composto	IC_{50} (μM)	IC_{50} (μM)
	(sem incubação)	(10 minutos de incubação)
5	$32,3 \pm 1,8$	$18,7 \pm 2,3$
9	$78,7 \pm 6,9$	$68,9 \pm 21,3$
11	$78,7 \pm 6,9$	$33,4 \pm 4,6$

Fonte: O Autor (2022).

4.5.2 Ensaios *in vitro* contra a forma intracelular Amastigosta

Para os ensaios *in vitro* contra a forma intracelular Amastigota de *T. cruzi*, todas as estruturas sintetizadas foram submetidas ao teste de concentração única em 100 μM (Tabela 20). Os compostos que demonstraram inibição superior a 50% foram selecionados para realização do ensaio de determinação de IC_{50} .

Tabela 20 – Ensaio de concentração única em 100 μM contra a forma Amastigota de *T. cruzi* para as bases de Schiff sintetizadas.

ID	% inibição	ID	% inibição
3	21,71	13	28,67
4	31,69	14b	19,82
5	30,03	14c	29,43
6	21,90	15	32,87
7	54,20	16	9,51
8	14,45	17	16,33
9	60,56	18	38,60
10	6,18	19	25,04
11	55,16	20	32,24
12	18,72	21	36,40
-	-	BZ	90

BZ = Padrão Benzonidazol. Fonte: O Autor (2022).

As bases de Schiff 7, 9 e 11 (derivados DAMN), que também estão entre as estruturas com maior porcentagem de inibição na cinética enzimática, corroboram com a cruzaina como principal via de inibição de *T. cruzi* (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2017). As estruturas 7, 9 e 11 apresentaram baixa potência de inibição (Tabela 21).

Tabela 21 – Ensaio de determinação de potência (IC_{50}) contra a forma amastigota do *Trypanosoma cruzi*.

ID	IC_{50} (μM) (sem incubação)
7	>64
9	>64
11	>64

ID = Identificador. Fonte: O Autor (2022).

4.6 ESTUDOS TEÓRICOS

4.6.1 Estudos por DFT

4.6.1.1 *Otimização geométrica e energia*

Na otimização, foi possível observar que as estruturas mais estáveis foram as dos compostos 3 e 4, com uma variação desprezível. Isso ocorre provavelmente porque o efeito doador mesomérico dos substituintes cloro é menor que o efeito retirador indutivo, com predomínio do último (BRUICE, 2014). Observou-se também que, em média, as energias das estruturas derivadas de aminoácidos foram menores. Todavia, as cetonas estericamente pouco acessíveis e grupos doadores de elétrons volumosos próximos a carbonila tornam a síntese uma tarefa desafiadora. As energias calculadas para as estruturas otimizadas encontram-se na Tabela 22.

Tabela 22 – Energia das estruturas otimizadas em Hartrees e kcal mol⁻¹.

ID	Energia (Eh)	Energia (kcal mol ⁻¹)	ID	Energia (Eh)	Energia (kcal mol ⁻¹)
1	-642,0807	-402912,06	21	-1098,2314	-689151,19
2	-775,8893	-486878,30	25	-1239,9625	-778088,87
3	-1560,8832	-979469,82	26	-1048,2869	-657810,51
4	-1560,8829	-979469,63	27	-1204,0893	-755578,08
5	-1101,4942	-691198,63	28	-1275,8517	-800609,70
6	-756,4655	-474689,67	29	-1200,6950	-753448,12
7	-846,3499	-531093,03	30	-1200,6950	-753448,12
8	-985,2156	-618232,64	31	-1086,3272	-681681,18
9	-792,3414	-497202,15	32	-1009,0379	-633181,37
10	-870,8438	-546463,19	33	-1164,8417	-730949,82
11	-717,2328	-450070,75	34	-1236,5958	-775976,23
12	-921,4618	-578226,49	35	-1180,8453	-740992,23
13	-1101,4993	-692201,83	36	-1066,4661	-669218,14
14b	-756,4744	-474695,95	37	-989,1673	-620712,37
14c	-756,4655	-474689,67	38	-1144,9788	-718485,65
15	-831,6132	-521845,60	39	-1216,7402	-763516,64
16	-831,6150	-521846,73	40	-1488,8828	-934288,85
17	-1062,3438	-666631,36	41	-1374,5057	-862516,07
18	-947,9447	-594844,78	42	-1297,2005	-814006,29
19	-870,6616	-546348,86	43	-1453,0172	-911782,82
20	-1026,4762	-644124,08	44	-1524,7807	-956815,14

Fonte: O Autor (2022).

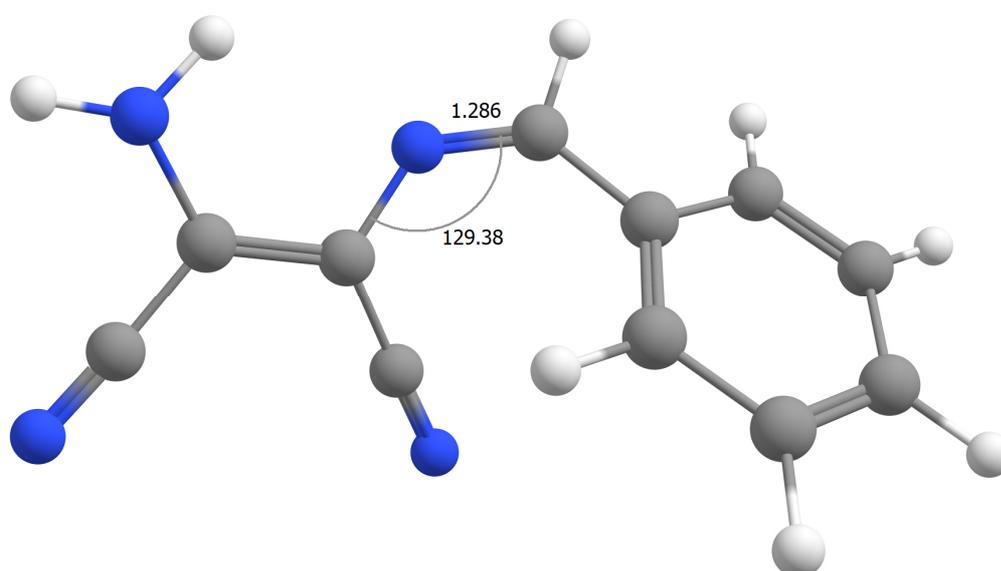
Entre as estruturas 14b e 14c, a diferença de energia ficou em torno de 6 kcal mol⁻¹, com 14b apresentando menor energia. Isso possivelmente ocorre, pois em 14b, o grupo metoxila doador está orientado em *meta*, enquanto para o 14c a metoxila está em *orto*. A presença da metoxila em *orto* pode apresentar efeito doador de elétrons por efeito mesomérico, deixando os elétrons mais disponíveis na amina, tornando-a um pouco mais reativa (BRUICE, 2014).

As estruturas 15 (2 hidroxilas em posição *orto*) e 16 (hidroxilas em posição *orto* e *para*) também apresentaram energias e características estruturais próximas, com 16 se apresentando como provável produto mais estável. A estrutura 9 também possui duas hidroxilas (*meta* e *para*), mas sua energia foi significativamente superior, o que indica que provavelmente esta não é a orientação mais estável.

4.6.1.2 Comprimentos e ângulos de ligações químicas

Os comprimentos das ligações C=N da imina foram determinados através das otimizações realizadas em 4.1.9.1, assim como os ângulos de C–N=C, de acordo com a Figura 76. O carbono sp^2 ligado ao nitrogênio da imina fornece um ângulo próximo dos 120° (BROWN; LEMAY JR; BURSTEN, 2005).

Figura 76 – Exemplo da determinação dos ângulos de ligação C–N=C e comprimento de ligação C=N utilizando a estrutura otimizada da base de Schiff 1 (método DFT, funcional B3LYP e nível de teoria def2-SVP).



Fonte: O Autor (2022).

As estruturas 14b e 14c, que possuem os substituintes em *orto* e *meta*, não apresentaram diferença nos comprimentos e ângulos de ligação da imina, provavelmente pela substituinte metoxila estar longe da região de ligação. Em 15 e 16, as primeiras estruturas derivadas de cetonas estudadas, percebe-se que o ângulo de ligação começa a ficar mais acentuado, devido ao efeito estéreo promovido pela metila. Quando os derivados de cetona possuem dois anéis aromáticos, o contrário ocorre: devido à sua possibilidade de orientação em diferentes planos, o efeito estéreo é menos pronunciado, como por exemplo nos derivados de 2-hidroxi-3-fenilpropiofenona e derivados de benzofenonas, conforme pode ser observado na Tabela 23.

Tabela 23 – Comprimentos de ligação (C=N; Å) e ângulos de ligação (C–N=C; °) das bases de Schiff estudadas, utilizando o método DFT (funcional B3LYP e função de base do tipo def2-SVP.)

ID	C=N (Å)	C–N=C (°)	ID	C=N (Å)	C–N=C (°)
1	1,286	129,38	21	1,298	127,68
2	1,291	128,61	25	1,291	122,84
3	1,283	127,95	26	1,281	125,56
4	1,281	127,63	27	1,276	124,19
5	1,284	123,03	28	1,276	121,94
6	1,287	123,17	29	1,284	123,03
7	1,284	125,07	30	1,287	123,52
8	1,288	123,01	31	1,287	124,65
9	1,291	121,94	32	1,284	119,14
10	1,291	121,89	33	1,287	124,10
11	1,385	122,02	34	1,285	122,53
12	1,379	122,04	35	1,282	123,27
13	1,384	122,18	36	1,280	123,46
14b	1,385	122,23	37	1,269	121,29
14c	1,385	122,23	38	1,278	121,87
15	1,286	116,20	39	1,284	123,50
16	1,289	117,24	40	1,283	123,29
17	1,384	126,59	41	1,280	122,03
18	1,383	125,37	42	1,277	118,59
19	1,290	124,32	43	1,275	122,08
20	1,294	129,89	44	1,288	125,34

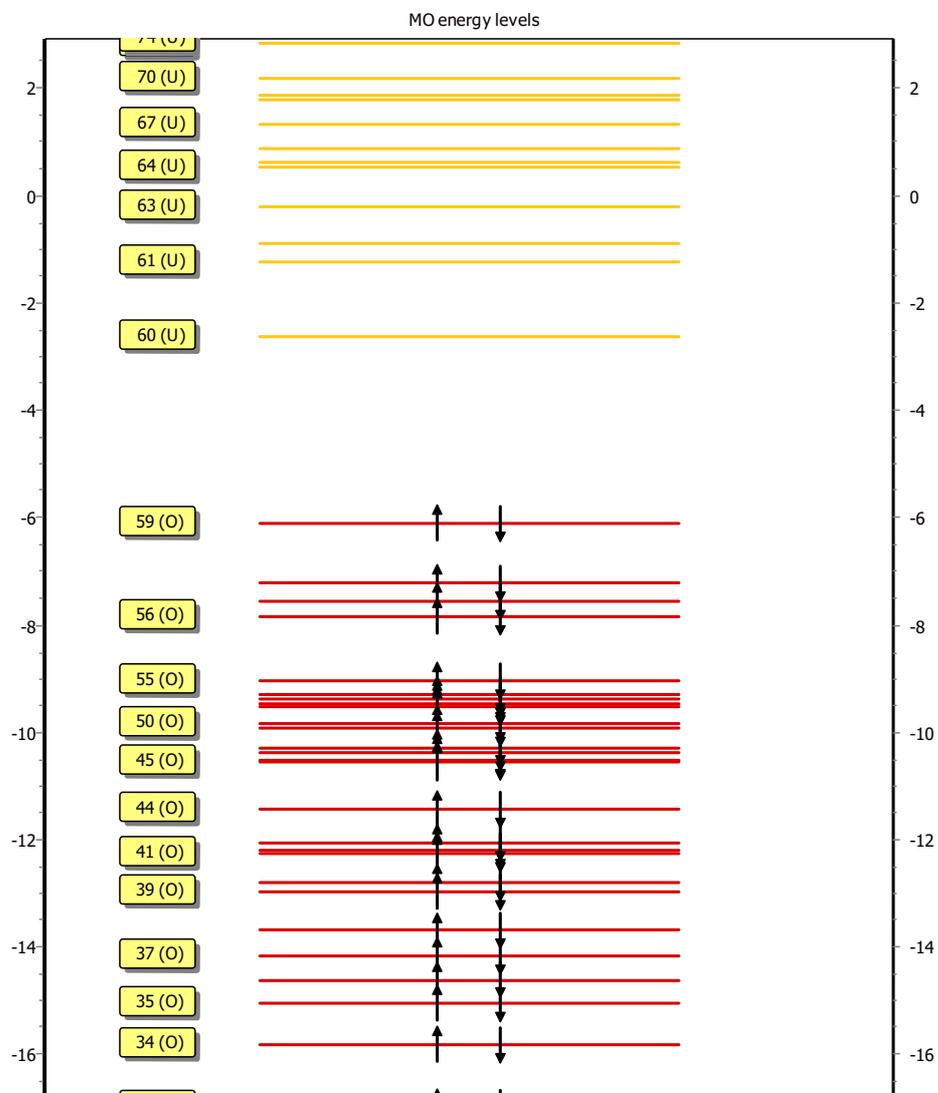
Fonte: O Autor (2022).

Em geral, o comprimento de ligação não variou consideravelmente, com a média de $1,301 \text{ \AA} \pm 0,028$. O ângulo de ligação C–N=C para os derivados de aminoácidos também se manteve constante, com uma média de $123,47^\circ \pm 2,11$.

4.6.1.3 Propriedades eletrônicas

Os orbitais moleculares de fronteira (do inglês, *Frontier Molecular Orbitals*) são extremamente relevantes para se entender a reatividade de um sistema químico. O orbital molecular mais alto ocupado (HOMO) e o orbital molecular desocupado mais baixo (LUMO) demonstram a capacidade de doar e aceitar um elétron em uma determinada estrutura (GUNASEKARAN et al., 2008). Para a estrutura 5, o valor de HOMO observado foi de $-6,1038 \text{ eV}$ e o valor de LUMO de $-2,6278 \text{ eV}$, com o gap estimado em $3,4760 \text{ eV}$. Na ordem de 3 eV , pode ser classificado entre semicondutor/isolante (Figura 77) (DE SOUSA CORREIA; DE MELO DANTAS; DE ANDRADE, 2017).

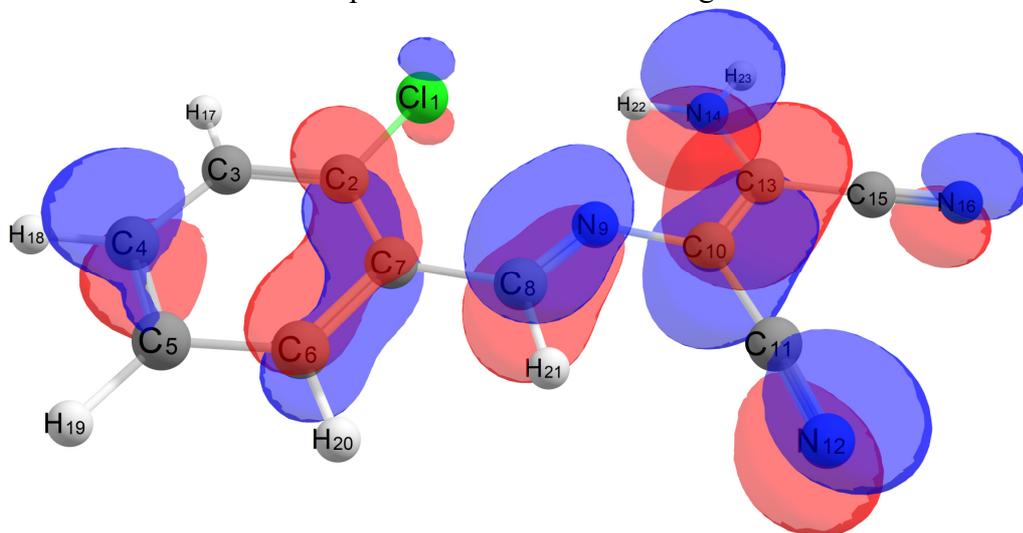
Figura 77 - Diagrama do orbital molecular para o composto 5 (em eV) e suas respectivas ocupâncias para os orbitais de fronteira (O = ocupado; U = desocupado).



Fonte: O Autor (2022).

Quanto ao HOMO, observou-se que neste orbital molecular houve a predominância de probabilidade em regiões conjugadas, como próximo ao anel aromático, próximo a região da imina e da dupla ligação C=C. As principais contribuições de orbitais atômicos observadas foi de S e P_z em C8; P_x , P_y , P_z e S em C10; orbital S e P_y em N12; S em H20; S e P_y em C6; P_z em C7 (Figura 78).

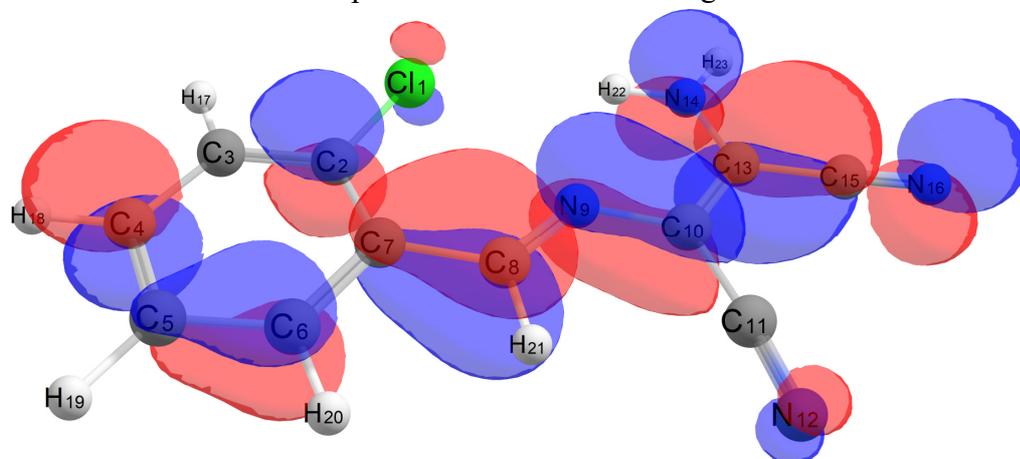
Figura 78 – Orbital Molecular do tipo HOMO obtido através de DFT para a base de Schiff 5, utilizando o conjunto de funções de bases def2-SVP e funcional B3LYP. Em vermelho = fase positiva. Em azul = fase negativa.



Fonte: O Autor (2022).

Quanto ao orbital molecular do tipo LUMO, observou-se menor quantidade de orbitais em fase no anel aromático, com maior predominância nas regiões C5-C6, C7-C8, N9-C10 e C13-C15, com aparência de ligação do tipo π . A região de C5 a N16 é conjugada e pode apresentar ressonância, enquanto Cl apresenta aparente orbital antiligante tanto em HOMO quanto em LUMO. C2 e C4 possuem a aparência de orbitais não ligantes do tipo P_x e outros principais orbitais atômicos que colaboram são: P_x e P_y em C8, C10, C13 e C16; P_y em C13; P_x em C6, C4, C12, N9, C15, C9 e C12; e S em H22 e H23 (Figura 79).

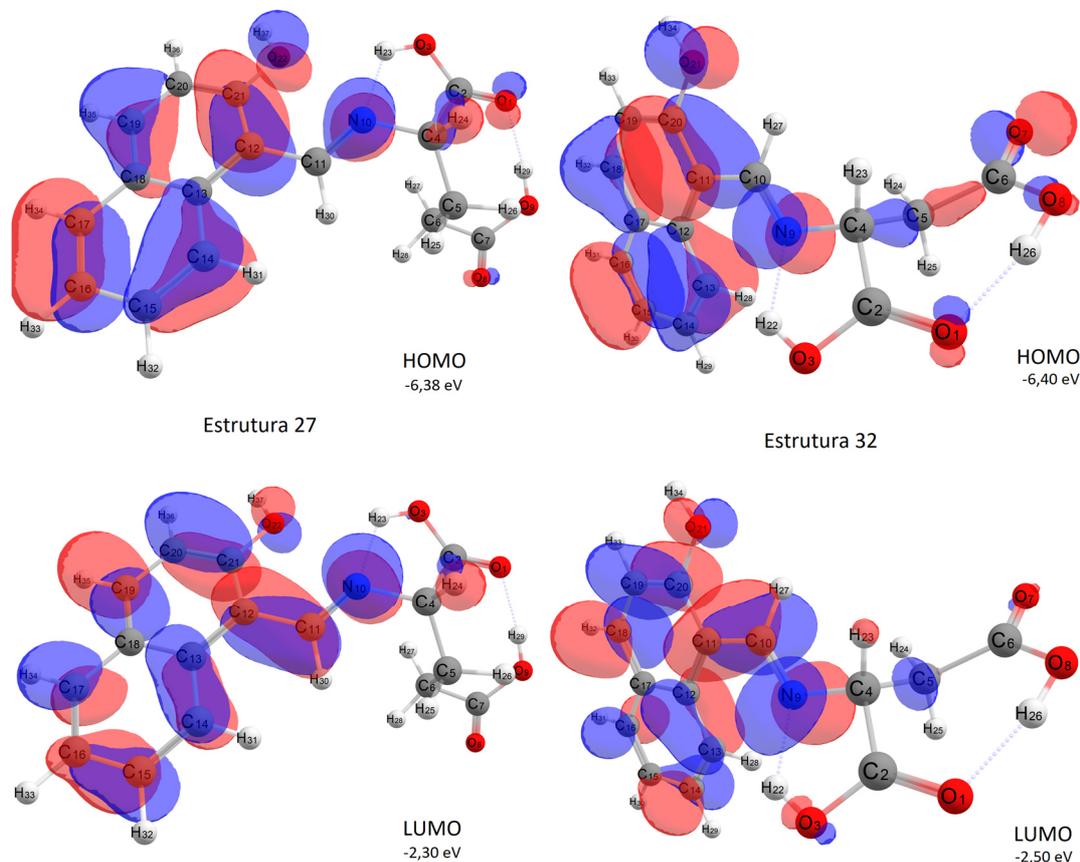
Figura 79 – Orbital Molecular do tipo LUMO obtido através de DFT para a base de Schiff 5, utilizando o conjunto de funções de bases def2-SVP e funcional B3LYP. Em vermelho = fase positiva. Em azul = fase negativa.



Fonte: O Autor (2022).

Em relação aos derivados de aminoácidos, tanto HOMO quanto LUMO encontram-se predominantemente na região dos anéis condensados, conforme exemplo das estruturas 27 e 32 (Figura 80).

Figura 80 – Orbitais Moleculares HOMO-LUMO obtido através de DFT para as bases de Schiff 27 e 32, utilizando o conjunto de funções de bases def2-SVP e funcional B3LYP. Em vermelho = fase positiva. Em azul = fase negativa.



Fonte: O Autor (2022).

4.6.1.4 Voltametria Cíclica

Para as bases de Schiff sintetizadas, os voltamogramas apresentaram processos predominantemente irreversíveis. Os valores de corrente e potencial redox podem ser observados na Tabela 24. Os valores de HOMO e LUMO foram estimados de acordo com as seguintes equações abaixo, de Bredas e colaboradores (BREDAS et al., 1983):

$$E(\text{HOMO}) = -e[E_{\text{ox}}^{\text{onset}} + 4,4]$$

$$E(\text{LUMO}) = -e[E_{\text{red}}^{\text{onset}} + 4,4]$$

Os valores obtidos via voltametria cíclica foram comparados com os valores obtidos através dos cálculos DFT, conforme Figuras 81 (HOMO) e 82 (LUMO), de acordo com o gráfico multi-curva duplo Y. Em diversos conjuntos, o gráfico apresentou a mesma tendência, como por exemplo o HOMO dos compostos 3 a 8 e o LUMO dos compostos 10 a 13. LUMO dos derivados de aminoácidos também apresentaram a mesma tendência, mas os valores obtidos via DFT ficaram distantes dos obtidos experimentalmente.

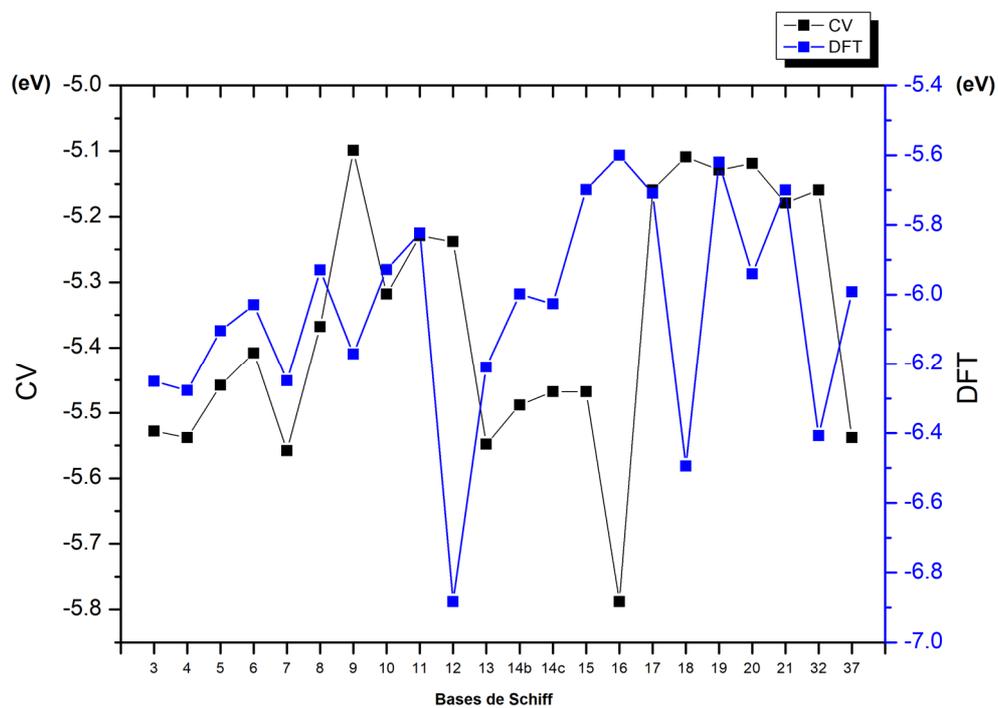
Tabela 24 – Dados de voltametria cíclica para as bases de Schiff sintetizadas.

ID	E _{pc} (V)	ipc (μA)	E _{pa} (V)	ipa (μA)	ID	E _{pc} (V)	ipc (μA)	E _{pa} (V)	ipa (μA)
3	1,128	8,94	-1,427	-4,58	14c	1,068	53,13	-1,607	-14,30
4	1,138	19,84	-1,427	-5,15	15	1,068	16,41	-2,136	-7,34
5	1,058	11,32	-1,507	-1,91	16	1,388	13,33	-2,106	-6,66
6	1,008	24,00	-1,617	-4,87	17	0,759	14,61	-1,857	-4,93
7	1,158	10,61	-1,707	-7,80	18	0,709	14,12	-1,857	-2,89
8	0,968	27,56	-1,587	-7,85	19	0,729	8,89	-	-
9	0,699	20,49	-1,927	-2,92	20	0,719	19,57	-1,867	-5,33
10	0,918	21,48	-1,657	-4,85	21	0,779	9,93	-	-
11	0,829	15,80	-1,707	-4,73	27	-	-	-	-
12	0,838	9,76	-1,168	-0,51	32	0,759	3,32	-0,749	-11,52
13	1,148	33,06	-1,477	-11,63	37	1,138	2,23	-0,908	-1,08
14b	1,088	25,15	-1,028	-3,32	42	-	-	-	-

ND = não detectado. Fonte: O Autor (2022).

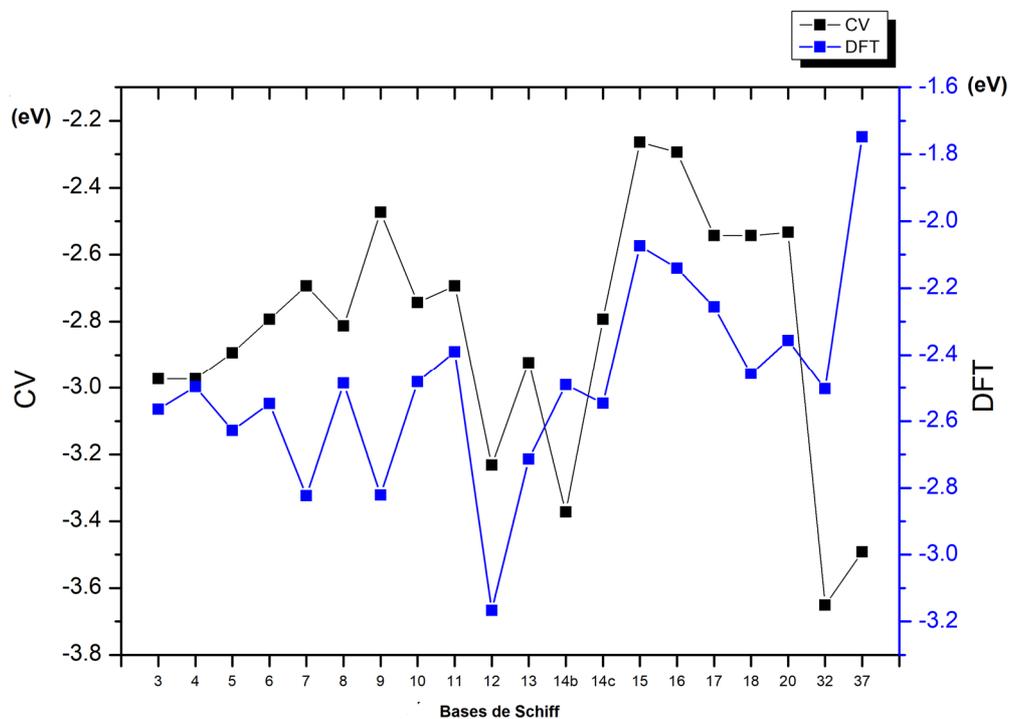
Alguns compostos apresentaram valores mais distantes dos obtidos experimentalmente, como por exemplo o HOMO de 9, 12, 16 e 18 e o LUMO de 27 e 32. Estes resultados podem ser melhorados significativamente aumentando-se o nível de teoria e utilizando-se um funcional mais adequado. Além disso, a não utilização de um modelo de solvatação semelhante ao sistema experimental executado também pode ter impactado significativamente nos resultados obtidos.

Figura 81 – Gráfico duplo Y dos valores obtidos de HOMO via voltametria cíclica (em preto) e DFT (em azul).



Fonte: O Autor (2022).

Figura 82 - Gráfico duplo Y dos valores obtidos de LUMO via voltametria cíclica (em preto) e DFT (em azul).

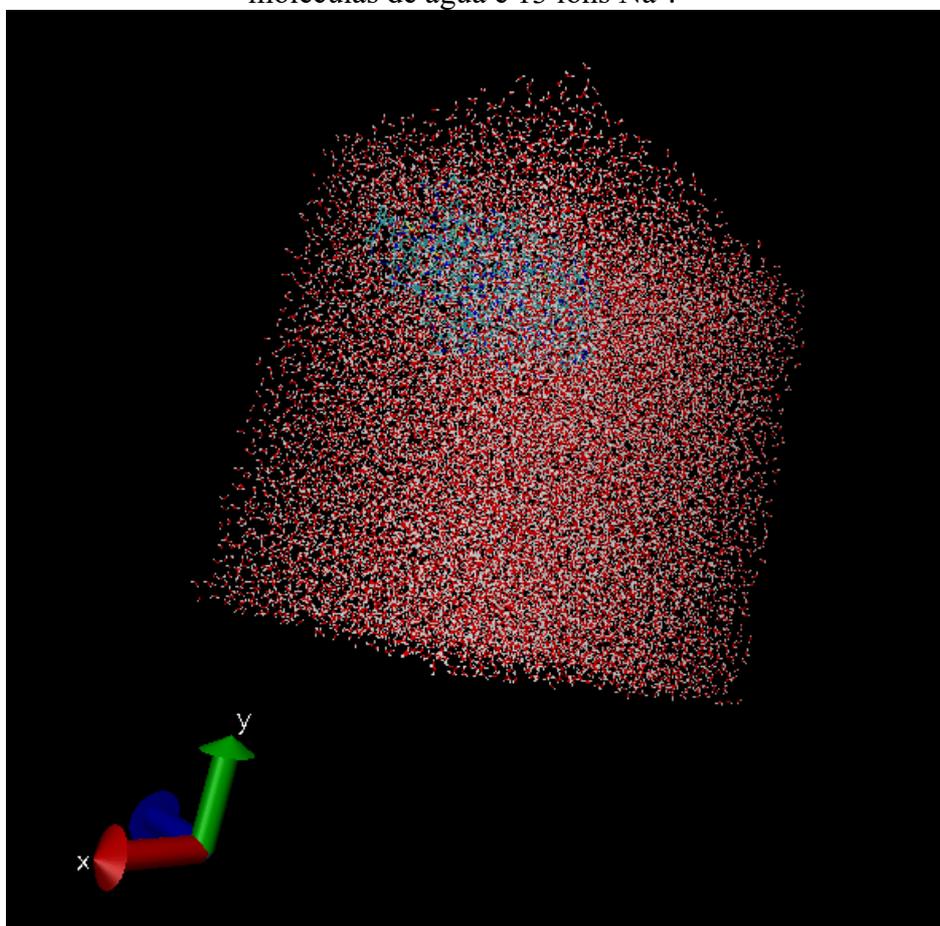


Fonte: O Autor (2022).

4.6.2 Dinâmica Molecular

Para montar-se o sistema de dinâmica molecular, gerou-se uma caixa cúbica de água que resultou em 19.639 moléculas adicionadas e 13 íons de Na^+ para neutralizar a carga do sistema (Figura 83), na temperatura de 310K e pressão de 1 bar. As águas foram omitidas para melhor visualização do complexo proteína-ligante, os quais foram configurados e coloridos de maneira individual.

Figura 83 – Sistema de Dinâmica Molecular montado para estudo do complexo proteína-ligante da base de Schiff sintetizada 5 e a enzima cruzaína, contendo 19.639 moléculas de água e 13 íons Na^+ .

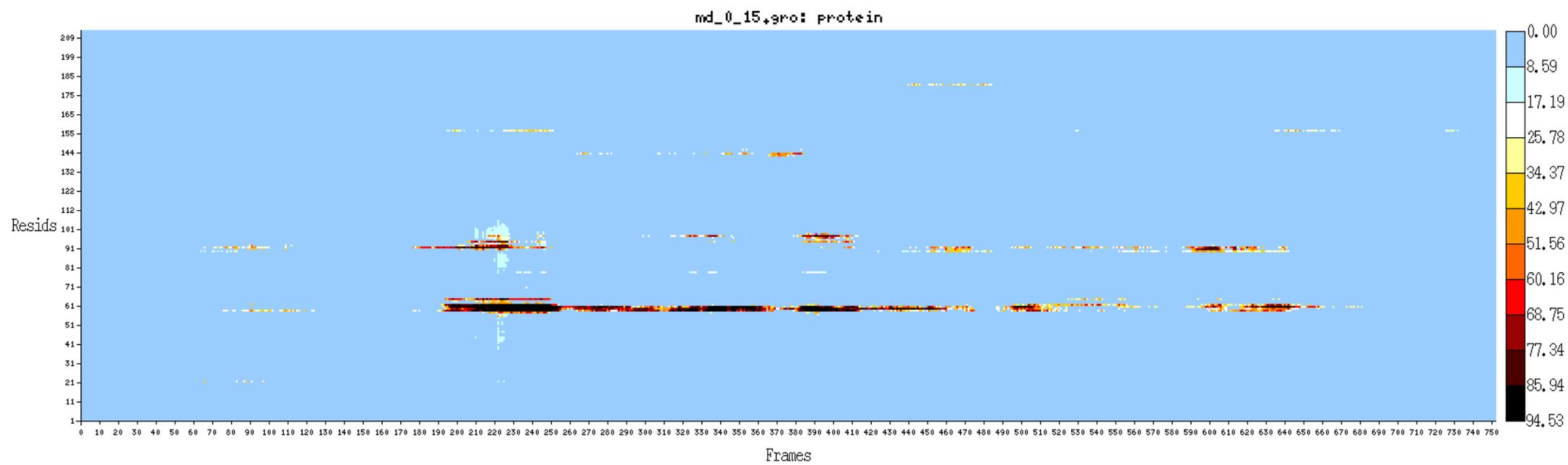


Fonte: O Autor (2022).

O RMSD (do inglês, *root-mean-square deviation*) pode ser utilizado para avaliar estatisticamente o desvio apresentado pelos resíduos de aminoácidos em relação a sua posição inicial, permitindo identificar as regiões mais sensíveis mediante avanço

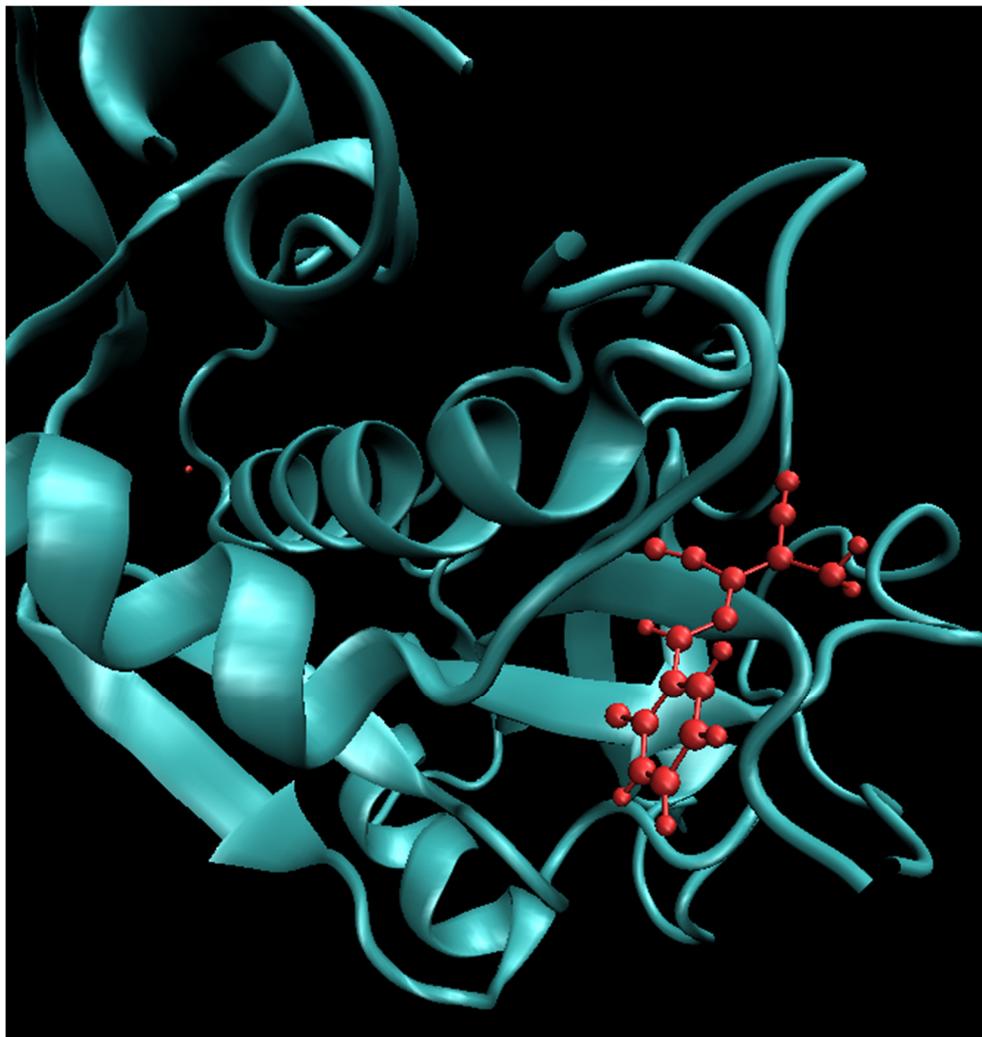
temporal. Conforme Figura 84, onde apresenta-se um mapa de calor em relação aos desvios apresentados, a maior parte da enzima apresenta desvio inferior a 8.59 Å, o que representa que, majoritariamente, a estrutura se manteve estável ao longo do tempo. O ligante permaneceu todo o tempo da simulação na região de interface dos dois domínios da enzima, correspondendo ao sítio catalítico consolidado na literatura. A estabilidade majoritária do RMSD da enzima corresponde a presença do ligante no sítio ativo que, quando na forma apo (proteína sem a presença do ligante), demonstra alterações de conformação significativas, conforme Figura 85 (FREITAS; OLIVEIRA, 2018).

Figura 84 – Mapa de calor demonstrando a variação de RMSD (Å) em função do tempo e do resíduo correspondente para a enzima cruzaína (PDBID: 1ME4) e ligante 5.



Obs.: cada frame corresponde a 2 ps. Fonte: O Autor (2022).

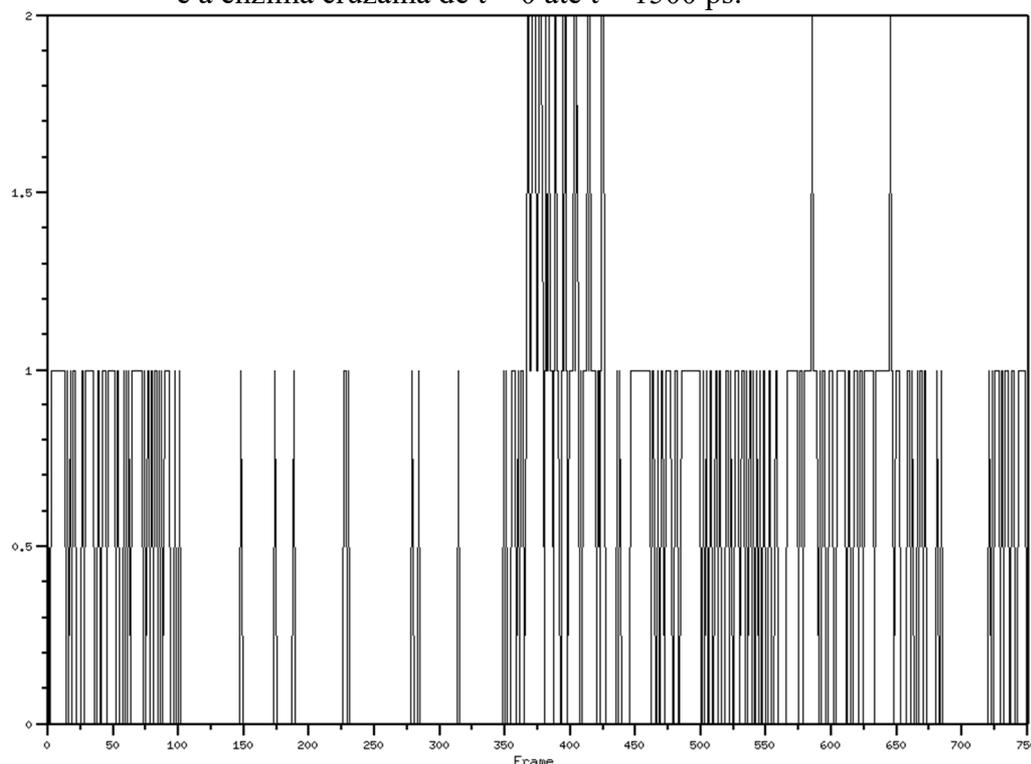
Figura 85 – *Snapshot* realizado no instante 1500 ps para o complexo proteína-ligante da base de Schiff 5 com a cruzaina.



Fonte: O Autor (2022).

A ligação de hidrogênio com maior ocupação no sistema foi do ligante (base de Schiff 5) com o resíduo ASP158, presente em 38,30% do tempo no sistema, enquanto o resíduo LEU157 apresentou ligação de hidrogênio com o ligante em apenas 5,59% do tempo (Figura 86). Todavia, para análises futuras, o ideal é realizar ensaios de DM com trajetórias superiores a 50 ns, que foram suprimidas neste trabalho devido elevado custo computacional. Essas trajetórias podem apresentar dados mais próximos do equilíbrio, sendo possível observar interações mais consolidadas pelo sistema químico estudado.

Figura 86 – Quantidade de ligações de hidrogênio apresentadas entre a base de Schiff 5 e a enzima cruzaina de $t = 0$ até $t = 1500$ ps.



* Cada frame representa 2 ps. Fonte: O Autor (2022).

5 CONCLUSÃO – PERSPECTIVAS FUTURAS

Os rendimentos sintéticos de todas as bases de Schiff derivadas de DAMN foram majoritariamente satisfatórios, com apenas quatro compostos da série possuindo rendimento baixo ($< 40\%$). Porém, maiores estudos de metodologia são necessários para bases de Schiff derivadas de aminácidos. Estes compostos foram avaliados frente a atividade tripanocida, tanto por cinética enzimática quanto pelos ensaios contra a forma amastigota do *T. cruzi*.

Os ensaios de espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível apresentaram as bandas esperadas, tanto na região entre 210 nm e 280 nm quanto na região de 310 nm a 410 nm, referente as transições $\pi - \pi$ antiligante dos anéis aromáticos e a transição $n - \pi$ antiligante do par de elétrons não-ligante da imina, respectivamente. Em conjunto, espectroscopia vibracional na região do infravermelho apresentou resultados experimentais próximos aos obtidos via DFT, com bandas características que auxiliaram na identificação da formação dos compostos. A inspeção visual dos estiramentos realizada através do cálculo permitiu a melhor identificação em relação aos

compostos não relatados na literatura, fornecendo maior segurança nas atribuições tentativas.

O hidrogênio do carbono da imina pode ser considerado diagnóstico para a formação da base de Schiff. As análises de RMN ^1H demonstraram o singlete em torno de 8 ppm para os compostos derivados de aldeídos, consolidando os produtos obtidos, que em conjunto com o RMN ^{13}C apresentou maiores características estruturais. Para as estruturas derivadas de aminoácidos 32 e 42, não foi possível obter os espectros de RMN. Maiores estudos devem ser feitos acerca das estruturas destes compostos. O RMN ^{13}C de 27 também apresentou problemas, sendo necessário investigar tanto a realização da análise quanto sua metodologia sintética.

Os estudos computacionais prévios permitiram realizar uma triagem satisfatória dos compostos iniciais. Todavia, maiores avanços são necessários tratando-se de Doenças Tropicais Negligenciadas, pois os três derivados de DAMN mais ativos *in vitro* frente a cruzaina apresentaram baixa propensão a atividade biológica quando analisados *in silico*. A utilização de diversas ferramentas de triagem em conjunto, somado a utilização das ferramentas mais modernas e atualizadas da CAAD (do inglês, *Computer Assist Drug Design*) aumenta significativamente a probabilidade de acerto na identificação de candidatos à fármaco.

A atividade inibitória (IC_{50}) em conjunto das características estruturais e baixo custo de síntese, além da fácil acessibilidade sintética fazem das bases de Schiff estruturas promissoras como candidatas a fármaco no tratamento de doença de Chagas. Observou que os compostos com maior porcentagem de inibição das séries nos ensaios contra a cisteíno-protease cruzaina, foram também os que demonstraram maior porcentagem de inibição contra *T. cruzi*, o que enfatiza ainda mais esta via de ação para o desenvolvimento de potenciais tripanocidas. O composto 5 permaneceu como o mais ativo frente aos ensaios de cinética enzimática contra a cruzaina; todavia, nenhuma das estruturas apresentou atividade contra a forma amastigota de *T. cruzi*.

Este trabalho permite que, além de estudos teóricos mais aprofundados sobre cada série de compostos aqui apresentados, infinitas possibilidades de síntese e caracterização de novos complexos metálicos ainda não estudados, derivados da série de DAMN e também da série dos aminoácidos estudados. Outras séries de ligantes podem ser sintetizadas, tanto mantendo-se os aminoácidos aqui estudados e variando-se as cetonas/aldeídos como o estudo de derivados de outros aminoácidos e seus respectivos

potenciais de atividade tripanocida. Testes foram feitos para verificar a acessibilidade sintética dos derivados de aminoácidos com cetonas, estudados na etapa *in silico* deste trabalho. Entretanto, a metodologia de síntese ainda é limitada aos aldeídos, sendo necessário maiores estudos nesse sentido. De acordo com buscas extensas efetuadas nas bases de dados ChemSpider, PubChem, SciFinder e ChEMBL, todos os derivados de cetona que não foram possíveis de serem sintetizados ainda não foram relatados na literatura.

Além disso, estudos teóricos/eletrônicos e das caracterizações podem ser realizados individualmente para cada composto aqui relatado, gerando novas correlações teórico-experimentais que podem ajudar a compreender o comportamento das estruturas. Estudos mais aprofundados de dinâmica molecular podem ajudar na melhor compreensão do complexo proteína-ligante em função do tempo, sendo necessário maior poder computacional para aumentar o intervalo. Estudos de docking futuros considerando efeitos tautoméricos, como por exemplo, o nitrogênio da amina restante da DAMN como ligação dupla, também podem apresentar resultados interessantes.

Devido a pandemia da COVID-19, algumas partes do projeto não puderam ser executadas, como por exemplo o estudo aprofundado da síntese dos derivados de cetonas e seu estudo mecanístico, a otimização dos derivados de aldeídos (série aminoácidos) e o estudo mais aprofundado de correlações entre estrutura-atividade, o que pode ser realizado em projetos posteriores.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- About PubChem.** Disponível em: <<https://pubchemdocs.ncbi.nlm.nih.gov/about>>. Acesso em: 27 jun. 2022.
- ABRAHAM, M. J. et al. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. **SoftwareX**, v. 1, p. 19–25, 2015.
- ALCÁCER, L. Introdução à química quântica computacional. **energia**, v. 265, n. 268, p. 273, 2007.
- AL-KAHRAMAN, Y. M. S. A. et al. Antileishmanial, Antimicrobial and Antifungal Activities of Some New Aryl Azomethines. **Molecules**, v. 15, n. 2, p. 660–671, fev. 2010.
- AL-MASOUDI, W. A.; AL-DIWAN, M. A.; MOJBAL, J. A. *International Journal of Pharmacy*. 2015.
- ALVES, J. E. D. **Laboratório de Demografia e Estudos Populacionais.** Disponível em: <<https://www.ufjf.br/ladem/2018/08/24/aumenta-a-pobreza-e-a-extrema-pobreza-no-brasil-artigo-de-jose-eustaquio-diniz-alves/>>. Acesso em: 29 jul. 2022.
- ANDERSON, W. P.; BURDETT, J. K.; CZECH, P. T. What is the metallic bond? **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, n. 19, p. 8808–8809, 1994.
- BAELL, J. B.; HOLLOWAY, G. A. New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) from screening libraries and for their exclusion in bioassays. **Journal of medicinal chemistry**, v. 53, n. 7, p. 2719–2740, 2010.
- BANERJEE, P. et al. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. **Nucleic Acids Research**, v. 46, n. Web Server issue, p. W257–W263, 2 jul. 2018.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal - 3.Ed.: As bases moleculares da ação dos fármacos.** [s.l.] Artmed Editora, 2014.
- BECKE, A. D. Perspective: Fifty years of density-functional theory in chemical physics. **The Journal of chemical physics**, v. 140, n. 18, p. 18A301, 2014.
- BELTÃO, H. B. M. et al. Investigação de dois surtos de Doença de Chagas aguda na Região do Arquipélago do Marajó, Pará, Brazil, 2007. 2009.
- BELTRÃO, H. DE B. M. **Interação das toxinas Cry do Bacillus thuringiensis svar. israelensis com o mesêntero de larvas do vetor Aedes aegypti (Diptera: Culicidae).** [s.l.: s.n.].
- BERENDSEN, H. J. et al. Interaction models for water in relation to protein hydration. Em: **Intermolecular forces.** [s.l.] Springer, 1981. p. 331–342.
- BERMAN, H. M. et al. The protein data bank. **Nucleic acids research**, v. 28, n. 1, p. 235–242, 2000.

BISSANTZ, C.; KUHN, B.; STAHL, M. A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 14, p. 5061–5084, 22 jul. 2010.

BLANN, A. D. **The Assessment, Mechanisms and Relevance of Damage to the Endothelium in Vascular Disease** - ProQuest. Disponível em: <<https://www.proquest.com/docview/2183369073/abstract/DECCA57FA88444E1PQ/1?accountid=26642>>. Acesso em: 4 jul. 2021.

BONNEY, K. M. Chagas disease in the 21st Century: a public health success or an emerging threat? **Parasite**, v. 21, p. 11, 2014.

BORCHHARDT, D. M. et al. Biochemical evaluation of a series of synthetic chalcone and hydrazide derivatives as novel inhibitors of cruzain from *Trypanosoma cruzi*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 1, p. 142–150, 2010.

BORUAH, J. J. et al. Green synthesis of a vanadium (V) Schiff base complex by grinding method: study on its catalytic and anti-bacterial activity. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 74, n. 12, p. 2055–2068, 2021.

BOYER, S. et al. Reaction Site Mapping of Xenobiotic Biotransformations. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 47, n. 2, p. 583–590, 1 mar. 2007.

BRANQUINHA, M. H. et al. Cruzipain: An Update on its Potential as Chemotherapy Target against the Human Pathogen *Trypanosoma cruzi*. **Current Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 18, p. 2225–2235, 1 jun. 2015.

BRASIL, D. DE C. E T. S. DE C. T. E I. E. M. DA. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Rev Saude Publica**, v. 44, n. 1, p. 200–202, 2010.

BREDAS, J. L. et al. Chain-length dependence of electronic and electrochemical properties of conjugated systems: polyacetylene, polyphenylene, polythiophene, and polypyrrole. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 22, p. 6555–6559, 1983.

BROOKS, B. R. et al. CHARMM: the biomolecular simulation program. **Journal of computational chemistry**, v. 30, n. 10, p. 1545–1614, 2009.

BROWN, T. L.; LEMAY JR, H. E.; BURSTEN, B. E. **Química: a ciência central. Trad. RM Matos**. [s.l.] São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2005.

BRUICE, P. Y. **Fundamentos da química orgânica. 2ª Edição**. [s.l.] São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2014.

CASE, D. A. et al. **Amber 10**. [s.l.] University of California, 2008.

ChEMBL Database. Disponível em: <<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>>. Acesso em: 27 jun. 2022.

ChemSketch Freeware. Disponível em: <<https://www.acdlabs.com/resources/free-chemistry-software-apps/chemsketch-freeware/>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

ChemSpider | **What is ChemSpider?** Disponível em: <<http://www.chemspider.com/AboutUs.aspx>>. Acesso em: 27 jun. 2022.

CLARK, D. E. Rapid calculation of polar molecular surface area and its application to the prediction of transport phenomena. 1. Prediction of intestinal absorption. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 8, p. 807–814, 1999.

CLAYTON, J. Chagas disease 101. **Nature**, v. 465, n. 7301, p. S4–S5, jun. 2010.

COSTES, J. P. et al. Synthesis, crystal structures, and nonlinear optical (NLO) properties of new Schiff-base nickel (II) complexes. Toward a new type of molecular switch? **Inorganic chemistry**, v. 44, n. 6, p. 1973–1982, 2005.

COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chronic phase of Chagas disease: why should it be treated? A comprehensive review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 6, p. 641–645, set. 2011.

COURA, J. R.; CASTRO, S. L. DE. A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, p. 3–24, jan. 2002.

COZZI, P. G. Metal–Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. **Chemical Society Reviews**, v. 33, n. 7, p. 410–421, 8 set. 2004.

CRUZ JÚNIOR, J. W. DA. Modelos miméticos de catecol dioxigenase e catecol oxidase: correlação entre estrutura e atividade catalítica de complexos mononucleares de ferro (III) e binucleares de cobre (II) contendo bases de Schiff. 2014.

CSIZMADIA, P. **MarvinSketch and MarvinView: Molecule Applets for the World Wide Web**. Proceedings of The 3rd International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry. **Anais...** Em: THE 3RD INTERNATIONAL ELECTRONIC CONFERENCE ON SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY. Sciforum.net: MDPI, 1 nov. 1999. Disponível em: <<http://sciforum.net/conference/ecsoc-3/paper/1775>>. Acesso em: 30 jun. 2022

CUNHA ALMEIDA, T. et al. Synthesis, in vitro and in vivo anti-Trypanosoma cruzi and toxicological activities of nitroaromatic Schiff bases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 108, p. 1703–1711, 1 dez. 2018.

DA SILVA, C. M. et al. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. **Journal of Advanced Research**, v. 2, n. 1, p. 1–8, jan. 2011.

DABOUN, H. A.; ABDU, S. E.; KHADER, M. M. Reactions with Activated Nitriles: Some new Approaches to the Synthesis of Pyridine Derivatives. **Archiv der Pharmazie**, v. 316, n. 6, p. 564–569, 1983.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 42717, 3 mar. 2017.

DANIELSON, P. ÁB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. **Current drug metabolism**, v. 3, n. 6, p. 561–597, 2002.

DE OLIVEIRA, A. S. et al. Novel trypanocidal thiophen-chalcone cruzain inhibitors: structure- and ligand-based studies. **Future Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 11, p. 795–808, jun. 2022.

DE SOUSA CORREIA, E.; DE MELO DANTAS, J.; DE ANDRADE, J. E. Considerações acerca dos conceitos de condutores, isolantes e semicondutores nos livros de Ensino Médio sob um olhar da teoria de bandas de energia. **Scientia Plena**, v. 13, n. 1, 2017.

DHUMWAD, S. D.; GUDASI, K. B.; GOUDAR, T. R. Synthesis and structural characterization of biologically active metal complexes of N¹-(N-morpholinoacetyl)-N⁴-phenyl thiosemicarbazide and 3,4-methylenedioxybenzaldehyde thiosemicarbazone with oxovanadium(IV) chromium(III), manganese(II), iron(III), cobalt(II), nickel(II), copper(II), cadmium(II), uranium(VI), thorium(IV) and silicon(IV). **IJC-A Vol.33A(04) [April 1994]**, abr. 1994.

DIAS, L. C. et al. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Química Nova**, v. 32, p. 2444–2457, 2009.

DZIEMBOWSKA, T.; AMBROZIAK, K.; MAJERZ, I. Analysis of the vibrational spectra of trans-N, N'-bis-salicylidene-1', 2'-cyclohexanediamine tautomers. **Journal of molecular structure**, v. 738, n. 1–3, p. 15–24, 2005.

EKINS, S. et al. A COMBINED APPROACH TO DRUG METABOLISM AND TOXICITY ASSESSMENT. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 34, n. 3, p. 495–503, 1 mar. 2006.

FELICIO, R. C. et al. Tetradentate Schiff Base Copper(II) Complexes. **Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry**, v. 29, n. 2, p. 171–192, 1 fev. 1999.

FERREIRA, A. M. et al. Reações adversas ao benzonidazol no tratamento da Doença de Chagas: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 27, p. 354–362, 2019.

FERREIRA, H. DE O. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benzonidazol. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 23, p. 209–211, 1990.

FERREIRA, L. G. et al. Molecular docking and structure-based drug design strategies. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 13384–13421, 2015.

FERREIRA, L. G.; ANDRICOPULO, A. D. Targeting cysteine proteases in trypanosomatid disease drug discovery. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 180, p. 49–61, 1 dez. 2017.

FERREIRA, L. L.; ANDRICOPULO, A. D. Drugs and vaccines in the 21st century for neglected diseases. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 2, p. 125–127, 2019.

FERREIRA, R. S. et al. Synthesis, Biological Evaluation, and Structure–Activity Relationships of Potent Noncovalent and Nonpeptidic Cruzain Inhibitors as Anti-

Trypanosoma cruzi Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 6, p. 2380–2392, 27 mar. 2014.

FREITAS, L. C. G.; OLIVEIRA, G. S. DE. **Aplicações de química teórica no estudo de materiais: métodos in silico para nanomateriais**. [s.l.] EdUFSCar, 2018.

FUENTEALBA, P.; REYES, O. Further evidence of the conjoint correction to the local kinetic and exchange energy density functionals. **Chemical physics letters**, v. 232, n. 1–2, p. 31–34, 1995.

FURNISS, B. S. **Vogel's textbook of practical organic chemistry**. [s.l.] Pearson Education India, 1989.

GHOSH, P. et al. A review on synthesis and versatile applications of some selected Schiff bases with their transition metal complexes. **Egyptian Journal of Chemistry**, v. 62, n. Special Issue (Part 2) Innovation in Chemistry, p. 523–547, 2019.

GOODFORD, P. J. Drug design by the method of receptor fit. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 5, p. 557–564, maio 1984.

GOODSELL, D. S.; MORRIS, G. M.; OLSON, A. J. Automated docking of flexible ligands: applications of AutoDock. **Journal of molecular recognition**, v. 9, n. 1, p. 1–5, 1996.

GUHA, A. et al. Zinc and cadmium complexes of a Schiff base ligand derived from diaminomaleonitrile and salicylaldehyde: Syntheses, characterization, photoluminescence properties and DFT study. 2011.

GUIMARÃES, J. R. S.; JANNUZZI, P. D. M. IDH, indicadores sintéticos e suas aplicações em políticas públicas: uma análise crítica. **Revista Brasileira de Estudos Urbanos e Regionais**, v. 7, n. 1, p. 73, 31 maio 2005.

GÜLERMAN, N. N.; ROLLAS, S. Antibacterial, Antifungal and Antimycobacterial Activities of Some Substituted Thiosemicarbazides and 2,5-Disubstituted-1,3,4-Thiadiazoles. p. 5, [s.d.].

GÜMÜŞ, M.; SERT, Y.; KOCA, İ. Synthesis, characterization and theoretical studies of novel sulfonamide-aldehydes derivatives having tautomeric forms. **Organic Communications**, v. 12, n. 4, p. 187, 2019.

GUNASEKARAN, S. et al. Experimental and theoretical investigations of spectroscopic properties of N-acetyl-5-methoxytryptamine. **Can. J. Anal. Sci. Spectrosc**, v. 53, n. 4, p. 149–162, 2008.

HANWELL, M. D. et al. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, v. 4, n. 1, p. 17, 13 ago. 2012.

HASSAN, B. et al. Virtual screening of molecular properties of chitosan and derivatives in search for druggable molecules. **International journal of biological macromolecules**, v. 74, p. 392–396, 2015.

HERRERA-MAYORGA, V. et al. Structure-Based Virtual Screening and In Vitro Evaluation of New Trypanosoma cruzi Cruzain Inhibitors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 7, p. 1742, jan. 2019.

HOARE, C. A.; WALLACE, F. G. Developmental Stages of Trypanosomatid Flagellates: a New Terminology. **Nature**, v. 212, n. 5068, p. 1385–1386, dez. 1966.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Physical review**, v. 136, n. 3B, p. B864, 1964.

HOLLENBERG, M. D. Receptor triggering and receptor regulation: structure-activity relationships from the receptor's point of view. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 5, p. 1275–1281, maio 1990.

HOTEZ, P. J. et al. Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria: a comprehensive pro-poor health policy and strategy for the developing world. **PLoS medicine**, v. 3, n. 5, p. e102, 2006.

HOTEZ, P. J. et al. Control of Neglected Tropical Diseases. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 10, p. 1018–1027, 6 set. 2007.

HOTEZ, P. J. et al. The Neglected Tropical Diseases of Latin America and the Caribbean: A Review of Disease Burden and Distribution and a Roadmap for Control and Elimination. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 9, p. e300, 24 set. 2008.

HOTEZ, P. J. et al. Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. **The Lancet**, v. 373, n. 9674, p. 1570–1575, maio 2009.

HOTEZ, P. J. et al. Integrating neglected tropical diseases into AIDS, tuberculosis, and malaria control. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 22, p. 2086–2089, 2011.

HUANG, L.; BRINEN, L. S.; ELLMAN, J. A. Crystal structures of reversible ketone-Based inhibitors of the cysteine protease cruzain. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 1, p. 21–29, jan. 2003.

HUANG, S.-Y.; ZOU, X. Advances and challenges in protein-ligand docking. **International journal of molecular sciences**, v. 11, n. 8, p. 3016–3034, 2010.

IBGE. **Síntese de Indicadores Sociais: em 2020, sem programas sociais, 32,1% da população do país estariam em situação de pobreza | Agência de Notícias**. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/32418-sintese-de-indicadores-sociais-em-2020-sem-programas-sociais-32-1-da-populacao-do-pais-estariam-em-situacao-de-pobreza>>. Acesso em: 29 jul. 2022.

JARRAHPOUR, A. et al. Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives. **Molecules**, v. 12, n. 8, p. 1720–1730, 2007.

JEAN, Y.; VOLATRON, F.; VOLATRON, F. **An introduction to molecular orbitals**. [s.l.] Taylor & Francis US, 1993.

JO, S. et al. CHARMM-GUI: a web-based graphical user interface for CHARMM. **Journal of computational chemistry**, v. 29, n. 11, p. 1859–1865, 2008.

JOHNSON III, R. D. NIST 101. Computational chemistry comparison and benchmark database. 1999.

JONES, G. et al. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking¹¹ Edited by F. E. Cohen. **Journal of Molecular Biology**, v. 267, n. 3, p. 727–748, 4 abr. 1997.

JONES, J. P.; KORZEKWA, K. R. [36] Predicting the rates and regioselectivity of reactions mediated by the P450 superfamily. Em: JOHNSON, E. F.; WATERMAN, M. R. (Eds.). **Methods in Enzymology**. Cytochrome P450, Part B. [s.l.] Academic Press, 1996. v. 272p. 326–335.

JONES, J. P.; MYSINGER, M.; KORZEKWA, K. R. Computational Models for Cytochrome P450: A Predictive Electronic Model for Aromatic Oxidation and Hydrogen Atom Abstraction. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 30, n. 1, p. 7–12, 1 jan. 2002.

JORGENSEN, W. L.; MAXWELL, D. S.; TIRADO-RIVES, J. Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, n. 45, p. 11225–11236, 1996.

JOSEYPHUS, R. S.; NAIR, M. S. Synthesis, characterization and biological studies of some Co (II), Ni (II) and Cu (II) complexes derived from indole-3-carboxaldehyde and glycylglycine as Schiff base ligand. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 3, n. 4, p. 195–204, 2010.

JUDICE, W. A. S. et al. Comparison of the specificity, stability and individual rate constants with respective activation parameters for the peptidase activity of cruzipain and its recombinant form, cruzain, from *Trypanosoma cruzi*: Role of C-terminal extension of cruzipain. **European Journal of Biochemistry**, v. 268, n. 24, p. 6578–6586, 15 dez. 2001.

KACZMAREK, M. T. et al. Lanthanides: Schiff base complexes, applications in cancer diagnosis, therapy, and antibacterial activity. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 370, p. 42–54, 2018.

KLEBE, G. Virtual ligand screening: strategies, perspectives and limitations. **Drug discovery today**, v. 11, n. 13–14, p. 580–594, 2006.

KLEYWEGT, G. J.; JONES, T. A. Phi/psi-chology: Ramachandran revisited. **Structure**, v. 4, n. 12, p. 1395–1400, 1996.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical review**, v. 140, n. 4A, p. A1133, 1965.

KROVAT, E. M.; STEINDL, T.; LANGER, T. Recent advances in docking and scoring. **Current computer-aided drug design**, v. 1, n. 1, p. 93–102, 2005.

LARROW, J. F. et al. A Practical Method for the Large-Scale Preparation of [N,N'-Bis(3,5-di-tertbutylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminato(2-)]manganese(III) chloride, a Highly Enantioselective Epoxidation Catalyst. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 7, p. 1939–1942, 1 abr. 1994.

LASKOWSKI, R. A. et al. PROCHECK: a program to check the stereochemical quality of protein structures. **Journal of applied crystallography**, v. 26, n. 2, p. 283–291, 1993.

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, 1988.

LI, X. et al. Prediction of human cytochrome P450 inhibition using a multitask deep autoencoder neural network. **Molecular Pharmaceutics**, v. 15, n. 10, p. 4336–4345, 2018.

LIEU, E. L. et al. Amino acids in cancer. **Experimental & molecular medicine**, v. 52, n. 1, p. 15–30, 2020.

LINDOSO, J. A. L.; LINDOSO, A. A. B. P. Neglected tropical diseases in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 51, p. 247–253, out. 2009.

LIU, R.; SUN, H.; SO, S.-S. Development of Quantitative Structure–Property Relationship Models for Early ADME Evaluation in Drug Discovery. 2. Blood-Brain Barrier Penetration. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 41, n. 6, p. 1623–1632, 1 nov. 2001.

LÓPEZ-VALLEJO, F. et al. Integrating virtual screening and combinatorial chemistry for accelerated drug discovery. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 14, n. 6, p. 475–487, 2011.

MARTÍNEZ, L.; BORIN, I. A.; SKAF, M. S. Fundamentos de simulação por dinâmica molecular. **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**, p. 413–452, 2007.

MAZZETI, A. L. et al. Synergic Effect of Allopurinol in Combination with Nitroheterocyclic Compounds against *Trypanosoma cruzi*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 6, jun. 2019.

MCGRATH, M. E. et al. The crystal structure of cruzain: a therapeutic target for Chagas' disease. **Journal of molecular biology**, v. 247, n. 2, p. 251–259, 1995.

MCINTIRE, F. C. Some Schiff Bases of Free Amino Acids¹. **Journal of the American Chemical Society**, v. 69, n. 6, p. 1377–1380, 1947.

MCMURRY, J. **Organic Chemistry 7th Edition Thomson Learning Inc.** [s.l.] USA, 2008.

MCQUARRIE, D. A.; SIMON, J. D. **Physical chemistry: a molecular approach.** [s.l.] University science books Sausalito, CA, 1997. v. 1

MEDEIROS, M. H. G. DE. **Oxidação quimiluminescente de bases de Schiff catalisada por peroxidase: aspectos mecanísticos e toxicológicos**. Doutorado em Bioquímica—São Paulo: Universidade de São Paulo, 1986.

MELLO, L. DOS S. Complexos monometálicos de zircônio (IV) e zinco (II) com bases de Schiff tridentadas tipo ONN derivadas da diaminomaleonitril: síntese, caracterização e estudos como catalisadores em reações de oxidação. 2017.

MELO, F. R. M. D. Mortalidade relacionada às doenças tropicais negligenciadas no Brasil, 2000-2011: magnitude, padrões espaço-temporais e fatores associados. 2015.

MIDÕES, A. C. et al. Synthesis, characterization, crystal structure and catalytic property of [Cu (SalaAHE) 2](SalaAHE= salicylaldehydeimine-1-hydroxyethane) complex for the oxidation of 3, 5-di-tert-butylcatechol. **Polyhedron**, v. 27, n. 1, p. 59–64, 2008.

MILLS, N. **ChemDraw Ultra 10.0 CambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140. www.cambridgesoft.com. Commercial Price: 1910fordownload, 2150 for CD-ROM; Academic Price: 710fordownload, 800 for CD-ROM.** [s.l.] ACS Publications, 2006.

Molinspiration Cheminformatics. Disponível em: <<https://www.molinspiration.com/>>. Acesso em: 4 jul. 2021.

MORGON, N. H.; CUSTODIO, R. Teoria do funcional de densidade. **Química Nova**, v. 18, n. 1, p. 44–55, 1995.

MORGON, N. H.; CUSTÓDIO, R. Funções de base: o ajuste variacional. **Revista Chemkeys**, n. 2, p. 1–11, 2001.

MOTT, B. T. et al. Identification and Optimization of Inhibitors of Trypanosomal Cysteine Proteases: Cruzain, Rhodesain, and TbCatB. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 1, p. 52–60, 14 jan. 2010.

MUSGROVE, P.; HOTEZ, P. J. Turning neglected tropical diseases into forgotten maladies. **Health Affairs**, v. 28, n. 6, p. 1691–1706, 2009.

NAMBA, A. M.; DA SILVA, V. B.; DA SILVA, C. Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. **Eclética Química**, v. 33, p. 13–24, 2008.

NEESE, F. The ORCA program system. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 2, n. 1, p. 73–78, 2012.

NÓBREGA, A. A. et al. Oral Transmission of Chagas Disease by Consumption of Açaí Palm Fruit, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p. 653–655, abr. 2009.

OLIVEIRA, A. S. DE et al. Diaminomaleonitrile derivatives as new potential antichagasic compounds: a study of structure–activity relationships. **Future Medicinal Chemistry**, 28 out. 2021.

OSARUMWENSE, O.-I. I. T. et al. The Prevalence of Dengue Virus and Malaria Co-Infection among HIV-Infected Patients within South Eastern Nigeria. **Advances in Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 106–117, 2022.

PAUL, M. K. et al. Emissive bis-salicylaldiminato Schiff base ligands and their zinc (II) complexes: Synthesis, photophysical properties, mesomorphism and DFT studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1081, p. 316–328, 2015.

PAULAI, F. R.; SERRANO, S. H. P.; TAVARES, L. C. Aspectos mecanísticos da bioatividade e toxicidade de nitrocompostos. **Química Nova**, v. 32, p. 1013–1020, 2009.

PHAM, K.; HOTEZ, P. J. Vietnam: Neglected tropical diseases in an emerging and accelerating economy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 16, n. 2, p. e0010140, 2022.

PIMENTEL, G. C. The bonding of trihalide and bifluoride ions by the molecular orbital method. **The Journal of Chemical Physics**, v. 19, n. 4, p. 446–448, 1951.

PONTES, V. M. O. DE et al. Reações adversas em pacientes com doença de Chagas tratados com benzonidazol, no Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, p. 182–187, 2010.

QURAIISHI, M. A.; JAMAL, D. Fatty acid triazoles: Novel corrosion inhibitors for oil well steel (N-80) and mild steel. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 77, n. 10, p. 1107–1111, 2000.

RAMACHANDRAN, G. T; SASISEKHARAN, V. Conformation of polypeptides and proteins. **Advances in protein chemistry**, v. 23, p. 283–437, 1968.

RASSI, A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **The Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388–1402, 17 abr. 2010.

RAZAKANTOANINA, V.; PHUNG, N. K. P.; JAUREGUIBERRY, G. Antimalarial activity of new gossypol derivatives. **Parasitology Research**, v. 86, n. 8, p. 665–668, 21 jul. 2000.

READ, R. C. A new system for the designation of chemical compounds. 1. Theoretical preliminaries and the coding of acyclic compounds. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 23, n. 3, p. 135–149, 1 ago. 1983.

REDDY, K. H.; REDDY, P. S.; BABU, P. R. Nuclease activity of 2-substituted heteroaromatic thiosemicarbazone and semicarbazone copper(II) complexes. p. 7, [s.d.].

REMAUD, G. et al. Authentication of bitter almond oil and cinnamon oil: application of the SNIF-NMR method to benzaldehyde. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 45, n. 10, p. 4042–4048, 1997.

RETANA MOREIRA, L.; RODRÍGUEZ SERRANO, F.; OSUNA, A. Extracellular vesicles of *Trypanosoma cruzi* tissue-culture cell-derived trypomastigotes: Induction of physiological changes in non-parasitized culture cells. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 2, p. e0007163, 21 fev. 2019.

RIVERA, A.; RÍOS-MOTTA, J.; LEÓN, F. Revisiting the reaction between diaminomaleonitrile and aromatic aldehydes: a green chemistry approach. **Molecules**, v. 11, n. 11, p. 858–866, 2006.

ROMERA, S. Complexos de cobre (II) e oxovanádio (IV) com bases de Schiff Quirais: preparação, caracterização e alguns ensaios catalíticos. 2007.

SAHU, K. L. et al. Complexes of cobalt (II), nickel (II), copper (II), cadmium (II), and mercury (II) with tetradentate Schiff base ligands. **Transition Metal Chemistry**, v. 15, n. 4, p. 270–272, 1990.

SAJID, M. et al. Cruzain. Em: ROBINSON, M. W.; DALTON, J. P. (Eds.). **Cysteine Proteases of Pathogenic Organisms**. Advances in Experimental Medicine and Biology. Boston, MA: Springer US, 2011. p. 100–115.

SAJID, M.; MCKERROW, J. H. Cysteine proteases of parasitic organisms☆. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 120, n. 1, p. 1–21, mar. 2002.

SALAAM-BLYTHER, T. **Neglected tropical diseases: background, responses, and issues for congress**. Congressional Research Service, Library of Congress, 2011.

SALES JUNIOR, P. A. et al. Experimental and Clinical Treatment of Chagas Disease: A Review. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 97, n. 5, p. 1289–1303, 8 nov. 2017.

SCHWIETERT, C. W.; MCCUE, J. P. Coordination compounds in medicinal chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 184, n. 1, p. 67–89, 1 abr. 1999.

SELWIN JOSEYPHUS, R.; SIVASANKARAN NAIR, M. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of transition metal complexes with the Schiff base derived from imidazole-2-carboxaldehyde and glycylglycine. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 62, n. 2, p. 319–327, 20 jan. 2009.

SIGNORINI, O. et al. Synthesis and characterization of aquo [N, N'-ethylenebis (3-ethoxysalicylideneaminato)] dioxouranium (VI). **Polyhedron**, v. 15, n. 2, p. 245–255, 1996.

SILVA, C. et al. Administração oral de peptídios e proteínas: I. Estratégias gerais para aumento da biodisponibilidade oral. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, p. 125–140, jun. 2002.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, p. 490–490, 2007.

SINGH, B. K.; RAJOUR, H. K.; PRAKASH, A. Synthesis, characterization and biological activity of transition metal complexes with Schiff bases derived from 2-nitrobenzaldehyde with glycine and methionine. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 94, p. 143–151, ago. 2012.

STEINDEL, M. et al. Characterization of Trypanosoma cruzi isolated from humans, vectors, and animal reservoirs following an outbreak of acute human Chagas disease in Santa Catarina State, Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 60, n. 1, p. 25–32, 1 jan. 2008.

SUN, Y. et al. Pt (II) and Au (III) complexes containing Schiff-base ligands: A promising source for antitumor treatment. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 211, p. 113098, 2021.

TAVARES, A. B. M. L. DE A. Simulação quântica computacional de fármacos imunooncológicos. 2022.

TELLO, A. C. M. **Geração de conjuntos de funções de base Gaussianos para metais de transição do Sc-Zn a partir do método da coordenada geradora polinomial.** [s.l.] Universidade de São Paulo, 2016.

THOMPSON, K. et al. Vanadium Compounds as Insulin Mimics. **Metal ions in biological systems**, v. 31, p. 575–94, 1 fev. 1999.

THOMPSON, K. H.; ORVIG, C. Coordination chemistry of vanadium in metallopharmaceutical candidate compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 219–221, p. 1033–1053, 1 out. 2001.

TOZZO, E. et al. Synthesis, spectral studies and X-ray crystal structure of N, N'-(±)-trans-1, 2-cyclohexylenebis (3-ethoxysalicylideneamine) H₂ (t-3-EtOsalcxh₂). **Journal of Molecular Structure**, v. 876, n. 1–3, p. 110–120, 2008.

TRZESNIAK, D. R. F. **Modelagem quântica de inibidores enzimáticos.** [s.l.] Universidade de São Paulo, 2002.

UENO, K.; MARTELL, A. E. Infrared Study of Metal Chelates of Bisacetylacetonediimino and Related Compounds. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 59, n. 10, p. 998–1004, 1955.

UNITED STATES DEPARTMENT OF LABOR. **1910.1200 App A - Health Hazard Criteria (Mandatory) | Occupational Safety and Health Administration.** Disponível em: <<https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.1200AppA>>. Acesso em: 8 nov. 2021.

VARELA JUNIOR, J. DE J. G. **Teoria do funcional da densidade aplicada ao estudo da interação entre oxigênio molecular e nanoclusters de platina dopados com Al, Cr e V.** [s.l.] Universidade de São Paulo, 2011.

VELHO, R. G. Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico. 2006.

VENTURINI, A.; GONZÁLEZ, J. A CASPT2 and CASSCF Approach to the Cycloaddition of Ketene and Imine: A New Mechanistic Scheme of the Staudinger Reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 25, p. 9089–9092, 1 dez. 2002.

VERDONK, M. L. et al. Modeling Water Molecules in Protein–Ligand Docking Using GOLD. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 20, p. 6504–6515, 1 out. 2005.

VERLI, H. **Bioinformática: da biologia à flexibilidade molecular.** 2014.

VERMA, A. Lead finding from *Phyllanthus debelis* with hepatoprotective potentials. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 3, Supplement, p. S1735–S1737, 1 jan. 2012.

VISHVAKARMA, V. K. et al. Hunting the main protease of SARS-CoV-2 by plitidepsin: Molecular docking and temperature-dependent molecular dynamics simulations. **Amino acids**, v. 54, n. 2, p. 205–213, 2022.

VOGEL, T. **LibGuides: SciFinder-n: What Is SciFinder?** Disponível em: <<https://ucsd.libguides.com/scifinder/about>>. Acesso em: 27 jun. 2022.

WANG, M. et al. Antitumour activity of transition metal complexes with the thiosemicarbazone derived from 3-acetylbulliferone. p. 4, 2001.

WANG, Y.-Y. et al. Pyrazolo [3, 4-d] pyrimidine derivatives containing a Schiff base moiety as potential antiviral agents. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 28, n. 17, p. 2979–2984, 2018.

WEI, L. et al. Antifungal activity of double Schiff bases of chitosan derivatives bearing active halogeno-benzenes. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 179, p. 292–298, 2021.

WEIGEND, F.; AHLRICHS, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 7, n. 18, p. 3297–3305, 2005a.

WEIGEND, F.; AHLRICHS, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 7, n. 18, p. 3297–3305, 30 ago. 2005b.

WEININGER, D. SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 28, n. 1, p. 31–36, 1 fev. 1988.

WHO, W. H. **Neglected tropical diseases, hidden successes, emerging opportunities**. [s.l.] World Health Organization, 2009.

WHO, W. H. **Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: first WHO report on neglected tropical diseases**. [s.l.] World Health Organization, 2010.

WHO, W. H. **Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: second WHO report on neglected diseases**. [s.l.] World Health Organization, 2013.

WHO, W. H. **Neglected tropical diseases**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_2>. Acesso em: 4 jul. 2021.

WHO, W. H.; UNICEF. **Global report for research on infectious diseases of poverty 2012**. 2012.

WU, Z. et al. ADMET evaluation in drug discovery. 19. Reliable prediction of human cytochrome P450 inhibition using artificial intelligence approaches. **Journal of chemical information and modeling**, v. 59, n. 11, p. 4587–4601, 2019.

YU, H.; ADEDOYIN, A. ADME–Tox in drug discovery: integration of experimental and computational technologies. **Drug Discovery Today**, v. 8, n. 18, p. 852–861, 15 set. 2003.

ZAMIAN, J. R.; DOCKAL, E. R. Tetradentate Schiff base oxovanadium(IV) complexes. **Transition Metal Chemistry**, v. 21, n. 4, p. 370–376, ago. 1996.

ZHURKO, G. A.; ZHURKO, D. A. Chemcraft-graphical program for visualization of quantum chemistry computations. **Ivanovo, Russia**, 2005.

ZISHEN, W.; ZHIPING, L.; ZHENHUAN, Y. Synthesis, characterization and antifungal activity of glycyglycine Schiff base complexes of 3d transition metal ions. **Transition Metal Chemistry**, v. 18, n. 3, jun. 1993.

ZOUBI, W. A. Biological Activities of Schiff Bases and Their Complexes: A Review of Recent Works. **International Journal of Organic Chemistry**, v. 03, n. 03, p. 73–95, 2013.

7 APÊNDICE A – TABULAÇÃO DOS RESULTADOS DAS ANÁLISES *IN SILICO* (SÉRIE DAMN E AMINOÁCIDOS)

IDent	SMILES	Physicochemical Properties										Lipophilicity			
		Formula	MW (g/mol)	Num. heavy	Num. arom.	Fraction Csp3	Num. rota	Num. H-b	Num. H-bc	Molar Refract	TPSA (Å²)	Log Po/w (iLC)	Log Po/w (XL)	Log Po/w (W)	Log Po/w (M)
	LIGANTE COCRISTALIZADO DA 3KKU C1=CC=C2C(C1)NC(=N)2	C17H16BrN3O2	374.23	23	15	0.18	7	3	2	92.2	67.01	1.76	3.49	3.06	2.21
	Dipeptidyl Vynil Sulfone O=C(N[C@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@	C32H38N4O4S	574.73	41	18	0.31	14	5	2	168.43	107.2	4.36	4.14	3.98	3.07
	Benznidazol C1=CC=C(C=C1)CNC(=O)CN2C=CN=C2[N+](=O)[O-	C12H12N4O3	260.25	19	11	0.17	6	4	1	69.41	92.74	1.15	0.91	0.37	1.18
	Nifurtimox CC1CS(=O)(=O)CCN1N=CC2=CC=C(O2)[N+](=O)[O-	C10H13N3O5S	287.29	19	5	0.5	3	6	0	73.88	117.08	1.3	1.26	1.34	-0.1
1	N#CC(N)=C(N=C\c1ccccc1)C#N	C11H8N4	196.21	15	6	0.00	2	3	1	56.05	85.96	1.47	0.98	1.32	-0.21
2	CN(C)c1ccc/C=N\C(\C#N)=C(N)C#N)cc1	C13H13N5	239.28	18	6	0.15	3	3	1	70.26	89.20	1.88	1.10	1.39	-0.22
3	Clc1cc(Cl)ccc1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N	C11H6Cl2N4	265.10	17	6	0.00	2	3	1	66.07	85.96	1.79	2.24	2.63	0.87
4	Clc1ccc(Cl)c1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N	C11H6Cl2N4	265.1	17	6	0	2	3	1	66.07	85.96	1.8	2.24	2.63	0.87
5	Clc1ccccc1/C=N/C(C#N)=C(N)C#N	C11H7ClN4	230.65	16	6	0	2	3	1	61.06	85.96	1.88	1.61	1.98	0.33
6	COc1ccccc1/C=NC(\C#N)=C(N)C#N	C12H10N4O	226.23	17	6	0.08	3	4	1	62.54	95.19	1.84	0.95	1.33	-0.49
7	O=[N+](=[O-])c1ccccc1/C=NC(\C#N)=C(N)C#N	C11H7N5O2	241.21	18	6	0	3	5	1	64.87	131.78	1.15	0.81	1.23	-0.37
8	COc1c(ccc1OC)/C=NC(\C#N)=C(N)C#N)OC	C14H14N4O3	286.29	21	6	0.21	5	6	1	75.53	113.65	2.27	0.89	1.35	-1.04
9	Oc1ccc/C=NC(\C#N)=C(N)C#N)cc1O	C11H8N4O2	228.21	17	6	0	2	5	3	60.1	126.42	0.92	0.27	0.73	-1.32
10	COc1cc(ccc1OC)/C=NC(\C#N)=C(N)C#N	C13H12N4O2	256.26	19	6	0.15	4	5	1	69.04	104.42	1.95	0.82	1.34	-0.77
11	Oc1ccc/C=N/C(C#N)=C(N)C#N)cc1	C11H8N4O	212.21	16	6	0	2	4	2	58.08	106.19	1.24	0.62	1.03	-0.78
12	O=[N+](=[O-])c1cc(ccc1O)/C=NC(\C#N)=C(N)C#N	C11H7N5O3	257.2	19	6	0	3	6	2	66.9	152.01	1.14	1.08	0.94	-0.89
13	Clc1cc(C=N/C(C#N)=C(N)C#N)ccc1	C11H7ClN4	230.65	16	6	0	2	3	1	61.06	85.96	1.71	1.61	1.98	0.33
14b (r	COc1cc/C=NC(\C#N)=C(N)C#N)ccc1	C12H10N4O	226.23	17	6	0.08	3	4	1	62.54	95.19	1.76	0.95	1.33	-0.49
14c (r	COc1ccccc1C=NC(C#N)=C(N)C#N	C12H10N4O	226.23	17	6	0.08	3	4	1	62.54	95.19	1.82	0.95	1.33	-0.49
15	Oc1ccccc(O)c1C(/C)=N/C(C#N)=C(N)C#N	C12H10N4O2	242.23	18	6	0.08	2	5	3	64.91	126.42	0.97	0.49	1.12	-1.04
16	Oc1cc(O)ccc1C(/C)=N/C(C#N)=C(N)C#N	C12H10N4O2	242.23	18	6	0.08	2	5	3	64.91	126.42	1.3	0.49	1.12	-1.04
17	Oc1cc(ccc1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N)c1ccccc1)OC	C18H14N4O2	318.33	24	12	0.06	4	5	2	89.05	115.42	2.29	2.83	2.46	0.25
18	Oc1ccccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)c1ccccc1	C17H12N4O	288.3	22	12	0	3	4	2	82.56	106.19	1.87	2.5	2.45	0.56
19	N#CC(N)=C(C#N)\N=C\c1c2ccccc2ccc1O	C15H10N4O	262.27	20	10	0	2	4	2	75.58	106.19	1.8	2.72	2.18	0.11
20	Oc1ccccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)/CCc1ccccc1	C19H16N4O	316.36	24	12	0.11	5	4	2	92.18	106.19	1.94	2.74	3.03	1.03
21	Oc1ccc(\C=NC(\C#N)=C(N)C#N)c2ccccc2)c(O)c1O	C17H12N4O3	320.3	24	12	0	3	6	4	86.61	146.65	1.68	1.79	1.86	-0.51
25	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1)OC	C19H19NO6	357.36	26	12	0.21	8	7	3	95.67	116.42	1.56	2.64	2.56	1.39
26	OC(=O)CCC(C(=O)O)/N=C/c1ccccc1O)c1ccccc1	C18H17NO5	327.33	24	12	0.17	7	6	3	89.18	107.19	1.56	2.67	2.55	1.68
27	O=C(O)C(CCC(=O)O)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	C16H15NO5	301.29	22	10	0.19	6	6	3	82.2	107.19	1.64	2.04	2.28	1.24
28	Oc1ccccc1C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)/CCc1ccccc1	C20H21NO5	355.38	26	12	0.25	9	6	3	98.8	107.19	1.58	2.9	3.13	2.14
29	Oc1ccc(/C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	C18H17NO7	359.33	26	12	0.17	7	8	5	93.23	147.65	0.54	1.96	1.96	0.63
30	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1)OC	C18H17NO6	343.33	25	12	0.17	7	7	3	90.87	116.42	1.72	2.65	2.17	1.15
31	Oc1ccccc1C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1	C18H17NO6	313.33	23	12	0.12	6	6	3	84.37	107.19	1.36	2.32	2.16	1.45
32	O=C(O)C(CCC(=O)O)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	C15H13NO5	287.27	21	10	0.13	5	6	3	77.39	107.19	1.76	2.53	1.89	0.99
33	Oc1ccccc1C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)/CCc1ccccc1	C19H19NO5	341.36	25	12	0.21	8	6	3	93.99	107.19	1.45	2.55	2.74	1.92
34	Oc1ccc(/C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	C17H15NO7	345.3	25	12	0.12	6	8	5	88.42	147.65	1.19	1.61	1.57	0.4
35	Oc1cc(ccc1C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1)OC	C18H18N2O5	342.35	25	12	0.17	8	6	3	92.1	108.22	1.96	2.46	1.44	0.75
36	Oc1ccccc1C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1	C17H16N2O4	312.32	23	12	0.12	7	5	3	85.6	98.99	1.57	2.13	1.43	1.04
37	O=C(O)CNC(=O)C#N=C\c1c2ccccc2ccc1O	C15H14N2O4	286.28	21	10	0.13	6	5	3	78.62	98.99	1.26	2.34	1.17	0.59
38	Oc1ccccc1C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)/CCc1ccccc1	C19H20N2O4	340.37	25	12	0.21	9	5	3	95.22	98.99	2.12	2.36	2.01	1.51
39	Oc1ccc(\C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	C17H16N2O6	344.32	25	12	0.12	7	7	5	89.65	139.45	1.35	1.42	0.84	-0.01
40	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CCCSC(=O)O)C1ccccc1)OC	C19H21NO4S	359.44	25	12	0.26	8	5	2	101.49	104.42	2.97	4.15	3.44	2.26
41	Oc1ccccc1C(=N/C(CCCSC(=O)O)C1ccccc1	C18H19NO3S	329.41	23	12	0.22	7	4	2	95	95.19	2.39	3.82	3.44	2.59
42	O=C(O)C(CSC)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	C16H17NO3S	303.38	21	10	0.25	6	4	2	88.02	95.19	2.45	4.04	3.17	2.15
43	Oc1ccccc1C(=N/C(CCCSC(=O)O)/CCc1ccccc1	C20H23NO3S	357.47	25	12	0.3	9	4	2	104.61	95.19	2.81	4.06	4.02	3.05
44	Oc1ccc(/C(=N/C(CCCSC(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	C18H19NO5S	361.41	25	12	0.22	7	6	4	99.05	135.65	1.42	3.11	2.85	1.48

*Cabeçalho laranja: dados do SwissADME; Azul: Molinspiration; Vermelho: Docking Molecular; Amarelo: ProToxII

** Para Molinspiration, células em amarelo = atenção; moderadamente ativo. Células em Verde = altamente ativo. No docking, os mais ativos são apresentados em verde.

*** Referência de bioatividade: Verma, A.; Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2012, 2, S1735

**** Principais indicadores de recusa de bioatividade: 2 grupos nitrílicos e falta de carbonos sp3. No Chagas, crusaina é uma protease, certo? Obs.: poderia ser tentado adicionar um grupo vinilsulfônico na base de Schiff.

***** Padrão inibidor: Dipeptidyl Vynil Sulfone - BRAK, Katrien et al. Identification of a new class of nonpeptidic inhibitors of cruzain. Journal of the American Chemical Society, v. 130, n. 20, p. 6404-6410, 2008. Estava na fase 1, em 2008 (pré-clínica).

: apenas in silico

Bases de Schiff de aminoácidos relatadas na literatura como síntese e utilizada em complexos, os quais são caracterizados e utilizados para aplicação diretos, sem aprofundar aplicações e caracterizações nas bases de Schiff em si

IDent	SMILES	Log Po/w (SIL)	Consensus L	Log S (ESOL)	Solubility	Class	Log S (Ali)	Solubility2	Class 2	Log S (
								Water Solubility		
	LIGANTE COCRISTALIZADO DA 3KKU C1=CC=C2C(=C1)NC(=N2)O	3.93	2.89	-4.38	1.56e-02 mg/ml ; 4.17e-05 mol/l	Moderately soluble	-4.58	9.84e-03 mg/ml ; 2.63e-05 mol/l	Moderately soluble	-7.18
	Dipeptidyl Vynil Sulfone O=C(N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N)C@	3.77	3.86	-5.41	2.22e-03 mg/ml ; 3.87e-06 mol/l	Moderately soluble	-6.1	4.58e-04 mg/ml ; 7.97e-07 mol/l	Poorly soluble	-8.66
	Benznidazol C1=CC=C(C=C1)CNC(=O)CN2C=CN=C2[N+](=O)[O-]	-0.91	0.49	-2.06	2.27e+00 mg/ml ; 8.72e-03 mol/l	Soluble	-2.44	9.38e-01 mg/ml ; 3.61e-03 mol/l	Soluble	-3.12
	Nifurtimox CC1CS(=O)(=O)CCN1N=CC2=CC=C(O2)[N+](=O)[O-]	-1.12	0.54	-2.41	1.11e+00 mg/ml ; 3.87e-03 mol/l	Soluble	-3.32	1.38e-01 mg/ml ; 4.82e-04 mol/l	Soluble	-1.61
1	N#CC(/N)=C(/N=C\c1ccccc1)C#N	1.40	0.99	-1.84	2.85e+00 mg/ml ; 1.45e-02 mol/l	Very soluble	-2.37	8.31e-01 mg/ml ; 4.23e-03 mol/l	Soluble	-2.40
2	CN(C)c1ccc(/C=N\C(\C#N)=C(/N)C#N)cc1	1.10	1.05	-2.07	2.06e+00 mg/ml ; 8.61e-03 mol/l	Soluble	-2.57	6.50e-01 mg/ml ; 2.72e-03 mol/l	Soluble	-2.51
3	Clc1cc(Cl)ccc1\C=N/C(C#N)=C(\N)C#N	2.73	2.05	-3.02	2.51e-01 mg/ml ; 9.46e-04 mol/l	Soluble	-3.68	5.53e-02 mg/ml ; 2.09e-04 mol/l	Soluble	-3.63
4	Clc1cccc(Cl)c1\C=N/C(C#N)=C(\N)C#N	2.73	2.05	-3.02	2.51e-01 mg/ml ; 9.46e-04 mol/l	Soluble	-3.68	5.53e-02 mg/ml ; 2.09e-04 mol/l	Soluble	-3.63
5	Clc1cccc1/C=N/C(C#N)=C(\N)C#N	2.06	1.57	-2.43	8.57e-01 mg/ml ; 3.72e-03 mol/l	Soluble	-3.03	2.17e-01 mg/ml ; 9.40e-04 mol/l	Soluble	-3.02
6	COc1cccc1/C=NC(\C#N)=C(/N)C#N	1.47	1.02	-1.9	2.82e+00 mg/ml ; 1.25e-02 mol/l	Very soluble	-2.54	6.58e-01 mg/ml ; 2.91e-03 mol/l	Soluble	-2.53
7	O=[N+](=[O-])c1ccccc1/C=NC(\C#N)=C(/N)C#N	-0.68	0.43	-1.89	3.08e+00 mg/ml ; 1.28e-02 mol/l	Very soluble	-3.16	1.67e-01 mg/ml ; 6.93e-04 mol/l	Soluble	-1.78
8	COc1c(ccc1OC)/C=NC(\C#N)=C(/N)C#N)OC	1.67	1.03	-2.06	2.51e+00 mg/ml ; 8.77e-03 mol/l	Soluble	-2.86	3.94e-01 mg/ml ; 1.38e-03 mol/l	Soluble	-2.77
9	Oc1ccc(/C=NC(\C#N)=C(/N)C#N)cc1O	0.49	0.22	-1.55	6.37e+00 mg/ml ; 2.79e-02 mol/l	Very soluble	-2.49	7.45e-01 mg/ml ; 3.26e-03 mol/l	Soluble	-1.25
10	COc1ccc(ccc1OC)/C=NC(\C#N)=C(/N)C#N	1.56	0.98	-1.92	3.12e+00 mg/ml ; 1.22e-02 mol/l	Very soluble	-2.59	6.51e-01 mg/ml ; 2.54e-03 mol/l	Soluble	-2.65
11	Oc1ccc(/C=N/C(C#N)=C(\N)C#N)cc1	0.94	0.61	-1.69	4.31e+00 mg/ml ; 2.03e-02 mol/l	Very soluble	-2.42	7.98e-01 mg/ml ; 3.76e-03 mol/l	Soluble	-1.83
12	O=[N+](=[O-])c1cc(ccc1O)/C=NC(\C#N)=C(/N)C#N	-1.12	0.23	-2.15	1.82e+00 mg/ml ; 7.07e-03 mol/l	Soluble	-3.86	3.52e-02 mg/ml ; 1.37e-04 mol/l	Soluble	-1.2
13	Clc1cc(/C=N/C(C#N)=C(\N)C#N)ccc1	2.06	1.54	-2.43	8.57e-01 mg/ml ; 3.72e-03 mol/l	Soluble	-3.03	2.17e-01 mg/ml ; 9.40e-04 mol/l	Soluble	-3.02
14b (r	COc1ccc(/C=NC(\C#N)=C(/N)C#N)ccc1	1.47	1.01	-1.9	2.82e+00 mg/ml ; 1.25e-02 mol/l	Very soluble	-2.54	6.58e-01 mg/ml ; 2.91e-03 mol/l	Soluble	-2.53
14c (r	COc1cccc1C=NC(C#N)=C(N)C#N	1.47	1.02	-1.9	2.82e+00 mg/ml ; 1.25e-02 mol/l	Very soluble	-2.54	6.58e-01 mg/ml ; 2.91e-03 mol/l	Soluble	-2.53
15	Oc1cccc(O)c1C(/C)=N/C(C#N)=C(\N)C#N	0.72	0.45	-1.77	4.16e+00 mg/ml ; 1.72e-02 mol/l	Very soluble	-2.71	4.67e-01 mg/ml ; 1.93e-03 mol/l	Soluble	-1.64
16	Oc1cc(O)ccc1C(/C)=N/C(C#N)=C(\N)C#N	0.72	0.52	0.52	4.16e+00 mg/ml ; 1.72e-02 mol/l	Very soluble	-2.71	4.67e-01 mg/ml ; 1.93e-03 mol/l	Soluble	-1.64
17	Oc1ccc(ccc1\C=N/C(C#N)=C(\N)C#N)c1ccccc1)OC	2.46	2.06	-3.7	6.31e-02 mg/ml ; 1.98e-04 mol/l	Soluble	-4.91	3.90e-03 mg/ml ; 1.23e-05 mol/l	Moderately soluble	-4.44
18	Oc1ccccc1\C=N/C(C#N)=C(\N)C#N)c1ccccc1	2.39	1.95	-3.41	1.13e-01 mg/ml ; 3.91e-04 mol/l	Soluble	-4.38	1.21e-02 mg/ml ; 4.21e-05 mol/l	Moderately soluble	-4.33
19	N#CC(\N)=C(/C#N)\N=C\c1c2ccccc2ccc1O	2.08	1.78	-3.42	1.00e-01 mg/ml ; 3.82e-04 mol/l	Soluble	-4.6	6.53e-03 mg/ml ; 2.49e-05 mol/l	Moderately soluble	-3.5
20	Oc1ccccc1C(=N/C(C#N)=C(\N)C#N)/CCc1ccccc1	3.18	2.38	-3.57	8.56e-02 mg/ml ; 2.71e-04 mol/l	Soluble	-4.62	7.51e-03 mg/ml ; 2.37e-05 mol/l	Moderately soluble	-5.13
21	Oc1ccc(\C=NC(\C#N)=C(/N)C#N)c2ccccc2)c(O)c1O	1.45	1.25	-3.13	2.40e-01 mg/ml ; 7.49e-04 mol/l	Soluble	-4.49	1.04e-02 mg/ml ; 3.25e-05 mol/l	Moderately soluble	-3.17
25	Oc1ccc(ccc1/C=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1)OC	2.87	2.2	-3.53	1.05e-01 mg/ml ; 2.94e-04 mol/l	Soluble	-4.74	6.57e-03 mg/ml ; 1.84e-05 mol/l	Moderately soluble	-4.12
26	OC(=O)CCC(C(=O)O)/N=C(/c1ccccc1O)\c1ccccc1	2.79	2.25	-3.46	1.14e-01 mg/ml ; 3.47e-04 mol/l	Soluble	-4.57	8.75e-03 mg/ml ; 2.67e-05 mol/l	Moderately soluble	-4.01
27	O=C(O)C(CCC(=O)O)/N=C(/c1c2ccccc2ccc1O	2.49	1.94	-2.93	3.51e-01 mg/ml ; 1.17e-03 mol/l	Soluble	-3.92	3.63e-02 mg/ml ; 1.20e-04 mol/l	Soluble	-3.19
28	Oc1ccccc1C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)\CCc1ccccc1	3.59	2.67	-3.62	8.57e-02 mg/ml ; 2.41e-04 mol/l	Soluble	-4.81	5.49e-03 mg/ml ; 1.54e-05 mol/l	Moderately soluble	-4.8
29	Oc1ccc(/C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	1.86	1.39	-3.18	2.36e-01 mg/ml ; 6.57e-04 mol/l	Soluble	-4.69	7.41e-03 mg/ml ; 2.06e-05 mol/l	Moderately soluble	-2.84
30	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1)OC	2.47	2.03	-3.53	1.01e-01 mg/ml ; 2.94e-04 mol/l	Soluble	-4.75	6.16e-03 mg/ml ; 1.80e-05 mol/l	Moderately soluble	-3.73
31	Oc1ccccc1/C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1	2.47	2.39	-3.23	1.83e-01 mg/ml ; 5.83e-04 mol/l	Soluble	-4.21	1.93e-02 mg/ml ; 6.17e-05 mol/l	Moderately soluble	-3.62
32	O=C(O)C(CC(=O)O)/N=C(/c1c2ccccc2ccc1O	2.1	1.85	-3.24	1.66e-01 mg/ml ; 5.79e-04 mol/l	Soluble	-4.43	1.07e-02 mg/ml ; 3.74e-05 mol/l	Moderately soluble	-2.79
33	Oc1ccccc1C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)/CCc1ccccc1	3.19	2.37	-3.39	1.39e-01 mg/ml ; 4.07e-04 mol/l	Soluble	-4.45	1.22e-02 mg/ml ; 3.56e-05 mol/l	Moderately soluble	-4.41
34	Oc1ccc(/C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	1.47	1.25	-2.95	3.84e-01 mg/ml ; 1.11e-03 mol/l	Soluble	-4.32	1.64e-02 mg/ml ; 4.76e-05 mol/l	Moderately soluble	-2.45
35	Oc1ccc(ccc1\C=N)CC(=O)NCC(=O)O)c1ccccc1)OC	2.47	1.82	-3.34	1.57e-01 mg/ml ; 4.58e-04 mol/l	Soluble	-4.38	1.44e-02 mg/ml ; 4.20e-05 mol/l	Moderately soluble	-4.71
36	Oc1ccccc1\C=N)CC(=O)NCC(=O)O)c1ccccc1	2.39	1.71	-3.04	2.83e-01 mg/ml ; 9.07e-04 mol/l	Soluble	-3.84	4.51e-02 mg/ml ; 1.44e-04 mol/l	Soluble	-4.6
37	O=C(O)CNC(=O)C\N=C\c1c2ccccc2ccc1O	2.1	1.49	-3.05	2.58e-01 mg/ml ; 9.00e-04 mol/l	Soluble	-4.06	2.50e-02 mg/ml ; 8.75e-05 mol/l	Moderately soluble	-3.77
38	Oc1ccccc1C(=N)CC(=O)NCC(=O)O)/CCc1ccccc1	3.19	2.24	-3.2	2.16e-01 mg/ml ; 6.33e-04 mol/l	Soluble	-4.08	2.84e-02 mg/ml ; 8.34e-05 mol/l	Moderately soluble	-5.39
39	Oc1ccc(\C(=N)CC(=O)NCC(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	1.47	1.01	-2.76	5.95e-01 mg/ml ; 1.73e-03 mol/l	Soluble	-3.95	3.84e-02 mg/ml ; 1.11e-04 mol/l	Soluble	-3.43
40	Oc1ccc(ccc1/C(=N/C(CCS(C)C(=O)O)c1ccccc1)OC	4.02	3.37	-4.51	1.11e-02 mg/ml ; 3.09e-05 mol/l	Moderately soluble	-6.05	3.20e-04 mg/ml ; 8.90e-07 mol/l	Poorly soluble	-5.24
41	Oc1ccccc1C(=N/C(CCS(C)C(=O)O)c1ccccc1	3.94	3.24	-4.21	2.02e-02 mg/ml ; 6.12e-05 mol/l	Moderately soluble	-5.51	1.01e-03 mg/ml ; 3.06e-06 mol/l	Moderately soluble	-5.14
42	O=C(O)C(CCS(C)N=C(/c1c2ccccc2ccc1O	3.64	3.09	-4.22	1.82e-02 mg/ml ; 5.99e-05 mol/l	Moderately soluble	-5.74	5.49e-04 mg/ml ; 1.81e-06 mol/l	Moderately soluble	-4.31
43	Oc1ccccc1C(=N/C(CCS(C)C(=O)O)\CCc1ccccc1	4.74	3.74	-4.38	1.51e-02 mg/ml ; 4.21e-05 mol/l	Moderately soluble	-5.76	6.17e-04 mg/ml ; 1.72e-06 mol/l	Moderately soluble	-5.93
44	Oc1ccc(/C(=N/C(CCS(C)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	3.01	2.38	-3.93	4.21e-02 mg/ml ; 1.17e-04 mol/l	Soluble	-5.63	8.53e-04 mg/ml ; 2.36e-06 mol/l	Moderately soluble	-3.96

IDent	SMILES	Pharmacokinetics										
		Solubility3	Class	GI absorptio	BBB permea	P-gp substrat	CYP1A2 inhib	CYP2C19 inhi	CYP2C9 inhib	CYP2D6 inhib	CYP3A4 inhib	Log Kp (skin p
	LIGANTE COCRISTALIZADO DA 3KKU C1=CC=C2C(=C1)NC(=N2)C	2.48e-05 mg/ml ; 6.64e-08 mol/l	Poorly soluble	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	-6.10 cm/s
	Dipeptidyl Vynil Sulfone O=C(N[C@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@	1.26e-06 mg/ml ; 2.20e-09 mol/l	Poorly soluble	High	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	-6.87 cm/s
	Benznidazol C1=CC=C(C=C1)CNC(=O)CN2C=CN=C2[N+](=O)[O-	1.97e-01 mg/ml ; 7.57e-04 mol/l	Soluble	High	No	No	No	No	No	No	No	-7.24 cm/s
	Nifurtimox CC1CS(=O)(=O)CCN1N=CC2=CC=C(O2)[N+](=O)[O-	7.10e+00 mg/ml ; 2.47e-02 mol/l	Soluble	High	No	No	No	No	No	No	No	-7.16 cm/s
1	N#CC(N)=C(N=Cc1ccccc1)C#N	7.85e-01 mg/ml ; 4.00e-03 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	Yes	-6.80 cm/s
2	CN(C)c1ccc(C=N\C(C#N)=C(N)C#N)cc1	7.36e-01 mg/ml ; 3.08e-03 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	Yes	-6.98 cm/s
3	Clc1cc(Cl)ccc1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N	6.24e-02 mg/ml ; 2.36e-04 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	-6.33 cm/s
4	Clc1cccc(Cl)c1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N	6.24e-02 mg/ml ; 2.36e-04 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	-6.33 cm/s
5	Clc1ccccc1/C=N/C(C#N)=C(N)C#N	2.22e-01 mg/ml ; 9.62e-04 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	-6.56 cm/s
6	COc1ccccc1/C=NC(C#N)=C(N)C#N	6.69e-01 mg/ml ; 2.96e-03 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	Yes	-7.01 cm/s
7	O=[N+](O)c1ccccc1/C=NC(C#N)=C(N)C#N	3.99e+00 mg/ml ; 1.66e-02 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	No	-7.20 cm/s
8	COc1c(ccc1OC)/C=NC(C#N)=C(N)C#N)OC	4.83e-01 mg/ml ; 1.69e-03 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	Yes	-7.41 cm/s
9	Oc1ccc(C=NC(C#N)=C(N)C#N)cc1O	1.28e+01 mg/ml ; 5.60e-02 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	Yes	-7.50 cm/s
10	COc1cc(ccc1OC)/C=NC(C#N)=C(N)C#N	5.68e-01 mg/ml ; 2.22e-03 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	Yes	-7.28 cm/s
11	Oc1ccc(C=N/C(C#N)=C(N)C#N)cc1	3.17e+00 mg/ml ; 1.49e-02 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	Yes	-7.15 cm/s
12	O=[N+](O)c1ccc(ccc1O)/C=NC(C#N)=C(N)C#N	1.61e+01 mg/ml ; 6.25e-02 mol/l	Soluble	Low	No	No	Yes	No	No	No	No	-7.10 cm/s
13	Clc1cc(C=N/C(C#N)=C(N)C#N)ccc1	2.22e-01 mg/ml ; 9.62e-04 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	Yes	-6.56 cm/s
14b (r	COc1cc(C=NC(C#N)=C(N)C#N)ccc1	6.69e-01 mg/ml ; 2.96e-03 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	Yes	-7.10 cm/s
14c (r	COc1ccccc1C=NC(C#N)=C(N)C#N	6.69e-01 mg/ml ; 2.96e-03 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	Yes	-7.01 cm/s
15	Oc1ccccc(O)c1C(C)=N/C(C#N)=C(N)C#N	5.57e+00 mg/ml ; 2.30e-02 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	Yes	-7.43 cm/s
16	Oc1cc(O)ccc1C(C)=N/C(C#N)=C(N)C#N	5.57e+00 mg/ml ; 2.30e-02 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	Yes	-7.43 cm/s
17	Oc1cc(ccc1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N)c1ccccc1)OC	1.15e-02 mg/ml ; 3.60e-05 mol/l	erately soluble	High	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	-6.23 cm/s
18	Oc1ccccc1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N)c1ccccc1	1.35e-02 mg/ml ; 4.68e-05 mol/l	erately soluble	High	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	-6.28 cm/s
19	N#CC(N)=C(C#N)\N=Cc1c2ccccc2ccc1O	8.35e-02 mg/ml ; 3.18e-04 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	-5.97 cm/s
20	Oc1ccccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)/CCc1ccccc1	2.36e-03 mg/ml ; 7.46e-06 mol/l	erately soluble	High	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	-6.28 cm/s
21	Oc1ccc(\C=NC(C#N)=C(N)C#N)c2ccccc2)c(O)c1O	2.19e-01 mg/ml ; 6.84e-04 mol/l	Soluble	Low	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	-6.98 cm/s
25	Oc1cc(ccc1/C=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1)OC	2.70e-02 mg/ml ; 7.55e-05 mol/l	erately soluble	High	No	No	No	No	No	No	No	-6.61 cm/s
26	OC(=O)CCC(C(=O)O)/N=C(c1ccccc1O)c1ccccc1	3.18e-02 mg/ml ; 9.71e-05 mol/l	erately soluble	High	No	No	No	No	No	No	No	-6.40 cm/s
27	O=C(O)C(CCC(=O)O)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	1.96e-01 mg/ml ; 6.52e-04 mol/l	Soluble	High	No	No	No	No	No	No	No	-6.69 cm/s
28	Oc1ccccc1C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)\CCc1ccccc1	5.57e-03 mg/ml ; 1.57e-05 mol/l	erately soluble	High	No	No	No	No	No	No	No	-6.41 cm/s
29	Oc1ccc(C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	5.16e-01 mg/ml ; 1.44e-03 mol/l	Soluble	Low	No	No	No	No	No	No	No	-7.10 cm/s
30	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1)OC	6.45e-02 mg/ml ; 1.88e-04 mol/l	Soluble	High	No	No	No	No	No	No	No	-6.51 cm/s
31	Oc1ccccc1/C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1	7.59e-02 mg/ml ; 2.42e-04 mol/l	Soluble	High	No	No	No	No	No	No	No	-6.56 cm/s
32	O=C(O)C(CC(=O)O)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	4.69e-01 mg/ml ; 1.63e-03 mol/l	Soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	No	-6.26 cm/s
33	Oc1ccccc1C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)/CCc1ccccc1	1.33e-02 mg/ml ; 3.90e-05 mol/l	erately soluble	High	No	No	No	No	No	No	No	-6.57 cm/s
34	Oc1ccc(C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	1.23e+00 mg/ml ; 3.56e-03 mol/l	Soluble	Low	No	No	No	No	No	No	No	-7.26 cm/s
35	Oc1cc(ccc1\C=N\CC(=O)NCC(=O)O)c1ccccc1)OC	6.68e-03 mg/ml ; 1.95e-05 mol/l	erately soluble	High	No	No	No	No	No	No	No	-6.64 cm/s
36	Oc1ccccc1\C=N\CC(=O)NCC(=O)O)c1ccccc1	7.85e-03 mg/ml ; 2.51e-05 mol/l	erately soluble	High	No	No	No	No	No	No	No	-6.69 cm/s
37	O=C(O)CNC(=O)C\N=Cc1c2ccccc2ccc1O	4.86e-02 mg/ml ; 1.70e-04 mol/l	Soluble	High	No	No	No	No	No	No	No	-6.38 cm/s
38	Oc1ccccc1C(=N\CC(=O)NCC(=O)O)/CCc1ccccc1	1.38e-03 mg/ml ; 4.05e-06 mol/l	erately soluble	High	No	No	No	No	No	No	No	-6.70 cm/s
39	Oc1ccc(\C=N\CC(=O)NCC(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	1.28e-01 mg/ml ; 3.71e-04 mol/l	Soluble	High	No	No	No	No	No	No	No	-7.39 cm/s
40	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CCSC)C(=O)O)c1ccccc1)OC	2.05e-03 mg/ml ; 5.70e-06 mol/l	erately soluble	High	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-7.39 cm/s
41	Oc1ccccc1\C(=N/C(CCSC)C(=O)O)c1ccccc1	2.41e-03 mg/ml ; 7.31e-06 mol/l	erately soluble	High	No	No	Yes	No	No	No	Yes	-5.60 cm/s
42	O=C(O)C(CCSC)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	1.49e-02 mg/ml ; 4.91e-05 mol/l	erately soluble	High	No	No	Yes	No	Yes	No	No	-5.28 cm/s
43	Oc1ccccc1C(=N/C(CCSC)C(=O)O)\CCc1ccccc1	4.23e-04 mg/ml ; 1.18e-06 mol/l	erately soluble	High	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	-5.60 cm/s
44	Oc1ccc(C(=N/C(CCSC)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	3.92e-02 mg/ml ; 1.08e-04 mol/l	Soluble	High	No	No	No	No	No	No	Yes	-6.30 cm/s

IDent	SMILES	Druglikeness						Medicinal Chemistr		
		Lipinski	Ghose	Weber	Egan	Muegge	Bioavailability	PAINS	Brenk	
	LIGANTE COCRISTALIZADO DA 3KKU C1=CC=C2C(C1)NC(=N2)C	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	0 alert
	Dipeptidyl Vynil Sulfone O=C(N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@	Yes; 1 violation: MW>500	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	0.55	0 alert	0 alert
	Benznidazol C1=CC=C(C=C1)CNC(=O)CN2C=CN=C2[N+](=O)[O-	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: nitro_group, oxygen-nitrogen_single_bond
	Nifurtimox CC1CS(=O)(=O)CCN1N=CC=CC=C(O2)[N+](=O)[O-	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	3 alerts: imine_1, nitro_group, oxygen-nitrogen_single_bond
1	N#CC(/N)=C(/N=C\c1ccccc1)C#N	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	No; 1 violation: MW<200	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
2	CN(C)c1ccc(/C=N\C(\C#N)=C(/N)C#N)cc1	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
3	Clc1cc(Cl)ccc1\C=N/C(C#N)=C(/N)C#N	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
4	Clc1cccc(Cl)c1\C=N/C(C#N)=C(/N)C#N	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
5	Clc1cccc1/C=N/C(C#N)=C(/N)C#N	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
6	COc1ccccc1/C=NC(\C#N)=C(/N)C#N	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
7	O=[N+](=[O-])c1ccccc1/C=NC(\C#N)=C(/N)C#N	Yes; 0 violation	Yes	Yes	No; 1 violation: TPSA>131.6	Yes	Yes	0.55	0 alert	nitrile_group, imine_1, nitro_group, oxygen-nitrogen_single_bond
8	COc1c(ccc1OC)/C=NC(\C#N)=C(/N)C#N)OC	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
9	Oc1ccc(/C=NC(\C#N)=C(/N)C#N)cc1O	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	1 alert: catechol_A	3 alerts: catechol, conjugated_nitrile_group, imine_1
10	COc1cc(ccc1OC)/C=NC(\C#N)=C(/N)C#N	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
11	Oc1ccc(/C=N/C(C#N)=C(/N)C#N)cc1	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
12	O=[N+](=[O-])c1ccc(cc1O)/C=NC(\C#N)=C(/N)C#N	Yes; 0 violation	Yes	Yes	No; 1 violation: TPSA>131.6	Yes	No; 1 violation: TPSA>150	0.55	0 alert	nitrile_group, imine_1, nitro_group, oxygen-nitrogen_single_bond
13	Clc1cc(/C=N/C(C#N)=C(/N)C#N)ccc1	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
14b (r	COc1cc(/C=NC(\C#N)=C(/N)C#N)ccc1	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
14c (r	COc1ccccc1C=NC(C#N)=C(N)C#N	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
15	Oc1cccc(O)c1C(/C)=N/C(C#N)=C(/N)C#N	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
16	Oc1cc(O)ccc1C(/C)=N/C(C#N)=C(/N)C#N	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
17	Oc1cc(ccc1\C=C(N/C(C#N)=C(/N)C#N)c1ccccc1)OC	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
18	Oc1ccccc1\C=C(N/C(C#N)=C(/N)C#N)c1ccccc1	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
19	N#CC(\N)=C(/C#N)\N=C\c1c2ccccc2ccc1O	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
20	Oc1ccccc1C(=N/C(C#N)=C(/N)C#N)/CCc1ccccc1	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.55	0 alert	2 alerts: conjugated_nitrile_group, imine_1
21	Oc1ccc(\C(=NC(\C#N)=C(/N)C#N)c2ccccc2)c(O)c1O	Yes; 0 violation	Yes	Yes	No; 1 violation: TPSA>131.6	Yes	Yes	0.55	1 alert: catechol_A	3 alerts: catechol, conjugated_nitrile_group, imine_1
25	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1)OC	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
26	OC(=O)CCC(C(=O)O)/N=C(/c1ccccc1O)c1ccccc1	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
27	O=C(O)C(CCC(=O)O)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
28	Oc1ccccc1C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)\CCc1ccccc1	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
29	Oc1ccc(/C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	Yes; 0 violation	Yes	Yes	No; 1 violation: TPSA>131.6	Yes	Yes	0.56	1 alert: catechol_A	2 alerts: catechol, imine_1
30	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1)OC	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
31	Oc1ccccc1/C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
32	O=C(O)C(CC(=O)O)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
33	Oc1ccccc1C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)/CCc1ccccc1	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
34	Oc1ccc(/C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	Yes; 0 violation	Yes	Yes	No; 1 violation: TPSA>131.6	Yes	Yes	0.56	1 alert: catechol_A	2 alerts: catechol, imine_1
35	Oc1cc(ccc1\C=C(N\CC(=O)NCC(=O)O)c1ccccc1)OC	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
36	Oc1ccccc1\C=C(N\CC(=O)NCC(=O)O)c1ccccc1	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
37	O=C(O)CNC(=O)\C\N=C\c1c2ccccc2ccc1O	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
38	Oc1ccccc1C(=N\CC(=O)NCC(=O)O)/CCc1ccccc1	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
39	Oc1ccc(\C(=N\CC(=O)NCC(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	Yes; 0 violation	Yes	Yes	No; 1 violation: TPSA>131.6	Yes	Yes	0.56	1 alert: catechol_A	2 alerts: catechol, imine_1
40	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CCSC)C(=O)O)c1ccccc1)OC	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
41	Oc1ccccc1\C=C(N/C(CCSC)C(=O)O)c1ccccc1	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
42	O=C(O)C(CCSC)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
43	Oc1ccccc1C(=N/C(CCSC)C(=O)O)\CCc1ccccc1	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	0 alert	1 alert: imine_1
44	Oc1ccc(/C(=N/C(CCSC)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	Yes; 0 violation	Yes	Yes		Yes	Yes	0.56	1 alert: catechol_A	2 alerts: catechol, imine_1

IDent	SMILES	Molecular Properties											GPCR ligand	Ion channel r
		Leadlikeness	Synthetic	amLogP	TPSA (A^2)	natoms	MW (g/mol)	nON	nOHNH	nviolations	nrotb	volume (A^3)		
	LIGANTE COCRISTALIZADO DA 3KKU C1=CC=C2C(=C1)NC(=N2)C	No; 1 violation: MW>350	2.3	3.26	67.02	23	374.24	5	2	0	6	288.93	-0.08	-0.43
	Dipeptidyl Vinyl Sulfone O=C(N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N)[C@	No; 3 violations: MW>350, Rotors>7, XLOGP3>3.5	5.13	4.32	98.81	41	574.75	8	2	1	11	531.04	0.21	-0.2
	Benznidazol C1=CC=C(C=C1)CNC(=O)CN2C=CN=C2[N+](=O)[O-	Yes	2.16	0.78	92.75	19	260.25	7	1	0	5	224.99	-0.33	-0.39
	Nifurtimox CC1CS(=O)(=O)CCN1N=CC2=CC=C(O2)[N+](=O)[O-	Yes	3.86	0.71	108.71	19	287.3	8	0	0	3	229.37	-0.93	-1.4
1	N#CC(N)=C(N=C\C1ccccc1)C#N	No; 1 violation: MW<250	2.74	1.49	85.97	15	196.21	4	2	0	2	179.73	-1.03	-0.57
2	CN(C)c1ccc(/C=N\C(C#N)=C(N)C#N)cc1	No; 1 violation: MW<250	2.70	1.59	89.21	18	239.28	5	2	0	3	225.63	-0.69	-0.47
3	Clc1cc(Cl)ccc1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N	Yes	2.86	2.77	85.97	17	265.10	4	2	0	2	206.80	-0.85	-0.52
4	Clc1cccc(Cl)c1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N	Yes	2.84	2.75	85.97	17	265.1	4	2	0	2	206.8	-0.76	-0.48
5	Clc1cccc1/C=N/C(C#N)=C(N)C#N	No; 1 violation: MW<250	2.79	2.12	85.97	16	230.66	4	2	0	2	193.26	-0.98	-0.58
6	COc1ccccc1/C=NC(C#N)=C(N)C#N	No; 1 violation: MW<250	2.72	1.5	95.2	17	226.24	5	2	0	3	205.27	-0.83	-0.68
7	O=[N+](=[O-])c1ccccc1/C=NC(C#N)=C(N)C#N	No; 1 violation: MW<250	2.91	1.4	131.79	18	241.21	7	2	0	3	203.06	-0.97	-0.54
8	COc1c(ccc1OC)/C=NC(C#N)=C(N)C#N)OC	Yes	3	1.12	113.67	21	286.29	7	2	0	5	256.37	-0.56	-0.49
9	Oc1ccc(/C=NC(C#N)=C(N)C#N)cc1O	No; 1 violation: MW<250	2.69	0.52	126.43	17	228.21	6	4	0	2	195.76	-0.75	-0.43
10	COc1cc(ccc1OC)/C=NC(C#N)=C(N)C#N	Yes	2.81	1.14	104.44	19	256.26	6	2	0	4	230.82	-0.69	-0.53
11	Oc1ccc(/C=N/C(C#N)=C(N)C#N)cc1	No; 1 violation: MW<250	2.6	1.01	106.2	16	212.21	5	3	0	2	187.75	-0.84	-0.45
12	O=[N+](=[O-])c1cc(ccc1O)/C=NC(C#N)=C(N)C#N	Yes	2.71	1.16	152.02	19	257.21	8	3	0	3	211.08	-0.84	-0.77
13	Clc1cc(/C=N/C(C#N)=C(N)C#N)ccc1	No; 1 violation: MW<250	2.72	2.14	85.97	16	230.66	4	2	0	2	193.26	-0.89	-0.5
14b (r	COc1cc(/C=NC(C#N)=C(N)C#N)ccc1	No; 1 violation: MW<250	2.66	1.52	95.2	17	226.24	5	2	0	3	205.27	-0.86	-0.6
14c (r	COc1ccccc1C=NC(C#N)=C(N)C#N	No; 1 violation: MW<250	2.72	1.5	95.2	17	226.24	5	2	0	3	205.27	-0.83	-0.68
15	Oc1ccccc(O)c1C(/C)=N/C(C#N)=C(N)C#N	No; 1 violation: MW<250	2.77	1.82	126.43	18	242.24	6	4	0	2	212.32	-0.66	-0.54
16	Oc1cc(O)ccc1C(/C)=N/C(C#N)=C(N)C#N	No; 1 violation: MW<250	2.78	1.37	126.43	18	242.24	6	4	0	2	212.32	-0.66	-0.54
17	Oc1cc(ccc1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N)c1ccccc1)OC	Yes	3.16	2.54	115.43	24	318.34	6	3	0	4	284.7	-0.04	-0.01
18	Oc1ccccc1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N)c1ccccc1	Yes	3.05	2.5	106.2	22	288.31	5	3	0	3	259.15	-0.01	0.08
19	N#CC(N)=C(C#N)\N=C\c1c2ccccc2ccc1O	Yes	2.92	2.59	106.2	20	262.27	5	3	0	2	231.74	-0.53	-0.39
20	Oc1ccccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)/CCc1ccccc1	Yes	3.24	3.82	106.2	24	316.36	5	3	0	5	292.76	-0.14	-0.31
21	Oc1ccc(\C=NC(C#N)=C(N)C#N)c2ccccc2)c(O)c1O	Yes	3.23	1.53	146.66	24	320.31	7	5	0	3	275.19	0.02	0.12
25	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1)OC	No; 2 violations: MW>350, Rotors>7	3.51	0.39	116.42	26	357.36	7	3	0	8	316.71	0.33	0.28
26	OC(=O)CCC(C(=O)O)/N=C/c1ccccc1O)c1ccccc1	Yes	3.35	0.35	107.19	24	327.34	6	3	0	7	291.16	0.41	0.39
27	O=C(O)C(CCC(=O)O)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	Yes	3.13	0.44	107.19	22	301.3	6	3	0	6	263.75	-0.14	-0.04
28	Oc1ccccc1C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)\CCc1ccccc1	No; 2 violations: MW>350, Rotors>7	3.7	1.67	107.19	26	355.39	6	3	0	9	324.77	0.19	-0.04
29	Oc1ccc(/C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	No; 1 violation: MW>350	3.58	-0.62	147.65	26	359.33	8	5	0	7	307.2	0.38	0.4
30	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1)OC	Yes	3.53	0.11	116.42	25	343.33	7	3	0	7	299.91	0.35	0.32
31	Oc1ccccc1/C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1	Yes	3.38	0.08	107.19	23	313.31	6	3	0	6	274.36	0.43	0.43
32	O=C(O)C(CC(=O)O)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	Yes	3.18	0.17	107.19	21	287.27	6	3	0	5	246.95	-0.16	-0.02
33	Oc1ccccc1C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)\CCc1ccccc1	No; 1 violation: Rotors>7	3.7	1.4	107.19	25	341.36	6	3	0	8	307.97	0.2	-0.02
34	Oc1ccc(/C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	Yes	3.6	-0.89	147.65	25	345.31	8	5	0	6	290.4	0.41	0.44
35	Oc1cc(ccc1\C=N\CC(=O)NCC(=O)O)c1ccccc1)OC	No; 1 violation: Rotors>7	2.9	0.76	108.22	25	342.35	7	3	0	7	304.27	0.24	0.24
36	Oc1ccccc1\C=N\CC(=O)NCC(=O)O)c1ccccc1	Yes	2.73	0.73	98.99	23	312.32	6	3	0	6	278.72	0.3	0.34
37	O=C(O)CNC(=O)C\N=C\c1c2ccccc2ccc1O	Yes	2.52	0.81	98.99	21	286.29	6	3	0	5	251.3	-0.21	-0.25
38	Oc1ccccc1C(=N\CC(=O)NCC(=O)O)\CCc1ccccc1	No; 1 violation: Rotors>7	3.02	2.05	98.99	25	340.38	6	3	0	8	312.32	0.14	-0.01
39	Oc1ccc(\C(=N\CC(=O)NCC(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	Yes	2.98	-0.24	139.44	25	344.32	8	5	0	6	294.76	0.29	0.36
40	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CCSC)C(=O)O)c1ccccc1)OC	No; 3 violations: MW>350, Rotors>7, XLOGP3>3.5	3.69	1.39	79.12	25	359.45	5	2	0	8	324.4	0.2	0.17
41	Oc1ccccc1\C(=N/C(CCSC)C(=O)O)c1ccccc1	No; 3 violations: MW>350, Rotors>7, XLOGP3>3.5	3.54	1.36	69.89	23	329.42	4	2	0	7	298.85	0.26	0.26
42	O=C(O)C(CCSC)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	No; 1 violation: XLOGP3>3.5	3.35	1.45	69.89	21	303.38	4	2	0	6	271.44	-0.35	-0.2
43	Oc1ccccc1C(=N/C(CCSC)C(=O)O)\CCc1ccccc1	No; 3 violations: MW>350, Rotors>7, XLOGP3>3.5	3.85	2.68	69.89	25	357.48	4	2	0	9	332.46	0.04	-0.17
44	Oc1ccc(/C(=N/C(CCSC)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	No; 1 violation: MW>350	3.75	0.39	110.35	25	361.42	6	4	0	7	314.89	0.25	0.28

IDent	SMILES	Bioactivity Score				Docking						Pro-Tox II	
		Kinase inhibi	Nuclear rece	Protease inhi	Enzyme inhibitor	GoldScore	ChemScore (CS)	CS dG (kJ/mol)	CS dG (kcal/mol)	ASP	ChemPLP	Toxicidade (mg/kg)	Classe
	LIGANTE COCRISTALIZADO DA 3KKU C1=CC=C2C(=C1)NC(=N2)C	-0.26	-0.72	-0.29	-0.24	53.91	20.41	-22.05	-5.300480769	15.33	56.1	1500	4
	Dipeptidyl Vynil Sulfone O=C(N[C@H])(Cc1ccccc1)C(=O)N[C@	-0.18	-0.17	0.65	0.07	88.77	37.56	-41.02	-9.860576923	34.3	91.61	500	4
	Benznidazol C1=CC=C(C=C1)CNC(=O)CN2C=CN=C2[N+](=O)[O-	-0.49	-0.71	-0.05	-0.02	56.29	30.31	-30.95	-7.439903846	31.9	67.39	2000	4
	Nifurtimox CC1CS(=O)(=O)CCN1N=CC2=CC=C(O2)[N+](=O)[O-	-0.73	-1.61	-0.81	-0.58	50	24.56	-24.76	-5.951923077	24.36	50.59	1500	4
1	N#CC(N)=C/N=C\c1ccccc1)C#N	-0.76	-1.11	-1.00	-0.45	38.98	33.17	-33.69	-8.098557692	20.57	55.96	3080	5
2	CN(C)c1ccc(/C=N\C(C#N)=C(N)C#N)ccc1	-0.41	-0.71	-0.71	-0.30	45.72	29.51	-30.84	-7.413461538	24.6	55.21	500	4
3	Clc1cc(Cl)ccc1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N	-0.60	-0.97	-0.88	-0.40	44.43	33.1	-33.88	-8.144230769	19.99	54.39	2670	5
4	Clc1ccc(Cl)c1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N	-0.62	-0.91	-0.82	-0.35	42.96	32.85	-34.2	-8.221153846	19.11	54.21	2670	5
5	Clc1ccccc1/C=N/C(C#N)=C(N)C#N	-0.7	-1.08	-0.99	-0.44	46.78	31.27	-31.6	-7.596153846	21.43	56.55	2670	5
6	COc1ccccc1/C=N\C(C#N)=C(N)C#N	-0.63	-0.88	-0.81	-0.42	46.89	28.29	-28.8	-6.923076923	21.21	58.18	1200	4
7	O=[N+](O)c1ccccc1/C=N\C(C#N)=C(N)C#N	-0.76	-0.81	-0.89	-0.54	46.33	31.9	-32.8	-7.884615385	21.53	55.24	1345	4
8	COc1c(ccc1OC)/C=NC(C#N)=C(N)C#N)OC	-0.3	-0.62	-0.56	-0.27	46.8	22.73	-23.2	-5.576923077	22.06	48.04	2000	4
9	Oc1ccc(/C=NC(C#N)=C(N)C#N)ccc1O	-0.52	-0.69	-0.78	-0.26	48.66	24.8	-24.88	-5.980769231	23.47	56.46	4560	5
10	COc1c(ccc1OC)/C=NC(C#N)=C(N)C#N	-0.44	-0.69	-0.7	-0.31	48.56	24.31	-26.61	-6.396634615	22.94	58.97	2000	4
11	Oc1ccc(/C=N/C(C#N)=C(N)C#N)ccc1	-0.58	-0.75	-0.86	-0.3	44.97	27.11	-27.57	-6.627403846	22.57	55.78	4340	5
12	O=[N+](O)c1ccc(ccc1O)/C=NC(C#N)=C(N)C#N	-0.56	-0.69	-0.84	-0.37	47.92	27.5	-29.1	-6.995192308	23.26	60.55	1250	4
13	Clc1cc(/C=N/C(C#N)=C(N)C#N)ccc1	-0.7	-1.02	-0.94	-0.44	46.13	31.49	-32.9	-7.908653846	22.65	59.56	540	4
14b (r	COc1cc(/C=NC(C#N)=C(N)C#N)ccc1	-0.63	-0.86	-0.86	-0.41	47.76	28.02	-29.59	-7.112980769	23.68	59.82	1900	4
14c (r	COc1ccccc1C=NC(C#N)=C(N)C#N	-0.63	-0.88	-0.81	-0.42	46.99	30.9	-31.24	-7.509615385	21.41	59.91	1200	4
15	Oc1ccccc1O)c1C(/C)=N/C(C#N)=C(N)C#N	-0.48	-0.4	-0.58	-0.26	43.47	28.59	-30.63	-7.362980769	23.44	56.63	4340	5
16	Oc1cc(O)ccc1C(/C)=N/C(C#N)=C(N)C#N	-0.6	-0.34	-0.67	-0.28	45.68	27.58	-27.93	-6.713942308	23.53	44.08	4340	5
17	Oc1cc(ccc1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N)c1ccccc1)OC	-0.16	-0.1	-0.01	0.05	50.69	31.97	-33.1	-7.956730769	21.15	53.22	3550	5
18	Oc1ccccc1\C=N/C(C#N)=C(N)C#N)c1ccccc1	-0.16	-0.12	0.02	0.11	50.55	33.49	-35.06	-8.427884615	21.77	61.2	1350	4
19	N#CC(N)=C(C#N)\N=C\c1c2ccccc2ccc1O	-0.32	-0.45	-0.47	-0.2	52.46	35.41	-36.11	-8.680288462	24.31	58.1	4340	5
20	Oc1ccccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)/CCc1ccccc1	-0.31	-0.2	-0.07	-0.22	53.48	31.36	-33.63	-8.084134615	23.94	68.22	1000	4
21	Oc1ccc(\C=NC(C#N)=C(N)C#N)c2ccccc2)c(O)c1O	-0.1	-0.14	0.03	0.15	54.53	27.59	-28.97	-6.963942308	21.21	67.3	1425	4
25	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1)OC	-0.25	0.12	0.28	0.3	59.59	29.01	-31.67	-7.612980769	20.61	66.13	2000	4
26	OC(=O)CCC(C(=O)O)/N=C/c1ccccc1O)c1ccccc1	-0.24	0.15	0.36	0.37	56.37	26.53	-28.34	-6.8125	20.45	64.18	2000	4
27	O=C(O)C(CCC(=O)O)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	-0.38	-0.12	-0.17	0.07	62.23	34.16	-36.25	-8.713942308	24.86	75.09	2000	4
28	Oc1ccccc1C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)CCc1ccccc1	-0.38	0.08	0.18	0.03	59.13	26.62	-27.46	-6.600961538	25.56	65.99	800	4
29	Oc1ccc(/C(=N/C(CCC(=O)O)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	-0.19	0.09	0.32	0.38	59.29	23.63	-25.84	-6.211538462	21.63	64.14	2000	4
30	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1)OC	-0.27	0.1	0.31	0.29	57.68	27.65	-30.54	-7.341346154	20.73	64.98	2000	4
31	Oc1ccccc1/C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)c1ccccc1	-0.27	0.12	0.38	0.36	56.62	27.44	-30.25	-7.271634615	19.63	67.46	2000	4
32	O=C(O)C(CC(=O)O)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	-0.44	-0.2	-0.19	0.04	60.78	33.94	-35.31	-8.487980769	22.12	80.67	5000	5
33	Oc1ccccc1C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)/CCc1ccccc1	-0.41	0.06	0.2	0.01	64.78	30.56	-32.28	-7.759615385	21.1	70.01	800	4
34	Oc1ccc(/C(=N/C(CC(=O)O)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	-0.21	0.06	0.35	0.38	56.04	21.86	-23.01	-5.53125	21.67	60.27	2000	4
35	Oc1cc(ccc1\C=N\C(=O)NCC(=O)O)c1ccccc1)OC	-0.4	0.09	0.26	0.18	59.08	29.47	-30.9	-7.427884615	36.36	67.61	1600	4
36	Oc1ccccc1\C=N\CC(=O)NCC(=O)O)c1ccccc1	-0.4	0.1	0.33	0.25	58.3	29.56	-32.9	-7.908653846	29.73	65.16	1350	4
37	O=C(O)CNC(=O)C\N=C\c1c2ccccc2ccc1O	-0.5	-0.29	-0.2	-0.02	62.23	32.37	-33.31	-8.007211538	29.86	73.25	4340	5
38	Oc1ccccc1C(=N\CC(=O)NCC(=O)O)/CCc1ccccc1	-0.54	0.04	0.27	-0.01	55.48	30.72	-32.04	-7.701923077	27.33	68.98	900	4
39	Oc1ccc(\C(=N\CC(=O)NCC(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	-0.34	0.04	0.3	0.27	59.96	29.29	-31.54	-7.581730769	29.29	69.4	1350	4
40	Oc1cc(ccc1/C(=N/C(CCSC)C(=O)O)c1ccccc1)OC	-0.57	-0.01	0.29	0.32	61.79	26.92	-29.8	-7.163461538	21.42	60.17	5000	5
41	Oc1ccccc1\C(=N/C(CCSC)C(=O)O)c1ccccc1	-0.59	0	0.35	0.39	58.86	31.18	-32.26	-7.754807692	20.72	68.11	5000	5
42	O=C(O)C(CCSC)/N=C/c1c2ccccc2ccc1O	-0.8	-0.33	-0.22	0.07	61.18	32.74	-33.96	-8.163461538	22.97	76.63	5000	5
43	Oc1ccccc1C(=N/C(CCSC)C(=O)O)\CCc1ccccc1	-0.71	-0.05	0.18	0.04	62.18	30.14	-30.92	-7.432692308	25.49	74.29	5000	5
44	Oc1ccc(/C(=N/C(CCSC)C(=O)O)c2ccccc2)c(O)c1O	-0.51	-0.05	0.33	0.4	62.09	24.33	-28.51	-6.853365385	23.06	65.92	5000	5

SMILES	Prediction accuracy:	Classification	Target	Shorthand	Prediction	Probability	Classification	Target	Shorthand	Prediction	Probability
<chem>N#CC(N)=C/N=C/c1cccc1C#N</chem>	54.26%	1. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.71	8. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.59
<chem>CN(C)c1ccc/C=N/C(\C#N)=C(N)C#N</chem>	54.26%	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.71	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.59
<chem>Clc1cc(C)ccc1C=N/C(C#N)=C(N)C#N</chem>	54.26%	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.72	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Active	0.52
<chem>Clc1cccc(C)c1C=N/C(C#N)=C(N)C#N</chem>	54.26%	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.99	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.63
<chem>Clc1cccc1/C=N/C(C#N)=C(N)C#N</chem>	54.26%	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.67	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Active	0.53
<chem>COc1cccc1/C=NC(\C#N)=C(N)C#N</chem>	54.26%	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.73	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.6
<chem>O=[N+](O)c1cccc1/C=NC(\C#N)=C(N)C#N</chem>	23%	2. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.64	9. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.7
<chem>COc1c(ccc1OC)/C=NC(\C#N)=C(N)C#N</chem>	54.26%	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.64	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.7
<chem>Oc1ccc/C=NC(\C#N)=C(N)C#N</chem>	54.26%	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Active	0.54	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Active	0.53
<chem>COc1cc(ccc1OC)/C=NC(\C#N)=C(N)C#N</chem>	54.26%	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.99	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.97
<chem>Oc1ccc/C=N/C(C#N)=C(N)C#N</chem>	54.26%	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Active	0.65	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.53
<chem>O=[N+](O)c1ccc(ccc1O)/C=NC(\C#N)=C(N)C#N</chem>	23%	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.67	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.62
<chem>Clc1cc/C=N/C(C#N)=C(N)C#N</chem>	54.26%	3. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.76	10. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.63
<chem>14b (r COc1cc/C=NC(\C#N)=C(N)C#N)ccc1</chem>	54.26%	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.76	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.63
<chem>14c (r COc1cccc1C=NC(C#N)=C(N)C#N</chem>	54.26%	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.62	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Active	0.58
<chem>15 Oc1cccc(O)c1C/C=N/C(C#N)=C(N)C#N</chem>	54.26%	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.99	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.9
<chem>16 Oc1cc(O)ccc1C/C=N/C(C#N)=C(N)C#N</chem>	54.26%	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Active	0.52	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.51
<chem>17 Oc1cc(ccc1C=C/N/C(C#N)=C(N)C#N)c1cccc1OC</chem>	54.26%	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.75	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.66
<chem>18 Oc1cccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)c1cccc1</chem>	54.26%	4. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.76	11. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.71
<chem>19 N#CC(N)=C/C#N\N=C/c1c2cccc2ccc1O</chem>	54.26%	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.76	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.71
<chem>20 Oc1cccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)/CCc1cccc1</chem>	54.26%	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.62	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.59
<chem>21 Oc1ccc(\C=NC(\C#N)=C(N)C#N)c2cccc2c(O)c1O</chem>	54.26%	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.99	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.99
<chem>25 Oc1cc(ccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O)c1cccc1OC</chem>	67.38%	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Active	0.52	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.68
<chem>26 OC(O)CCC(C(=O)O)/N=C/c1c2cccc2ccc1O</chem>	68.07%	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.75	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.73
<chem>27 O=C(O)C(CC(=O)O)/N=C/c1c2cccc2ccc1O</chem>	67.38%	5. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.76	12. Classification	Hepatotoxicity	dili	Active	0.5
<chem>28 Oc1cccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O</chem>	67.38%	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.76	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Active	0.5
<chem>29 Oc1ccc/C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O)c2cccc2c(O)c1O</chem>	67.38%	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.62	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.52
<chem>30 Oc1cc(ccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O)c1cccc1OC</chem>	67.38%	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.99	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.92
<chem>31 Oc1cccc1/C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O)c1cccc1</chem>	67.38%	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Active	0.52	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Active	0.65
<chem>32 O=C(O)C(CC(=O)O)/N=C/c1c2cccc2ccc1O</chem>	67.38%	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.75	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.7
<chem>33 Oc1cccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O</chem>	67.38%	6. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.63	13. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.73
<chem>34 Oc1ccc/C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O)c2cccc2c(O)c1O</chem>	67.38%	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.63	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.73
<chem>35 Oc1cc(ccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O)c1cccc1OC</chem>	54.26%	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.52	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.65
<chem>36 Oc1cccc1\C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O)c1cccc1</chem>	67.38%	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.97	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.99
<chem>37 O=C(O)C(C#N)=C(N)C#N</chem>	67.38%	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.55	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.55
<chem>38 Oc1cccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O</chem>	54.26%	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.75	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.72
<chem>39 Oc1ccc(\C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O)c2cccc2c(O)c1O</chem>	54.26%	7. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.52	14b. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.67
<chem>40 Oc1cc(ccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O)c1cccc1OC</chem>	68.07%	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.52	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.67
<chem>41 Oc1cccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O</chem>	68.07%	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Active	0.53	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.55
<chem>42 O=C(O)C(C#N)=C(N)C#N</chem>	68.07%	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.99	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.84
<chem>43 Oc1cccc1C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O</chem>	67.38%	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Active	0.86	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.61
<chem>44 Oc1ccc/C(=N/C(C#N)=C(N)C#N)C(=O)O)c2cccc2c(O)c1O</chem>	67.38%	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.68	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.71
Obs.: Similaridade das moléculas em media levemente superior a 50%, ou próxima a 50%.											
		38. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.87	39. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.84
		Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.87	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.84
		Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.64	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.65
		Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.99	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.97
		Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.74	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.7
		Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.64	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.65
		43. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.71	44. Classification	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.69
		Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.71	Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.69
		Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.65	Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.65
		Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.98	Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.96
		Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.66	Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.63
		Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.66	Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.62

8 APÊNDICE B – DIAGRAMA DE INTERAÇÕES 2D E SUPERFÍCIE DE HIDROFOBICIDADE DAS MELHORES POSES DOS DERIVADOS DA SÉRIE DAMN COM BIOATIVIDADE MODERADA OU BAIXA (VIA GOLDScore)

Figura 87 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 1.

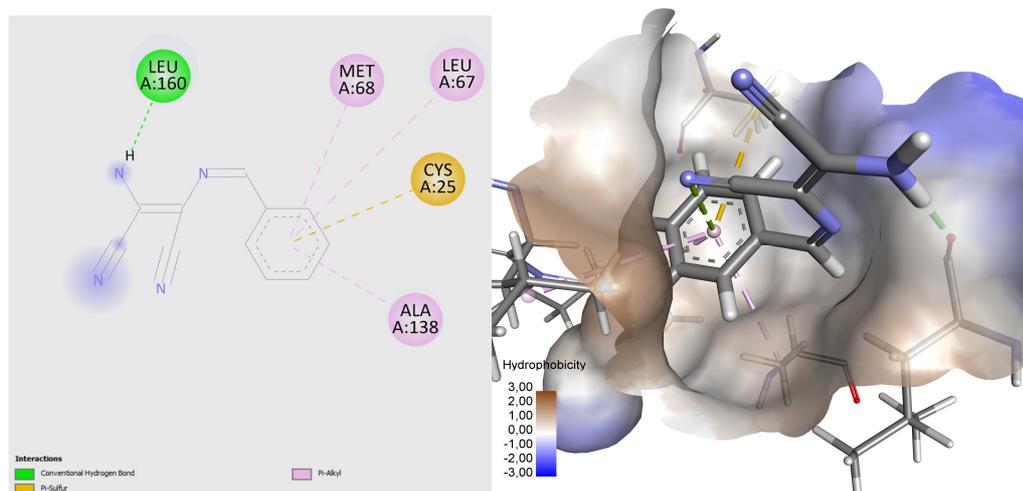


Figura 88 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 2.

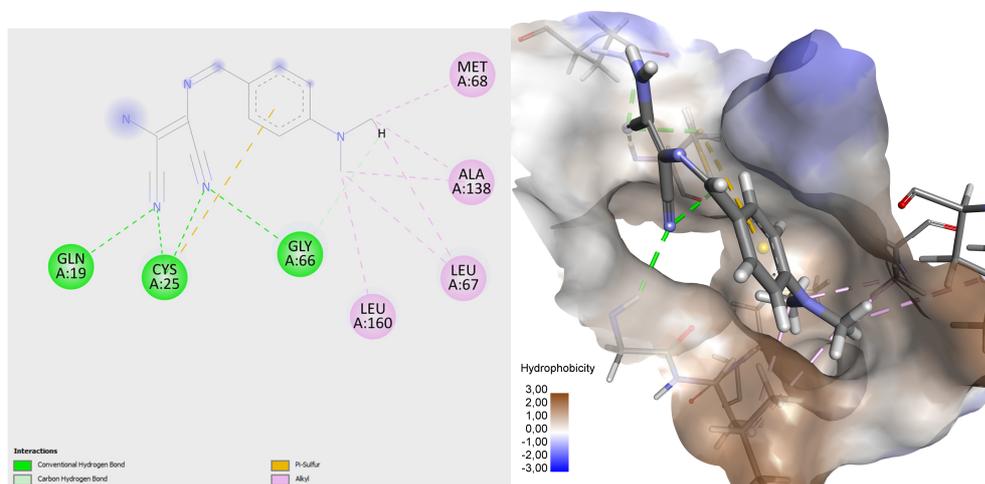
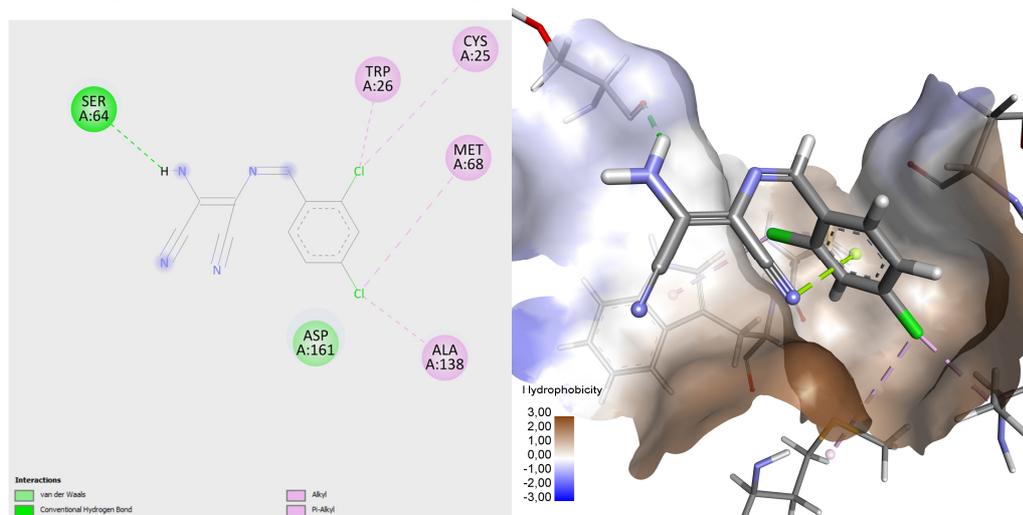
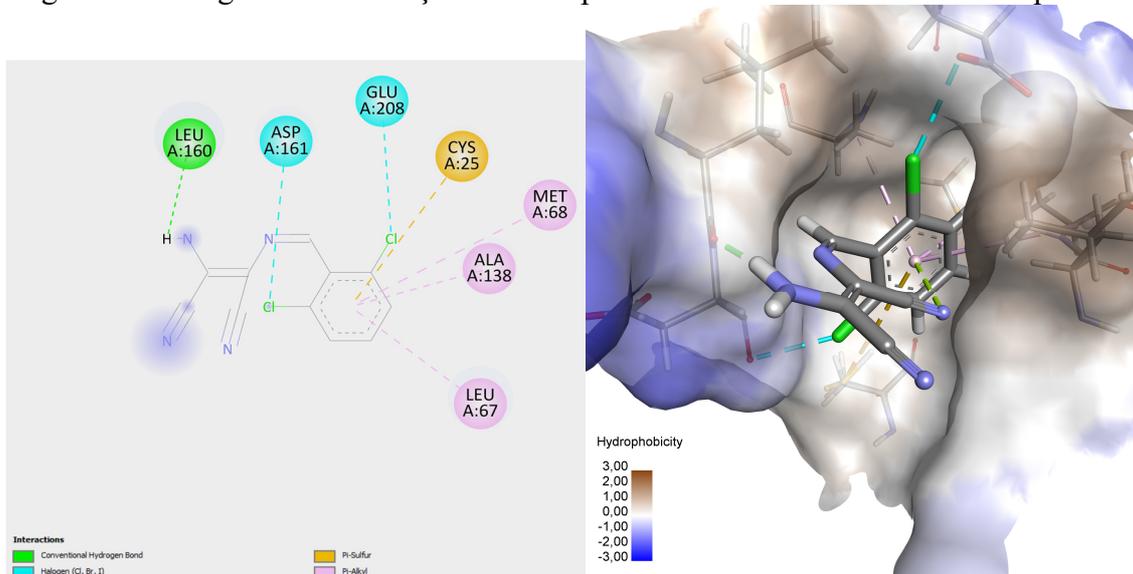


Figura 89 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 3.



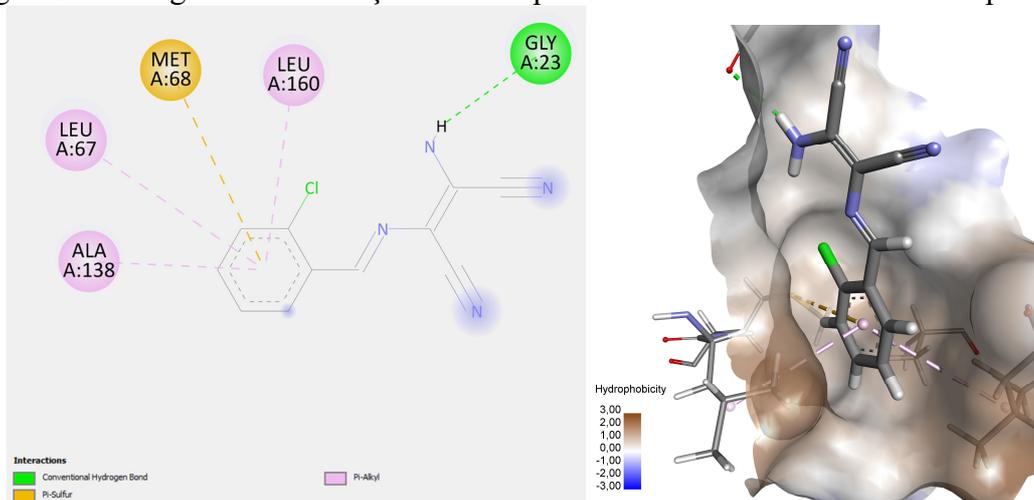
Fonte: O Autor (2022).

Figura 90 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 4.



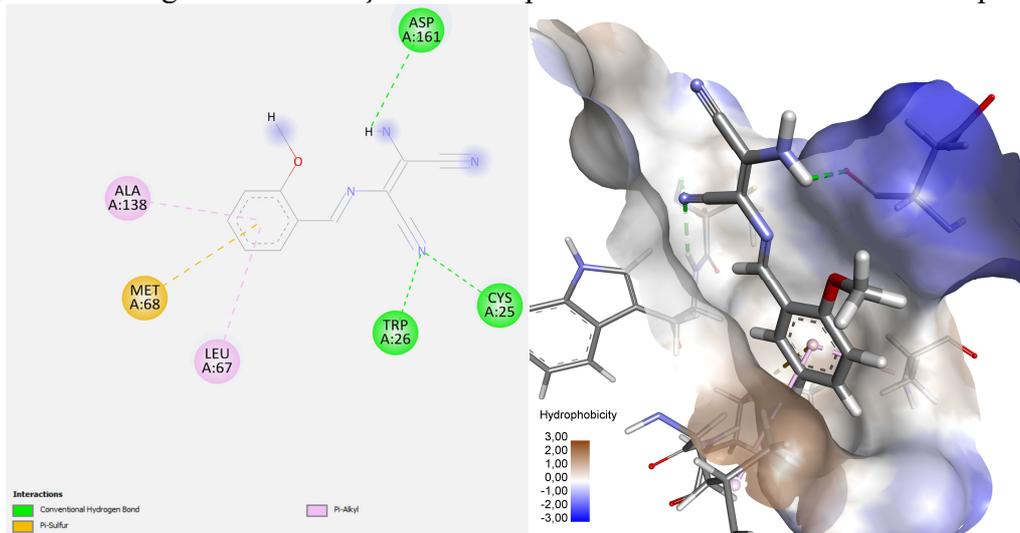
Fonte: O Autor (2022).

Figura 91 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 5.



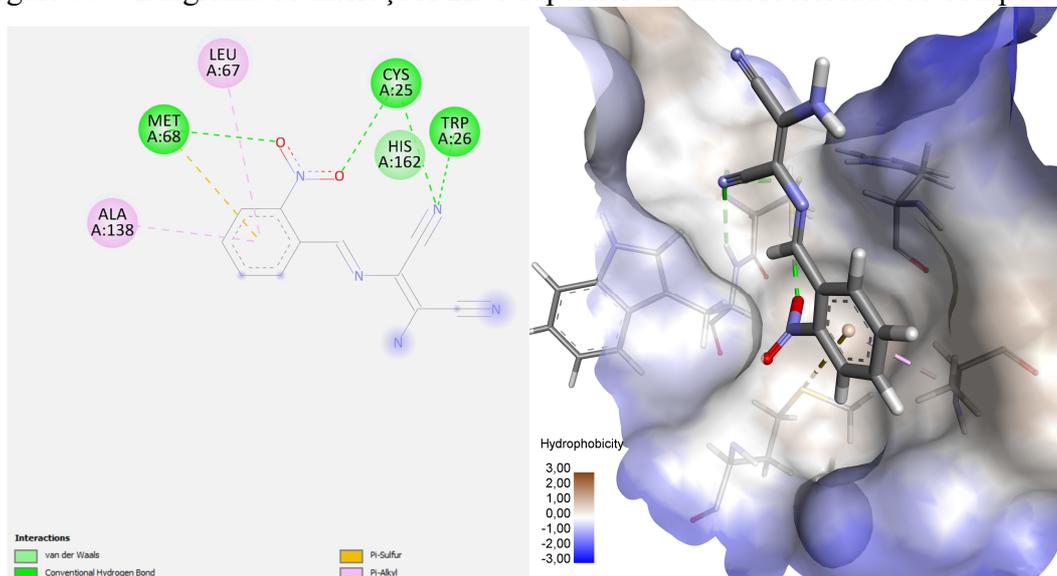
Fonte: O Autor (2022).

Figura 92 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 6.



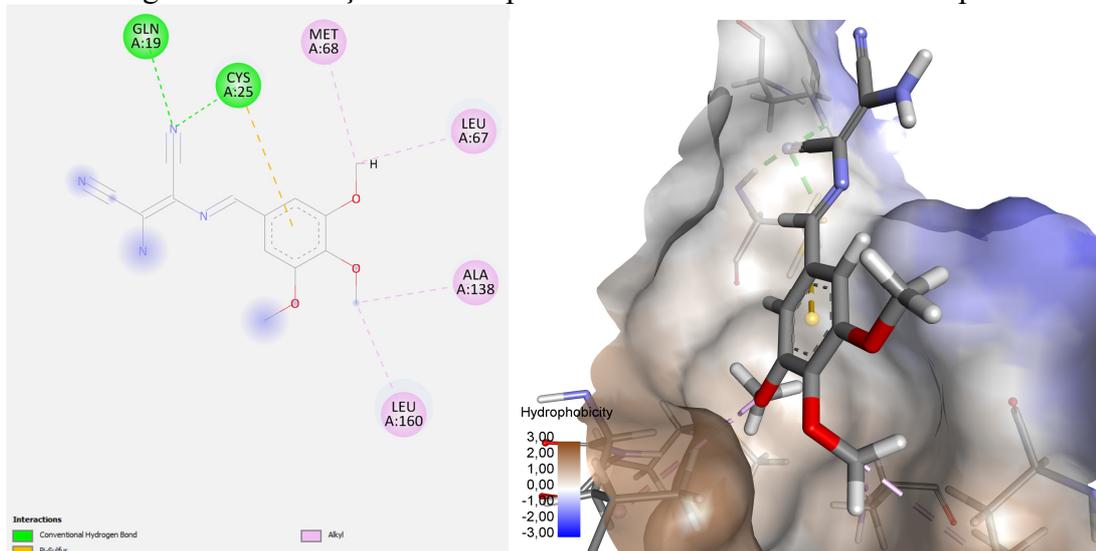
Fonte: O Autor (2022).

Figura 93 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 7.



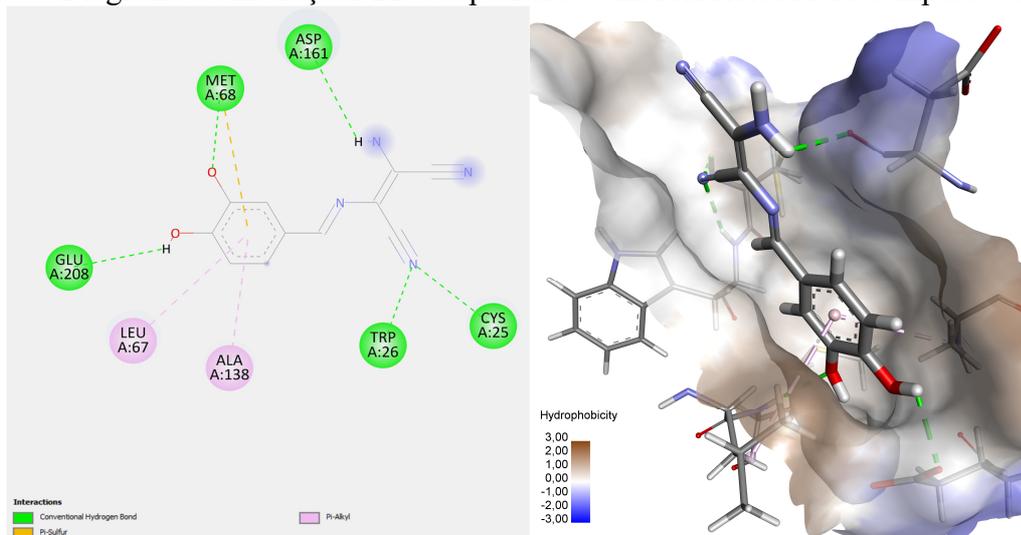
Fonte: O Autor (2022).

Figura 94 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 8.



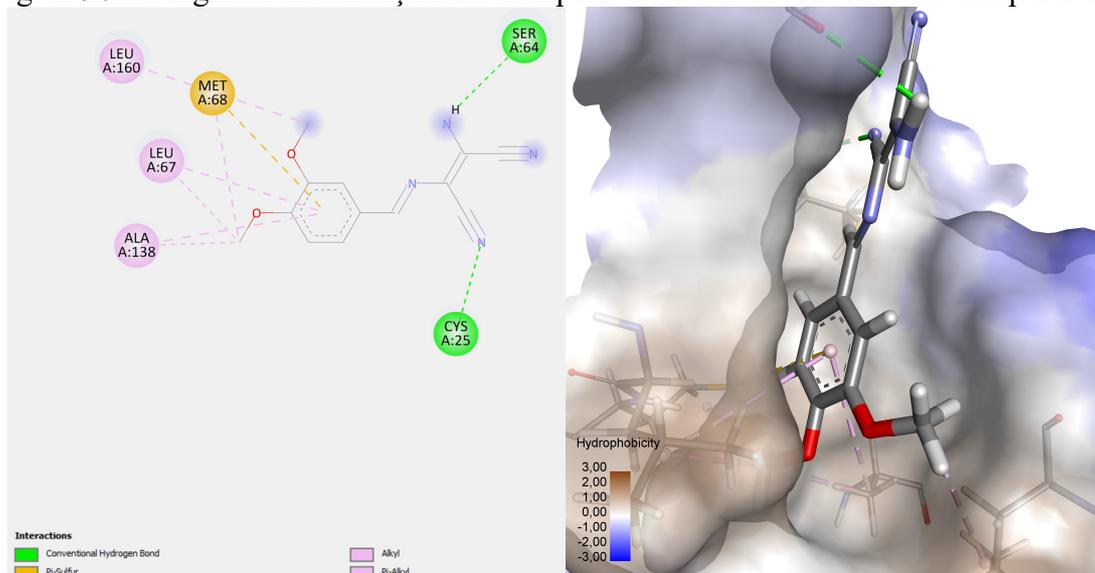
Fonte: O Autor (2022).

Figura 95 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 9.



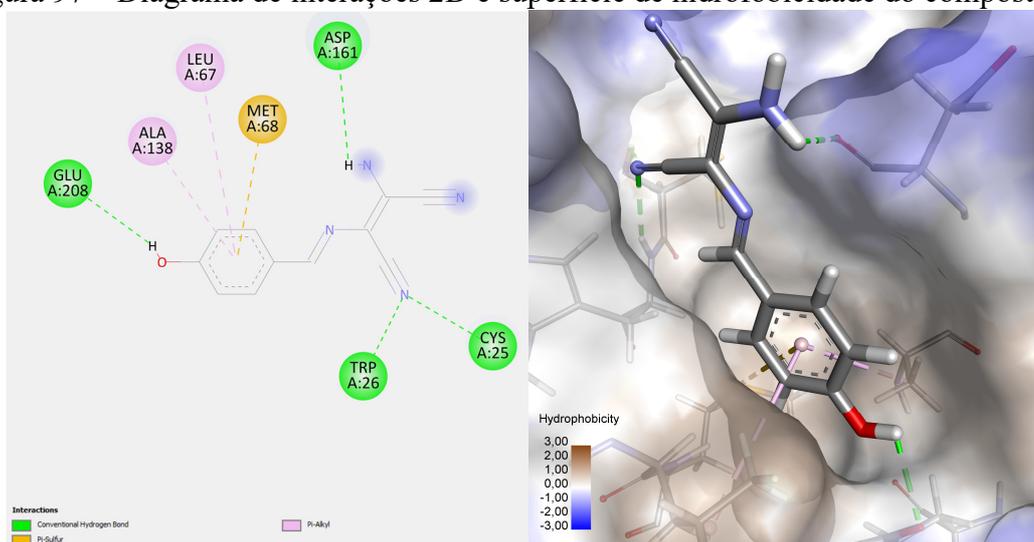
Fonte: O Autor (2022).

Figura 96 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 10.



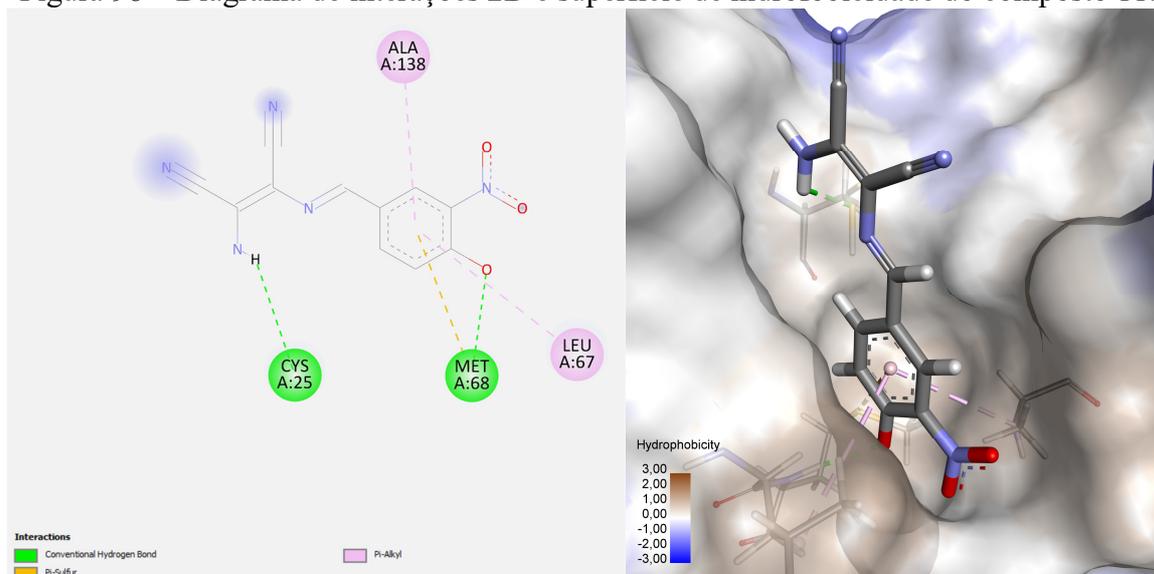
Fonte: O Autor (2022).

Figura 97 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 11.



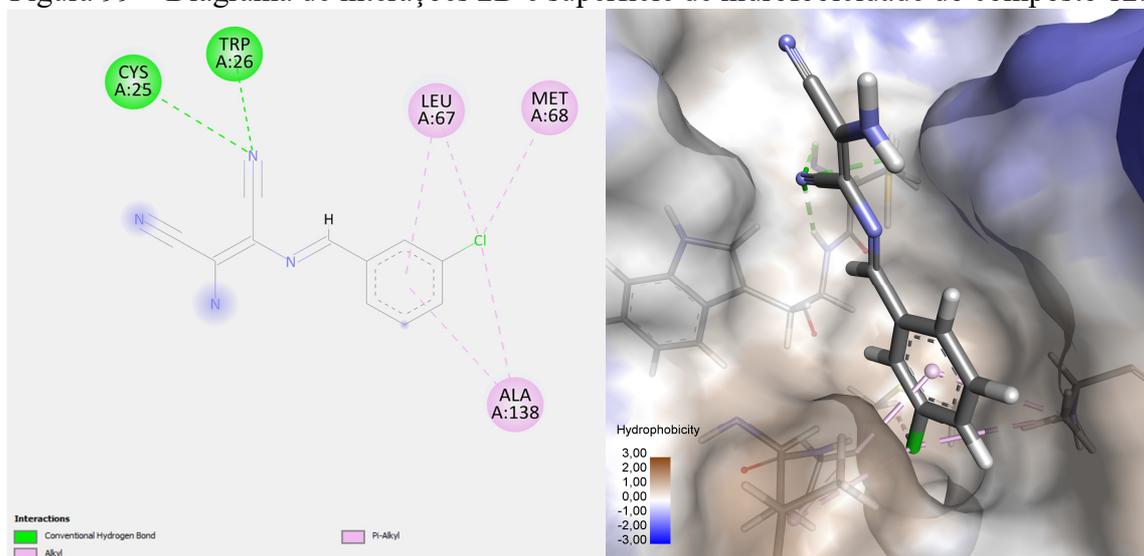
Fonte: O Autor (2022).

Figura 98 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 11.



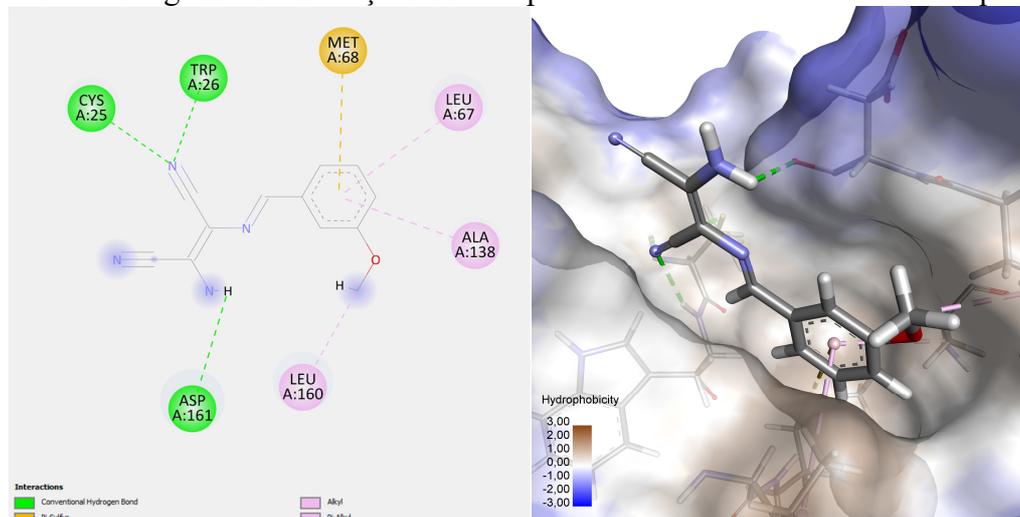
Fonte: O Autor (2022).

Figura 99 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 12.



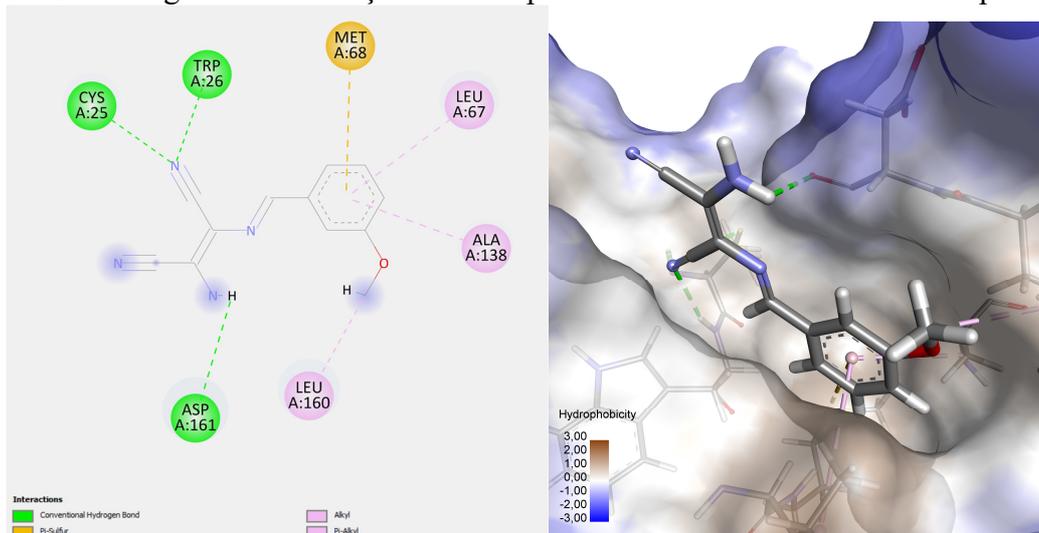
Fonte: O Autor (2022).

Figura 100 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 13.



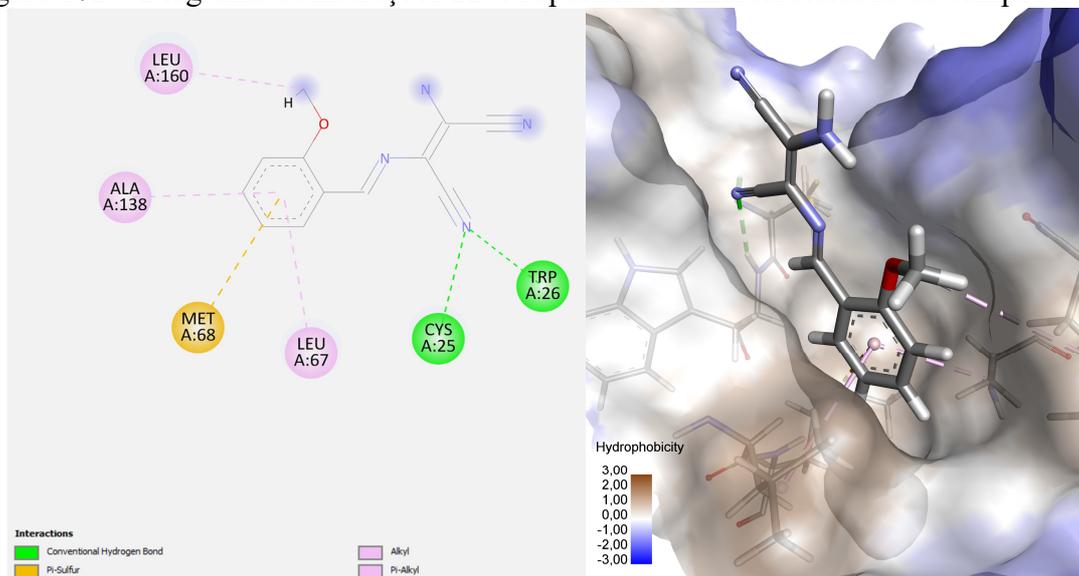
Fonte: O Autor (2022).

Figura 101 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 14b.



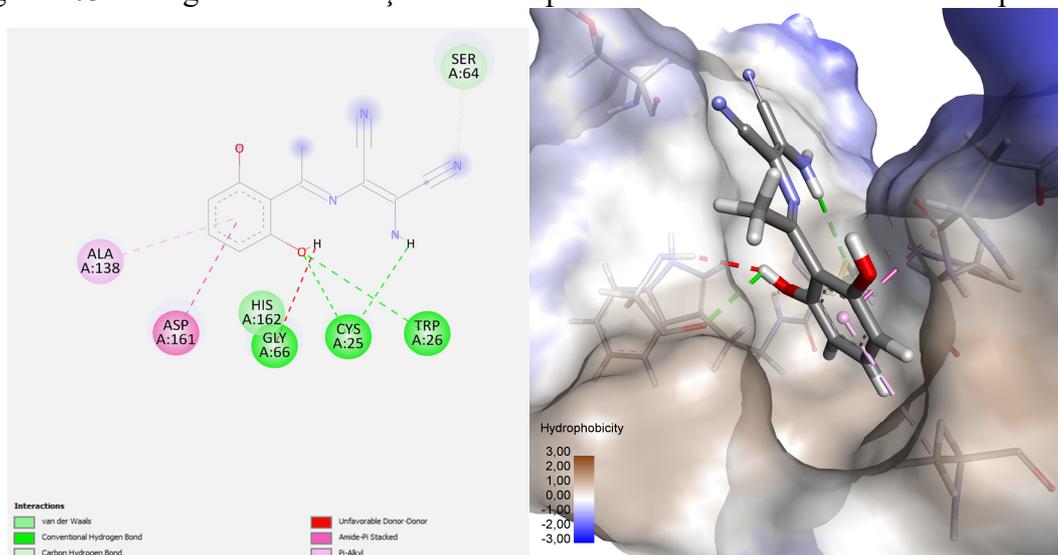
Fonte: O Autor (2022).

Figura 102 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 14c.



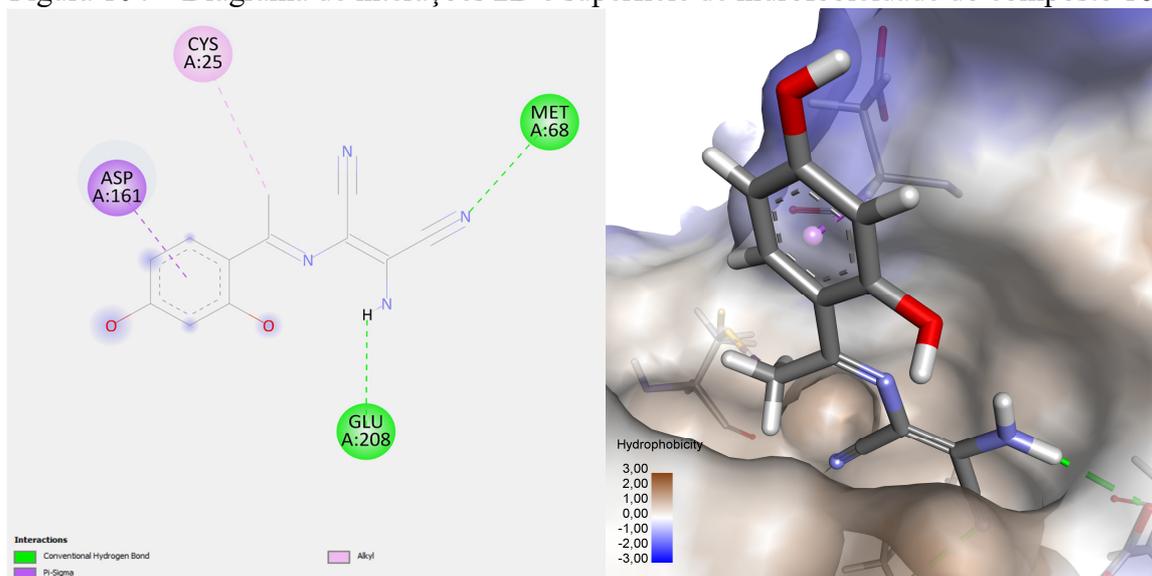
Fonte: O Autor (2022).

Figura 103 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 15.



Fonte: O Autor (2022).

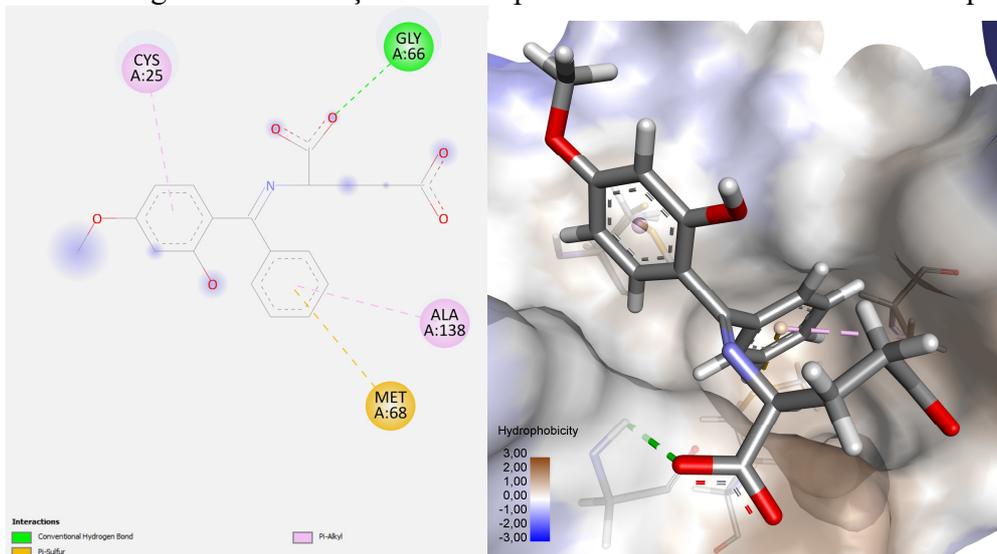
Figura 104 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 16.



Fonte: O Autor (2022).

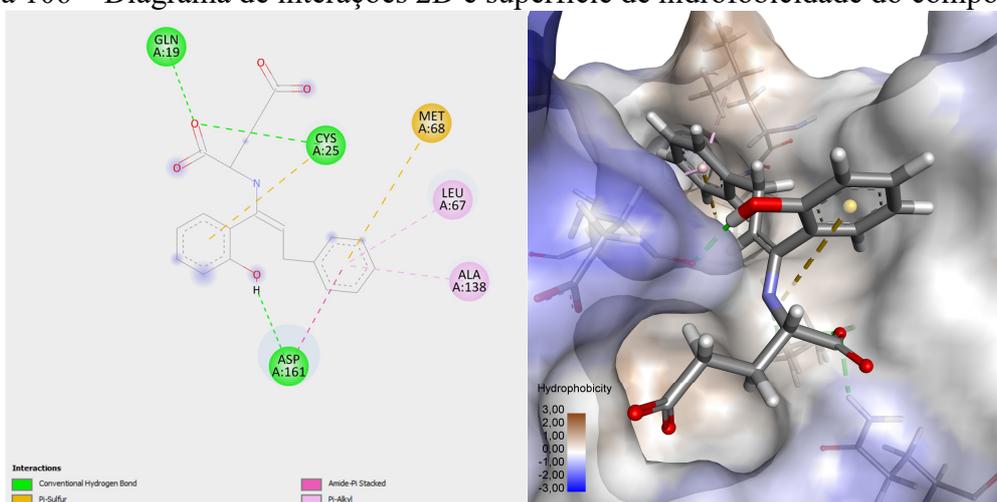
9 APÊNDICE C – DIAGRAMA DE INTERAÇÕES 2D E SUPERFÍCIE DE HIDROFOBICIDADE DAS MELHORES POSES DA SÉRIE DERIVADA DE AMINOÁCIDOS COM BIOATIVIDADE MODERADA OU BAIXA (VIA GOLDScore)

Figura 105 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 25.



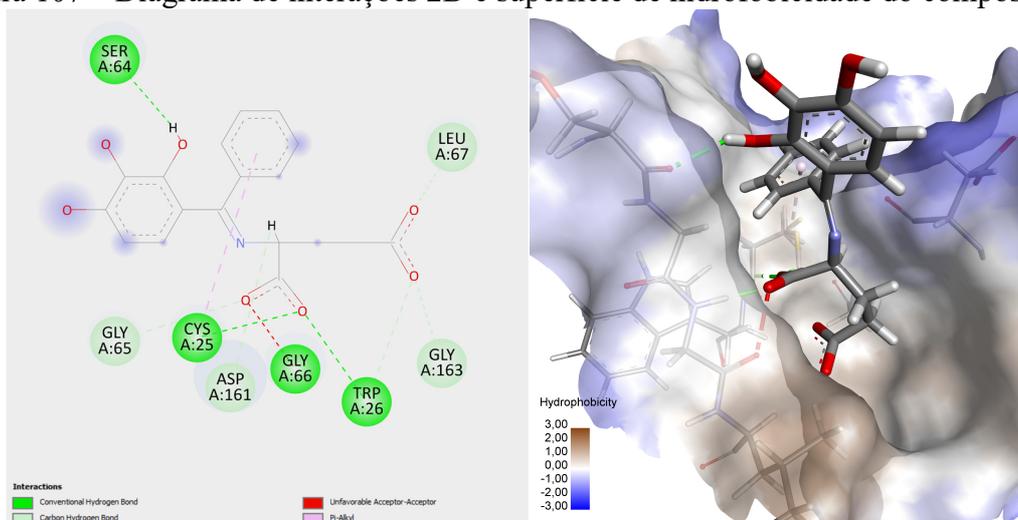
Fonte: O Autor (2022).

Figura 106 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 28.



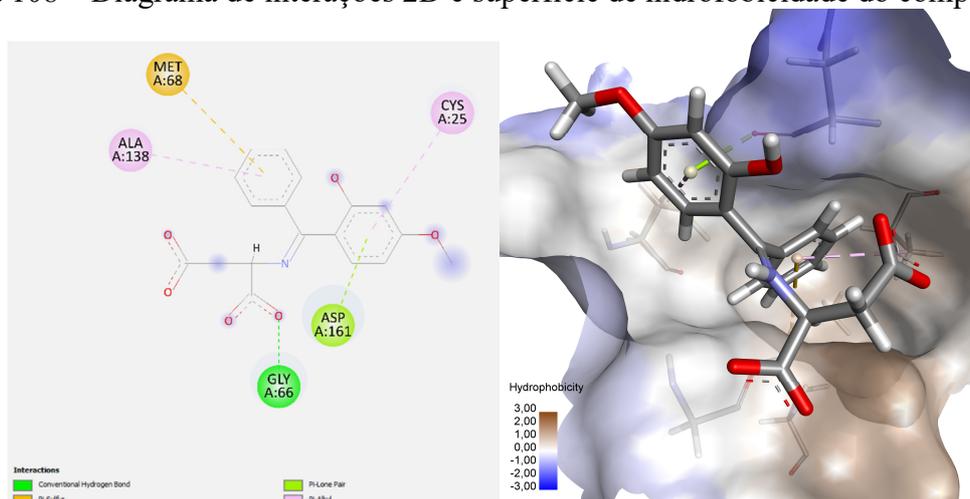
Fonte: O Autor (2022).

Figura 107 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 28.



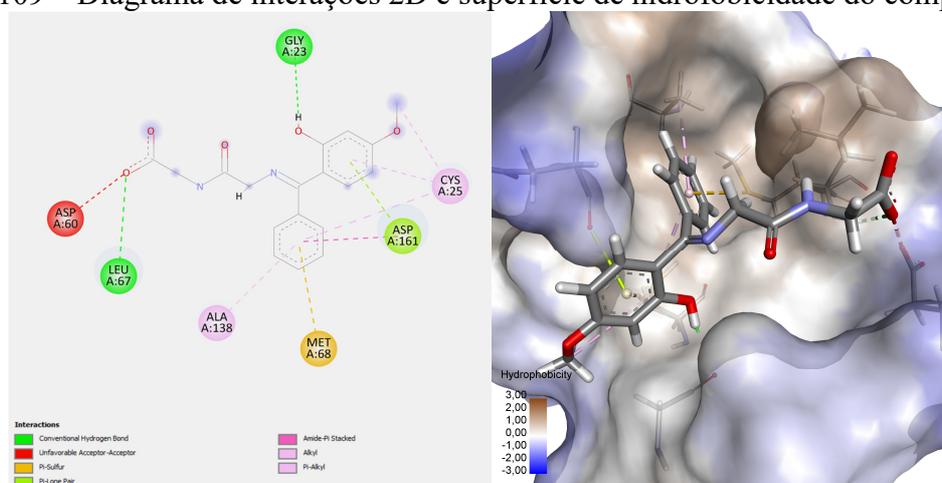
Fonte: O Autor (2022).

Figura 108 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 30.



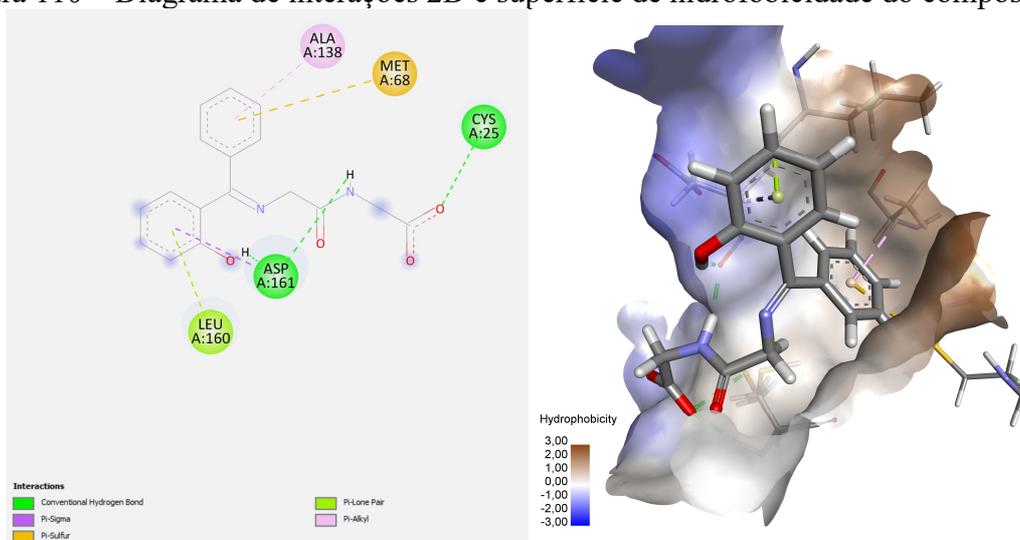
Fonte: O Autor (2022).

Figura 109 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 35.



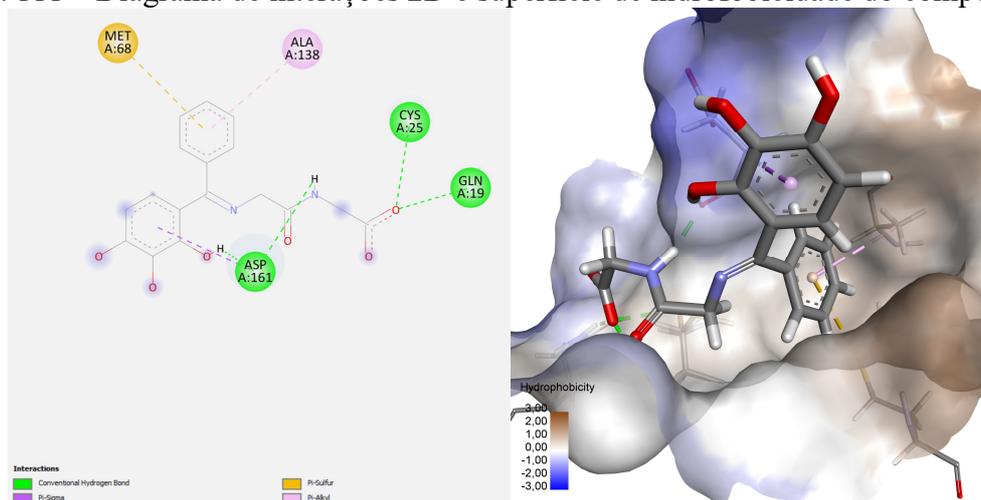
Fonte: O Autor (2022).

Figura 110 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 36.



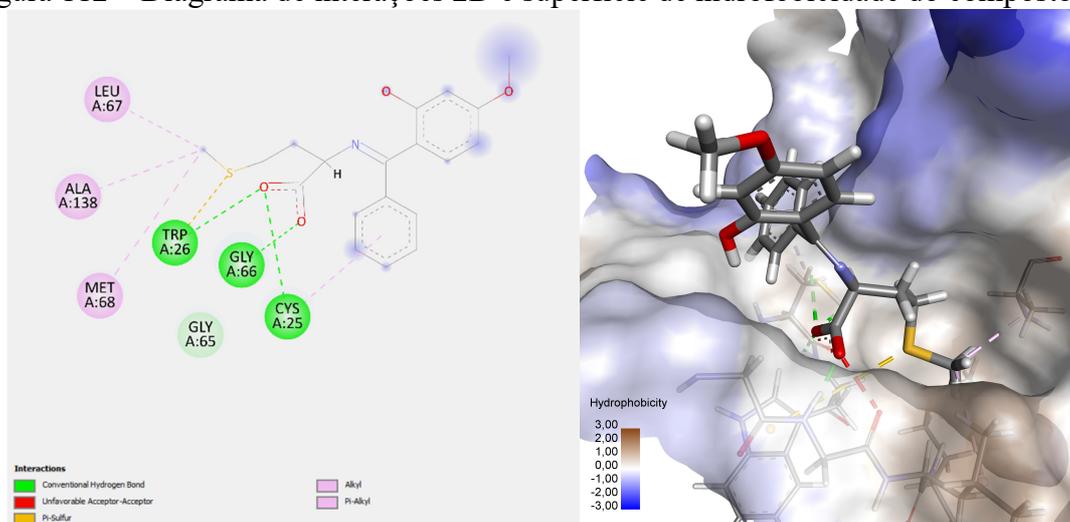
Fonte: O Autor (2022).

Figura 111 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 39.



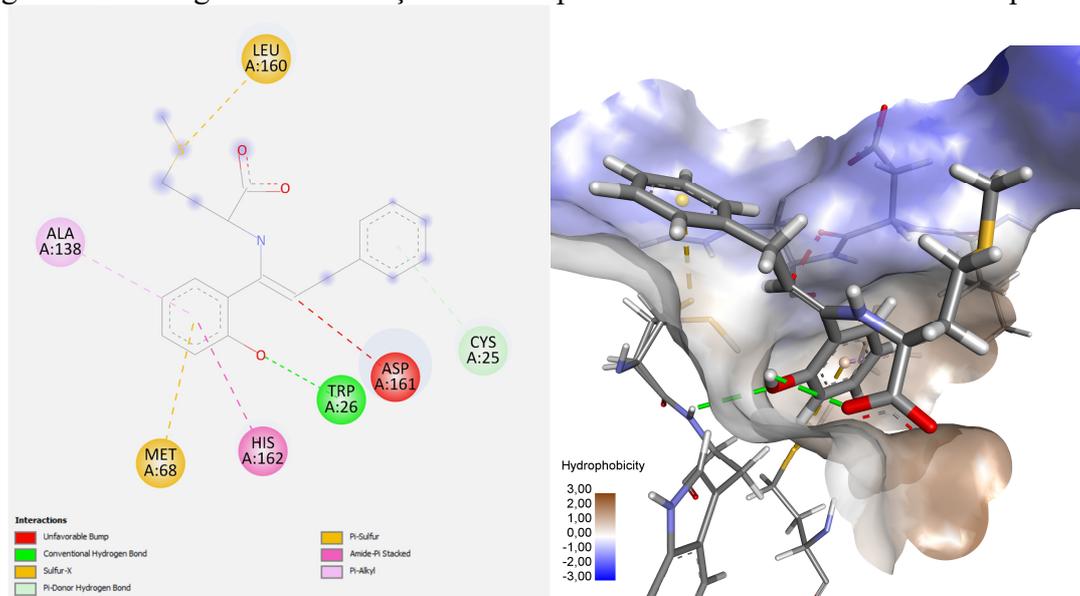
Fonte: O Autor (2022).

Figura 112 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 39.



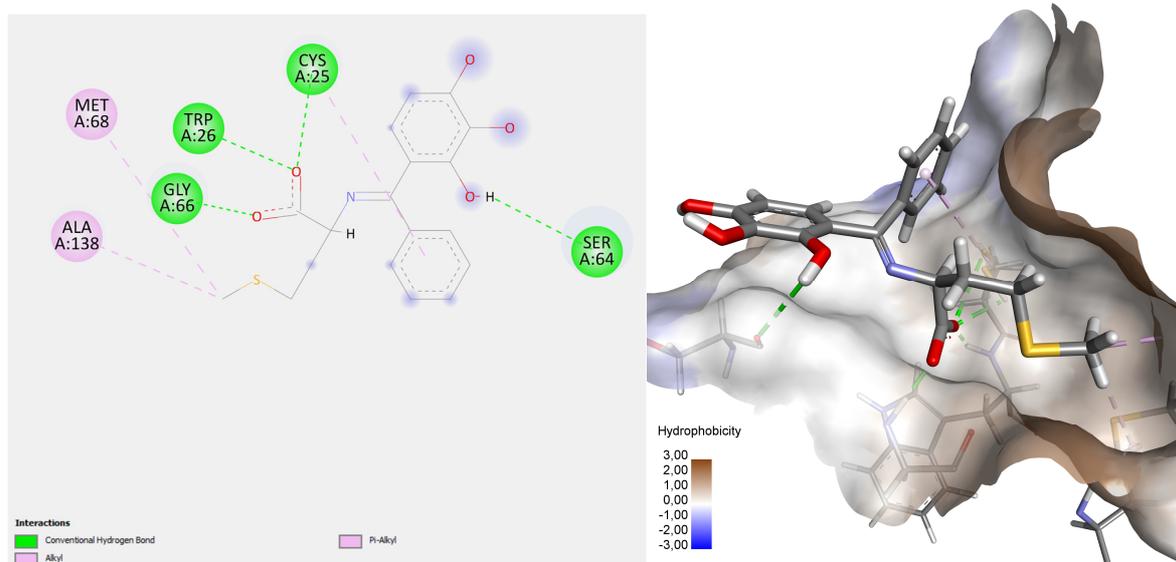
Fonte: O Autor (2022).

Figura 113 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 43.



Fonte: O Autor (2022).

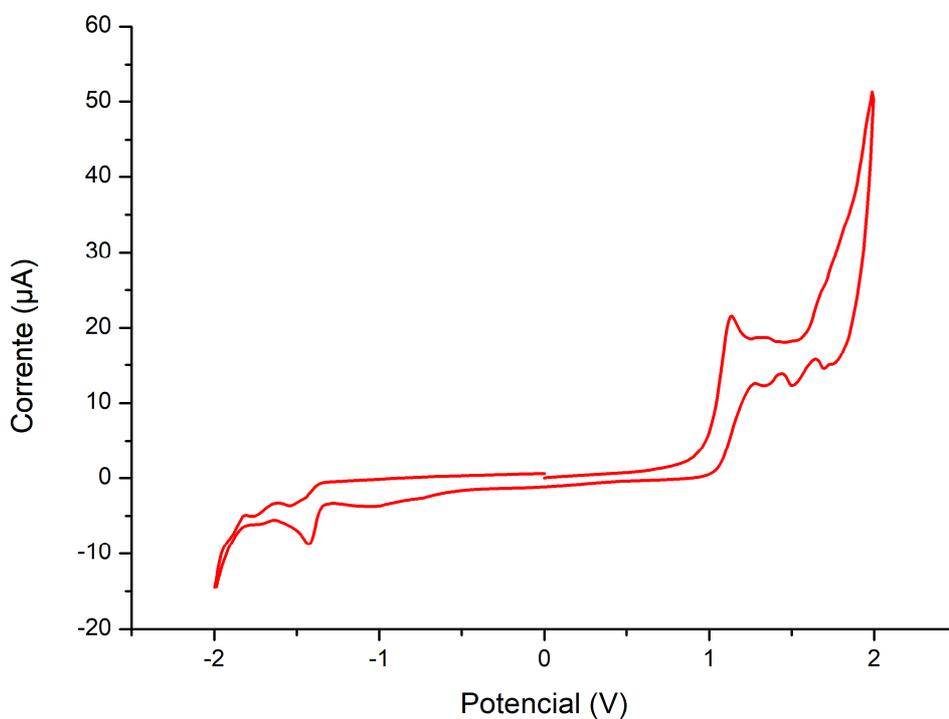
Figura 114 – Diagrama de interações 2D e superfície de hidrofobicidade do composto 43.



Fonte: O Autor (2022).

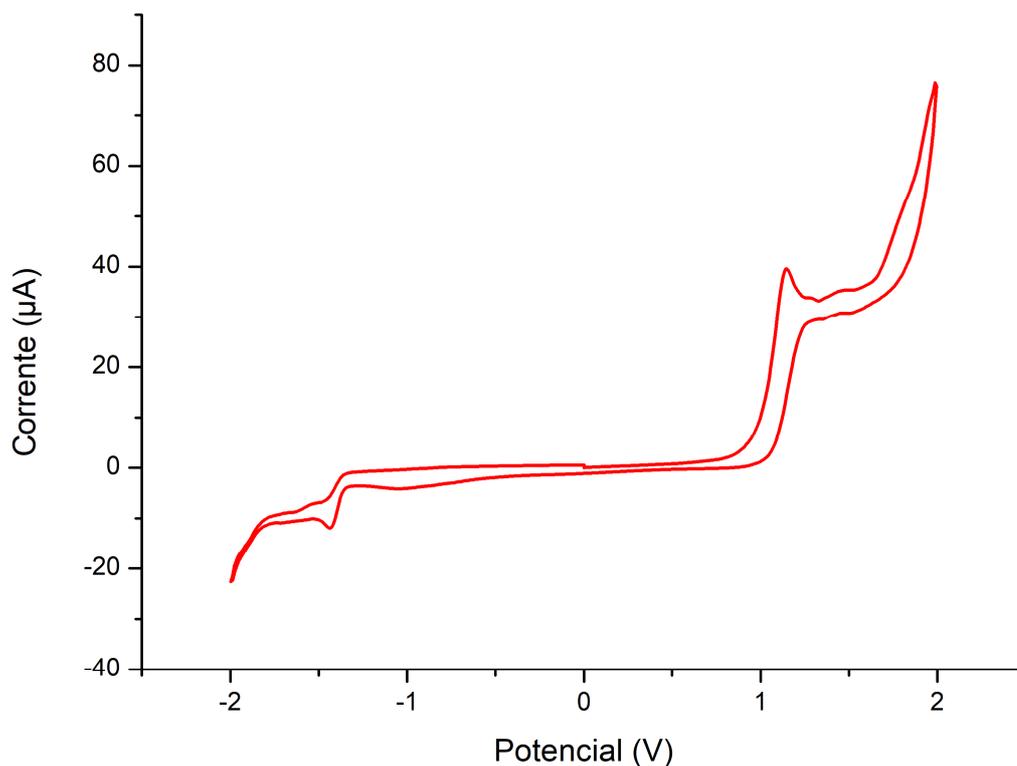
10 APÊNDICE D – VOLTAMETRIA CÍCLICA DAS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS

Figura 115 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 3 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



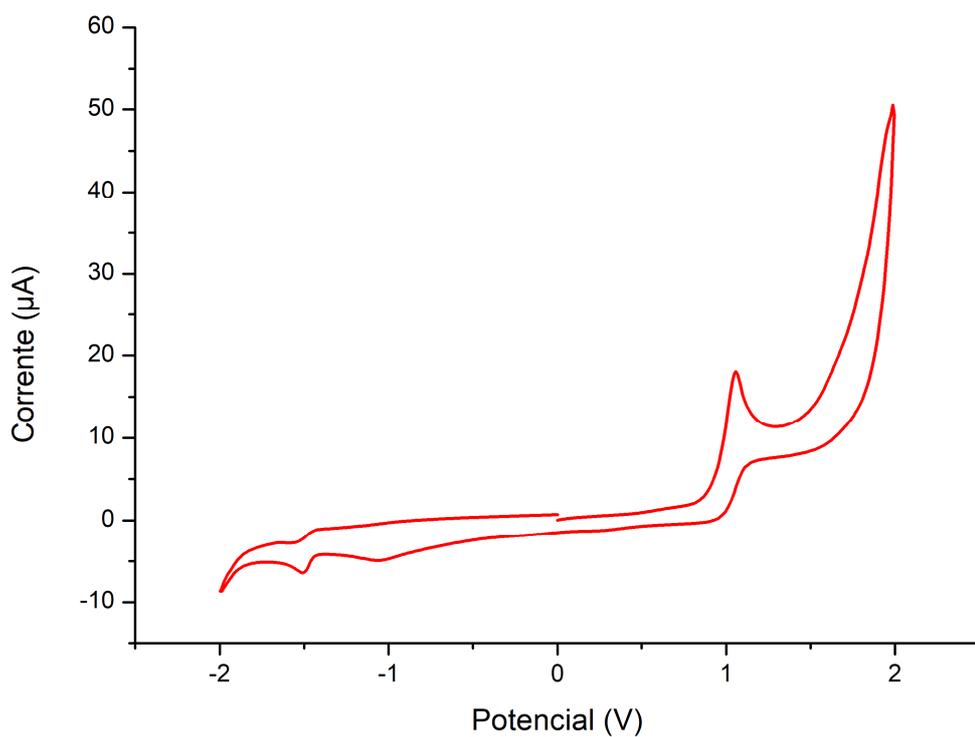
Fonte: O Autor (2022).

Figura 116 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 4 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



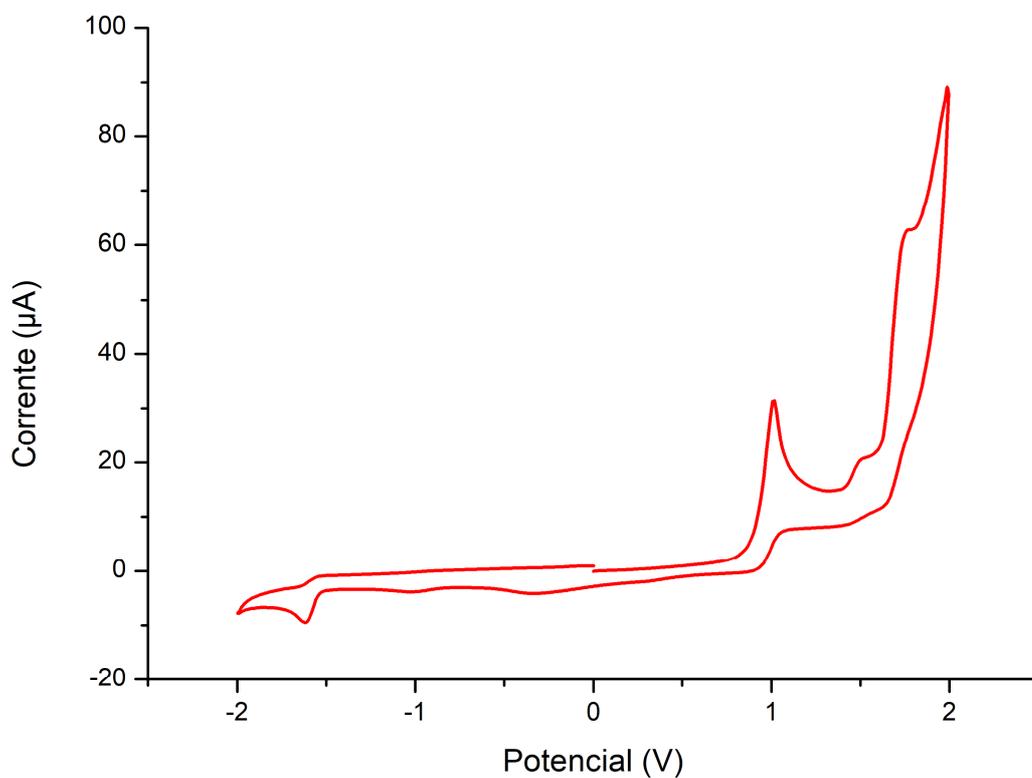
Fonte: O Autor (2022).

Figura 117 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 5 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



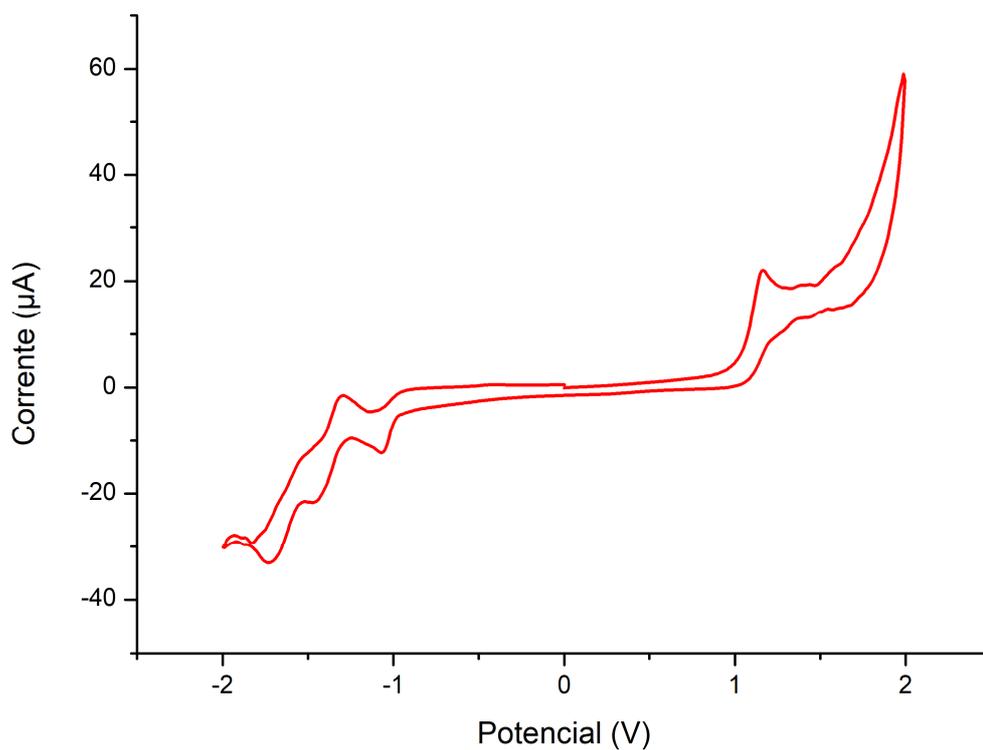
Fonte: O Autor (2022).

Figura 118 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 6 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



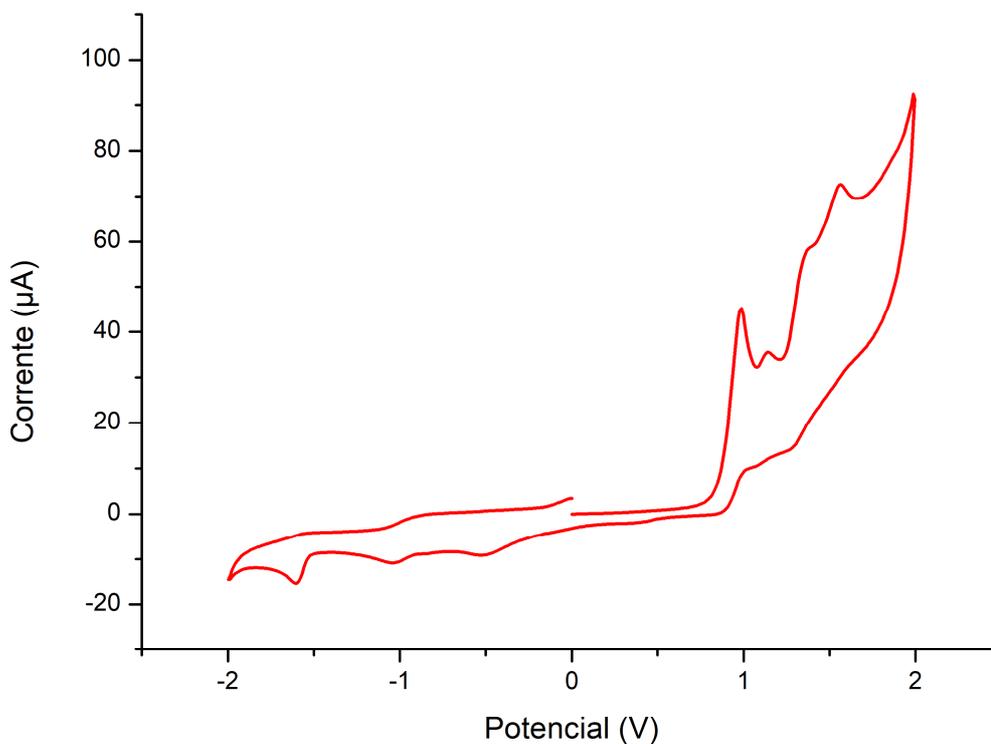
Fonte: O Autor (2022).

Figura 119 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 7 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



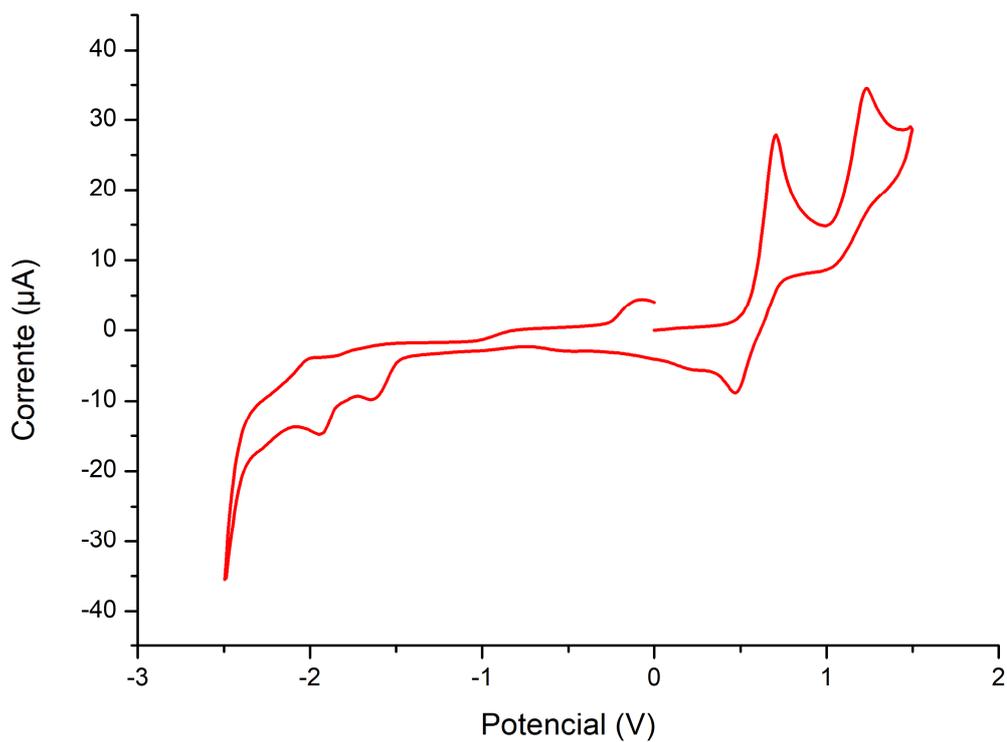
Fonte: O Autor (2022).

Figura 120 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 8 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



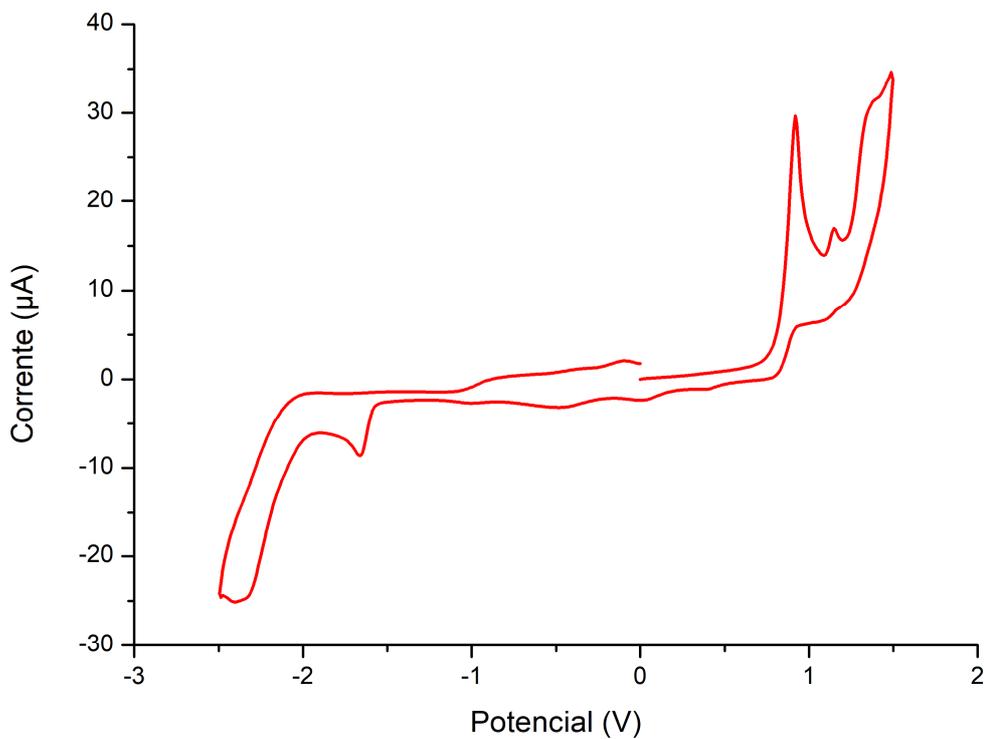
Fonte: O Autor (2022).

Figura 121 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 9 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



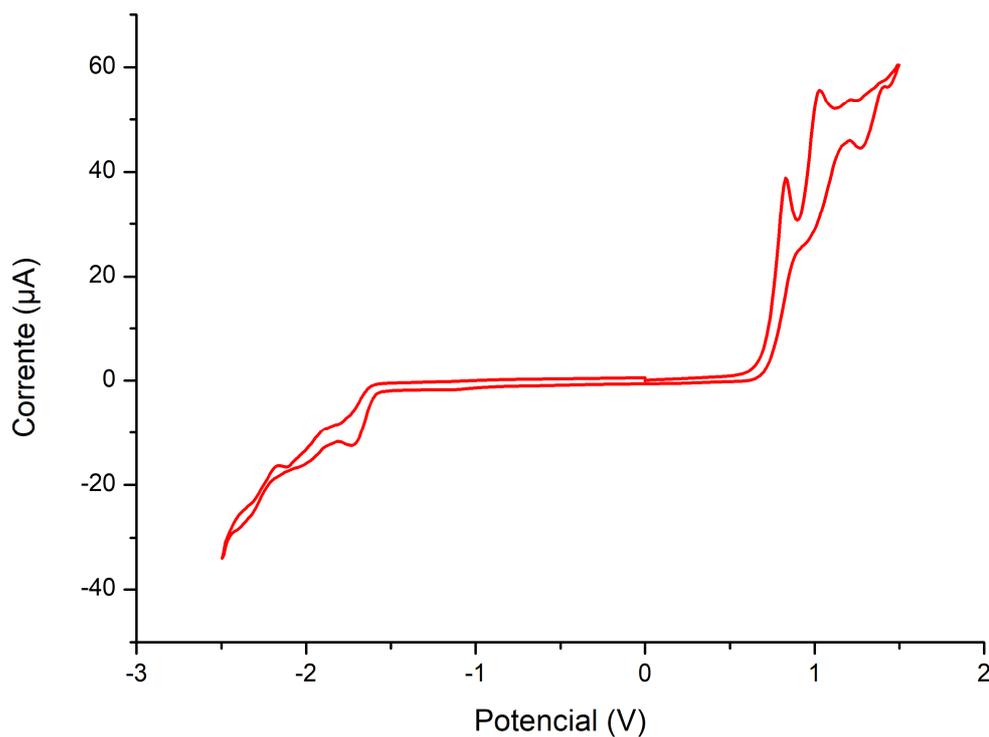
Fonte: O Autor (2022).

Figura 122 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 10 em hexafluorofosfato de tetrabutilamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



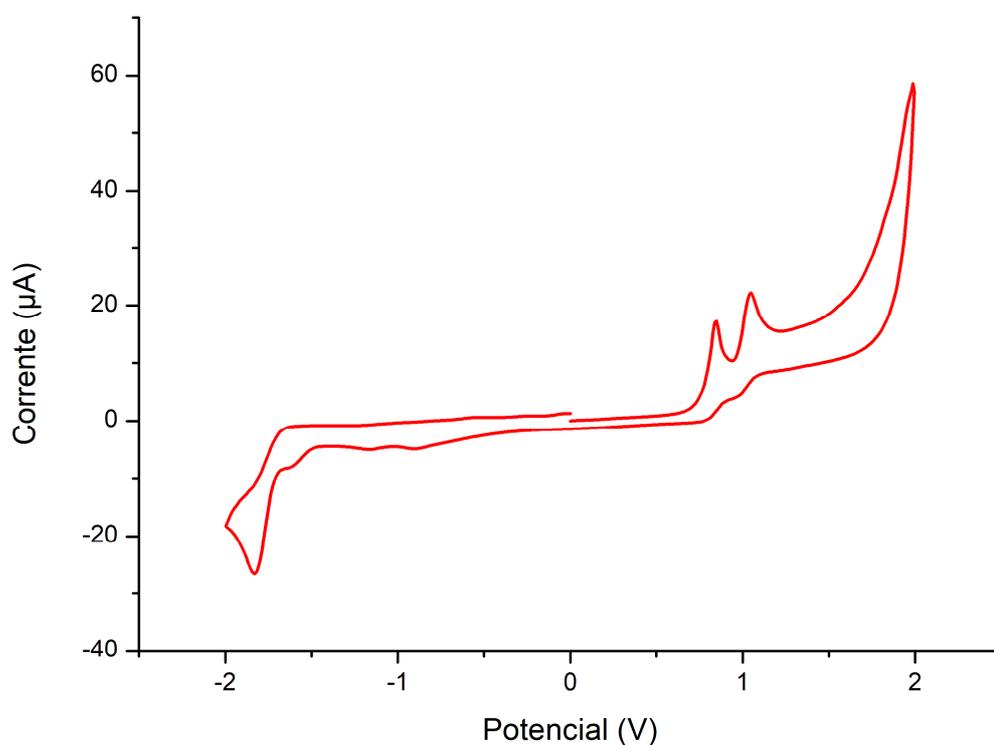
Fonte: O Autor (2022).

Figura 123 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 11 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



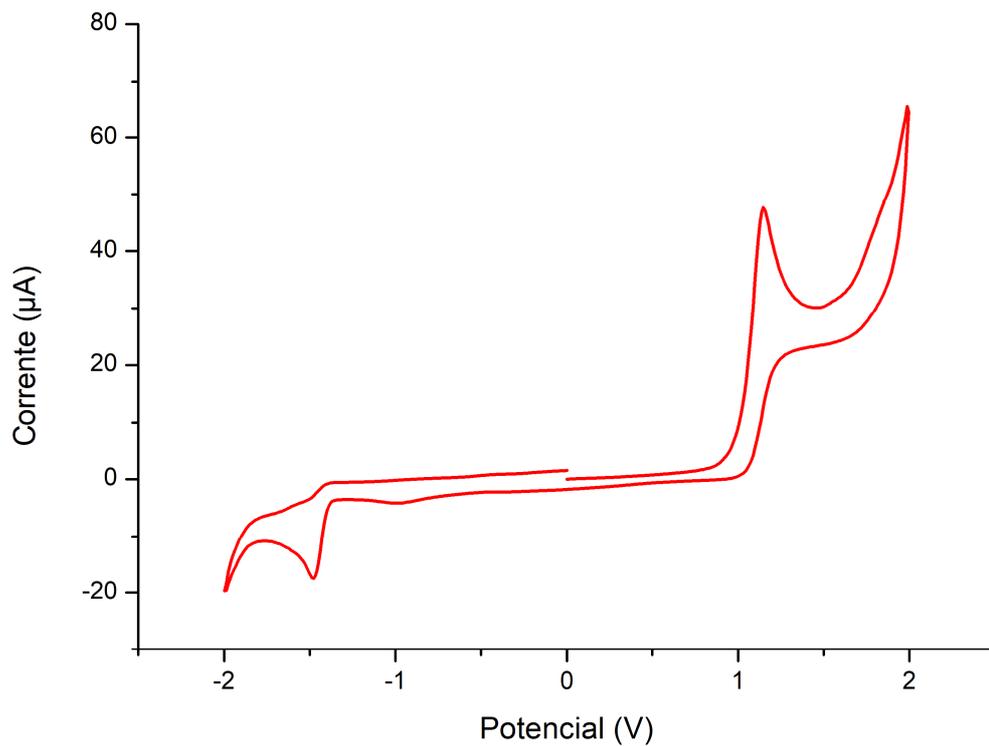
Fonte: O Autor (2022).

Figura 124 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 12 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



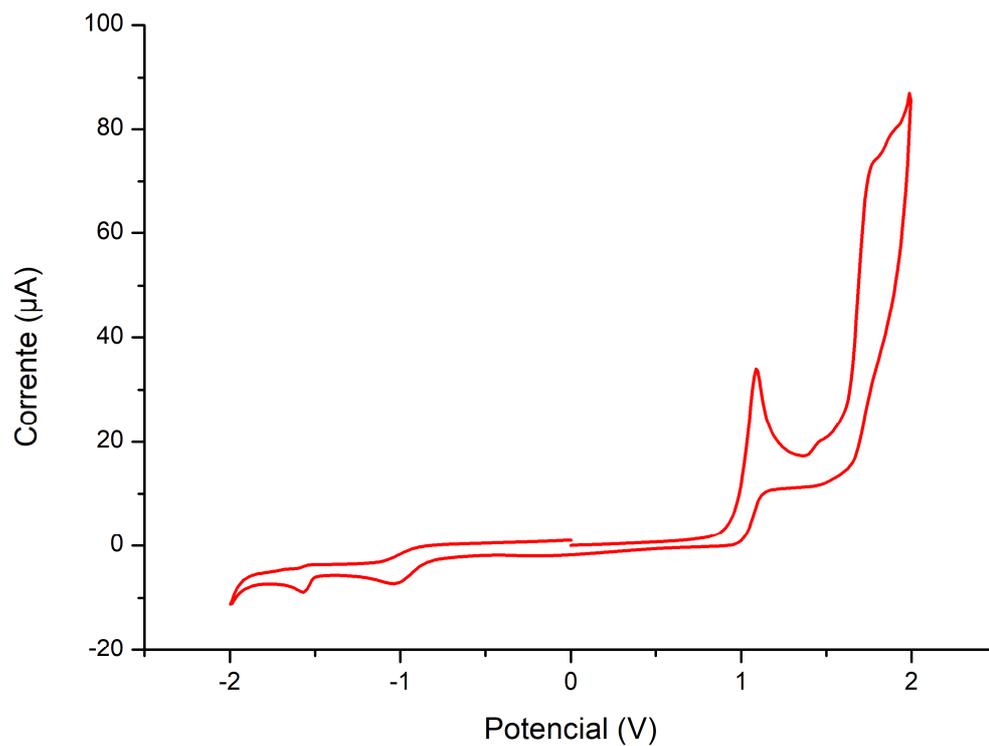
Fonte: O Autor (2022).

Figura 125 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 13 em hexafluorofosfato de tetrabutílamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



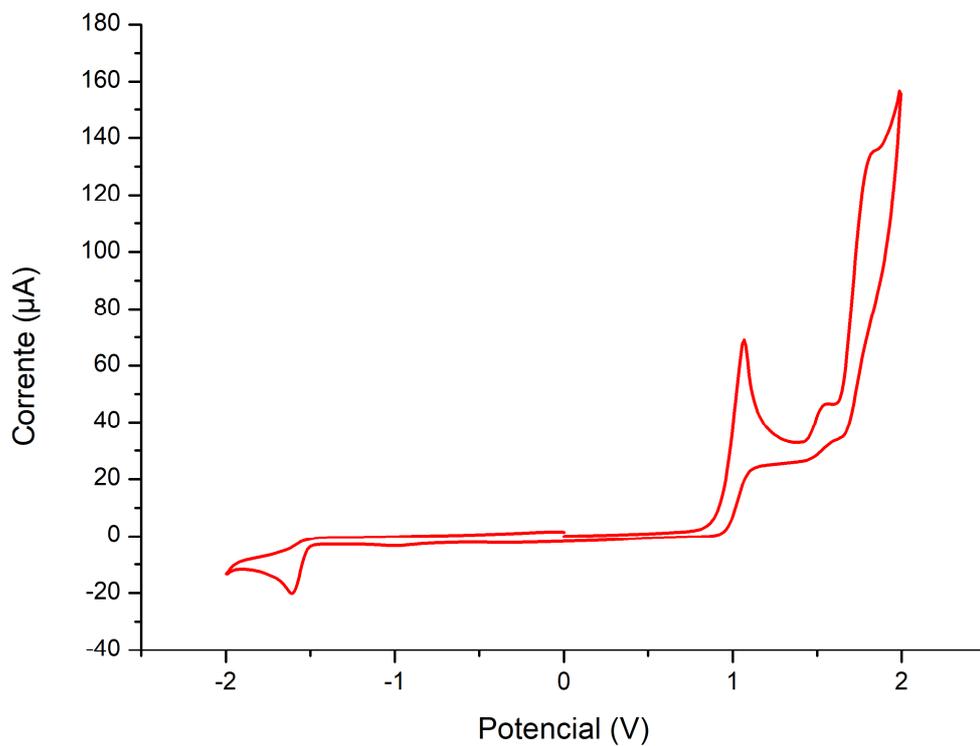
Fonte: O Autor (2022).

Figura 126 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 14b em hexafluorofosfato de tetrabutílamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



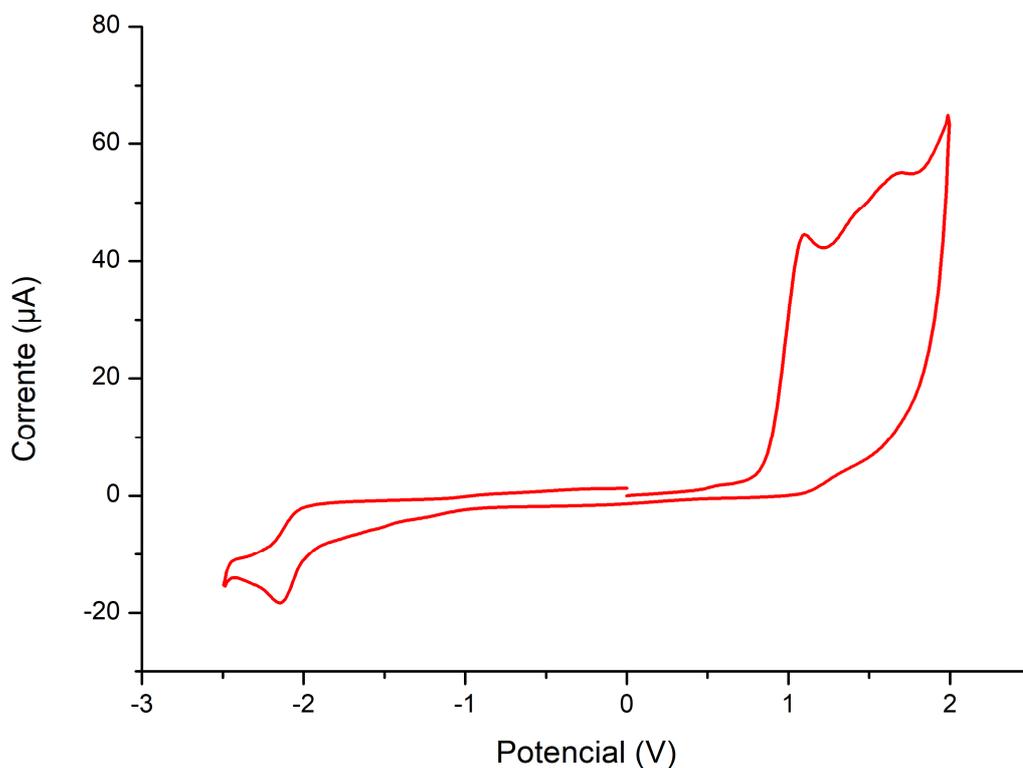
Fonte: O Autor (2022).

Figura 127 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 14c em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



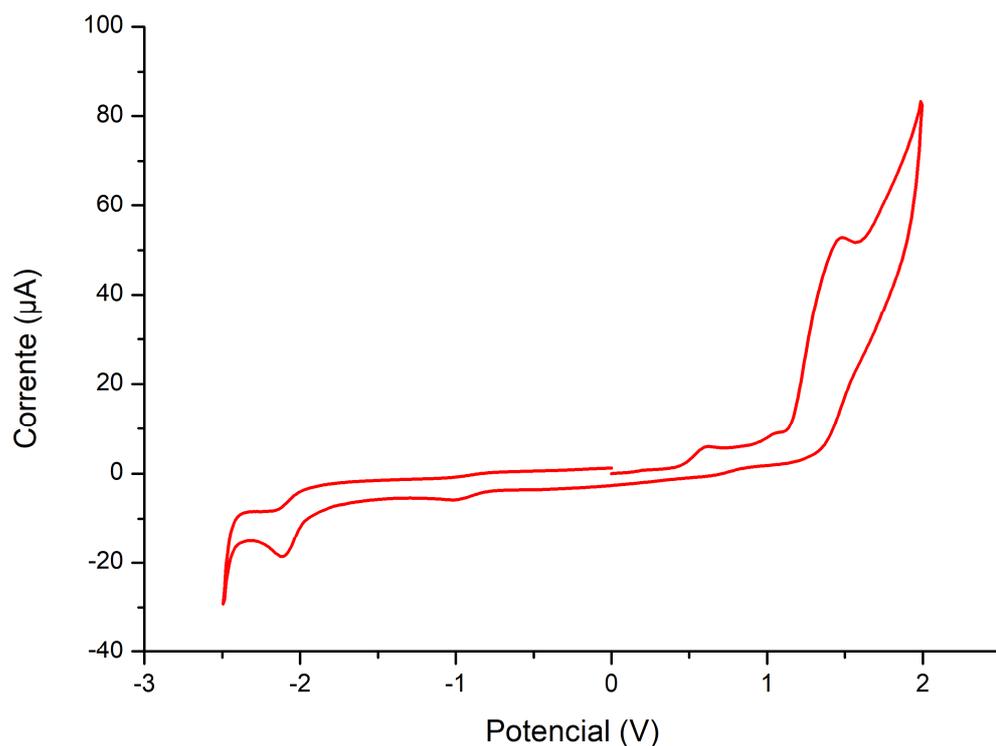
Fonte: O Autor (2022).

Figura 128 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 15 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



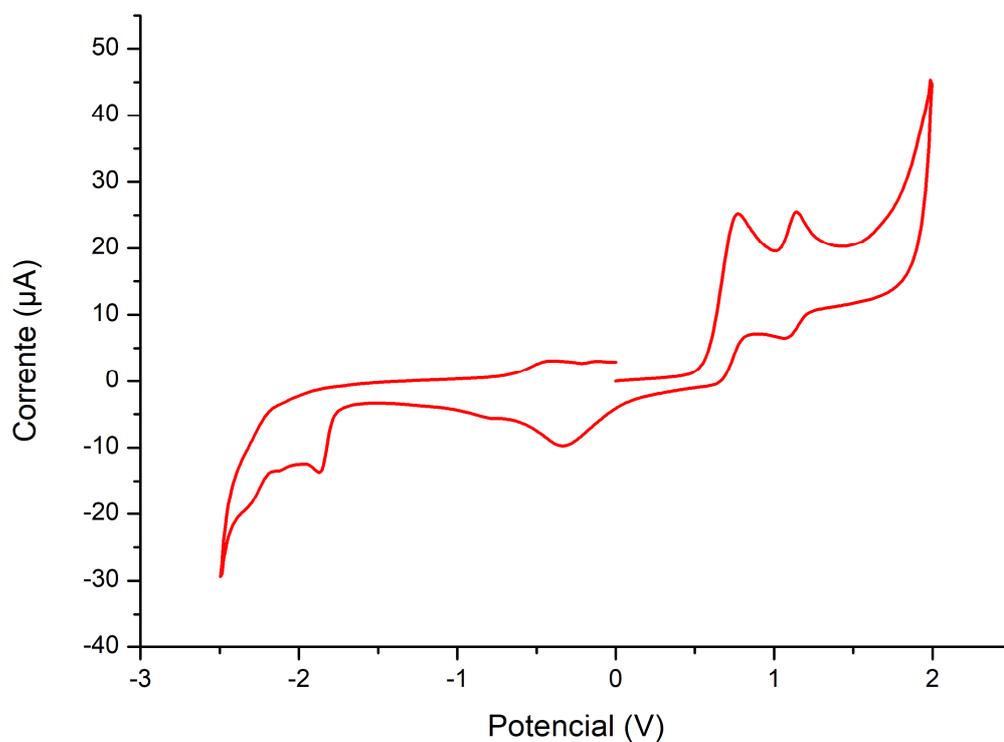
Fonte: O Autor (2022).

Figura 129 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 16 em hexafluorofosfato de tetrabutílamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



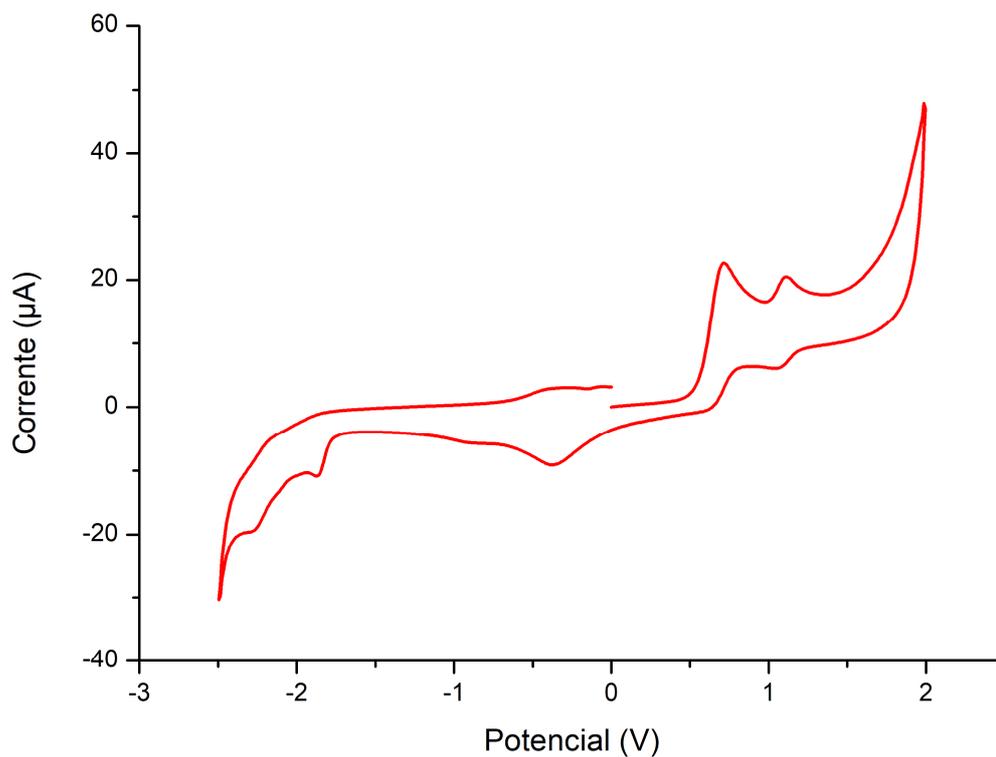
Fonte: O Autor (2022).

Figura 130 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 17 em hexafluorofosfato de tetrabutílamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



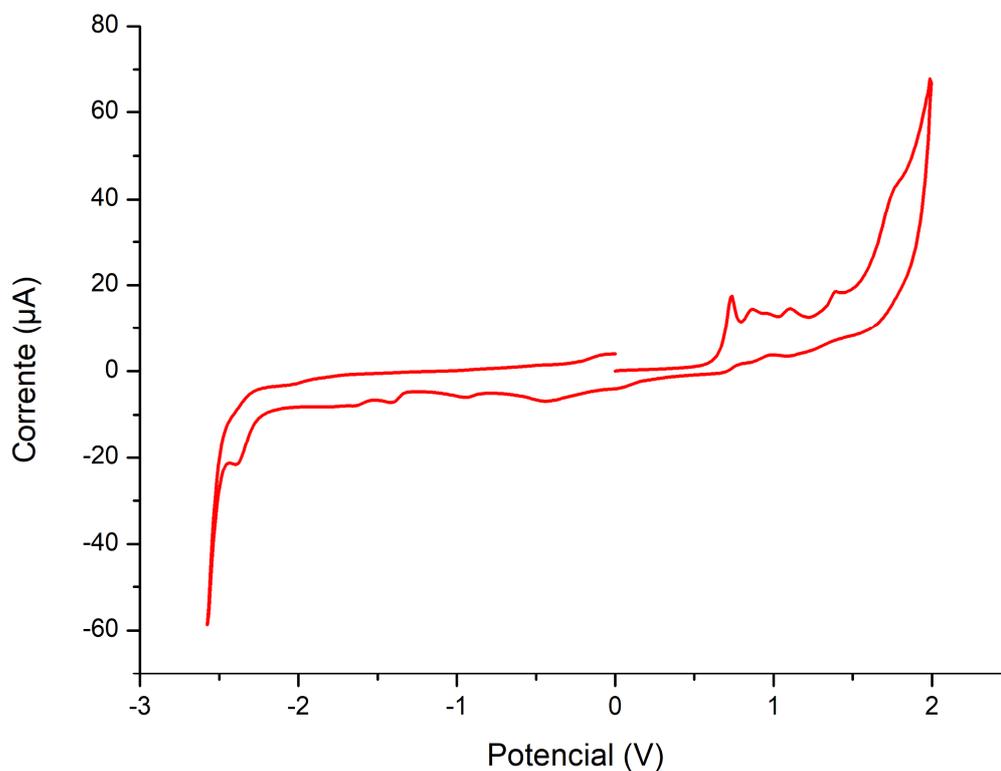
Fonte: O Autor (2022).

Figura 131 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 18 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



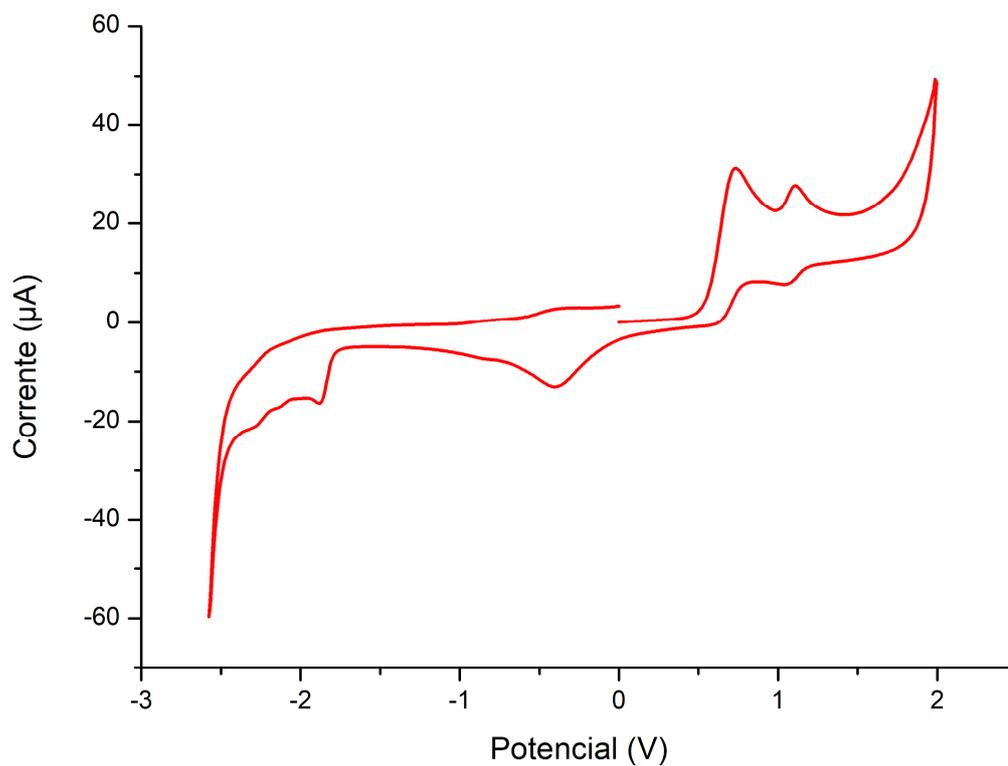
Fonte: O Autor (2022).

Figura 132 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 19 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



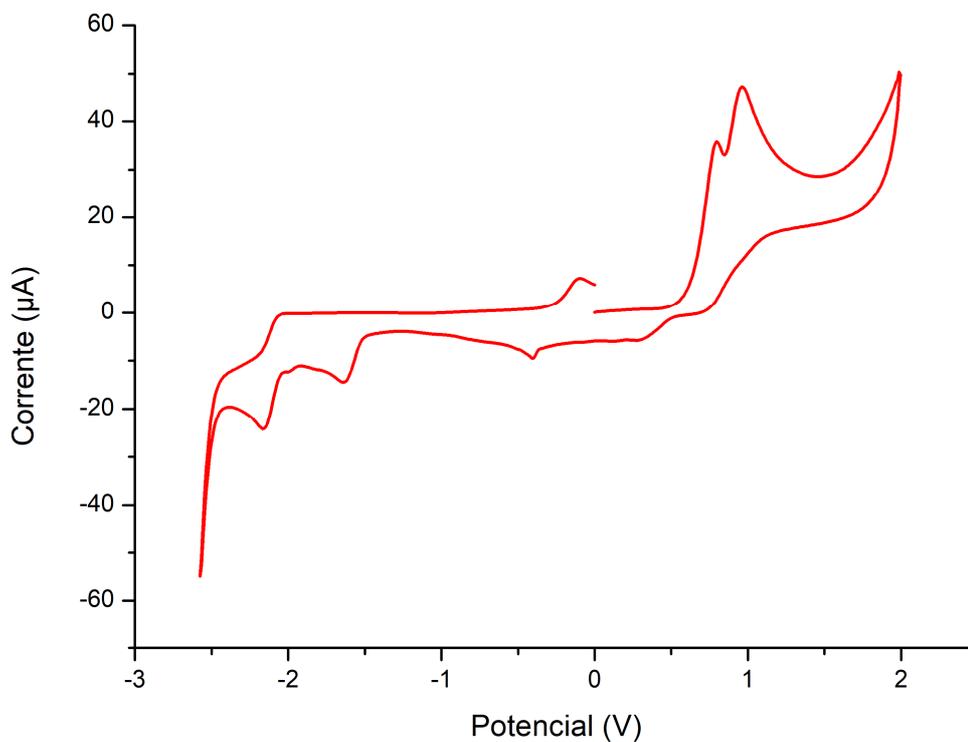
Fonte: O Autor (2022).

Figura 133 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 20 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



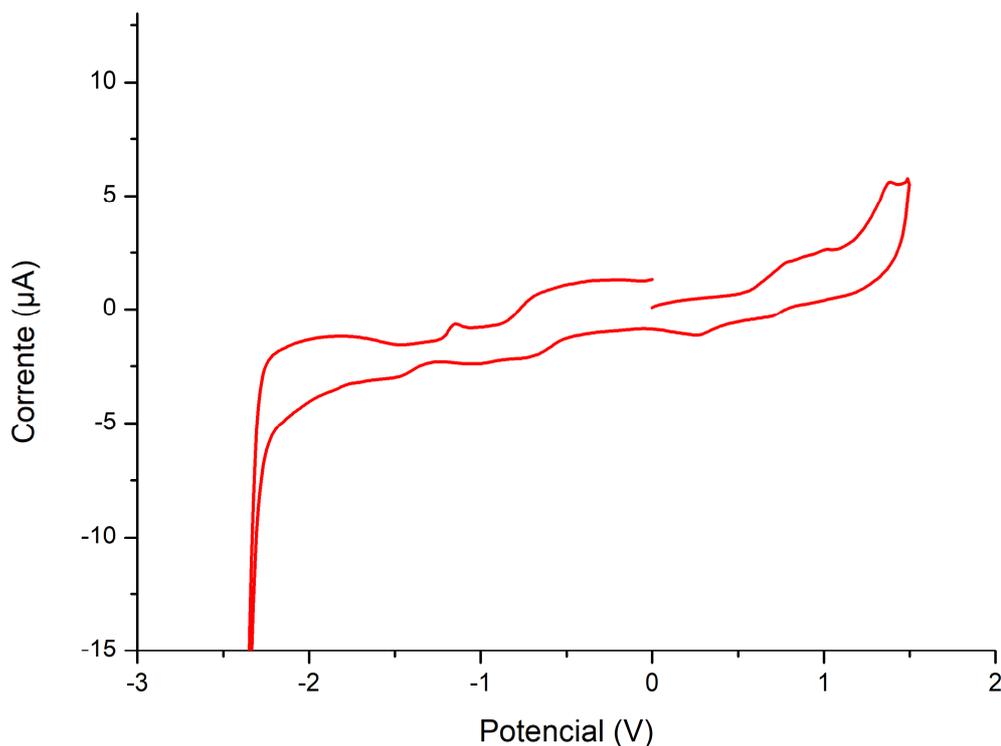
Fonte: O Autor (2022).

Figura 134 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 21 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



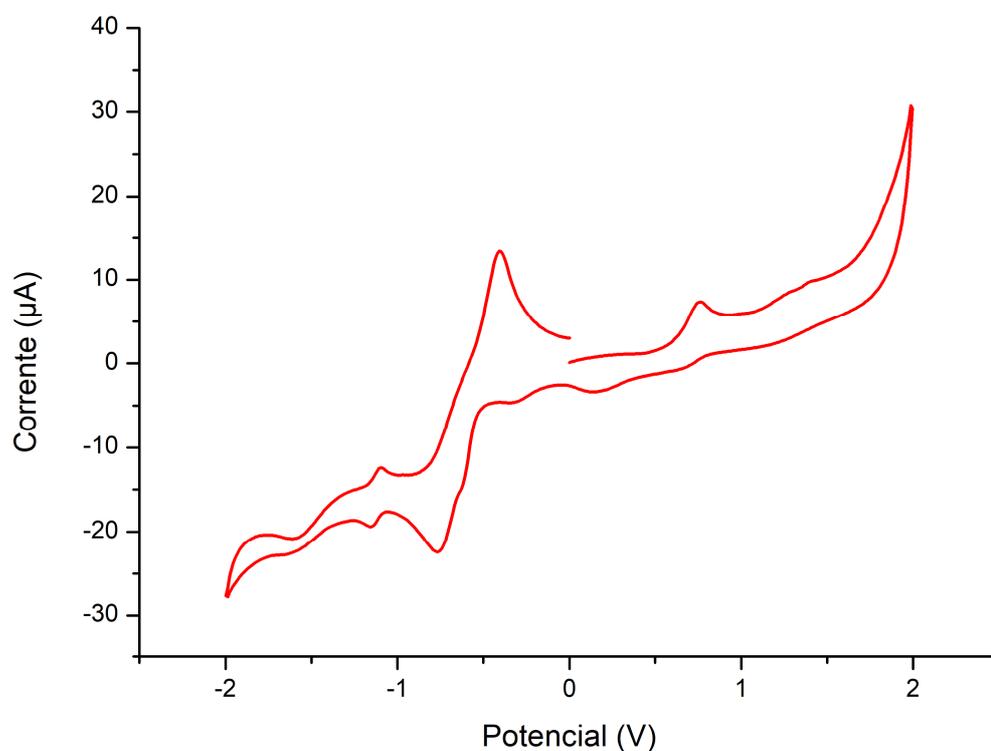
Fonte: O Autor (2022).

Figura 135 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 27 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



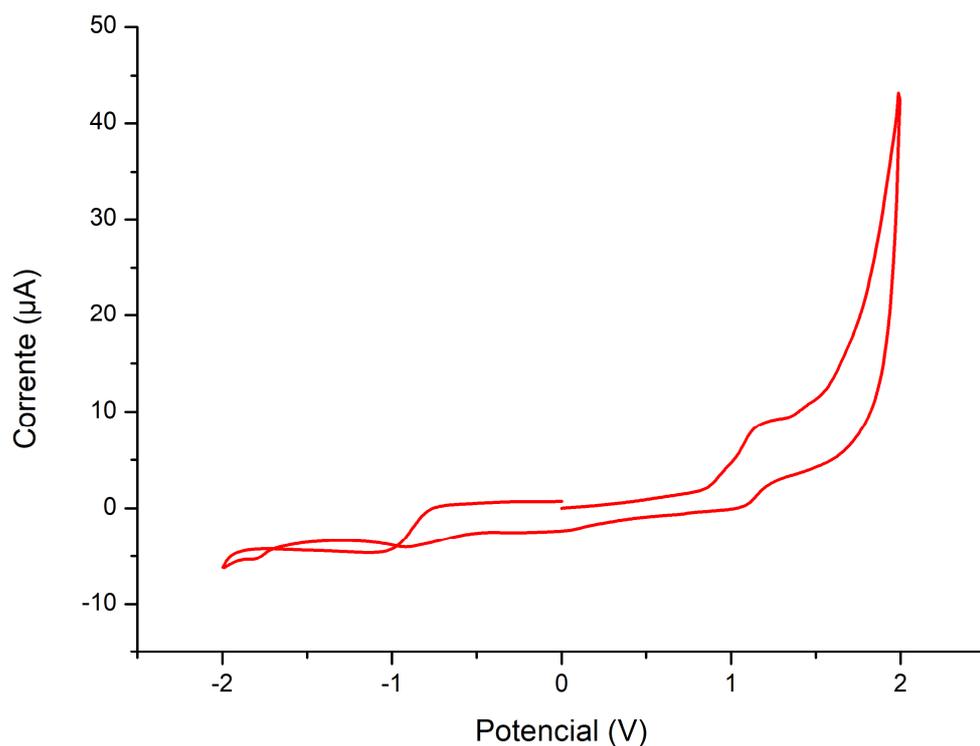
Fonte: O Autor (2022).

Figura 136 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 32 em hexafluorofosfato de tetrabutylamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



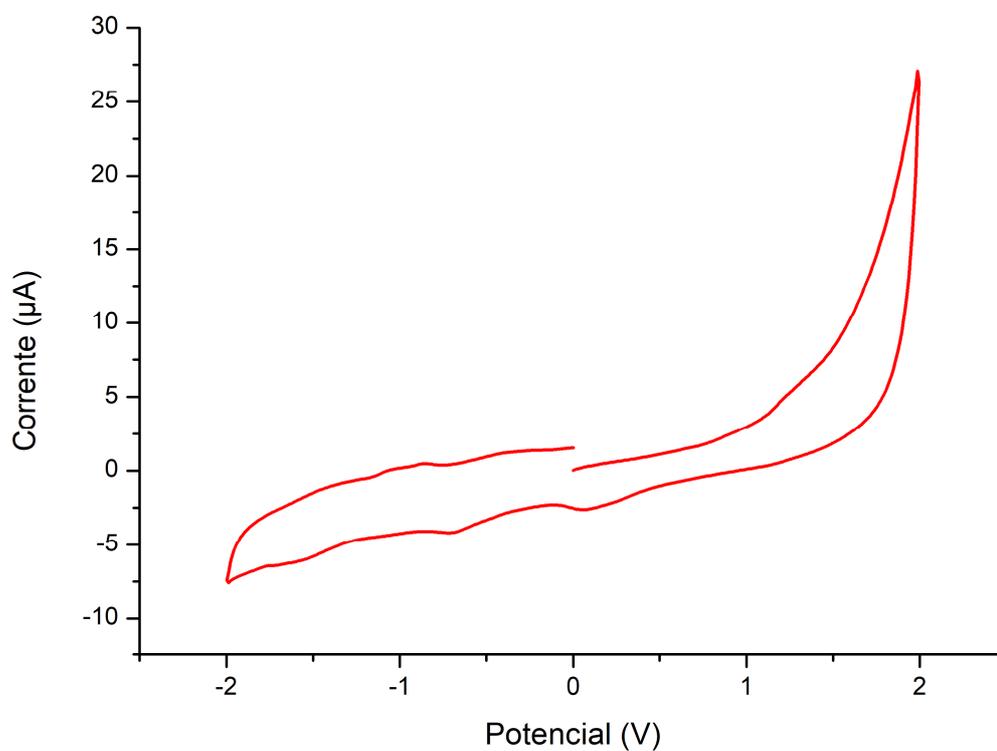
Fonte: O Autor (2022).

Figura 137 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 37 em hexafluorofosfato de tetrabutílamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



Fonte: O Autor (2022).

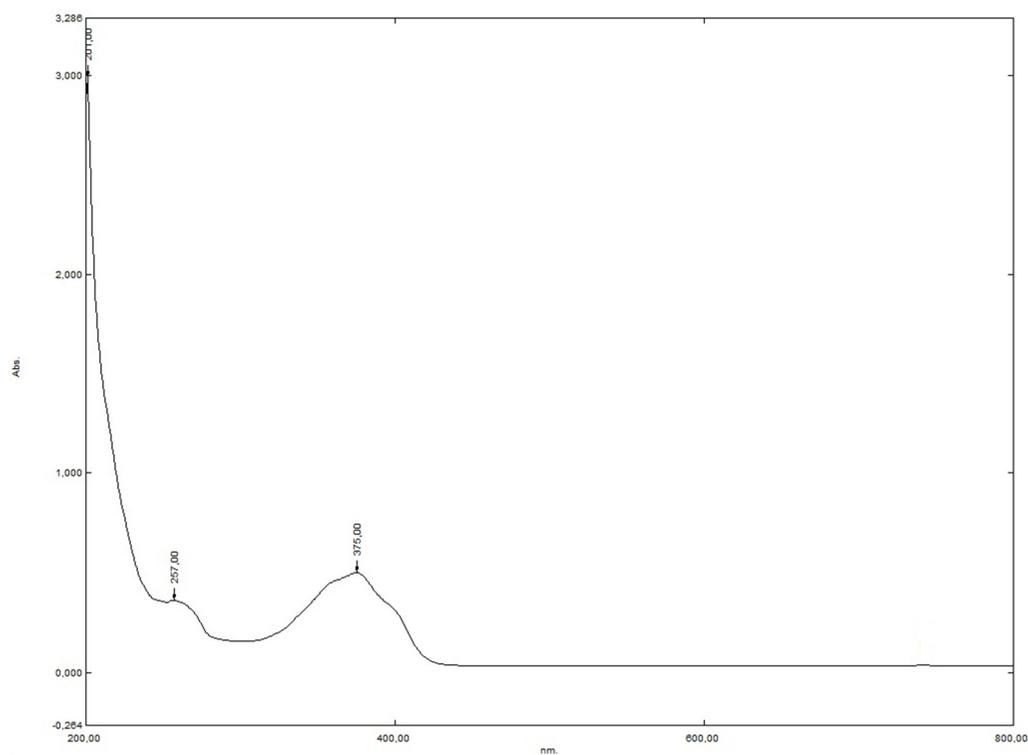
Figura 138 – Voltamograma cíclico da base de Schiff 42 em hexafluorofosfato de tetrabutílamônio 0,05 mol L⁻¹ (solvente: acetona) vs. Ag/AgCl.



Fonte: O Autor (2022).

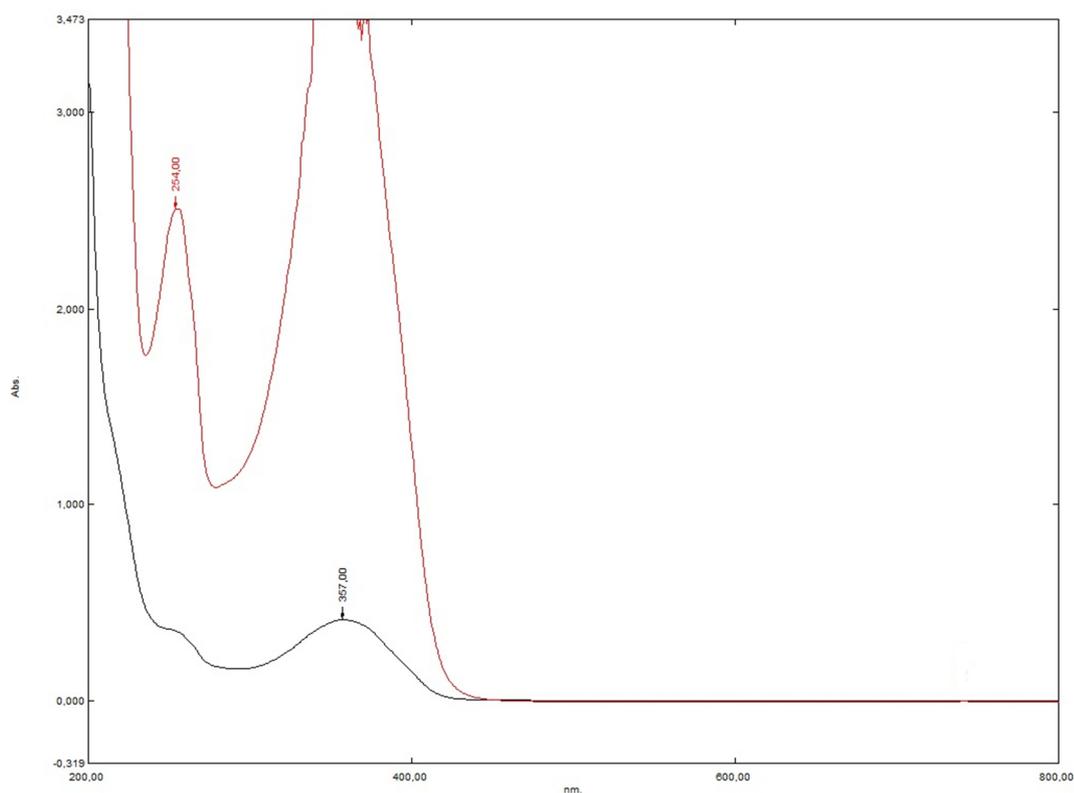
11 APÊNDICE E – ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL DAS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS

Figura 139 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 3, na concentração de $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



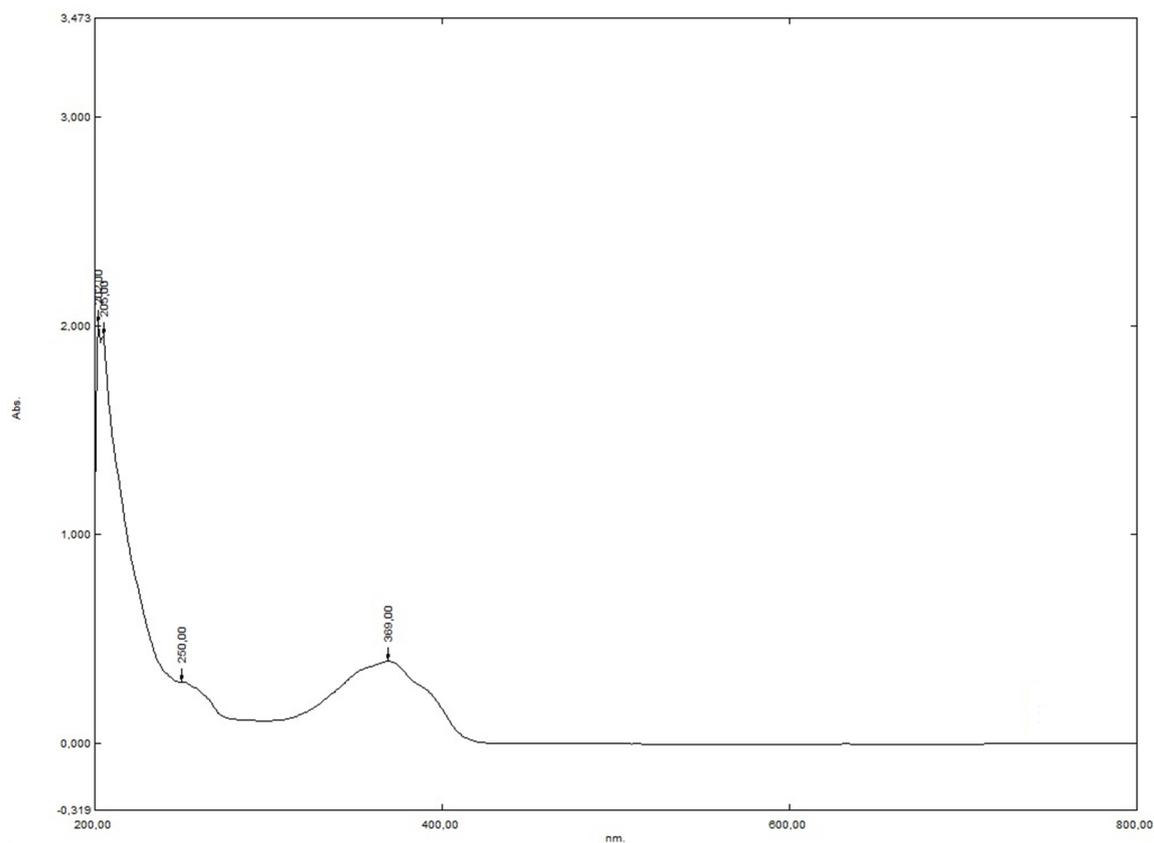
Fonte: O Autor (2022).

Figura 140 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 4, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



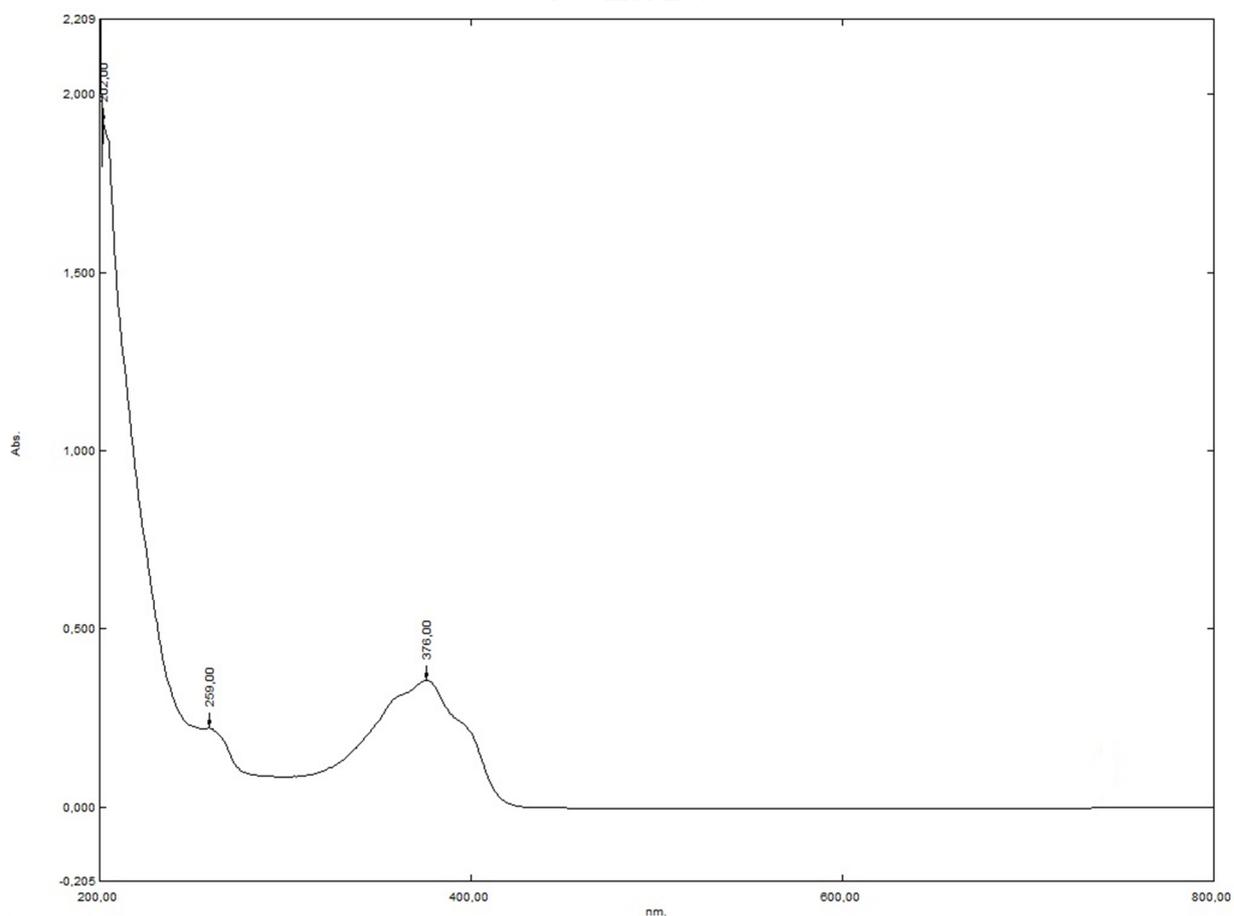
Fonte: O Autor (2022).

Figura 141 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 5, na concentração de $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



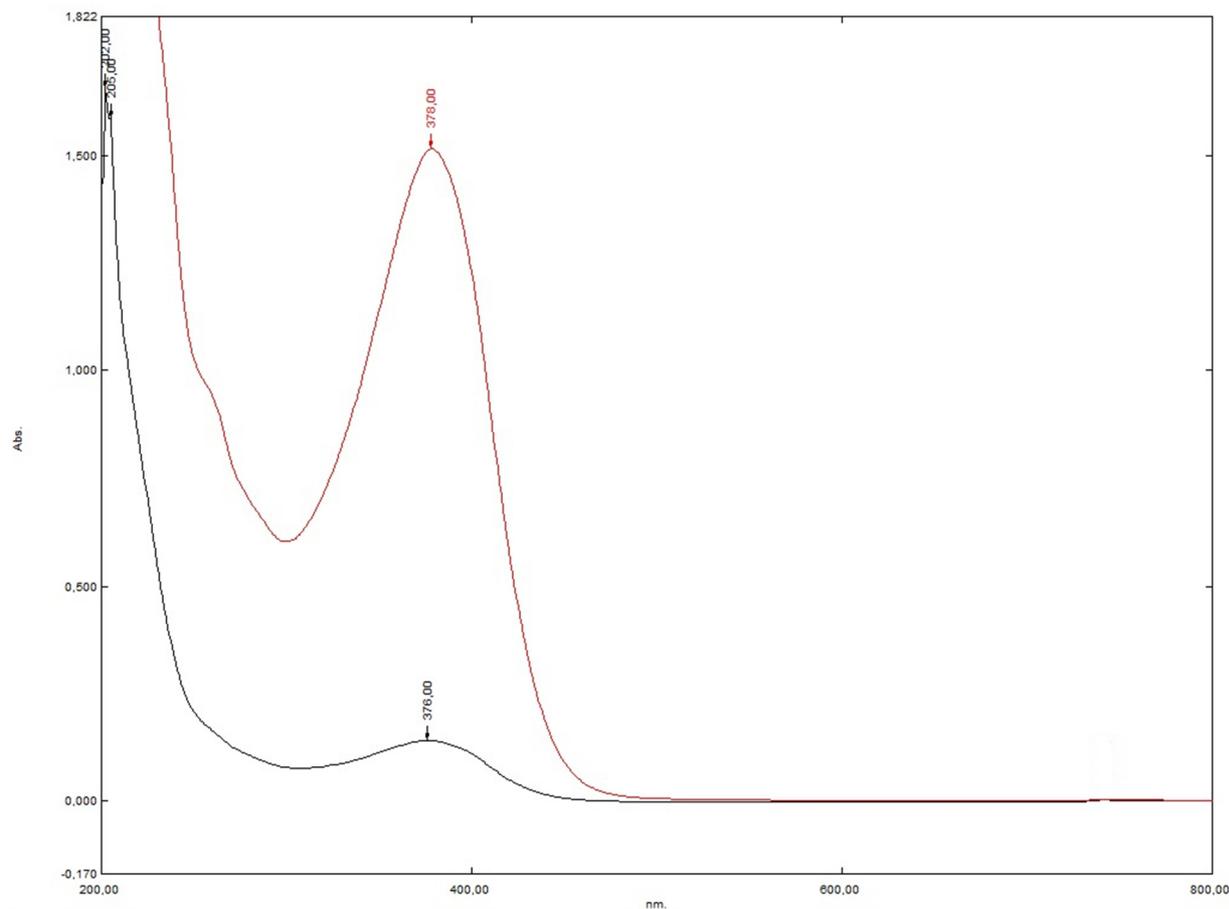
Fonte: O Autor (2022).

Figura 142 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 6, na concentração de $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



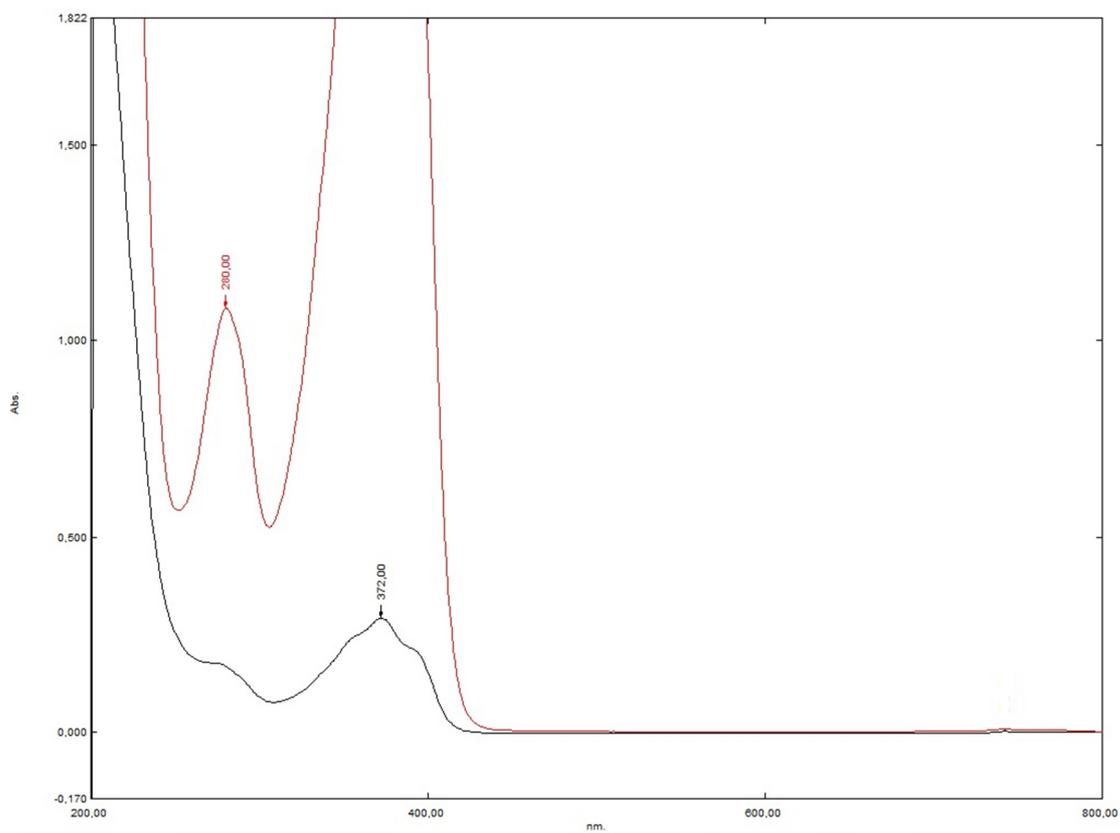
Fonte: O Autor (2022).

Figura 143 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 7, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



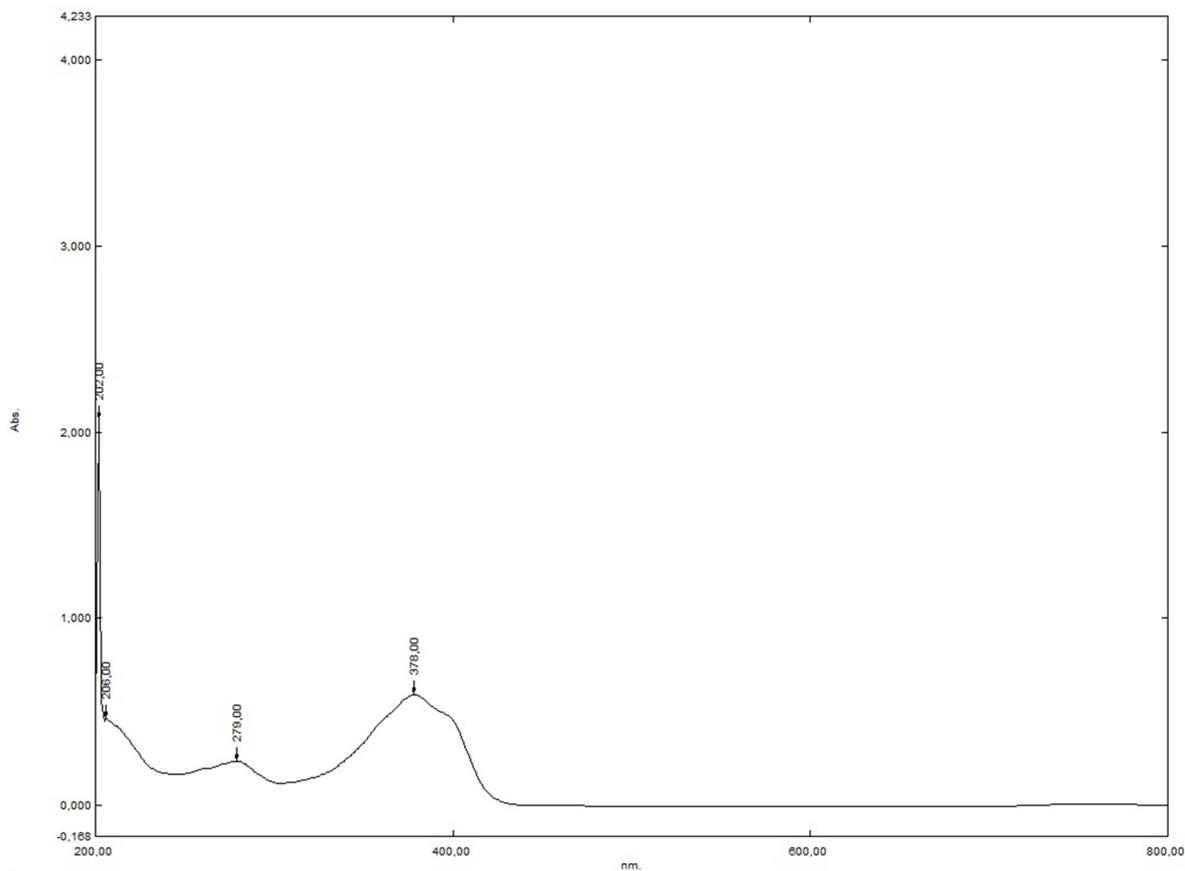
Fonte: O Autor (2022).

Figura 144 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 8, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



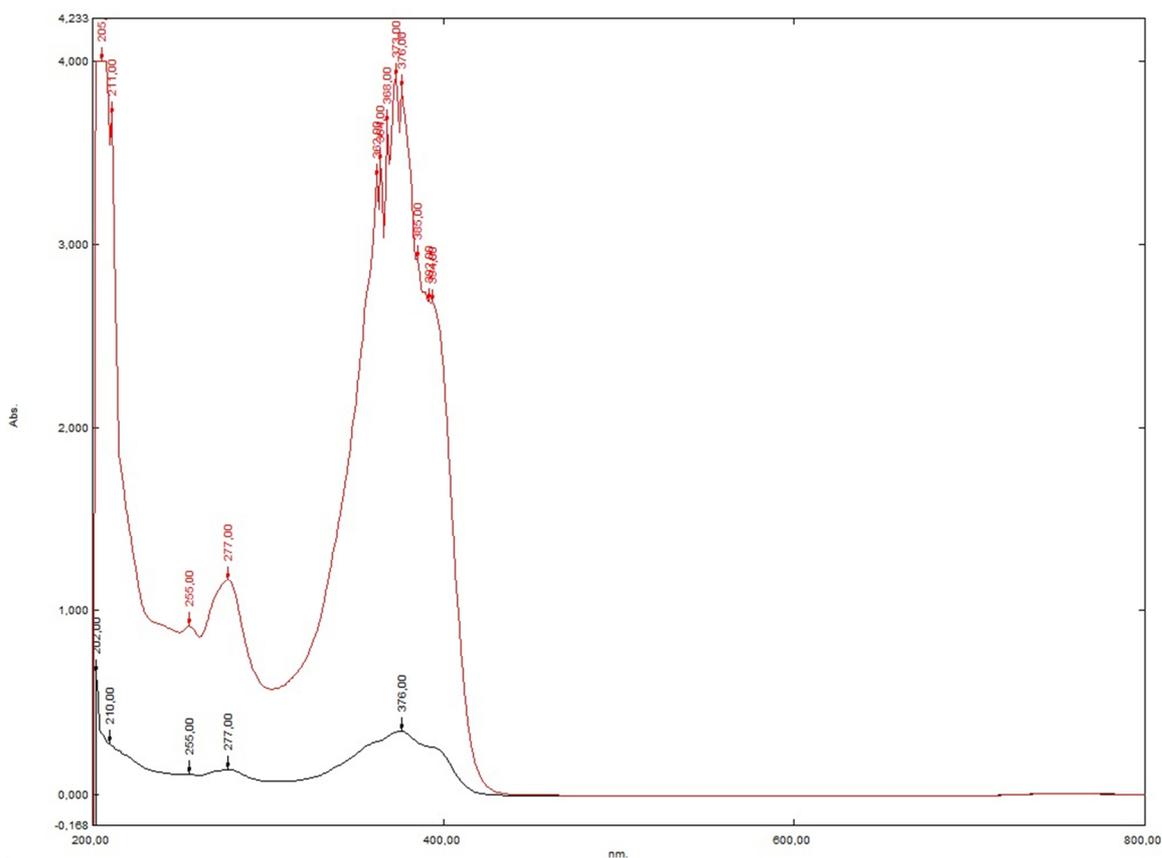
Fonte: O Autor (2022).

Figura 145 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 9, na concentração de $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



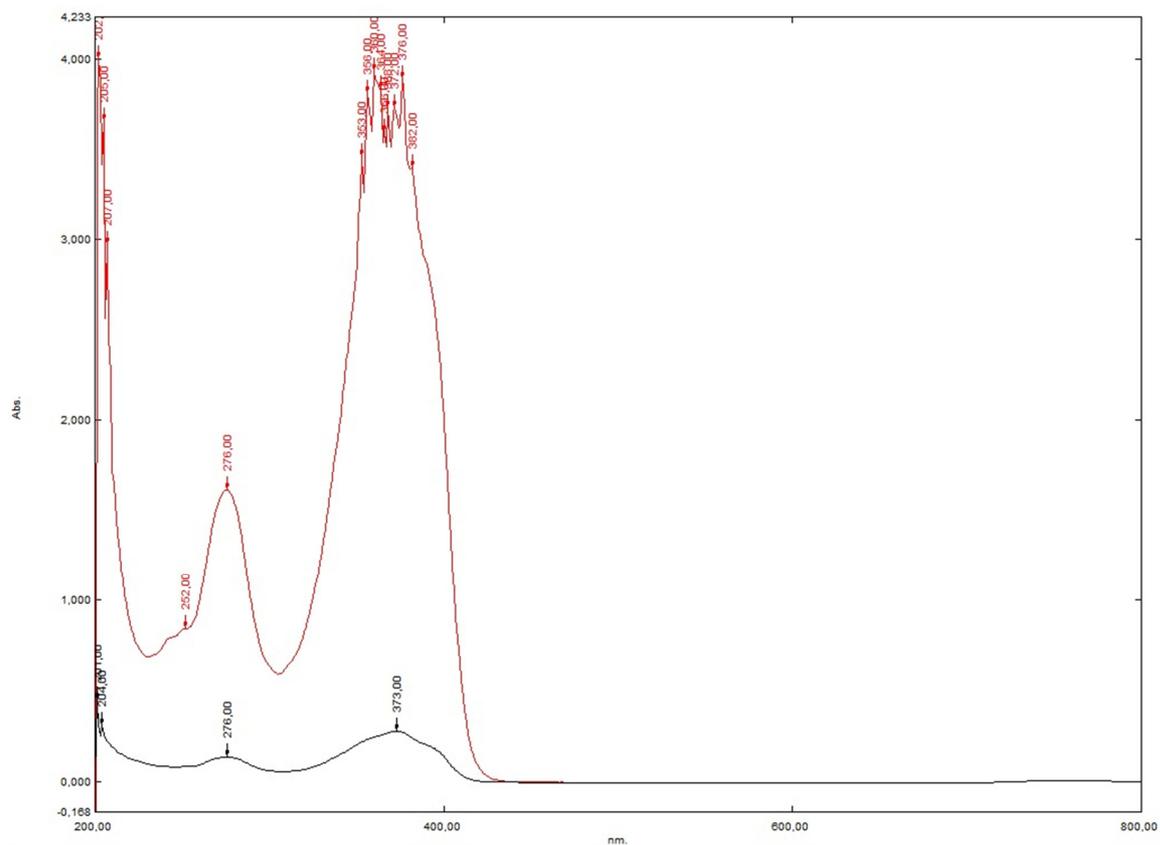
Fonte: O Autor (2022).

Figura 146 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 10, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



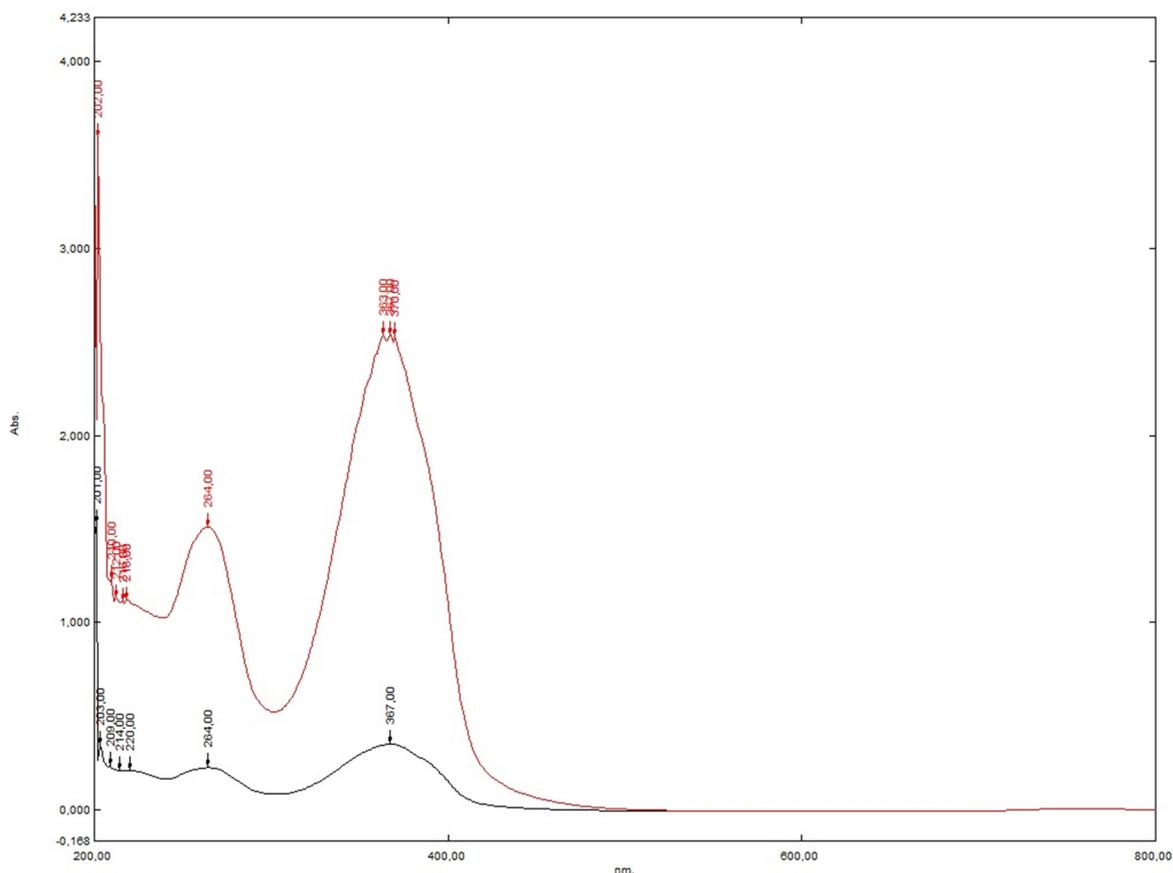
Fonte: O Autor (2022).

Figura 147 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 11, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



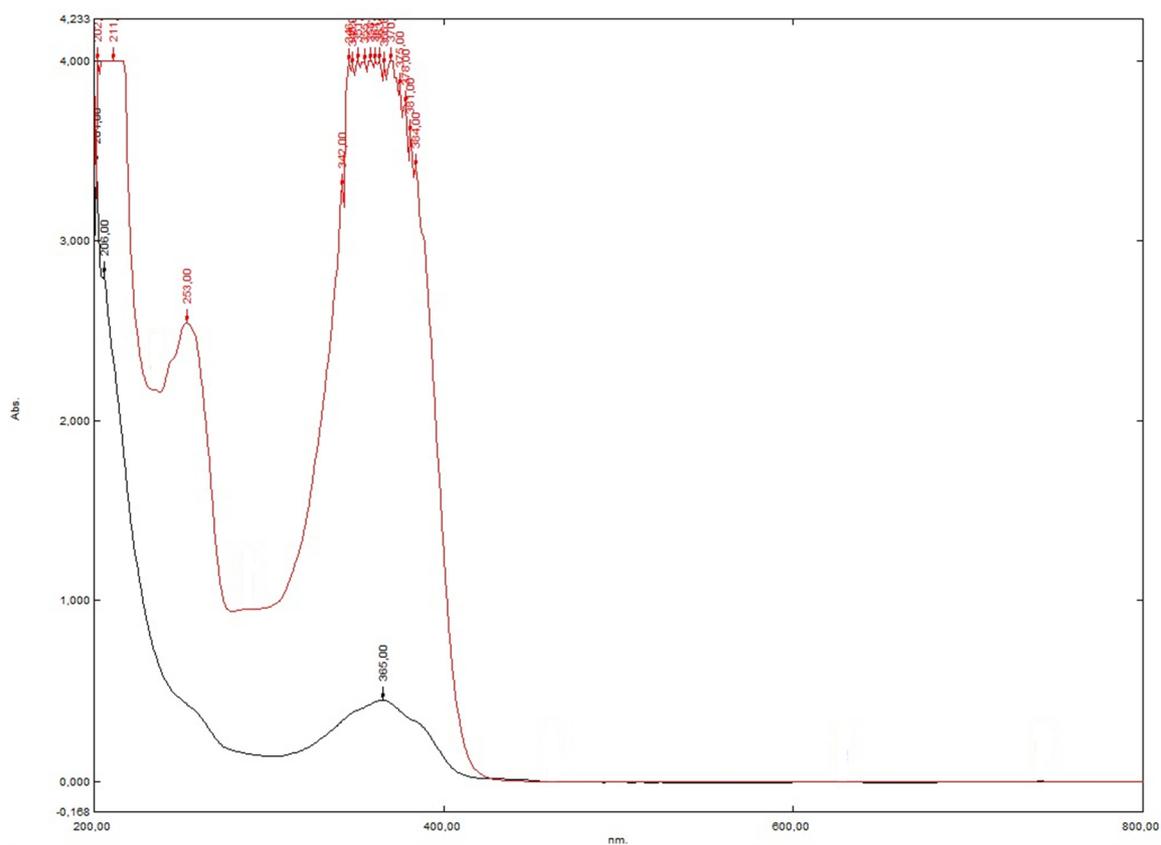
Fonte: O Autor (2022).

Figura 148 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 12, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



Fonte: O Autor (2022).

Figura 149 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 13, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



Fonte: O Autor (2022).

Figura 150 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 14b, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

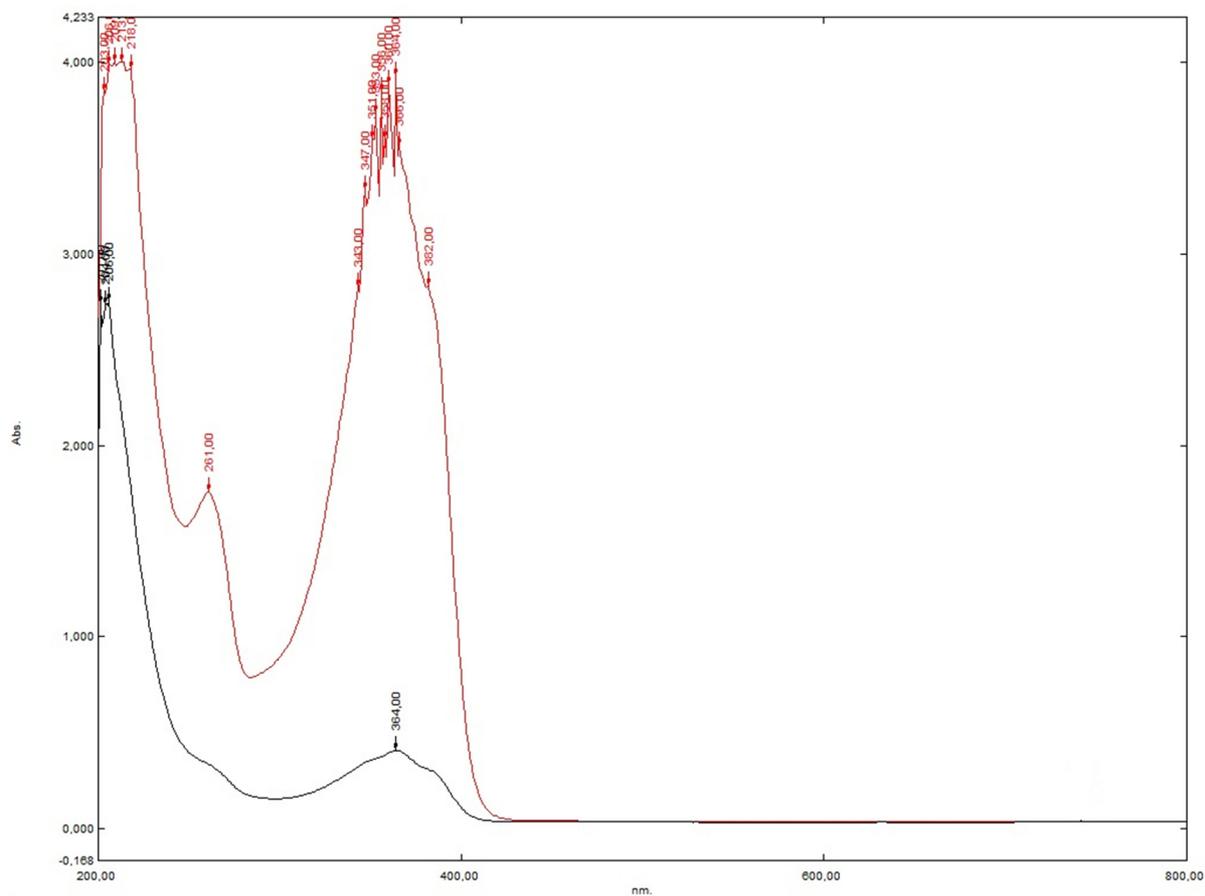
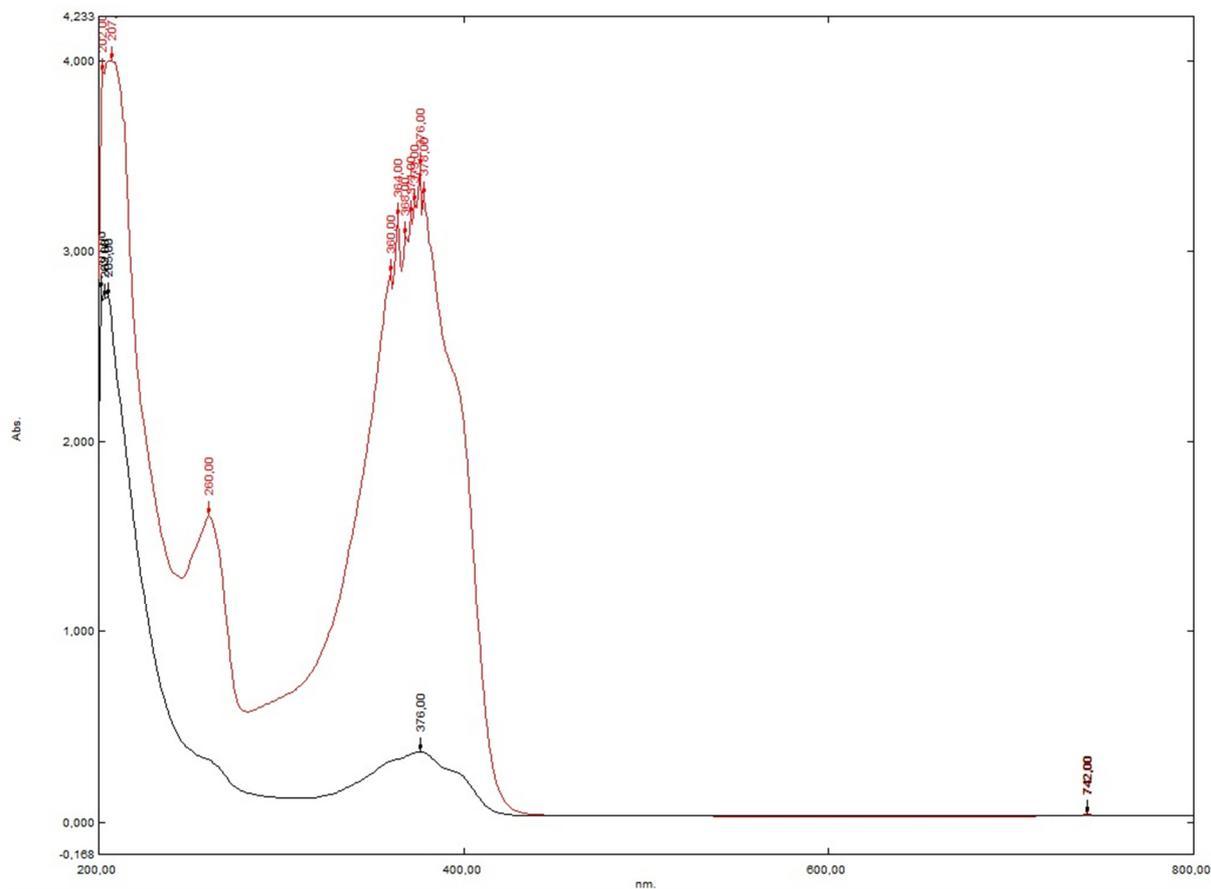
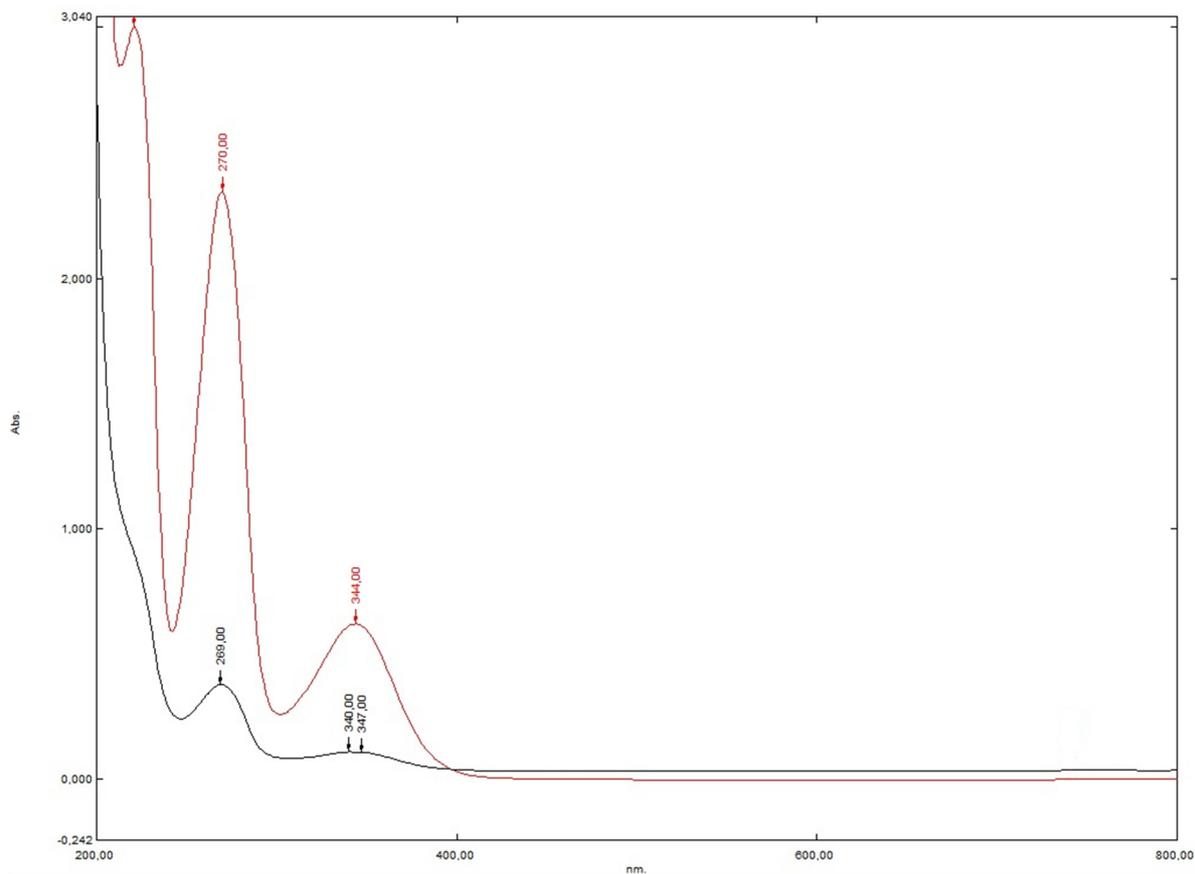


Figura 151 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 14c, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



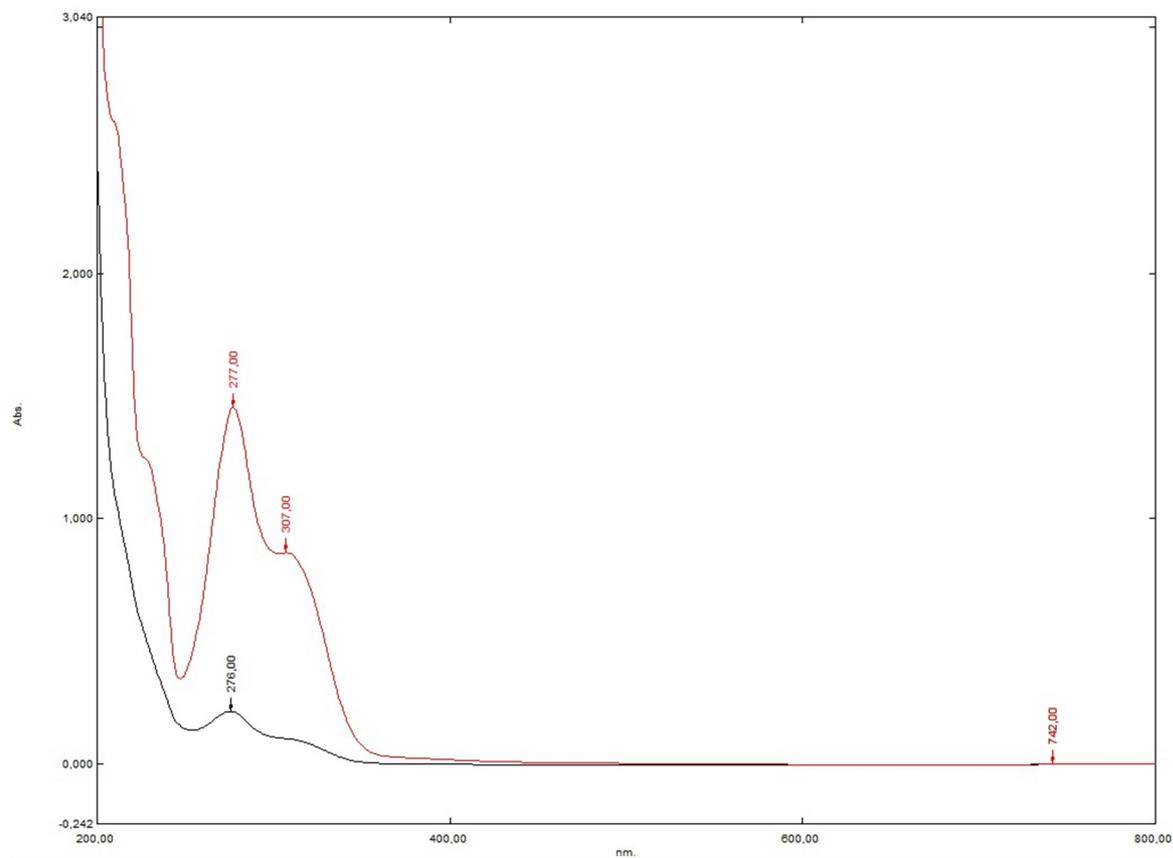
Fonte: O Autor (2022).

Figura 152 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 15, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



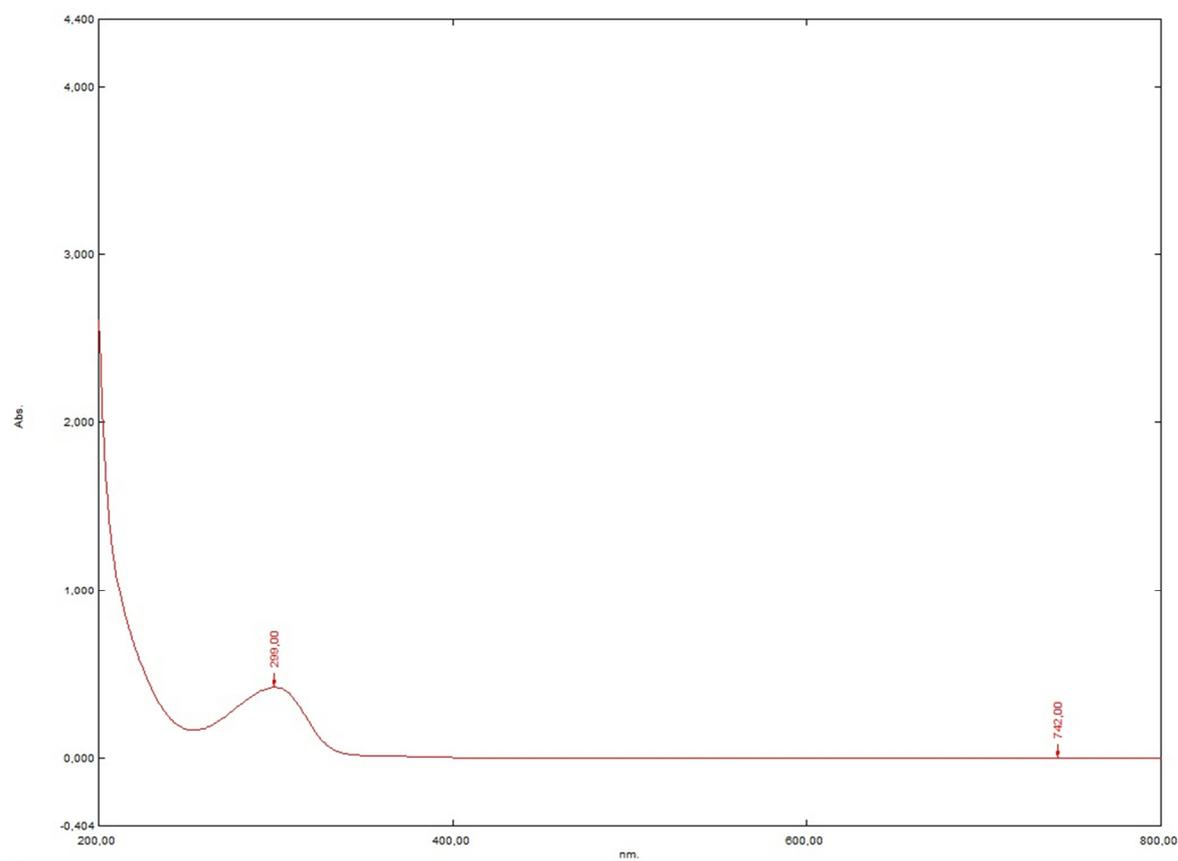
Fonte: O Autor (2022).

Figura 153 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 16, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



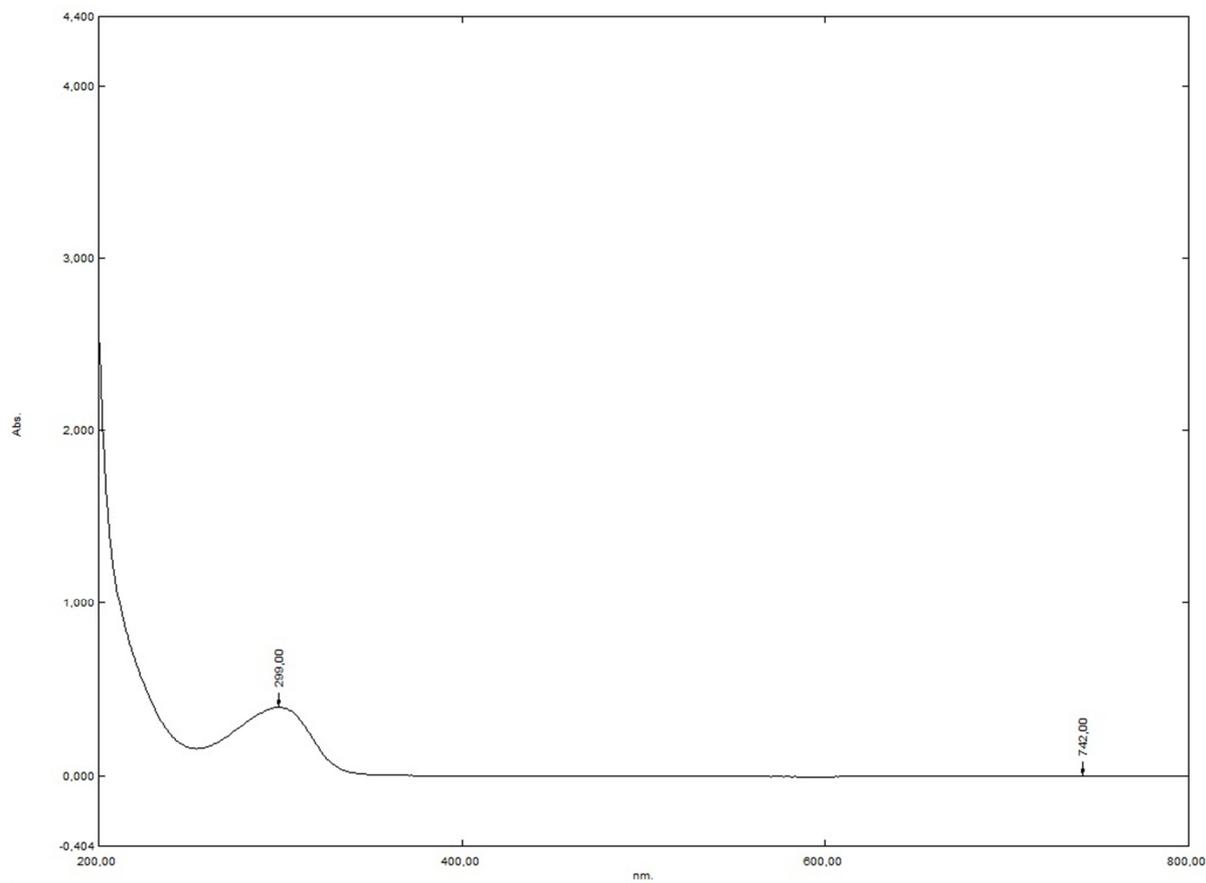
Fonte: O Autor (2022).

Figura 154 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 17, na concentração de $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



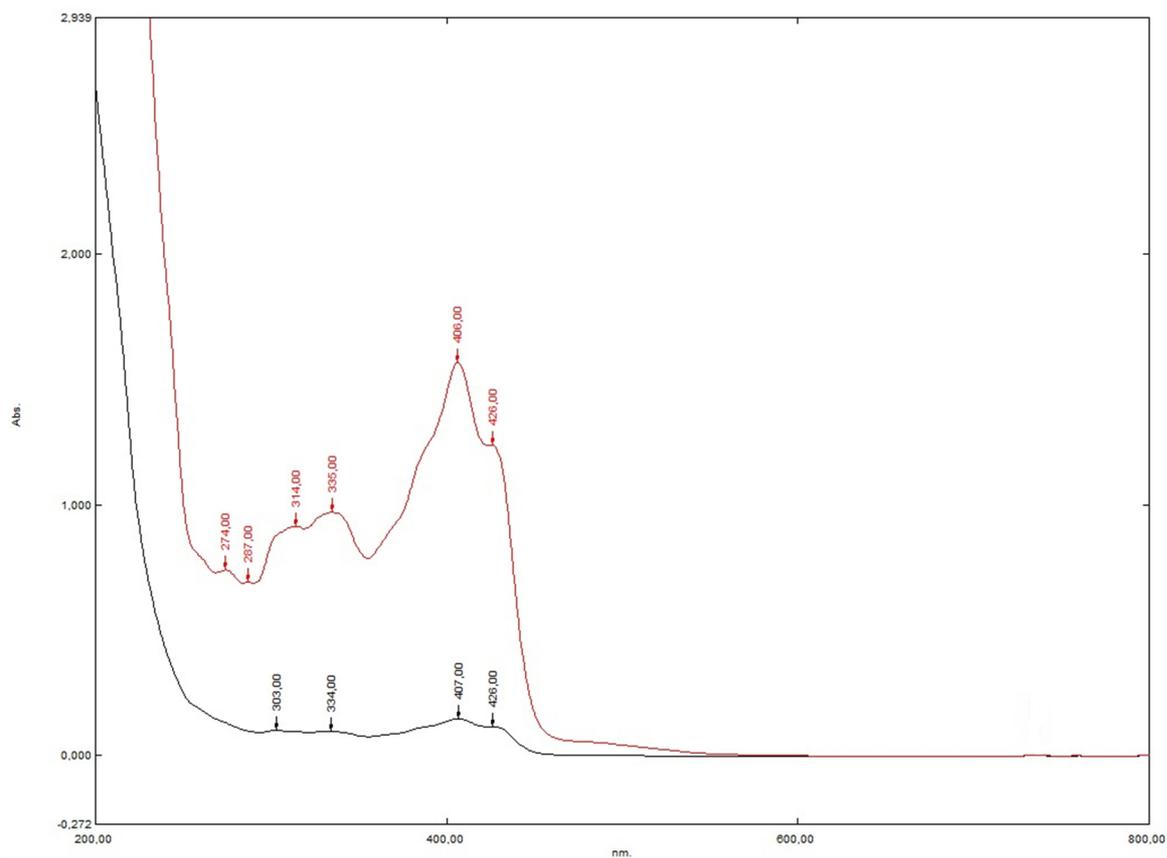
Fonte: O Autor (2022).

Figura 155 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 18, na concentração de $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



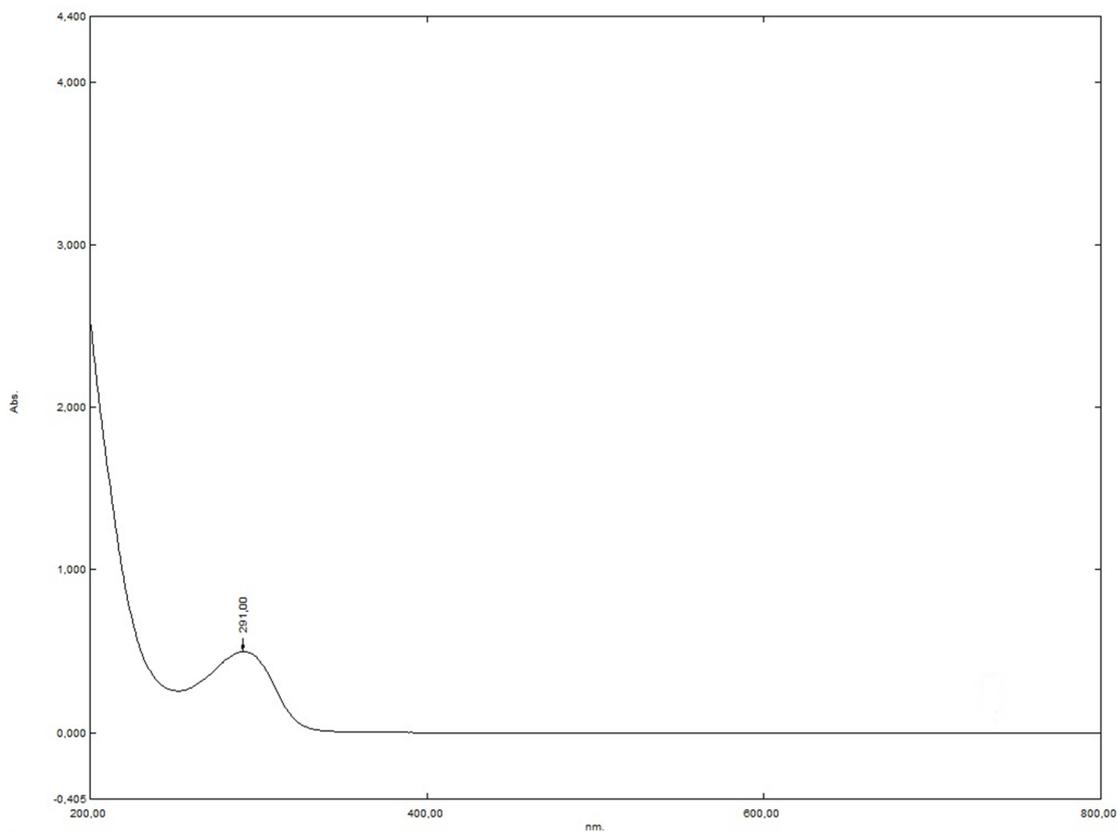
Fonte: O Autor (2022).

Figura 156 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 19, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



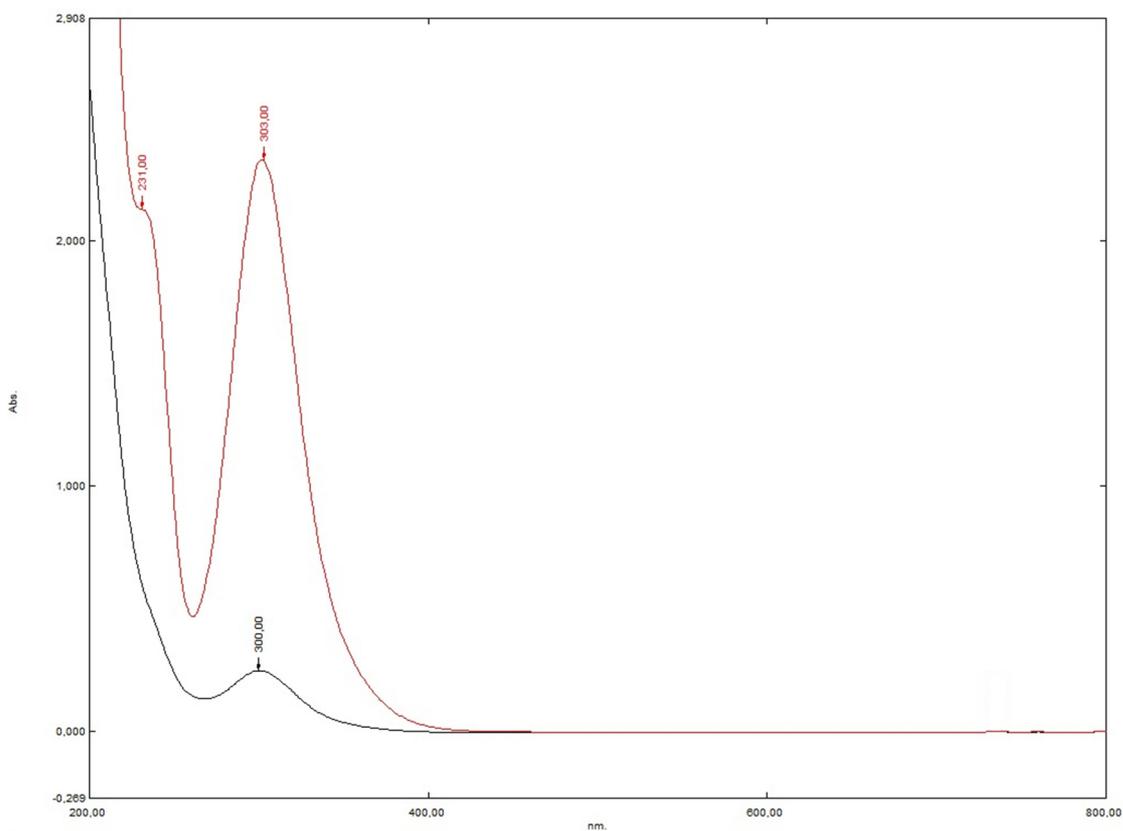
Fonte: O Autor (2022).

Figura 157 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 20, na concentração de $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



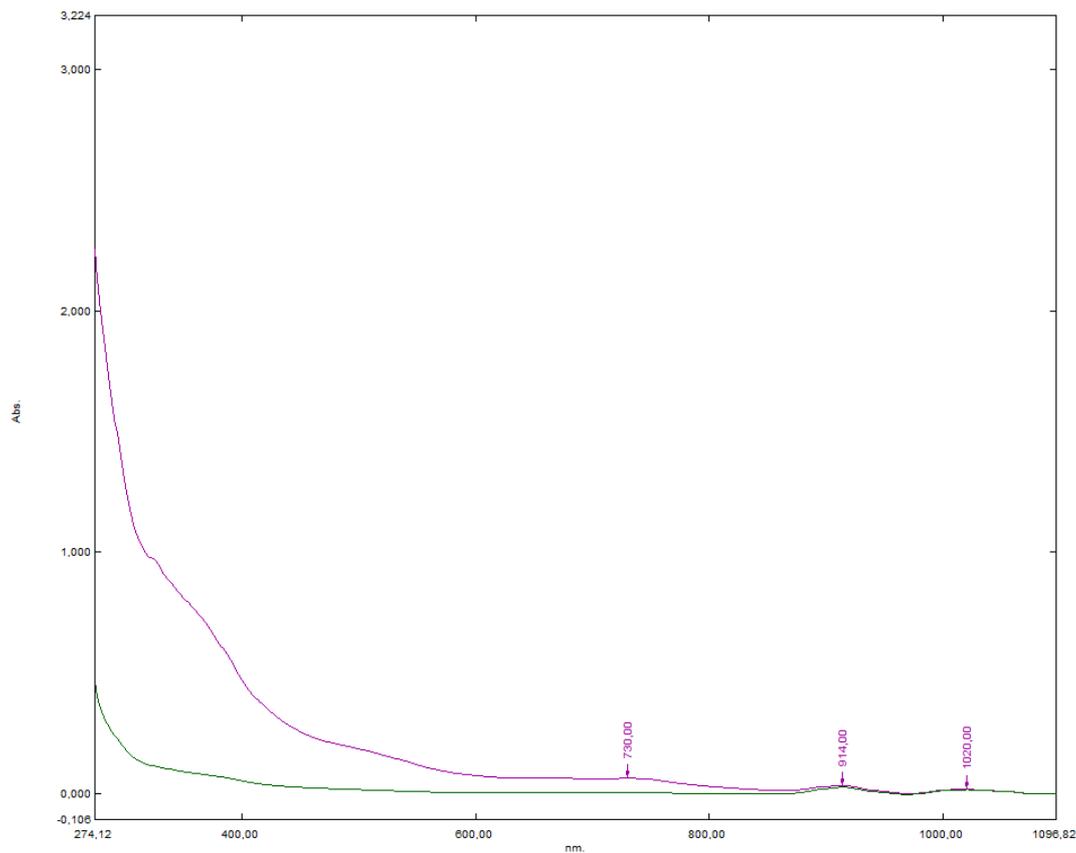
Fonte: O Autor (2022).

Figura 158 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 21, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



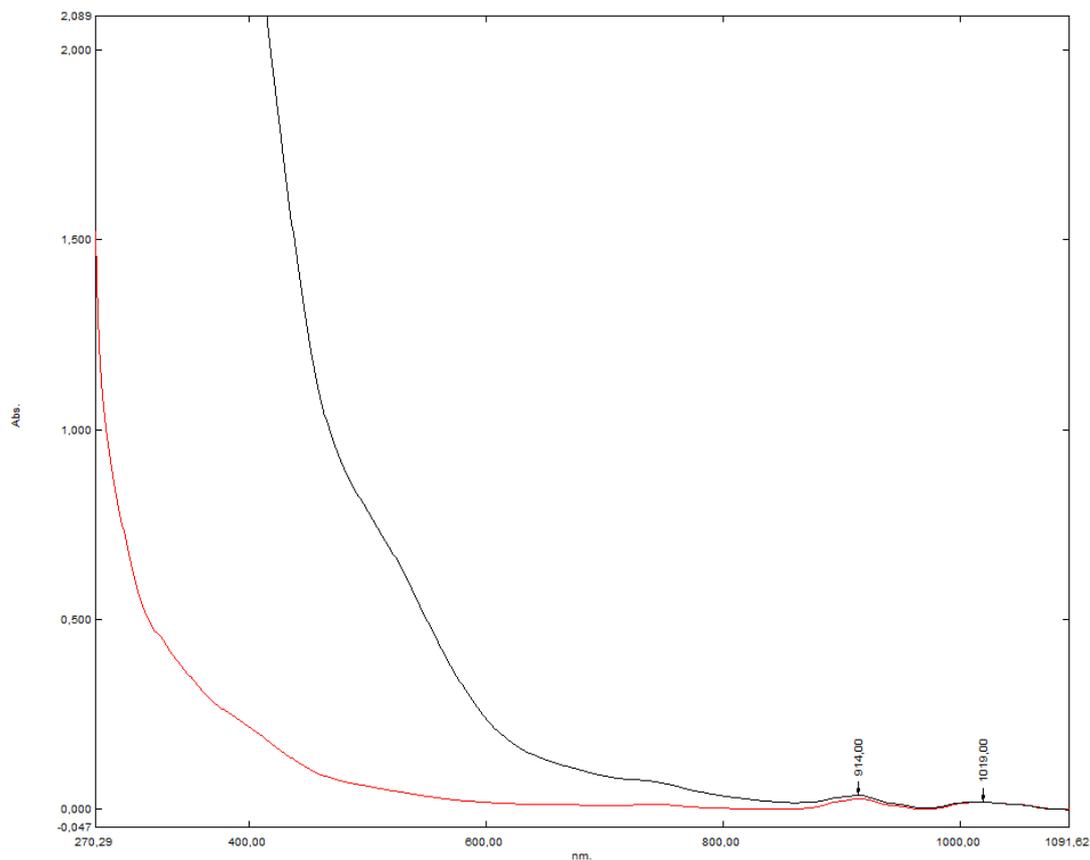
Fonte: O Autor (2022).

Figura 159 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 27, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



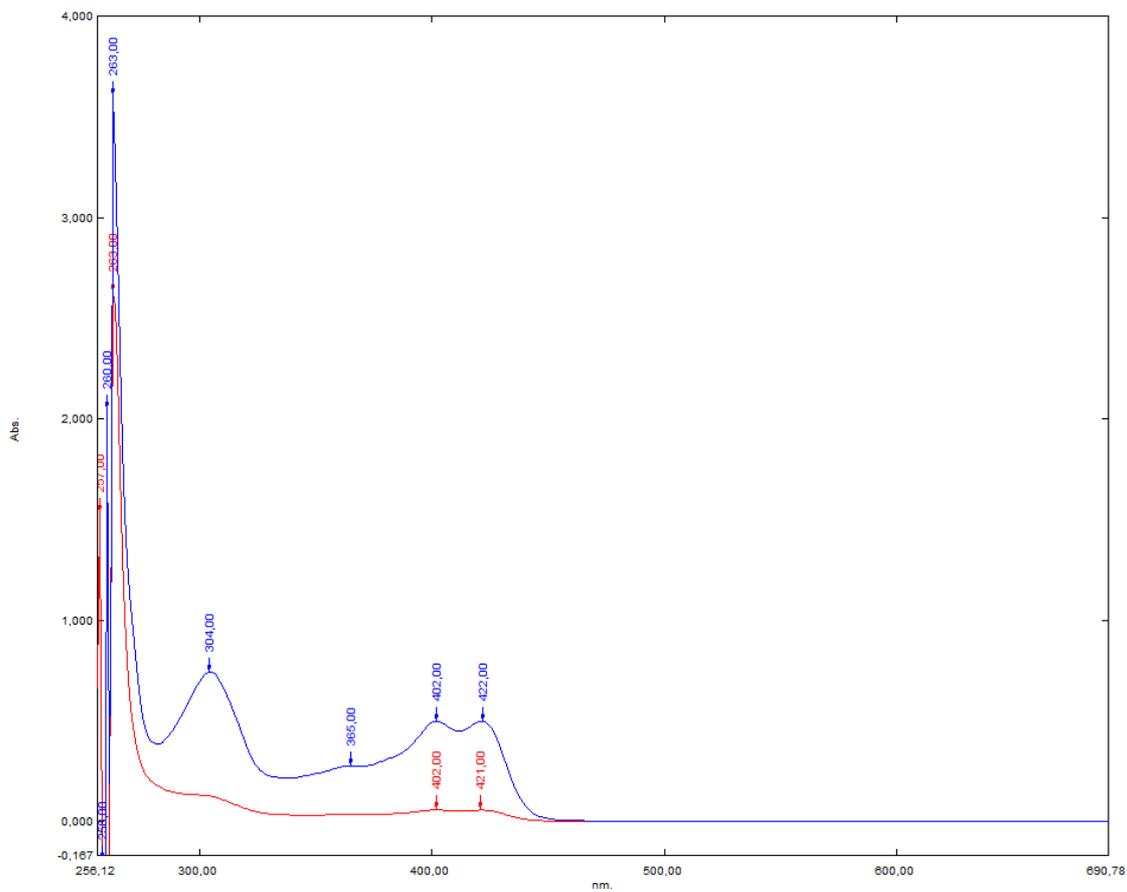
Fonte: O Autor (2022).

Figura 160 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 32, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



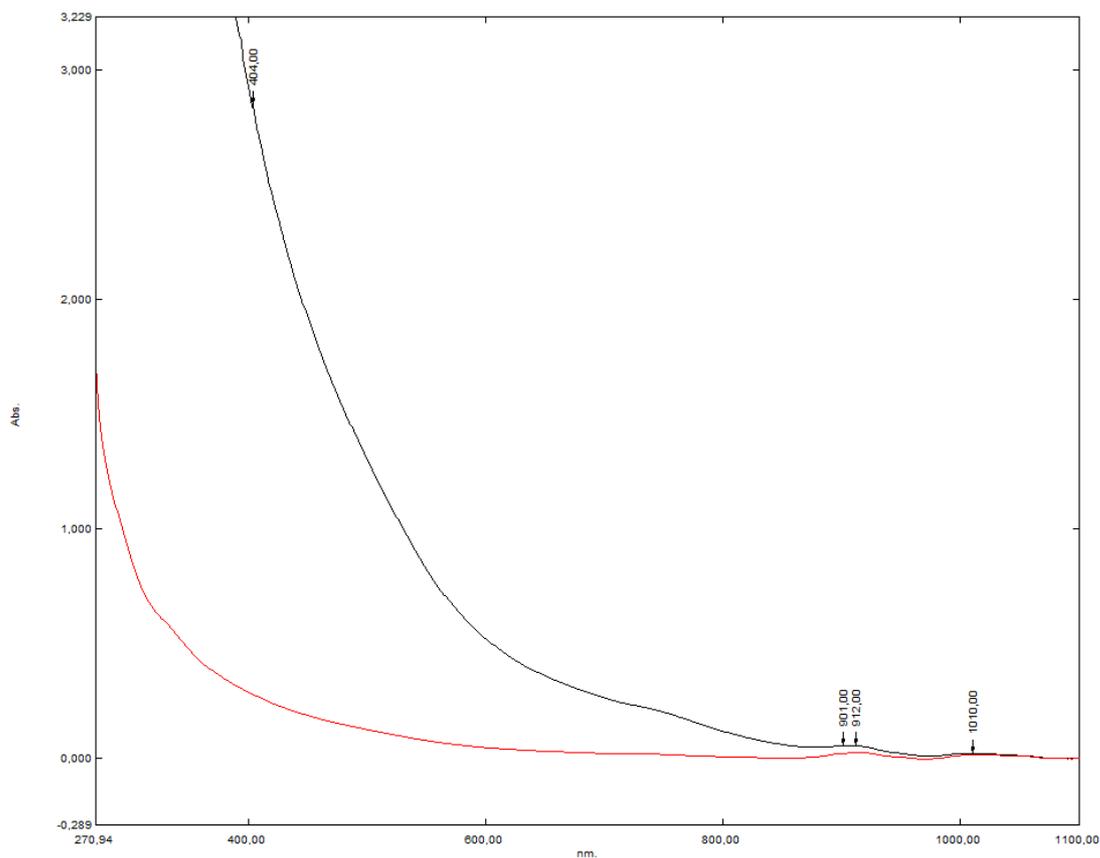
Fonte: O Autor (2022).

Figura 161 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 37, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



Fonte: O Autor (2022).

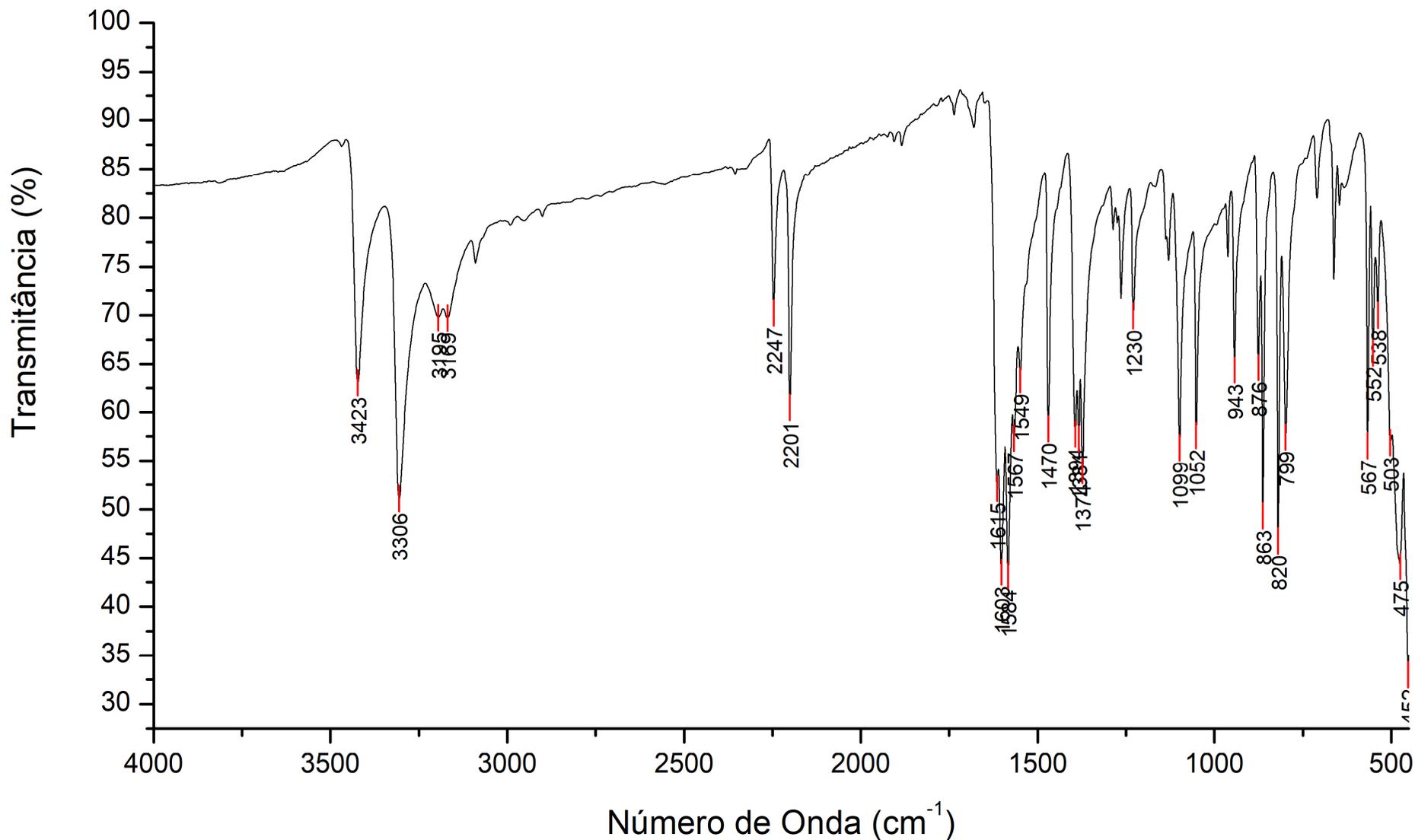
Figura 162 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-Visível da estrutura 42, na concentração de $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



Fonte: O Autor (2022).

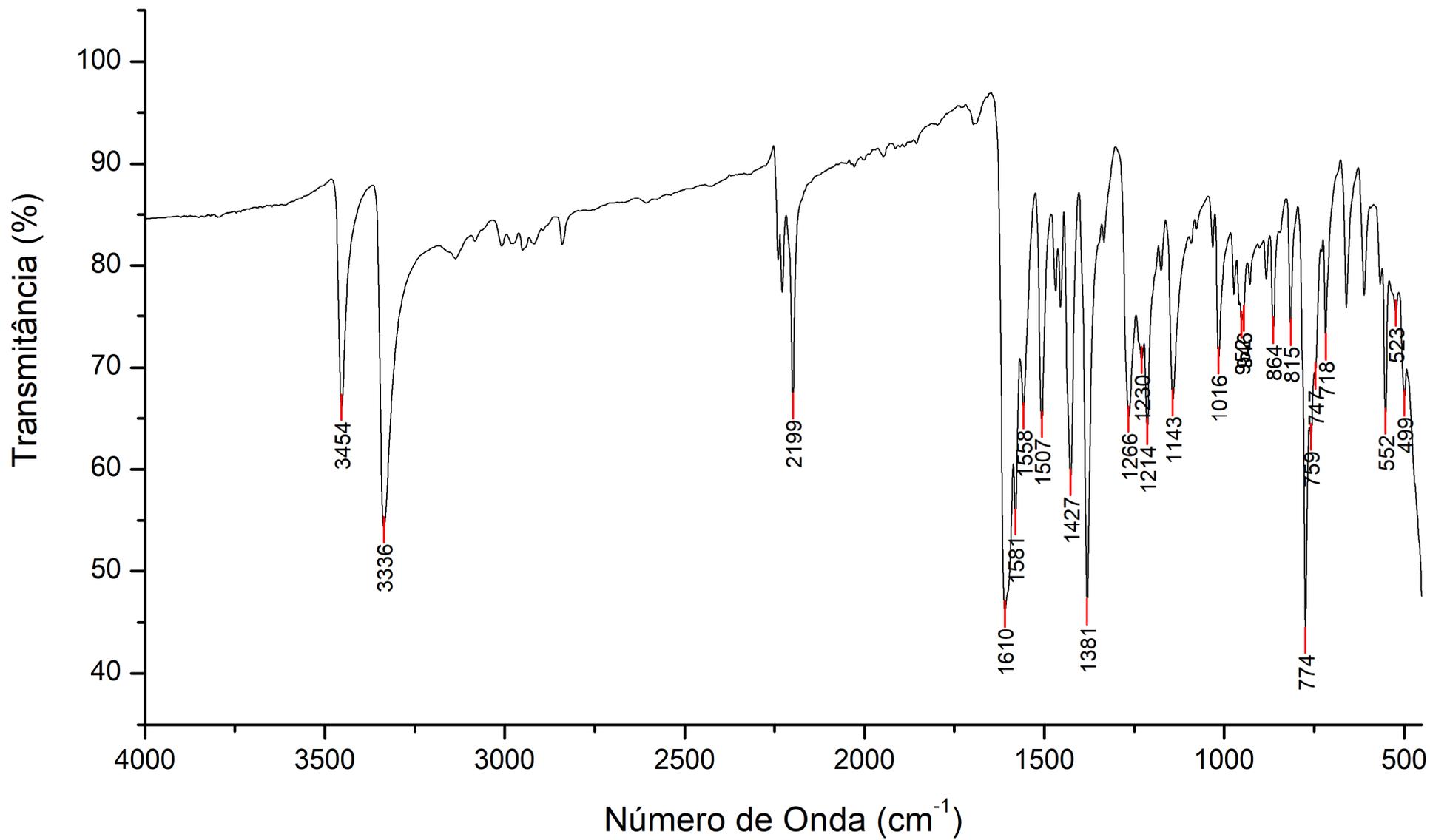
12 APÊNDICE F – ESPECTROS VIBRACIONAIS NO INFRAVERMELHO PARA AS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS

Figura 163 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 3.



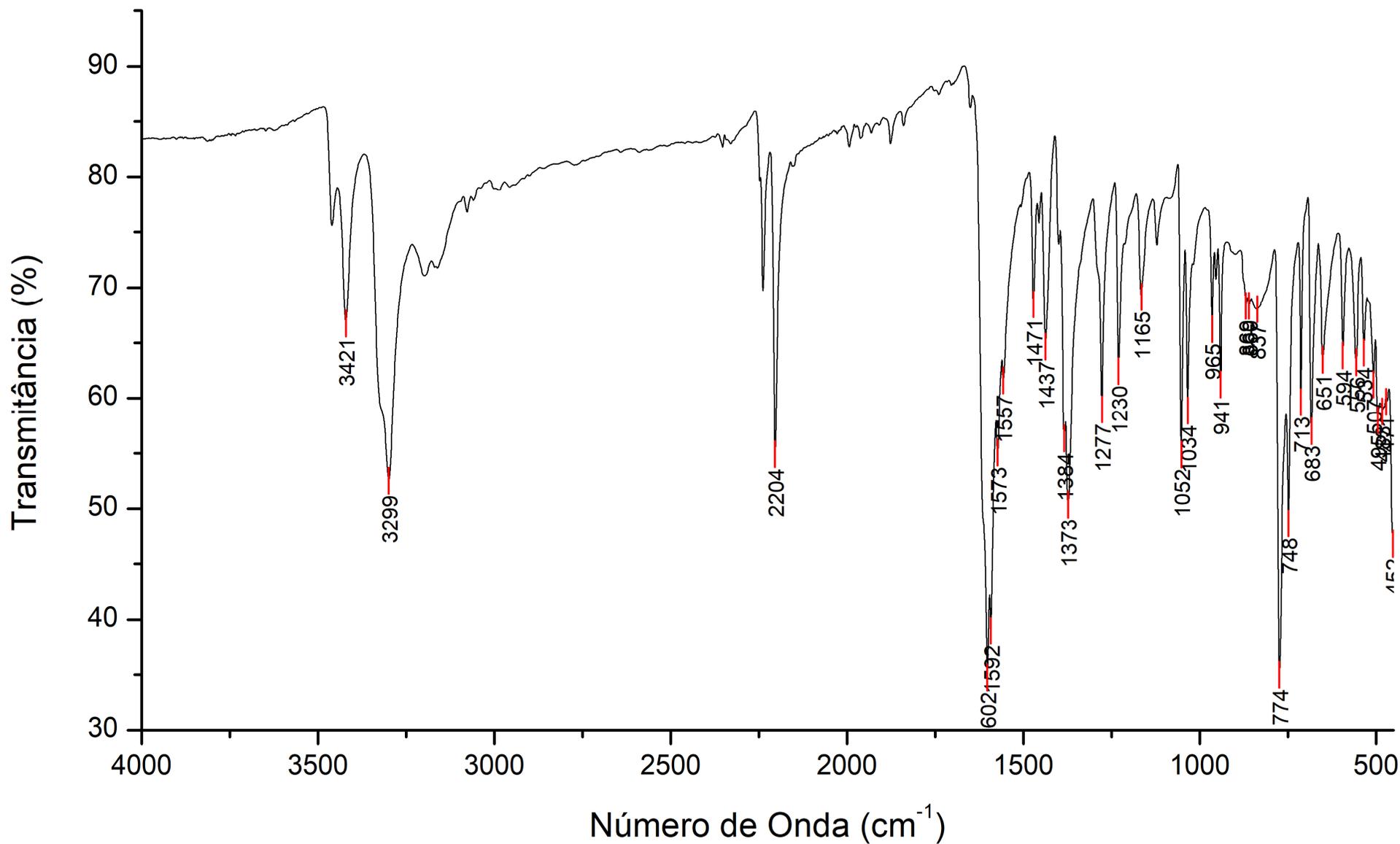
Fonte: O Autor (2022).

Figura 164 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 4.



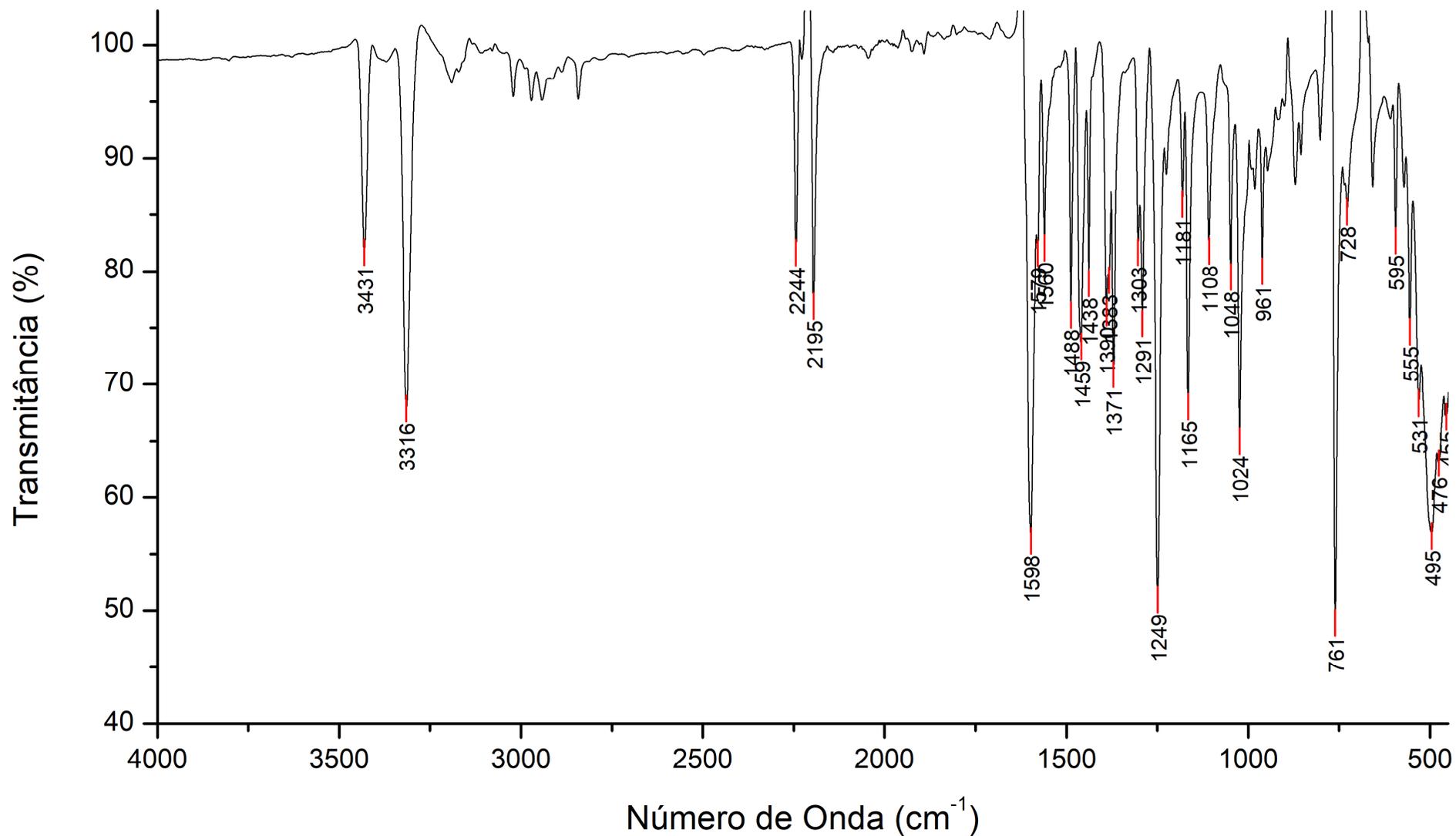
Fonte: O Autor (2022).

Figura 165 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 5.



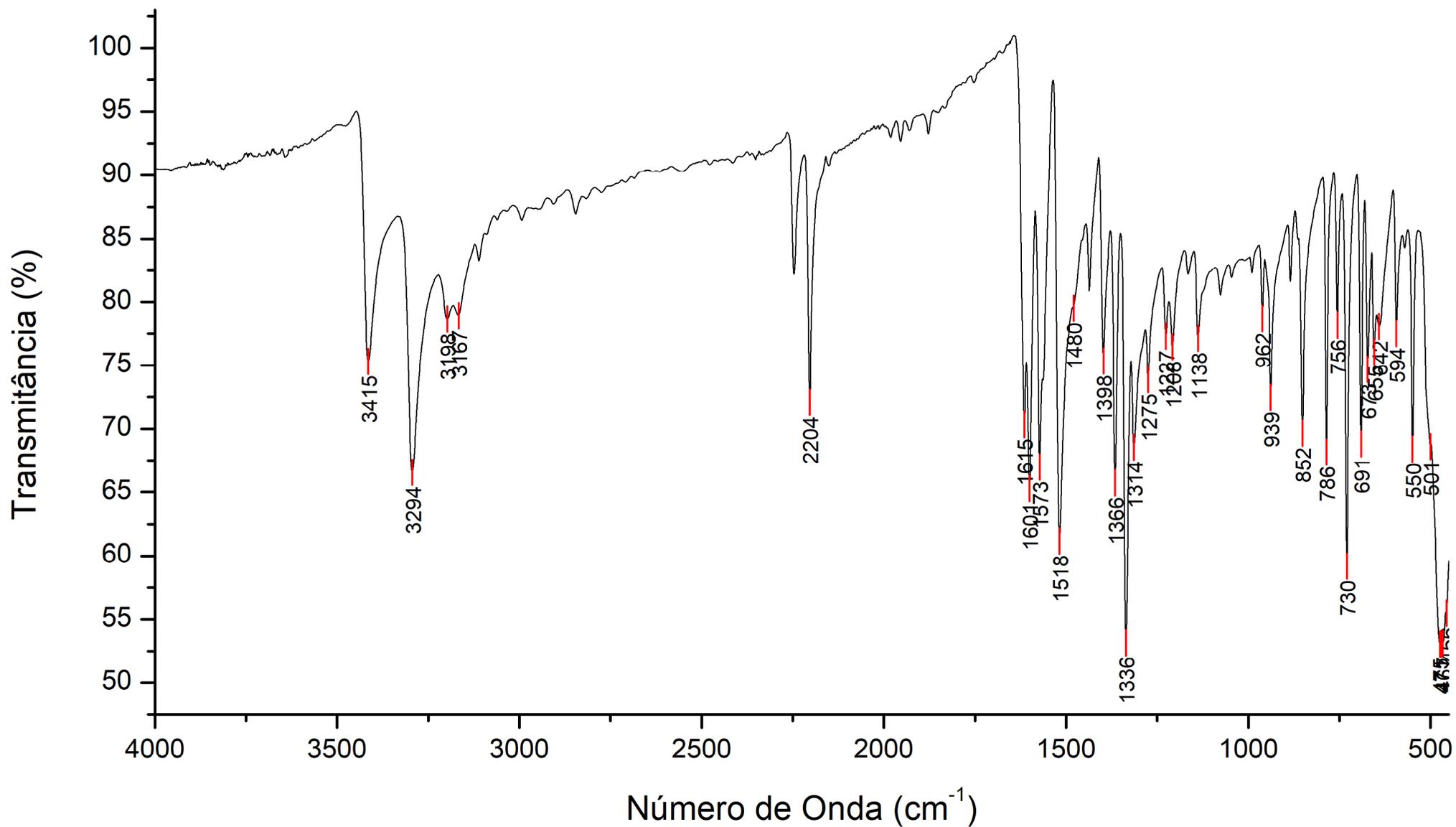
Fonte: O Autor (2022).

Figura 166 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 6.



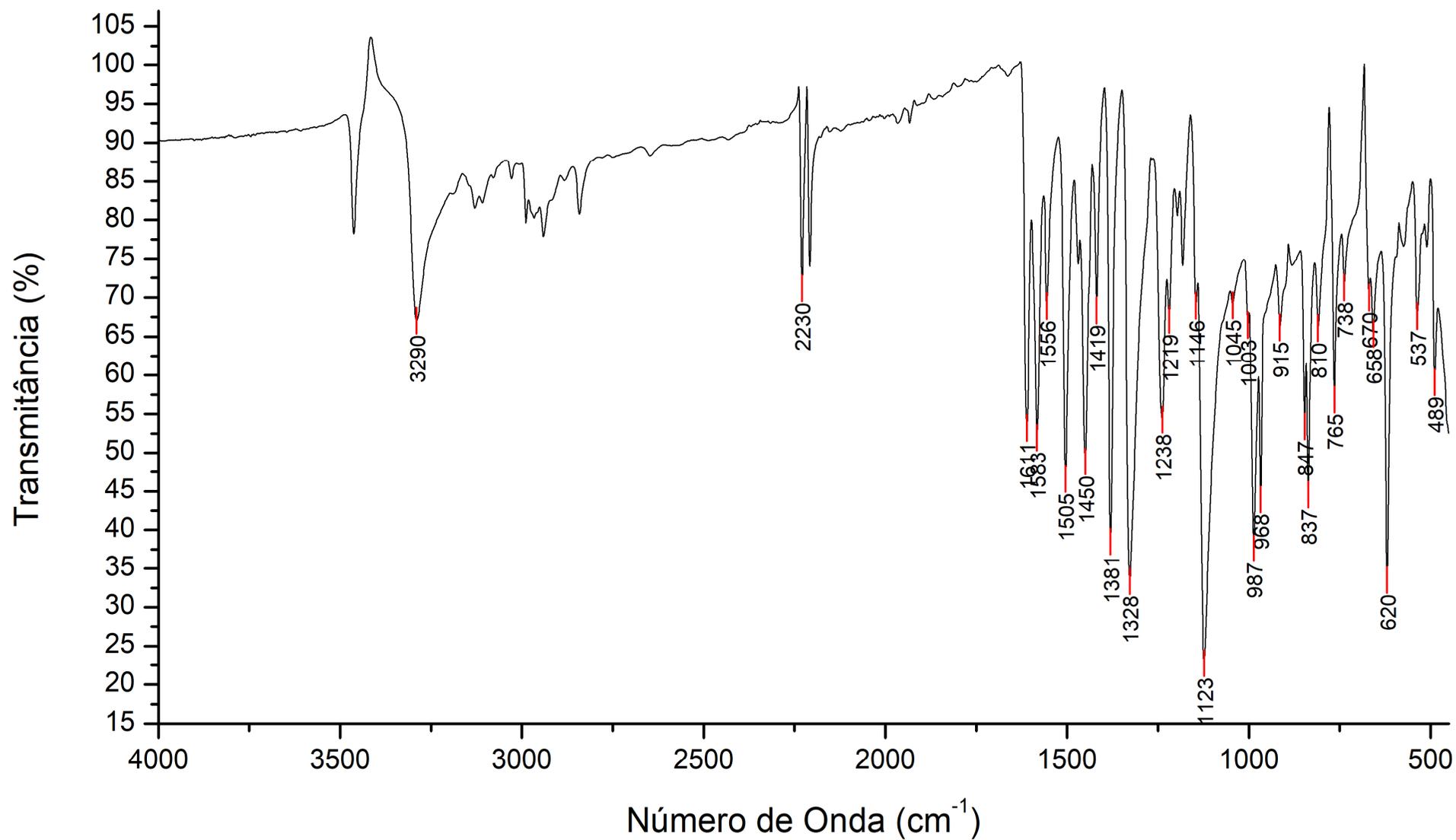
Fonte: O Autor (2022).

Figura 167 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 7.



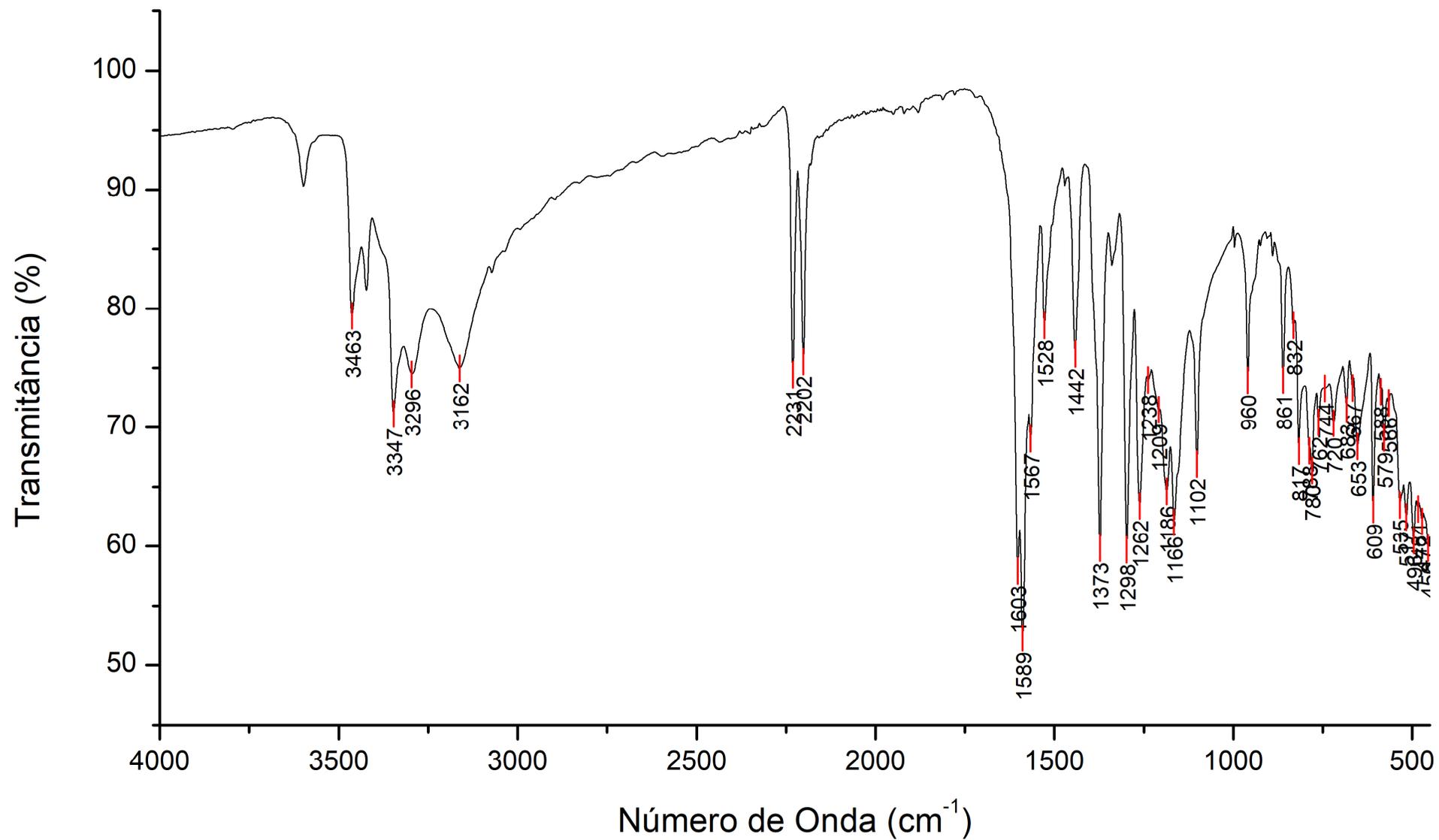
Fonte: O Autor (2022).

Figura 168 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 8.



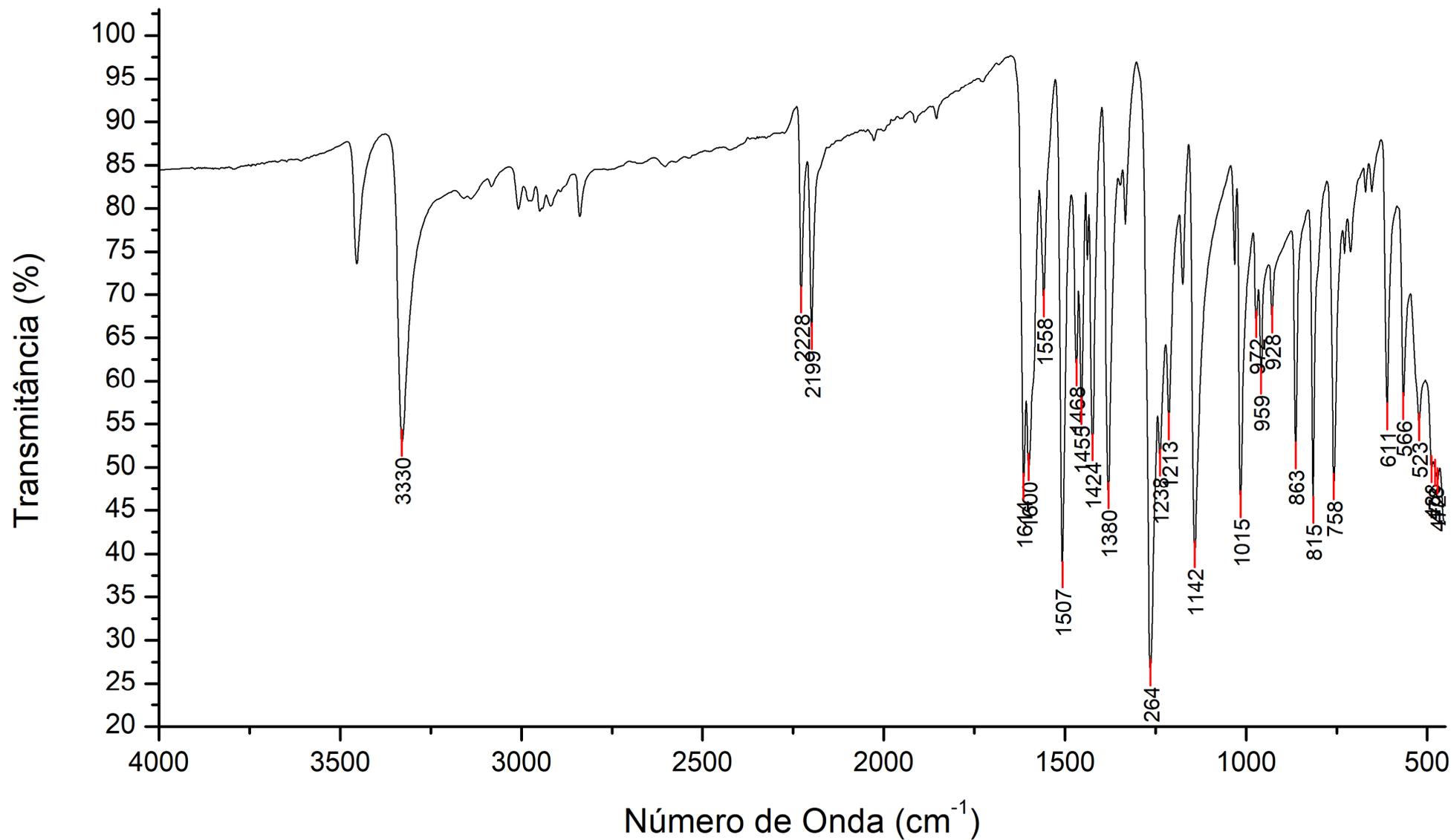
Fonte: O Autor (2022).

Figura 169 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 9.



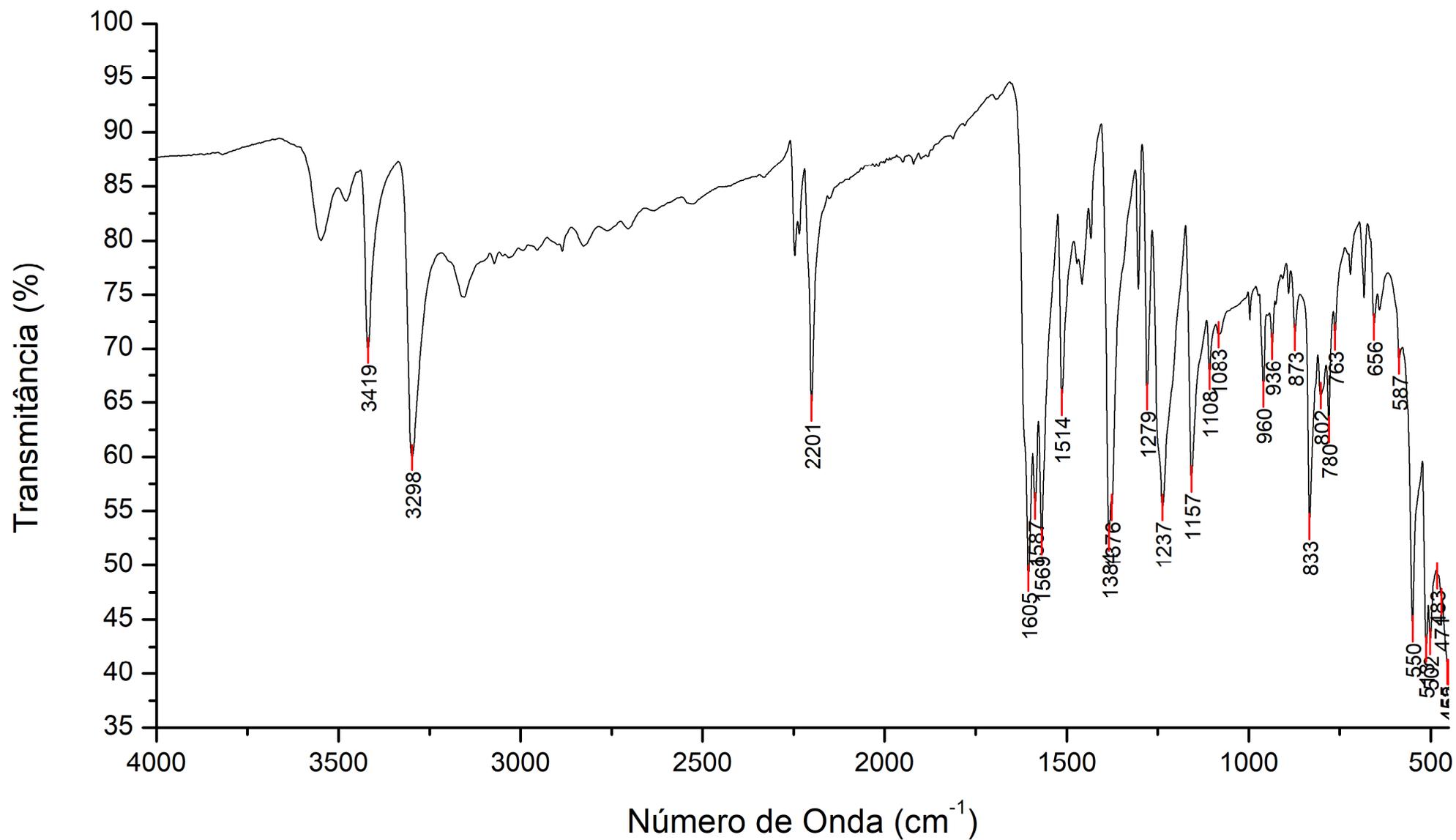
Fonte: O Autor (2022).

Figura 170 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 10.



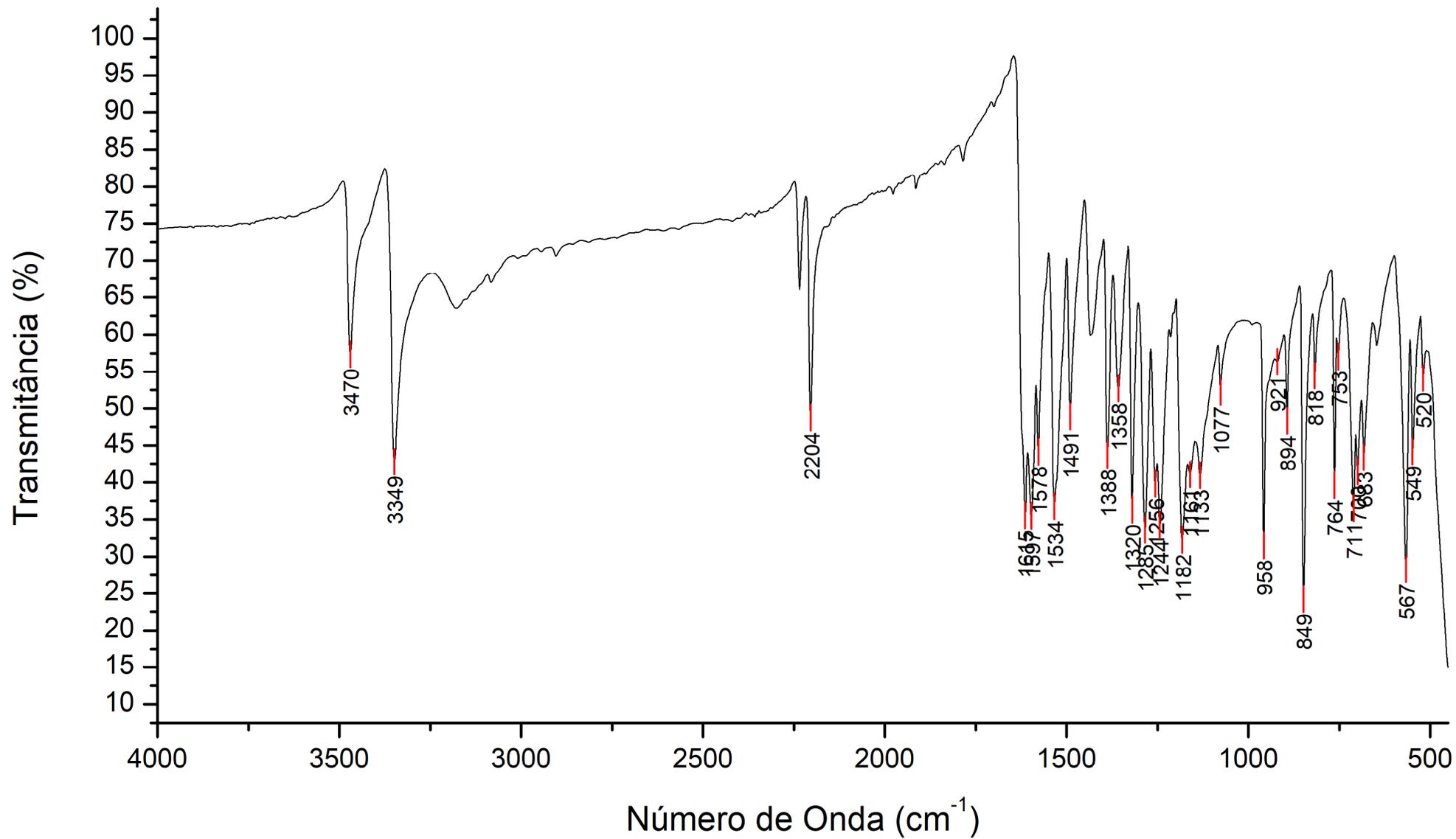
Fonte: O Autor (2022).

Figura 171 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 11.



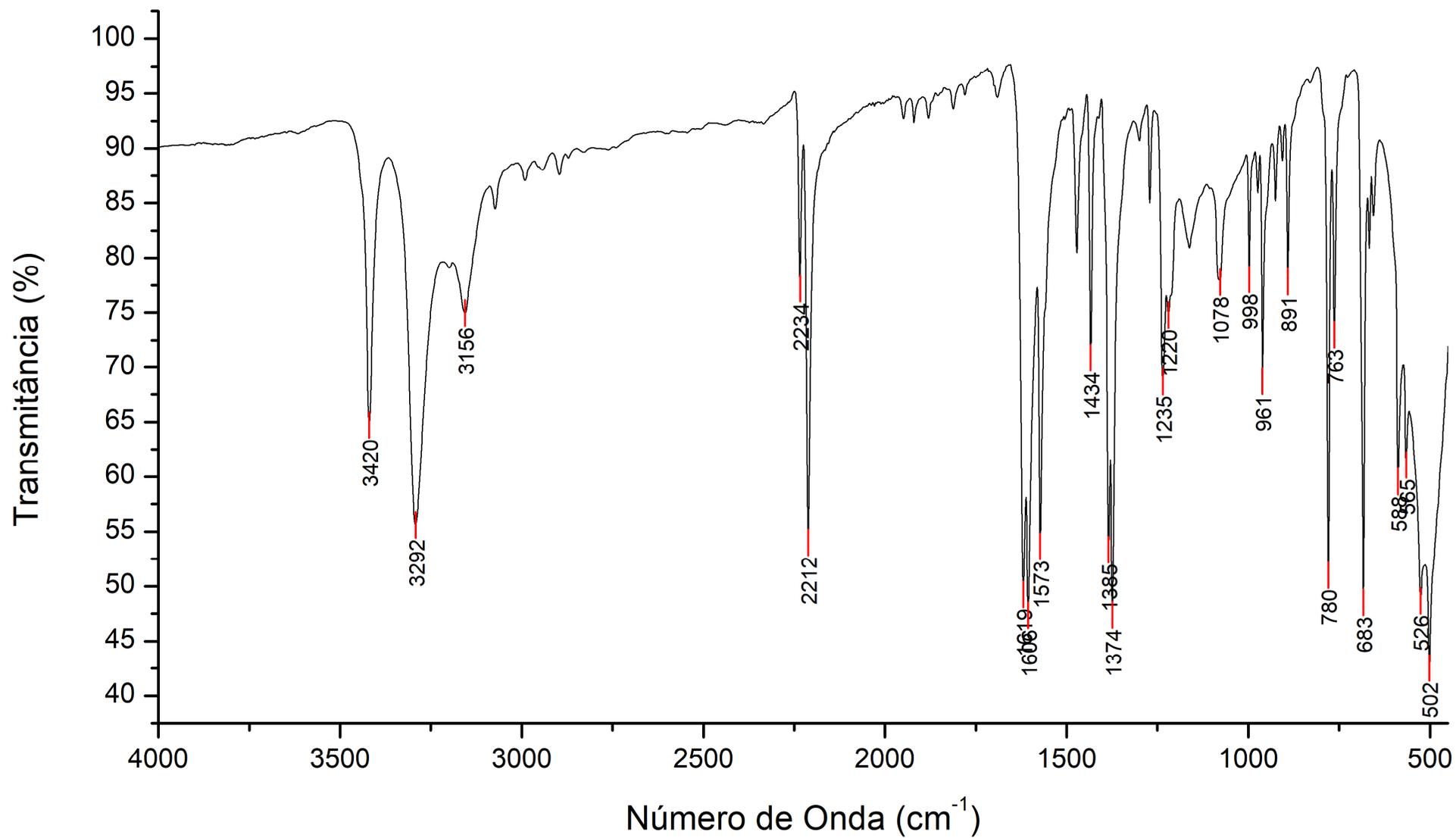
Fonte: O Autor (2022).

Figura 172 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 12.



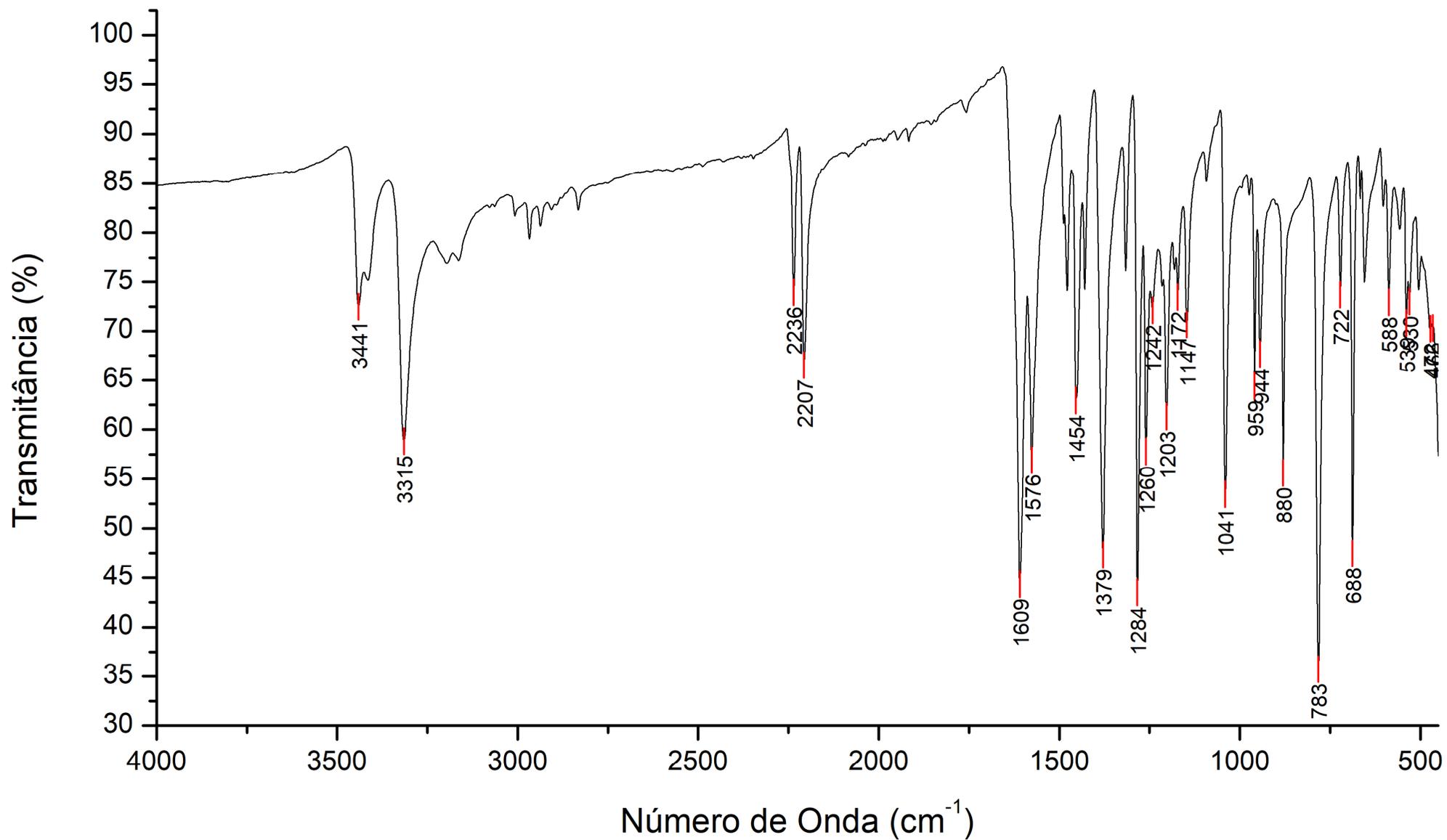
Fonte: O Autor (2022).

Figura 173 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 13.



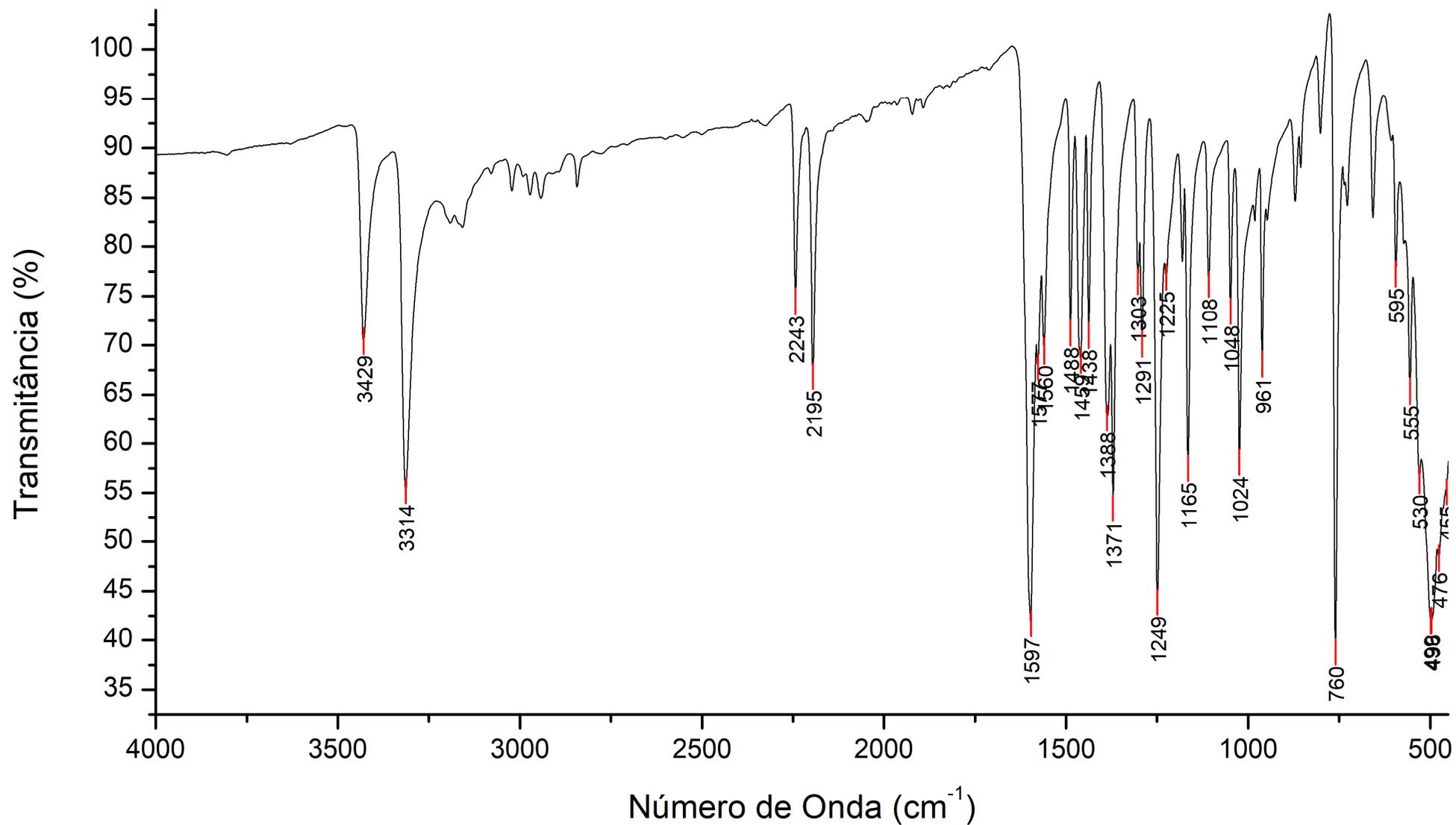
Fonte: O Autor (2022).

Figura 174 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 14b.



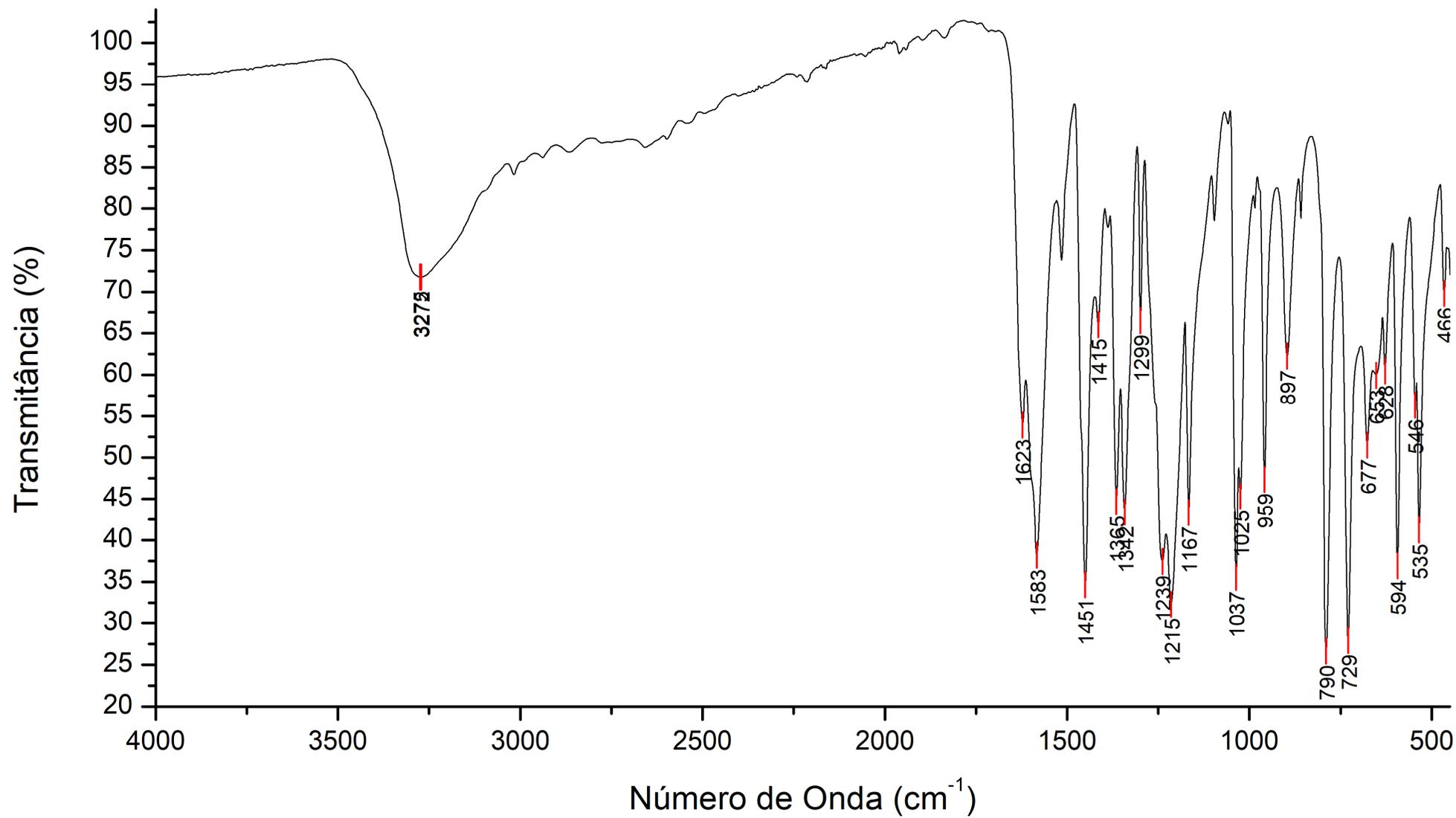
Fonte: O Autor (2022).

Figura 175 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 14c.



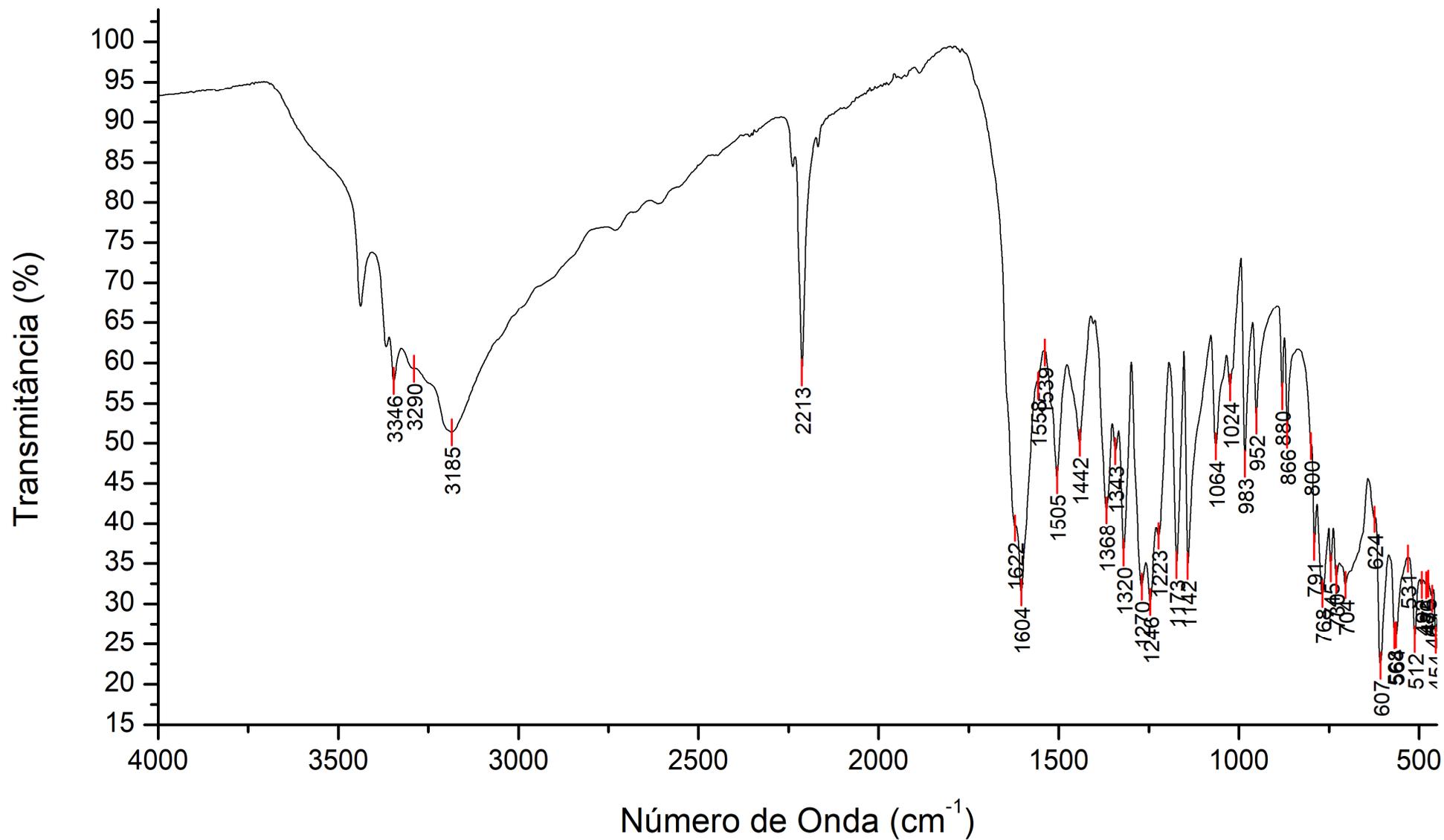
Fonte: O Autor (2022).

Figura 176 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 15.



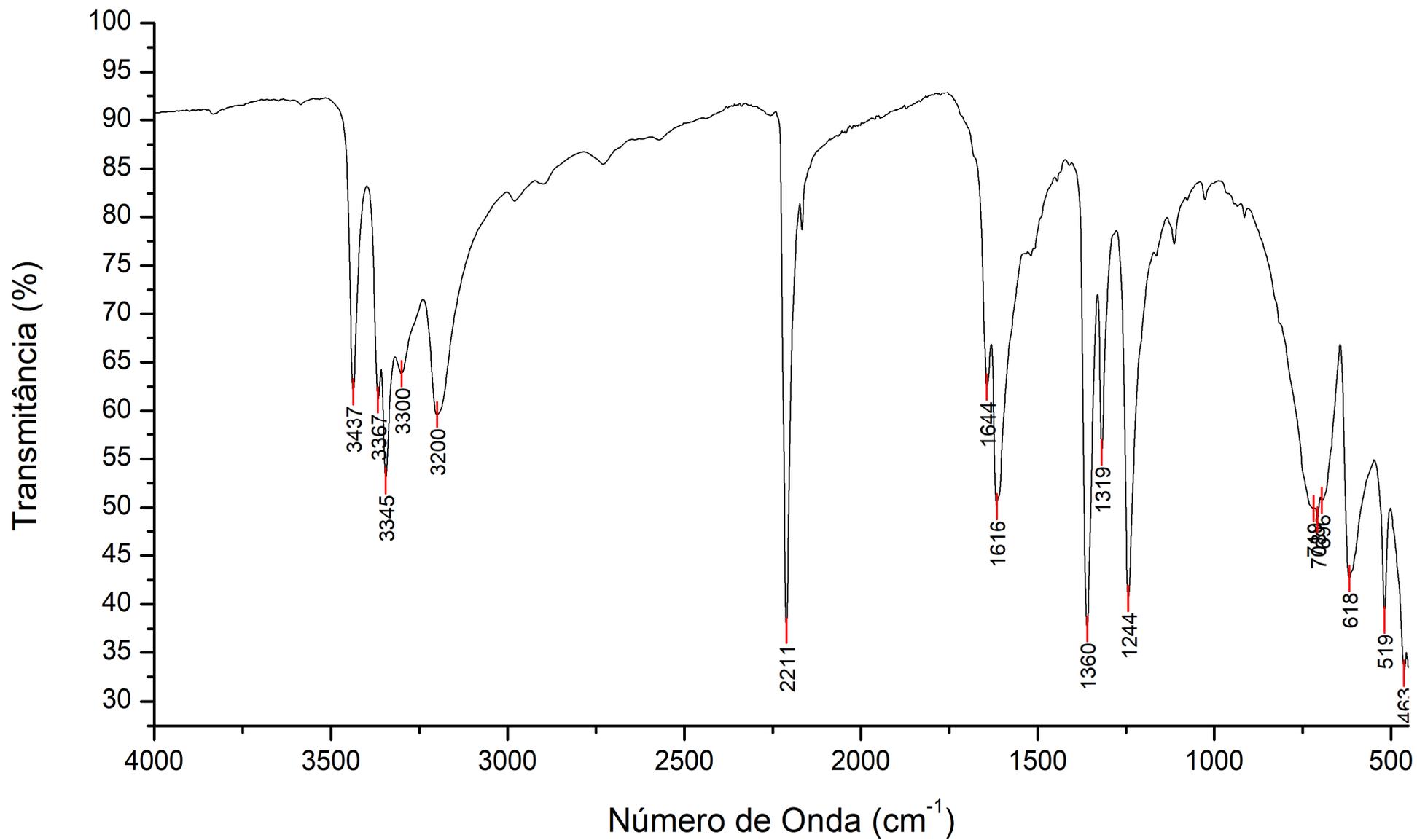
Fonte: O Autor (2022).

Figura 177 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 16.



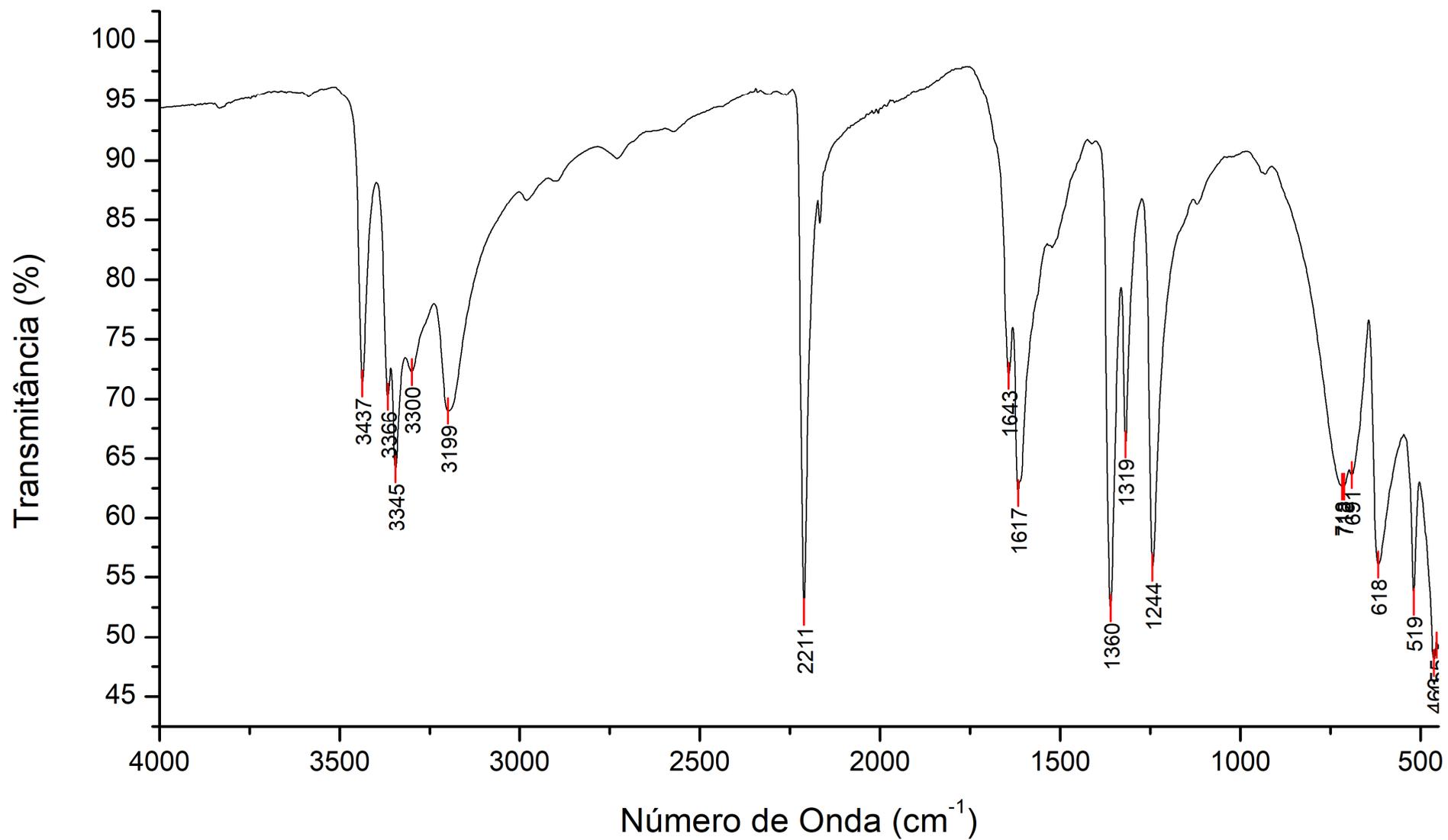
Fonte: O Autor (2022).

Figura 178 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 17.



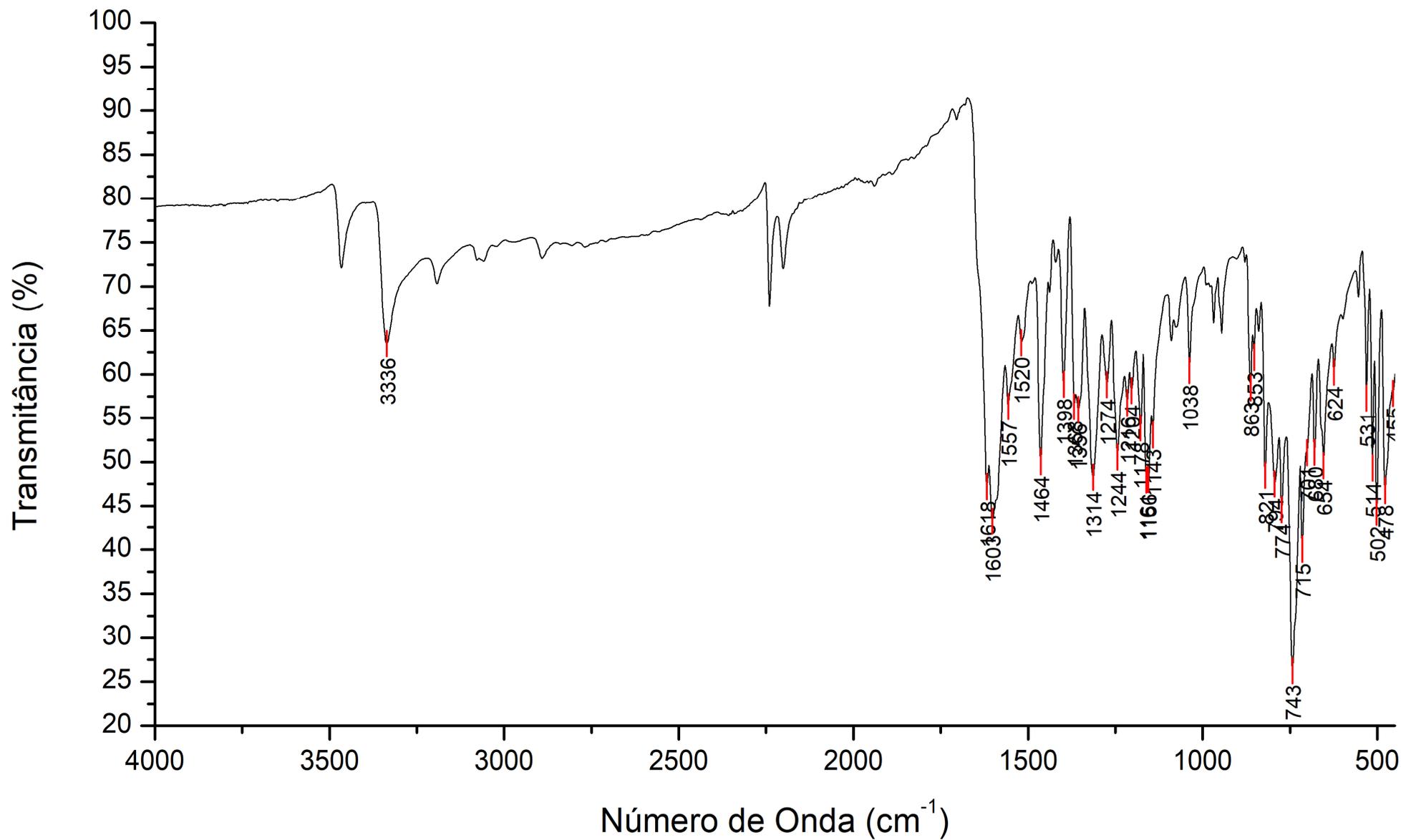
Fonte: O Autor (2022).

Figura 179 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 18.



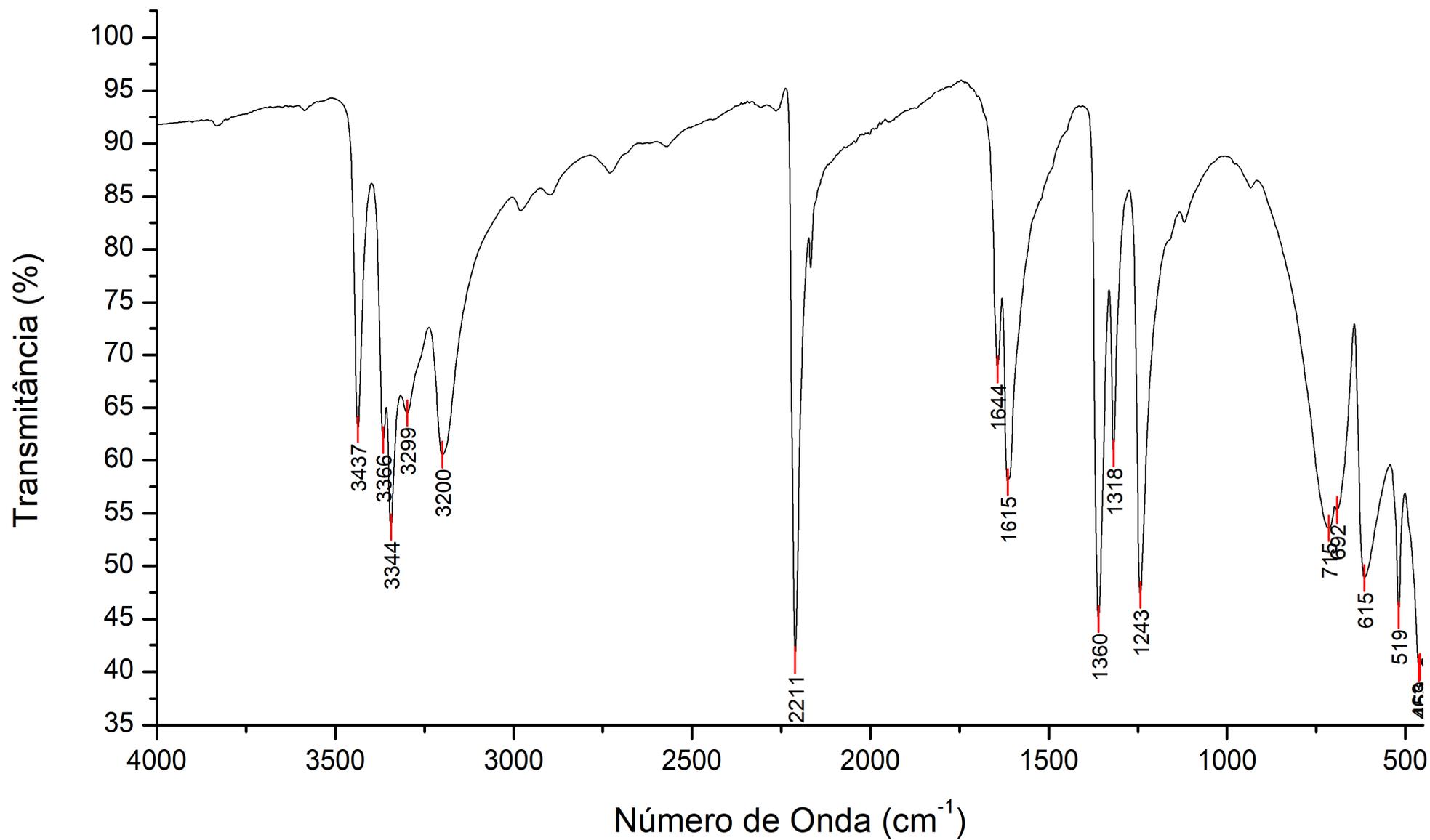
Fonte: O Autor (2022).

Figura 180 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 19.



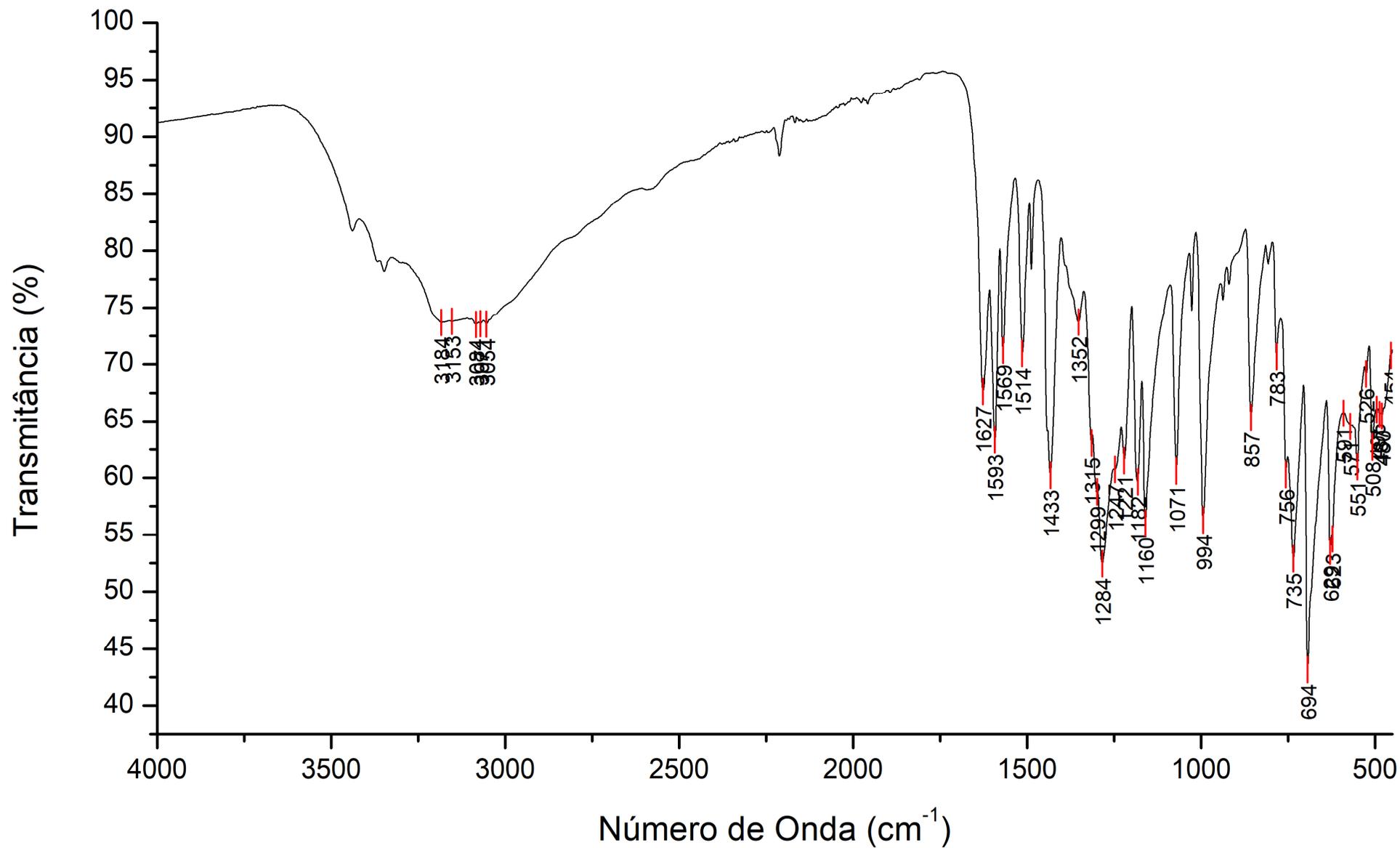
Fonte: O Autor (2022).

Figura 181 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 20.



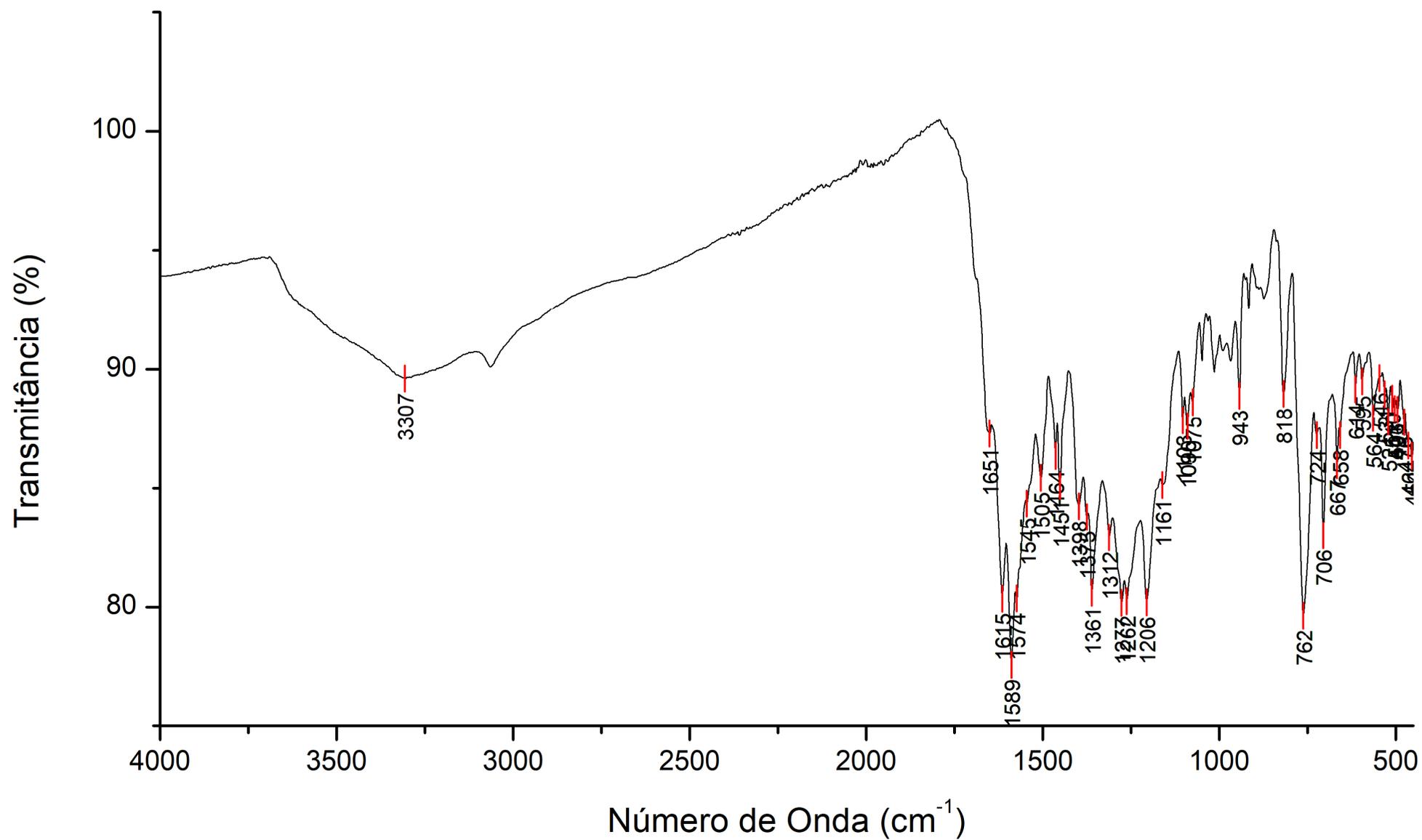
Fonte: O Autor (2022).

Figura 182 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 21.



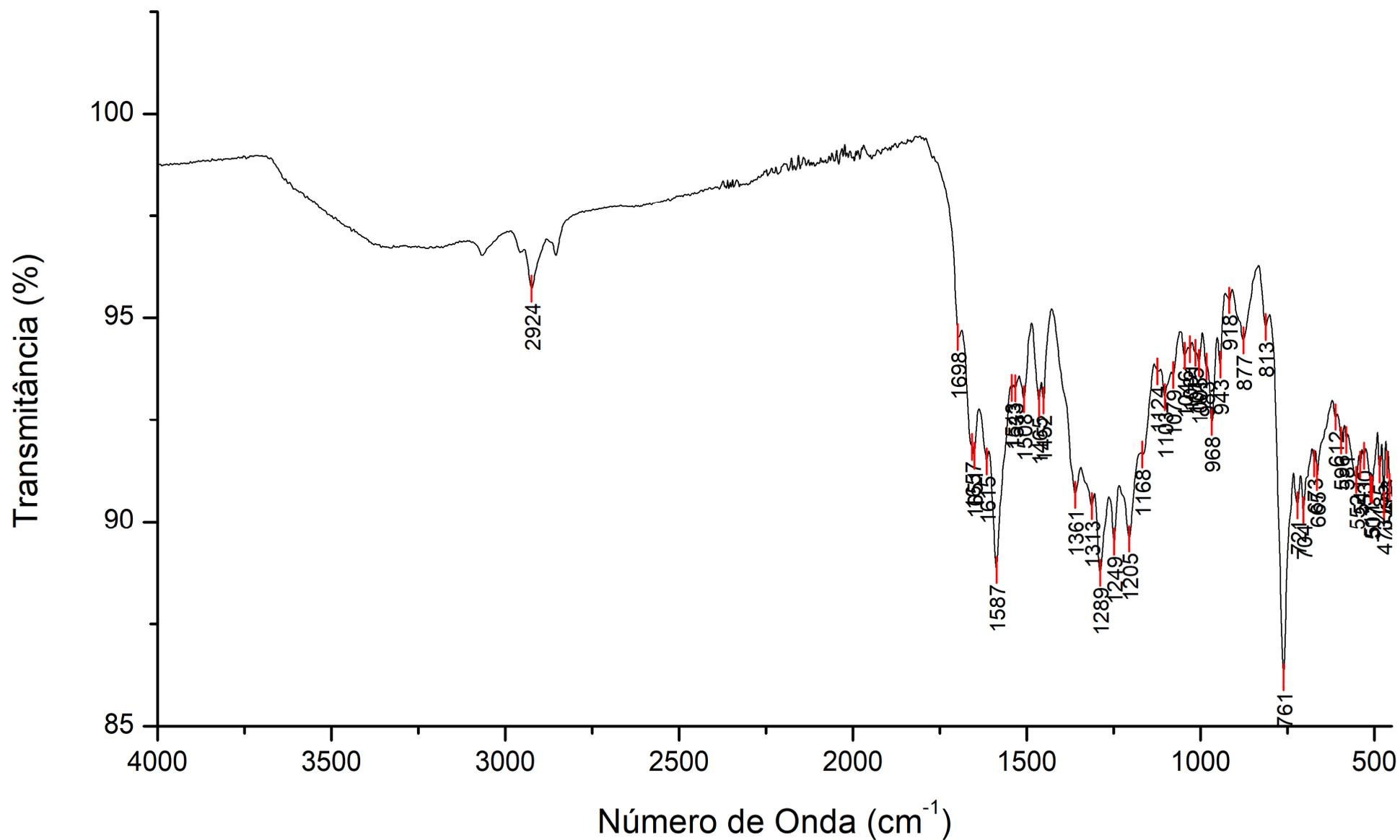
Fonte: O Autor (2022).

Figura 183 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 27.



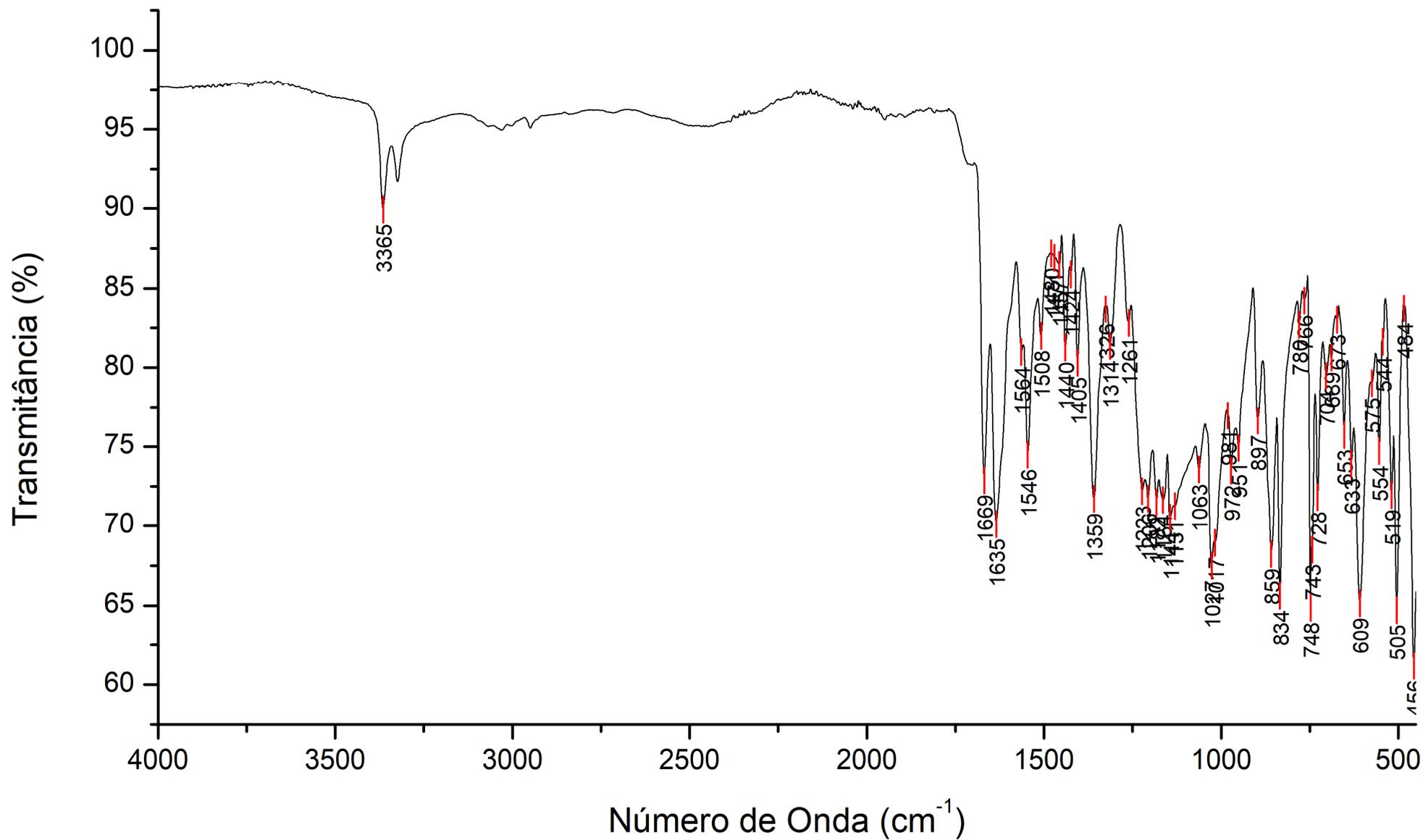
Fonte: O Autor (2022).

Figura 184 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 32.



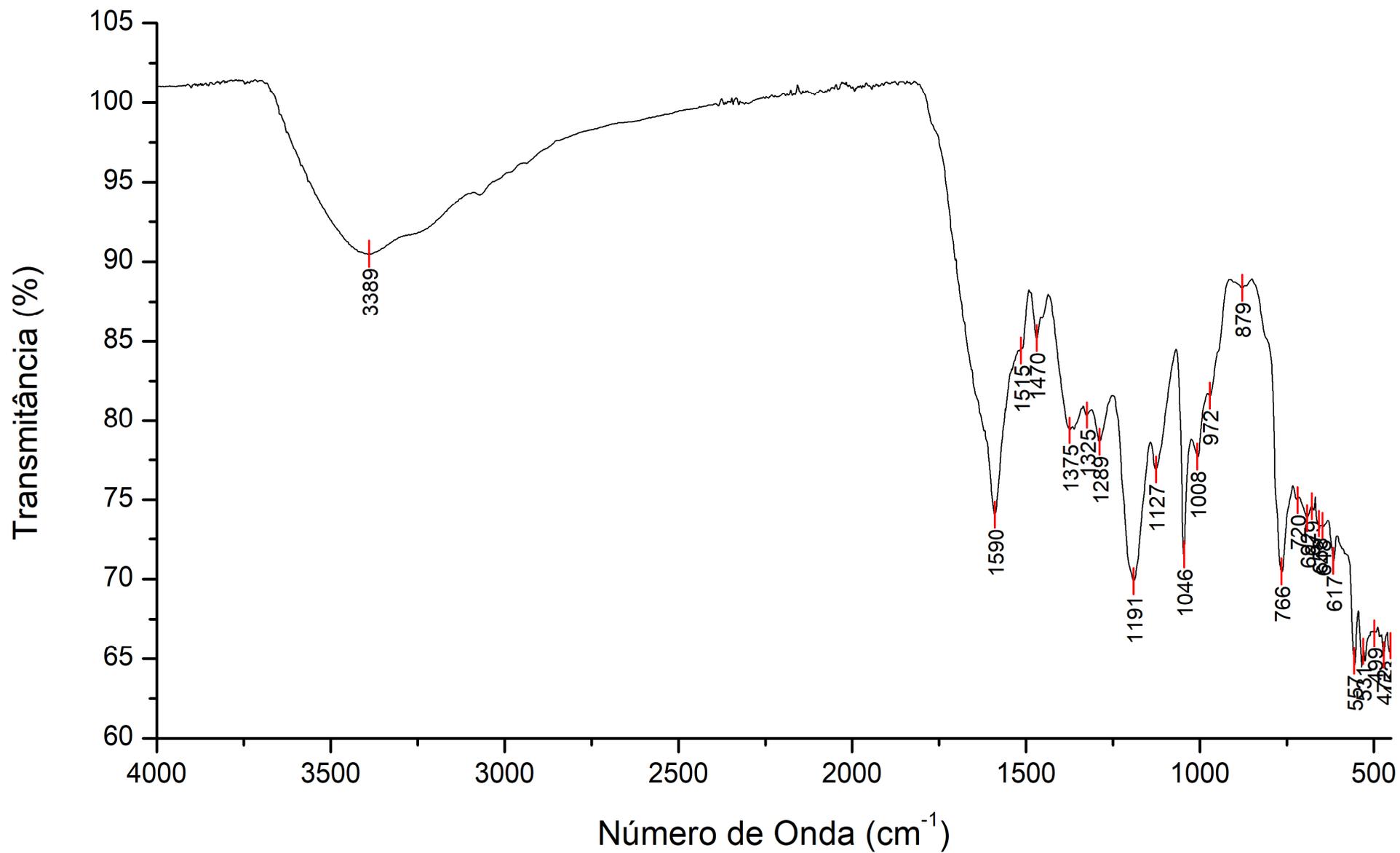
Fonte: O Autor (2022).

Figura 185 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 37.

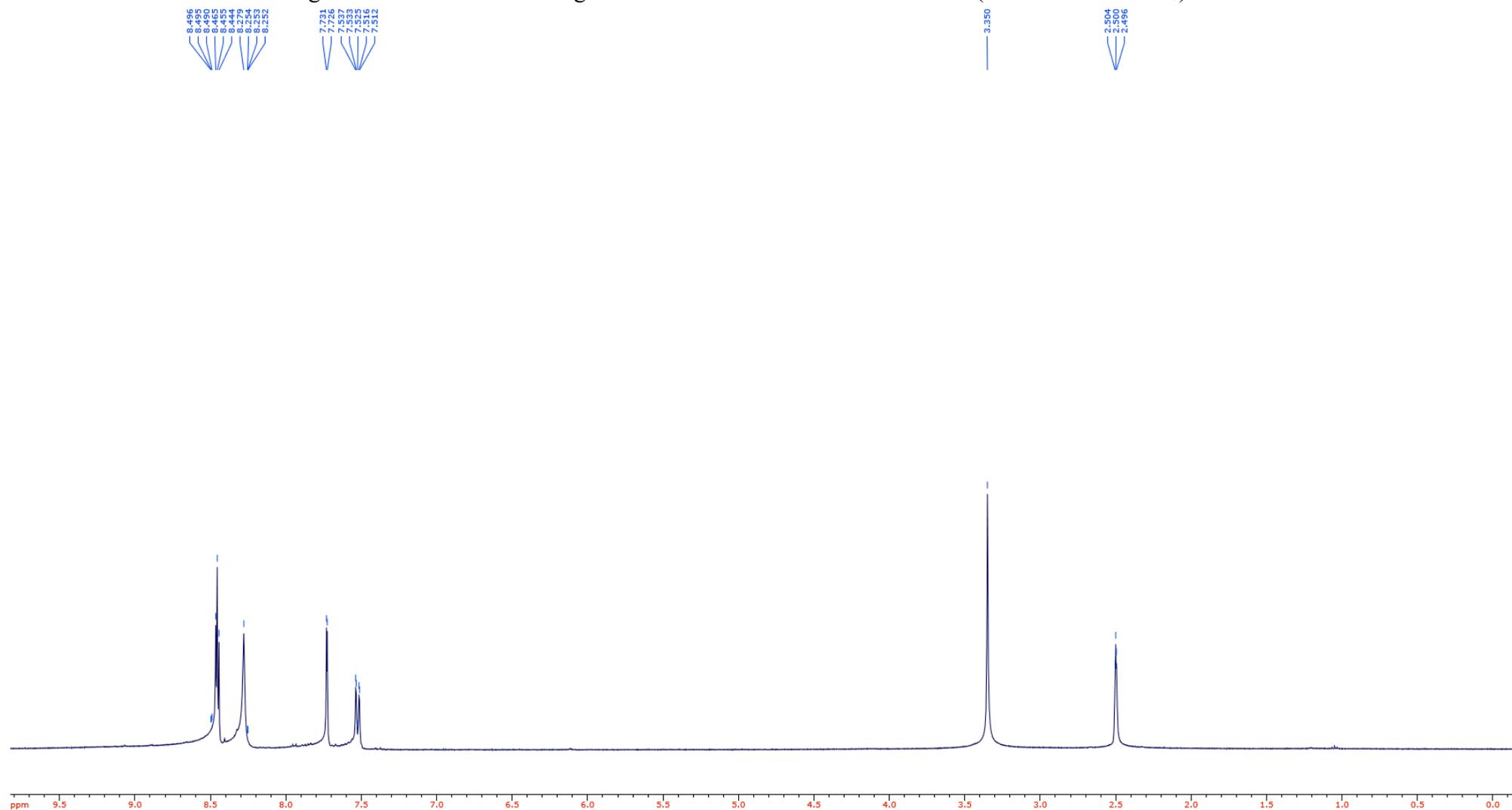


Fonte: O Autor (2022).

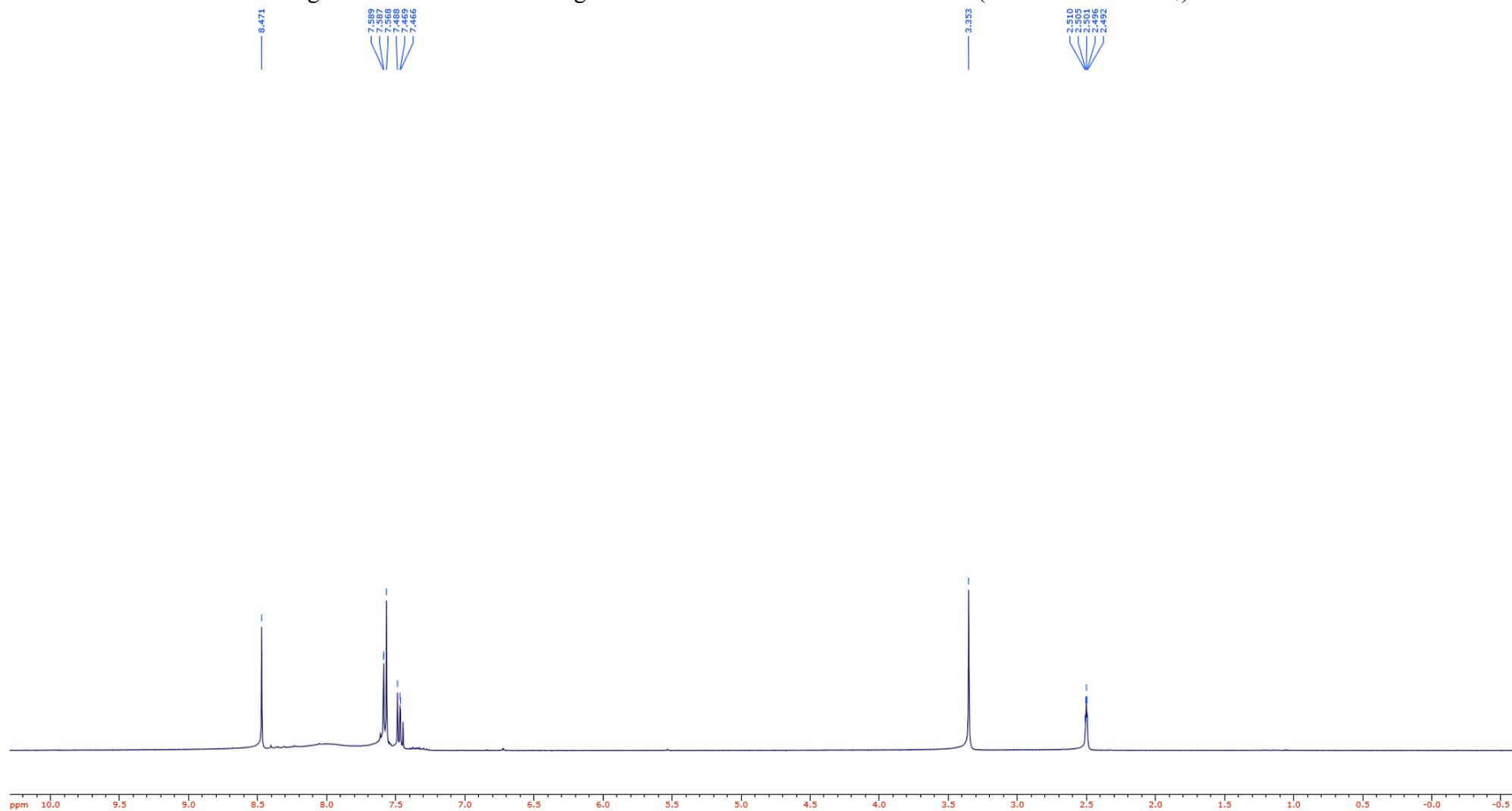
Figura 186 – Espectro vibracional no Infravermelho obtido experimentalmente para a base de Schiff 42.



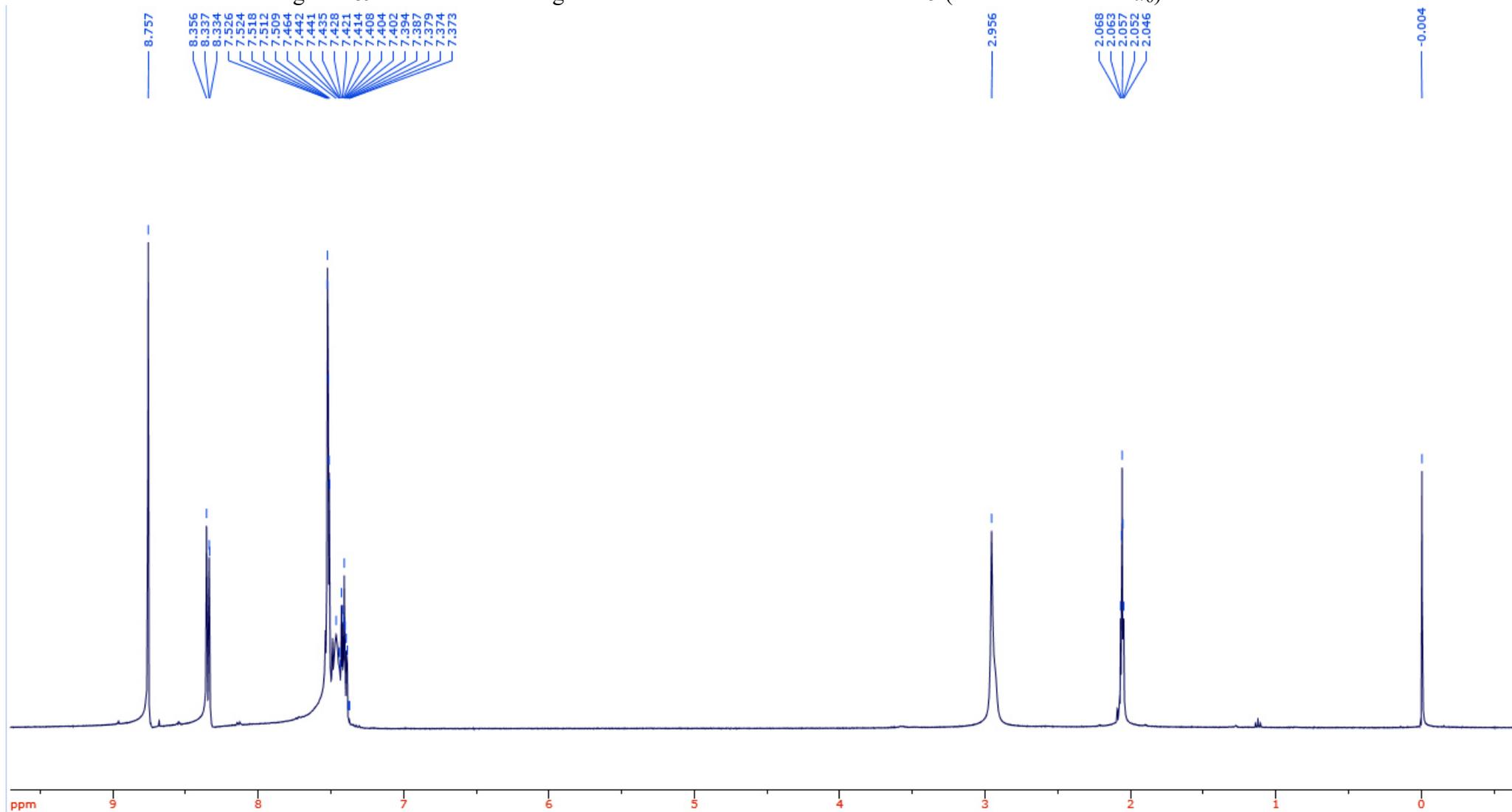
Fonte: O Autor (2022).

13 APÊNDICE G – ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H PARA AS BASES DE SCHIFF SINTETIZADASFigura 187 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 3 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

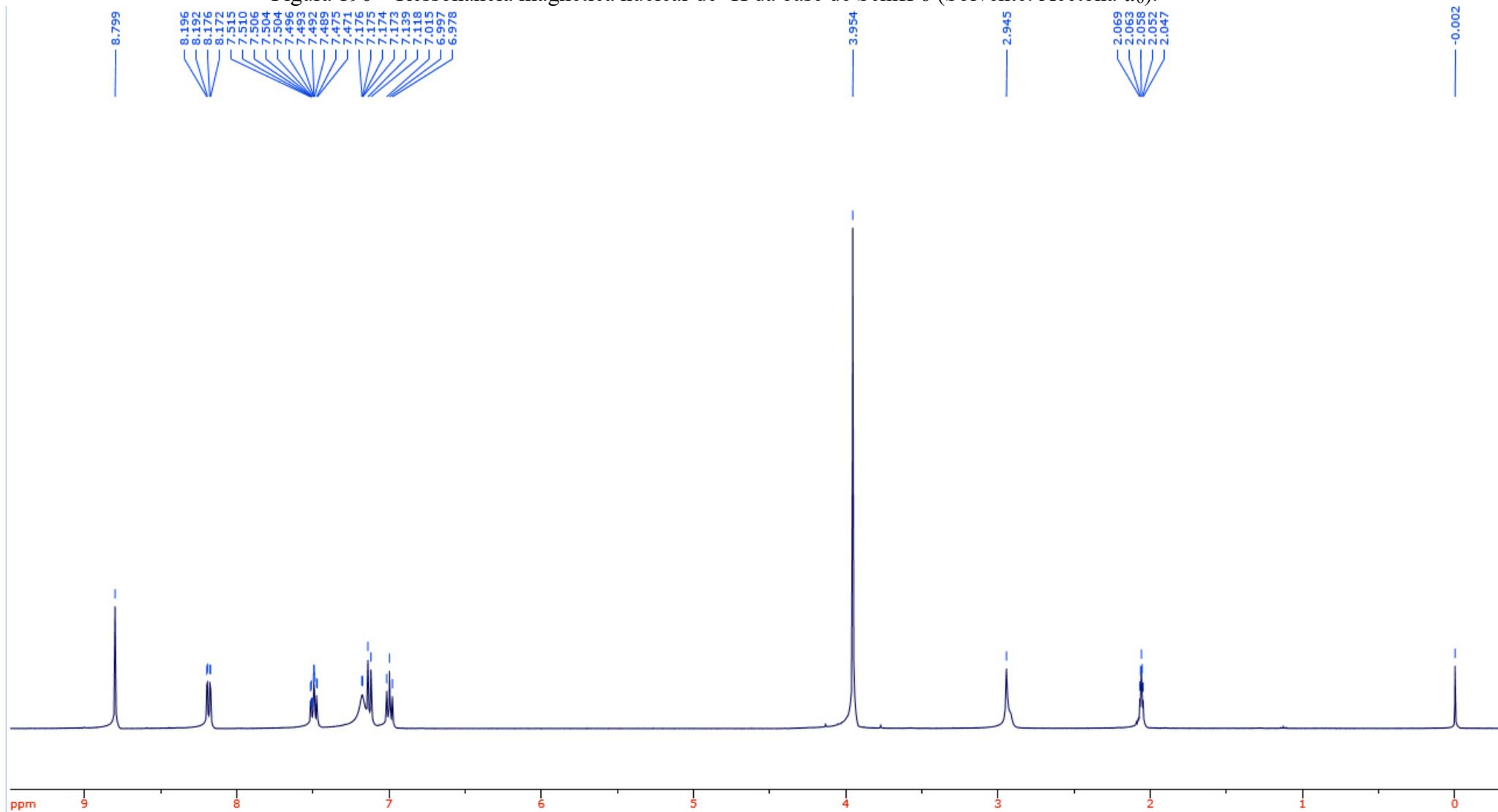
Fonte: O Autor (2022).

Figura 188 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 4 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

Fonte: O Autor (2022).

Figura 189 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 5 (Solvente: Acetona- d_6).

Fonte: O Autor (2022).

Figura 190 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 6 (Solvente: Acetona- d_6).

Fonte: O Autor (2022).

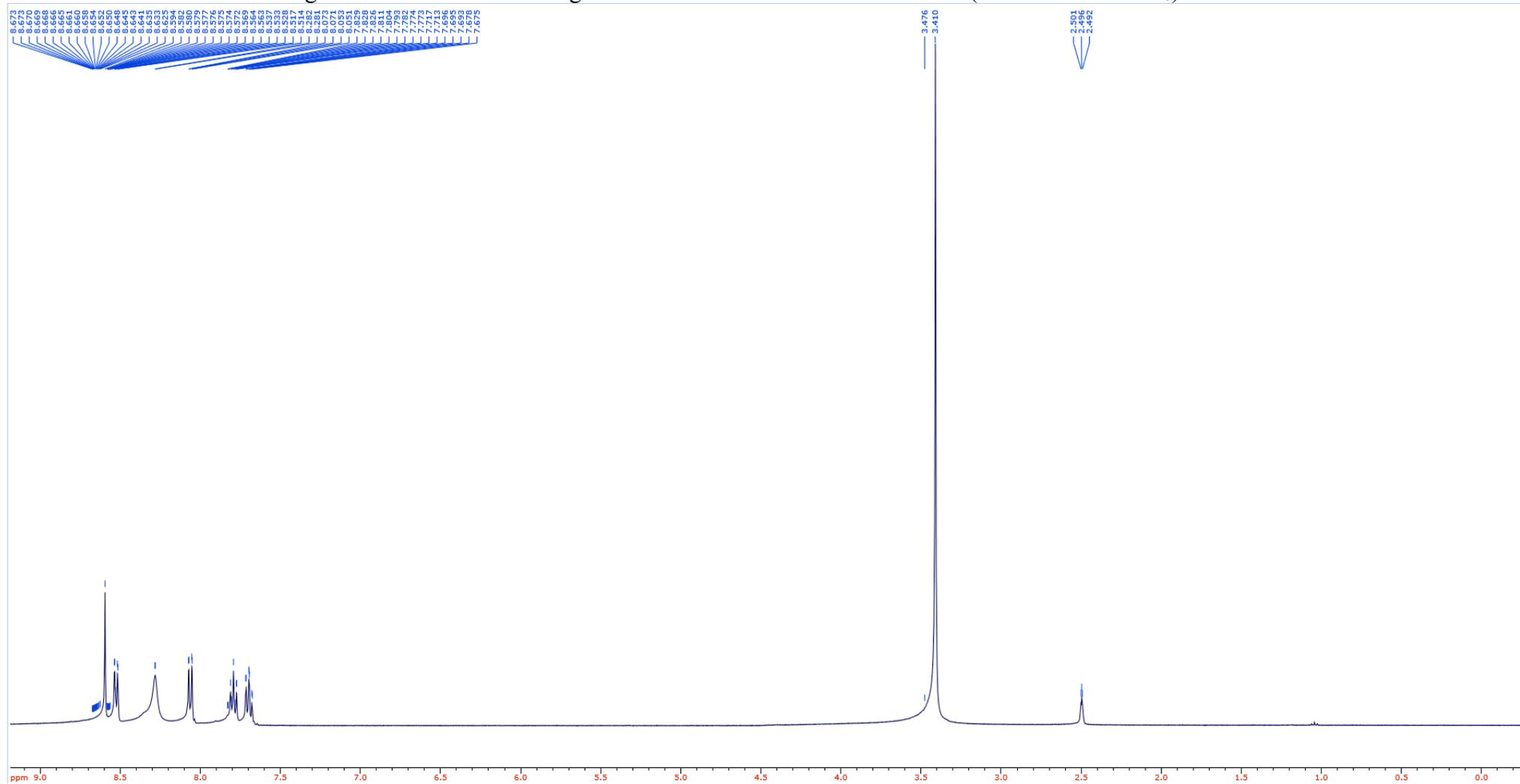
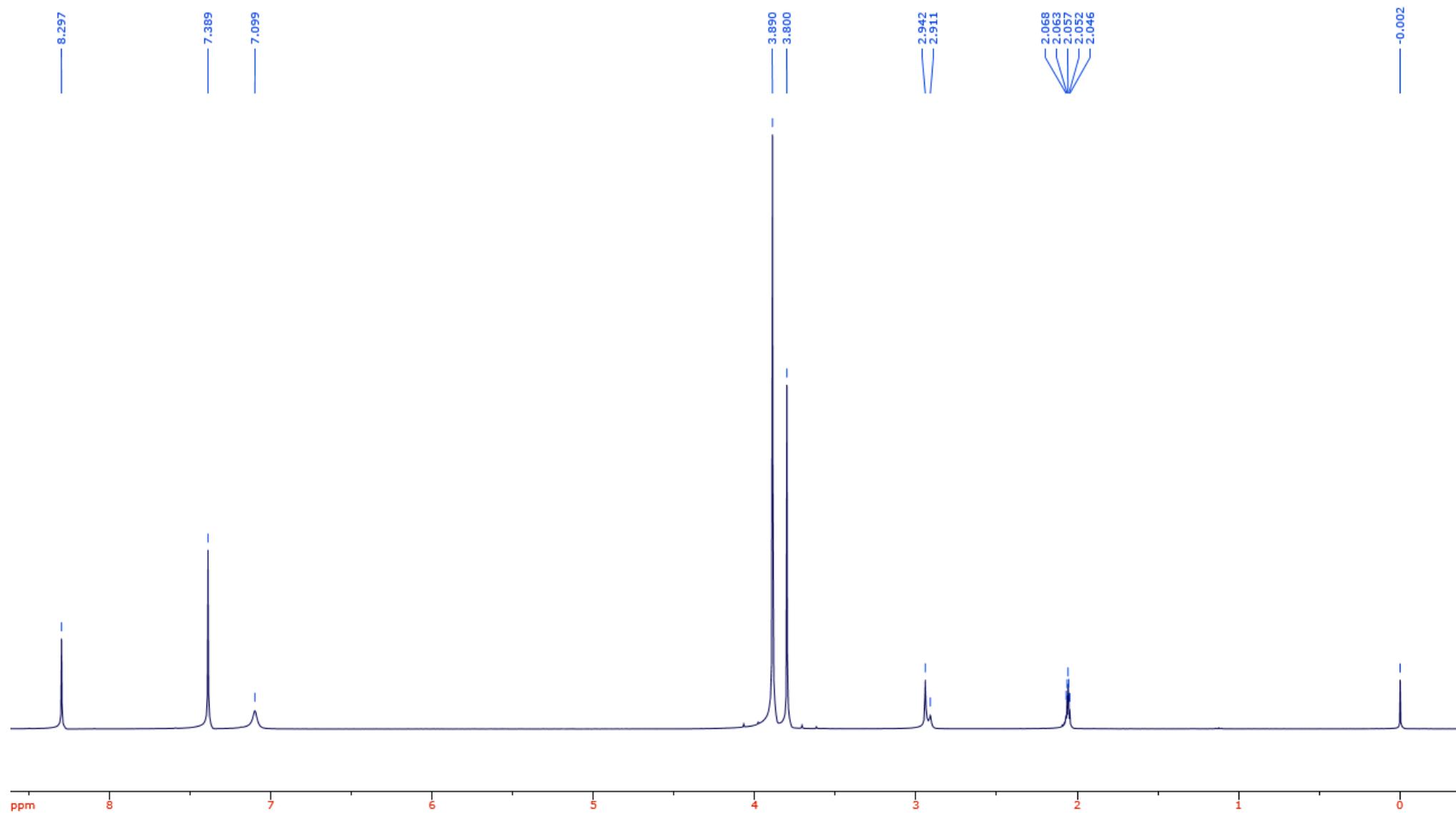
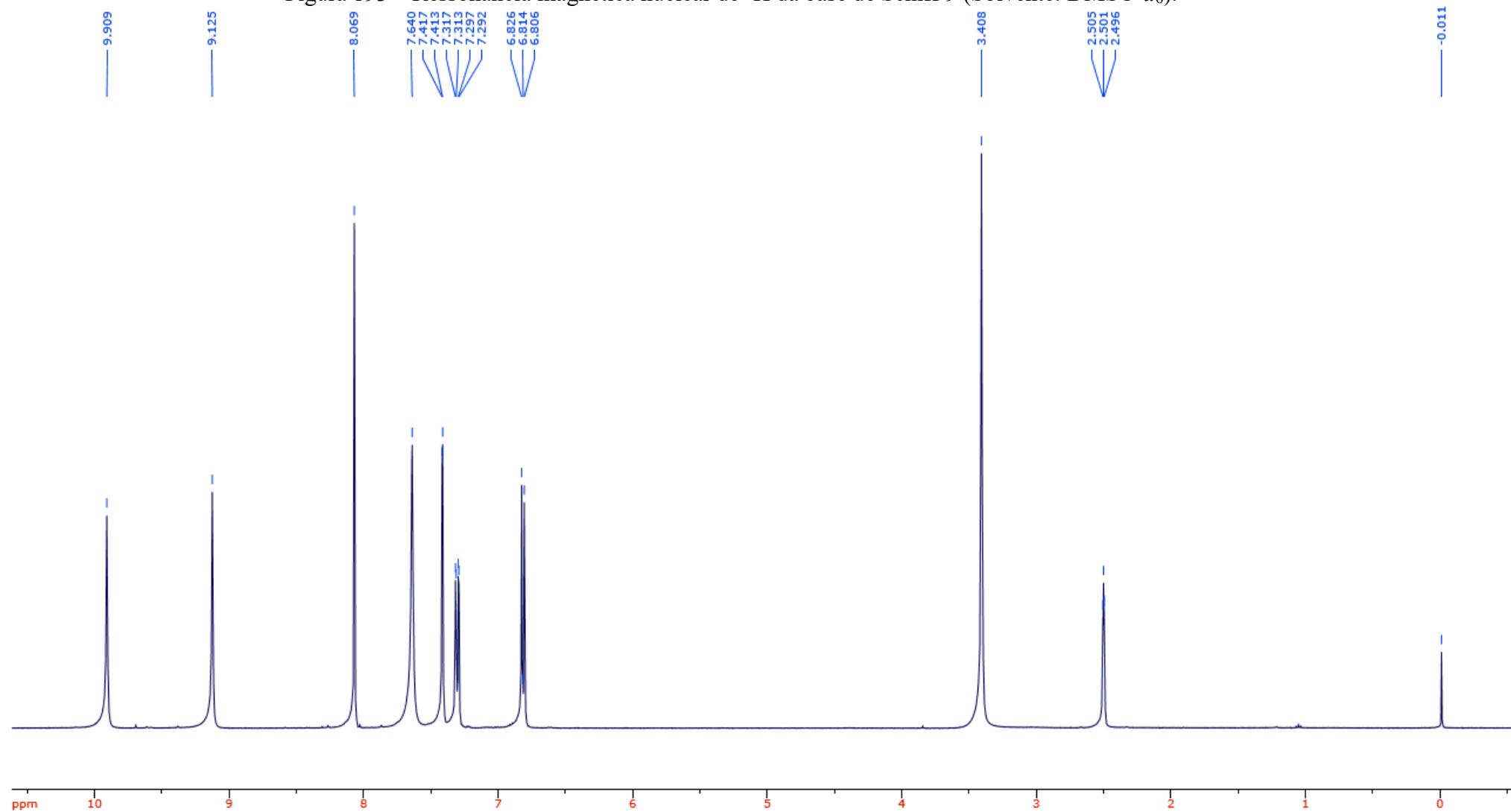
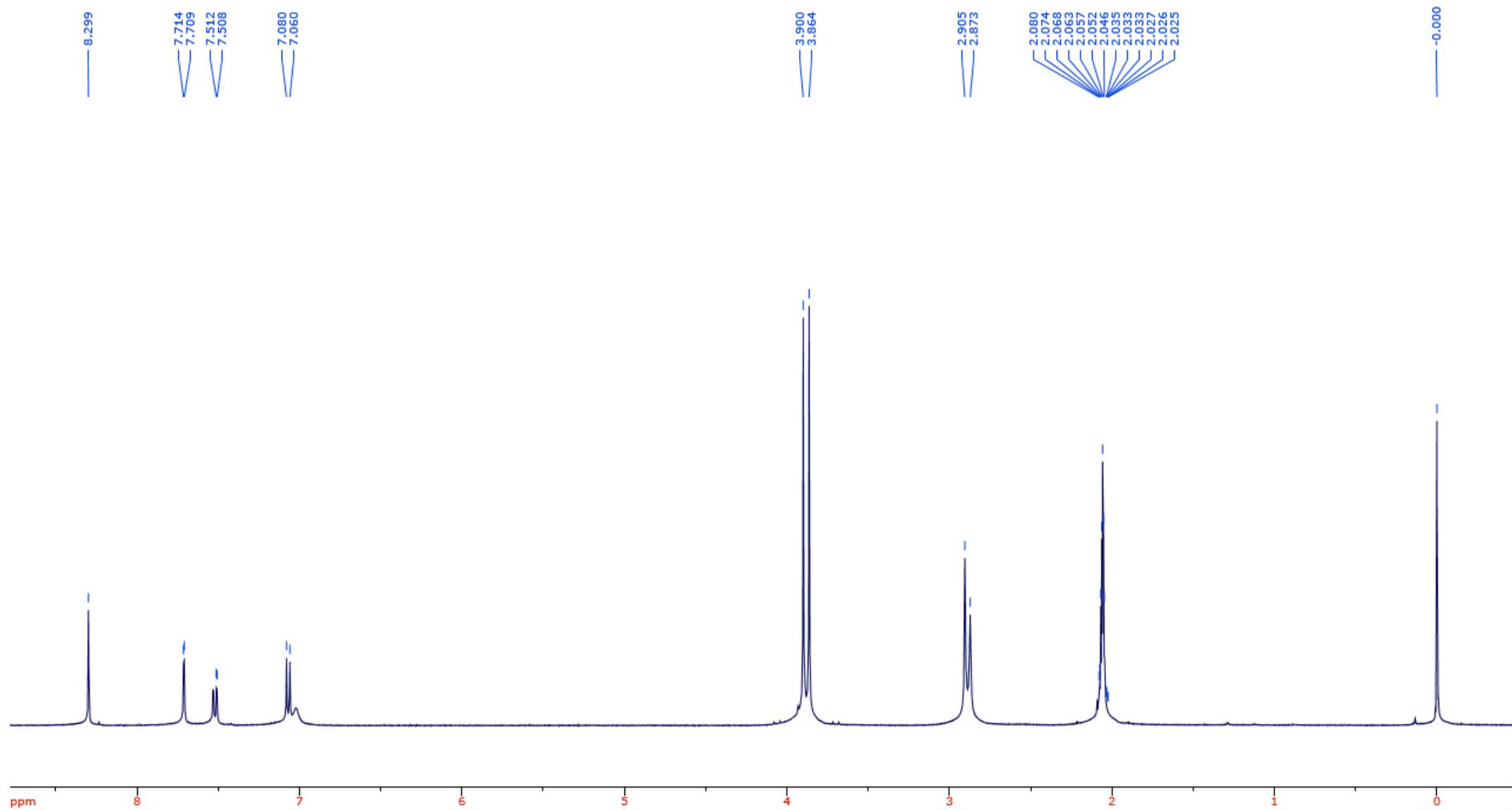
Figura 191 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 7 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

Figura 192 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 8 (Solvente: Acetona- d_6).

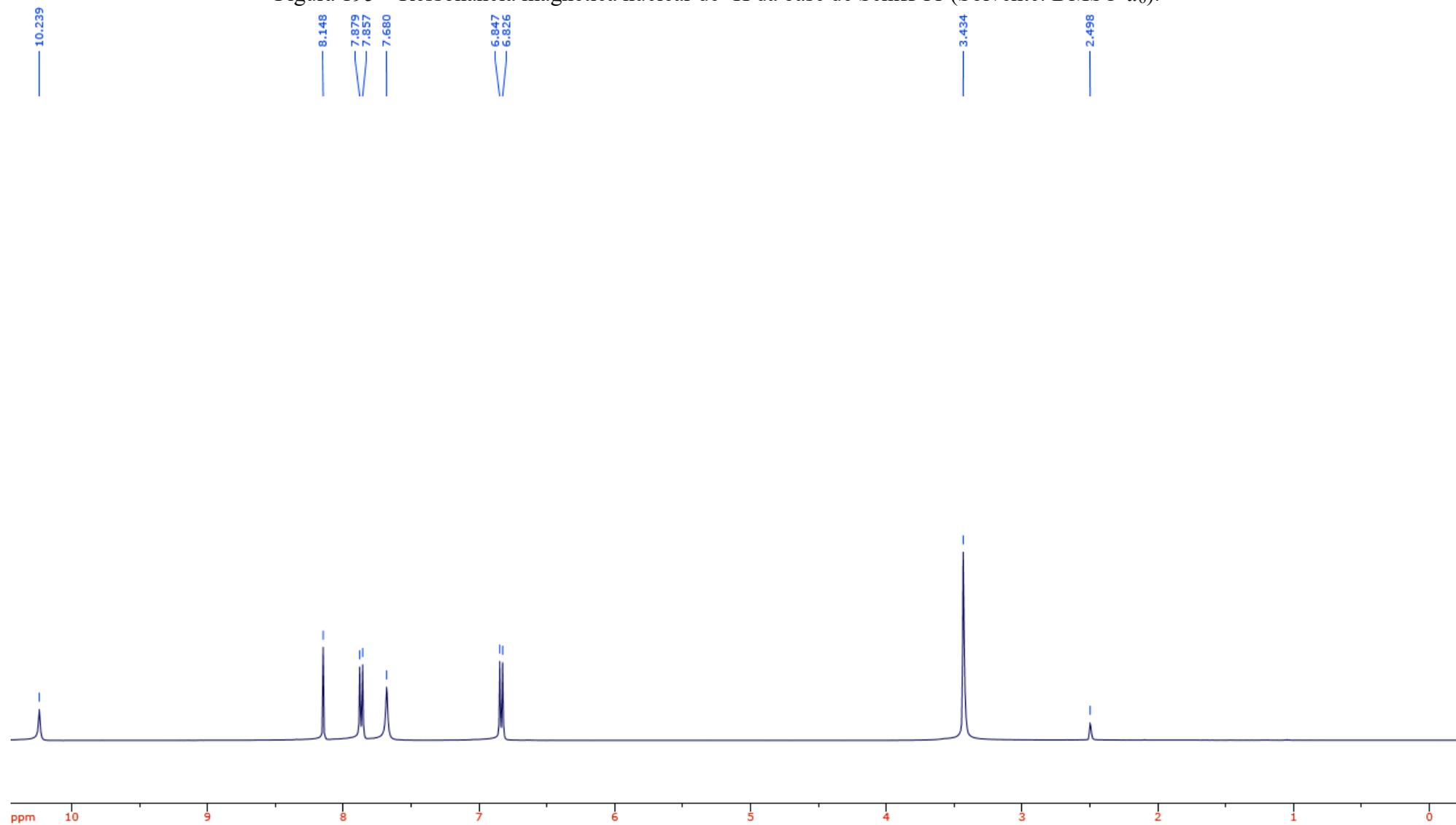
Fonte: O Autor (2022).

Figura 193 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 9 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

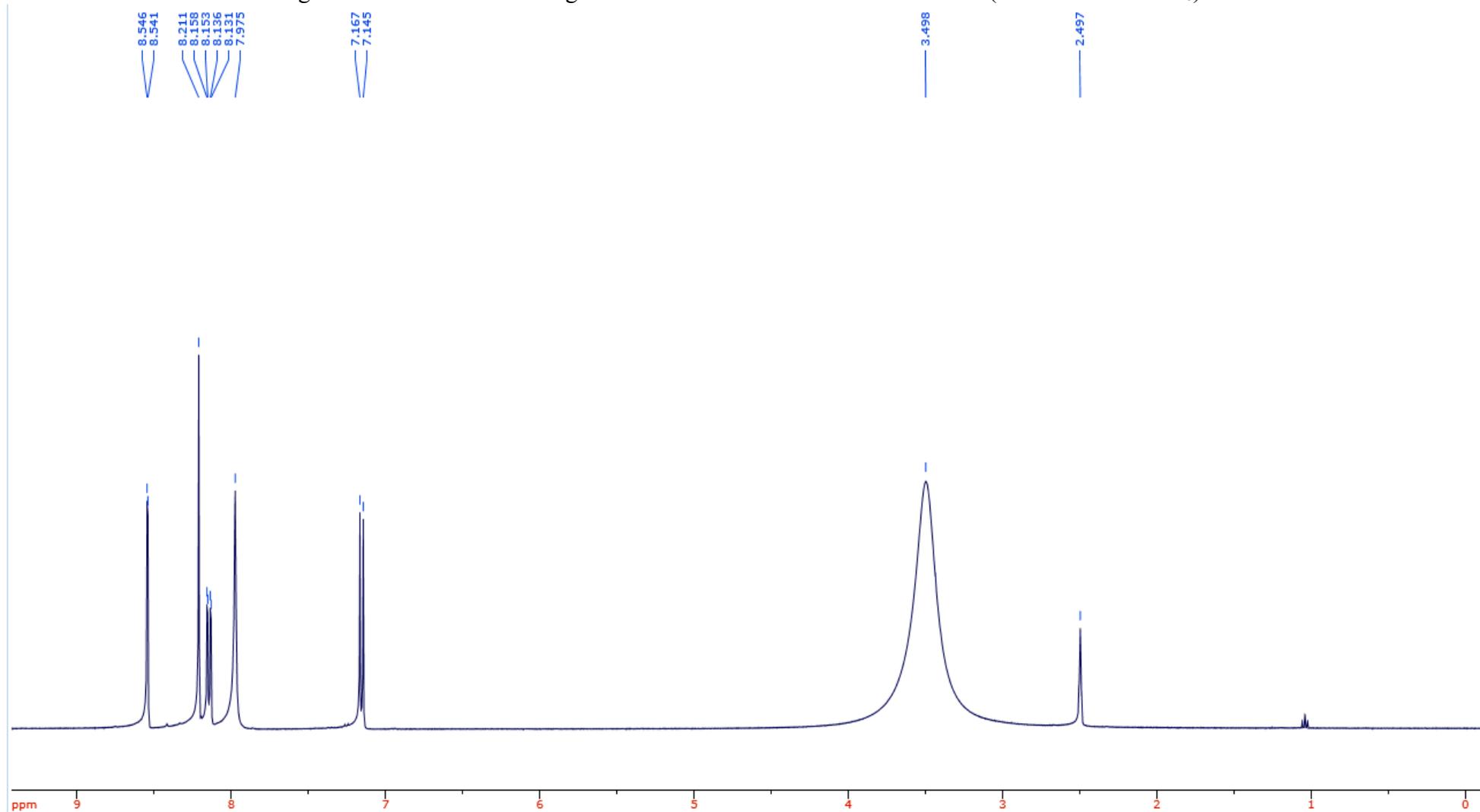
Fonte: O Autor (2022).

Figura 194 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 10 (Solvente: Acetona- d_6).

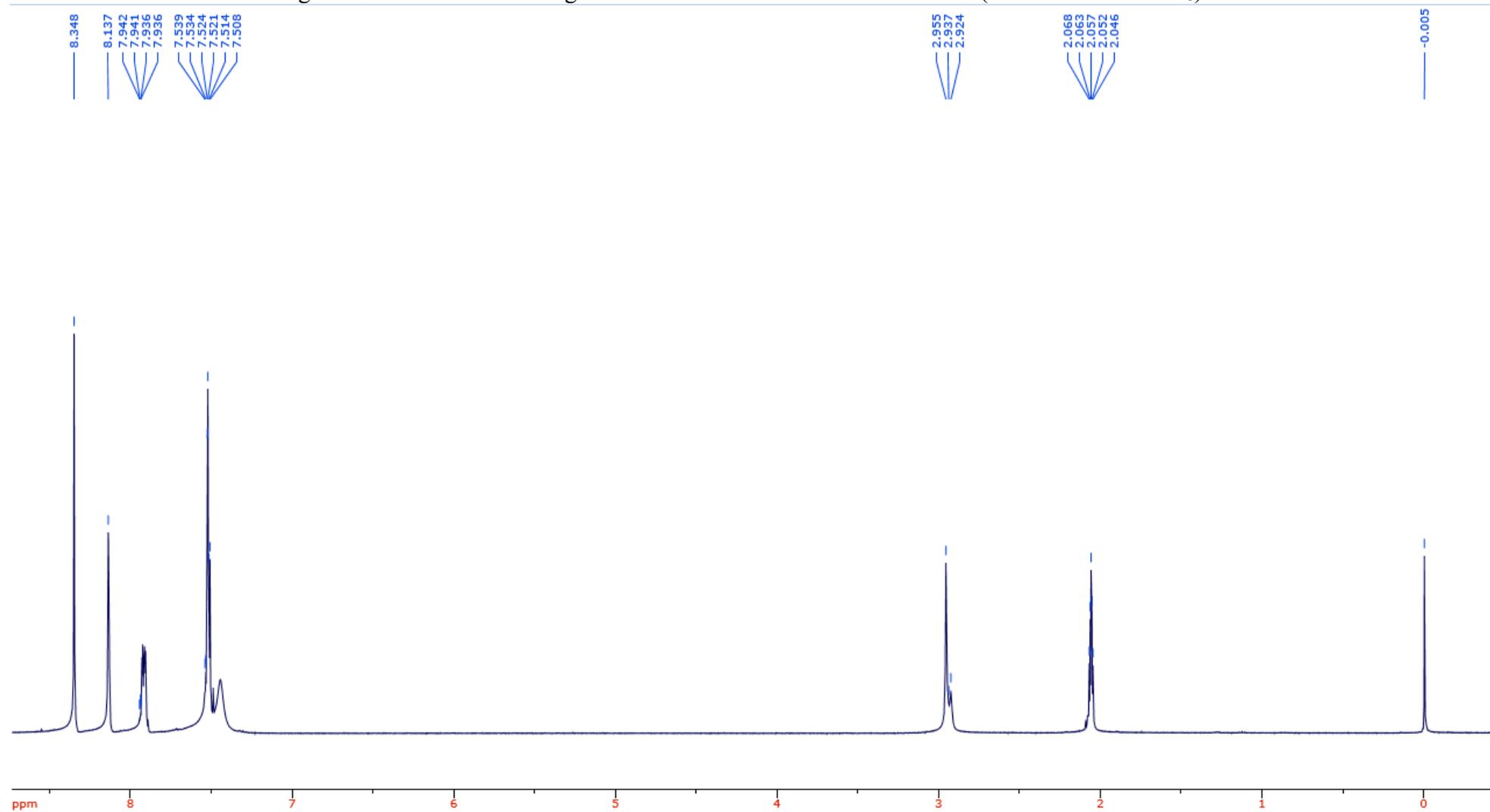
Fonte: O Autor (2022).

Figura 195 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 11 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

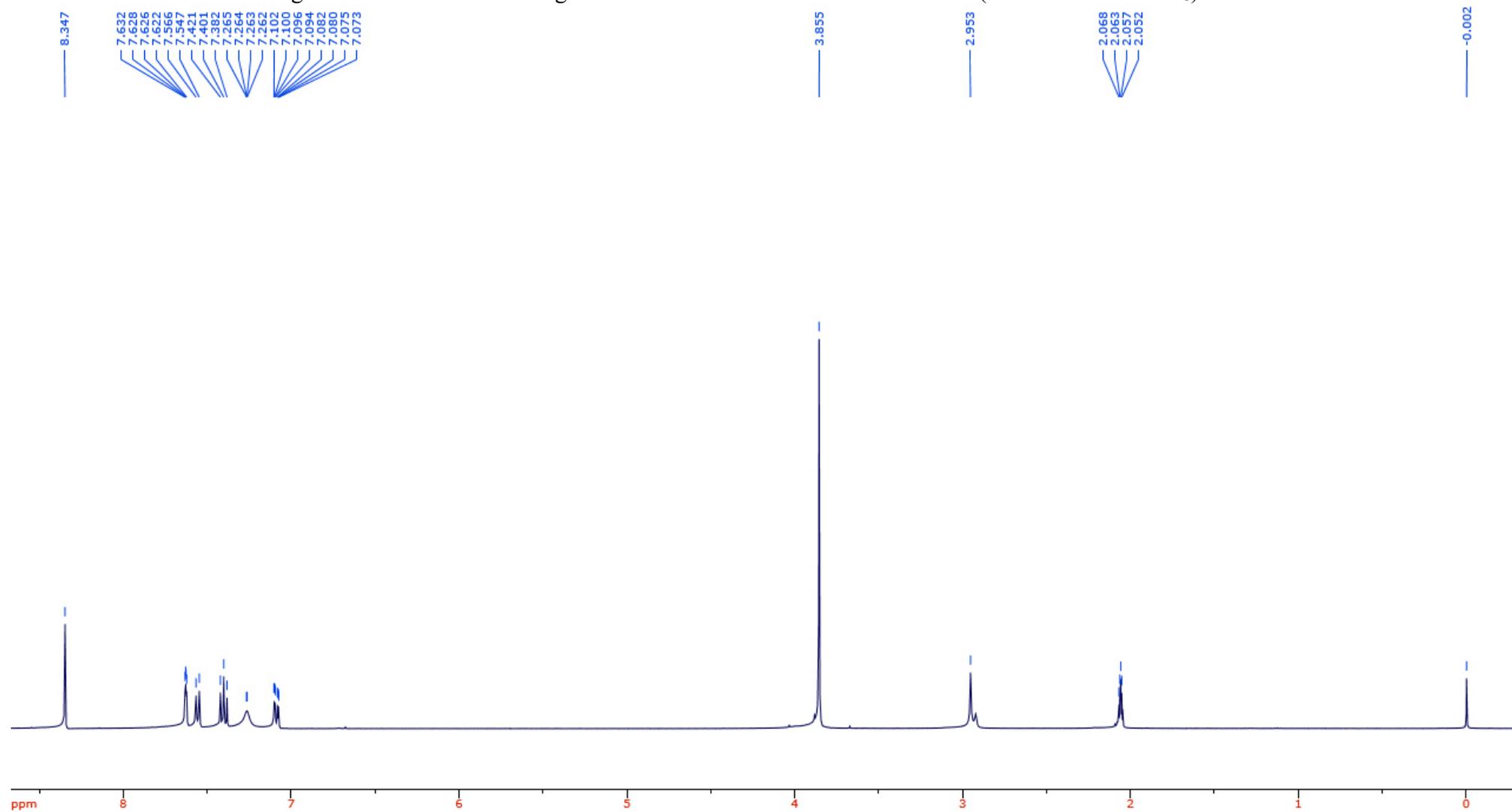
Fonte: O Autor (2022).

Figura 196 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 12 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

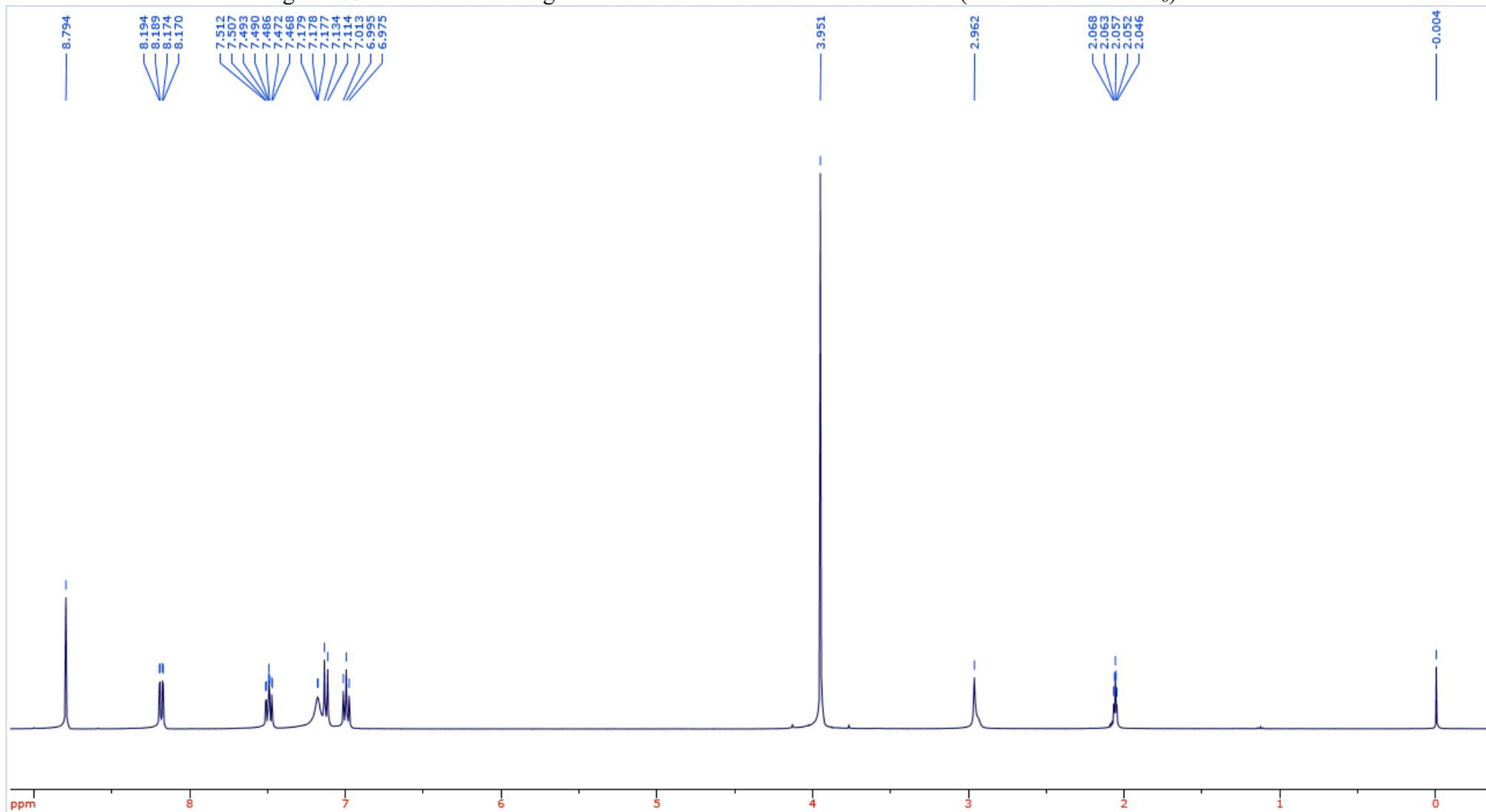
Fonte: O Autor (2022).

Figura 197 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 13 (Solvente: Acetona- d_6).

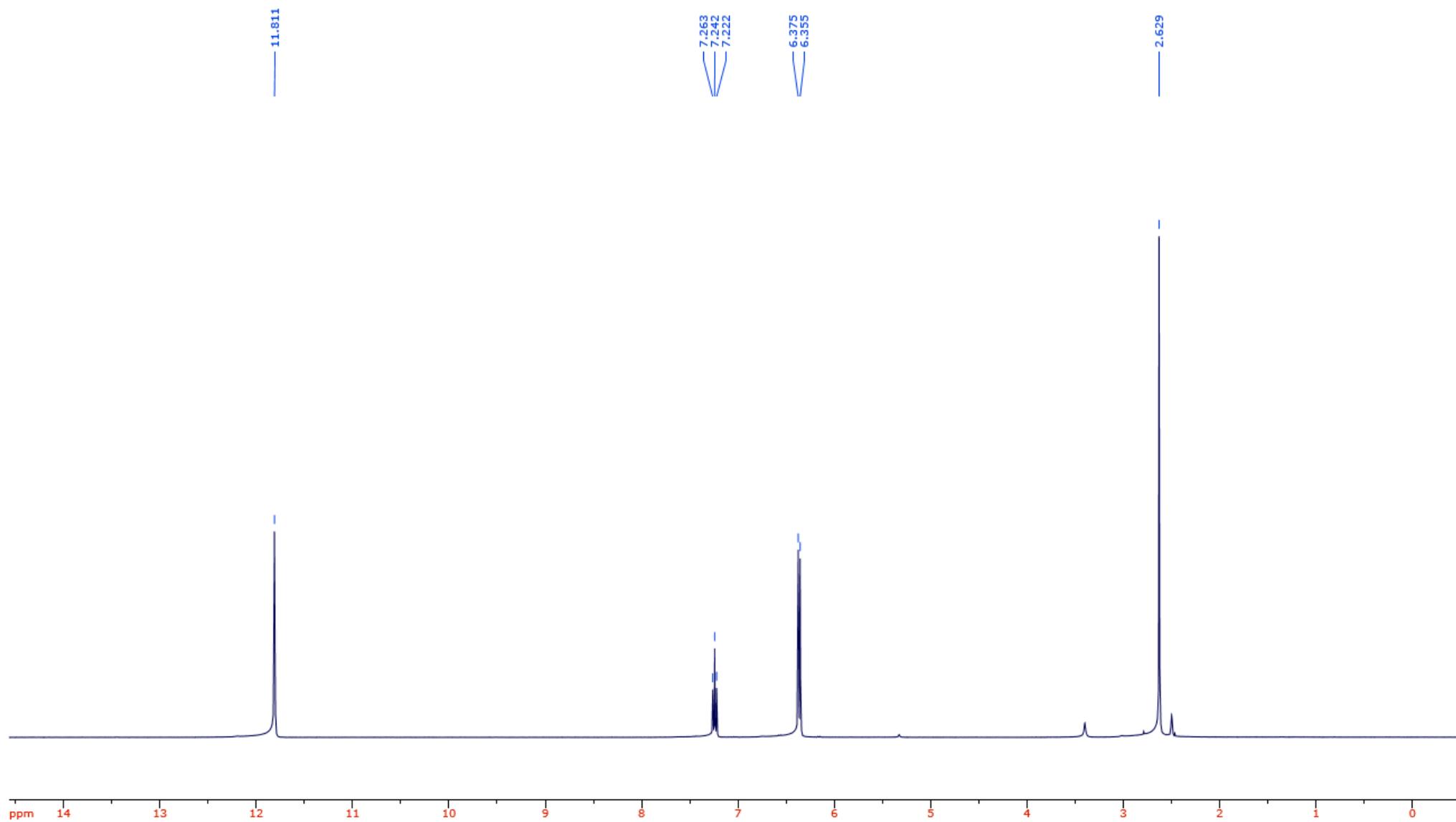
Fonte: O Autor (2022).

Figura 198 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 14b (Solvente: Acetona- d_6).

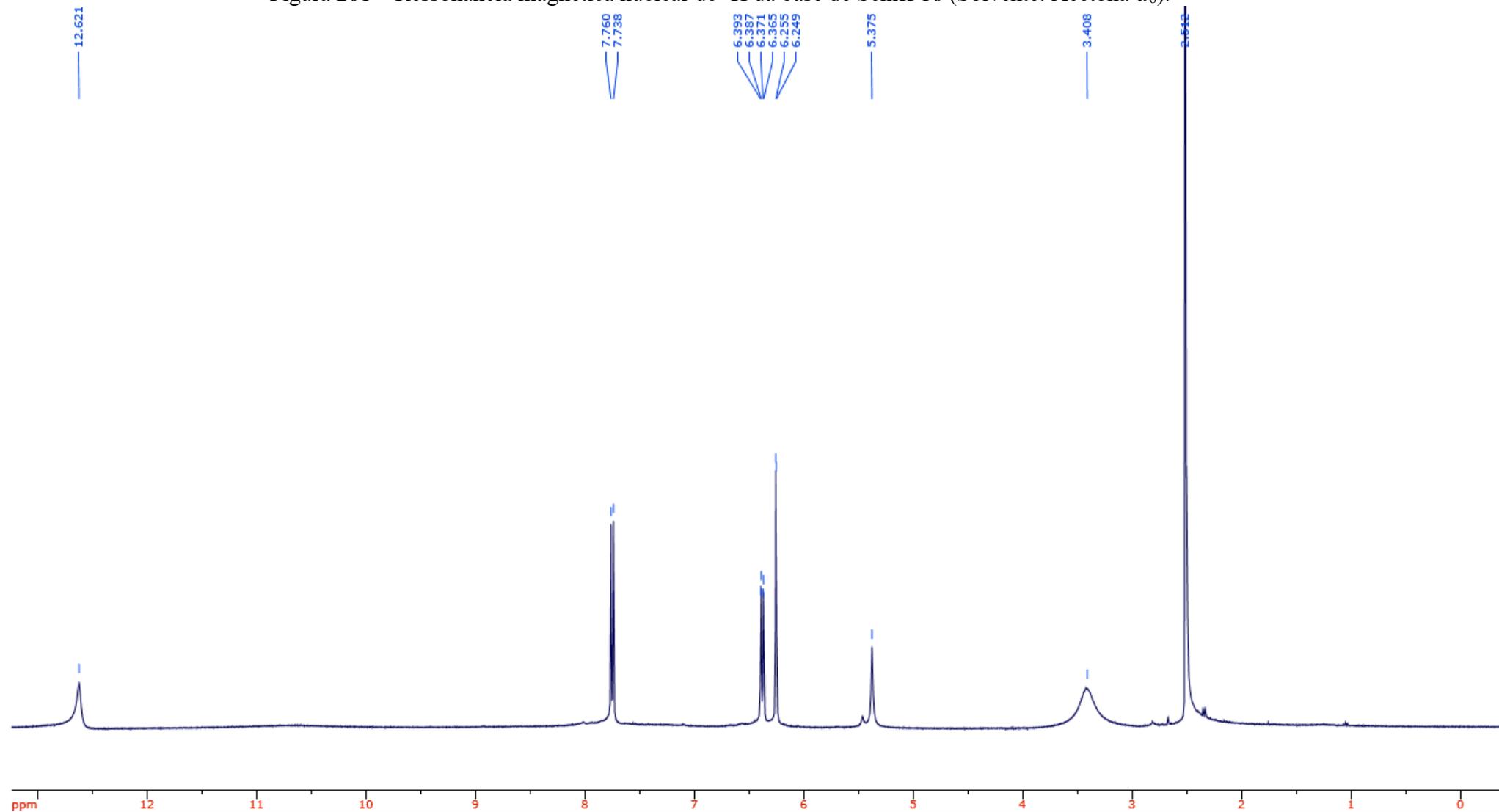
Fonte: O Autor (2022).

Figura 199 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 14c (Solvente: Acetona- d_6).

Fonte: O Autor (2022).

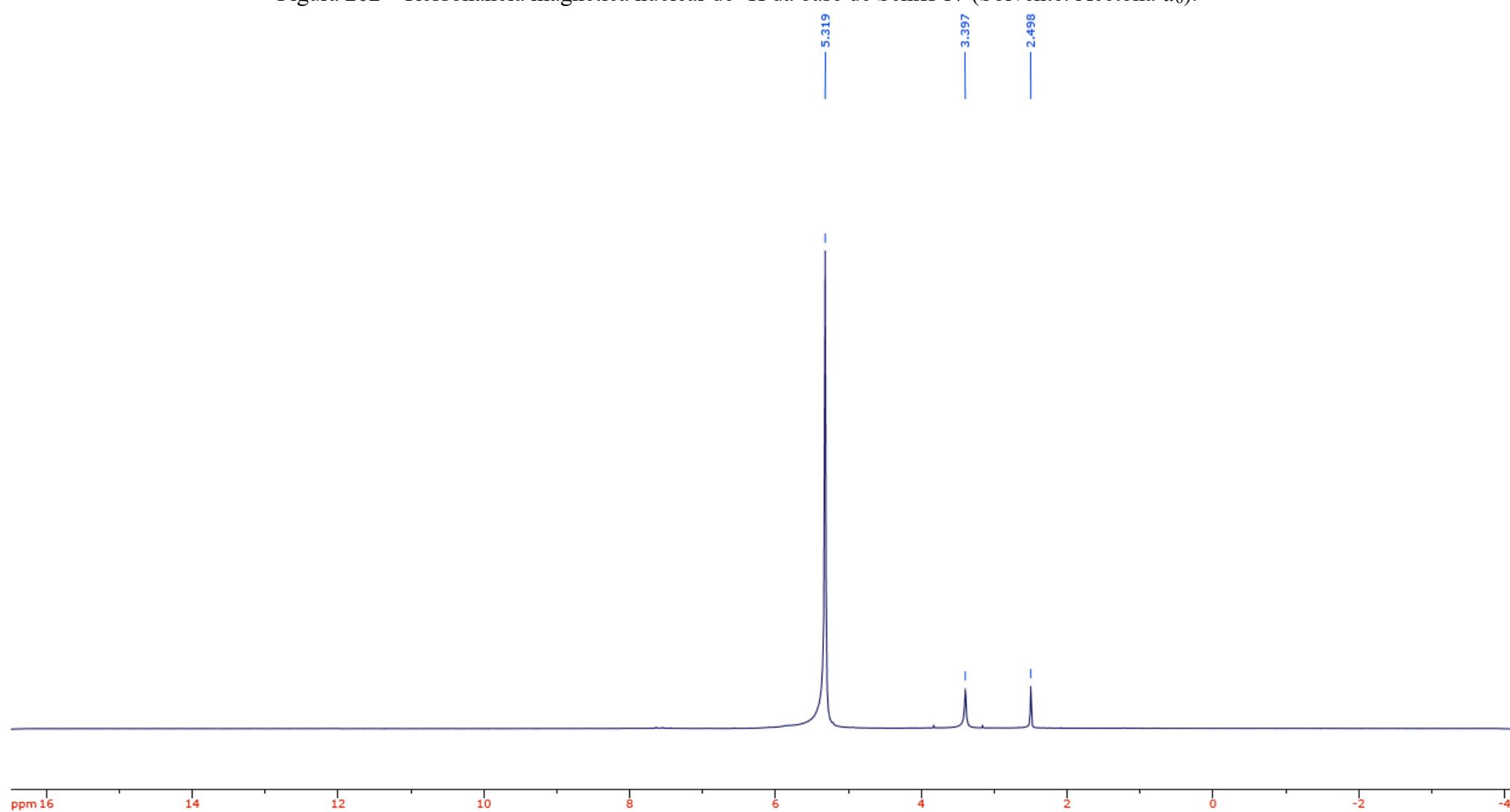
Figura 200 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 15 (Solvente: Acetona- d_6).

Fonte: O Autor (2022).

Figura 201 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 16 (Solvente: Acetona- d_6).

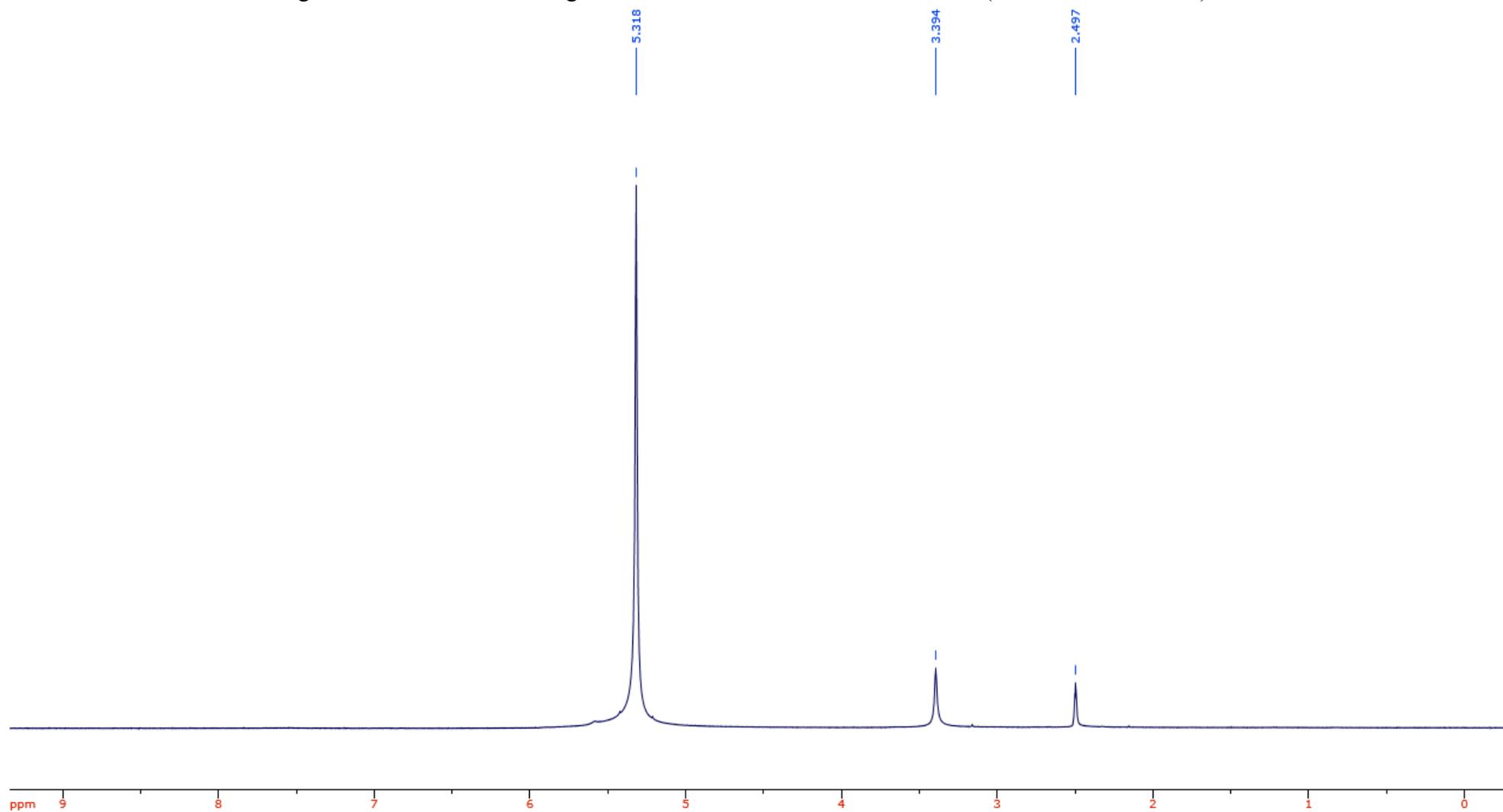
Fonte: O Autor (2022).

Figura 202 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 17 (Solvente: Acetona- d_6).

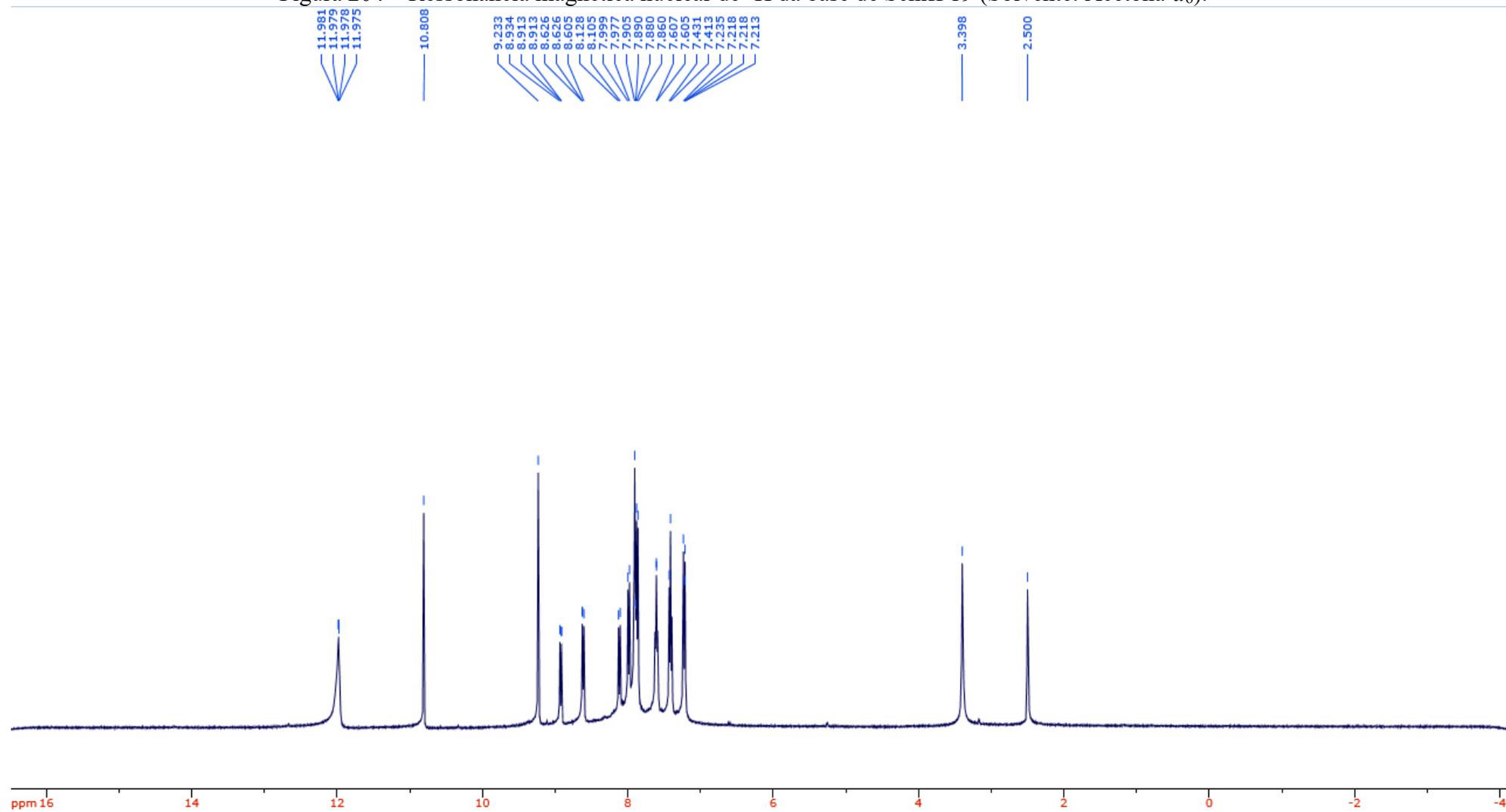


Fonte: O Autor (2022).

Figura 203 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 18 (Solvente: Acetona- d_6).

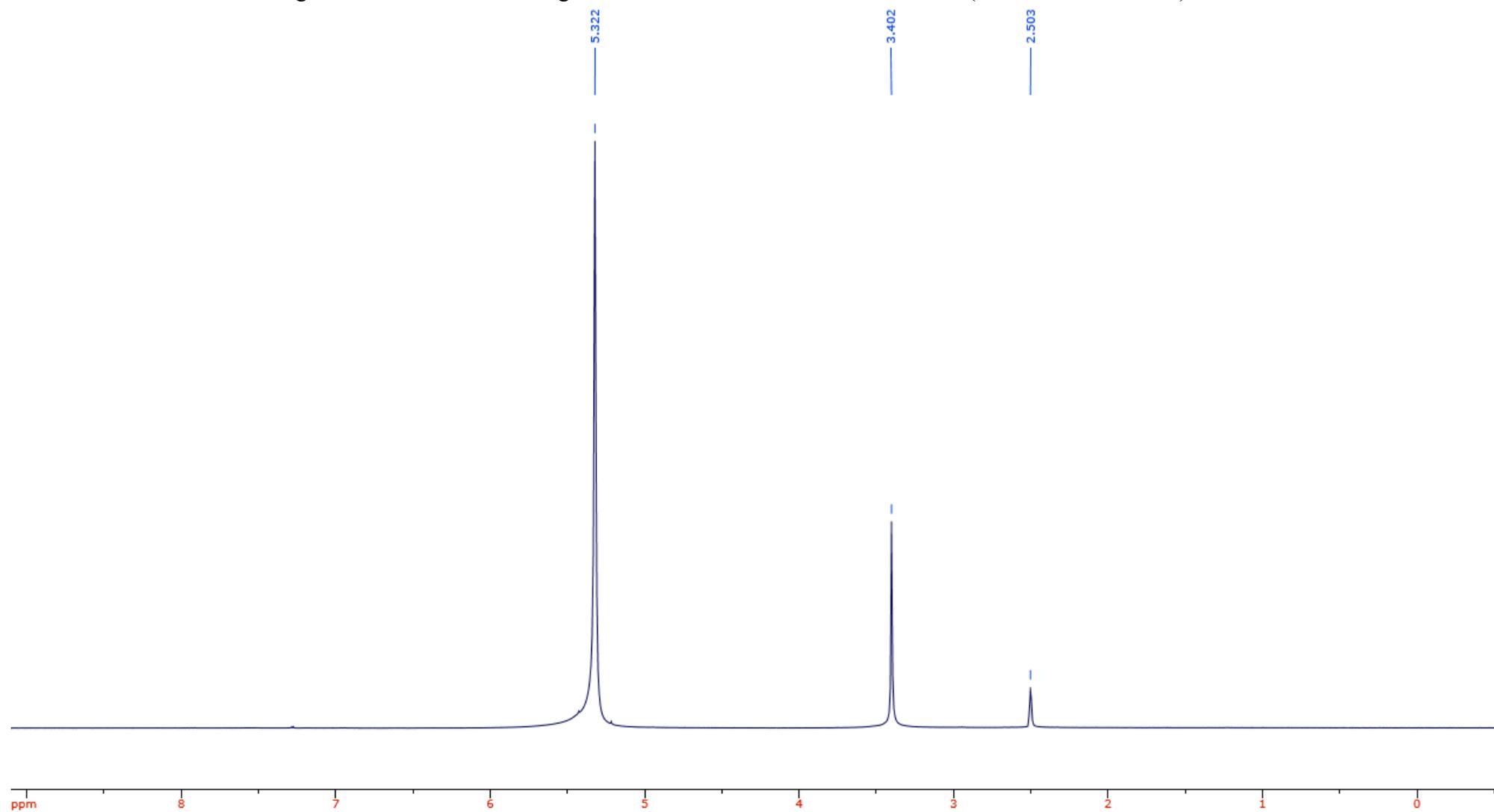


Fonte: O Autor (2022).

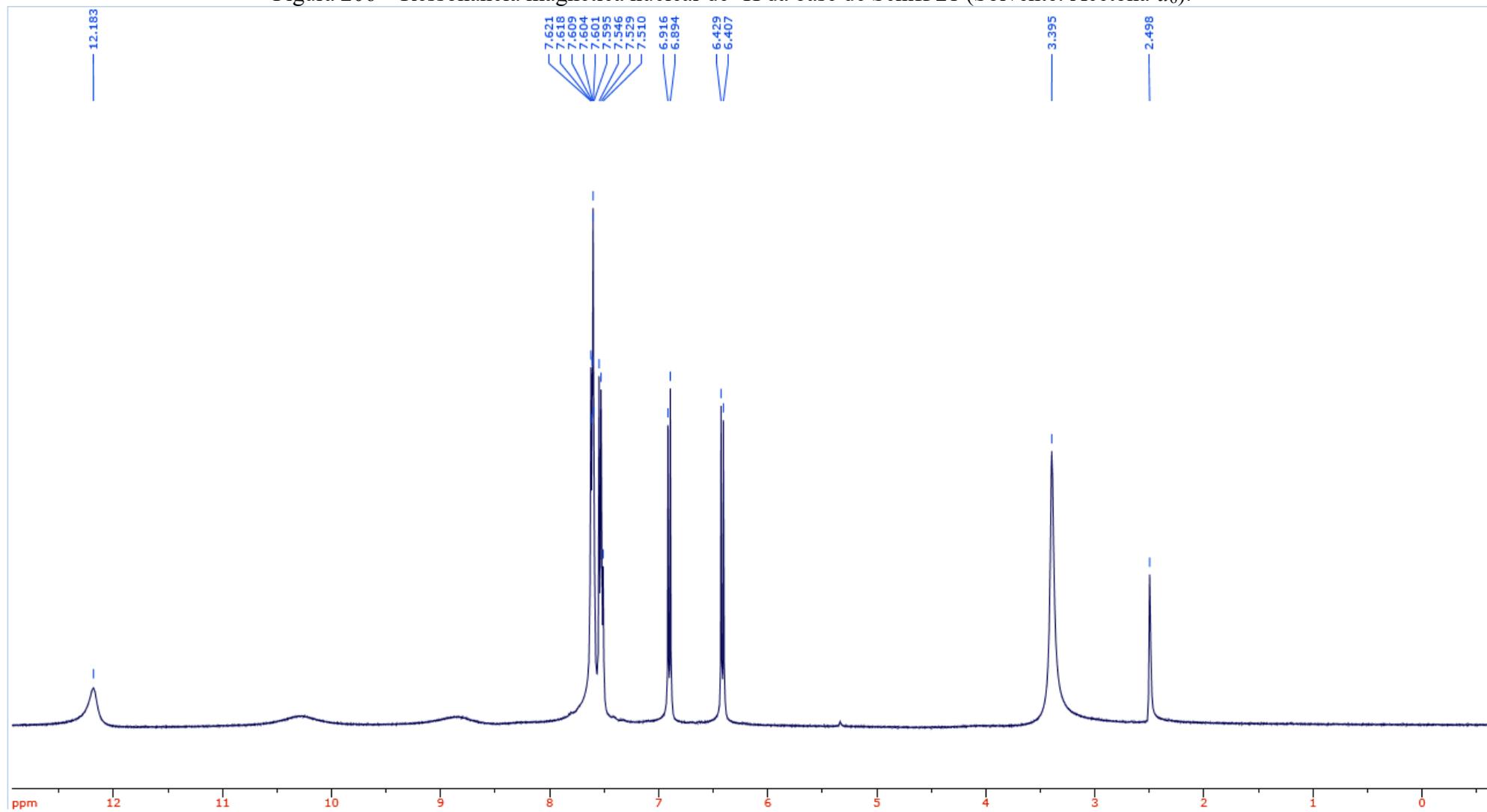
Figura 204 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 19 (Solvente: Acetona- d_6).

Fonte: O Autor (2022).

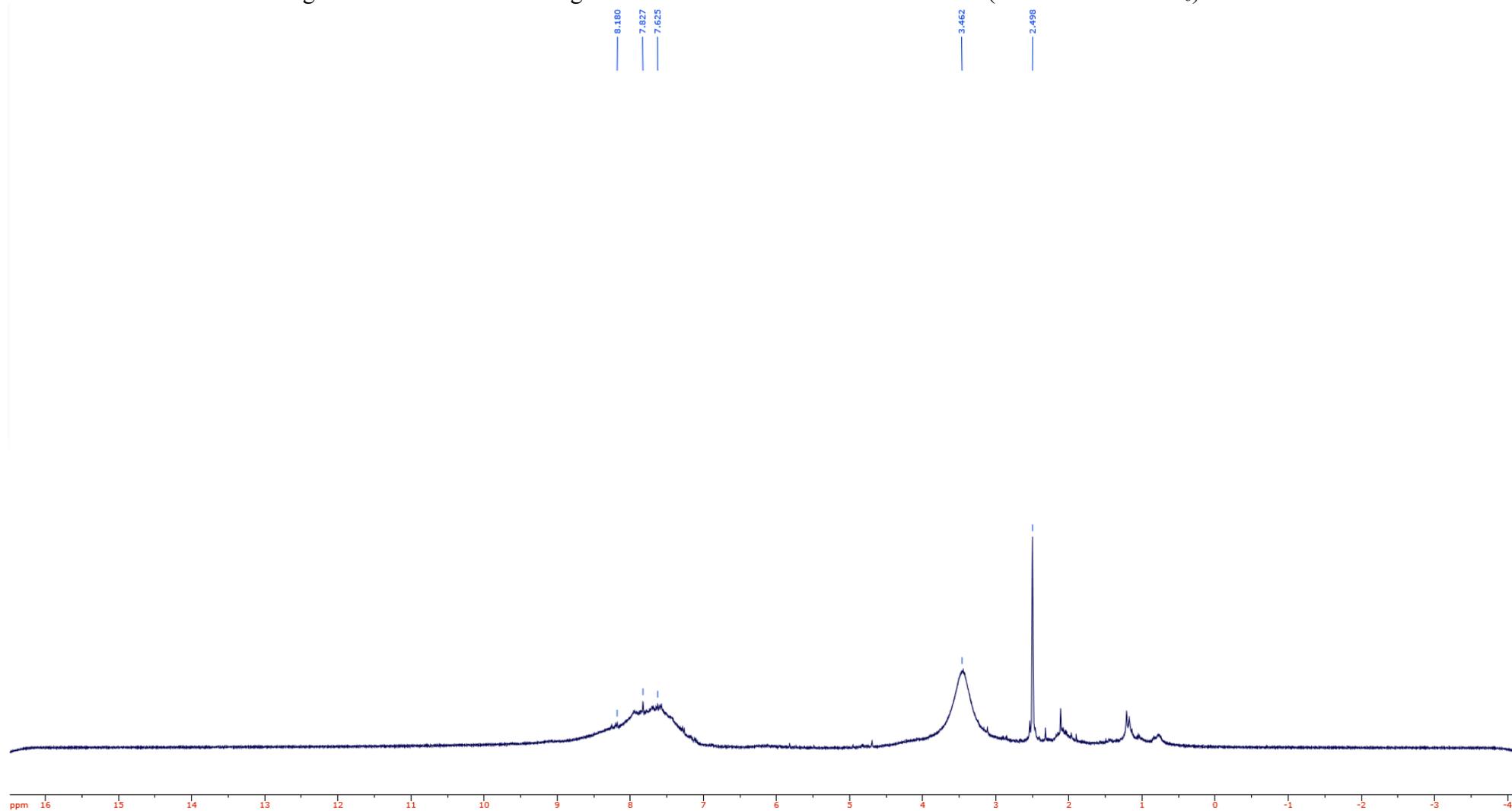
Figura 205 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 20 (Solvente: Acetona- d_6).



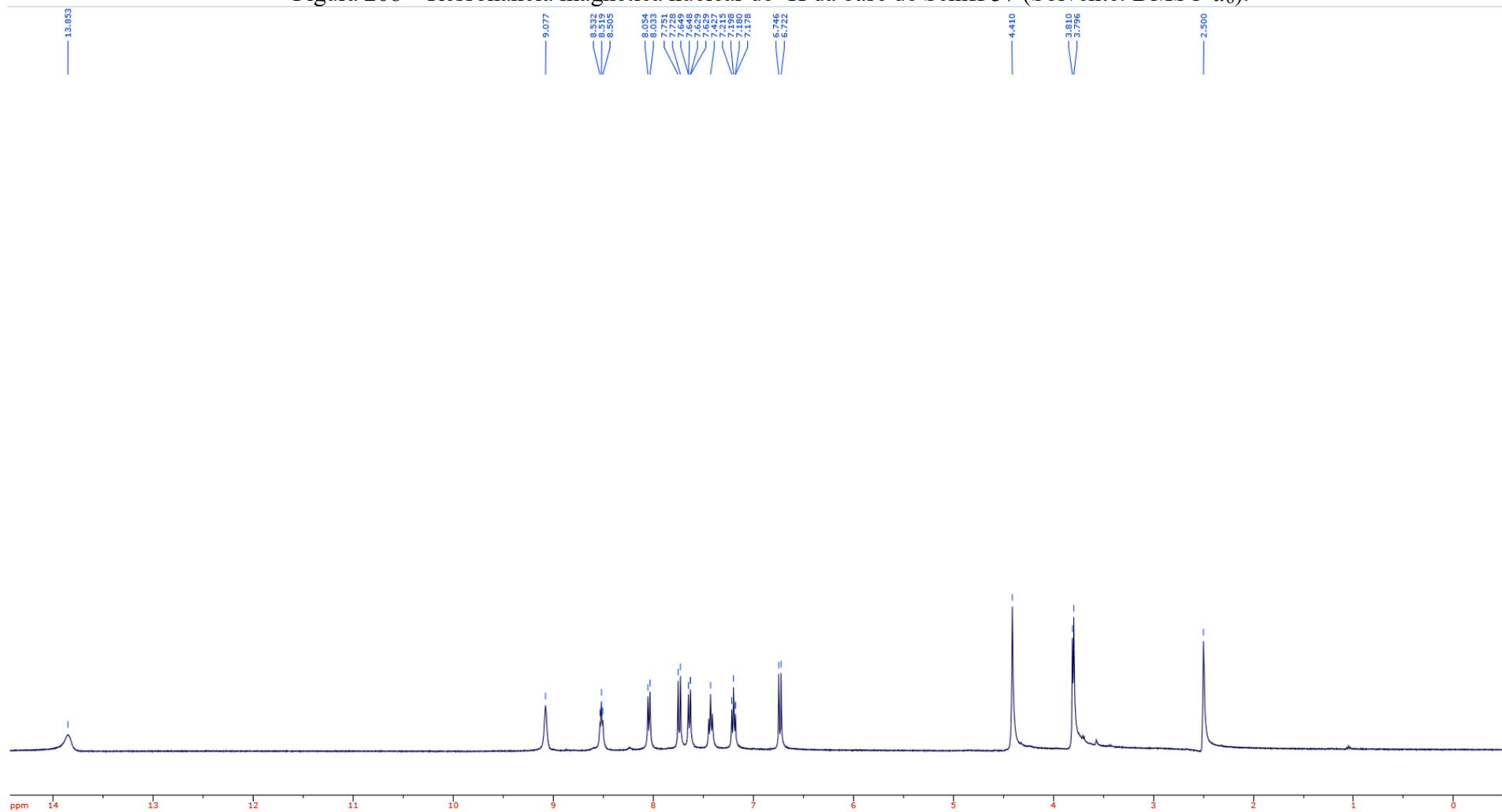
Fonte: O Autor (2022).

Figura 206 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 21 (Solvente: Acetona- d_6).

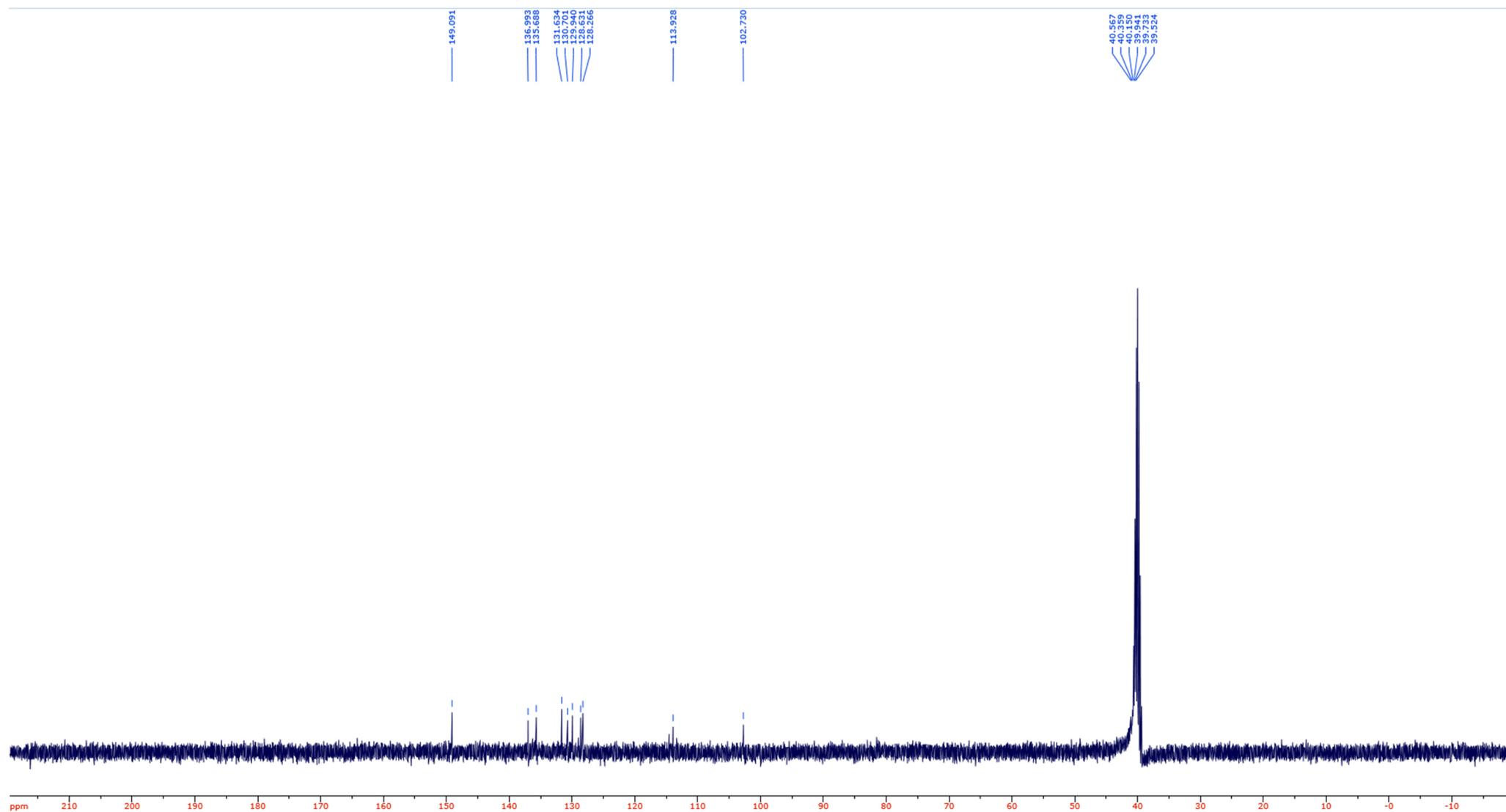
Fonte: O Autor (2022).

Figura 207 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 27 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

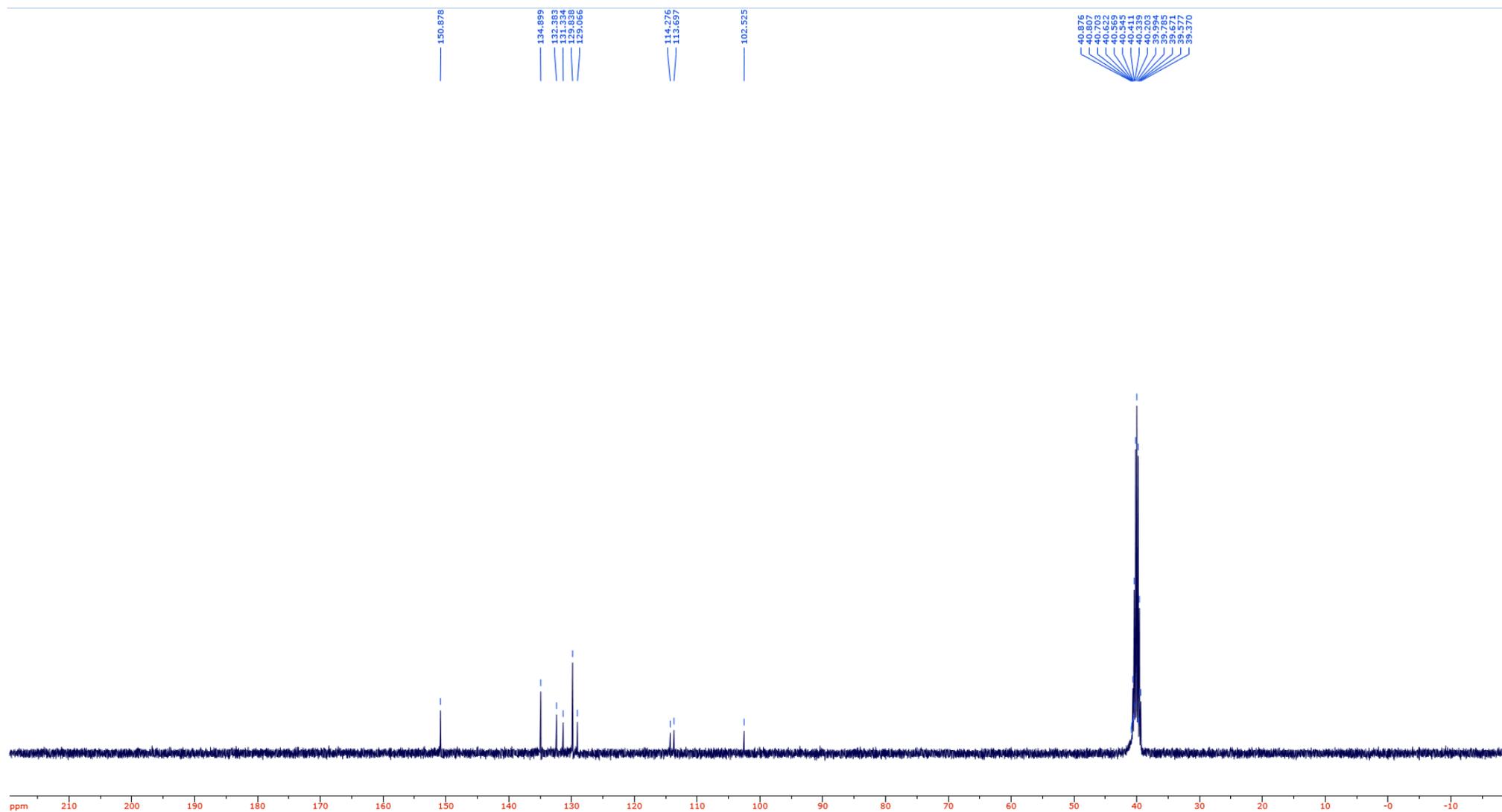
Fonte: O Autor (2022).

Figura 208 – Ressonância magnética nuclear de ^1H da base de Schiff 37 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

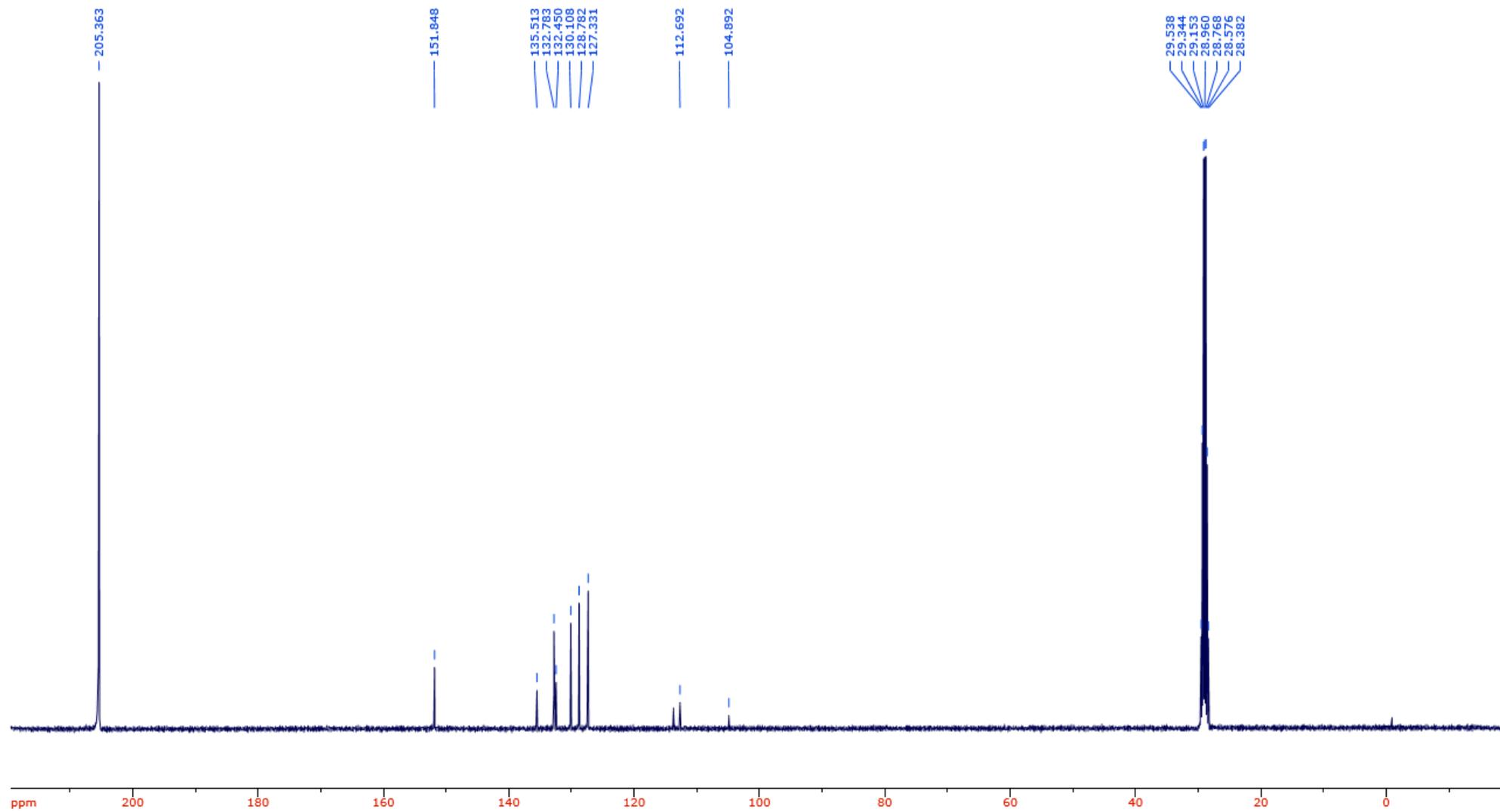
Fonte: O Autor (2022).

14 APÊNDICE H – ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C PARA AS BASES DE SCHIFF SINTETIZADASFigura 209 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 3 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

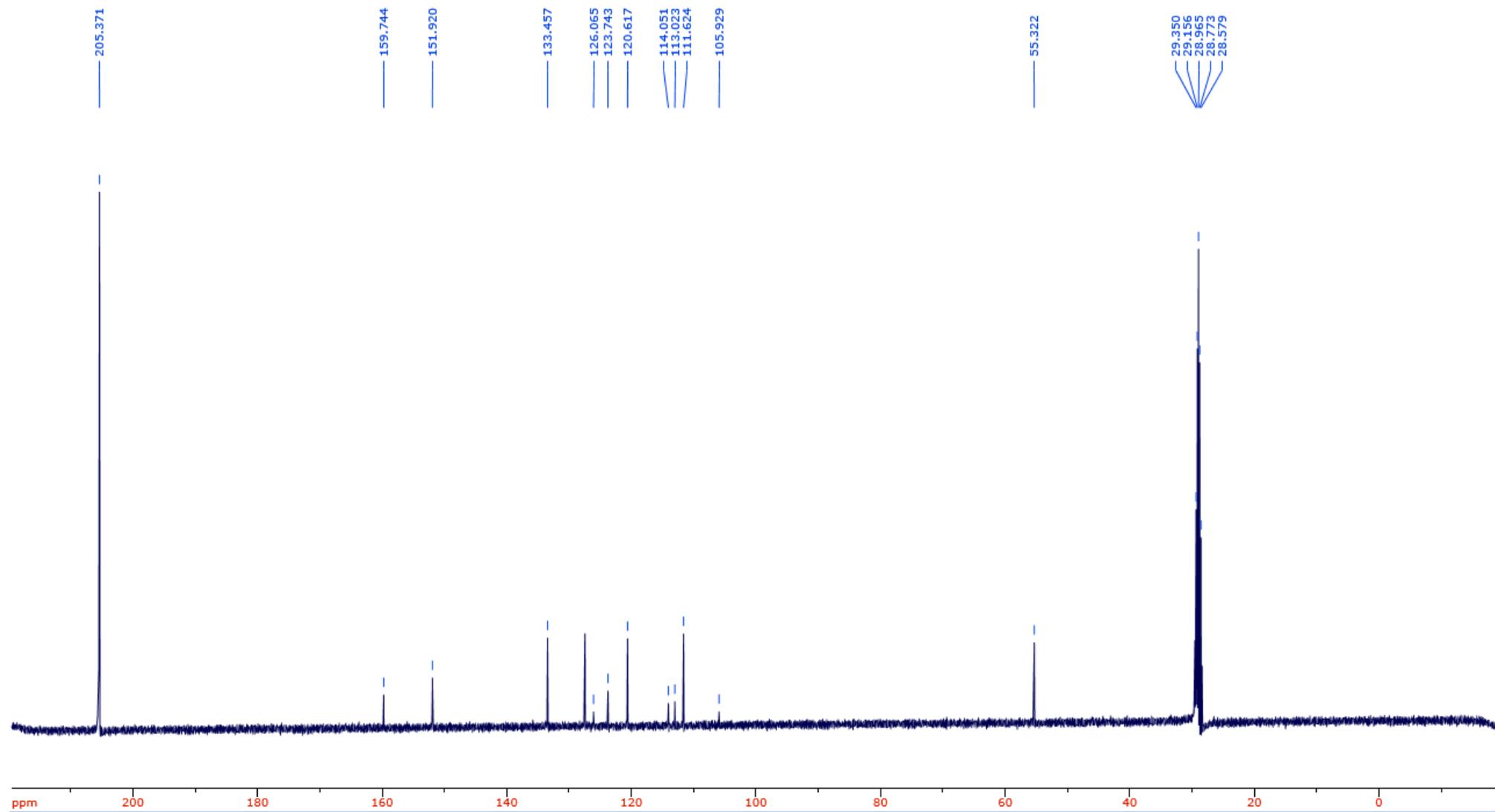
Fonte: O Autor (2022).

Figura 210 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 4 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

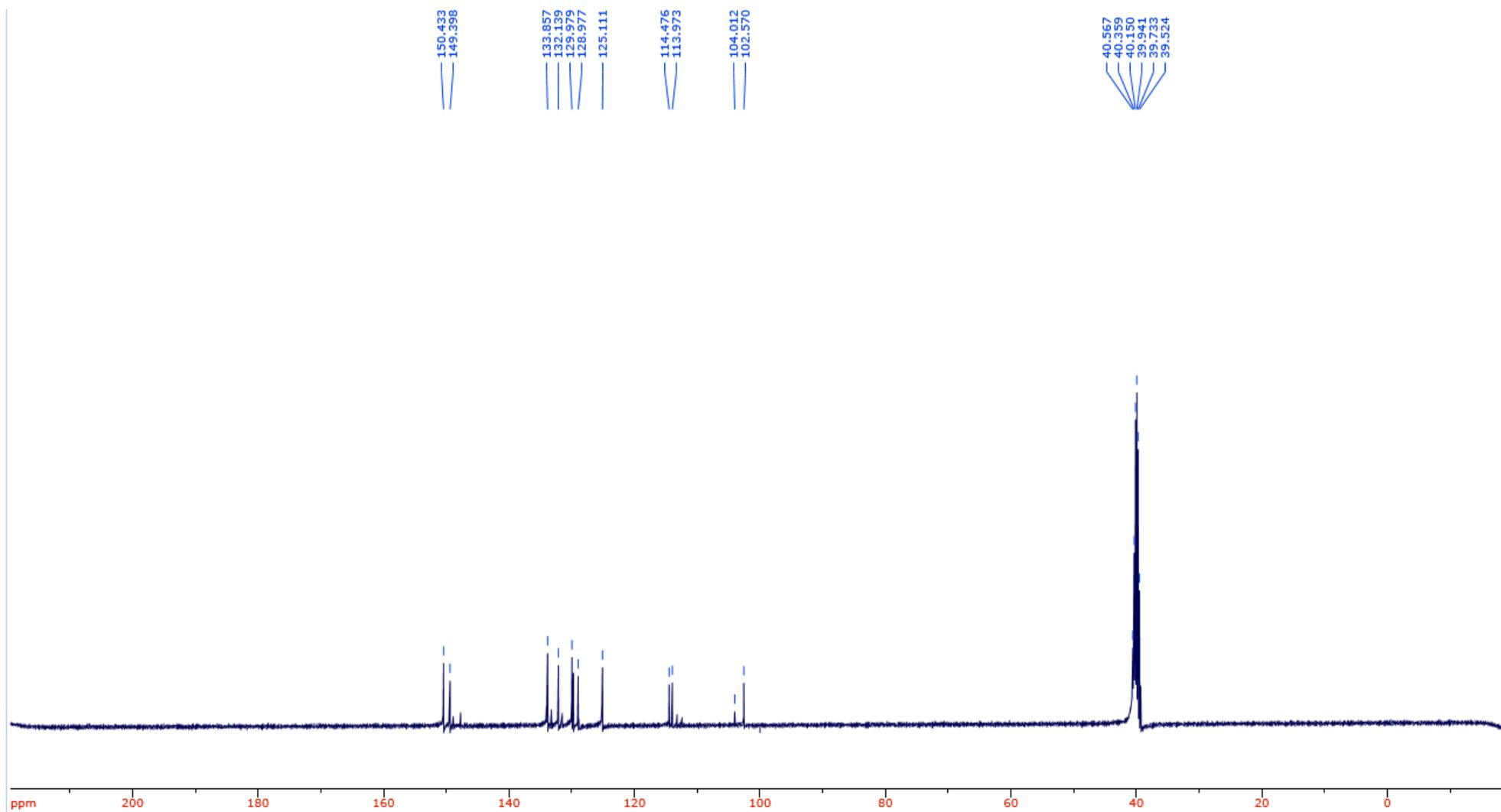
Fonte: O Autor (2022).

Figura 211 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 5 (Solvente: Acetona- d_6).

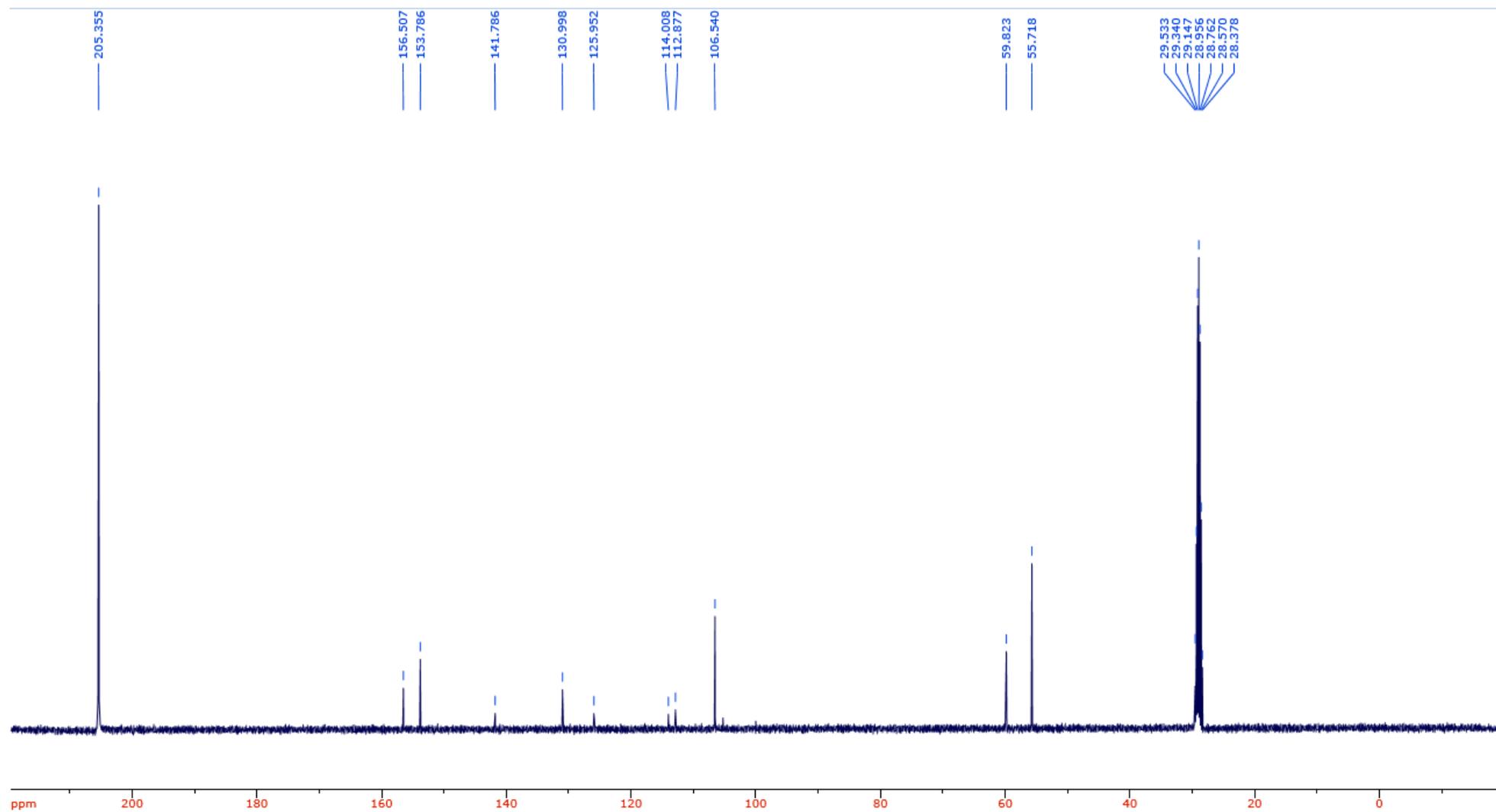
Fonte: O Autor (2022).

Figura 212 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 6 (Solvente: Acetona- d_6).

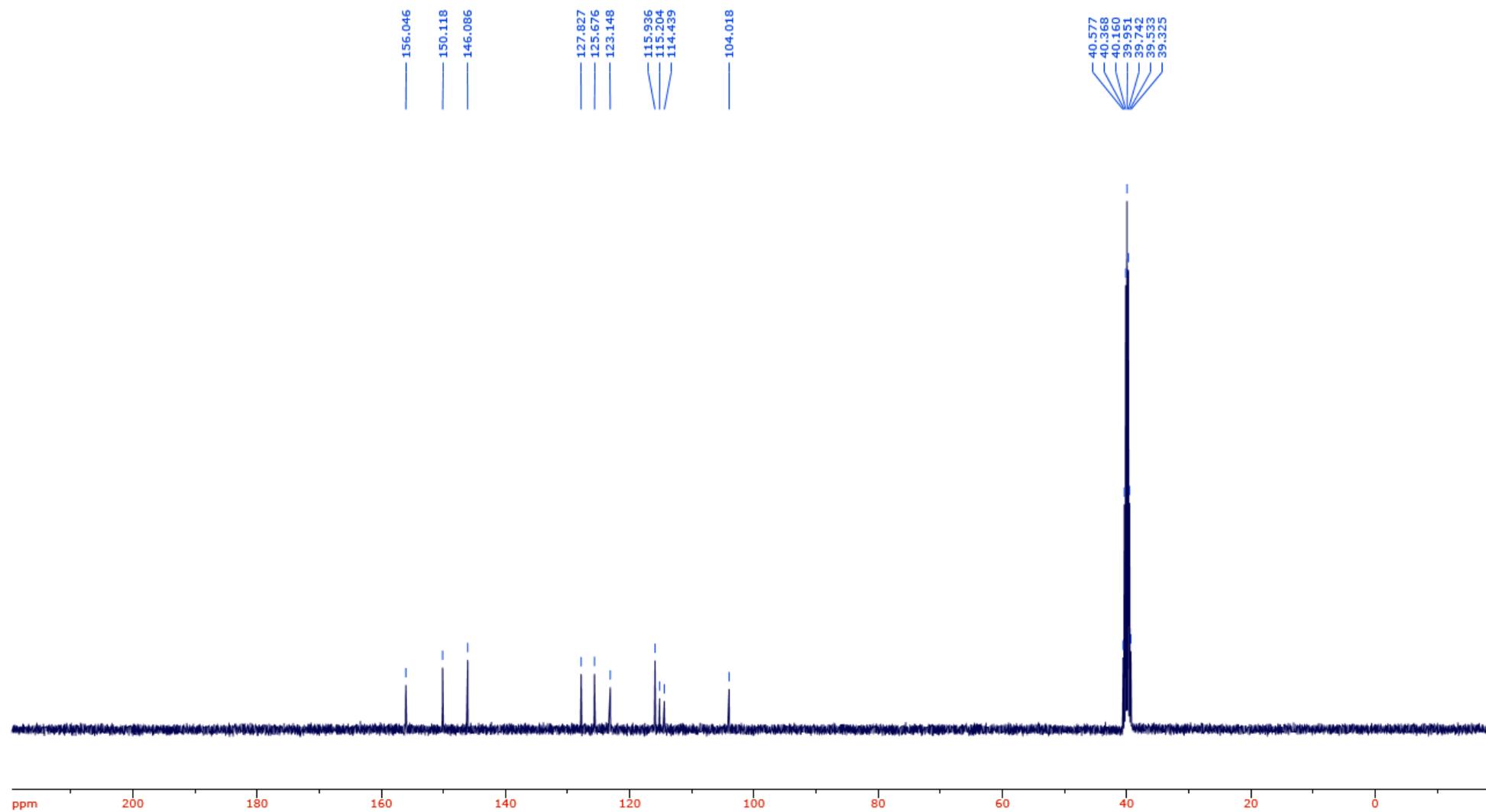
Fonte: O Autor (2022).

Figura 213 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 7 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

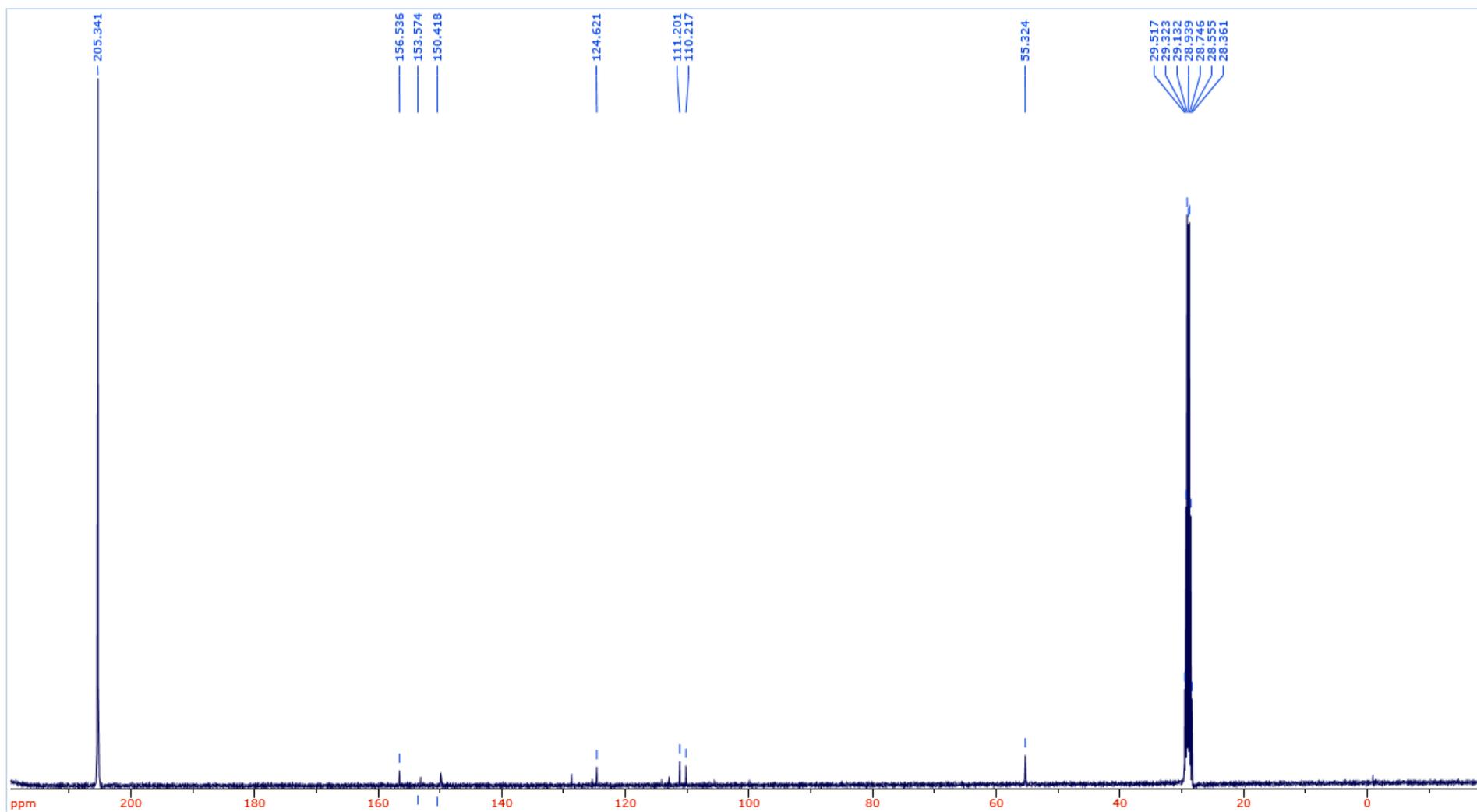
Fonte: O Autor (2022).

Figura 214 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 8 (Solvente: Acetona- d_6).

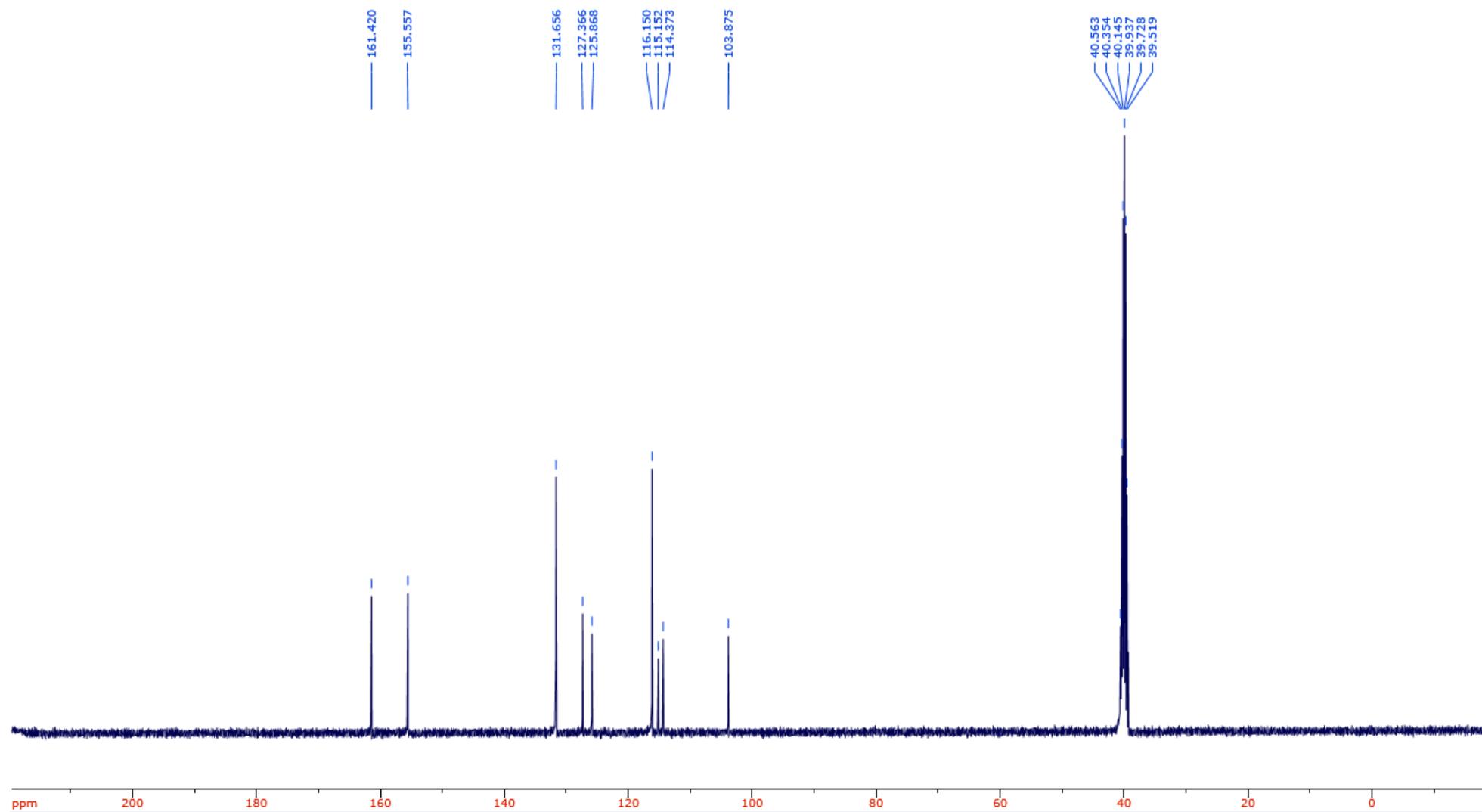
Fonte: O Autor (2022).

Figura 215 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 9 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

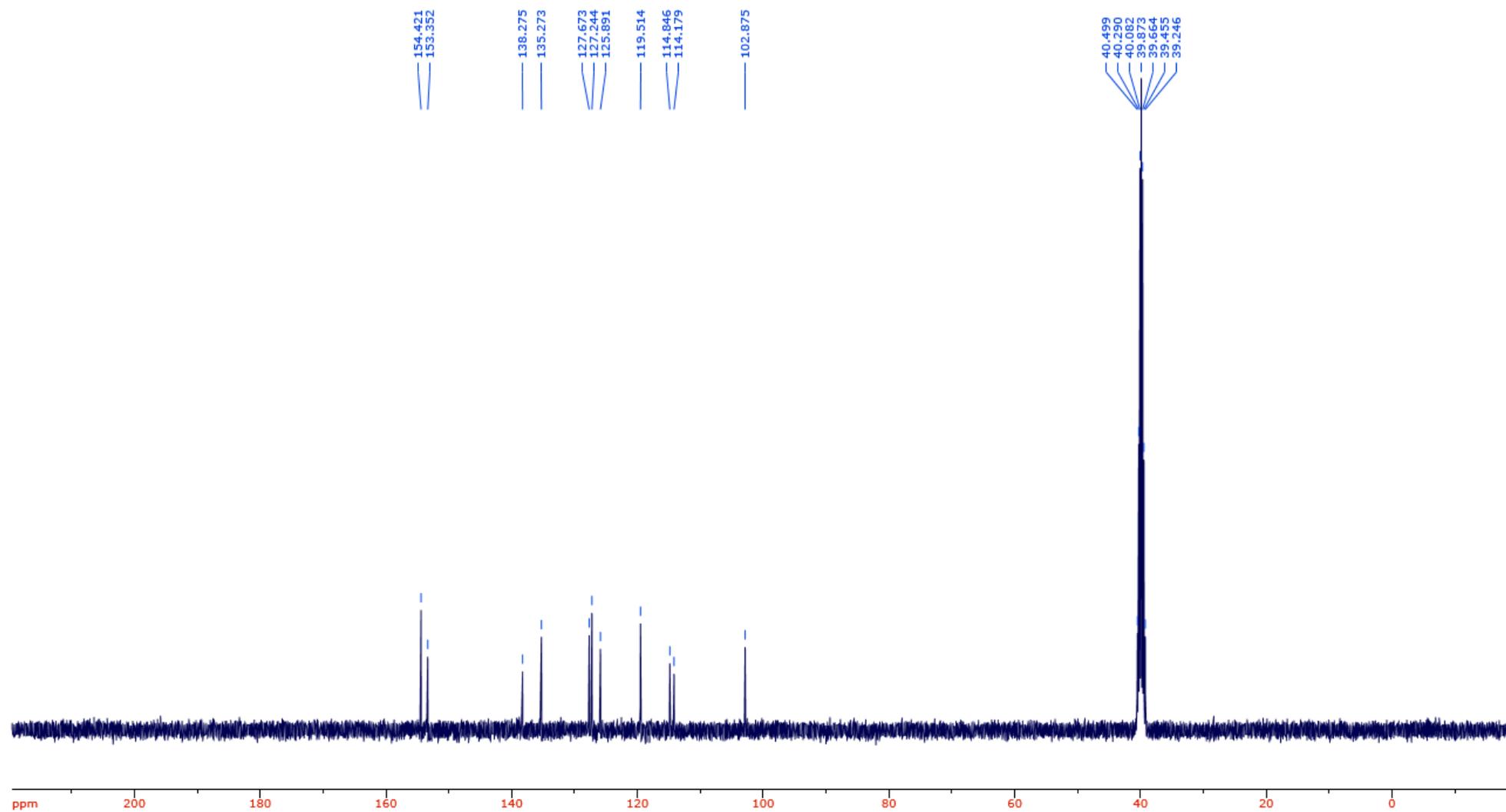
Fonte: O Autor (2022).

Figura 216 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 10 (Solvente: Acetona- d_6).

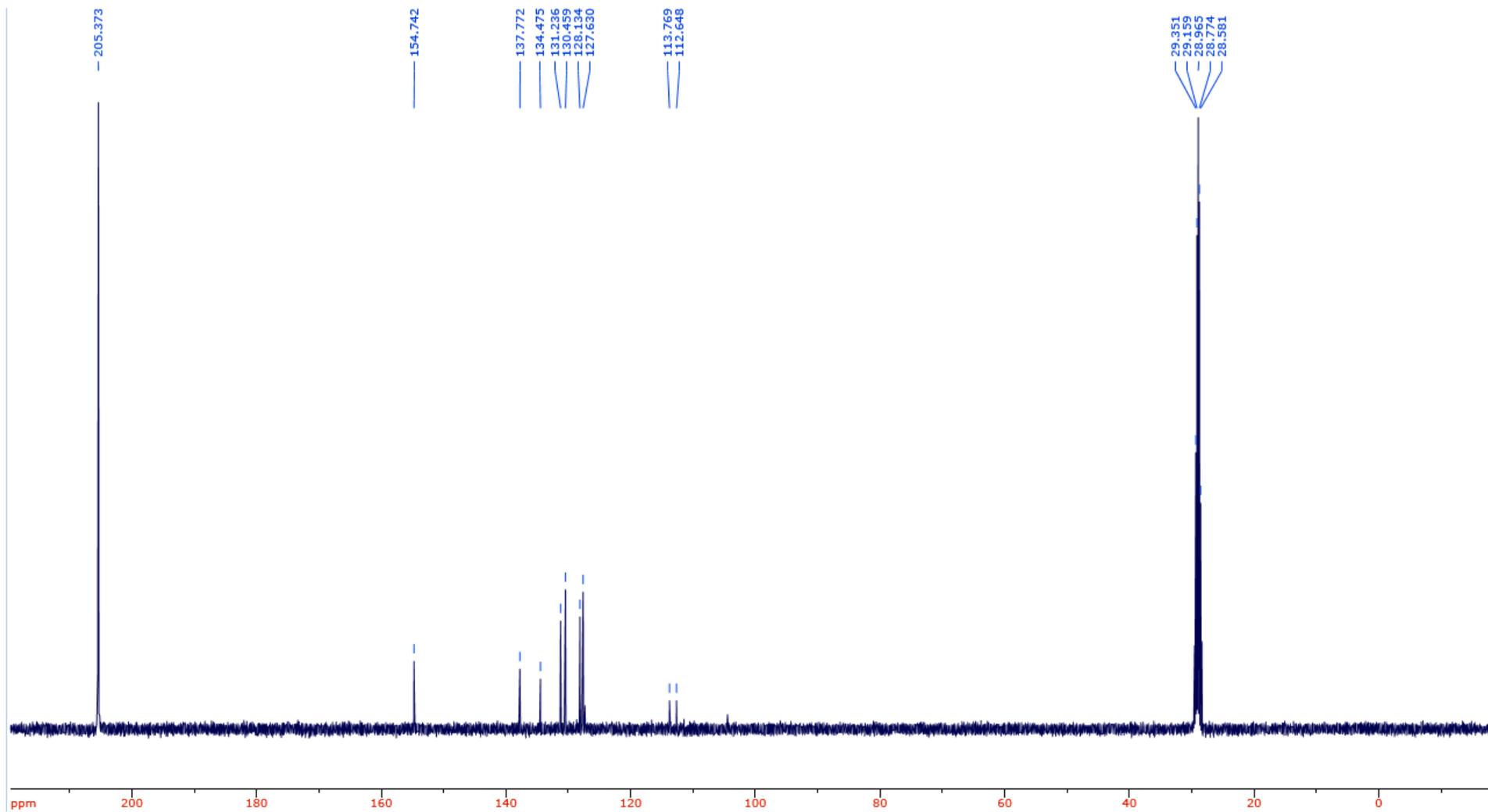
Fonte: O Autor (2022).

Figura 217 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 11 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

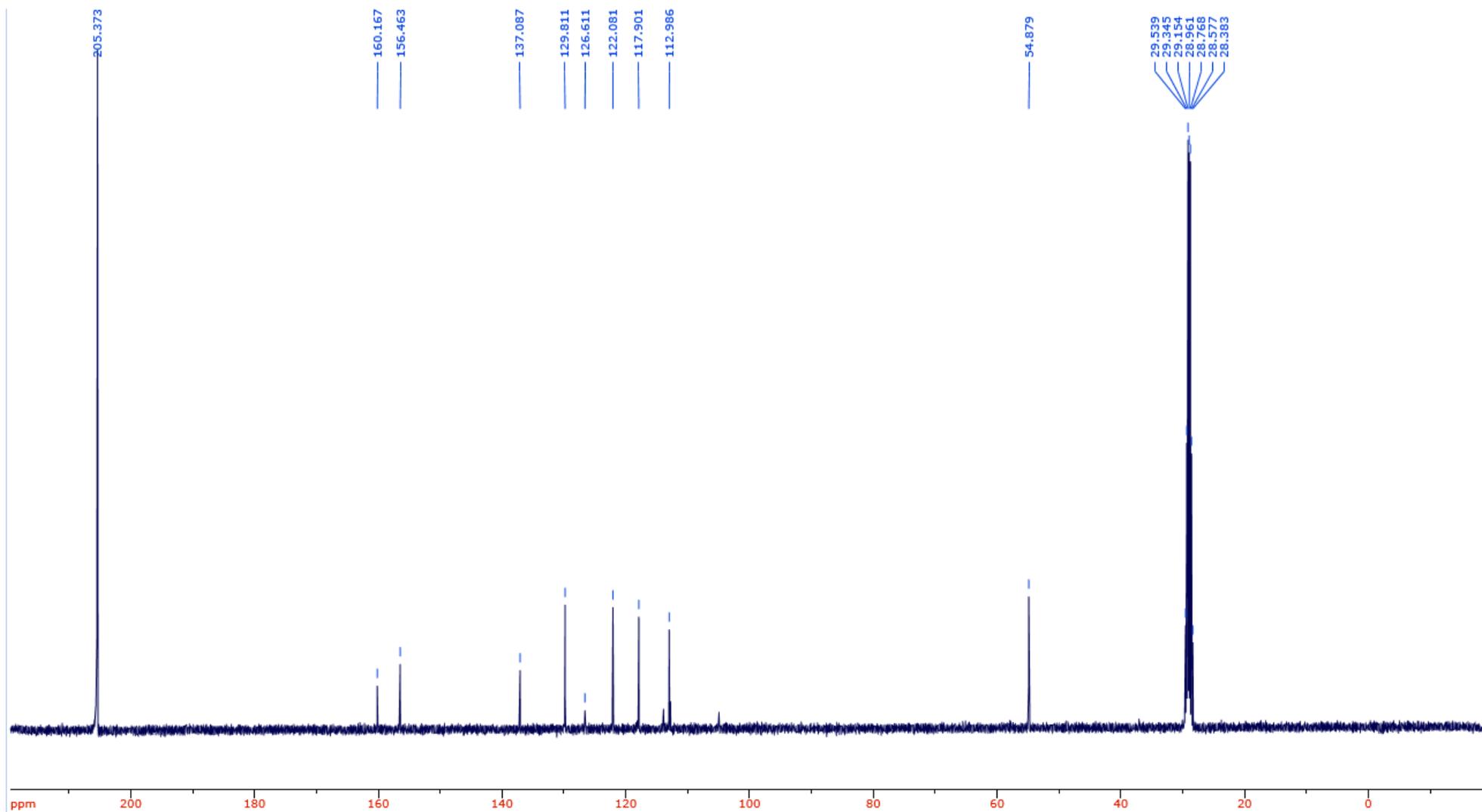
Fonte: O Autor (2022).

Figura 218 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 12 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

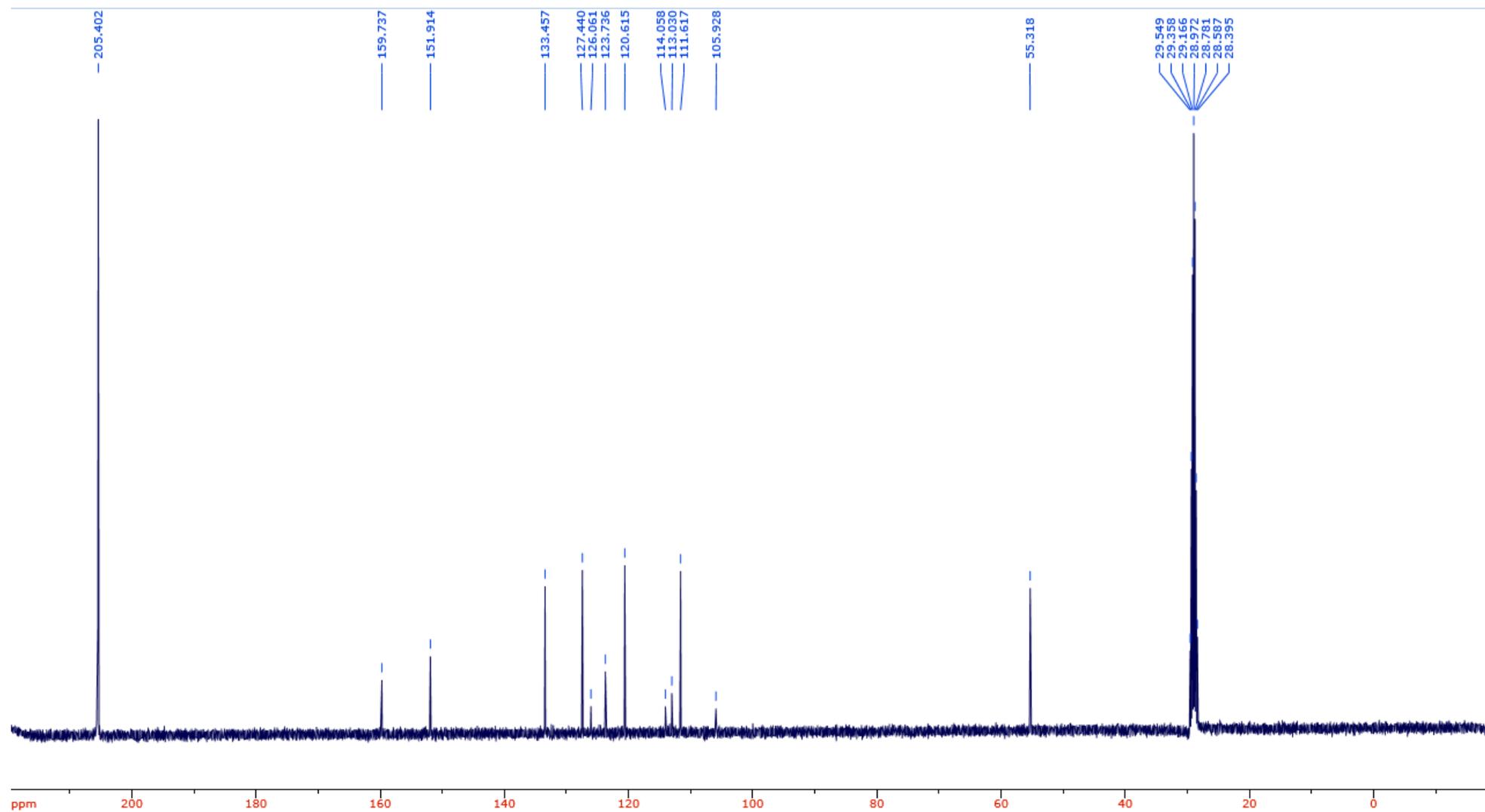
Fonte: O Autor (2022).

Figura 219 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 13 (Solvente: Acetona- d_6).

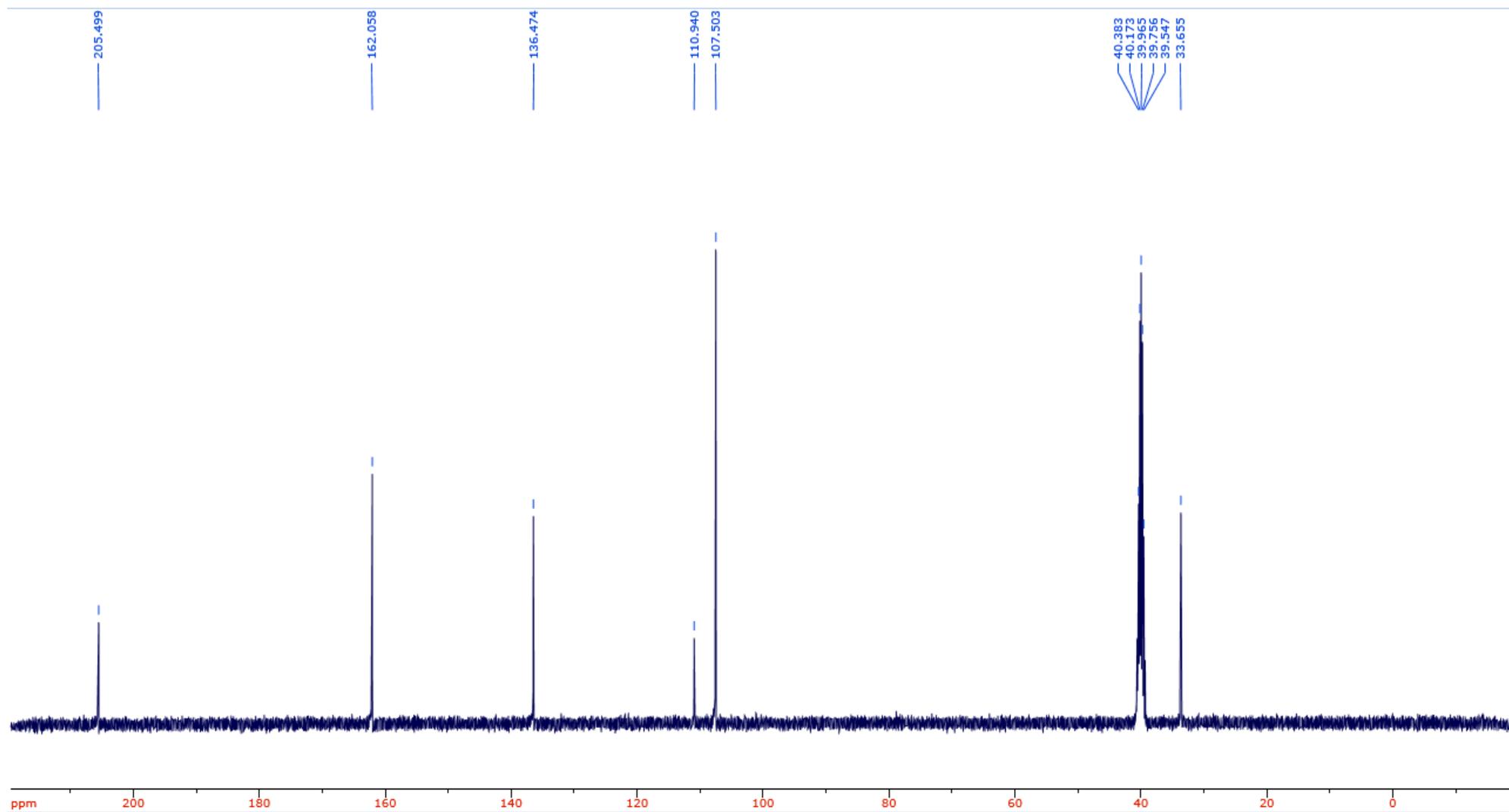
Fonte: O Autor (2022).

Figura 220 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 14b (Solvente: Acetona- d_6).

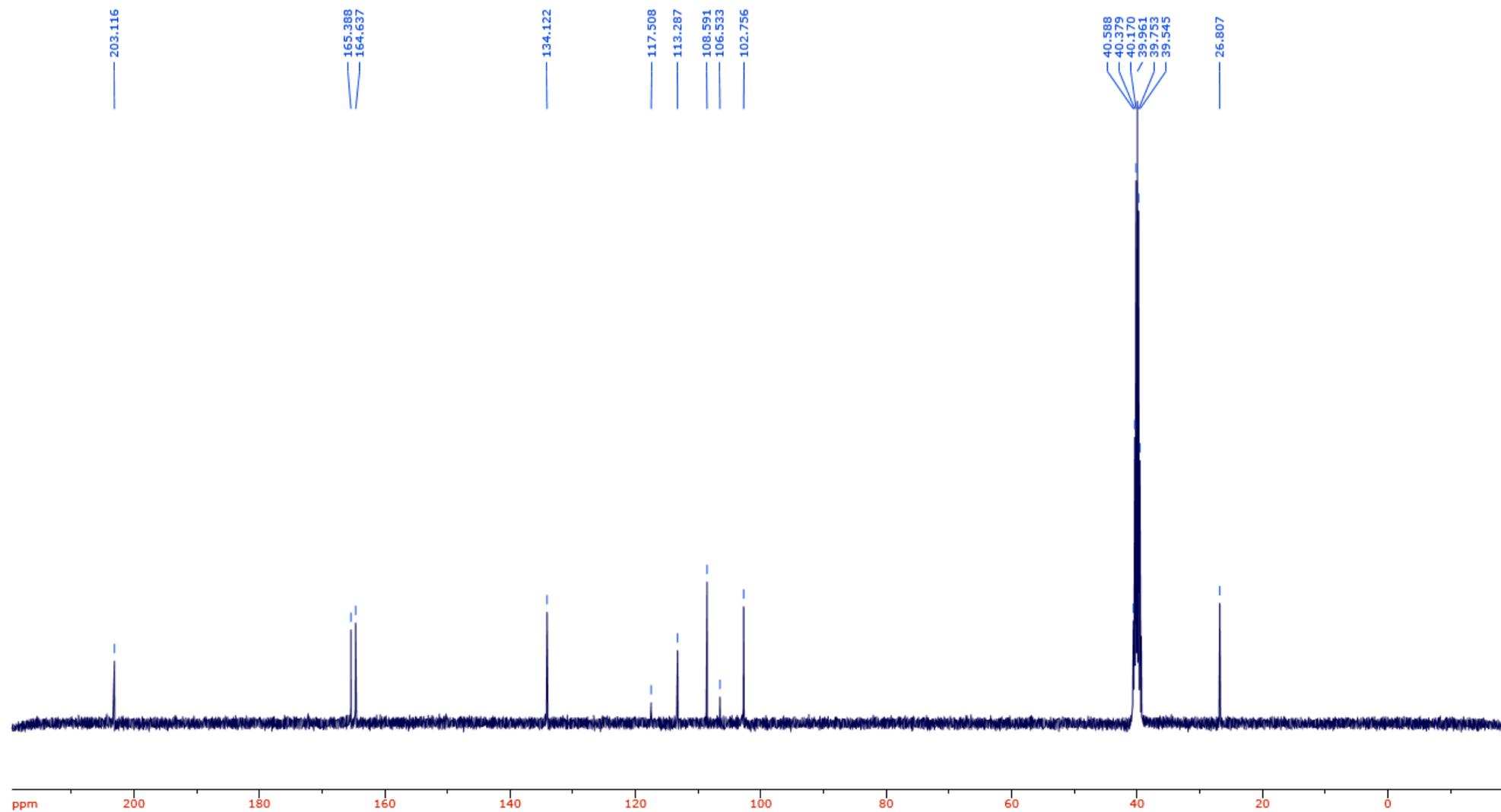
Fonte: O Autor (2022).

Figura 221 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 14c (Solvente: Acetona- d_6).

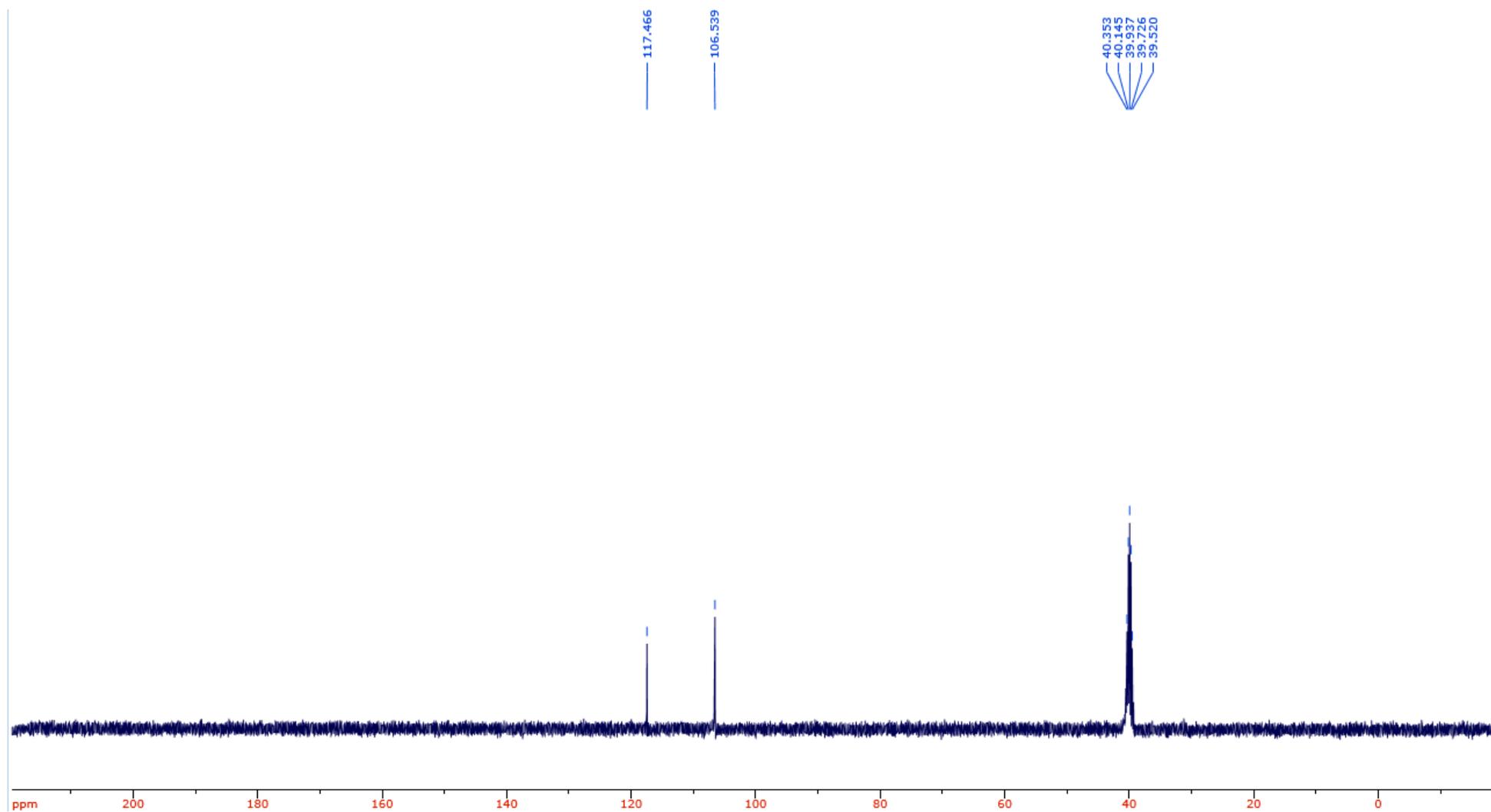
Fonte: O Autor (2022).

Figura 222 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 15 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

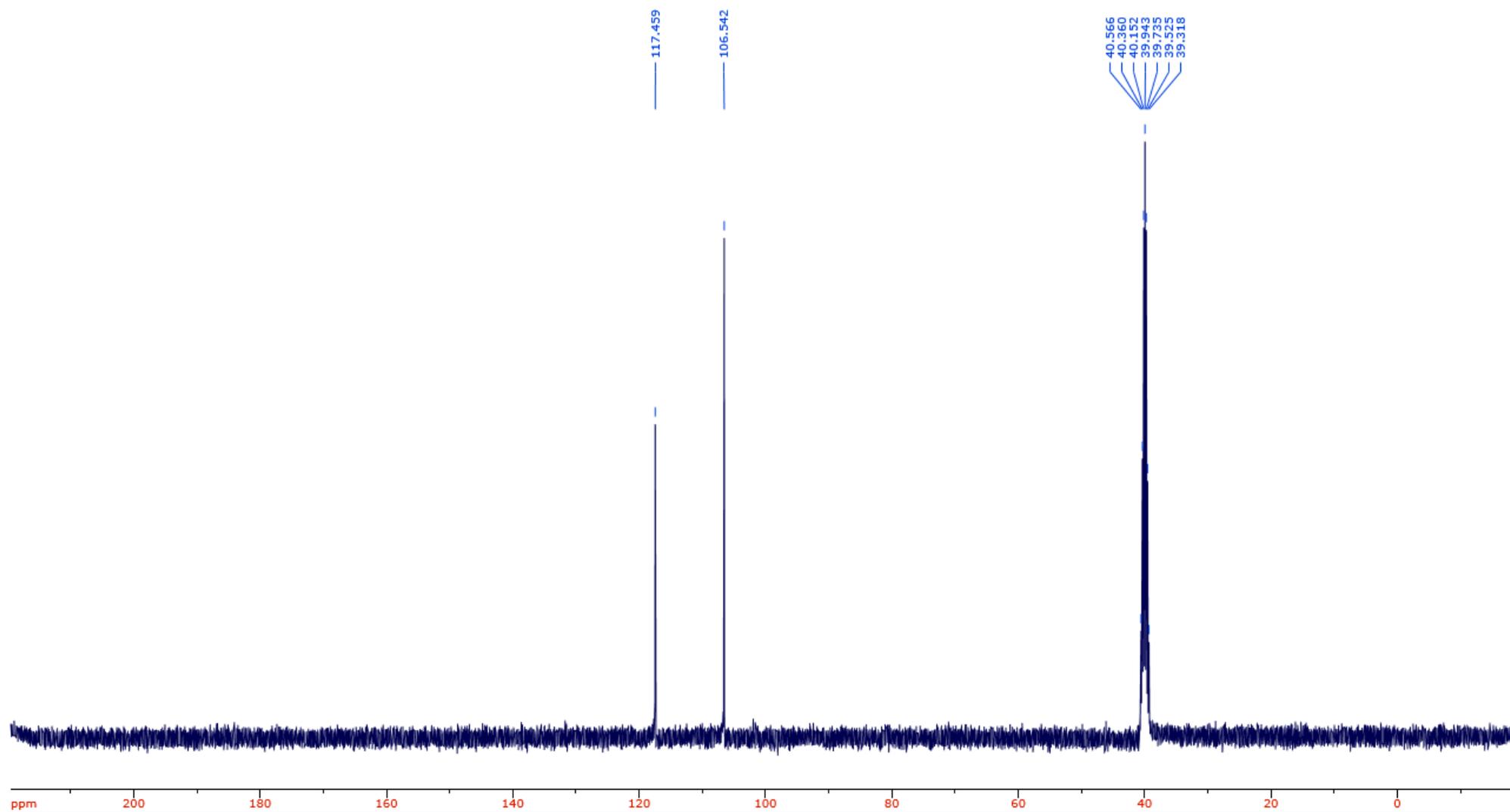
Fonte: O Autor (2022).

Figura 223 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 16 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

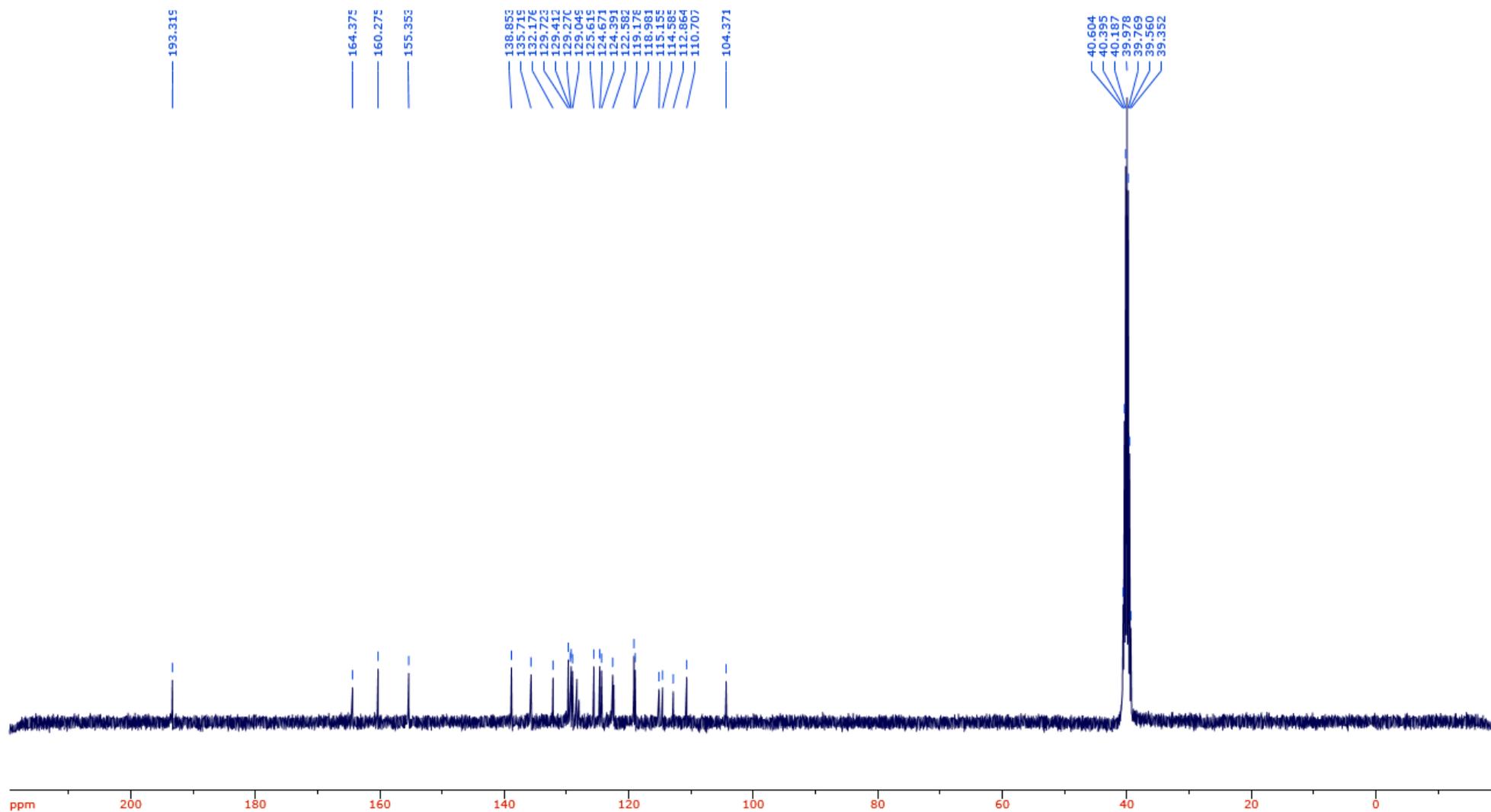
Fonte: O Autor (2022).

Figura 224 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 17 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

Fonte: O Autor (2022).

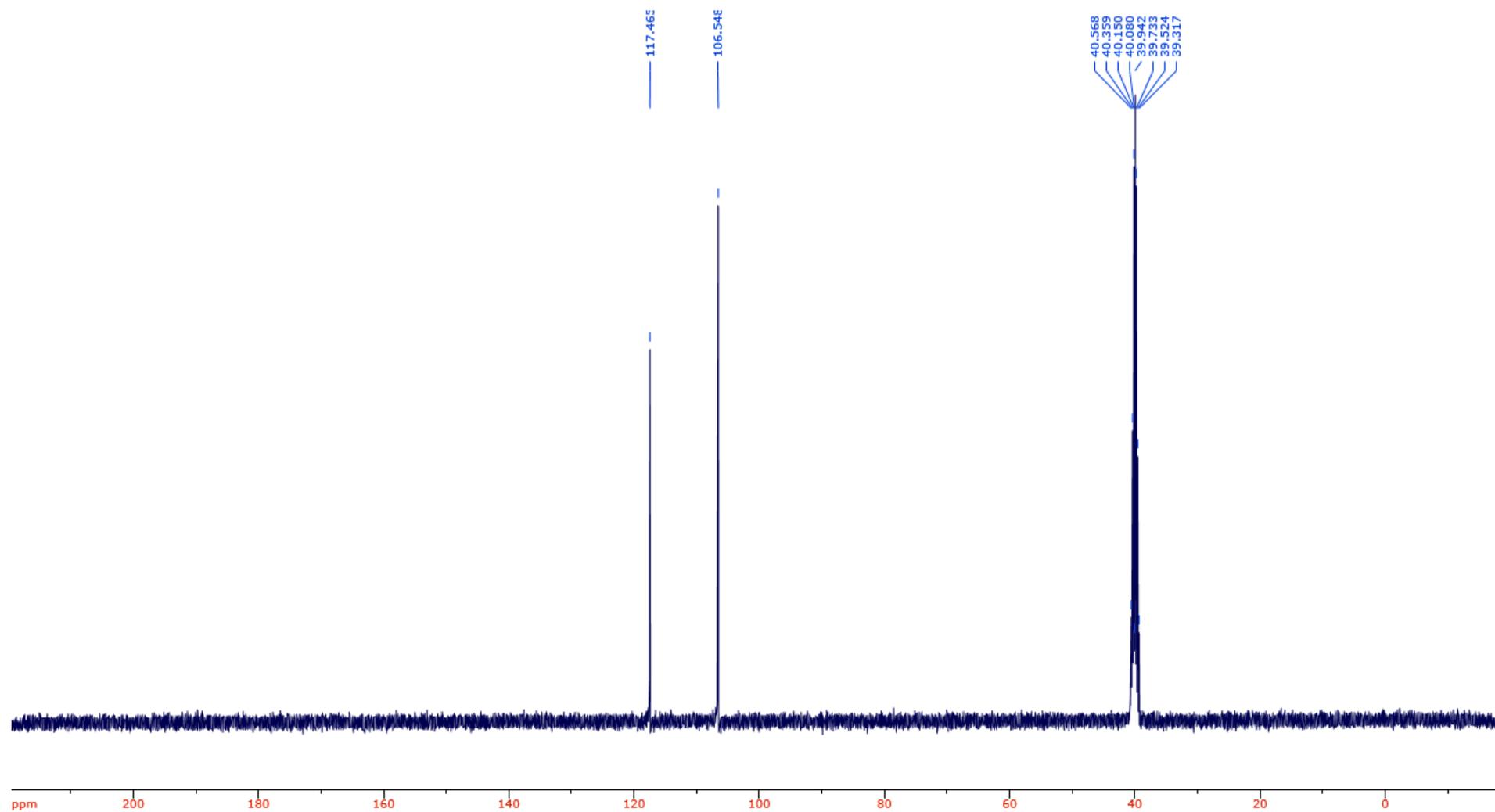
Figura 225 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 18 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

Fonte: O Autor (2022).

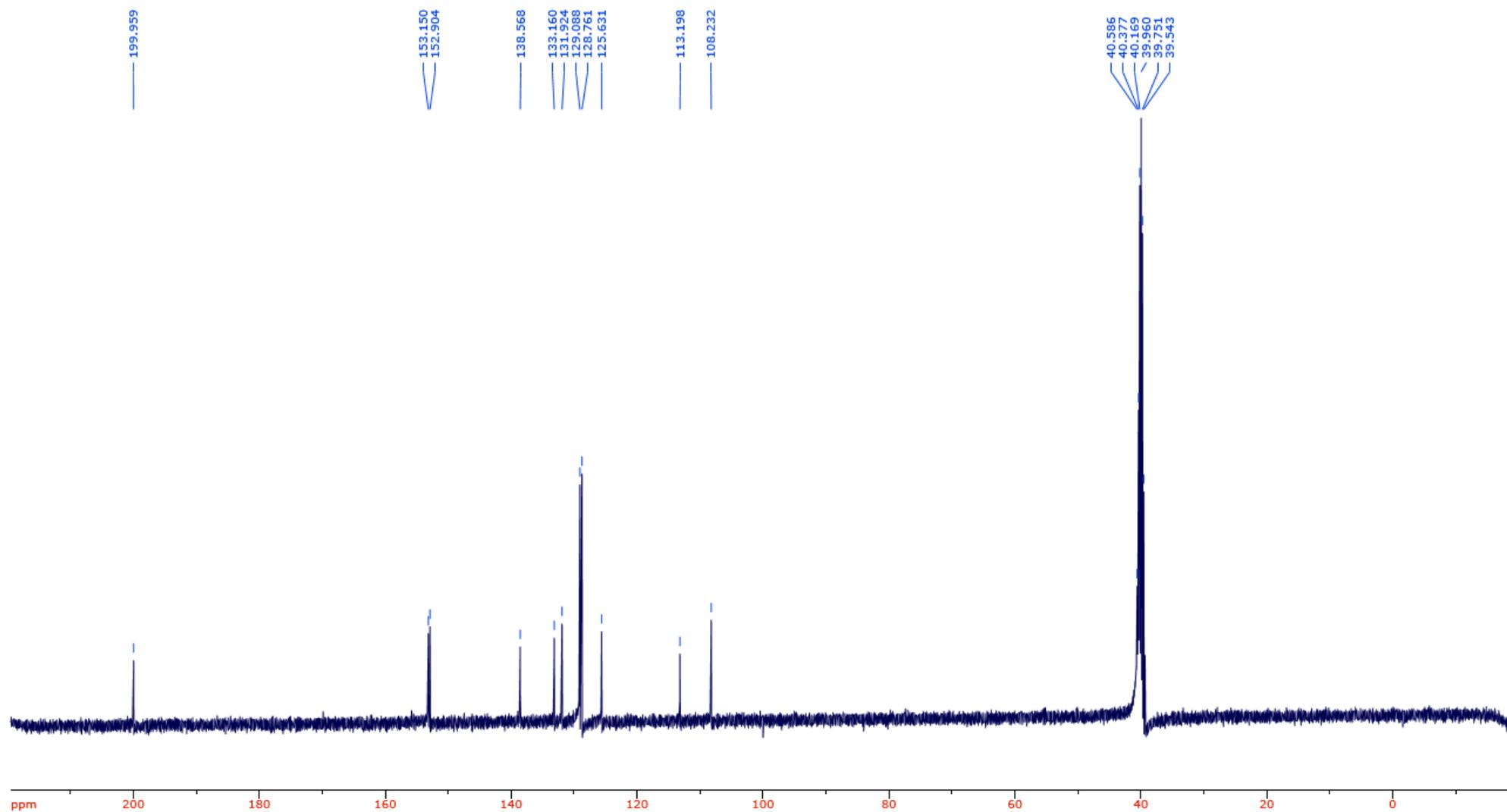
Figura 226 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 19 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

Fonte: O Autor (2022).

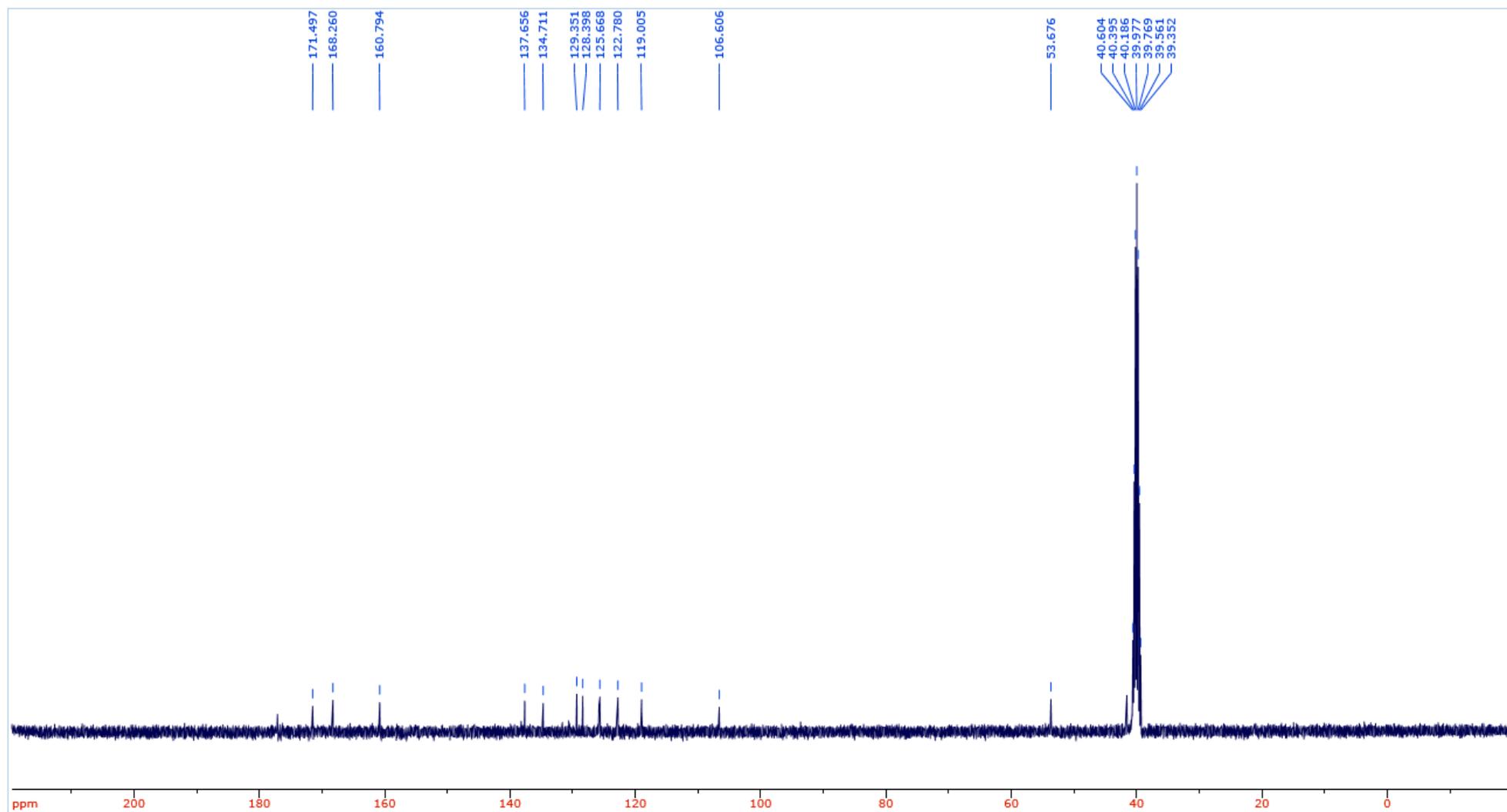
Figura 227 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 20 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).



Fonte: O Autor (2022).

Figura 228 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 21 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

Fonte: O Autor (2022).

Figura 229 – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C da base de Schiff 37 (Solvente: $\text{DMSO-}d_6$).

Fonte: O Autor (2022).