

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ

CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ESTUDO DFT E *IN SILICO* DE COMPLEXOS DE Bi(III)
COM LIGANTES DITIOCARBAMATOS COM
PROPRIEDADES ANTITUMORAIS**

NEIRIGELSON FERREIRA DE BARROS LEITE

ORIENTADOR: PROF. DR. EVANDRO PAULO SOARES MARTINS

Teresina – PI
2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ

CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ESTUDO DFT E *IN SILICO* DE COMPLEXOS DE Bi(III)
COM LIGANTES DITIOCARBAMATOS COM
PROPRIEDADES ANTITUMORAIS**

NEIRIGELSON FERREIRA DE BARROS LEITE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Piauí, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Química – Área de concentração: Química
Orientador: Prof. Dr. Evandro Paulo Soares Martins

Teresina – PI

2024

L533e

Leite, Neirigelson Ferreira de Barros.

Estudo DFT e in silico de complexos de Bi(III) com ligantes ditiocarbamatos com propriedades antitumorais / Neirigelson Ferreira de Barros Leite. – 2024.

106 p.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual do Piauí – UESPI, Programa de Pós-Graduação em Química, 2024.

“Orientador: Prof. Dr. Evandro Paulo Soares Martins”

“Área de concentração: Química”

1. Complexos de bismuto. 2. Ditiocarbamatos. 3. Estudo DFT.
4. Espectros de RMN. 5. Farmacocinética. II. Título.

CDD: 540


ESTUDO DFT E *IN SILICO* DE COMPLEXOS DE Bi(III) COM LIGANTES DITIOCARBAMATOS COM PROPRIEDADES ANTITUMORAIS

NEIRIGELSON FERREIRA DE BARROS LEITE


Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Piauí, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Química – Área de concentração: Química.

Aprovado em 31 de janeiro de 2024.


Membros da Banca:

Documento assinado digitalmente
 EVANDRO PAULO SOARES MARTINS
Data: 06/02/2024 20:13:07-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Prof. Dr. Evandro Paulo Soares Martins
(Presidente da Banca – UESPI)

Documento assinado digitalmente
 EGIL DE BRITO SA
Data: 09/02/2024 14:17:57-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Prof. Dr. Égil de Brito Sá
(Membro Titular – UFPI)

Documento assinado digitalmente
 CLEUTON DE SOUZA SILVA
Data: 06/02/2024 18:17:57-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Cleuton de Souza Silva
(Membro Titular – UFMA)

Documento assinado digitalmente
 RICARDO MARTINS RAMOS
Data: 01/02/2024 21:55:18-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Ricardo Martins Ramos
(Membro Titular – IFPI)

Documento assinado digitalmente
 AGMAEL MENDONÇA SILVA
Data: 06/02/2024 16:04:29-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Agmael Mendonça Silva
(Membro Suplente – UESPI)

Teresina – PI

2024

*Dedico esta vitória a Deus,
fonte de toda vida e inspiração,
à minha esposa, Nayara,
e filhos, Maria Neiara, José Christian,
Maria Clara e Francisco Miguel (in memorian).*

AGRADECIMENTOS

- ❖ Agradeço primeiramente a Deus e à Virgem Maria, pela força e sustentação nos momentos difíceis que vivi e por sempre direcionar os meus caminhos. Também Lhes sou grato pela maravilhosa família que me deu;
- ❖ Aos meus pais, Antônio Elson e Maria Ioneide, bem como às minhas irmãs, Neyrieli e Neyriane, pelo amor, carinho, ensinamentos e incentivo aos estudos;
- ❖ Minha eterna gratidão à minha esposa Nayara, pelo amor, compreensão, paciência e apoio ao longo desta jornada. Agradeço também aos meus filhos, Maria Neiara, José Christian e Maria Clara, por tornar essa caminhada mais leve e feliz. Amo vocês;
- ❖ A todos os meus professores que, direta ou indiretamente, contribuíram para o meu desenvolvimento profissional e pessoal;
- ❖ Ao meu orientador, Dr. Evandro Paulo, que aceitou de imediato me orientar, pela oportunidade, orientação, paciência e, sobretudo, pela amizade durante esses anos. Você contribuiu enormemente para a elucidação deste trabalho. Muitíssimo obrigado;
- ❖ Ao meu grande amigo José Gabriel, que me ajudou sempre que necessitei, pelas sugestões e colaboração neste trabalho;
- ❖ Sou imensamente grato aos meus colegas do mestrado, Rosemarie, Wesley e Maria das Dores pelo companheirismo, apoio e incentivo;
- ❖ Ao PPGQ-UESPI pela oportunidade de realizar uma pós-graduação em nível de mestrado;
- ❖ Ao Laboratório de Modelagem Molecular de Reações Químicas (LMMQ) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), pelo acesso às máquinas de cálculos, tornando possível a realização deste trabalho;
- ❖ E, para concluir, a todos que, direta ou indiretamente, participaram, para o desenvolvimento deste trabalho, potencializando o meu desempenho e aprendizado. Gratidão a todos.

*“O encontro de duas personalidades assemelha-se
ao contato de duas substâncias químicas: se
alguma reação ocorre, ambas sofrem uma
transformação.”*

(Carl Gustav Jung)

RESUMO

LEITE, N.F.B. **Estudo DFT e *in silico* de complexos de Bi(III) com ligantes ditiocarbamatos com propriedades antitumorais.** 2024. 106 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual do Piauí. Teresina.

Complexos de bismuto com ditiocarbamato têm atraído a atenção de pesquisadores em função de suas diversas aplicações tais como antimicrobiana, antileishmanial e anticâncer. Esses complexos apresentam elevada atividade citotóxica contra células cancerígenas. Estudos mostram que estes complexos possuem maior atividade que os fármacos cisplatina, doxorrubicina e tamoxifeno. No presente estudo, investigamos a capacidade de alguns métodos DFT em reproduzir a geometria e os espectros de RMN de complexos de Bi(III) com ligantes ditiocarbamatos selecionados, tendo por base sua comprovada atividade antitumoral. Realizamos ainda o estudo DFT de suas propriedades eletrônicas e a análise *in silico* da farmacocinética e das interações desses complexos com as proteínas ERBB2 e ERBB3. A investigação DFT indicou que o funcional M06-L com conjunto de base def2-TZVP fornece bons resultados na previsão da geometria, enquanto o funcional TPSSh com a base def2-SVP teve bons resultados nos deslocamentos químicos de RMN ^{13}C . Os descritores de reatividade mostraram que o complexo 4 é mais reativo, com grande possibilidade de atuar como agente eletrofílico. Os mapas de potencial eletrostático sugerem que o bismuto e os enxofres são as principais regiões de reatividade eletrofílica. Os resultados *in silico* para o complexo 1 predizem seu potencial como candidato a fármaco, uma vez que apresentou parâmetros farmacocinéticos que sugerem boa absorção e biodistribuição. O complexo 2 apresentou índices de hepatotoxicidade desfavoráveis. Os complexos 3 e 4 apontaram potencial para causar interações medicamentosas ou efeitos colaterais. O complexo 4 revelou ainda que pode causar arritmias. O alinhamento das sequências dos receptores, realizado na plataforma Clustal Omega, revelou boa similaridade estrutural com poucas mutações nos resíduos do sítio de cada quinase. As proteínas modeladas na plataforma Phyre2, apresentaram valores de Ramachandran acima de 90%, indicando modelos de boa qualidade, além de RMSD abaixo de 2 Å comparados com os modelos experimentais. O *blind docking* realizado indica que os complexos 1 e 4 são capazes de interagir com o sítio ativo dos receptores. O complexo 4 apresentou melhores interações com os aminoácidos do

sítio, gerando energias de ligação mais baixas e mais favoráveis. Esses resultados instigam e servem de base para futuros estudos DFT e *in silico* de complexos de Bi(III) ditiocarbamatos.

Palavras-chave: DFT. Bismuto(III). Ditiocarbamato. RMN. Docking.

ABSTRACT

Bismuth complexes with dithiocarbamate have attracted the attention of researchers because of their various applications, such as antimicrobial, antileishmanial and anticancer. These complexes have high cytotoxic activity against cancer cells, and studies show that these complexes have greater activity than the drugs cisplatin, doxorubicin, and tamoxifen. In this study, we investigated the ability of some DFT methods to reproduce the geometry and NMR spectra of Bi(III) complexes with dithiocarbamate ligands, selected on the basis of their proven antitumor activity. We also carried out a DFT study of their electronic properties and an in silico analysis of the pharmacokinetics and interactions of these complexes with the ERBB2 and ERBB3 proteins. The DFT investigation indicated that the M06-L functional with the def2-TZVP basis set provides good results in geometry prediction, while the TPSSh functional with the def2-SVP basis set had good results in ^{13}C NMR chemical shifts. The reactivity descriptors showed that complex 4 is more reactive, with a high possibility of acting as an electrophilic agent. The electrostatic potential maps suggest that bismuth and sulfurs are the main regions of electrophilic reactivity. The in silico results for complex 1 predict its potential as a drug candidate, since it showed pharmacokinetic parameters that suggest good absorption and biodistribution. Complex 2 showed unfavorable hepatotoxicity indices. Complexes 3 and 4 showed potential for causing drug interactions or side effects. Complex 4 also showed that it could cause arrhythmias. The alignment of the receptor sequences, carried out on the Clustal Omega platform, revealed good structural similarity with few mutations in the residues at the site of each kinase. The proteins modeled on the Phyre2 platform showed Ramachandran values above 90%, indicating good quality models, as well as RMSD below 2 Å compared to the experimental models. The blind docking carried out indicates that complexes 1 and 4 can interact with the active site of the receptors. Complex 4 showed better interactions with the site's amino acids, generating lower and more favorable binding energies. These results encourage and serve as a basis for future DFT and in silico studies of Bi(III) dithiocarbamate complexes.

Keywords: DFT. Bismuth(III). Dithiocarbamate. NMR. Docking.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Estruturas de ressonância do ditiocarbamato.	18
Figura 1.2. Modos de coordenação possíveis do ditiocarbamato.....	18
Figura 2.1. Escada de Jacó dos funcionais de troca-correlação.	27
Figura 3.1. Estruturas 2D dos complexos de bismuto (III) ditiocarbamato investigadas.	39
Figura 4.1. Valores médios de: (a) desvio quadrático médio de todos os átomos (RMSD _{sup}); (b) desvio quadrático médio dos átomos do poliedro de coordenação (RMSD _{poly}); (c) desvio médio absoluto das ligações entre Bi-ligante (MAD _{Bi-L}).	47
Figura 4.2. Comparação entre a estrutura cristalográfica (azul) e as calculadas (verde) dos complexos de Bi(III) com ligantes ditiocarbamatos empregando o método (a) M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM e (b) ω B97XD/def2-TZVP/ECP/CPCM.	50
Figura 4.3. Estrutura dos complexos de Bi(III) ditiocarbamatos mostrando a numeração dos átomos no poliedro de coordenação.....	53
Figura 4.4. Gráficos de regressões lineares entre os deslocamentos químicos ^1H e ^{13}C experimentais e calculados a nível OLYP (^1H) e B3LYP-D3 (^{13}C) dos complexos em DMSO no conjunto de base def2-TZVP.	57
Figura 4.5. Orbitais de fronteira HOMO e LUMO para os complexos 1 e 2.....	60
Figura 4.6. Orbitais de fronteira HOMO e LUMO para os complexos 3 e 4.....	60
Figura 4.7. Potencial eletrostático molecular para os quatro complexos calculado no nível M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM.	61
Figura 4.8. Radar com espaço físico-químico adequado para a biodisponibilidade oral (área rosa) e a faixa prevista para os quatro complexos (em vermelho).	62
Figura 4.9. Alinhamento das sequências de aminoácidos com os sítios ativos de cada proteína, destacados em verde.	69
Figura 4.10. Sobreposição das proteínas modeladas (em verde) e os modelos experimentais (em azul).	70
Figura 4.11. Gráficos de Ramachandran para as proteínas geradas por modelagem comparativa.....	71
Figura 4.12. Encaixe dos quatro complexos de Bi(III) ditiocarbamatos com cavidades dos receptores (a) ERBB2 e (b) ERBB3.....	72
Figura 4.13. Energia de interação do ancoramento dos inibidores e dos complexos de Bi(III) ditiocarbamatos com os receptores ERBB2 e ERBB3.....	73

Figura 4.14. Diagrama 2D das interações dos inibidores e dos complexos com o receptor ERBB2.	74
Figura 4.15. Diagrama 2D das interações dos inibidores e dos complexos com o receptor ERBB3.	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1. Lista de complexos de bismuto(III) ditiocarbamato estudados.....	38
Tabela 4.1. Comparação dos 10 principais métodos classificados pelo RMSD _{sup}	49
Tabela 4.2. Comparação entre os comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) dos poliedros de coordenação das estruturas experimentais e dos quatro complexos estudados com os funcionais M06-L, ωB97XD e B3LYP-D3.	51
Tabela 4.3. Valores de MAD (ppm) e R ² do desvio de RMN ¹³ C e ¹ H para os complexos calculados com os nove funcionais nos dois conjuntos de bases.	56
Tabela 4.4. Descritores DFT calculados no nível M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM. ...	58
Tabela 4.5. Propriedades físico-químicas previstas para os quatro complexos realizados através do SwissADME.....	63
Tabela 4.6. Previsões ADMET para os quatro complexos realizados no pkCSM.....	64
Tabela 4.7. Proteínas modelo e RMSD da sobreposição com as proteínas modeladas.	70
Tabela 4.8. Valores obtidos no PROCHECK para a avaliação de qualidade dos modelos tridimensionais gerados para as proteínas ERBB2 e ERBB3..	71
Tabela 4.9. Valores de energia de interação obtidos no ancoramento com a pose de maior afinidade.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- A498** – Linhagem celular de câncer renal;
- ADMET** – Acrônimo de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade;
- ATP** – *Adenosine TriPhosphate* (Adenosina trifosfato);
- BBB** – *Blood-Brain Barrier* (Barreira hematoencefálica);
- BHE** – Barreira hematoencefálica;
- CNS** – *Central Nervous System* (Sistema nervoso central);
- COSMO** – *Conductor-like Screening Model* (Modelo de triagem semelhante a condutor);
- CPCM** – *Conductor-like Polarizable Continuum Model* (Modelo contínuo polarizável tipo condutor);
- CSD** – *Cambridge Structural Database* (Repositório de estruturas cristalográficas);
- def2-SVP** – *Default 2 Split Valence Polarization* (Conjunto de base de Ahlrichs com funções de polarização de valência dividida padrão 2);
- def2-TZVP** – *Default 2 Valence triple-zeta polarization* (Conjunto de base de Ahlrichs com funções de polarização de valência triplo-zeta padrão 2 Valência);
- DFT** – *Density Functional Theory* (Teoria funcional da densidade);
- DMSO** – *Dimethyl Sulfoxide* (Dimetilsulfóxido);
- DTCs** – *Dithiocarbamates* (Ditiocarbamatos);
- ECP** – *Effective Core Potential* (Potencial efetivo de caroço);
- ERBB2** – *Human epidermal growth factor receptor 2* (Receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2);
- ERBB3** – *Human epidermal growth factor receptor 3* (Receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 3);
- EVSA-T** – Linhagem celular de câncer de mama;
- GGA** – *Generalized Gradient Approximation* (Aproximação de gradiente generalizado);
- GIAO** – *Gauge Including Atomic Orbitals* (Orbital atômico com a inclusão de Gauge);
- GTO** – *Gaussian-Type Orbitals* (Orbitais atômicos do tipo gaussianos);
- H226** – Linhagem celular de câncer de pulmão;
- HeLa** – Linhagem celular de câncer cervical;
- hERG** – *Human Ether-a-go-go Gene* (Gene Etheragogo Humano);
- HF** – *Hartree-Fock*;

HF-SCF – *Hartree-Fock Self-Consistent Field* (Campo auto consistente Hartree-Fock);

HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital* (Orbital molecular ocupado de mais alta energia);

IEF-PCM – *Integral Equation Formalismo Polarizable Continuum Model* (Formalismo de equação integral do modelo contínuo polarizável);

IGROV – Linhagem celular de câncer de ovário;

LMMQ – Laboratório de Modelagem Molecular de Reações Químicas;

LSDA – *Local Spin Density Approximation* (Aproximação de densidade de spin local);

LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (Orbital molecular desocupado de mais baixa energia);

M19 MEL – Linhagem celular de câncer de pele (melanoma);

MAD – *Mean Absolute Deviation* (Desvio médio absoluto);

MCF-7 – Linhagem celular de câncer de mama;

MVD – *Molegro Virtual Docker* (Programa de simulação de acoplamento de ligantes de proteínas);

NBO – *Natural Bond Orbital* (Orbital natural de ligação);

OCT2 – *Organic Cation Transporter 2* (transportador de cátion orgânico 2);

PCM – *Polarizable Continuum Model* (Modelo contínuo polarizável);

RMN – Ressonância Magnética Nuclear;

RMSD – *Root Mean Square Deviation* (Raiz quadrada do desvio quadrático médio);

SBDD – *Structure Based Drug Design* (Planejamento de fármacos baseado em estrutura);

SMD – *Solvation Model Density* (Modelo de solvatação baseado na densidade);

STO – *Slater-Type Orbitals* (Orbitais atômicos do tipo Slater);

TMS – *Tetramethylsilane* (Tetrametilsilano);

TPSA – *Topological Polar Surface Area* (Área de superfície polar topológica);

VDss – Volume de distribuição no estado estacionário;

VSEPR – *Valence Shell Electron Pair Repulsion* (Repulsão dos pares de elétrons da camada de valência);

WIDR – Linhagem celular de câncer de cólon.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Complexos de bismuto ditiocarbamatos.....	16
1.2 Atividade antitumoral de complexos de Bi ditiocarbamatos.....	19
1.3 Química Computacional	21
1.4 Objetivos	22
1.4.1 Gerais.....	22
1.4.2 Específicos.....	22
CAPÍTULO 2 - REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1 Método Hartree-Fock (HF)	23
2.2 Teoria Funcional da Densidade (DFT)	25
2.3 Conjuntos de Funções de Bases.....	28
2.4 Potencial Efetivo de Carço (ECP)	31
2.5 Solvatação.....	32
2.6 Estudos <i>in silico</i>	35
CAPÍTULO 3 - METODOLOGIA COMPUTACIONAL	38
3.1 Definição dos complexos para análise	38
3.2 Estudo DFT	39
3.2.1 Avaliação dos funcionais DFT na predição geométrica.....	39
3.2.2 Cálculos de RMN ¹³ C e ¹ H	41
3.3 Propriedades eletrônicas.....	41
3.4 Estudo <i>in silico</i>	42
3.4.1 Predições ADMET.....	42
3.4.2 Ancoramento molecular (Molecular Docking).....	43
3.4.2.1 Alinhamento de sequências e identificação dos sítios ativos das proteínas..	43
3.4.2.2 Modelagem comparativa de proteínas (ou por homologia)	43
3.4.2.3 Ancoramento molecular.....	44
CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	46
4.1 Avaliação dos funcionais DFT na predição geométrica.....	46
4.2 Estudos de RMN ¹³ C e ¹ H	56
4.3 Avaliação das propriedades eletrônicas.....	58

4.4 Avaliação dos estudos <i>in silico</i>	61
4.4.1 Estudo das predições ADMET	62
4.4.2 Estudo do ancoramento molecular.....	68
CAPÍTULO 5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	78
REFERÊNCIAS.....	80
APÊNDICE A – RESULTADOS GERAIS DE RMSD E MAD	93
APÊNDICE B – DADOS COMPLETOS DE δC E δH.....	98
APÊNDICE C – GRÁFICOS DAS REGRESSÕES LINEARES.....	102

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

O interesse no estudo dos complexos Bi(III) ditiocarbamato está em ascensão graças à sua ampla diversidade estrutural e sua interessante aplicação como agentes biológicos. A disponibilidade dos sítios de ligação dos dois átomos de enxofre no ditiocarbamato confere aos complexos uma grande variedade de geometria e interações. Complexos ditiocarbamatos de bismuto têm se mostrado muito úteis como agentes anticâncer, pois os ligantes ditiocarbamato modulam a toxicidade associada aos metais, permitindo que o íon metálico chegue aos locais alvo, tornando-o menos disponível para reações que provoquem efeitos colaterais e prejudiciais.

1.1 Complexos de bismuto ditiocarbamatos

Os medicamentos à base de metais (metalofármacos) surgem como uma alternativa aos usuais compostos orgânicos. Alguns íons metálicos possuem um papel importante em sistemas biológicos e, atualmente, metalofármacos são empregados no tratamento e diagnósticos de várias doenças [1,2]. A principal vantagem dos fármacos à base de metais com ligantes orgânicos é devido à sua capacidade de formar complexos, variando o número de coordenação, geometria e estado de oxidação [1]. Algumas estratégias são adotadas na síntese e aplicações de metalofármacos. A mais comum considera o sinergismo entre um ligante orgânico e íon metálico, resultando nos seguintes efeitos: (i) aumento do tempo de resistência do fármaco, o que permite atingir o alvo biológico; (ii) modulação da toxicidade do metal devido à presença do grupo orgânico.

Complexos de bismuto com ligantes ditiocarbamato têm despertado o interesse dos pesquisadores devido a suas propriedades estruturais e diversas aplicações em química medicinal e na área de materiais. Esses compostos apresentam diferentes atividades biológicas, tais como antimicrobiana [3], antileishmanial [4] e anticâncer [5,6]. Além disso, alguns desses compostos são usados como catalisadores e precursores para preparação de sulfetos desses elementos [7].

O bismuto possui um elevado potencial em aplicações biológicas devido à sua excepcional baixa toxicidade quando comparado aos outros elementos do grupo 15, como o arsênio e antimônio [8]. Além disso, é bem conhecido que o Bi tem a capacidade de interagir com biomoléculas, tais como, nucleotídeos/nucleosídeos, aminoácidos, peptídeos e proteínas. Estudos indicam que as proteínas/enzimas são os prováveis alvos biológicos de fármacos de Bi, em particular proteínas ou enzimas que possuem resíduos de cisteína e histidina no seu sítio ativo [9]. No entanto, o mecanismo molecular de ação dos fármacos de Bi ainda não é claro.

Recentemente, Li *et al.* [10] descobriram que o Bi(III) é capaz de inibir a enzima urease, a qual é apontada como novo alvo biológico de drogas à base desse elemento. Além do que, o caráter tiofílico do Bi(III) permite inibir enzimas bacterianas como por exemplo, metalo- β -lactamases que contem resíduos de cisteína em seu sítio ativo.

Tem-se constatado que ligantes ditiocarbamato (DTCs) possuem propriedades interessantes para aplicações medicinais devido à sua capacidade de inibir enzimas, afetando assim o ambiente biológico [11]. Esses compostos possuem diversas aplicações, atuando como pesticida, fungicida, agentes antivirais, bactericida, antimicrobiano, antitumoral, e na especiação química de metais [6,12]. Os DTCs são considerados extremamente importantes devido às suas extensas aplicações biológicas na área medicinal. Em virtude de seu colossal escopo farmacológico, tem sido um assunto de interesse para muitos pesquisadores ao redor do mundo [13]. Além disso, esses compostos possuem características que podem controlar a toxicidade, biodisponibilidade e seletividade de candidatos a metalofármacos.

Ditiocarbamatos são ligantes quelantes capazes de formar complexos estáveis com vários metais representativos e de transição. A capacidade dos ligantes ditiocarbamatos em coordenar-se a diferentes metais pode ser atribuída às estruturas canônicas que os seus ânions podem exibir nos complexos. Existem três formas ressonantes diferentes para os DTCs, como mostrado na Figura 1.1. Nas formas ressonantes A e C, a ligação simples C–N favorece a deslocalização da carga -1 entre os átomos de enxofre e carbono, contribuindo para estabilização de metais moles com baixo estado de oxidação. Por outro lado, o caráter de ligação dupla entre o carbono e nitrogênio na estrutura B contribui para estabilização de metais duros com alto estado de oxidação. De modo geral, a principal contribuição para estabilidade dos complexos de ditiocarbamato deve-se à forma de ressonância B [6].

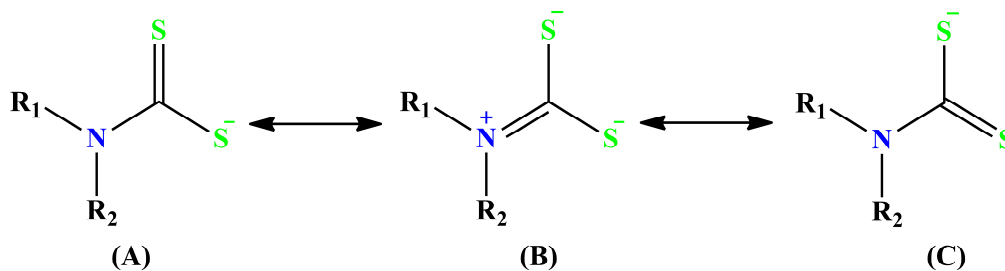


Figura 1.1. Estruturas de ressonância do ditiocarbamato.

Fonte: adaptado de Adeyemi e Onwudiwe [6].

Os ditiocarbamatos podem se ligar a um ou quatro átomos de metal de transição em nove maneiras diferentes, conforme ilustrado na Figura 1.2. De longe, a mais comum delas é o modo quelante simples (I). Nela as duas interações de enxofre com o metal são aproximadamente iguais, e o ligante pode ser considerado como uma rede de quatro elétrons doador. Este modo de ligação é encontrado para todos os metais de transição em todos estados de oxidação acessíveis [6,14]. Ao fazer isso, forma um ângulo (S-M-S) variando de 65° a 80° dependendo do tamanho do íon metálico ligante. Os comprimentos das ligações metal-enxofre também dependem do metal e variam de 2,25 Å a 2,55 Å [15].

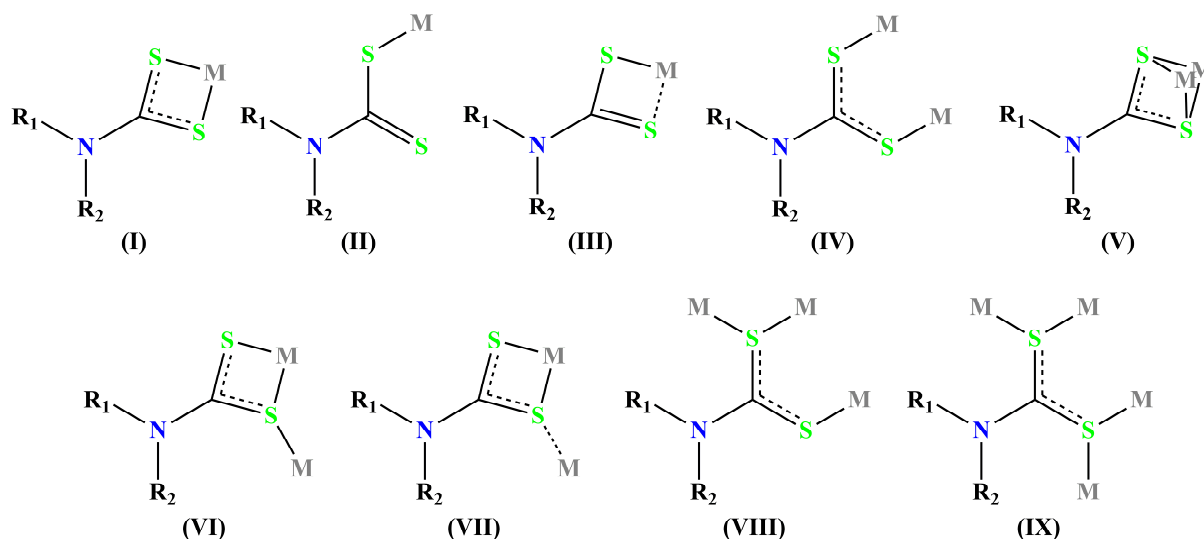


Figura 1.2. Modos de coordenação possíveis do ditiocarbamato.

Fonte: adaptado de Hogarth [14].

Quando o modo de ligação bidentada não é favorecido, como no caso (I), devido à disposição de outros ligantes coordenados, o ditiocarbamato liga-se de forma monodentada como no caso (II). Esta forma de ligação também é encontrada quando

há uma modificação em uma das ligações M-S, devido à fraca coordenação de um dos átomos de enxofre na metade do ditiocarbamato [6]. Em alguns casos, os átomos de enxofre coordenam-se com o metal de forma desigual, resultando em uma estrutura assimétrica denominada anisiobidentada, como no modo (III) [14]. Este modo de coordenação leva a ligações carbono-enxofre longas e curtas, e foi relatado para muitos complexos de ditiocarbamato de grupo principal e de transição [16,17].

O modo de ligação (IV) não é particularmente comum. Nesta forma de coordenação, cada um dos átomos de S coordena-se separadamente a um centro metálico e é encontrado, principalmente, em complexos de ditiocarbamato de ouro. No modo de coordenação (V), os átomos de enxofre ligam-se a cada átomo de metal com uma coordenação de ponte entre átomos alternados de enxofre e de metal. Para o modo de ligação de (VI) a (IX), os ligantes de ditiocarbamato formam uma ponte com dois átomos de metal de várias maneiras. No modo (VI), todas as três interações metal-enxofre têm distâncias de ligação semelhantes, com os átomos de enxofre ligando-se de forma simétrica aos metais. No modo (VII), as interações são semelhantes, mas a terceira ligação de enxofre metálico em ponte é assimétrica. No caso dos modos de ligação (VIII) e (IX), o ligante ditiocarbamato cobre três ou quatro átomos de metal, respectivamente. Esses modos de coordenação são restritos principalmente aos metais de transição e são muito incomuns [6,14].

O crescente interesse em complexos metálicos de ditiocarbamato é devido à sua facilidade sintética e possibilidade de funcionalização das unidades de ditiocarbamato, o que pode potencialmente influenciar nas suas características estruturais e eletrônicas, afetando assim as suas propriedades biológicas [4].

1.2 Atividade antitumoral de complexos de Bi ditiocarbamatos

O câncer é um problema de saúde pública mundial. Estimativas da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que houve quase 20 milhões de novos casos de câncer no ano de 2022. E previsões indicam que o número de novos casos chegará a 35 milhões em 2050, um aumento de 77% em relação a 2022 [18].

Um dos principais desafios no tratamento do câncer é a redução dos efeitos colaterais dos medicamentos. Visando superar as limitações dos fármacos contendo platina, como a resistência adquirida e os efeitos colaterais, um número crescente de

compostos de bismuto vem sendo estudados como alternativa para o tratamento do câncer, uma vez que geralmente apresentam baixa toxicidade para células humanas não cancerígenas e são tóxicos para células malignas [19].

O bismuto oferece novas oportunidades para novos mecanismos de ação no tratamento do câncer [20]. Os compostos de bismuto não apenas inibem as células cancerosas diretamente, mas também reduzem os efeitos colaterais dos medicamentos anticâncer à base de platina, como a cisplatina e seus análogos [21].

Compostos de bismuto têm mostrado ação antineoplásica contra linhagens de células tumorais malignas em uma variedade de estudos [5,22–24]. Compostos contendo Bi com ligantes como tiossemicarbazona / tiocarbonohidrazona, hidrazina, ditiocarbamato e haleto, assim como vários nanomateriais radiosensíveis à base de bismuto, são os candidatos mais promissores com atividade quimioterápica significativa [25].

Estudos mostraram que as características do ligante podem influenciar a atividade antitumoral dos complexos de Bi, uma vez que eles são parcialmente dependentes do tipo, da lipofilicidade e dos efeitos eletrônicos dos ligantes. Observa-se que complexos de bismuto contendo ligantes quelantes geralmente têm atividade citotóxica superior contra células cancerosas em comparação com compostos contendo ligantes monodentados [19].

A quelação do tiol geralmente melhora a solubilidade e a lipofilicidade dos compostos à base de bismuto, resultando assim na potencialização da atividade antitumoral. Uma vez que os tiocompostos de bismuto podem ser rapidamente trocados por tióis livres por conta da ligação Bi-S cineticamente lábil, o Bi^{3+} possui alta mobilidade no interior das células, tornando-o mais apropriado para atingir os alvos biológicos desejados [19].

Complexos de Bi(III) com ditiocarbamato apresentaram elevada atividade citotóxica contra células humanas de câncer de mama (MCF-7) e do colo do útero (HeLa) [5,17,24]. Esses complexos foram mais ativos que os fármacos padrão cisplatina, doxorubicina e tamoxifeno, exibindo de 21-53 vezes maior atividade que a cisplatina contra as células HeLa e de 158-340 vezes maior contra as células MCF-7 [17]. Complexos de dietilditiocarbamato de bismuto mostraram ser um potente citotóxico *in vitro* contra linhagens celulares de câncer de mama (MCF-7 e EVSA-T), renal (A498), de pulmão (H226), de ovário (IGROV), melanoma (M19 MEL) e de cólon (WIDR) [5,17,22].

1.3 Química Computacional

O desenvolvimento e a utilização de métodos de química computacional para estudo de diferentes sistemas químicos têm colaborado de forma bastante significativa para a evolução da ciência química como um todo [26]. A química computacional está voltada à obtenção de resultados relevantes para problemas químicos, e não diretamente no desenvolvimento de novos métodos teóricos, embora haja uma forte interação entre a química teórica tradicional e a química computacional [27]. A Química Computacional é um campo interdisciplinar da Química que auxilia todas as suas especialidades, tecnologias e indústrias afins [28].

Os métodos teóricos que constituem a química computacional podem ser divididos em dois grupos: os métodos de química quântica, fundamentados na solução da equação de Schrödinger; e os métodos de mecânica molecular, que utilizam modelos matemáticos contendo a inclusão de parâmetros empíricos com o propósito de descrever a energia total e a estrutura molecular de um determinado sistema. Como exemplo de métodos quânticos, têm-se os *ab initio*; os semiempíricos e baseados na teoria do funcional de densidade. Para os métodos de mecânica molecular estão contidos a dinâmica molecular e o Monte Carlo [26].

A química computacional pode ser utilizada para modelar um sistema molecular antes de realizar a síntese de compostos no laboratório. Embora os modelos computacionais não sejam perfeitos, muitas vezes são bons o suficiente para descartar 90% dos possíveis compostos inadequados para o uso pretendido, sendo extremamente útil, uma vez que a síntese de um único composto pode exigir meses de trabalho, desperdício de matérias-primas, além de gerar resíduos tóxicos [29].

Seus métodos são utilizados para cálculos de propriedades de moléculas já conhecidas ou ainda não sintetizadas. Desde estruturas eletrônicas e conformações de moléculas isoladas até os diferentes tipos de energia, dinâmica e reatividade de sistemas moleculares. É utilizado também para análise e tratamento de informações químicas, oriundas de experiências laboratoriais, monitoramento instrumental e simulações de eventos próximo das médias experimentais. Por exemplo, previsão de espectros de RMN, infravermelho e massa que complementam a comprovação de sínteses químicas [28].

1.4 Objetivos

1.4.1 Gerais

- Investigar a geometria, estrutura eletrônica, propriedades farmacocinéticas de complexos de bismuto com ligantes ditiocarbamatos e suas interações com proteínas associadas ao câncer.

1.4.2 Específicos

- Avaliar a qualidade de 10 funcionais DFT e 2 conjuntos de bases na predição dos parâmetros estruturais de complexos de Bi(III) com ligantes ditiocarbamatos;
- Estudar as propriedades estruturais dos complexos em fase gasosa e em solução, a partir de cálculos de otimização de geometria e frequência vibracionais;
- Avaliar o efeito dos substituintes nas unidades de ditiocarbamato sobre as propriedades eletrônicas e estruturais dos complexos;
- Calcular o gap de energia HOMO-LUMO, potencial eletrostático molecular e alguns descritores de reatividade química dos compostos;
- Investigar as propriedades farmacocinéticas dos complexos de Bi(III) com ligantes ditiocarbamatos selecionados a fim de prever seu potencial farmacológico;
- Investigar a interação dos complexos de Bi(III) ditiocarbamatos com os principais alvos envolvidos na progressão do câncer, por meio de estudos de ancoramento molecular com os receptores do fator de crescimento epidérmico ERBB2 e ERBB3.

Capítulo 2

REFERENCIAL TEÓRICO

Este capítulo apresenta uma breve visão dos aspectos teóricos DFT e in silico empregados no estudo. Inicialmente, é realizada a apresentação dos fundamentos do método Hartree-Fock, da teoria funcional da densidade e dos conceitos de conjunto de base. Em seguida, são apresentados os fundamentos de potencial efetivo de caroço e solvatação, e, por fim, o capítulo trata das características do estudo in silico.

2.1 Método Hartree-Fock (HF)

O método Hartree-Fock é um método de estrutura eletrônica que serve como uma primeira aproximação para obter solução da equação de Schrödinger. Esse método serve não só como uma boa aproximação para sistemas com muitos elétrons, mas também constitui um ponto de partida propício para outros modelos mais precisos de estrutura eletrônica molecular.

Na aproximação HF, é considerado o modelo de partícula independente e o princípio de exclusão de Pauli para compor a função de onda atômica. Em vez dos orbitais espaciais, devemos usar orbitais de spin e tomar uma combinação linear antissimétrica de produtos de orbitais de spin. Um determinante de Slater de orbitais de spin fornece a antissimetria adequada [30].

As equações diferenciais para obter os orbitais HF apresenta a forma geral

$$\hat{F}\varphi_i = \varepsilon_i\varphi_i \quad i = 1, 2, 3, \dots, n \quad (2.1)$$

onde φ_i é o i -ésimo spin orbital, \hat{F} é o operador de Fock (ou de Hartree-Fock), e o autovalor ε_i é a energia do spin orbital i [30].

Escrevemos o hamiltoniano de um átomo multieletrônico como

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^n \hat{h}_i + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \hat{v}_{ij}, \quad (2.2)$$

onde \hat{h}_i é o hamiltoniano apenas do elétron i e \hat{V}_{ij} é o termo de interação entre os elétrons i e j [31]. Para implementar o método, devemos supor que o estado multieletrônico pode ser escrito como o produto dos estados individuais de cada elétron:

$$\varphi'(1, 2, 3, \dots, n) = \psi_1(1)\psi_2(2)\psi_3(3) \dots \psi_n(n), \quad (2.3)$$

onde $\psi_1(1) = \phi_i(r_1)\chi(\alpha) = \psi_i^\alpha(r_1)$ representa o estado spin-orbital do elétron 1, ou seja, a função de onda espacial do elétron no estado i e com spin α . Porém, devido ao postulado de simetrização, o estado físico do sistema deve ser expresso por um determinante de Slater

$$\Psi(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \varphi_\alpha(q_1) & \varphi_\beta(q_1) & \dots & \varphi_\nu(q_1) \\ \varphi_\alpha(q_2) & \varphi_\beta(q_2) & \dots & \varphi_\nu(q_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_\alpha(q_n) & \varphi_\beta(q_n) & \dots & \varphi_\nu(q_n) \end{vmatrix}. \quad (2.4)$$

Usamos o princípio variacional para minimizar o valor esperado da energia do estado fundamental, variando as funções $\psi_k(n)$. Desta forma, os orbitais corretos são aqueles que minimizam a energia [31]. O valor esperado é escrito como,

$$E = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = \langle \Psi | \sum_{i=1}^n \hat{h}_i | \Psi \rangle + \langle \Psi | \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \hat{V}_{ij} | \Psi \rangle. \quad (2.5)$$

Portanto, o método HF, utilizado para tratar sistemas atômicos ou moleculares de muitos corpos, visa obter a função de onda eletrônica do sistema. Lidando com funções de onda antissimetrizadas, representa um refinamento do método Hartree. O método baseia-se no princípio variacional e na suposição de que podemos escrever a função de onda global como um determinante de Slater, com cada elétron ocupando um estado orbital específico (spin-orbital) e interagindo com um potencial efetivo decorrente dos elétrons que ocupam outros orbitais [30,31].

2.2 Teoria Funcional da Densidade (DFT)

Métodos computacionais baseados na teoria funcional da densidade (*Density Functional Theory* – DFT) [32,33] têm sido amplamente aplicados no estudo e predição de várias propriedades de complexos de metais representativos e de transição. A popularidade dos métodos DFT no cálculo das propriedades de diferentes sistemas moleculares se deve a uma boa relação entre a exatidão dos cálculos e um custo computacional relativamente baixo, quando comparado com os métodos *ab initio* [34,35].

A DFT é um método fundamentado na mecânica quântica, aplicados em Física e Química para pesquisar a estrutura eletrônica de sistemas com muitos elétrons, em particular átomos e moléculas. Essa teoria é fundamentada na densidade eletrônica, ao invés de funções de onda. A grande vantagem da DFT em relação aos métodos *ab initio* padrões está na melhora da velocidade computacional e do ganho de espaço em memória [36]. É frequentemente aplicada em diversos estudos como: estrutura, propriedades magnéticas e de spin; espectroscopia eletrônica e vibracional e outras características de complexos metálicos, envolvendo inclusive sistemas biológicos [37,38].

Inicialmente proposta por Thomas e Fermi em 1927, a DFT tinha como base os estudos quânticos fundamentados na densidade eletrônica levando em consideração um modelo estatístico para a disposição dos elétrons em um átomo. No entanto, a energia calculada através deste método apresentou erros na precisão dos resultados. O princípio básico da DFT é que em um sistema eletrônico a energia pode ser escrita como uma função da densidade de probabilidade eletrônica (ρ). Se conhecemos a densidade $\rho(r)$ do estado eletrônico fundamental, podemos, teoricamente, calcular todas as propriedades do sistema, inclusive sua energia [39].

$$E_0 = E_0[\rho] \quad (2.6)$$

Hohenberg e Kohn [32] sugeriram em 1964, um modelo em que a energia exata de um sistema de muitos elétrons poderia ser determinada através de sua densidade eletrônica, ressaltando apenas para a existência de um funcional de densidade. A Teoria do funcional da densidade de Kohn-Sham [33] é atualmente a teoria de estrutura eletrônica mais amplamente utilizada na química, ciência dos materiais e

outros campos relacionados. Kohn e Sham, em 1965, substituíram o modelo original de muitos elétrons por um modelo auxiliar de partículas independentes. Assim, o teorema indica um caminho para a construção de um funcional de densidade. As equações do método consideram a correlação eletrônica, além da interação de troca entre os elétrons. Com isso, a energia pode ser calculada como o funcional da densidade eletrônica a seguir:

$$E_0[\rho] = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + E_{ee}[\rho] \quad (2.7)$$

Onde $T[\rho]$ é a energia cinética, $E_{ne}[\rho]$ é a energia de atração elétron-núcleo. A energia E_{ee} é dividida em duas partes, uma parte coulombiana $J[\rho]$ e uma parte de troca $EXC[\rho]$, incluindo-se correlações implicitamente nos dois termos e reescrevendo teremos [39]:

$$E_0[\rho] = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + EXC[\rho] \quad (2.8)$$

O modelo de Kohn-Sham apresenta uma dificuldade em determinar com exatidão a parte do funcional de troca e correlação eletrônica, visto que a forma analítica exata do potencial de troca-correlação não é conhecida. Muitos trabalhos têm se dedicado ao desenvolvimento e teste das diversas aproximações dos funcionais de troca-correlação [40–44].

Apesar da considerável confiança atribuída aos resultados dos cálculos DFT, é importante destacar que a química computacional de compostos metálicos ainda enfrenta uma série de desafios que podem reduzir a exatidão das estruturas calculadas, energias relativas e outras propriedades [45]. As propriedades e reatividades dos compostos metálicos são, frequentemente, influenciadas por efeitos relativísticos e spin-órbita difíceis de descrever [46].

Em muitos casos, o erro mais comum é a imprecisão nas geometrias calculadas, uma vez que o pré-requisito para cálculos químicos-quânticos confiáveis são geometrias moleculares exatas [47]. Os efeitos podem ser ainda maiores em propriedades com maior sensibilidade a mudanças estruturais, como no caso de cálculos de deslocamentos químicos de RMN [48–50]. Assim, a diferença entre os métodos de DFT encontra-se, então, na seleção da forma funcional da energia de troca-correlação.

A magnitude dos erros nos cálculos pode divergir muito de sistema para sistema e, muitas vezes, a única solução é a execução de estudos sistemáticos de validação. O desempenho de cada funcional de troca-correlação não é uniforme, depende da propriedade avaliada e do tipo de sistema em estudo [51]. Sendo assim, a validação do desempenho de funcionais de densidade tornou-se uma etapa crucial antes do uso da DFT para o cálculo de uma determinada propriedade química [52].

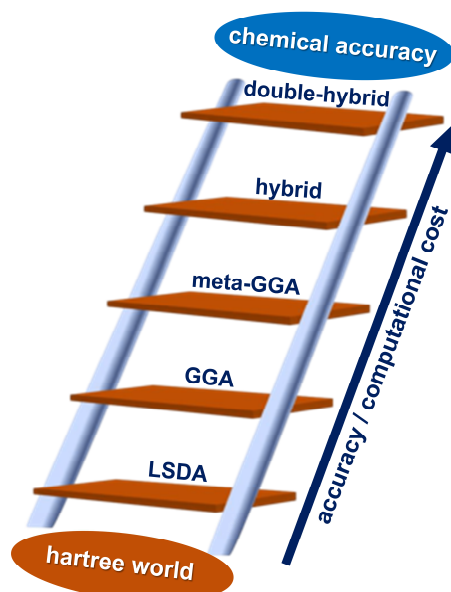


Figura 2.1. Escada de Jacó dos funcionais de troca-correlação.

Os funcionais de densidade podem ser divididos em cinco categorias de acordo com a abordagem da escada de Jacó de Perdew e Schmidt [53] (ver Figura 2.1). Nessa hierarquia, a primeira categoria corresponde à aproximação de densidade local de spin (LSDA) dependente apenas da densidade eletrônica. A segunda, equivale à aproximação de gradiente generalizado (GGA) e depende da densidade eletrônica e seu gradiente reduzido. A terceira, representa a aproximação de gradiente meta-generalizado (meta-GGA) que depende de gradientes de densidade de ordem mais alta ou da densidade de energia cinética que envolve derivadas dos orbitais ocupados Kohn-Sham. A quarta classe corresponde aos funcionais híbridos e meta-híbridos de gradiente generalizado, que são combinações de funcionais GGA e meta-GGA com troca Hartree-Fock. E a quinta categoria equivale à descrição totalmente não-local [43,51,54]. Nessa perspectiva, cada nível inclui algo mais aos elementos das classes inferiores mantendo seus fundamentos. Embora cada categoria tenha pontos fortes e

fracos particulares, o resultado geral para a maior parte das propriedades é uma melhoria na qualidade dos resultados e um aumento no custo computacional ao passar dos níveis mais baixos para os mais altos [51].

2.3 Conjuntos de Funções de Bases

A precisão do cálculo da estrutura eletrônica está essencialmente associada ao conjunto de funções de base selecionado para representar os orbitais moleculares. A utilização de um número infinito de funções de base forneceria uma energia de Hartree-Fock equivalente à obtida pela expressão variacional. No entanto, um conjunto de bases infinito não é computacionalmente viável. A energia limitante é intitulada Limite de Hartree-Fock. E, apesar de ser a menor energia possível de ser alcançada, não corresponde ao valor exato de energia para o estado fundamental da molécula, visto que o método HF-SCF não engloba os efeitos de correlação [31]. Espera-se, desse modo, que quanto mais completo estiver o conjunto de funções de base, melhor sejam os resultados obtidos.

Existem dois tipos de funções de base frequentemente utilizados em cálculos de estrutura eletrônica: Orbitais do Tipo Slater (*Slater Type Orbitals* – STO) e Orbitais do Tipo Gaussiano (*Gaussian Type Orbitals* – GTO) [27]. O primeiro tipo de funções foi sugerido por Zener [55] e Slater [56] em 1930 com o intuito de simplificar os orbitais hidrogenóides utilizados até então, comprometendo minimamente a característica da descrição dos orbitais atômicos. A forma dos STOs é representada por:

$$K(r, \theta, \varphi) = NY_{lm}(\theta, \varphi)r^{n-1}e^{-\zeta r} \quad (2.9)$$

onde N é a constante de normalização, Y_{lm} são funções harmônicas esféricas e ζ é um expoente positivo.

As funções GTOs foram adotadas por Boys em 1950 [57] e são as mais utilizadas em cálculos *ab initio*, sobretudo em coordenadas cartesianas, cuja forma é:

$$\theta(x, y, z, \alpha) = N_{ijk}(x - x_0)^i(y - y_0)^j(z - z_0)^k e^{-\alpha|r-r_0|^2} \quad (2.10)$$

onde N_{ijk} é a constante de normalização; (x_0, y_0, z_0) são as coordenadas do centro da função Gaussiana em r_0 ; (x, y, z) são as coordenadas eletrônicas em r ; e α é um expoente positivo. Os expoentes i, j, k são números inteiros positivos que estão relacionados à simetria da função, ou seja: quando $i + j + k = 0$, a Gaussiana é do tipo s ; quando $i + j + k = 1$, a Gaussiana é do tipo p ; quando $i + j + k = 2$, a Gaussiana é do tipo d , e assim sucessivamente. A principal vantagem dos GTOs é que o produto de duas Gaussianas em diferentes centros equivale a uma função Gaussiana simples, equidistante num ponto entre os dois centros [31].

Para aprimorar a descrição dos orbitais atômicos nos extremos, n funções Gaussianas, centradas no mesmo núcleo atômico, são ajustadas linearmente para formar uma função única, intitulada de função Gaussiana contraída

$$\chi_u = \sum_j^n d_{ju} \theta_j \quad (2.11)$$

sendo d o coeficiente de contração e θ a função Gaussiana primitiva. Dessa forma, os orbitais moleculares em termos de funções de base, quando expressos por combinações lineares de funções Gaussianas contraídas, são escritos como

$$\psi_i = \sum_u c_{ui} \chi_u \quad (2.12)$$

O processo de contração tende a aumentar a energia orbital, visto que diminui o número de coeficientes de expansão (c_{ui}) a serem otimizados, reduzindo, simultaneamente, o custo computacional.

Existem duas maneiras de contrair um grupo de funções primitivas: a contração geral, onde todas as funções primitivas participam da formação de todas as funções contraídas, de determinado momento angular, mas com coeficientes de contração diferentes; e a contração segmentada, onde um conjunto de primitivas é dividido em subconjuntos sujeitos à contração, ou seja, cada função primitiva participa da formação de uma função contraída [27]. São exemplos de contração geral as de Huzinaga [58] e as de correlação consistente sugeridas por Dunning [59]. Como

exemplos de contração segmentada temos os conjuntos de base de valência separada e os de Dunning [60].

Podemos classificar os conjuntos de bases conforme o número de funções que ela apresenta em: base mínima, conhecida como *single zeta* (SZ); e base estendida, podendo ser do tipo *double zeta* (DZ), *triple zeta* (TZ), *quadruple zeta* (QZ), etc. e base de valência desdobrada (ou dividida), onde existe uma combinação de funções. ou estendida.

Nas bases mínimas, o número de funções utilizadas é o menor possível, apresentando baixo custo computacional e sendo muito útil em análises qualitativas de estruturas moleculares. Entretanto, não geram resultados quantitativos com alta qualidade. Como os resultados das propriedades químicas e físicas atingidos com os conjuntos de bases mínimas normalmente são insatisfatórios, é necessário empregar conjuntos de bases maiores, com o intuito de melhorar os resultados, utilizando-se, assim, a base estendida. Esse conjunto de base tem por finalidade melhorar consideravelmente a precisão dos cálculos atômicos e moleculares, pois há menor imposição de restrições ao posicionamento dos elétrons no espaço. Porém, a ampliação do conjunto de bases, interfere no custo computacional dos cálculos, precisando de maior tempo para sua realização [61].

Os orbitais mais externos em ligações químicas sofrem distorções se comparados com os orbitais atômicos. Dessa maneira, em cálculos de propriedades químicas, os elétrons apresentam uma maior probabilidade de ocupar regiões mais distantes do núcleo e, para se ter uma maior precisão dos resultados dessas propriedades, é essencial o acréscimo de funções de maior momento angular do que os orbitais atômicos ocupados no estado fundamental. Essas funções são denominadas de funções de polarização [27]. Podem ainda ser inseridas ao conjunto de base, as denominadas funções difusas que apresentam menores valores de expoente e que descrevem os orbitais mais distantes do núcleo. São utilizadas para retratar pares de elétrons livres, ânions, sistemas em estados excitados, átomos metálicos, dímeros com ligações de hidrogênio e propriedades moleculares que dependem da distribuição de carga em regiões mais distantes do núcleo, como a polarizabilidade [62,63].

Um conjunto de base que utiliza valência desdobrada são os conjuntos desenvolvidos por Ahlrichs e colaboradores e que, na versão mais atual, é representada pelo prefixo def2- [64,65]. Essas bases foram produzidas para todos os

elementos entre H-Rn e contém a descrição de alguns orbitais do caroço por um pseudopotencial para elementos entre Rb-Rn. Na construção dessas bases, o pseudopotencial é aplicado a poucos orbitais, possibilitando desse modo a adição de efeitos relativísticos à base, conservando um certo número de elétrons tratados explicitamente.

Essa família de bases possui funções de variados tamanhos, sendo elas: a def2-SV(P) que apresenta o menor tamanho e funções de polarização para átomos pesados; o conjunto def2-SVP que têm função de polarização para os hidrogênios e átomos pesados; as funções de características triplo-zeta, def2-TZVP com um grupo de polarização e def2-TZVPP com dois grupos de polarização; e os maiores grupos dessa família, com funções quádruplo-zeta, as formas def2-QZVP e def2-QZVPP. As funções que possuem dois grupos de polarização são recomendadas para métodos pós-Hartree-Fock, com forte correlação.

2.4 Potencial Efetivo de Caroço (ECP)

Sistemas contendo átomos pesados, com números atômicos elevados, apresentam alguns problemas, entre eles o grande número de elétrons e os efeitos relativísticos, que são gradativamente mais importantes à medida em que a carga nuclear efetiva aumenta. Os elétrons do caroço são pouco sensíveis a modificações no ambiente químico, diferente dos elétrons de valência, que atuam diretamente nas ligações químicas. É preciso muitas funções de base para descrever esses orbitais mais internos, elevando consideravelmente o custo computacional. Estas dificuldades podem ser contornadas com o uso de uma função apropriada que substitua os elétrons do caroço, de modo que somente os elétrons das camadas mais externas possam ser tratados explicitamente [27,66].

O potencial efetivo de caroço (*Effective Core Potential* – ECP) é um operador de um elétron que substitui os operadores de dois elétrons de Coulomb e troca da equação de Hartree-Fock que surgem de interações entre os elétrons do caroço e os elétrons de valência [30]. O método foi desenvolvido por Hellmann em 1935 e consiste numa ferramenta bastante útil em cálculos de estrutura eletrônica, possibilitando reduzir o número de funções de base aplicadas para descrever os elétrons de caroço e incluir de forma efetiva efeitos relativísticos, além de reduzir o custo computacional, algo que se torna crítico para elementos pesados [66].

De maneira geral, os efeitos da interação de Coulomb e de troca de elétrons do caroço são simulados, e uma série de operadores entra em ação para garantir que os elétrons dos orbitais da camada de valência não se sobreponham aos elétrons do caroço. A construção do potencial efetivo para um orbital de valência com momento angular l é feita a partir da Equação de Hartree-Fock

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla_r^2 - \frac{Z}{r} + \frac{l(l+1)}{2r^2} + \hat{V}_{val} + \hat{V}_{nuc} \right) \psi_i^l = \epsilon_i^l \psi_i^l \quad (2.13)$$

sendo Z a carga nuclear e \hat{V}_{val} e \hat{V}_{nuc} os operadores de Coulomb e troca, atuando, respectivamente, nos orbitais de valência e internos.

Utilizando um potencial efetivo para descrever os elétrons internos teremos:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla_r^2 - \frac{Z_{ef}}{r} + \frac{l(l+1)}{2r^2} + \hat{V}'_{val} + \hat{V}_{ef} \right) \chi_i^l = \epsilon_i^l \chi_i^l \quad (2.14)$$

onde \hat{V}_{ef} é o potencial efetivo, χ_i^l é um pseudo orbital derivado de ψ_i^l , ϵ_i^l é o autovalor original do orbital HF, Z_{ef} é o valor da carga nuclear subtraídos os elétrons internos e \hat{V}'_{val} representa uma modificação em \hat{V}_{val} devido ao potencial efetivo.

2.5 Solvatação

As moléculas, na fase gasosa e em pressões baixas ou moderadas, podem ser tratadas sem interação, isoladas, e isso favorece consideravelmente a modelagem teórica, uma vez que o sistema de interesse é definido inteiramente pela própria molécula. No entanto, a maioria dos processos químicos ocorre em solução, sendo importante estudar o efeito do solvente.

Os efeitos da solvatação podem ser divididos em dois grupos principais: a solvatação não específica ou de longo alcance, que incluem polarização e orientação dipolo; e a solvatação específica ou de curto alcance, que engloba ligações de hidrogênio, interação van der Waals, estrutura do invólucro do solvente, dinâmica solvente-soluto, efeitos de transferência de carga e efeitos hidrofóbicos [27].

Os efeitos não específicos são principalmente a polarização do solvente e a orientação dos momentos multipolares elétricos do solvente pelo soluto, em que a

interação dipolo é geralmente a mais importante. Esses efeitos causam uma triagem das interações de carga, fazendo com que a constante dielétrica (macroscópica) seja maior que 1. Os efeitos específicos (interações microscópicas) estão localizados, principalmente, na primeira camada de solvatação, embora a segunda camada de solvatação também possa ser importante para íons com carga múltipla. As interações microscópicas dependem da natureza específica da molécula do solvente e da forma e capacidade de estabelecer ligações de hidrogênio [27].

Existem duas maneiras fundamentais de tratar a solvatação computacionalmente: a explícita ou micro solvatação e a implícita ou contínua. A solvatação explícita coloca moléculas de solvente ao redor da molécula de soluto, enquanto a solvatação implícita coloca a molécula de soluto em uma cavidade em meio contínuo que simula o mar de moléculas de solvente. Há também um método híbrido, tratando o solvente explícito e implicitamente [67].

A solvatação pode ser compreendida como o processo de transferência de uma molécula de meio gasoso para um meio condensado, onde o soluto é movido de uma posição fixa na fase gasosa para uma posição fixa em solução, conservando-se constantes a temperatura, a pressão e a composição do solvente. A energia livre de solvatação ($\Delta G_{solvatação}$) é a quantidade fundamental mais importante que descreve a interação do soluto com o solvente circundante, também chamada de energia livre de transferência, e se refere à mudança na energia livre para a passagem de uma molécula da fase gasosa para a fase condensada.

Uma das maneiras utilizadas para se avaliar o efeito do solvente no sistema é tratá-lo de maneira contínua, onde o solvente é representado implicitamente por um contínuo dielétrico polarizável de mesma constante dielétrica (ϵ) do solvente que interage eletrostaticamente com o soluto. Esse, entretanto, é colocado em uma cavidade de formato adequado no meio. A formação de uma cavidade no meio possui um custo energético. Em outras palavras, gera uma desestabilidade, enquanto as interações entre soluto e solvente acrescentam estabilidade. A distribuição de carga elétrica do soluto polariza o meio que atua de volta na molécula, produzindo uma estabilização eletrostática. Para o auxílio energético, pode-se ainda considerar um componente repulsivo de troca [27]. A energia livre de solvatação pode ser escrita como uma soma dos componentes,

$$\Delta G_{solvatação} = \Delta G_{cavidade} + \Delta G_{dispersão} + \Delta G_{troca\ eletrostática} \quad (2.15)$$

O termo eletrostático pode ser calculado de diferentes maneiras, sendo uma delas com a utilização da equação de Poisson:

$$\nabla^2 \phi(r) = \frac{4\pi\rho(r)}{\epsilon} \quad (2.16)$$

onde ϕ é o potencial eletrostático, ρ é a distribuição de carga, ϵ a constante dielétrica e r o vetor posição. A equação de Poisson se aplica a meios dielétricos que são polarizados de forma linear pela distribuição de carga ρ . Ela descreve a conexão entre a distribuição de carga, o potencial eletrostático e a constante dielétrica. Para os modelos implícitos, ϵ é o único parâmetro que distingue um solvente do outro, portanto solventes com o mesmo valor de ϵ são tratados da mesma forma [67].

O modelo contínuo de solvatação mais utilizado é o modelo contínuo polarizável (*Polarizable Continuum Model* – PCM) [68] que emprega uma cavidade de van der Waals formada por raios atômicos de van der Waals interligados, escalonados por um fator empírico, uma descrição detalhada do potencial eletrostático e parametriza as contribuições de cavidade/dispersão com base na área de superfície.

O modelo de triagem semelhante a condutor (*Conductor-like Screening Model* – COSMO) [69] também utiliza cavidades de formato molecular e representa o potencial eletrostático por cargas atômicas parciais. O COSMO foi originalmente implementado para métodos semiempíricos, mas também tem sido empregado em conexão com métodos *ab initio*. Pode ser considerado um caso limite do modelo PCM, onde a constante dielétrica é definida como infinita.

Outro modelo de solvatação implícita é o baseado na densidade eletrônica (*Solvation Model Density* – SMD) [70] que foi desenvolvido para prever a energia livre de solvatação de solutos neutros e iônicos em água e em solventes não aquosos. O modelo SMD é fundamentado no tratamento do campo de reação auto consistente da densidade eletrostática que envolve uma interação da equação não homogênea de Poisson pelo protocolo IEF-PCM (*Integral Equation Formalismo PCM*) e no protocolo dispersão-cavidade-solvente-estrutura para contribuição não eletrostática da energia livre de solvatação.

O CPCM (*Conductor-like PCM*) [71] é uma implementação do PCM no formato do COSMO que simplificou o cálculo por usar um meio com ϵ infinita e introduzir a

constante dielétrica como uma correção ao modelo. Esse modelo entende o solvente como um condutor polarizável, o que possibilita descrever moléculas que interagem com solventes polares [72].

2.6 Estudos *in silico*

Com os crescentes avanços tecnológicos na área digital, a Química Computacional proporciona hoje uma das melhores e mais proeminentes formas de se analisar as propriedades terapêuticas de compostos. Avaliando dados, que vão desde o melhor encaixe com o alvo farmacológico ou mesmo a predição das características toxicológicas, os estudos *in silico* desempenham papel fundamental nas pesquisas para desenvolvimento de novos medicamentos [73].

O estudo das propriedades químicas de candidatos a novos fármacos faz-se necessário em virtude da procura pela minimização dos efeitos colaterais e otimização dos efeitos terapêuticos. Por meio dos estudos, os dados obtidos podem contribuir para um direcionamento na otimização molecular do composto, gerando novos produtos com características aprimoradas, sendo mais seguros e eficazes para uso. Os recursos computacionais são tecnologias eficientes para acelerar o processo de descoberta de novos fármacos, onde são inclusas etapas de triagem, química combinatória e cálculos de propriedades intrínsecas às moléculas dos possíveis fármacos, como absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET), sendo estes parâmetros de farmacocinética e toxicidade [74,75].

A análise computacional das estruturas químicas obtidas de fontes naturais auxilia na predição da toxicidade de compostos, podendo fornecer dados a respeito das alterações químicas necessárias a fim de se promover otimização das propriedades químicas do composto. A simplificação ou adição molecular apresenta-se como uma alternativa proeminente, permitindo otimização das propriedades químicas e farmacológicas de compostos. Atualmente, dispõe-se de grande variedade de programas computacionais e bancos de dados sobre compostos químicos, que auxiliam pesquisadores por todo o globo no estudo dos atributos farmacológicos e toxicológicos de compostos [76,77].

Para verificar por métodos computacionais o potencial de uma molécula como um bom candidato a fármaco, dentre as várias técnicas, utiliza-se a de Lipinski, a qual estabelece que, para uma molécula ser considerada possível fármaco com boas

características farmacocinéticas, a mesma deve apresentar valores para quatro parâmetros múltiplos de 5, sendo: (i) log P maior ou equivalente a 5, (ii) massa molecular igual ou menor que 500, (iii) aceptores de ligações de Hidrogênio menor ou igual a 10, e (iv) doadores de ligações de hidrogênio menor ou igual a 5. No resultado, a molécula pode violar apenas 1 dos parâmetros para ser um bom candidato a fármaco. Ressalta-se ainda que tais regras são úteis, pois permitem uma previsão adequada quanto à disponibilidade oral para novas moléculas [76,78].

Uma das metodologias para a descoberta de novos fármacos trata-se da técnica de *structure based drug design* (SBDD), ou planejamento de fármacos baseado em estrutura, que utiliza informações detalhadas sobre a estrutura tridimensional de uma proteína alvo para projetar moléculas que se ligam a ela de maneira específica e com alta afinidade. O objetivo é desenvolver ligantes com atributos eletrostáticos e estereoquímicos específicos para atingir uma alta afinidade de ligação com o receptor. Os processos envolvidos na SBDD consistem em etapas, onde inicialmente analisa-se a estrutura do alvo conhecido. Em seguida, são conduzidos estudos para identificar possíveis ligantes, onde os mais promissores são sintetizados para avaliação de suas propriedades biológicas, como potência, afinidade e eficácia, por meio de estudos *in silico* e *in vitro* [79].

A técnica SBDD é amplamente utilizada por empresas farmacêuticas e cientistas, onde inúmeras medicações disponíveis atualmente no mercado foram identificadas por meio desta metodologia. A *Food and Drugs Administration* (FDA), órgão regulatório de drogas e alimentos nos Estados Unidos, semelhante à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, aprovou algumas medicações obtidas a partir da técnica de SBDD, como o Amprenavir, fármaco utilizado no tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), o Raltitrexed, sendo um antitumoral, e a Norfloxacin, um potente antibacteriano [75].

O ancoramento (acoplamento ou *docking*) molecular é um dos métodos mais frequentemente utilizados na SBDD, em virtude de sua capacidade de prever a conformação de ligantes, geralmente micromoléculas, dentro de um local de ligação ao alvo. A partir de 1980, quando surgiram os primeiros algoritmos de ancoramento, a técnica tornou-se essencial na descoberta de novos medicamentos. Inicialmente, as técnicas de ancoramento molecular demonstravam apenas as ligações entre uma micro e macromolécula, mas recentemente, o acoplamento também se aplica na previsão de ligações entre macromoléculas, como duas proteínas [79,80].

Essencialmente, o objetivo do ancoramento molecular é realizar uma previsão de um complexo ligante-receptor por métodos computacionais. O encaixe entre ligante e receptor pode ser obtido por duas etapas inter-relacionadas: primeiro, por amostragem das conformações do ligante no sítio ativo da proteína; segundo, classificando tais conformações da etapa 1 por meio de pontuações, que, por sua vez, apontam o grau de afinidade de um ligante com o alvo proposto [81].

O processo de identificação molecular proteína-ligante é conduzido por uma combinação de efeitos entálpicos e entrópicos que podem ser estimados por meio da energia livre de ligação de Gibbs (ΔG) que, por sua vez, está diretamente associada à constante de equilíbrio de ligação (K_{eq}), a qual pode ser calculada experimentalmente:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = RT \ln K_{eq} \quad (2.17)$$

onde ΔH corresponde à variação de entalpia, T à temperatura absoluta, ΔS à variação de entropia e R à constante universal dos gases. A constante K_{eq} é estabelecida experimentalmente em relação a um estado de referência. Normalmente utilizando uma concentração de 1 M e 25 °C para sistemas biológicos [74]. Quanto mais negativo for ΔG , mais espontânea será a ligação.

Capítulo 3

METODOLOGIA COMPUTACIONAL

O presente estudo foi realizado em duas etapas. Na primeira fase, investigamos a capacidade de alguns funcionais DFT prever as geometrias e os deslocamentos químicos de RMN, comparando os resultados com as métricas obtidas por suas estruturas cristalográficas. Na segunda parte, calculamos alguns descritores de reatividade para os complexos, realizamos o estudo in silico de seus parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos e avaliamos, através de ancoramento molecular, suas interações com os sítios de ligação de proteínas envolvidas no câncer de mama.

3.1 Definição dos complexos para análise

Os complexos de Bi(III) ditiocarbamatos foram selecionados para estudo com base em sua comprovada atividade anticâncer destacada no trabalho de revisão realizado por Kowalik, Masternak e Barszcz [5].

A partir dessa investigação foi realizada a busca por estruturas cristalográficas de complexos disponíveis no *Cambridge Structural Database* (CSD). As referências das estruturas cristalográficas dos complexos escolhidos para o estudo são fornecidas na Tabela 3.1 e suas representações estão na Figura 3.1. Eles variam em tamanho, geometria e grupos substituintes na unidade ditiocarbamato.

Tabela 3.1. Lista de complexos de bismuto(III) ditiocarbamato estudados.

Complexos	Nomes	Códigos CSD	Referência
(1)	Cloro-bis(N,N-dimetilditiocarbamato) de bismuto(III)	ZIYLUQ	[17]
(2)	Tris(N,N-dimetilditiocarbamato) de bismuto(III)	GIWPUY	[16]
(3)	Tris(pirrolidilditiocarbamato) de bismuto(III)	AXOQEJ01	[82]
(4)	Tris(N-metil-N-fenilditiocarbamato) de bismuto(III)	JISLON	[82]

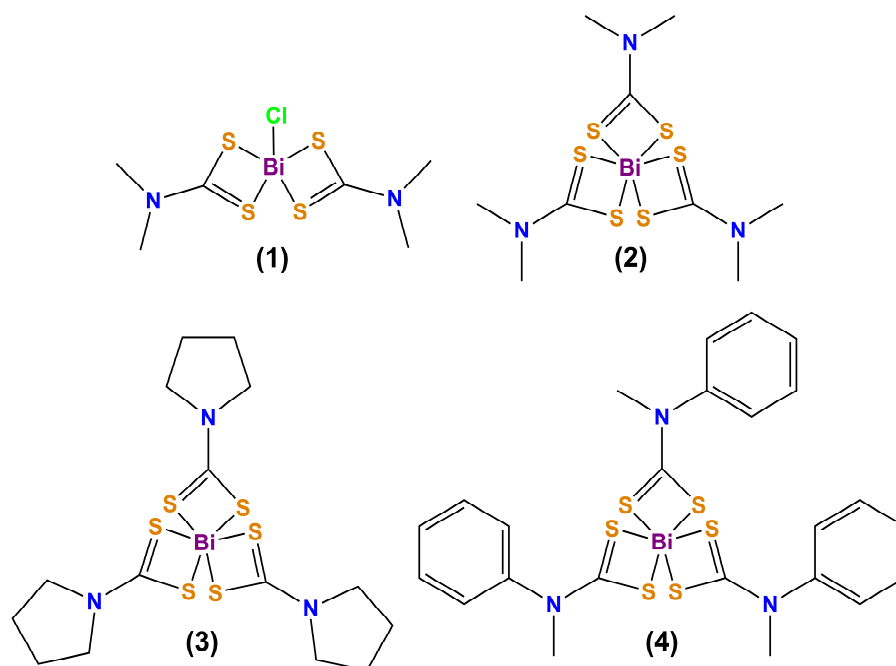


Figura 3.1. Estruturas 2D dos complexos de bismuto (III) ditiocarbamato investigadas.

3.2 Estudo DFT

Todos os cálculos DFT foram realizados usando o pacote Gaussian 09, versão D.01 [83], no Laboratório de Modelagem Molecular de Reações Químicas (LMMQ) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). O programa GaussView 5.0.8 [84] foi utilizado para importar estruturas moleculares, construir orbitais moleculares de fronteira e superfícies de potencial eletrostático molecular, além de visualizar os resultados obtidos.

3.2.1 Avaliação dos funcionais DFT na predição geométrica

Para avaliar a capacidade do método DFT na predição das geometrias dos complexos Bi(III) no estado fundamental, as suas estruturas foram otimizadas em fase gasosa e em DMSO com os conjuntos de bases def2-SVP [64,65,85] e def2-TZVP [64,65,86], em combinação com potencial efeito do caroço (ECP) relativístico para o Bi [66,87]. Esses conjuntos de bases foram empregados porque usam potenciais efetivos do caroço para elementos pesados, substituindo os elétrons internos. Isso não apenas reduz o custo computacional, mas também aumenta a precisão devido à inclusão implícita de efeitos relativísticos [88]. O efeito solvente foi considerado empregando-se o modelo contínuo polarizável (CPCM) [71,72]. As geometrias de

mínimo nas superfícies de energia potencial foram confirmadas pelos cálculos das frequências vibracionais.

No estudo, consideramos dez funcionais de troca-correlação. Foram investigados os funcionais DFT com base na aproximação do gradiente generalizado (GGA) BP86 [89,90], PBE [91,92] e OLYP [93,94], o funcional M06-L [95,96] do grupo meta-GGA, o híbrido B3LYP [97,98], os meta-híbridos-GGAs M06-2X [99] e TPSSh [100–102] e os híbridos separados por faixa CAM-B3LYP [103] e ω B97XD [104]. Além disso, o efeito da correção de dispersão no híbrido B3LYP-D3 [105,106] também foi avaliado.

Foram considerados três parâmetros estatísticos para avaliar a performance dos funcionais DFT na predição da geometria dos complexos: (i) o desvio médio quadrático (RMSD_{sup}) da superposição entre as estruturas experimentais e calculadas; (ii) o $\text{RMSD}_{\text{poly}}$ de todos os átomos do poliedro de coordenação; (iii) e o desvio médio absoluto entre as distâncias de ligação Bi-L ($\text{MAD}_{\text{Bi-L}}$) experimentais e calculadas (onde L = S ou Cl). As expressões que calculam esses parâmetros são mostradas nas equações 1 e 2, respectivamente.

$$\text{RMSD} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\vec{r}_{i,\text{exp}} - \vec{r}_{i,\text{calc}})^2}{N}} \quad (3.1)$$

$$\text{MAD} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |d_{\text{exp}} - d_{\text{calc}}| \quad (3.2)$$

Na equação 1, $\vec{r}_{i,\text{exp}}$ e $\vec{r}_{i,\text{calc}}$ são respectivamente os vetores 3D do átomo *i* na estrutura experimental e calculada, e *N* é igual ao número de átomos em cada estrutura. Na equação 2, d_{exp} e d_{calc} são as distâncias de ligação experimentais e calculadas.

As otimizações de geometria foram iniciadas a partir de estruturas cristalográficas disponíveis no CSD. As informações sobre as referências das estruturas cristalinas dos complexos de Bi(III) selecionados para o estudo foram fornecidas na Tabela 3.1.

3.2.2 Cálculos de RMN ^{13}C e ^1H

Os deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H dos complexos foram calculados a partir das geometrias otimizadas calculadas no nível M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM em solvente DMSO. Este método foi selecionado com base em sua precisão na previsão da geometria entre todos os funcionais DFT avaliados. Os desvios químicos de RMN foram calculados usando o método do Orbital Atômico com a Inclusão de Gauge (GIAO) [107–109]. A geometria otimizada do tetrametilsilano (TMS) com o mesmo método foi utilizado como padrão interno para o deslocamento químico de RMN computado. Nove funcionais foram testados considerando GGA (BP86, PBE, OLYP), meta-GGA (M06-L), híbrido (B3LYP), meta-híbrido-GGAs (M06-2X e TPSSh) e híbridos separados por faixa (CAM- B3LYP e ω B97XD). Além disso, a influência do uso do conjunto de bases def2-TZVP e def2-SVP foi explorada. Os resultados calculados de RMN foram comparados aos experimentais [17,22], utilizando desvio médio absoluto (MAD) e coeficiente de correlação linear (R^2).

3.3 Propriedades eletrônicas

As superfícies de potencial eletrostático molecular dos complexos, as energias dos orbitais moleculares de fronteira HOMO (Orbital Molecular Mais Alto Ocupado) e LUMO (Orbital Molecular Mais Baixo Desocupado), bem como o GAP de energia HOMO-LUMO foram calculados usando as estruturas otimizadas em DMSO com método M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM. Para o potencial eletrostático molecular foi definido valores fixos de densidade eletrônica (isosuperfície) de 0,001 e/bohr³. Esse valor foi sugerido por Bader [110] e é considerado padrão no cálculo do potencial eletrostático de várias moléculas.

A partir das energias dos orbitais de fronteira, foram avaliados os descritores de reatividade química: potencial de ionização (I), afinidade eletrônica (A), dureza (η), potencial químico eletrônico (μ) e eletrofilicidade (ω), utilizando as seguintes equações:

$$I \approx -E_{\text{HOMO}} \quad (3.3)$$

$$A \approx -E_{\text{LUMO}} \quad (3.4)$$

$$\eta = \frac{E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}}{2} \quad (3.5)$$

$$\mu = \frac{E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}}}{2} \quad (3.6)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3.7)$$

3.4 Estudo *in silico*

Os estudos *in silico* ADMET foram utilizados para realizar uma previsão sobre os parâmetros farmacológicos dos complexos e o ancoramento molecular (do inglês *molecular docking*) para apontar a força das interações e, conseqüentemente, estipular qual dos complexos estudados apresentam maior atividade frente ao sítio catalítico da proteína.

3.4.1 Predições ADMET

Para análise farmacocinética dos complexos, foram realizadas predições de parâmetros importantes de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade, empregando o serviço web pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>) [111].

O radar de estrutura química e biodisponibilidade dos complexos foi calculado utilizando ferramenta web SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) [112] para avaliar a semelhança com fármacos com base na lipofilicidade, peso molecular, área de superfície polar topológica (TPSA), solubilidade (log S), fração de carbono de hibridização sp³ e ligações rotativas.

Outras propriedades físico-químicas e farmacocinéticas, como coeficiente de partição entre n-octanol e água (log P_{o/w}), número de doadores e aceptores de ligação de hidrogênio, absorção gastrointestinal passiva e penetração na barreira hematoencefálica foram calculadas e exploradas. Os resultados foram analisados empregando as regras de Lipinski [78] e Veber [113] que ajudam a avaliar as características farmacocinéticas de candidatos a fármacos.

3.4.2 Ancoramento molecular (*Molecular Docking*)

3.4.2.1 Alinhamento de sequências e identificação dos sítios ativos das proteínas

O alinhamento foi realizado por meio da plataforma Clustal Omega (<https://www.ebi.ac.uk/jdispatcher/msa/clustalo>) [114]. Para tal, as sequências das principais proteínas envolvidas nos processos de angiogênese e progressão celular foram obtidas na plataforma UniProt (<https://www.uniprot.org/>) [115], sendo a ERBB2 (UniProt ID: P04626) e a ERBB3 (UniProt ID: P21860), bem como as sequências e posições dos aminoácidos do sítio de ligação do ATP, sendo posteriormente submetidas para análise no Clustal Omega. Com os dados resultantes, foi possível avaliar a porcentagem de similaridade estrutural e a conservação ou mutações no sítio do ATP.

Com o alinhamento realizado na etapa anterior, as informações dos sítios de ligação do ATP em cada proteína foram identificadas de acordo com os dados disponíveis na plataforma UniProt. Realizou-se então a marcação desses aminoácidos e verificou-se o alinhamento entre cada subtipo das proteínas.

3.4.2.2 Modelagem comparativa de proteínas (ou por homologia)

As sequências das proteínas selecionadas foram utilizadas para a modelagem comparativa, tendo por base proteínas com estruturas resolvidas que possuíssem similaridade estrutural. A plataforma Phyre² [116] foi utilizada para a modelagem (<http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/phyre2/html/page.cgi?id=index>). A estrutura tridimensional gerada foi baixada e submetida à sobreposição no *software* UCSF Chimera 1.16 [117] com as proteínas moldes identificadas pelo Phyre² na plataforma *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>) [118,119], sendo ERBB2 (PDB ID: 7ER2, identidade de sequência: 78%) e ERBB3 (PDB ID: 2R4B, identidade de sequência: 45%), selecionando-se assim a com o menor RMSD. Espera-se que proteínas com boa estrutura modelada apresentem RMSD de até 2 Å, comparadas ao modelo de referência [120].

Ademais, realizou-se a análise da qualidade dos modelos de proteínas geradas através da plataforma SAVES (<https://saves.mbi.ucla.edu/>), utilizando o PROCHECK

[121], segundo o gráfico de Ramachandran [122,123], que descreve as posições dos ângulos diedros Phi e Psi dos resíduos de cada proteína.

3.4.2.3 Ancoramento molecular

Os estudos de ancoramento molecular foram realizados para estudar a interação (afinidade) e modos de interação dos receptores com os ligantes utilizando o programa *Molegro Virtual Docker* 7.0.0 (MVD) [124]. As estruturas dos ligantes utilizados foram otimizadas pelo método M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM.

As proteínas modeladas na etapa anterior foram submetidas aos processos de ancoramento molecular. O método selecionado foi o *blind docking*, ou *docking* cego, onde não há restrição de local específico para *docking*, criando-se uma *grid box* que preencha toda a estrutura da proteína, permitindo ao programa selecionar o local de melhor ligação para o ligante. Tal método foi utilizado para verificar a predisposição do ligante de se encaixar no sítio de ligação do ATP. Para o *blind docking*, as estruturas das proteínas modeladas foram protonadas na plataforma PDB2PQR [125], utilizando os parâmetros de pH 7,4 e campo de força PARSE [126].

Potenciais sítios de ligação (cavidades) foram detectados usando o algoritmo de predição de cavidade baseado em *grid*. Os receptores e os ligantes foram preparados no MVD e o mapa com o ligante foi escolhido com um espaçamento de grade de 0,30 Å. O parâmetro selecionado para função de pontuação foi *MolDock score [GRID]* e algoritmo de busca *MolDock SE* a partir do raio da esfera de *docking* de 35 Å, apresentando as coordenadas $x = -57,44$, $y = -3,24$ e $z = -22,53$ Å para a ERBB2 e $x = 32,12$, $y = 7,39$ e $z = -14,87$ Å para a ERBB3, com o intuito de demarcar a esfera de busca envolvendo toda a proteína.

O número de execuções foi definido em 50, as interações máximas em 1500, o tamanho máximo da população em 50, máximos de passos em 300, fator de vizinhança em 1.00 e o número máximo de conformações (poses) em 10. Após o uso dos parâmetros do programa (*Docking wizard*) o ancoramento foi realizado. A análise das interações tridimensionais e bidimensionais entre proteína e ligante foi realizada com os *softwares* UCSF ChimeraX 1.4rc202205290614 [127,128] e BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* v21.1.0.20298 [129].

Além do *docking* com os complexos de Bi(III) ditiocarbamatos, foi realizado o mesmo procedimento com inibidores que possuem experimentos *in vivo* e *in vitro*

comprovando a inibição das quinases dos receptores. Os inibidores selecionados com base na literatura para os receptores ERBB2 e ERBB3 foram os compostos PD158780, com IC_{50} de 49 nM e 52 nM para cada isoforma do receptor [130] e AZD8931 (Sapitinib) com IC_{50} de 3 nM e 4 nM, respectivamente [131–134]. As estruturas dos inibidores PD158780 (PubChem ID: 4707) e AZD8931 (PubChem ID: 11488320) foram obtidas na plataforma PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) [135].

Capítulo 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este trabalho investigou a qualidade de alguns funcionais DFT predizer os parâmetros estruturais de complexos Bi(III) com ligantes ditiocarbamatos. Foram utilizados diferentes métodos DFT para calcular os comprimentos, os ângulos e os deslocamentos químicos ^{13}C e ^1H dos complexos para encontrar o mais confiável. As suas reatividades e propriedades eletrônicas foram avaliadas utilizando índices de reatividade global calculados a partir das energias dos orbitais moleculares de fronteira. Além disso, foi realizado o estudo das superfícies de potenciais eletrostáticos moleculares para determinar quais regiões dos complexos são nucleofílicas e eletrofílicas mais reativas quando expostas a potenciais biológicos reativos. Por fim, simulações de ancoramento molecular foram realizadas para prever o modo de interação desses ligantes dentro dos sítios ativos das proteínas ERBB2 e ERBB3.

4.1 Avaliação dos funcionais DFT na predição geométrica

Um dos objetivos deste trabalho foi identificar os métodos DFT que melhor reproduzem a geometria experimental de compostos de Bi(III) com ligantes ditiocarbamatos. Foram avaliados o desempenho de dez funcionais comumente usados juntamente com dois conjuntos de bases em fase gasosa e solução. Ao combinar esses fatores, otimizamos a geometria de cada complexo usando 40 métodos diferentes (ver Tabela A.1 no apêndice A).

A Figura 4.1, mostra os valores médios de RMSD_{sup} , $\text{RMSD}_{\text{poly}}$ e $\text{MAD}_{\text{Bi-L}}$ para todos os complexos Bi(III). Como pode ser observado, não há uma variação considerável entre os métodos computacionais testados, exceto para o funcional OLYP. O estudo sugere que o uso do conjunto de base def2-TZVP combinado com CPCM reproduz com boa exatidão a geometria dos complexos para a maioria dos funcionais avaliados.

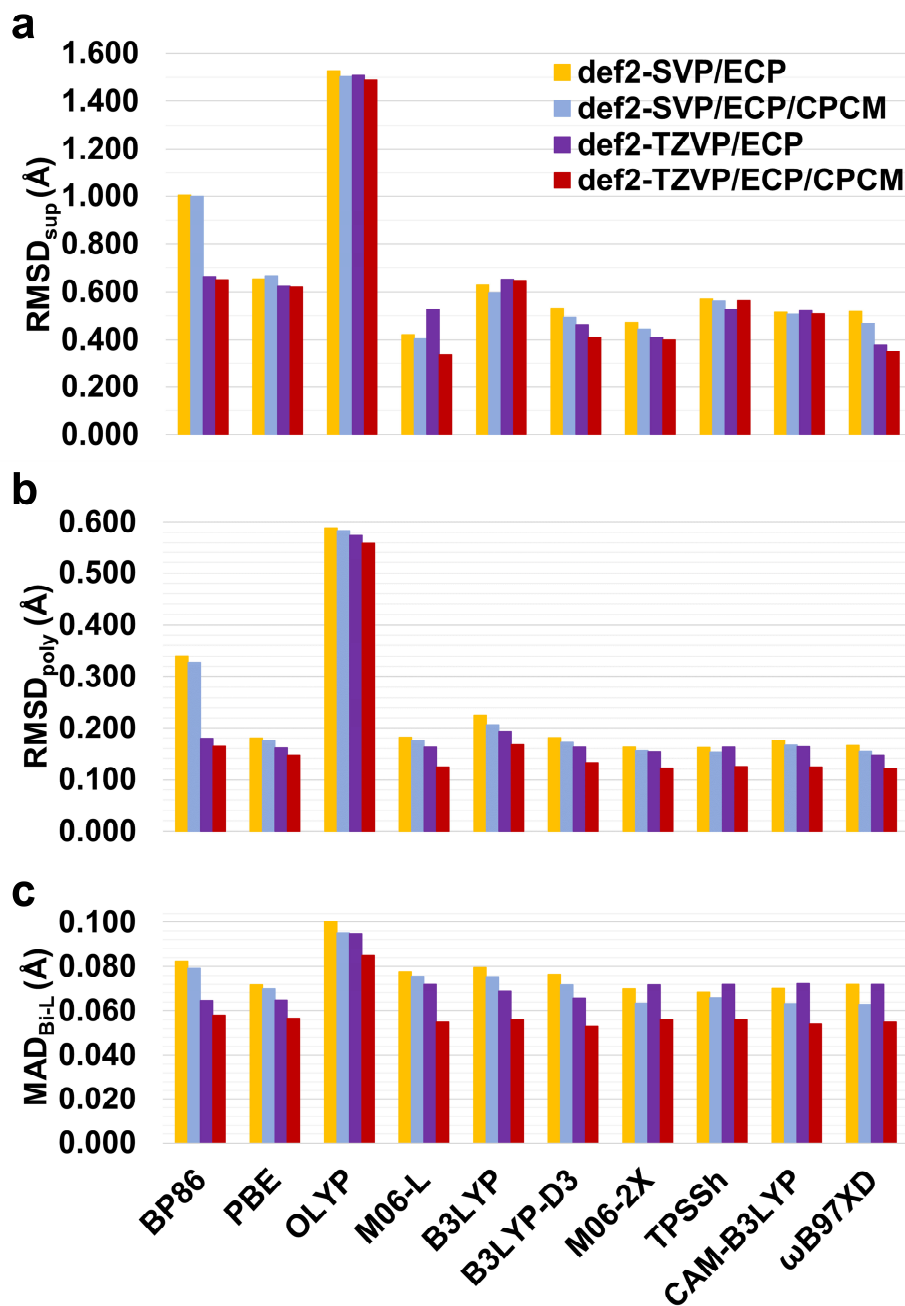


Figura 4.1. Valores médios de: (a) desvio quadrático médio de todos os átomos (RMSD_{sup}); (b) desvio quadrático médio dos átomos do poliedro de coordenação (RMSD_{poly}); (c) desvio médio absoluto das ligações entre Bi-ligante (MAD_{Bi-L}).

Bursch *et al.* [88] argumenta que um conjunto de bases triplo zeta (def2-TZVP) para otimizações de estrutura em estudos termoquímicos são suficientes, e aumentar o nível é geralmente um gasto exagerado de recursos computacionais. Afirmam ainda que, mesmo os conjuntos de bases duplo zeta (def2-SVP) bem balanceados, combinados com correções de dispersão para atenuar o impacto estrutural, podem fornecer resultados úteis.

A ampliação do conjunto de base de def2-SVP para def2-TZVP promove uma melhoria no cálculo, porém percebe-se que o principal fator para uma maior exatidão na predição da geometria é a escolha do funcional da densidade.

A análise da Figura 4.1a indica que os métodos com melhor exatidão das geometrias do estado fundamental nos complexos apresentam valores de RMSD_{sup} inferiores a 0,400 Å. Além disso, podemos observar na Figura 4.1b que a maioria dos métodos conseguem descrever bem o poliedro de coordenação com $\text{RMSD}_{\text{poly}}$ abaixo de 0,180 Å, e na Figura 4.1c que os comprimentos de ligação entre os átomos do ligante e de bismuto possuem valores médios de $\text{MAD}_{\text{Bi-L}}$ menores que 0,060 Å, nos métodos mais exatos.

Na Tabela A.2, disponível no apêndice A, verificamos que a maior parte dos métodos apresenta valor de RMSD_{sup} na faixa entre 0,4-0,7 Å. Os funcionais M06-L e ωB97XD foram mais exatos nesse parâmetro com valores de RMSD_{sup} em torno de 0,3 Å, ambos no conjunto de base def2-TZVP/ECP/CPCM. Como evidência negativa para esse critério estatístico tivemos os funcionais GGA BP86 e OLYP. O BP86 teve valor médio dos RMSD_{sup} de 1,0 Å na base def2-SVP e o OLYP teve valor médio de 1,5 Å nos quatro métodos analisados.

A observação dos resultados do $\text{RMSD}_{\text{poly}}$ evidencia a capacidade da base def2-TZVP/ECP/CPCM predizer com maior exatidão a geometria dos complexos de Bi, pois sete funcionais utilizando esse método tiveram valores médios na faixa de 0,1 Å (ver Tabela A.3 no apêndice). Corroborando com o parâmetro estatístico anterior, o funcional OLYP também teve desempenho ruim nessa métrica, com valor médio do $\text{RMSD}_{\text{poly}}$ de 0,6 Å, visto que os métodos intermediários tiveram valores médios entre 0,2-0,3 Å. A performance positiva nesse critério foi do híbrido separado por faixa ωB97XD que apresentou valores médios abaixo de 0,2 Å nos quatro métodos calculados.

O $\text{MAD}_{\text{Bi-L}}$ foi o parâmetro estatístico que obteve valores mais próximos entre os métodos utilizados, como podemos observar na Figura 4.1c e na Tabela A.4 (apêndice). A média dos melhores resultados ficou entre 0,05-0,07 Å com uma diferença de mais ou menos 0,01 Å entre os funcionais. O uso da base TZVP com CPCM apresentou melhor resultado em todos os funcionais. O funcional que apresentou maior precisão nessa métrica foi o híbrido GGA incluindo a correção empírica de dispersão de Grimme, B3LYP-D3, com $\text{MAD}_{\text{Bi-L}}$ de 0,053 Å. Observa-se que os métodos com funcional OLYP apresentaram valores médios de MAD muito

elevados em comparação com os demais, reforçando a incapacidade do método em prever a geometria dos complexos como já havia sido apontado nos resultados de RMSD_{sup} e $\text{RMSD}_{\text{poly}}$.

Os 40 métodos analisados foram ranqueados com base nos valores médios e desvio padrão de RMSD_{sup} ($\text{RMSD} = 0,336\text{--}1,527 \text{ \AA}$) e são listados na Tabela A.1 (apêndice). É possível observar na Tabela 4.1, que traz os dez métodos com o melhor desempenho a partir da relação (média + desvio padrão), que os funcionais M06-L e ωB97XD apresentaram resultados melhores no RMSD_{sup} , com uma diferença média de $0,001 \text{ \AA}$. Realizando a mesma análise no $\text{RMSD}_{\text{poly}}$, observa-se que o funcional CAM-B3LYP teve o melhor desempenho, seguido de perto pelos funcionais ωB97XD e B3LYP-D3. Já para o desvio médio absoluto das distâncias de ligação entre o bismuto e os sítios de coordenação do ligante, o melhor resultado foi identificado no funcional B3LYP-D3 seguido do B3LYP e M06-L com uma diferença média de $0,003$ e $0,005 \text{ \AA}$, respectivamente. Em ambos, os resultados indicam melhor concordância usando base def2-TZVP com CPCM.

Tabela 4.1. Comparação dos 10 principais métodos classificados pelo RMSD_{sup} .

Rank*	Métodos	$\text{RMSD}_{\text{sup}} (\text{\AA})$	$\text{RMSD}_{\text{poly}} (\text{\AA})$	$\text{MAD}_{\text{Bi-L}} (\text{\AA})$
1º	M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM	$0,336 \pm 0,110$	$0,124 \pm 0,062$	$0,055 \pm 0,008$
2º	ωB97XD /def2-TZVP/ECP/CPCM	$0,351 \pm 0,096$	$0,121 \pm 0,060$	$0,055 \pm 0,017$
3º	ωB97XD /def2-TZVP/ECP	$0,379 \pm 0,152$	$0,146 \pm 0,111$	$0,072 \pm 0,036$
4º	B3LYP-D3/def2-TZVP/ECP/CPCM	$0,410 \pm 0,140$	$0,132 \pm 0,049$	$0,053 \pm 0,004$
5º	M06-L/def2-SVP/ECP/CPCM	$0,404 \pm 0,152$	$0,175 \pm 0,111$	$0,076 \pm 0,014$
6º	M06-2X/def2-TZVP/ECP/CPCM	$0,400 \pm 0,160$	$0,122 \pm 0,071$	$0,056 \pm 0,012$
7º	M06-L/def2-SVP/ECP	$0,422 \pm 0,159$	$0,182 \pm 0,113$	$0,078 \pm 0,027$
8º	M06-2X/def2-TZVP/ECP	$0,410 \pm 0,203$	$0,154 \pm 0,128$	$0,072 \pm 0,033$
9º	B3LYP-D3/def2-TZVP/ECP	$0,461 \pm 0,184$	$0,163 \pm 0,105$	$0,066 \pm 0,029$
10º	M06-2X/def2-SVP/ECP/CPCM	$0,443 \pm 0,214$	$0,157 \pm 0,121$	$0,063 \pm 0,021$

* O ranking foi realizado levando em consideração a relação média + desvio padrão do RMSD_{sup} .

A Figura 4.2 apresenta a superposição entre as geometrias dos complexos calculados com os dois melhores métodos e as estruturas de raios-X correspondentes (dados completos na Tabela A.1). Em a1 o RMSD_{sup} foi de $0,449 \text{ \AA}$, enquanto no b1 o valor foi de $0,466 \text{ \AA}$. Em vista disso, por uma diferença de $0,017 \text{ \AA}$, o funcional M06-L mostrou um desempenho melhor. Essa mesma diferença foi observada no complexo 3 (a3 = $0,306 \text{ \AA}$ e b3 = $0,289 \text{ \AA}$), mas com exatidão maior no ωB97XD . A maior

diferença na predição geométrica entre os dois métodos foi observada no complexo 2. O a2 teve RMSD_{sup} de 0,170 Å e o b2 0,230 Å. Desse modo o M06-L foi 0,06 Å mais exato. No complexo 4 o desempenho dos funcionais foi muito próximo, praticamente o mesmo ($a_4 = 0,418$ Å e $b_4 = 0,420$ Å), diferenciando-se na posição do anel aromático.

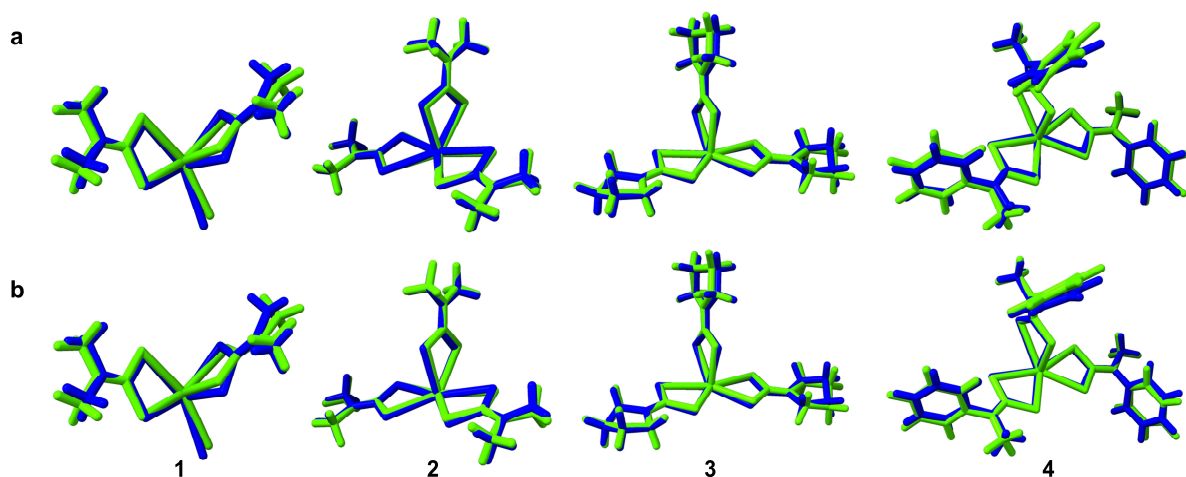


Figura 4.2. Comparação entre a estrutura cristalográfica (azul) e as calculadas (verde) dos complexos de Bi(III) com ligantes ditiocarbamatos empregando o método (a) M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM e (b) ω B97XD/def2-TZVP/ECP/CPCM.

Na Figura 4.2 é possível observar que ambos os métodos não conseguem prever com exatidão um dos ligantes ditiocarbamatos no complexo 1, bem como seus grupos metila e o átomo de cloro, elevando assim o valor do RMSD. No complexo 2 percebe-se que há uma boa predição da geometria e que a principal diferença em relação à estrutura cristalográfica está nas metilas. Os dois métodos também conseguiram descrever bem a esfera de coordenação do complexo 3, sendo perceptível que as diferenças se encontram nos anéis da pirrolidina. Os grupos fenílicos e metílicos são os principais responsáveis pelas distinções no complexo 4. O poliedro de coordenação foi bem representado pelos dois métodos, mas o posicionamento dos grupos substituintes no ditiocarbamato tiveram contrastes em comparação com a molécula experimental.

Tabela 4.2. Comparação entre os comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) dos poliedros de coordenação das estruturas experimentais e dos quatro complexos estudados com os funcionais M06-L, ω B97XD e B3LYP-D3.

Complexos	Comprimentos de ligação (Å)				Ângulos de ligação (°)									
	Raios-X	M06-L	ωB97XD	B3LYP-D3	Raios-X	M06-L	ωB97XD	B3LYP-D3						
1	Bi-Cl	2,816	2,711	2,695	2,712	Cl-Bi-S1	80,33	88,51	88,57	88,79				
						Cl-Bi-S2	147,38	153,95	154,55	154,39				
						Cl-Bi-S3	79,99	88,21	89,05	89,22				
						Cl-Bi-S4	124,94	108,82	109,28	111,06				
						S1-Bi-S2	67,07	65,50	65,98	65,60				
						S1-Bi-S3	82,80	84,63	86,52	86,94				
						S1-Bi-S4	129,83	144,10	145,57	144,60				
						S2-Bi-S3	96,39	87,59	89,14	89,48				
						S2-Bi-S4	79,97	92,67	92,92	91,47				
						S3-Bi-S4	63,87	65,41	65,33	65,23				
						S1-Bi-S2	65,99	64,62	64,40	64,44				
						S1-Bi-S3	89,49	87,51	89,21	89,07				
						S1-Bi-S4	87,22	86,70	90,07	89,60				
						S1-Bi-S5	92,48	87,42	88,96	89,07				
2	Bi-S1	2,611	2,607	2,576	2,604	S1-Bi-S6	86,79	86,65	89,50	89,60				
						S2-Bi-S3	136,02	133,48	134,11	133,95				
						S2-Bi-S4	78,40	78,24	79,32	79,30				
						S2-Bi-S5	135,70	133,37	134,38	133,94				
						S2-Bi-S6	78,22	78,19	79,60	79,30				
						S3-Bi-S4	63,82	62,89	63,02	62,68				
						S3-Bi-S5	77,78	76,92	77,20	77,99				
						S3-Bi-S6	138,97	139,55	140,15	140,66				
						S4-Bi-S5	141,60	139,58	140,22	140,66				
						S4-Bi-S6	156,30	156,13	156,82	156,62				
						S5-Bi-S6	61,61	62,86	62,95	62,68				
						Bi-S2	2,838	2,962	2,982	2,984				
						Bi-S3	2,807	2,809	2,757	2,813				
						Bi-S4	2,803	2,919	2,930	2,936				
Bi-S5	2,829	2,810	2,759	2,813										
Bi-S6	2,927	2,921	2,934	2,936										

3	Bi-S1 Bi-S2 Bi-S3 Bi-S4 Bi-S5 Bi-S6	2,586 2,866 2,779 2,832 2,814 2,960	2,607 2,976 2,809 2,931 2,803 2,929	2,574 3,005 2,752 2,946 2,749 2,942	2,603 2,991 2,813 2,942 2,812 2,941	S1-Bi-S2	65,91	64,59	64,28	64,49
						S1-Bi-S3	85,92	87,39	88,72	89,29
						S1-Bi-S4	86,20	87,97	89,72	90,03
						S1-Bi-S5	91,13	87,22	89,24	88,73
						S1-Bi-S6	92,78	88,12	89,64	89,89
						S2-Bi-S3	137,49	133,12	133,92	134,00
						S2-Bi-S4	81,94	78,49	79,35	79,28
						S2-Bi-S5	134,56	133,44	134,38	133,77
						S2-Bi-S6	79,67	78,99	79,40	79,34
						S3-Bi-S4	64,27	62,91	63,05	62,77
						S3-Bi-S5	73,37	76,97	77,12	78,11
						S3-Bi-S6	135,38	139,88	140,23	140,91
						S4-Bi-S5	137,64	139,76	140,17	140,88
						S4-Bi-S6	160,26	156,59	156,68	156,31
						S5-Bi-S6	62,05	62,70	63,13	62,79
4	Bi-S1 Bi-S2 Bi-S3 Bi-S4 Bi-S5 Bi-S6	2,713 2,922 2,572 3,039 2,708 2,972	2,822 2,924 2,606 2,973 2,797 2,917	2,757 2,938 2,574 3,010 2,744 2,937	2,812 2,933 2,601 3,005 2,804 2,948	S1-Bi-S2	63,38	62,59	62,90	62,75
						S1-Bi-S3	88,13	87,23	87,42	88,64
						S1-Bi-S4	133,76	132,66	133,28	133,52
						S1-Bi-S5	74,87	77,33	77,20	78,01
						S1-Bi-S6	137,73	140,09	140,16	140,66
						S2-Bi-S3	84,52	82,74	86,96	88,40
						S2-Bi-S4	77,52	76,17	78,50	78,60
						S2-Bi-S5	137,21	138,83	140,07	140,71
						S2-Bi-S6	158,53	154,47	156,47	156,29
						S3-Bi-S4	63,41	64,45	64,13	64,29
						S3-Bi-S5	85,24	86,54	89,95	88,77
						S3-Bi-S6	91,47	86,64	89,45	88,66
						S4-Bi-S5	132,30	132,92	134,44	133,74
						S4-Bi-S6	81,82	78,30	79,02	78,93
						S5-Bi-S6	62,99	62,96	63,08	62,70

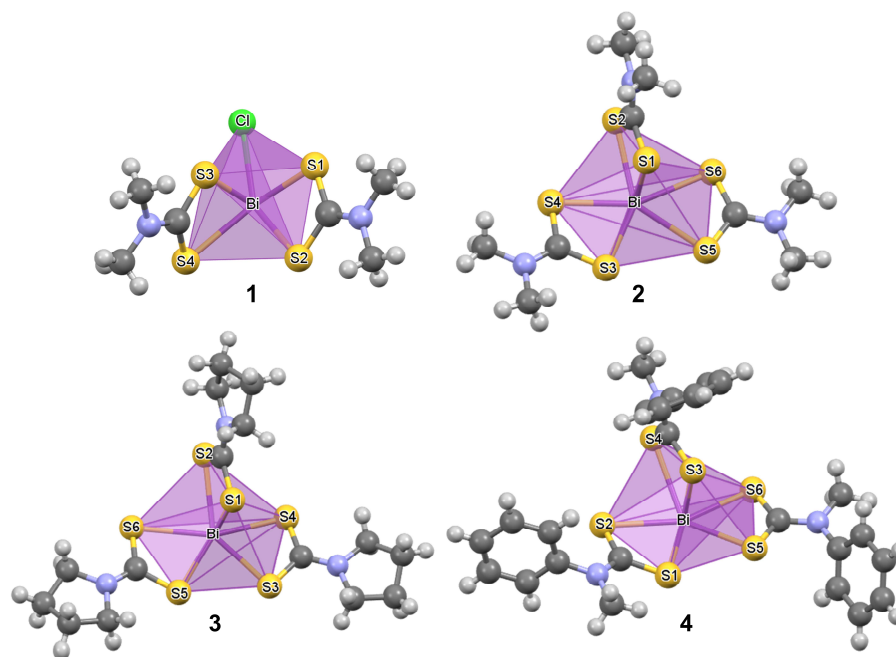


Figura 4.3. Estrutura dos complexos de Bi(III) ditiocarbamatos, mostrando a numeração dos átomos no poliedro de coordenação.

Na Tabela 4.2, estão relacionadas as distâncias e os ângulos de ligação na esfera de coordenação da estrutura de raio-X e dos quatro complexos, otimizados com o conjunto def2-TZVP/ECP/CPCM com os três funcionais apontados com melhor desempenho no RMSD_{sup} : M06-L, ωB97XD e B3LYP-D3. A identificação dos átomos do poliedro de coordenação é mostrada na Figura 4.3. O centro metálico do complexo 1 é pentacoordenado por quatro átomos de enxofre e um átomo de cloro. O complexo apresenta geometria piramidal quadrada distorcida em cada unidade monomérica. Os ângulos equatoriais na estrutura cristalográfica $\text{Cl-Bi-S1} = 80,33^\circ$, $\text{S1-Bi-S2} = 67,07^\circ$, $\text{S2-Bi-S4} = 79,97^\circ$, $\text{S4-Bi-Cl} = 124,94^\circ$ e os ângulos basais situados entre $\text{S3-Bi-S4} = 63,87^\circ$ e $\text{S3-Bi-S1} = 96,39^\circ$, indicando o alto desvio de sua geometria ideal. Esses desvios se devem às repulsões entre os pares de elétrons livres localizado no bismuto e nas ligações covalentes Bi-S ou Bi-Cl de acordo com a teoria de repulsão eletrônica entre os pares de elétrons na camada de valência (VSEPR) [17].

O complexo apresenta na estrutura de raio-X duas ligações bismuto-enxofre mais fortes, com comprimentos de ligação Bi-S mais curtos ($\text{Bi-S1} = 2,683 \text{ \AA}$ e $\text{Bi-S3} = 2,648 \text{ \AA}$) e duas ligações mais fracas com distâncias Bi-S mais longas ($\text{Bi-S2} = 2,701 \text{ \AA}$ e $\text{Bi-S4} = 2,937 \text{ \AA}$). Nos casos em que os átomos de enxofre se coordenam com o metal de maneira desigual, resultam em uma estrutura assimétrica denominada anisobidentado [15].

Este modo de coordenação com comprimentos de ligação carbono-enxofre diferentes tem sido relatado para muitos complexos de ditiocarbamato de grupo principal e de transição [6]. A distância de ligação Bi–Cl é de 2,816 Å, sendo maior que o comprimento típico (2,49 Å) e mais curta que a soma dos raios de van der Waals de bismuto e cloreto (4,2 Å) [136,137].

Os centros metálicos dos complexos representados em 2, 3 e 4 (ver Figura 4.3) são hexacoordenados por três ligantes ditiocarbamatos, formando interações Bi–S assimétricas (ver Tabela 4.2), denominados anisiobidentados. Exceto as interações Bi–S3 = 2,807 Å e Bi–S4 = 2,803 no complexo 2, que apresentam caráter simétrico. O grau de assimetria nas ligações Bi–S formadas pelos três ligantes é variado com a maior assimetria sendo encontrada nos complexos 2 e 3 no ligante S1, S2 e no complexo 4 no ligante S3, S4. Assim sendo, estes ligantes ditiocarbamatos são ortogonais aos outros dois. O poliedro de coordenação resultante se aproxima de uma pirâmide pentagonal distorcida, devido ao seu par de elétrons solitários estereoquimicamente ativos. Na posição axial encontramos a ligação Bi–S mais forte ((2) Bi–S1 = 2,611 Å, (3) Bi–S1 = 2,586 Å e (4) Bi–S3 = 2,572 Å) e na posição equatorial a ligação Bi–S mais fraca ((2) Bi–S6 = 2,927 Å, (3) Bi–S6 = 2,960 Å e (4) Bi–S4 = 3,039 Å) [16,82].

A análise comparativa dos comprimentos de ligação entre os dados cristalográficos e os otimizados listados na Tabela 4.2 aponta que no complexo 1 o desempenho das distâncias de ligações ficou bem distribuído entre os funcionais. A ligação Bi–Cl foi descrita melhor pelos funcionais M06-L e B3LYP-D3, com uma diferença em relação ao dado experimental de 0,105 Å e 0,104 Å, respectivamente. Na ligação Bi–S1 e Bi–S2 se sobressaiu o ω B97XD com diferença de 0,002 Å e 0,084 Å em relação ao cristalográfico. O M06-L foi melhor na ligação Bi–S3 (0,035 Å de diferença) e o B3LYP-D3 na interação Bi–S4 (diferença de 0,018 Å).

No complexo 2, o funcional M06-L dominou na descrição das ligações químicas. Foi inferior somente na interação Bi–S5 por uma diferença mínima para o B3LYP-D3 (diferença em relação à estrutura de raio-X M06-L = 0,019 Å e B3LYP-D3 = 0,016 Å). O funcional ω B97XD descreveu melhor as interações Bi–S1, Bi–S3 e Bi–S6 no complexo 3, enquanto o M06-L as interações Bi–S2 e Bi–S4 e o B3LYP-D3 com a ligação Bi–S5. Embora tenhamos feito esse realce, a diferença de desempenho dos três funcionais para o composto 3 é mínima. Para o complexo 4 observa-se que o funcional ω B97XD mostrou um desempenho melhor, ficando atrás apenas do M06-L

na ligação Bi–S2 (diferença de 0,002 Å no M06-L e 0,016 Å no ω B97XD) e do B3LYP-D3 na Bi–S6 (diferença de 0,024 Å no B3LYP-D3 e 0,035 Å no ω B97XD).

Embora as distâncias Bi–S relacionadas na Tabela 4.2 sejam maiores do que o comprimento típico da ligação covalente, elas são significativamente menores do que a soma dos raios de van der Waals (4,2 Å) [136,137]. Ao todo, foram selecionadas 23 distâncias de ligações envolvendo o poliedro de coordenação em torno do bismuto. Dessas, o funcional M06-L teve um bom desempenho em nove, o ω B97XD também em nove e o B3LYP-D3 em cinco, corroborando com o que já foi mostrado em relação à proximidade no desempenho dos dois métodos com melhor predição da geometria.

Os ditiocarbamatos são ligantes de ângulo de mordida (S-M-S) pequeno, variando entre 64° e 80° nos complexos e, dependendo do tamanho do íon metálico nos complexos quelantes, essa faixa pode ser ligeiramente mais ampla [14,15]. Na análise dos ângulos de ligação envolvendo o poliedro de coordenação dos quatro compostos estudados e relacionados na Tabela 4.2, observa-se que os ângulos de mordida estão dentro da faixa prevista. Comparando os valores dos ângulos resultantes da otimização dos três funcionais destacados com os experimentais, fica evidente que o M06-L se sobressaiu. Nos complexos 1, 2 e 3, o método com funcional M06-L descreveu a maior parte dos ângulos com resultados mais próximos do valor cristalográfico. Somente no complexo 4 o funcional ω B97XD teve um desempenho ligeiramente superior. Assim sendo, esse resultado corrobora o ranqueamento apresentado na Tabela 4.1.

Como já mencionado e observado na Tabela 4.1, os métodos utilizando o funcional meta-GGA M06-L e o híbrido separado por faixa ω B97XD com conjunto de base triplo zeta e tratado com CPCM, apresentaram bom desempenho nas otimizações dos complexos. Bursch *et al.* [88] recomenda verificar se há combinações confiáveis de custo-benefício e considerar meta-GGAs, pois os funcionais híbridos são mais precisos, mas também muito mais caros. Ademais, o funcional M06-L é parametrizado para oferecer bom desempenho no estudo de termoquímica, cinética e interações não covalentes de grupos principais e de metais de transição e é particularmente eficaz na previsão de geometrias e frequências vibracionais [95].

4.2 Estudos de RMN ^{13}C e ^1H

Os sinais químicos de RMN ^{13}C e ^1H dos complexos foram calculados com nove funcionais DFT nos conjuntos de bases def2-SVP e def2-TZVP em DMSO usando o método GIAO [107–109], e comparados com os valores experimentais. Os valores médios MAD e o coeficiente de correlação linear (R^2) para os dados de RMN dos compostos são apresentados na Tabela 4.3.

Tabela 4.3. Valores de MAD (ppm) e R^2 do desvio de RMN ^{13}C e ^1H para os complexos calculados com os nove funcionais nos dois conjuntos de bases.

	Funcionais DFT								
	BP86	PBE	OLYP	M06-L	B3LYP	M06-2X	TPSSH	CAM-B3LYP	ω B97XD
def2-SVP/ECP/CPCM									
MAD ^{13}C	5,5	5,6	6,5	6,2	4,7	19,2	3,2	8,5	7,1
R^2	0,9930	0,9926	0,9930	0,9930	0,9926	0,9917	0,9929	0,9913	0,9916
MAD ^1H	0,23	0,23	0,23	0,25	0,26	0,30	0,24	0,27	0,29
R^2	0,9674	0,9690	0,9696	0,9665	0,9659	0,9654	0,9661	0,9656	0,9633
def2-TZVP/ECP/CPCM									
MAD ^{13}C	6,0	5,7	4,9	5,0	11,9	25,5	6,7	15,9	13,6
R^2	0,9932	0,9929	0,9936	0,9934	0,9936	0,9919	0,9937	0,9925	0,9927
MAD ^1H	0,28	0,28	0,26	0,19	0,25	0,35	0,25	0,25	0,21
R^2	0,9678	0,9687	0,9706	0,9618	0,9665	0,9667	0,9683	0,9672	0,9663

Os deslocamentos químicos ^1H calculados com ambos os conjuntos de base, apresentaram desvios baixos em relação aos valores experimentais, como pode ser observado na Tabela B1 (SVP: variando de 0,03 ppm a 0,67 ppm) e Tabela B2 (TZVP: variando de 0,00 ppm a 1,05 ppm) disponíveis em apêndice B. A análise do MAD ^1H na Tabela 4.3, aponta que os funcionais tiveram resultados muito próximos, com valores variando de 0,19 ppm a 0,35 ppm, sendo funcional M06-L o de maior proximidade do valor experimental (MAD ^1H = 0,19 ppm na base TZVP). Por outro lado, o funcional M06-2X apresentou maior discrepância em relação aos dados experimentais de deslocamento químico de ^1H com MAD de 0,35 ppm na base triplo zeta.

Para o cálculo de RMN ^{13}C , o funcional TPSSH apresentou melhor resultado, com MAD de 3,2 ppm na base def2-TZVP. No segundo grupo de desempenho ficaram os funcionais B3LYP na base SVP, OLYP na base TZVP e M06-L na base TZVP. O desvio médio absoluto (MAD) para este grupo variou de 4,7 ppm a 5,0 ppm. O

funcional M06-2X exibiu os maiores desvios em ambos os conjuntos de base (MAD_{SVP} : 19,32 ppm e MAD_{TZVP} : 25,5 ppm) e em praticamente todos os núcleos, conforme apresentado nas Tabelas B3 e B4 disponíveis nos apêndices. Isto indica que não é a escolha mais adequada para cálculos de RMN de ^{13}C de complexos de Bi(III) com ligantes ditiocarbamato.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 4.3, o conjunto de base def2-SVP apresentou melhor precisão no cálculo dos sinais ^{13}C e uma ligeira vantagem para ^1H , já que os dois conjuntos de bases produzem resultados próximos.

Dentre os sinais de carbono, o sinal CS_2 é importante na determinação do poliedro de coordenação dos complexos de Bi(III) ditiocarbamato. Olhando especificamente para esse sinal na Tabela B3 é possível observar que o funcional TPSSh no conjunto de base SVP, apresenta os valores de deslocamento mais próximos do experimental, com os menores valores de desvio (média de desvio para os quatro complexos de 2,6 ppm). Realizando a mesma observação na tabela B4, percebe-se que o funcional M06-L mostrou melhor resultado para esse sinal no conjunto de base TZVP, com média para os quatro complexos de 1,3 ppm.

A análise de regressão linear dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C para complexos revelou uma forte correlação, conforme representado nas Figuras C1-C4 em apêndice C. Os valores de R^2 variaram de 0,9618 a 0,9937, mostrando uma relação consistente e confiável. Para o conjunto de bases def2-SVP, foram obtidos valores de R^2 entre 0,9633-0,9696 para ^1H e 0,9913-0,9930 para ^{13}C . No conjunto de bases def2-TZVP, foram obtidos valores de R^2 na faixa de 0,9618-0,9706 para ^1H e 0,9919-0,9937 para ^{13}C . O melhor conjunto de resultados para RMN ^1H foi obtido com o funcional OLYP ($R^2 = 0,9706$) e para RMN ^{13}C com o funcional TPSSh ($R^2 = 0,9937$), ambos no conjunto de base triplo zeta (ver Figura 4.4).

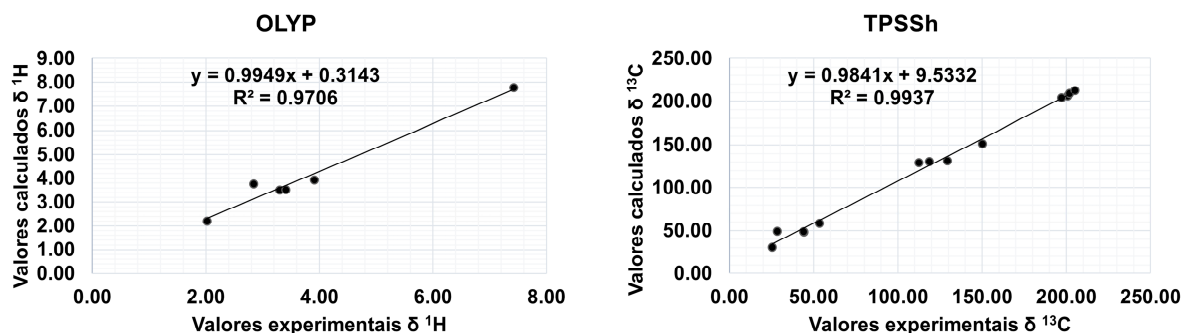


Figura 4.4. Gráficos de regressões lineares entre os deslocamentos químicos ^1H e ^{13}C experimentais e calculados a nível OLYP (^1H) e B3LYP-D3 (^{13}C) dos complexos em DMSO no conjunto de base def2-TZVP.

4.3 Avaliação das propriedades eletrônicas

As propriedades eletrônicas dos complexos de ditiocarbamato de bismuto (III) foram calculadas no nível teórico M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM para obter informações sobre reatividade, estabilidade e os sítios eletrofílicos e nucleofílicos nas moléculas. Os descritores DFT de reatividade química calculados estão listados na Tabela 4.4.

Tabela 4.4. Descritores DFT calculados no nível M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM.

Complexos	Descritores de Reatividade (eV)							
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	ΔE	I	A	η	μ	ω
1	-5,956	-2,302	3,653	5,956	2,302	1,827	-4,129	4,667
2	-5,491	-2,196	3,295	5,491	2,196	1,647	-3,843	4,483
3	-5,487	-2,157	3,330	5,487	2,157	1,665	-3,822	4,387
4	-5,457	-2,284	3,173	5,457	2,284	1,586	-3,870	4,721

eV: Elétron-volts; E_{HOMO} : energia do HOMO; E_{LUMO} : energia do LUMO; ΔE : gap de energia HOMO-LUMO; I: potencial de ionização; A: afinidade eletrônica; η : dureza; μ : potencial químico eletrônico; ω : eletrofilicidade.

A estabilidade química da molécula pode ser analisada pelo estudo da dureza e maciez químicas. As moléculas com um *gap* de energia alto e baixo são chamadas, respectivamente, de moléculas duras e moles. As moléculas duras são menos polarizáveis do que as moles e necessitam de mais energia para a excitação. A estrutura molecular mais estável apresenta maior valor de ΔE . Por outro lado, o sistema eletrônico com maior ΔE deve ser menos reativo quimicamente. Essa relação se fundamenta na teoria ácido-base duro e moles de Pearson [138].

A estabilidade de uma molécula aumenta com a dureza e, com o aumento da estabilidade, a reatividade diminui. A maciez é a recíproca da dureza, quanto maior a maciez, menor a estabilidade de uma molécula. Os menores valores de η , claramente apontam para um caráter mais reativo. Portanto, o complexo 1 ($\eta = 1,827$ eV) é a espécie mais dura e mais estável. Isso significa que esse complexo resiste à troca de densidade eletrônica com o ambiente e pode ser bom nucleófilo. Por outro lado, o complexo 4 ($\eta = 1,586$ eV) é a espécie mais mole e menos estável. Assim, poderia ser bom eletrófilo.

O potencial químico μ mede a tendência de uma molécula perder elétron. Quando μ fica mais negativo, se torna mais difícil perder um elétron. Conforme

mostrado na Tabela 4.4, o complexo 3 apresenta o maior valor de μ ($-3,822$ eV) sendo, portanto, o mais reativo e o complexo 1 o menos reativo ($\mu = -4,129$ eV).

O índice de eletrofilicidade fornece as informações de reatividade, e mostra se uma molécula é capaz de receber elétron. Um bom nucleófilo é caracterizado por um valor mais baixo de ω . Os resultados apontam que o complexo 3 apresenta um valor mais baixo de ω ($4,387$ eV), de modo que o composto é um bom nucleófilo. Enquanto o composto 4 mostrou eletrofilicidade mais alta ($4,721$ eV), podendo ser um bom eletrófilo.

Uma das propriedades mais importantes usadas na química quântica é o orbital molecular mais alto ocupado (HOMO) e o orbital molecular mais baixo desocupado (LUMO). A energia HOMO está associada à capacidade doadora de elétron, enquanto a LUMO à capacidade receptora [139]. A energia do HOMO está diretamente relacionada ao potencial de ionização (I) e a energia LUMO à afinidade eletrônica (A) [140]. As moléculas que apresentam maior valor de energia HOMO tendem a mostrar melhores condições para fornecer elétrons [141]. Sendo assim, o potencial de ionização calculado para os complexos segue a ordem do $1 < 2 < 3 < 4$. Quanto mais baixa for a energia do LUMO maior será a capacidade de aceitar elétrons [142]. Desta forma, a ordem de afinidade eletrônica calculada para os complexos é $3 < 2 < 4 < 1$.

As Figuras 4.5 e 4.6 mostram os orbitais de fronteira para os complexos estudados. Na molécula 1, os orbitais HOMO e LUMO estão situados sobre os átomos de carbonos ligados aos átomos de enxofres, nos enxofres e no bismuto. O cloreto tem maior contribuição com o HOMO. Para os complexos 2, 3 e 4 observa-se que a maior parte dos orbitais HOMO estão localizados nos átomos de enxofre dos ditiocarbamatos equatoriais, enquanto os orbitais LUMO estão posicionados no bismuto e nos átomos de enxofre dos ditiocarbamatos axiais.

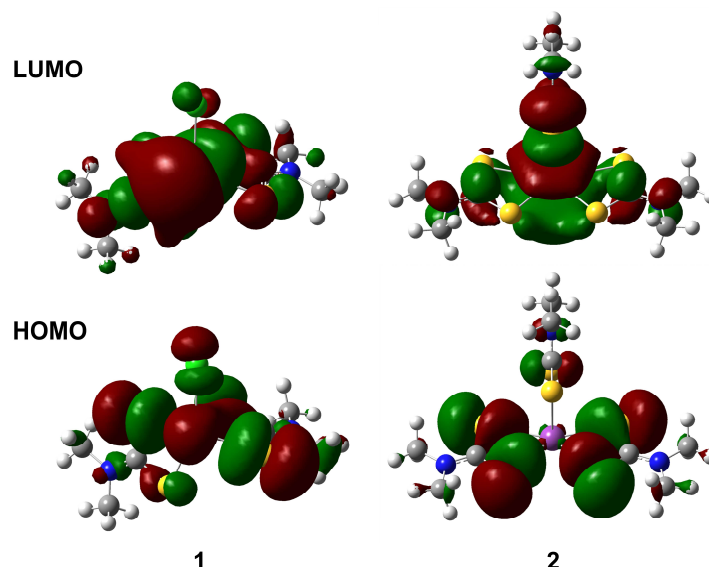


Figura 4.5. Orbitais de fronteira HOMO e LUMO para os complexos 1 e 2.

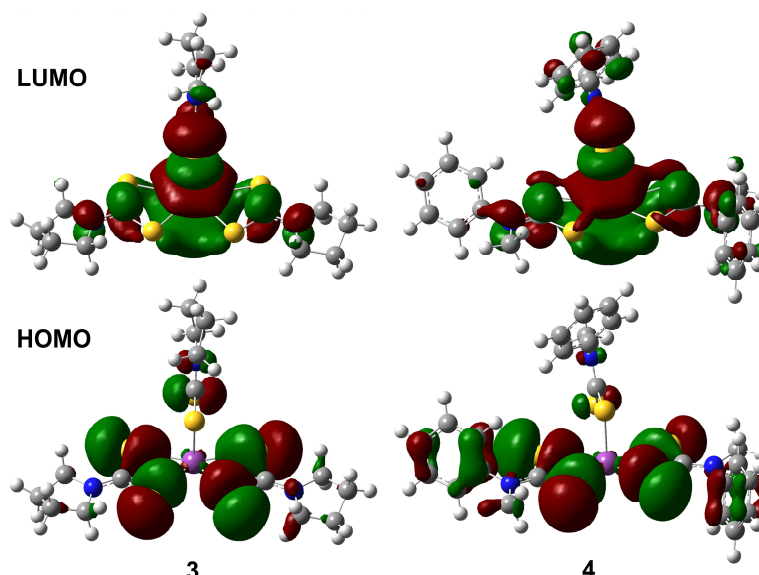


Figura 4.6. Orbitais de fronteira HOMO e LUMO para os complexos 3 e 4.

Orbitais moleculares de fronteira e suas energias são importantes parâmetros químicos quânticos usados para prever as regiões mais reativas em sistemas moleculares. Além disso, a diferença de energia entre o orbital HOMO e o orbital LUMO reflete a atividade biológica da molécula [139]. A diferença de energia HOMO-LUMO (ΔE) tem fundamental importância com a reatividade química e a estabilidade das moléculas, ou seja, moléculas mais reativas apresentam menores valores de ΔE , porque a energia necessária para retirar um elétron do orbital ocupado de mais baixa energia será menor. Analisando os valores do ΔE , o complexo 4 apresentou menor valor ($\Delta E = 3,173$ eV), sendo, portanto, o mais reativo.

O potencial eletrostático molecular é muito útil para compreender os locais de ataques eletrofílicos e nucleofílicos e para a análise de processos de reconhecimento biológico e interações de ligações de hidrogênio, pois fornece informações sobre a distribuição de carga nas moléculas [139,143,144]. Os mapas potenciais calculados para os complexos estudados são mostrados na Figura 4.7.

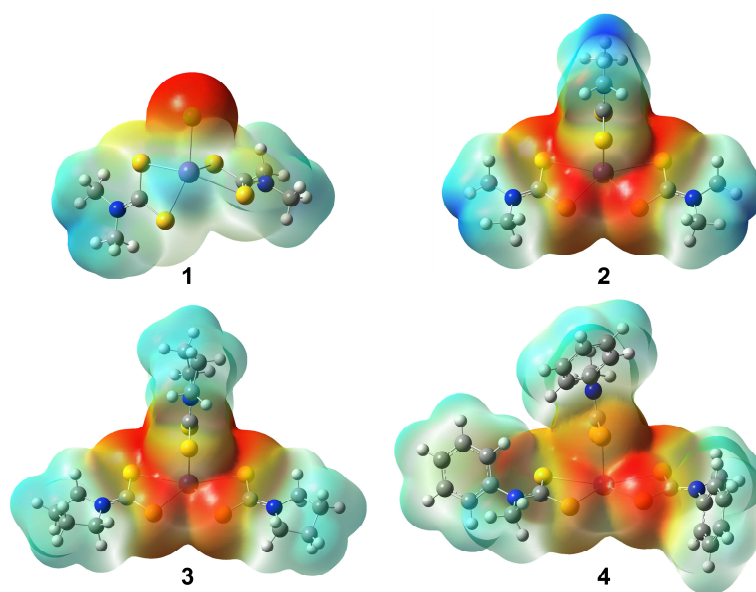


Figura 4.7. Potencial eletrostático molecular para os quatro complexos calculado no nível M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM.

As regiões negativas, em vermelho, estão associadas à reatividade eletrofílica e as regiões positivas, em azul, estão associadas à reatividade nucleofílica. Como pode ser observado nos mapas dos complexos, as regiões negativas compreendem no complexo 1 o cloro e nos complexos 2, 3 e 4 a região do poliedro de coordenação, abrangendo os átomos de enxofre e bismuto. As regiões positivas englobam os grupos metílicos, fenílicos e os anéis da pirrolidina.

4.4 Avaliação dos estudos *in silico*

A previsão *in silico* de parâmetros farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade, bem como fatores físico-químicos e de biodisponibilidade fornecem informações primordiais na avaliação de candidatos a novos fármacos.

4.4.1 Estudo das predições ADMET

O radar de biodisponibilidade, construído através da ferramenta SwissADME, apresentado na Figura 4.8 e a Tabela 4.5 apontam propriedades físico-químicas de lipofilicidade, tamanho, solubilidade, polaridade, saturação e flexibilidade que devem ser consideradas numa rápida avaliação de biodisponibilidade oral. Para ser previsto como bom fármaco administrado por via oral, a lipofilicidade (XLOGP3) deve conter valores entre $-0,7$ e $+5,0$, o peso molecular (tamanho) tem que estar entre 150 e 500 g/mol, a polaridade (TPSA) situar-se entre 20 e 130 Å², a solubilidade (log S) não pode ser superior a 6, a saturação (fração de carbonos com hibridização sp³) não deve ser inferior a 0,25 e a flexibilidade não pode apresentar mais de 9 ligações rotativas. A área rosa representa a faixa ótima para cada propriedade [112].

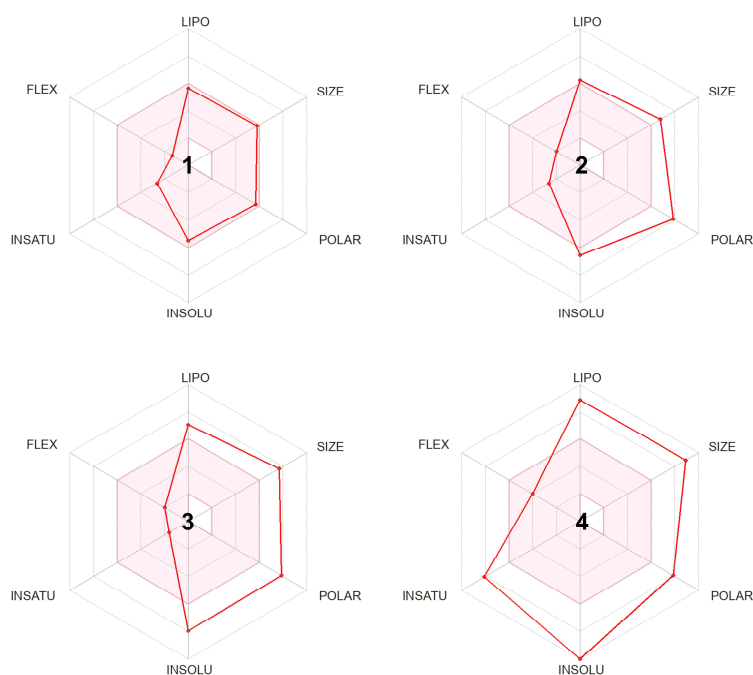


Figura 4.8. Radar com espaço físico-químico adequado para a biodisponibilidade oral (área rosa) e a faixa prevista para os quatro complexos (em vermelho).

A análise dos dados mostra que o complexo 1 é o único que respeitou todos os critérios de biodisponibilidade oral. O complexo 2, embora só tenha se enquadrado nas propriedades de flexibilidade e saturação, apresentou valores de lipofilicidade e solubilidade próximas do valor de referência. O complexo 4 foi que se revelou menos viável para administração por via oral.

Tabela 4.5. Propriedades físico-químicas previstas para os quatro complexos realizados através do SwissADME.

Identificação	Parâmetro	Valor previsto para os complexos			
		1	2	3	4
Lipofilicidade (LIPO)	Log P _{o/w} (XLOGP3)	4,39	5,39	6,85	10,06
Peso molecular (SIZE)	Molecular weight (g/mol)*	484,87	569,63	647,74	755,84
Polaridade (POLAR)	TPSA (Å²)**	121,26	181,89	181,89	181,89
Insolubilidade (INSOLU)	Log S (ESOL)	-5,48	-6,57	-7,97	-10,86
Insaturação (INSATU)	Fraction Csp3	0,67	0,67	0,80	0,12
Flexibilidade (FLEX)	Num. rotatable bonds**	2	3	3	6
Aceptor de ligação de H	Num. H-bond acceptors*	0	0	0	0
Doador de ligação de H	Num. H-bond donors*	0	0	0	0
Coeficiente de partição	Log P _{o/w} (MLOGP)*	0,31	-0,01	1,66	3,81

*Parâmetros da regra de Lipinski [78]; **Parâmetros da regra de Veber [113].

A observação da Tabela 4.5 também permite verificar a semelhança dos complexos de Bi(III) ditiocarbamato com fármacos utilizando a regra dos 5 de Lipinski e os parâmetros sugeridos por Veber. De acordo com Lipinski [78] para ter atividade por via oral, uma substância não pode violar mais do que um dos seguintes critérios: peso molecular menor que 500 g/mol; coeficiente de partição octanol-água (log P) menor ou igual a 5; doadores de ligação de hidrogênio menor ou igual 5 (número total de ligações nitrogênio-hidrogênio e oxigênio-hidrogênio); aceptores de ligação de hidrogênio menor ou igual a 10 (todos os átomos de nitrogênio ou oxigênio).

A massa molecular dos complexos 2, 3 e 4 são 569,63, 647,74 e 755,84 g/mol, respectivamente, logo não estão de acordo com a regra de Lipinski. O peso molecular de uma substância é um critério importante, pois quanto maior a massa molecular, geralmente maior o volume da molécula e mais difícil é a sua passagem para o meio intracelular. Este foi o único parâmetro violado pelos complexos. Portanto, conforme a regra de Lipinski, ambos os complexos apresentam boa biodisponibilidade oral teórica.

Veber [113] sugeriu outra regra ao analisar que a área da superfície polar (TPSA) e o número de ligações rotativas tem melhor poder de distinção para um grande conjunto de substâncias. Segundo ele, substâncias que apresentam no máximo 10 ligações rotativas e uma superfície polar menor ou igual a 140 Å² tem boa biodisponibilidade oral. Os complexos 2, 3 e 4 apresentaram um TPSA de 181,89 Å²; portanto, de acordo com os parâmetros de Veber, as estruturas não são apropriadas para serem utilizadas por via oral.

Tabela 4.6. Previsões ADMET para os quatro complexos realizados no pkCSM.

Propriedade	Parâmetro	Valor previsto				Unidade
		1	2	3	4	
Absorção	Solubilidade em água	-3,975	-5,169	-5,681	-6,396	log mol/L
	Permeabilidade ao Caco2	1,407	1,403	1,093	1,101	log Papp em 10 ⁻⁶ cm/s
	Absorção intestinal	88,755	87,003	86,2	85,859	% absorvida
	Permeabilidade da pele	-2,571	-2,778	-2,858	-2,706	log Kp
	Substrato da glicoproteína P	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim/Não
	Inibidor da glicoproteína P I	Não	Não	Não	Sim	Sim/Não
	Inibidor da glicoproteína P II	Não	Não	Não	Sim	Sim/Não
Distribuição	VDss	0,141	0,203	0,555	0,519	log L/kg
	Fração não vinculada	0,591	0,534	0,381	0	Fu
	Permeabilidade BBB	0,393	0,524	0,837	0,595	log BB
	Permeabilidade do CNS	-3,473	-3,992	-4,618	-0,98	log PS
Metabolismo	Substrato do CYP2D6	Não	Não	Sim	Sim	Sim/Não
	Substrato do CYP3A4	Não	Não	Sim	Sim	Sim/Não
	Inibidor do CYP1A2	Sim	Sim	Não	Não	Sim/Não
	Inibidor do CYP2C19	Não	Sim	Não	Sim	Sim/Não
	Inibidor do CYP2C9	Não	Não	Não	Sim	Sim/Não
	Inibidor do CYP2D6	Não	Não	Não	Não	Sim/Não
	Inibidor do CYP3A4	Não	Não	Não	Não	Sim/Não
Excreção	Clearance Total	-0,41	-1,293	-1,328	-1,8	log mL/min/kg
	Substrato renal OCT2	Não	Não	Não	Não	Sim/Não
Toxicidade	Toxicidade do AMES	Não	Não	Não	Não	Sim/Não
	Dose máxima tolerada	0,411	0,085	-0,447	0,2	log mg/kg/dia
	Inibidor de hERG I	Não	Não	Não	Não	Sim/Não
	Inibidor de hERG II	Não	Não	Não	Sim	Sim/Não
	Tox. Oral Aguda em Ratos	3,618	3,671	3,447	2,542	mol/kg
	Tox. Oral Crônica em Ratos	1,131	0,952	0,162	0,783	log mg/kg_Bw/dia
	Hepatotoxicidade	Não	Sim	Não	Não	Sim/Não
	Sensibilização cutânea	Sim	Não	Não	Não	Sim/Não
	Toxicidade de <i>T. Pyriformis</i>	1,462	0,77	0,332	0,395	log µg/L
	Toxicidade de <i>Minnow</i>	2,061	2,254	1,836	-1,857	log mM

Papp: coeficiente de permeabilidade aparente; Fu: Fração não vinculada; BB: coeficiente de partição da barreira hematoencefálica; PS: produto de permeabilidade-área de superfície; Bw: peso corporal.

Na Tabela 4.6 é apresentado o resultado das previsões ADMET para os quatro complexos realizados através da plataforma pkCSM, que pode caracterizar de forma abrangente o perfil farmacocinético dos compostos. O conceito utilizado pela

ferramenta pkCSM para prever os preditores, são assinaturas estruturais baseadas em gráficos que treinam o algoritmo de predição codificando o padrão de distâncias entre os átomos. Além disso, utiliza-se de dados experimentais sobre propriedades específicas de interesse, esses descritores podem então ser utilizados como evidência para treinar modelos preditivos altamente precisos por meio de métodos de *machine learning* (aprendizado de máquina). Tal capacidade preditiva pode ser uma ferramenta computacional essencial para otimização de propriedades e orientação de iniciativas de triagem [111,145].

A solubilidade em água de um composto (Log S) reflete a solubilidade da molécula em água a 25°C. Os fármacos lipossolúveis são mais absorvidos que os hidrossolúveis. A baixa solubilidade de vários fármacos em meio aquoso é uma das grandes dificuldades não só para o desenvolvimento de formulações, mas sobretudo para absorção, visto que para que um medicamento tenha sua absorção ideal é necessário que esse faça parte de uma solução aquosa [146]. Nesse parâmetro, o complexo 1 apresentou solubilidade moderada e os demais são praticamente insolúveis. No entanto, os complexos indicaram uma boa absorção intestinal, visto que a porcentagem de absorção foi superior a 85% e para a molécula ser considerada mal absorvida deve apresentar absorbância menor que 30% [147].

O Caco-2 é outro parâmetro empregado para investigar a absorção intestinal de fármacos e outros compostos. Ele é composto por células proveniente de adenocarcinoma de cólon humano que possuem a capacidade de se distinguir em enterócitos, absorvendo e transportando moléculas para várias partes do corpo [148]. No modelo preditivo pkCSM, compostos com valores para Caco-2 maiores que 0,90 são considerados de alta permeabilidade. Os complexos estudados apresentaram valores superiores 1,0 predizendo boa permeabilidade às células Caco-2.

A glicoproteína P é um transportador responsável pelo efluxo de substâncias do meio intracelular para o meio extracelular, ela tem a função de evitar a entrada de fármacos na célula ou viabilizar a eliminação dos mesmos, sendo essencial na proteção do organismo contra xenobióticos, uma vez que usa a energia da hidrólise de moléculas de ATP para realizar o efluxo de moléculas nocivas ao organismo [149]. Os quatro complexos revelaram ser substratos da glicoproteína P, ou seja, podem ser transportados por ela, e apenas o complexo 4 revelou ser inibidor dessa proteína, evidenciando alta probabilidade de efluxo.

O volume de distribuição no estado estacionário (VDss) é o volume teórico que a dose total de um medicamento necessita para ser uniformemente distribuído no plasma sanguíneo. Quanto maior o VDss, mais o fármaco é distribuído no tecido e não no plasma [111]. De acordo com os parâmetros do pkCSM, a VDss é considerada baixa se inferior a 0,71 L/kg (log VDss menor que -0,15) e alta se acima de 2,81 L/kg (log VDss maior que 0,45). Logo, os complexos 1 e 2 apresentaram volume de distribuição moderado e os complexos 3 e 4 VDss alto (ver tabela 4.6).

O cérebro é protegido de compostos exógenos pela barreira hematoencefálica (BHE) ou *blood-brain barrier* (BBB). A capacidade de um fármaco atravessar essa barreira é um parâmetro importante a ser considerado para ajudar a reduzir os efeitos colaterais e toxidades ou para melhorar a eficácia de medicamentos cuja atividade seja em nível de sistema nervoso central [111]. Na predição do pkCSM um composto com log BB maior que 0,3 atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, enquanto moléculas com log BB menores que -1 são mal distribuídas no cérebro. Como os quatro complexos mostraram valores para log BB superior a 0,3 é esperado que eles penetrem a BHE, sendo o complexo 3 o de maior valor previsto (log BB = 0,837).

Considerando-se a permeabilidade no sistema nervoso central (CNS), os compostos com log PS maiores que -2 penetram no CNS, enquanto aqueles com log PS abaixo de -3 são considerados incapazes de penetrar no CNS [150]. Dessa forma, somente o complexo 4 é capaz de penetrar o CNS, pois apresenta log PS de -0,98. Os outros três exibiram valores menores que -3.

As enzimas do citocromo P450 são encarregadas pela biotransformação ou metabolismo de aproximadamente 80% dos fármacos de uso clínico [151]. No metabolismo de fármacos, as isoenzimas pertencentes ao sistema CYP450 se destacam pelo metabolismo de diversos xenobióticos. E a inibição dessas isoenzimas é uma das causas principais de interações medicamentosas, efeitos colaterais ou tóxicos, em virtude da purificação ser menor e do acúmulo do fármaco ou dos seus metabólitos no organismo [152].

A predição revelou que os compostos 1 e 2 não são substratos das CYP2D6 e CYP3A4, enquanto os complexos 3 e 4 mostram ser seus substratos, podendo, portanto, ser metabolizado por elas. A CYP1A2 apontou ser inibida pelos complexos 1 e 2, a CYP2C19 pelos compostos 3 e 4 e a CYP2C9 pelo complexo 4. A inibição das enzimas CYP2C19 e CYP2C9 tende a elevar as concentrações plasmáticas podendo causar efeitos adversos [153,154]. A inibição do CYP1A2 também pode

ocasionar problemas, uma vez que são importantes na definição da eficácia e toxicidade/carcinogenicidade de medicamentos e compostos estranhos [155].

O transportador de cátion orgânico 2 (OCT2) desempenha um papel importante na liberação renal de medicamentos e outros compostos endógenos. Uma substância que interage com esses receptores, servindo de substrato, pode levar a uma série de interações adversas e ao mal funcionamento dessas proteínas nas células renais [111]. Todos os complexos analisados apresentaram resultados satisfatórios, apontando que podem ser administrados em conjunto com inibidores de OCT2.

O teste de toxicidade AMES consiste em um ensaio bacteriano rápido e de alta confiabilidade, que avalia o potencial genotóxico de compostos, medindo a capacidade de induzir mutações em diversas cepas [156]. Os quatro complexos apresentaram resultado negativo para o teste de AMES. A toxicidade em *Tetrahymena pyriformis* fundamenta-se na experimentação para se obter a concentração mínima necessária para promover 50% do crescimento dos microrganismos [157,158]. Valores superiores a $-0,5 \log \mu\text{g/L}$ são considerados tóxicos e todos os complexos testados apresentaram valores positivos, indicando alta toxicidade. Também foi analisada a toxicidade em peixes da espécie *Fathead Minnows* (*Pimephales promelas*), a fim de verificar a concentração letal capaz de matar 50% (LC50) dos peixes [159]. Valores abaixo de 0,5 mM ($\log \text{LC50}$ menor que $-0,3$) são representativos de toxicidade aguda. Somente o complexo 4 foi reprovado nesse parâmetro.

Os canais de potássio codificados pelos genes hERG (*human ether-a-go-go gene*), quando inibidos constituem uma das principais causas de síndrome do intervalo QT longo, podendo causar arritmias ventriculares fatais [160,161]. Dessa forma, fármacos que provocam inibição dos hERG I e II não são favoráveis para comercialização. Para esse critério, somente o complexo 4 foi considerado desfavorável, pois se revelou inibidor do hERG II. Outro parâmetro extremamente importante na predição de candidatos a novos fármacos é a hepatotoxicidade que verifica se as substâncias podem causar algum dano ao fígado. A hepatotoxicidade é um dos principais argumentos para decisões regulatórias após a comercialização de medicamentos, incluindo a retirada do mercado [162]. Nesse critério, o complexo 2 revelou-se hepatotóxico.

Portanto, os resultados *in silico* avaliados para o complexo 1 nesta análise preliminar predizem seu potencial como candidato a fármaco, uma vez que

apresentou parâmetros farmacocinéticos que sugerem boa absorção e biodistribuição. O complexo 2 apresentou índices de hepatotoxicidade desfavoráveis, podendo causar danos ao fígado. Os complexos 3 e 4 mostraram ser substratos e inibidores das enzimas do citocromo P450 tendo potencial, portanto, para causar interações medicamentosas ou efeitos colaterais. O complexo 4 revelou ainda ser inibidor dos genes hERG II, podendo causar arritmias. Embora se trate de um estudo preliminar, esses resultados servem de base para estudos futuros.

4.4.2 Estudo do ancoramento molecular

Os receptores HER (*Human Epidermal Growth Factor Receptors*) desempenham um papel crucial na regulação da sinalização celular normal, influenciando processos como proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. Esses receptores transmembranares, pertencentes à família de receptores tirosina quinase, são ativados pela ligação de seus ligantes específicos, desencadeando cascata de eventos intracelulares. No entanto, em contextos cancerígenos, mutações nos genes que codificam esses receptores ou superexpressão dos mesmos podem resultar em uma sinalização celular desregulada, contribuindo para o desenvolvimento e progressão de diversos tipos de câncer [163,164]. Assim, compreender os mecanismos de regulação dos receptores HER é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes, visando o tratamento do câncer.

Na modelagem de proteínas, a presença de fragmentos ausentes nas estruturas modelo pode comprometer significativamente a precisão e a confiabilidade dos estudos de ancoramento. Fragmentos ausentes podem resultar em conformações incorretas ou em superfícies de ligação incompletas, afetando a interação proteína-ligante e, conseqüentemente, a predição de afinidades e modos de ligação. Para mitigar esses problemas, realizamos a modelagem das regiões ausentes nas proteínas, utilizando ferramentas de modelagem molecular para gerar estruturas completas e mais representativas da conformação nativa. Essa abordagem assegura que as interações entre a proteína e os ligantes sejam avaliadas de maneira mais precisa, proporcionando dados mais confiáveis e robustos para o entendimento dos mecanismos moleculares e para o desenvolvimento de fármacos [165].

Proteínas de uma mesma família possuem diversas sequências homólogas. E neste contexto, utilizam-se *softwares* de alinhamento múltiplo de sequências, que visa

comparar a similaridade estrutural entre duas ou mais proteínas. O alinhamento entre as sequências das proteínas revelou similaridade estrutural e conservação da maioria dos aminoácidos dos sítios ativos entre as proteínas de mesma família. A Figura 4.9 representa o alinhamento realizado para as quinases dos receptores ERBB2 e ERBB3.

```

sp|P04626|ERBB2_HUMAN      AQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILD 769
sp|P21860|ERBB3_HUMAN      VLARIFKETELRKLVLGSGVFGTVHKGVWIPGEGSIKIPVCIKVIDKSGRQSFQAVTD 758
.  *:*****:*****:*****:**:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*

sp|P04626|ERBB2_HUMAN      EAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRRGLGSQDLLNWCMI 829
sp|P21860|ERBB3_HUMAN      HMLAIGSLDHAHIVRLLGLCPGSSLQLVTQYLPLGSLLDHVRQHRGALGPQLLNWGVQI 818
.  .:..:..:  ::  ****:*  *:*****  :*  *.*****:***  *  *  *  *  *  *  *

sp|P04626|ERBB2_HUMAN      AKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEHADGGKVPIKWM 889
sp|P21860|ERBB3_HUMAN      AKGMYYLEEHGMVHRNLAARNVLLKSPSQVQVADFGVADLLPPDDKQLLYSEAKTIKWM 878
****  *:  :  *:*****:*****:***:***:*  *  *  *  *  *  *  *  *  *

```

(*) representa sequências conservadas; (:) mutações conservativas; (.) mutações semiconservativas; () mutação não conservativa.

Figura 4.9. Alinhamento das sequências de aminoácidos com os sítios ativos de cada proteína destacados em verde.

Para os receptores ERBB2 os aminoácidos dos sítios ativos estão nas posições 726-734 e 753 e para os receptores ERBB3 estão na 715-723, 742, 788-790 e 834-839. No sítio ativo do ERBB2, os resíduos são, na ordem destacada: Leu726, Gly727, Ser728, Gly729, Ala730, Phe731, Gly732, Thr733, Val734, Lys753. Para o ERBB3, temos: Leu715, Gly716, Ser717, Gly718, Val719, Phe720, Gly721, Thr722, Val723, Lys742, Gln788, Tyr789, Leu790, Asn834, Leu835, Ala836, Ala837, Arg838 e Asn839.

Dentre os aminoácidos do sítio ativo dos receptores ERBB, houve mutação semiconservativa, onde uma alanina (A730 no ERBB2) é substituída por uma valina (V719 no ERBB3), e mutação não conservativa de uma leucina (L799 no ERBB2) por uma tirosina (Y789 no ERBB3), e de um ácido aspártico (D845 no ERBB2) por uma asparagina (N834 no ERBB3). Considerando as propriedades de cada resíduo descrito, a substituição da alanina por valina mantém as características apolares. Por outro lado, a troca de leucina por tirosina faz com que as características apolares no ERBB2 passem a ser polares no ERBB3, e alteração do ácido aspártico por asparagina muda a característica ácida no ERBB2 para neutra no ERBB3. Essas mutações nos receptores, influenciam na forma que os ligantes poderão se encaixar com o sítio ativo dos receptores dependendo, também, das características de cada ligante.

Com as sequências dos aminoácidos de cada proteína, a modelagem comparativa (por homologia) resultou em proteínas com RMSD abaixo de 2 angstroms (Å), em comparação com a sobreposição de seus modelos selecionados na plataforma Phyre2. Os valores de RMSD podem ser observados na Tabela 4.7.

Tabela 4.7. Proteínas modelo e RMSD da sobreposição com as proteínas modeladas.

PROTEÍNA	PROTEÍNA MOLDE (PDB ID)	RMSD (Å)
ERBB2	7ER2	0.175
ERBB3	2R4B	0.839

A raiz do desvio quadrático médio reflete os valores resultantes da diferença entre as proteínas modelo e as modeladas por homologia.

As sobreposições tridimensionais entre os modelos criados (proteínas modeladas) e seus modelos experimentais, depositados na plataforma *Protein Data Bank* e selecionados na plataforma Phyre2, podem ser visualizados na Figura 4.10.

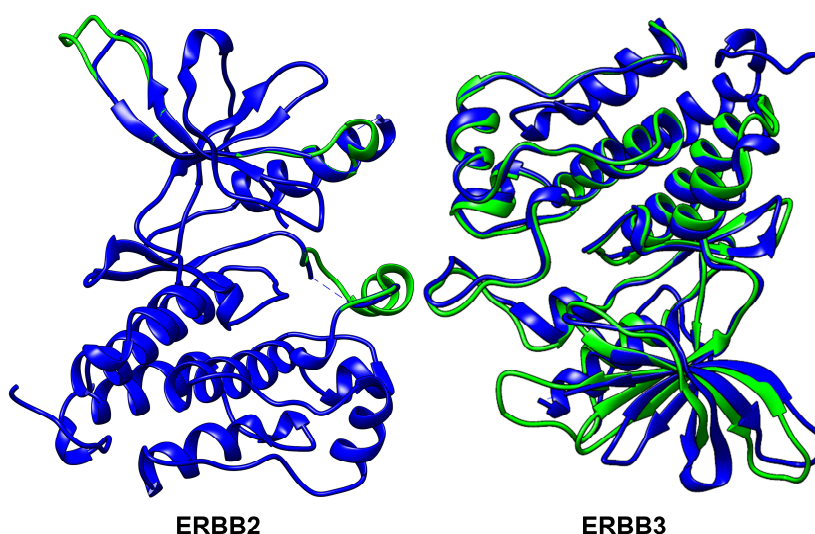


Figura 4.10. Sobreposição das proteínas modeladas (em verde) e os modelos experimentais (em azul).

Para atestar a qualidade estereoquímica das proteínas modeladas, um gráfico de Ramachandran foi gerado para cada modelo construído utilizando o programa PROCHECK (ver Figura 4.11). Os gráficos de Ramachandran representam os aminoácidos em suas posições favoráveis e não favoráveis nos ângulos diedro Phi (ϕ) e Psi (ψ) nas ligações peptídicas. O ângulo ϕ localiza-se entre o carbono- α e o nitrogênio do grupo amino e o ângulo ψ corresponde à região formada entre o carbono- α e o carbono do grupamento carboxila de cada aminoácido [122,166].

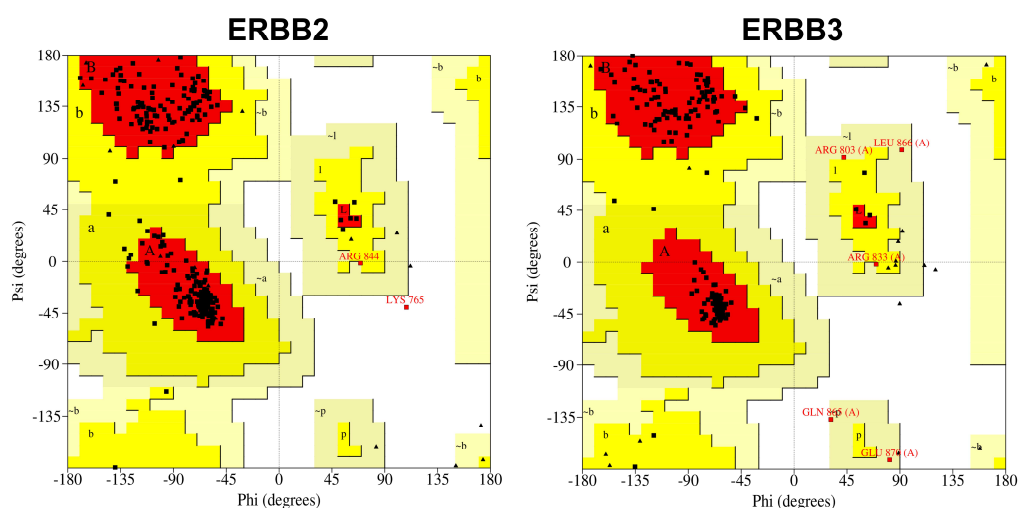


Figura 4.11. Gráficos de Ramachandran para as proteínas geradas por modelagem comparativa.

Tabela 4.8. Valores obtidos no PROCHECK para a avaliação de qualidade dos modelos tridimensionais gerados para as proteínas ERBB2 e ERBB3.

Proteína	RMF	RPA	RGP	RNP
ERBB2	93,4 %	5,8 %	0,4 %	0,4 %
ERBB3	93,9 %	3,5 %	2,5 %	0,0 %

RMF: Região Mais Favorável; RPA: Região Permitida Adicional; RGP: Região Generosamente Permitida; RNP: Região Não Permitida.

As regiões A, B e L, ilustradas no gráfico Ramachandran (Figura 4.11), representam as zonas dos valores favoráveis (em vermelho), as mais permissivas (em amarelo), permissivas (em amarelo claro) e não permissivas (em branco), obtidos para os ângulos de torção (ϕ e ψ) nas estruturas secundárias α -hélice, folha- β e loops. Nota-se que a maior parte dos resíduos se encontram nas regiões mais favoráveis. Apenas o resíduo Lys765, com conformações consideradas ruins, em região não permitida foi encontrado no ERBB2. No entanto, esse aminoácido não faz parte do sítio ativo.

De acordo com Laskowski *et al.* [121], um modelo gerado é considerado de boa qualidade quando mais de 90% dos aminoácidos localizam-se nas regiões mais favoráveis. O ERBB2 apresentou 93,4% dos seus resíduos nas regiões favoráveis, enquanto o ERBB3 obteve 93,9%, conforme representado na Tabela 4.8. Desse modo, as proteínas modeladas foram consideradas de boa qualidade.

Os complexos foram submetidos a um teste de ligação sem definição de área na proteína, chamado de *blind docking* (*docking* cego), com o intuito de verificar se o

ligante seria capaz de encontrar o sítio de ligação da ATP. Esse procedimento é importante para identificar possíveis regiões, onde o ligante tenha maior afinidade com a proteína.

A ATP é crucial na ativação das proteínas quinases, enzimas responsáveis pela transferência de grupos fosfato para proteínas específicas, num processo conhecido como fosforilação. A fosforilação mediada pelas quinases é fundamental para a regulação de muitas funções celulares, incluindo o ciclo celular, a sinalização celular e o metabolismo. A ATP fornece a energia necessária para que as quinases realizem essa transferência de fosfato, ativando ou desativando alvos proteicos e modulando suas atividades biológicas. Sem a ATP, as quinases não podem cumprir seu papel regulador essencial, comprometendo a homeostase e a resposta adaptativa das células [167].

O *docking* molecular realizado gerou dez poses de interação para cada complexo ligante-proteína. A primeira pose em cada complexo foi ranqueada como a de maior afinidade de ligação (mais negativa), sendo essa a selecionada para análise. Uma representação tridimensional da ligação dos complexos na cavidade do sítio ativo dos receptores pode ser observada na Figura 4.12 e os valores de menor energia de afinidade entre os ligantes e as proteínas é apresentado na Tabela 4.9.

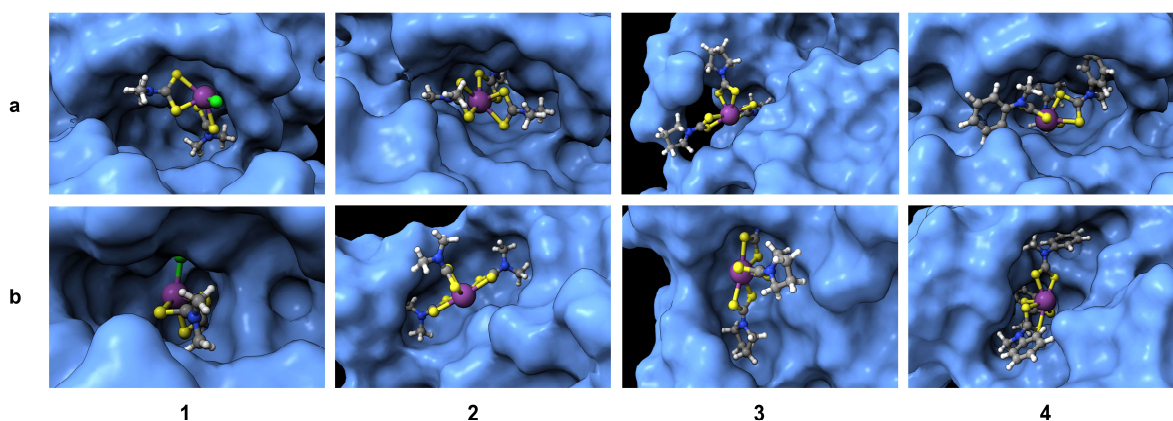


Figura 4.12. Encaixe dos quatro complexos de Bi(III) ditiocarbamatos com cavidades dos receptores (a) ERBB2 e (b) ERBB3.

Tabela 4.9. Valores de energia de interação obtidos no ancoramento com a pose de maior afinidade.

	AZD8931	PD158780	Complexo 1	Complexo 2	Complexo 3	Complexo 4
ERBB2	-132,407	-95,188	-84,302	-106,657	-122,918	-145,334
ERBB3	-142,171	-113,576	-83,798	-105,473	-128,012	-150,436

Valores de energia em kcal/mol.

Os valores apontados na Tabela 4.9 são os valores mais prováveis para explicar a interação ligante-proteína, por serem os mais viáveis termodinamicamente, uma vez que quanto menor a energia obtida, melhor o encaixe. Diante dos valores previstos, foi constatado que o complexo 4 apresentou a melhor energia de interação.

Inibidores das quinases dos receptores, AZD8931 e PD158780, com experimentos *in vitro* e *in vivo* já realizados para ERBB2 e ERBB3, foram selecionados para comparação com os complexos. Através da análise comparativa entre as energias de interação mais favoráveis dos compostos com as proteínas (Figura 4.13), observa-se que na ERBB2 os complexos 1 e 2 tiveram valores próximos aos obtidos com o inibidor PD158780, enquanto o complexo 3 a do inibidor AZD8931. Na ERBB3 o complexo 1 apresentou a energia de interação mais alta, ficando distante da energia dos inibidores. O complexo 2 teve energia de interação próxima do PD158780 e o complexo 3 do AZD8931. Dentre os ligantes propostos, o complexo 4 foi o que revelou melhores valores de energia de interação, com 12,927 kcal/mol mais baixo que a do inibidor AZD8931 na ERBB2 e com 8,265 kcal/mol mais negativo na ERBB3, comparando com mesmo inibidor.

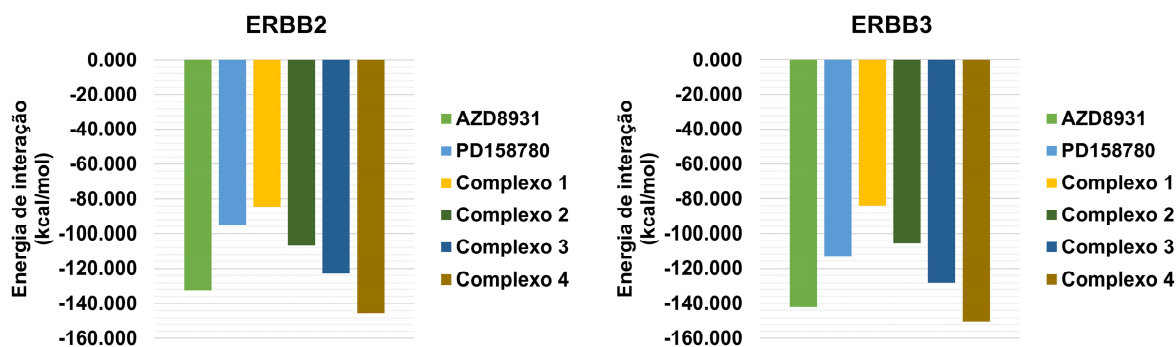


Figura 4.13. Energia de interação do ancoramento dos inibidores e dos complexos de Bi(III) ditiocarbamatos com os receptores ERBB2 e ERBB3.

As posições adotadas pelos ligantes no sítio ativo proporciona interações com os aminoácidos aí presentes e cada posição pode levar a ligações com aminoácidos locais diferentes. Quanto melhor a energia de ligação, mais forte será a interação que ocorre entre os aminoácidos e as moléculas dos ligantes e, possivelmente, também será a posição assumida no meio biológico. Nas Figuras 4.14 e 4.15 são apresentadas as interações dos inibidores e dos complexos com cada receptor nas posições de melhor energia obtida.

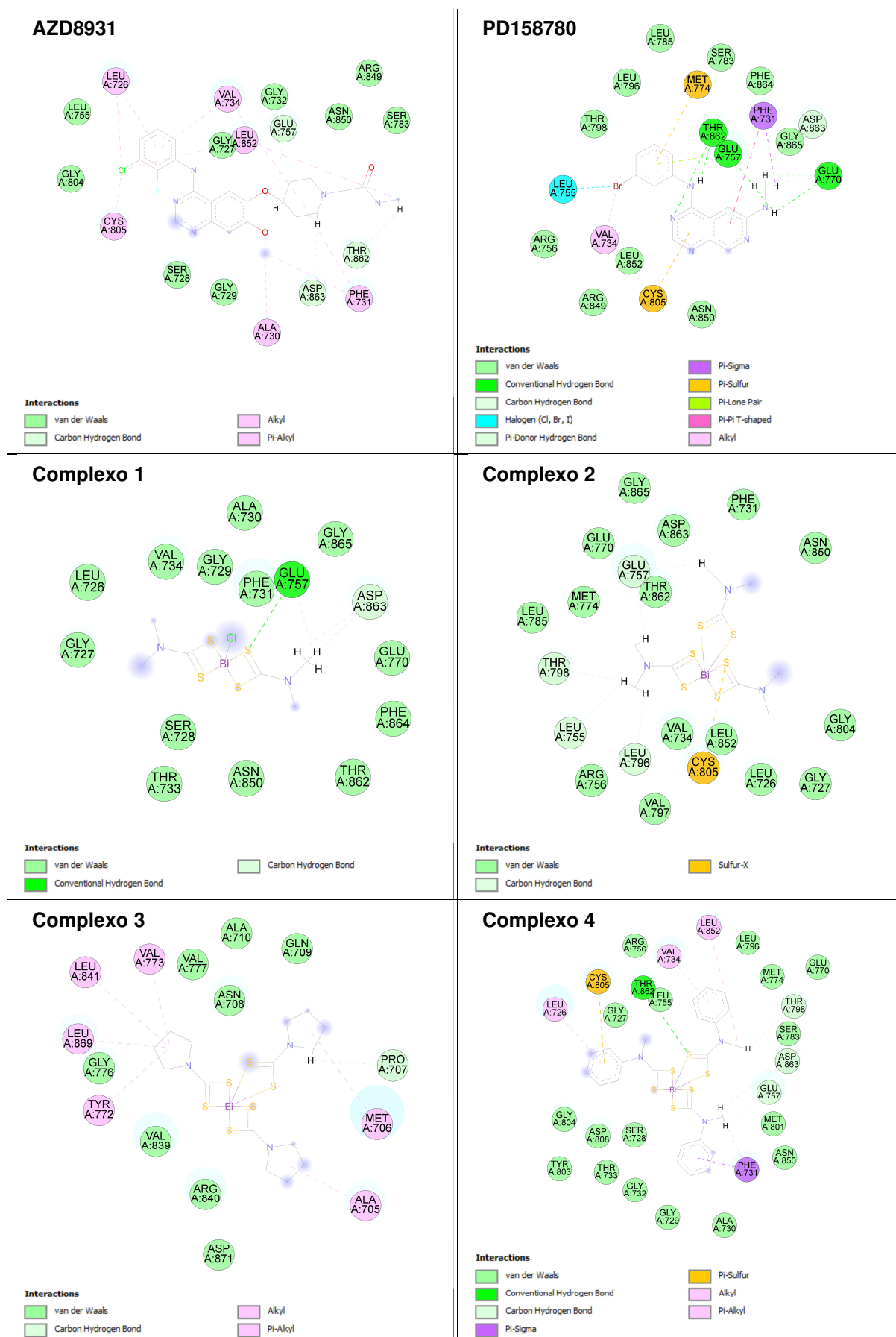
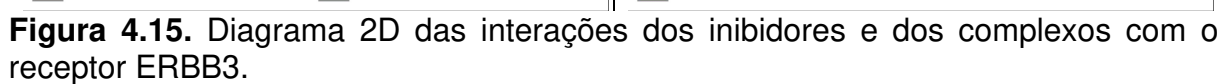


Figura 4.14. Diagrama 2D das interações dos inibidores e dos complexos com o receptor ERBB2.



No *blind docking* realizado, o complexo 1 foi capaz de encontrar o sítio de ligação da proteína ERBB2, realizando interações de van der Waals com os seguintes resíduos do sítio: Leu726, Gly727, Ser728, Gly729, Ala730, Phe731, Thr733 e Val734. Na proteína ERBB3 o ligante ficou situado em parte do sítio ativo, realizando interação de van der Waals com os resíduos Val723, Arg838 e Asn839 e interação de hidrogênio convencional com a Lys742, ambos do sítio de ligação.

Os complexos 2 e 3 não apresentaram bons resultados no procedimento realizado, pois a região de maior afinidade com a proteína não correspondeu ao sítio de ligação com nenhum dos receptores. Apenas o complexo 2 na ERBB2 apresentou interações de van der Waals com os resíduos do sítio Leu726, Gly727 e Phe731, visto que se fixou numa região próxima do sítio de ligação. A presença do complexo interagindo com resíduos vicinais podem resultar em um bloqueio físico, impedindo o acesso ao sítio catalítico por substratos ou outras moléculas.

O complexo 4 foi o que mostrou maior número de interações com os aminoácidos dos sítios de ligação das duas proteínas, corroborando com seus valores de energia de ligação mencionados anteriormente. O composto realizou interações variadas com praticamente todos os aminoácidos dos sítios de ligação dos receptores. Com o receptor ERBB2 houve as seguintes interações com aminoácidos do sítio: van der Waals com a Gly727, Ser728, Gly729, Ala730, Gly732 e Thr733; pi-sigma com a Phe731; pi-alquil com a Leu726, Phe731 e Val734. Com o receptor ERBB3 as interações com resíduos do sítio foram: van der Waals com Gly718, Phe720, Thr722, Asn834, Arg838 e Asn839; ligações de carbono-hidrogênio com Gly716, Gly721, Gln788 e Leu790; empilhamento pi-amida com Ser717; interações de alquil com Leu715, Val723 e Tyr789; pi-alquil com Val719, Val723 e Lys742.

De acordo com Keogan e Griffith [9] e Li, Wang e Sun [10], em sistemas biológicos, o íon Bi(III) coordena-se preferencialmente à cisteína de uma proteína ou peptídeo, seguida por outros resíduos, incluindo histidina, glutamato, aspartato e tirosina. No caso dos complexos, a presença dos ligantes ditiocarbamatos pode ser o principal fator impeditivo (impedimento estéreo) de interação do Bi com os resíduos. Embora não tenha ocorrido interações diretas com o bismuto, observou-se a existência de interações dos complexos com os referidos resíduos.

Na ERBB2 houve interação de carbono-hidrogênio com a Glu757 no complexo 2 e 4 e com esse mesmo resíduo, interação de hidrogênio convencional no complexo 1. Ainda na ERBB2 ocorreu interação de enxofre no composto 2 e pi-enxofre no

composto 4, ambos com o resíduo Cys805. Com a ERBB3 verificou-se: interação de carbono-hidrogênio com a Tyr941 no complexo 2; interação de alquil com a Tyr941 no complexo 3 e com a Tyr789 no complexo 4; interação de enxofre e pi-enxofre com a Cys740 no complexo 4.

Barlaam *et al.* [132] apontaram em seus estudos que o inibidor AZD8931 fez vários contatos hidrofóbicos com os resíduos Leu726, Gly727 e Cys805, contatos curtos com Leu726 e Gly727 e proximidade do resíduo Asp808 na proteína ERBB2. Observamos que no *docking* dos complexos com a ERBB 2 houve interações com esses resíduos. Com a Leu726, houve interação de van der Waals nos complexos 1 e 2 e interação pi-alquil no complexo 4. Com o resíduo Gly727, houve interação de van der Waals nos complexos 1, 2 e 4. O resíduo Cys805, apresentou interação de enxofre no complexo 2 e interação pi-enxofre no complexo 4. O resíduo Asp808 foi observado no complexo 4 realizando interação de van der Waals.

Analisando os resultados obtidos no ancoramento, o complexo 4 foi o que mostrou as interações mais interessantes. Além disso, as poses obtidas mostraram que ele se encaixou melhor no sítio de ligação, de modo a proporcionar melhores interações com os aminoácidos, gerando energias de interação mais baixas e, portanto, mais favoráveis.

A atividade biológica de um ligante está associada à sua afinidade ao receptor-alvo. Determinadas formas de conformação na cavidade do sítio ativo da proteína acontecem para potencializar os contatos com resíduos específicos do receptor, o que aumenta as contribuições eletrostáticas, hidrofóbicas, e de Van der Waals na formação do complexo. Para obtermos resultados mais conclusivos sobre essas interações, é necessário um estudo utilizando dinâmica molecular que descreve a variação do comportamento molecular como função do tempo. Esse procedimento nos possibilita obter modelos de moléculas muito mais próximos da realidade biológica, pois inclui diretamente características como a flexibilidade molecular e a temperatura [74].

Capítulo 5

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, investigamos o desempenho de quarenta tipos de cálculos baseados em métodos DFT para prever as geometrias do estado fundamental dos complexos Bi(III) com ligantes de ditiocarbamato. Foram investigados dez funcionais, dois conjuntos de bases e o efeito do solvente na previsão dos parâmetros estruturais dos compostos. Além disso, avaliamos o desempenho de dezoito métodos para calcular os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e ^1H dos complexos na solução de DMSO.

Os funcionais DFT M06-L, ωB97XD e B3LYP-D3 em combinação com o conjunto de bases def2-TZVP mostraram os melhores resultados na previsão das geometrias do estado fundamental dos complexos em comparação com dados experimentais cristalográficos. Com base nos valores $\text{MAD}_{\text{Bi-L}}$, esses métodos são confiáveis para calcular comprimentos de ligação Bi-S e Bi-Cl. O efeito do solvente e o conjunto de bases def2-SVP não apresentaram influência perceptível nos cálculos dos comprimentos das ligações Bi-S e Bi-Cl. Por outro lado, a inclusão da solvatação para def2-TZVP leva a um aprimoramento na representação das distâncias de ligação.

A análise de RMN mostra que o aumento do conjunto de bases não aumenta a precisão dos cálculos de deslocamento químico de RMN ^{13}C e ^1H na maioria dos métodos DFT avaliados. De acordo com as análises do MAD, o método TPSSh/def2-SVP é o mais preciso para calcular os deslocamentos químicos do ^{13}C . Para otimizar os cálculos geométricos, sugerimos a utilização do método M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM. Quanto ao estudo dos espectros de RMN dos complexos, são recomendados os métodos TPSSh/def2-SVP/ECP/CPCM. Esses métodos têm apresentado bons resultados em comparações estatísticas com dados experimentais e oferecem menor custo computacional.

Os descritores de reatividade mostraram que o complexo 4 é mais reativo, com grande possibilidade de atuar como agente eletrofílico em direção a um alvo biológico, enquanto o complexo 1 é menos reativo podendo ser bom nucleófilo. Os mapas de potencial eletrostático sugerem que o bismuto e os enxofres são as principais regiões de reatividade eletrofílica e que os grupos metílicos, fenílicos e os anéis da pirrolidina estão associadas à reatividade nucleofílica.

Neste trabalho, também foi realizado o estudo *in silico* dos parâmetros farmacocinéticos de ADMET de ambos os complexos. Os resultados do complexo 1 mostram um perfil farmacocinético promissor indicando boa biodisponibilidade oral teórica, boa distribuição, metabolização, excreção e toxicidade, mas requer atenção na CYP1A2 que se revelou ser inibidor. A predição para o complexo 2 revelou índices de hepatotoxicidade inadequados. Os complexos 3 e 4 apontaram ser substratos e inibidores das enzimas P450 podendo causar interações medicamentosas ou efeitos colaterais. O complexo 4 mostrou ainda ser inibidor dos genes hERG II podendo causar arritmias.

As análises de ancoramento molecular dos complexos mostraram valores de energia exergônico o que revela boa orientação e afinidade entre os complexos e as estruturas das proteínas ERBB2 e ERBB3. Os complexos 1 e 4 mostraram ser capazes de interagir com o sítio ativo dos receptores, sendo que o complexo 4 apresentou menor energia de ligação e um maior número de interações com os resíduos de aminoácidos do sítio ativo dos receptores, indicando que, teoricamente, apresenta promissora atividade inibitória dos receptores ErbB.

Por fim, este trabalho instiga futuros estudos biológicos visto que os resultados alcançados sugerem que os complexos de Bi(II) ditiocarbamatos apresentam um perfil farmacocinético promissor.

REFERÊNCIAS

1. ZAKI, M.; ARJMAND, F.; TABASSUM, S. Current and future potential of metallo drugs: Revisiting DNA-binding of metal containing molecules and their diverse mechanism of action. **Inorganica Chimica Acta**, v. 444, p. 1–22, 2016.
2. MJOS, K. D.; ORVIG, C. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 8, p. 4540–4563, 2014.
3. JOSHI, S.; CHAUHAN, H. P. S.; CARPENTER, N. Preparation, spectroscopic characterization and antimicrobial activities of mixed metal (Sb and Bi) bridged derivatives with mixed sulfur donor ligands. **Journal of Molecular Structure**, v. 1128, p. 221–229, 2017.
4. ANAMIKA; SINGH, R.; MANAR, K. K. *et al.* Impact of substituents on the crystal structures and anti-leishmanial activity of new homoleptic Bi(III) dithiocarbamates. **New Journal of Chemistry**, v. 43, n. 43, p. 16921–16931, 2019.
5. KOWALIK, M.; MASTERNAK, J.; BARSZCZ, B. Recent Research Trends on Bismuth Compounds in Cancer Chemoand Radiotherapy. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 4, p. 729–759, 2019.
6. ADEYEMI, J. O.; ONWUDIWE, D. C. Chemistry and Some Biological Potential of Bismuth and Antimony Dithiocarbamate Complexes. **Molecules**, v. 25, n. 2, p. 305, 2020.
7. KUN, W. N.; MCNAUGHTER, P. D.; NYAMEN, L. D. *et al.* Synthesis of $(\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x)_2\text{S}_3$ solid solutions via thermal decomposition of bismuth and antimony piperidinedithiocarbamates. **RSC Advances**, v. 9, n. 28, p. 15836–15844, 2019.
8. YANG, Y.; OUYANG, R.; Xu, L. *et al.* Review: Bismuth complexes: synthesis and applications in biomedicine. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 68, n. 3, p. 379–397, 2015.
9. KEOGAN, D.; GRIFFITH, D. Current and Potential Applications of Bismuth-Based Drugs. **Molecules**, v. 19, n. 9, p. 15258–15297, 2014.
10. LI, H.; WANG, R.; SUN, H. Systems Approaches for Unveiling the Mechanism of Action of Bismuth Drugs: New Medicinal Applications beyond Helicobacter Pylori Infection. **Accounts of Chemical Research**, v. 52, n. 1, p. 216–227, 2019.
11. ADEYEMI, J.; ONWUDIWE, D. Organotin(IV) Dithiocarbamate Complexes: Chemistry and Biological Activity. **Molecules**, v. 23, n. 10, p. 2571, 2018.
12. ODULARU, A. T.; AJIBADE, P. A. Dithiocarbamates: Challenges, Control, and Approaches to Excellent Yield, Characterization, and Their Biological Applications. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2019, p. 1–15, 2019.

13. SHINDE, S. D.; SAKLA, A. P.; SHANKARAIAH, N. An insight into medicinal attributes of dithiocarbamates: Bird's eye view. **Bioorganic Chemistry**, v. 105, p. 104346, 2020.
14. HOGARTH, G. Transition Metal Dithiocarbamates: 1978-2003. In: **Progress in Inorganic Chemistry**. Karlin, K. D. (Ed.), v. 53. Hoboken: John Wiley & Sons, 2005, p. 71–561.
15. HOGARTH, G. Metal-dithiocarbamate complexes: chemistry and biological activity. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 12, p. 1202–1215, 2012.
16. YIN, H.; LI, F.; WANG, D. Synthesis and crystal structure of two new Bi(III) complexes $\{(\text{Me}_2\text{NCS}_2)_3\text{Bi}\}_2$ and $\{[(\text{CH}_2)_5\text{NCS}_2]_2\text{Bi}\}_2$. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 60, n. 11, p. 1133–1141, 2007.
17. OZTURK, I. I.; BANTI, C. N.; KOURKOUMELIS, N. *et al.* Synthesis, characterization and biological activity of antimony(III) or bismuth(III) chloride complexes with dithiocarbamate ligands derived from thiuram degradation. **Polyhedron**, v. 67, p. 89–103, 2014.
18. BRAY, F.; LAVERSANNE, M.; SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229–263, 2024.
19. ROSÁRIO, J. S.; MOREIRA, F. H.; ROSA, L. H. F. *et al.* Biological Activities of Bismuth Compounds: An Overview of the New Findings and the Old Challenges Not Yet Overcome. **Molecules**, v. 28, n. 15, p. 5921, 2023.
20. SUN, Hongzhe. **Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth**. Hong Kong: John Wiley & Sons Ltd, 2011.
21. BEN ZIRAR, S.; GIBAUD, S.; CAMUT, A.; Astier, A. Pharmacokinetics and tissue distribution of the antileukaemic organoarsenicals arsthinol and melarsoprol in mice. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 692, n. 6, p. 1348–1352, 2007.
22. LI, H.; LAI, C. S.; WU, J.; HO, P. C.; DE VOS, D.; TIEKINK, E. R. T. Cytotoxicity, qualitative structure–activity relationship (QSAR), and anti-tumor activity of bismuth dithiocarbamate complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, n. 5, p. 809–816, 2007.
23. OUYANG, R.; YANG, Y.; TONG, X. *et al.* Potent anticancer activity of a new bismuth (III) complex against human lung cancer cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 168, p. 18–26, 2017.
24. CHAN, P. F.; ANG, K. P.; HAMID, R. A. A bismuth diethyldithiocarbamate compound induced apoptosis via mitochondria-dependent pathway and suppressed invasion in MCF-7 breast cancer cells. **BioMetals**, v. 34, n. 2, p. 365–391, 2021.

25. SHETU, S. A.; SANCHEZ-PALESTINO, L. M.; RIVERA, G.; BANDYOPADHYAY, D. Medicinal bismuth: Bismuth-organic frameworks as pharmaceutically privileged compounds. **Tetrahedron**, v. 129, p. 133117, 2022.
26. FERREIRA, E. J. B.; SANTOS, P. V.; SILVA, J. C. S.; TONHOLO, J. Estudo de Prospecção em Química Computacional. **Cadernos de Prospecção**, v. 12, n. 3, p. 538, 2019.
27. JENSEN, Frank. **Introduction to Computational Chemistry**. 2 ed. Odense: John Wiley & Sons Ltd, 2007.
28. FERNANDES, F. M. S. S. Química Computacional. **Revista de Ciência Elementar**, v. 3, n. 2, 2015.
29. YOUNG, David C. **Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems**. 1 ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2001.
30. LEVINE, Ira N. **Quantum Chemistry**. 7 ed. New York: Pearson, 2014.
31. ATKINS, P. W.; FRIEDMAN, R. S. **Molecular Quantum Mechanics**. 4 ed. Oxford; New York: Oxford University Press, 2005.
32. HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864–B871, 1964.
33. KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133–A1138, 1965.
34. HE, Y.; BIN, Y.; LIANG, Y.; XIANG, J. Density functional investigation of the molecular structures, vibrational and absorption spectra of metal thiolate complexes, $M(SC_6H_5)_3$ ($M = As, Sb$ or Bi). **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 994, p. 91–96, 2012.
35. QI, S-C.; HAYASHI, J.; ZHANG, L. Recent application of calculations of metal complexes based on density functional theory. **RSC Advances**, v. 6, n. 81, p. 77375–77395, 2016.
36. MORGON, N. H.; COUTINHO, K. **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. 1 ed. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007.
37. CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Density functional theory for transition metals and transition metal chemistry. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 11, n. 46, p. 10757, 2009.
38. FEY, N.; RIDGWAY, B. M.; JOVER, J.; MCMULLIN, C. L.; HARVEY, J. N. Organometallic reactivity: the role of metal–ligand bond energies from a computational perspective. **Dalton Transactions**, v. 40, n. 42, p. 11184, 2011.
39. SZABO, A.; OSTLUND, N. S. **Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory**. Mineola, New York: Dover Publications, Inc., 1996.

40. RAMÍREZ-SOLÍS, A. On the performance of local, semilocal, and nonlocal exchange-correlation functionals on transition metal molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 126, n. 22, p. 224105, 2007.
41. ZHANG, W.; TRUHLAR, D. G.; TANG, M. Tests of Exchange-Correlation Functional Approximations Against Reliable Experimental Data for Average Bond Energies of 3d Transition Metal Compounds. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 9, n. 9, p. 3965–3977, 2013.
42. PAVLÍKOVÁ PŘECECHTĚLOVÁ J.; BAHMANN, H.; KAUPP, M.; ERNZERHOF, M. Design of exchange-correlation functionals through the correlation factor approach. **The Journal of Chemical Physics**, v. 143, n. 14, p. 144102, 2015.
43. MARDIROSSIAN, N.; HEAD-GORDON, M. Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals. **Molecular Physics**, v. 115, n. 19, p. 2315–2372, 2017.
44. VERMA, P.; TRUHLAR, D. G. Status and Challenges of Density Functional Theory. **Trends in Chemistry**, v. 2, n. 4, p. 302–318, 2020.
45. MINENKOV, Y.; SINGSTAD, Å.; OCCHIPINTI, G.; JENSEN, V. R. The accuracy of DFT-optimized geometries of functional transition metal compounds: a validation study of catalysts for olefin metathesis and other reactions in the homogeneous phase. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 18, p. 5526, 2012.
46. HARVEY, J. N. On the accuracy of density functional theory in transition metal chemistry. **Annual Reports Section “C” (Physical Chemistry)**, v. 102, n. 1, p. 203, 2006.
47. BÜHL, M.; KABREDE, H. Geometries of Transition-Metal Complexes from Density-Functional Theory. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 2, n. 5, p. 1282–1290, 2006.
48. SCHRECKENBACH, G.; WOLFF, S. K.; ZIEGLER, T. NMR Shielding Calculations across the Periodic Table: Diamagnetic Uranium Compounds. 1. Methods and Issues. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 104, n. 35, p. 8244–8255, 2000.
49. SCHRECKENBACH, G. NMR Shielding Calculations across the Periodic Table: Diamagnetic Uranium Compounds. 2. Ligand and Metal NMR. **Inorganic Chemistry**, v. 41, n. 25, p. 6560–6572, 2002.
50. CASABIANCA, L. B. Calculating nuclear magnetic resonance chemical shifts in solvated systems. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 58, n. 7, p. 611–624, 2020.
51. SOUSA, S. F.; FERNANDES, P. A.; RAMOS, M. J. General Performance of Density Functionals. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 42, p. 10439–10452, 2007.

52. KARTON, A.; SPACKMAN, P. R. Evaluation of density functional theory for a large and diverse set of organic and inorganic equilibrium structures. **Journal of Computational Chemistry**, v. 42, n. 22, p. 1590–1601, 2021.
53. PERDEW, J. P.; SCHMIDT, K. Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy. **AIP Conference Proceedings**, v. 577, n. 2001, p. 1–20, 2001.
54. RILEY, K. E.; OP'T HOLT, B. T.; MERZ, K. M. Critical Assessment of the Performance of Density Functional Methods for Several Atomic and Molecular Properties. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 3, n. 2, p. 407–433, 2007.
55. ZENER, C. Analytic Atomic Wave Functions. **Physical Review**, v. 36, n. 1, p. 51–56, 1930.
56. SLATER, J. C. Atomic Shielding Constants. **Physical Review**, v. 36, n. 1, p. 57–64, 1930.
57. BOYS, S. F. Electronic wave functions - I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system. **Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences**, v. 200, n. 1063, p. 542–554, 1950..
58. HUZINAGA, S.; KLOBUKOWSKI, M. Well-tempered Gaussian basis sets for the calculation of matrix Hartree-Fock wavefunctions. **Chemical Physics Letters**, v. 212, n. 3-4, p. 260–264, 1993.
59. DUNNING, T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. **The Journal of Chemical Physics**, v. 90, n. 2, p. 1007–1023, 1989.
60. DUNNING, T. H. Gaussian Basis Functions for Use in Molecular Calculations. I. Contraction of (9s5p) Atomic Basis Sets for the First-Row Atoms. **The Journal of Chemical Physics**, v. 53, n. 7, p. 2823–2833, 1970.
61. ATKINS, P. W.; Paula, J. **Elements of Physical Chemistry**. 5 ed. New York, NY: W. H. Freeman and Company, 2009.
62. MORGON, N. H.; Custódio, R. Funções de base: o ajuste variacional. **Revista Chemkeys**, v. 2, p. 1–11, 2018.
63. CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry**. 2 ed. Minnesota: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
64. 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, 2005.
65. WEIGEND, F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 8, n. 9, p. 1057–1065, 2006.

66. DOLG, M. Effective Core Potentials. In: **Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry**. Grotendorst, J. (Ed.), Jülich: John von Neumann Institute for Computing, 2000, p. 507–540.
67. LEWARS, E. G. **Computational Chemistry**: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics. 2 ed. Dordrecht: Springer Netherlands, 2011.
68. COSSI, M.; BARONE, V.; CAMMI, R.; TOMASI, J. Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. **Chemical Physics Letters**, v. 255, n. 4–6, p. 327–335, 1996.
69. KLAMT, A.; SCHÜÜRMAN, G. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2**, v. 5, p. 799–805, 1993.
70. MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, n. 18, p. 6378–6396, 2009.
71. BARONE, V.; COSSI, M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, n. 11, p. 1995–2001, 1998.
72. COSSI, M.; REGA, N.; SCALMANI, G.; BARONE, V. Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model. **Journal of Computational Chemistry**, v. 24, n. 6, p. 669–681, 2003.
73. LIANG, Xiao-Tian; FANG, Wei-Shuo. **Medicinal Chemistry of Bioactive Natural Products**. 1 ed. Beijing: John Wiley & Sons, Inc., 2006.
74. VERLI, Hugo. **Bioinformática**: da Biologia à flexibilidade molecular. 1 ed. São Paulo: SBBq, 2014.
75. BATOOL, M.; AHMAD, B.; CHOI, S. A Structure-Based Drug Discovery Paradigm. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 11, p. 2783, 2019.
76. PICCIRILLO, E.; AMARAL, A. Busca Virtual de Compostos Bioativos: Conceitos e Aplicações. **Química Nova**, v. 41, n. 6, p. 662–677, 2018.
77. WANG, S.; DONG, G.; SHENG, C. Structural Simplification of Natural Products. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 6, p. 4180–4220, 2019.
78. LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings 1PII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, n. 1-3, p. 3-26, 2001.

79. FERREIRA, L.; DOS SANTOS, R.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 13384–13421, 2015.
80. PRIETO-MARTÍNEZ, F. D.; ARCINIEGA, M.; MEDINA-FRANCO, J. L. Molecular docking: current advances and challenges. **TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas**, n. 21, p. 65–87, 2018.
81. MENG, X-Y.; ZHANG, H-X.; MEZEI, M.; CUI, M. Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. **Current Computer Aided-Drug Design**, v. 7, n. 2, p. 146–157, 2011.
82. LAI, C. S.; TIEKINK, E. R. T. Prevalance of intermolecular Bi...S interactions in bismuth dithiocarbamate compounds: $\text{Bi}(\text{S}_2\text{CNR}_2)_3$. **Zeitschrift für Kristallographie**, v. 222, n. 10, p. 532–538, 2007.
83. FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B. *et al.* **Gaussian 09**. Pittsburgh: Inc. Wallingford CT, 2009.
84. DENNINGTON, R.; KEITH, T.; MILLAM, J. **GaussView Version 5.0.8**. Shawnee Mission, KS: Semichem Inc., 2009.
85. SCHÄFER, A.; HORN, H.; AHLRICHS, R. Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr. **The Journal of Chemical Physics**, v. 97, n. 4, p. 2571–2577, 1992.
86. SCHÄFER, A.; HUBER, C.; AHLRICHS, R. Fully optimized contracted Gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr. **The Journal of Chemical Physics**, v. 100, n. 8, p. 5829–5835, 1994.
87. KRAUSS, M.; STEVENS, W. J. Effective Potentials in Molecular Quantum Chemistry. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 35, n. 1, p. 357–385, 1984.
88. BURSCH, M.; MEWES, J.; HANSEN, A.; GRIMME, S. Best-Practice DFT Protocols for Basic Molecular Computational Chemistry. **Angewandte Chemie**, v. 61, n. 42, p. e202205735, 2022.
89. PERDEW, J. P. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. **Physical Review B**, v. 33, n. 12, p. 8822–8824, 1986.
90. BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**, v. 38, n. 6, p. 3098–3100, 1988.
91. PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. **Physical Review Letters**, v. 77, n. 18, p. 3865–3868, 1996.
92. PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple [Phys. Rev. Lett. 77, 3865 (1996)]. **Physical Review Letters**, v. 78, n. 7, p. 1396–1396, 1997.

93. LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785–789, 1988.
94. HANDY, N. C.; COHEN, A. J. Left-right correlation energy. **Molecular Physics**, v. 99, n. 5, p. 403–412, 2001.
95. ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 125, n. 19, p. 194101, 2006.
96. WANG, Y.; JIN, X.; YU, H. S.; TRUHLAR, D. G.; HE, X. Revised M06-L functional for improved accuracy on chemical reaction barrier heights, noncovalent interactions, and solid-state physics. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 32, p. 8487–8492, 2017.
97. BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1993.
98. STEPHENS, P. J.; DEVLIN, F. J.; CHABALOWSKI, C. F.; FRISCH, M. J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 98, n. 45, p. 11623–11627, 1994.
99. ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06 functionals and 12 other functionals. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 119, n. 5–6, p. 525–525, 2008.
100. TAO, J.; PERDEW, J. P.; STAROVEROV, V. N.; SCUSERIA, G. E. Climbing the Density Functional Ladder: Nonempirical Meta-Generalized Gradient Approximation Designed for Molecules and Solids. **Physical Review Letters**, v. 91, n. 14, p. 146401, 2003.
101. STAROVEROV, V. N.; SCUSERIA, G. E.; TAO, J.; PERDEW, J. P. Comparative assessment of a new nonempirical density functional: Molecules and hydrogen-bonded complexes. **The Journal of Chemical Physics**, v. 119, n. 23, p. 12129–12137, 2003.
102. STAROVEROV, V. N.; SCUSERIA, G. E.; TAO, J.; PERDEW, J. P. Erratum: “Comparative assessment of a new nonempirical density functional: Molecules and hydrogen-bonded complexes” [J. Chem. Phys. 119, 12129 (2003)]. **The Journal of Chemical Physics**, v. 121, n. 22, p. 11507, 2004.
103. YANAI, T.; TEW, D. P.; HANDY, N. C. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). **Chemical Physics Letters**, v. 393, n. 1–3, p. 51–57, 2004.

104. CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6615, 2008.
105. CIVALLERI, B.; ZICOVICH-WILSON, C. M.; VALENZANO, L.; UGLIENGO, P. B3LYP augmented with an empirical dispersion term (B3LYP-D*) as applied to molecular crystals. **CrystEngComm**, v. 10, n. 4, p. 405–410, 2008.
106. GRIMME, S.; ANTONY, J.; EHRLICH, S.; KRIEG, H. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H–Pu. **The Journal of Chemical Physics**, v. 132, n. 15, p. 154104, 2010.
107. DITCHFIELD, R. Self-consistent perturbation theory of diamagnetism. **Molecular Physics**, v. 27, n. 4, p. 789–807, 1974.
108. WOLINSKI, K.; HINTON, J. F.; PULAY, P. Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 23, p. 8251–8260, 1990.
109. CHEESEMAN, J. R.; TRUCKS, G. W.; KEITH, T. A.; FRISCH, M. J. A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors. **The Journal of Chemical Physics**, v. 104, n. 14, p. 5497–5509, 1996.
110. BADER, Richard F. W. **Atoms in Molecules: A Quantum Theory**. Oxford, UK: Oxford University Press, 1999.
111. PIRES, D. E. V.; BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 4066–4072, 2015.
112. 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, 2017.
113. VEBER, D. F.; JOHNSON, S. R.; CHENG, H.-Y.; SMITH, B. R.; WARD, K. W.; KOPPLE, K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615–2623, 2002.
114. SIEVERS, F.; WILM, A.; DINEEN, D. *et al.* Fast, scalable generation of high-quality protein multiple sequence alignments using Clustal Omega. **Molecular Systems Biology**, v. 7, n. 1, p. 474, 2011.
115. BATEMAN, A.; MARTIN, M.-J.; ORCHARD, S. *et al.* UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. **Nucleic Acids Research**, v. 51, n. D1, p. D523–D531, 2023.
116. KELLEY, L. A.; MEZULIS, S.; YATES, C. M.; WASS, M. N.; STERNBERG, M. J. E. The Phyre2 web portal for protein modeling, prediction and analysis. **Nature Protocols**, v. 10, n. 6, p. 845–858, 2015.

117. PETTERSEN, E. F.; GODDARD, T. D.; HUANG, C. C. *et al.* UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, n. 13, p. 1605–1612, 2004..
118. BERMAN, H. M. The Protein Data Bank. **Nucleic Acids Research**, v. 28, n. 1, p. 235–242, 2000.
119. BURLEY, S. K.; BHIKADIYA, C.; BI, C. *et al.* RCSB Protein Data Bank (RCSB.org): delivery of experimentally-determined PDB structures alongside one million computed structure models of proteins from artificial intelligence/machine learning. **Nucleic Acids Research**, v. 51, n. D1, p. D488–D508, 2023.
120. CARUGO, O.; PONGOR, S. A normalized root-mean-square distance for comparing protein three-dimensional structures. **Protein Science**, v. 10, n. 7, p. 1470–1473, 2001.
121. LASKOWSKI, R. A.; MACARTHUR, M. W.; MOSS, D. S.; THORNTON, J. M. PROCHECK: a program to check the stereochemical quality of protein structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 26, n. 2, p. 283–291, 1993.
122. RAMACHANDRAN, G. N.; RAMAKRISHNAN, C.; SASISEKHARAN, V. Stereochemistry of polypeptide chain configurations. **Journal of Molecular Biology**, v. 7, n. 1, p. 95–99, 1963.
123. HOOFT, R. W. W.; SANDER, C.; VRIEND, G. Objectively judging the quality of a protein structure from a Ramachandran plot. **Bioinformatics**, v. 13, n. 4, p. 425–430, 1997.
124. THOMSEN, R.; CHRISTENSEN, M. H. MolDock: A New Technique for High-Accuracy Molecular Docking. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 3315–3321, 2006.
125. DOLINSKY, T. J.; NIELSEN, J. E.; MCCAMMON, J. A.; BAKER, N. A. PDB2PQR: an automated pipeline for the setup of Poisson-Boltzmann electrostatics calculations. **Nucleic Acids Research**, v. 32, p. W665–W667, 2004.
126. SITKOFF, D.; SHARP, K. A.; HONIG, B. Accurate Calculation of Hydration Free Energies Using Macroscopic Solvent Models. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 98, n. 7, p. 1978–1988, 1994.
127. GODDARD, T. D.; HUANG, C. C.; MENG, E. C. *et al.* UCSF ChimeraX: Meeting modern challenges in visualization and analysis. **Protein Science**, v. 27, n. 1, p. 14–25, 2018.
128. PETTERSEN, E. F.; GODDARD, T. D.; HUANG, C. C. *et al.* UCSF ChimeraX: Structure visualization for researchers, educators, and developers. **Protein Science**, v. 30, n. 1, p. 70–82, 2021.
129. BIOVIA, Dassault Systèmes. Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298. San Diego: Dassault Systèmes, 2021.

130. FRY, D. W.; NELSON, J. M.; SLINTAK, V. *et al.* Biochemical and antiproliferative properties of 4-[Ar(alk)ylamino]pyridopyrimidines, a new chemical class of potent and specific epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. **Biochemical Pharmacology**, v. 54, n. 8, p. 877–887, 1997.
131. HICKINSON, D. M.; KLINOWSKA, T.; SPEAKE, G. *et al.* AZD8931, an Equipotent, Reversible Inhibitor of Signaling by Epidermal Growth Factor Receptor, ERBB2 (HER2), and ERBB3: A Unique Agent for Simultaneous ERBB Receptor Blockade in Cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 16, n. 4, p. 1159–1169, 2010.
132. BARLAAM, B.; ANDERTON, J.; BALLARD, P. *et al.* Discovery of AZD8931, an Equipotent, Reversible Inhibitor of Signaling by EGFR, HER2, and HER3 Receptors. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 4, n. 8, p. 742–746, 2013.
133. MU, Z.; KLINOWSKA, T.; DONG, X. *et al.* AZD8931, an equipotent, reversible inhibitor of signaling by epidermal growth factor receptor (EGFR), HER2, and HER3: preclinical activity in HER2 non-amplified inflammatory breast cancer models. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 33, n. 1, p. 47, 2014.
134. WANG, R.; BHATTACHARYA, R.; YE, X.; FAN, F.; BOULBES, D. R.; ELLIS, L. M. Endothelial Cells Promote Colorectal Cancer Cell Survival by Activating the HER3-AKT Pathway in a Paracrine Fashion. **Molecular Cancer Research**, v. 17, n. 1, p. 20–29, 2019.
135. KIM, S.; CHEN, J.; CHENG, T. *et al.* PubChem 2023 update. **Nucleic Acids Research**, v. 51, n. D1, p. D1373–D1380, 2023.
136. SILVESTRU, C.; BREUNIG, H. J.; ALTHAUS, H. Structural Chemistry of Bismuth Compounds. I. Organobismuth Derivatives. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 11, p. 3277–3328, 1999.
137. BATSANOV, S. S. Van der Waals Radii of Elements. **Inorganic Materials**, v. 37, n. 9, p. 871–885, 2001.
138. PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases-the evolution of a chemical concept. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 100, p. 403–425, 1990.
139. SOUZA JR., J.; MARTINS, E.; SOUZA, H. *et al.* Synthesis, Spectroscopic Characterization, DFT Calculations and Preliminary Antifungal Activity of New Piperine Derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 32, n. 3, p. 490–502, 2021.
140. LEWIS, D. F. V.; IOANNIDES, C.; PARKE, D. V. Interaction of a series of nitriles with the alcohol-inducible isoform of P450: Computer analysis of structure-activity relationships. **Xenobiotica**, v. 24, n. 5, p. 401–408, 1994.
141. KHALED, K. F.; AMIN, M. A. Computational and electrochemical investigation for corrosion inhibition of nickel in molar nitric acid by piperidines. **Journal of Applied Electrochemistry**, v. 38, n. 11, p. 1609–1621, 2008.

142. OBOT, I. B.; GASEM, Z. M. Theoretical evaluation of corrosion inhibition performance of some pyrazine derivatives. **Corrosion Science**, v. 83, p. 359–366, 2014.
143. SJOBERG, P.; POLITZER, P. Use of the electrostatic potential at the molecular surface to interpret and predict nucleophilic processes. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 94, n. 10, p. 3959–3961, 1990.
144. MARY, Y. S.; RAJU, K.; PANICKER, C. Y.; AL-SAAD, A. A.; THIEMANN, T. Molecular conformational analysis, vibrational spectra, NBO analysis and first hyperpolarizability of (2E)-3-(3-chlorophenyl)prop-2-enoic anhydride based on density functional theory calculations. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 131, p. 471–483, 2014.
145. YENI, Y.; RACHMANIA, R. A. The Prediction of Pharmacokinetic Properties of Compounds in *Hemigraphis alternata* (Burm.F.) T. Ander Leaves Using pkCSM. **Indonesian Journal of Chemistry**, v. 22, n. 4, p. 1081, 2022.
146. SHARMA, D.; SONI, M.; KUMAR, S.; GUPTA, G. Solubility Enhancement – Eminent Role in Poorly Soluble Drugs. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 2, n. 2, p. 220–224, 2009.
147. HOU, T.; WANG, J.; ZHANG, W.; XU, X. ADME Evaluation in Drug Discovery. 7. Prediction of Oral Absorption by Correlation and Classification. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 47, n. 1, p. 208–218, 2007.
148. DOLABELA, M. F.; DA SILVA, A. R. P.; OHASHI, L. H. *et al.*; Estudo *in silico* das atividades de triterpenos e iridoides isolados de *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson. **Revista Fitos**, v. 12, n. 3, p. 227, 2018.
149. PINHEIRO, R. B. S.; COSTA JÚNIOR, A. C.; TÉLLEZ ZEPEDA, C. A. *et al.* Análise *in silico* do perfil farmacocinético e toxicológico do complexo tioglicolato de Zinco II [Zn(ATG)₂(OH₂)₂]. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, p. e44711629430, 2022.
150. SUENDERHAUF, C.; HAMMANN, F.; HUWYLER, J. Computational Prediction of Blood-Brain Barrier Permeability Using Decision Tree Induction. **Molecules**, v. 17, n. 9, p. 10429–10445, 2012.
151. ZANGER, U. M.; SCHWAB, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 138, n. 1, p. 103–141, 2013.
152. KIRCHMAIR, J.; GÖLLER, A. H.; LANG, D. *et al.* Predicting drug metabolism: experiment and/or computation? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 6, p. 387–404, 2015.
153. FOTI, R. S.; WAHLSTROM, J. L. CYP2C19 Inhibition: The Impact of Substrate Probe Selection on *in Vitro* Inhibition Profiles. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 36, n. 3, p. 523–528, 2008.

154. VAN BOOVEN, D.; MARSH, S.; MCLEOD, H. *et al.* Cytochrome P450 2C9-CYP2C9. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 20, n. 4, p. 277–281, 2010.
155. KAPELYUKH, Y.; HENDERSON, C. J.; SCHEER, N.; RODE, A.; WOLF, C. R. Defining the Contribution of CYP1A1 and CYP1A2 to Drug Metabolism Using Humanized CYP1A1/1A2 and Cyp1a1/Cyp1a2 Knockout Mice. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 47, n. 8, p. 907–918, 2019.
156. ZEIGER, E. The test that changed the world: The Ames test and the regulation of chemicals. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 841, p. 43–48, 2019.
157. YOSHIOKA, Y.; OSE, Y.; SATO, T. Testing for the toxicity of chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. **Science of The Total Environment**, v. 43, n. 1–2, p. 149–157, 1985.
158. SAUVANT, N. P.; PEPIN, D.; PICCINNI, E. *Tetrahymena pyriformis*: A tool for toxicological studies. A review. **Chemosphere**, v. 38, n. 7, p. 1631–1669, 1999.
159. ANKLEY, G. T.; VILLENEUVE, D. L. The fathead minnow in aquatic toxicology: Past, present and future. **Aquatic Toxicology**, v. 78, n. 1, p. 91–102, 2006.
160. GARRIDO, A.; LEPAILLEUR, A.; MIGNANI, S. M.; DALLEMAGNE, P.; ROCHAIS, C. hERG toxicity assessment: Useful guidelines for drug design. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 195, p. 112290, 2020.
161. CREANZA, T. M.; DELRE, P.; ANCONA, N. *et al.* Structure-Based Prediction of hERG-Related Cardiotoxicity: A Benchmark Study. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 61, n. 9, p. 4758–4770, 2021.
162. CHANG, C. Y.; SCHIANO, T. D. Review article: drug hepatotoxicity. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 25, n. 10, p. 1135–1151, 2007.
163. FREITAS, C. S. Estendendo o Conhecimento sobre a Família Her-Receptores para o Fator de Crescimento Epidérmico e seus ligantes às Malignidades Hematológicas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 54, n. 1, p. 79–86, 2008.
164. LOPES, G. L.; VATTIMO, E. F. Q.; CASTRO JUNIOR, G. Identifying activating mutations in the EGFR gene: prognostic and therapeutic implications in non-small cell lung cancer. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, n. 4, p. 365–375, 2015.
165. VYAS, V.; UKAWALA, R.; CHINTHA, C.; GHATE, M. Homology modeling a fast tool for drug discovery: Current perspectives. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 74, n. 1, p. 1-17, 2012.
166. NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.
167. YOU, M.; XIE, Z.; ZHANG, N. *et al.* Signaling pathways in cancer metabolism: mechanisms and therapeutic targets. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, p. 196, 2023.

APÊNDICE A

RESULTADOS GERAIS DE RMSD E MAD

Conteúdo:

Tabela A1. Valores de RMSD e MAD por métodos avaliados e classificados pelo RMSD_{sup} .

Tabela A2. Resultados gerais de RMSD_{sup} por métodos avaliados para complexos de Bi(III) ditiocarbamato.

Tabela A3. Resultados gerais de $\text{RMSD}_{\text{poly}}$ por métodos avaliados para complexos de Bi(III) ditiocarbamato.

Tabela A4. Resultados gerais de $\text{MAD}_{\text{Bi-L}}$ por métodos avaliados para complexos de Bi(III) ditiocarbamato.

Tabela A1. Valores de RMSD e MAD por métodos avaliados e classificados pelo RMSD_{sup}.

Rank*	Métodos	RMSD _{sup} (Å)	RMSD _{poly} (Å)	MAD _{Bi-L} (Å)
1º	M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,336 ± 0,110	0,124 ± 0,062	0,055 ± 0,008
2º	ωB97XD/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,351 ± 0,096	0,121 ± 0,060	0,055 ± 0,017
3º	ωB97XD/def2-TZVP/ECP	0,379 ± 0,152	0,146 ± 0,111	0,072 ± 0,036
4º	B3LYP-D3/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,410 ± 0,140	0,132 ± 0,049	0,053 ± 0,004
5º	M06-L/def2-SVP/ECP/CPCM	0,404 ± 0,152	0,175 ± 0,111	0,076 ± 0,014
6º	M06-2X/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,400 ± 0,160	0,122 ± 0,071	0,056 ± 0,012
7º	M06-L/def2-SVP/ECP	0,422 ± 0,159	0,182 ± 0,113	0,078 ± 0,027
8º	M06-2X/def2-TZVP/ECP	0,410 ± 0,203	0,154 ± 0,128	0,072 ± 0,033
9º	B3LYP-D3/def2-TZVP/ECP	0,461 ± 0,184	0,163 ± 0,105	0,066 ± 0,029
10º	M06-2X/def2-SVP/ECP/CPCM	0,443 ± 0,214	0,157 ± 0,121	0,063 ± 0,021
11º	TPSSh/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,564 ± 0,114	0,125 ± 0,068	0,056 ± 0,014
12º	ωB97XD/def2-SVP/ECP/CPCM	0,470 ± 0,229	0,155 ± 0,113	0,063 ± 0,019
13º	CAM-B3LYP/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,509 ± 0,190	0,124 ± 0,055	0,054 ± 0,014
14º	TPSSh/def2-SVP/ECP/CPCM	0,562 ± 0,152	0,153 ± 0,109	0,066 ± 0,019
15º	CAM-B3LYP/def2-SVP/ECP/CPCM	0,507 ± 0,212	0,167 ± 0,116	0,063 ± 0,021
16º	M06-2X/def2-SVP/ECP	0,474 ± 0,251	0,163 ± 0,129	0,070 ± 0,031
17º	B3LYP-D3/def2-SVP/ECP/CPCM	0,494 ± 0,233	0,172 ± 0,100	0,072 ± 0,013
18º	CAM-B3LYP/def2-SVP/ECP	0,515 ± 0,226	0,175 ± 0,130	0,070 ± 0,036
19º	M06-L/def2-TZVP/ECP	0,527 ± 0,221	0,163 ± 0,128	0,072 ± 0,038
20º	TPSSh/def2-TZVP/ECP	0,527 ± 0,221	0,163 ± 0,128	0,072 ± 0,038
21º	CAM-B3LYP/def2-TZVP/ECP	0,522 ± 0,228	0,163 ± 0,128	0,072 ± 0,038
22º	PBE/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,621 ± 0,135	0,146 ± 0,071	0,057 ± 0,013
23º	TPSSh/def2-SVP/ECP	0,570 ± 0,187	0,162 ± 0,121	0,068 ± 0,025
24º	B3LYP/def2-SVP/ECP/CPCM	0,597 ± 0,196	0,207 ± 0,089	0,075 ± 0,013
25º	ωB97XD/def2-SVP/ECP	0,518 ± 0,281	0,166 ± 0,126	0,072 ± 0,034
26º	BP86/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,651 ± 0,149	0,164 ± 0,071	0,058 ± 0,011
27º	B3LYP/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,647 ± 0,155	0,167 ± 0,059	0,056 ± 0,005
28º	B3LYP-D3/def2-SVP/ECP	0,532 ± 0,272	0,181 ± 0,113	0,076 ± 0,027
29º	PBE/def2-TZVP/ECP	0,624 ± 0,181	0,162 ± 0,102	0,065 ± 0,024
30º	PBE/def2-SVP/ECP	0,654 ± 0,158	0,181 ± 0,110	0,072 ± 0,023
31º	PBE/def2-SVP/ECP/CPCM	0,666 ± 0,147	0,175 ± 0,099	0,070 ± 0,016
32º	B3LYP/def2-SVP/ECP	0,629 ± 0,204	0,225 ± 0,100	0,080 ± 0,028
33º	BP86/def2-TZVP/ECP	0,663 ± 0,179	0,180 ± 0,097	0,065 ± 0,024
34º	B3LYP/def2-TZVP/ECP	0,652 ± 0,199	0,193 ± 0,106	0,069 ± 0,029
35º	BP86/def2-SVP/ECP	1,006 ± 0,333	0,340 ± 0,202	0,082 ± 0,024
36º	BP86/def2-SVP/ECP/CPCM	1,000 ± 0,345	0,327 ± 0,207	0,079 ± 0,015
37º	OLYP/def2-TZVP/ECP	1,509 ± 0,371	0,574 ± 0,118	0,095 ± 0,020
38º	OLYP/def2-SVP/ECP/CPCM	1,503 ± 0,391	0,584 ± 0,127	0,095 ± 0,003
39º	OLYP/def2-TZVP/ECP/CPCM	1,490 ± 0,405	0,559 ± 0,150	0,085 ± 0,020
40º	OLYP/def2-SVP/ECP	1,527 ± 0,377	0,589 ± 0,101	0,100 ± 0,017

* O ranking foi realizando levando em consideração a relação média + desvio padrão do RMSD_{sup}.

Tabela A2. Resultados gerais de RMSD_{sup} por métodos avaliados para complexos de Bi(III) ditiocarbamato.

Método	Complexos				Média	Desvio Padrão
	1	2	3	4		
BP86/def2-SVP/ECP	0,907	0,712	1,570	0,836	1,006	0,333
BP86/def2-SVP/ECP/CPCM	0,878	0,691	1,584	0,845	1,000	0,345
BP86/def2-TZVP/ECP	0,831	0,488	0,480	0,853	0,663	0,179
BP86/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,761	0,529	0,483	0,833	0,651	0,149
PBE/def2-SVP/ECP	0,876	0,606	0,437	0,696	0,654	0,158
PBE/def2-SVP/ECP/CPCM	0,848	0,653	0,443	0,721	0,666	0,147
PBE/def2-TZVP/ECP	0,813	0,445	0,442	0,796	0,624	0,181
PBE/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,750	0,523	0,453	0,758	0,621	0,135
OLYP/def2-SVP/ECP	0,964	1,538	1,577	2,028	1,527	0,377
OLYP/def2-SVP/ECP/CPCM	0,907	1,538	1,564	2,004	1,503	0,391
OLYP/def2-TZVP/ECP	0,957	1,495	1,585	1,999	1,509	0,371
OLYP/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,868	1,509	1,583	2,000	1,490	0,405
M06-L/def2-SVP/ECP	0,625	0,192	0,379	0,494	0,422	0,159
M06-L/def2-SVP/ECP/CPCM	0,621	0,197	0,367	0,432	0,404	0,152
M06-L/def2-TZVP/ECP	0,740	0,239	0,386	0,743	0,527	0,221
M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,449	0,170	0,306	0,418	0,336	0,110
B3LYP/def2-SVP/ECP	0,730	0,358	0,530	0,898	0,629	0,204
B3LYP/def2-SVP/ECP/CPCM	0,689	0,341	0,497	0,860	0,597	0,196
B3LYP/def2-TZVP/ECP	0,862	0,439	0,466	0,840	0,652	0,199
B3LYP/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,746	0,517	0,477	0,848	0,647	0,155
B3LYP-D3/def2-SVP/ECP	0,677	0,190	0,367	0,895	0,532	0,272
B3LYP-D3/def2-SVP/ECP/CPCM	0,634	0,194	0,358	0,791	0,494	0,233
B3LYP-D3/def2-TZVP/ECP	0,654	0,202	0,372	0,615	0,461	0,184
B3LYP-D3/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,456	0,213	0,370	0,599	0,410	0,140
M06-2X/def2-SVP/ECP	0,656	0,157	0,309	0,775	0,474	0,251
M06-2X/def2-SVP/ECP/CPCM	0,633	0,165	0,307	0,668	0,443	0,214
M06-2X/def2-TZVP/ECP	0,692	0,142	0,325	0,483	0,410	0,203
M06-2X/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,480	0,179	0,334	0,608	0,400	0,160
TPSSh/def2-SVP/ECP	0,767	0,421	0,348	0,742	0,570	0,187
TPSSh/def2-SVP/ECP/CPCM	0,752	0,497	0,351	0,647	0,562	0,152
TPSSh/def2-TZVP/ECP	0,740	0,239	0,386	0,743	0,527	0,221
TPSSh/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,640	0,489	0,421	0,707	0,564	0,114
CAM-B3LYP/def2-SVP/ECP	0,731	0,211	0,383	0,734	0,515	0,226
CAM-B3LYP/def2-SVP/ECP/CPCM	0,689	0,220	0,387	0,730	0,507	0,212
CAM-B3LYP/def2-TZVP/ECP	0,740	0,222	0,381	0,745	0,522	0,228
CAM-B3LYP/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,620	0,262	0,402	0,752	0,509	0,190
ωB97XD/def2-SVP/ECP	0,695	0,199	0,297	0,883	0,518	0,281
ωB97XD/def2-SVP/ECP/CPCM	0,648	0,198	0,293	0,739	0,470	0,229
ωB97XD/def2-TZVP/ECP	0,618	0,216	0,290	0,391	0,379	0,152
ωB97XD/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,466	0,230	0,289	0,420	0,351	0,096

Tabela A3. Resultados gerais de $\text{RMSD}_{\text{poly}}$ por métodos avaliados para complexos de Bi(III) ditiocarbamato.

Método	Complexos				Média	Desvio Padrão
	1	2	3	4		
BP86/def2-SVP/ECP	0,383	0,168	0,653	0,157	0,340	0,202
BP86/def2-SVP/ECP/CPCM	0,354	0,144	0,655	0,157	0,327	0,207
BP86/def2-TZVP/ECP	0,348	0,119	0,117	0,135	0,180	0,097
BP86/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,287	0,123	0,116	0,131	0,164	0,071
PBE/def2-SVP/ECP	0,370	0,102	0,122	0,128	0,181	0,110
PBE/def2-SVP/ECP/CPCM	0,345	0,103	0,119	0,132	0,175	0,099
PBE/def2-TZVP/ECP	0,338	0,093	0,100	0,116	0,162	0,102
PBE/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,270	0,101	0,099	0,116	0,146	0,071
OLYP/def2-SVP/ECP	0,414	0,650	0,650	0,642	0,589	0,101
OLYP/def2-SVP/ECP/CPCM	0,367	0,690	0,645	0,634	0,584	0,127
OLYP/def2-TZVP/ECP	0,373	0,633	0,676	0,614	0,574	0,118
OLYP/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,302	0,641	0,676	0,615	0,559	0,150
M06-L/def2-SVP/ECP	0,378	0,104	0,118	0,129	0,182	0,113
M06-L/def2-SVP/ECP/CPCM	0,368	0,106	0,111	0,117	0,175	0,111
M06-L/def2-TZVP/ECP	0,385	0,097	0,084	0,088	0,163	0,128
M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,231	0,077	0,084	0,103	0,124	0,062
B3LYP/def2-SVP/ECP	0,397	0,161	0,165	0,177	0,225	0,100
B3LYP/def2-SVP/ECP/CPCM	0,362	0,156	0,153	0,159	0,207	0,089
B3LYP/def2-TZVP/ECP	0,377	0,136	0,126	0,134	0,193	0,106
B3LYP/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,270	0,139	0,127	0,133	0,167	0,059
B3LYP-D3/def2-SVP/ECP	0,377	0,104	0,121	0,122	0,181	0,113
B3LYP-D3/def2-SVP/ECP/CPCM	0,345	0,107	0,119	0,116	0,172	0,100
B3LYP-D3/def2-TZVP/ECP	0,344	0,095	0,102	0,111	0,163	0,105
B3LYP-D3/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,218	0,101	0,103	0,108	0,132	0,049
M06-2X/def2-SVP/ECP	0,385	0,072	0,093	0,101	0,163	0,129
M06-2X/def2-SVP/ECP/CPCM	0,366	0,077	0,089	0,095	0,157	0,121
M06-2X/def2-TZVP/ECP	0,376	0,077	0,080	0,084	0,154	0,128
M06-2X/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,244	0,082	0,076	0,086	0,122	0,071
TPSSh/def2-SVP/ECP	0,369	0,067	0,094	0,118	0,162	0,121
TPSSh/def2-SVP/ECP/CPCM	0,340	0,072	0,088	0,112	0,153	0,109
TPSSh/def2-TZVP/ECP	0,385	0,097	0,084	0,088	0,163	0,128
TPSSh/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,242	0,078	0,079	0,101	0,125	0,068
CAM-B3LYP/def2-SVP/ECP	0,399	0,097	0,098	0,107	0,175	0,130
CAM-B3LYP/def2-SVP/ECP/CPCM	0,368	0,100	0,096	0,103	0,167	0,116
CAM-B3LYP/def2-TZVP/ECP	0,385	0,097	0,084	0,088	0,163	0,128
CAM-B3LYP/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,218	0,104	0,086	0,086	0,124	0,055
ω B97XD/def2-SVP/ECP	0,384	0,095	0,094	0,092	0,166	0,126
ω B97XD/def2-SVP/ECP/CPCM	0,350	0,098	0,092	0,079	0,155	0,113
ω B97XD/def2-TZVP/ECP	0,337	0,093	0,081	0,072	0,146	0,111
ω B97XD/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,224	0,103	0,083	0,075	0,121	0,060

Tabela A4. Resultados gerais de MAD_{Bi-L} por métodos avaliados para complexos de Bi(III) ditiocarbamato.

Método	Complexos				Média	Desvio Padrão
	1	2	3	4		
BP86/def2-SVP/ECP	0,117	0,057	0,093	0,063	0,082	0,024
BP86/def2-SVP/ECP/CPCM	0,095	0,059	0,093	0,070	0,079	0,015
BP86/def2-TZVP/ECP	0,105	0,047	0,050	0,056	0,065	0,024
BP86/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,074	0,045	0,051	0,063	0,058	0,011
PBE/def2-SVP/ECP	0,111	0,052	0,059	0,065	0,072	0,023
PBE/def2-SVP/ECP/CPCM	0,094	0,052	0,063	0,071	0,070	0,016
PBE/def2-TZVP/ECP	0,106	0,049	0,047	0,058	0,065	0,024
PBE/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,074	0,042	0,046	0,065	0,057	0,013
OLYP/def2-SVP/ECP	0,124	0,077	0,094	0,106	0,100	0,017
OLYP/def2-SVP/ECP/CPCM	0,094	0,097	0,092	0,099	0,095	0,003
OLYP/def2-TZVP/ECP	0,107	0,068	0,120	0,084	0,095	0,020
OLYP/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,069	0,073	0,118	0,079	0,085	0,020
M06-L/def2-SVP/ECP	0,125	0,061	0,063	0,062	0,078	0,027
M06-L/def2-SVP/ECP/CPCM	0,100	0,065	0,068	0,070	0,076	0,014
M06-L/def2-TZVP/ECP	0,131	0,074	0,060	0,025	0,072	0,038
M06-L/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,066	0,045	0,050	0,059	0,055	0,008
B3LYP/def2-SVP/ECP	0,128	0,069	0,066	0,055	0,080	0,028
B3LYP/def2-SVP/ECP/CPCM	0,098	0,071	0,070	0,063	0,075	0,013
B3LYP/def2-TZVP/ECP	0,118	0,061	0,054	0,043	0,069	0,029
B3LYP/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,064	0,056	0,053	0,052	0,056	0,005
B3LYP-D3/def2-SVP/ECP	0,123	0,062	0,063	0,058	0,076	0,027
B3LYP-D3/def2-SVP/ECP/CPCM	0,094	0,065	0,067	0,061	0,072	0,013
B3LYP-D3/def2-TZVP/ECP	0,115	0,057	0,052	0,039	0,066	0,029
B3LYP-D3/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,061	0,053	0,051	0,049	0,053	0,004
M06-2X/def2-SVP/ECP	0,123	0,060	0,053	0,045	0,070	0,031
M06-2X/def2-SVP/ECP/CPCM	0,099	0,050	0,053	0,052	0,063	0,021
M06-2X/def2-TZVP/ECP	0,125	0,071	0,056	0,036	0,072	0,033
M06-2X/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,073	0,060	0,047	0,043	0,056	0,012
TPSSh/def2-SVP/ECP	0,111	0,048	0,050	0,064	0,068	0,025
TPSSh/def2-SVP/ECP/CPCM	0,095	0,046	0,052	0,071	0,066	0,019
TPSSh/def2-TZVP/ECP	0,131	0,074	0,060	0,025	0,072	0,038
TPSSh/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,074	0,045	0,040	0,064	0,056	0,014
CAM-B3LYP/def2-SVP/ECP	0,129	0,065	0,054	0,034	0,070	0,036
CAM-B3LYP/def2-SVP/ECP/CPCM	0,098	0,058	0,054	0,044	0,063	0,021
CAM-B3LYP/def2-TZVP/ECP	0,131	0,074	0,060	0,025	0,072	0,038
CAM-B3LYP/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,063	0,068	0,054	0,032	0,054	0,014
ωB97XD/def2-SVP/ECP	0,128	0,067	0,058	0,037	0,072	0,034
ωB97XD/def2-SVP/ECP/CPCM	0,093	0,062	0,056	0,041	0,063	0,019
ωB97XD/def2-TZVP/ECP	0,124	0,076	0,066	0,022	0,072	0,036
ωB97XD/def2-TZVP/ECP/CPCM	0,060	0,072	0,062	0,027	0,055	0,017

APÊNDICE B

DADOS COMPLETOS DE δC E δH

Conteúdo:

Tabela B1. Deslocamentos químicos de RMN 1H experimentais (Exp.), calculados e desvio absoluto (AD) em ppm para complexos Bi(III) calculados com base def2-SVP definida em DMSO.

Tabela B2. Deslocamentos químicos de RMN 1H experimentais (Exp.), calculados e desvio absoluto (AD) em ppm para complexos Bi(III) calculados com base def2-TZVP definida em DMSO.

Tabela B3. Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C experimentais (Exp.), calculados e desvio absoluto (AD) em ppm para complexos Bi(III) calculados com base def2-SVP definida em DMSO.

Tabela B4. Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C experimentais (Exp.), calculados e desvio absoluto (AD) em ppm para complexos Bi(III) calculados com base def2-TZVP definida em DMSO.

Tabela B1. Deslocamentos químicos de RMN 1H experimentais (Exp.), calculados e desvio absoluto (AD) em ppm para complexos Bi(III) calculados com base def2-SVP definida em DMSO.

Complexos	Núcleos	Exp.	Funcionais DFT								
			BP86	PBE	OLYP	M06-L	B3LYP	M06-2X	TPSSh	CAM-B3LYP	ω B97XD
1	CH ₃	3,30	3,16	3,16	3,17	3,19	3,13	3,20	3,17	3,11	3,11
	AD		0,14	0,14	0,13	0,11	0,17	0,10	0,13	0,19	0,19
2	CH ₃	3,41	3,21	3,21	3,21	3,19	3,17	3,24	3,21	3,14	3,13
	AD		0,20	0,20	0,20	0,22	0,24	0,17	0,20	0,27	0,28
3	CH ₂	2,02	1,91	1,92	1,91	1,80	1,85	1,82	1,88	1,84	1,85
	AD		0,11	0,10	0,11	0,22	0,17	0,20	0,14	0,18	0,17
	N-CH ₂	3,91	3,52	3,52	3,50	3,42	3,44	3,54	3,49	3,39	3,33
	AD		0,39	0,39	0,41	0,49	0,47	0,37	0,42	0,52	0,58
4	CH ₃	2,84	3,44	3,42	3,40	3,38	3,40	3,51	3,44	3,37	3,36
	AD		0,60	0,58	0,56	0,54	0,56	0,67	0,60	0,53	0,52
	CH _{aromático}	7,42	7,33	7,35	7,30	7,30	7,33	7,99	7,34	7,45	7,51
	AD		0,09	0,07	0,12	0,12	0,09	0,57	0,08	0,03	0,09

Tabela B2. Deslocamentos químicos de RMN 1H experimentais (Exp.), calculados e desvio absoluto (AD) em ppm para complexos Bi(III) calculados com base def2-TZVP definida em DMSO.

Complexos	Núcleos	Exp.	Funcionais DFT								
			BP86	PBE	OLYP	M06-L	B3LYP	M06-2X	TPSSh	CAM-B3LYP	ω B97XD
1	CH ₃	3,30	3,52	3,51	3,50	3,49	3,48	3,52	3,49	3,45	3,41
	AD		0,22	0,21	0,20	0,19	0,18	0,22	0,19	0,15	0,11
2	CH ₃	3,41	3,54	3,54	3,52	3,48	3,49	3,52	3,50	3,45	3,41
	AD		0,13	0,13	0,11	0,07	0,08	0,11	0,09	0,04	0,00
3	CH ₂	2,02	2,17	2,18	2,19	1,95	2,12	2,09	2,14	2,10	2,03
	AD		0,15	0,16	0,17	0,07	0,10	0,07	0,12	0,08	0,01
	N-CH ₂	3,91	3,94	3,94	3,93	3,89	3,84	3,89	3,86	3,78	3,78
	AD		0,03	0,03	0,02	0,02	0,07	0,02	0,05	0,13	0,13
4	CH ₃	2,84	3,81	3,80	3,76	3,75	3,76	3,82	3,75	3,71	3,70
	AD		0,97	0,96	0,92	0,91	0,92	0,98	0,91	0,87	0,86
	CH _{aromático}	7,42	7,79	7,82	7,77	7,44	7,81	8,47	7,79	7,92	7,86
	AD		0,37	0,40	0,35	0,02	0,39	1,05	0,37	0,50	0,44

Tabela B3. Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C experimentais (Exp.), calculados e desvio absoluto (AD) em ppm para complexos Bi(III) calculados com base def2-SVP definida em DMSO.

Complexos	Núcleos	Exp.	BP86	PBE	OLYP	Funcionais DFT					
						M06-L	B3LYP	M06-2X	TPSSh	CAM-B3LYP	ω B97XD
1	CH ₃	44,16	44,61	44,52	43,69	46,57	43,85	46,21	43,64	43,56	44,27
	AD		0,45	0,36	0,47	2,41	0,31	2,05	0,52	0,60	0,11
	CS ₂	200,82	191,84	191,37	189,08	191,40	207,17	237,04	197,33	216,80	213,23
	AD		8,98	9,45	11,74	9,42	6,35	36,22	3,49	15,98	12,41
2	CH ₃	44,00	45,30	45,20	44,25	46,92	44,45	46,58	44,22	44,10	44,75
	AD		1,30	1,20	0,25	2,92	0,45	2,58	0,22	0,10	0,75
	CS ₂	202,00	193,66	193,17	190,71	193,18	209,10	239,50	199,22	218,96	215,31
	AD		8,34	8,83	11,29	8,82	7,10	37,50	2,78	16,96	13,31
3	CH ₂	25,30	27,29	27,43	27,98	27,21	26,60	26,06	26,67	25,37	25,27
	AD		1,99	2,13	2,68	1,91	1,30	0,76	1,37	0,07	0,03
	N-CH ₂	53,40	54,55	54,68	54,06	54,32	53,31	55,17	53,00	52,30	52,71
	AD		1,15	1,28	0,66	0,92	0,09	1,77	0,40	1,10	0,69
	CS ₂	197,20	189,62	189,08	186,56	189,16	204,90	234,56	195,20	214,49	210,78
	AD		7,58	8,12	10,64	8,04	7,70	37,36	2,00	17,29	13,58
4	CH ₃	28,40	45,39	45,20	44,22	46,52	44,72	46,88	44,51	44,33	44,13
	AD		16,99	16,80	15,82	18,12	16,32	18,48	16,11	15,93	16,73
	CS ₂	205,10	197,35	196,85	194,07	196,19	213,18	244,72	202,96	223,56	219,84
	AD		7,75	8,25	11,03	8,91	8,08	39,62	2,14	18,46	14,74
	N-C	150,30	142,73	142,98	139,38	136,13	145,18	163,37	140,73	147,51	146,41
	AD		7,57	7,32	10,92	14,17	5,12	13,07	9,57	2,79	3,89
	Caromático β	112,40	122,73	123,40	121,11	116,37	125,72	143,86	122,10	128,89	127,89
	AD		10,33	11,00	8,71	3,97	13,32	31,46	9,70	16,49	15,49
	Caromático γ	129,30	124,98	125,74	123,02	118,92	127,16	145,50	123,90	130,02	129,32
	AD		4,32	3,56	6,28	10,38	2,14	16,20	5,40	0,72	0,02
	Caromático δ	118,60	123,85	124,61	122,01	117,28	126,28	144,77	123,31	129,40	128,58
	AD		5,25	6,01	3,41	1,32	7,68	26,17	4,71	10,80	9,98

Tabela B4. Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C experimentais (Exp.), calculados e desvio absoluto (AD) em ppm para complexos Bi(III) calculados com base def2-TZVP definida em DMSO.

Complexos	Núcleos	Exp.	BP86	PBE	OLYP	Funcionais DFT					
						M06-L	B3LYP	M06-2X	TPSSH	CAM-B3LYP	ω B97XD
1	CH ₃	44,16	49,49	49,17	47,94	50,05	48,74	50,32	48,44	48,25	48,36
	AD		5,33	5,01	3,78	5,89	4,58	6,16	4,28	4,09	4,20
	CS ₂	200,82	202,03	201,50	197,54	199,26	217,53	245,05	206,21	227,35	222,17
	AD		1,21	0,68	3,28	1,56	16,71	44,23	5,39	26,53	21,35
2	CH ₃	44,00	50,00	49,67	48,32	50,35	49,16	50,79	48,86	48,61	48,90
	AD		6,00	5,67	4,32	6,35	5,16	6,79	4,86	4,61	4,90
	CS ₂	202,00	204,92	204,40	200,22	203,00	220,66	249,16	209,26	230,82	225,52
	AD		2,92	2,40	1,78	1,00	18,66	47,16	7,26	28,82	23,52
3	CH ₂	25,30	31,82	31,70	31,88	31,94	31,12	27,80	30,74	29,78	29,38
	AD		6,52	6,40	6,58	6,64	5,82	2,50	5,44	4,48	4,08
	N-CH ₂	53,40	60,33	60,23	59,12	58,43	59,20	60,94	58,47	58,13	57,65
	AD		6,93	6,83	5,72	5,03	5,80	7,54	5,07	4,73	4,25
	CS ₂	197,20	199,63	199,05	194,89	198,40	215,20	242,37	204,12	225,11	219,84
	AD		2,43	1,85	2,31	1,20	18,00	45,17	6,92	27,91	22,64
4	CH ₃	28,40	50,13	49,74	48,37	50,35	49,52	51,90	49,16	48,99	48,68
	AD		21,73	21,34	19,97	21,95	21,12	23,50	20,76	20,59	20,28
	CS ₂	205,10	208,25	207,69	203,03	206,48	224,38	253,33	212,56	235,12	229,96
	AD		3,15	2,59	2,07	1,38	19,28	48,23	7,46	30,02	24,86
	N-C	150,30	154,09	154,26	149,75	144,43	156,86	172,13	151,46	159,23	156,15
	AD		3,79	3,96	0,55	5,87	6,56	21,83	1,16	8,93	5,85
	C _{aromatic} β	112,40	130,89	131,24	127,57	122,70	133,92	150,85	129,34	137,57	135,05
	AD		18,49	18,84	15,17	10,30	21,52	38,45	16,94	25,17	22,65
	C _{aromatic} γ	129,30	133,78	134,11	129,83	128,08	136,17	153,14	131,51	139,16	138,01
	AD		4,48	4,81	0,53	1,22	6,87	23,84	2,21	9,86	8,71
	C _{aromatic} δ	118,60	132,84	133,15	128,96	128,90	135,42	151,90	130,83	138,51	138,11
	AD		14,24	14,55	10,36	10,30	16,82	33,30	12,23	19,91	19,51

APÊNDICE C

GRÁFICOS DAS REGRESSÕES LINEARES

Conteúdo:

Figura C1. Gráficos das regressões lineares de RMN ^1H para os funcionais DFT estudados com a base def2-SVP definida em DMSO.

Figura C2. Gráficos das regressões lineares de RMN ^1H para os funcionais DFT estudados com a base def2-TZVP definida em DMSO.

Figura C3. Gráficos das regressões lineares de RMN ^{13}C para os funcionais DFT estudados com a base def2-SVP definida em DMSO.

Figura C4. Gráficos das regressões lineares de RMN ^{13}C para os funcionais DFT estudados com a base def2-TZVP definida em DMSO.

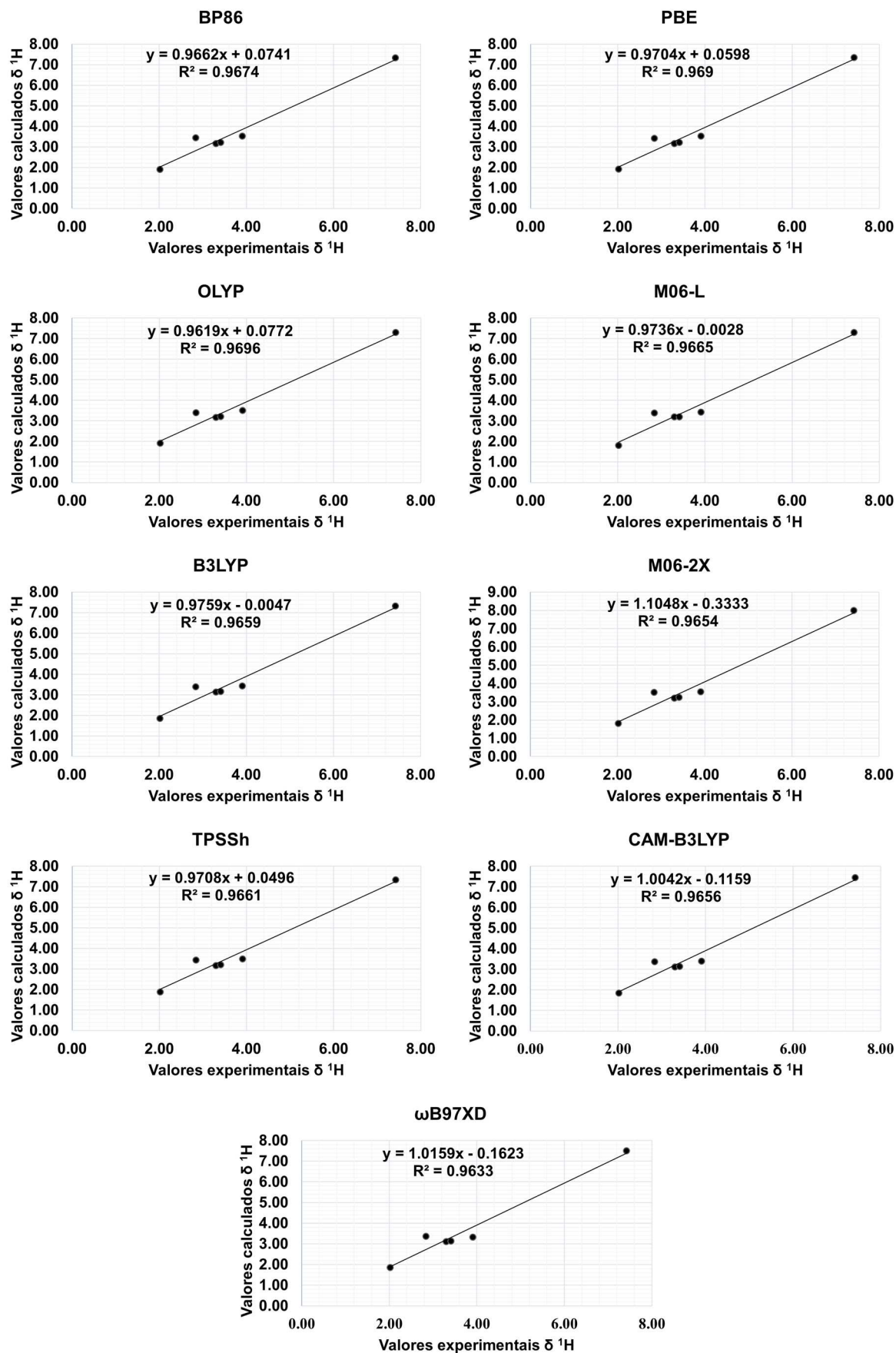


Figura C1. Gráficos das regressões lineares de RMN ^1H para os funcionais DFT estudados com a base def2-SVP definida em DMSO.

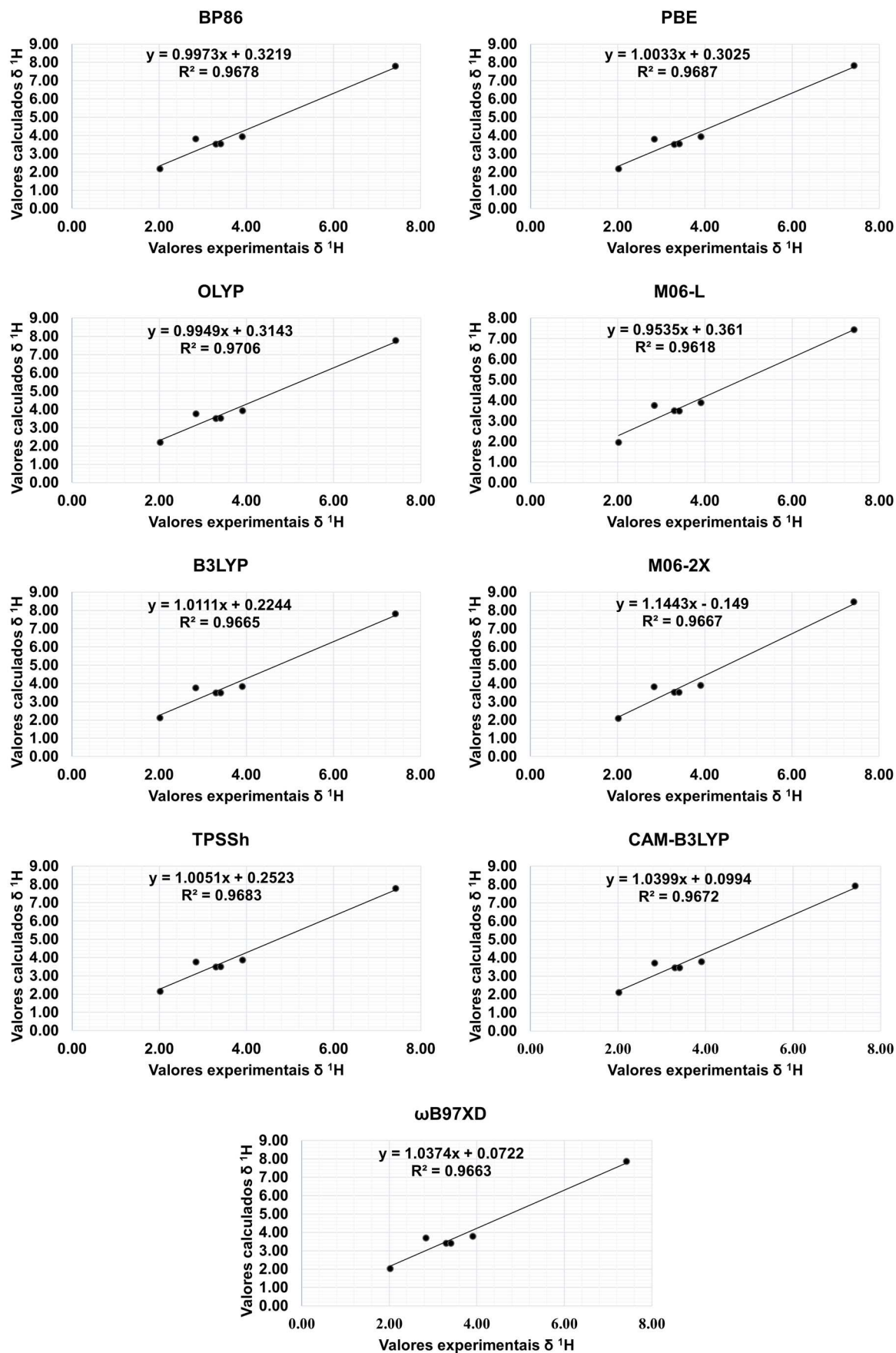


Figura C2. Gráficos das regressões lineares de RMN ^1H para os funcionais DFT estudados com a base def2-TZVP definida em DMSO.

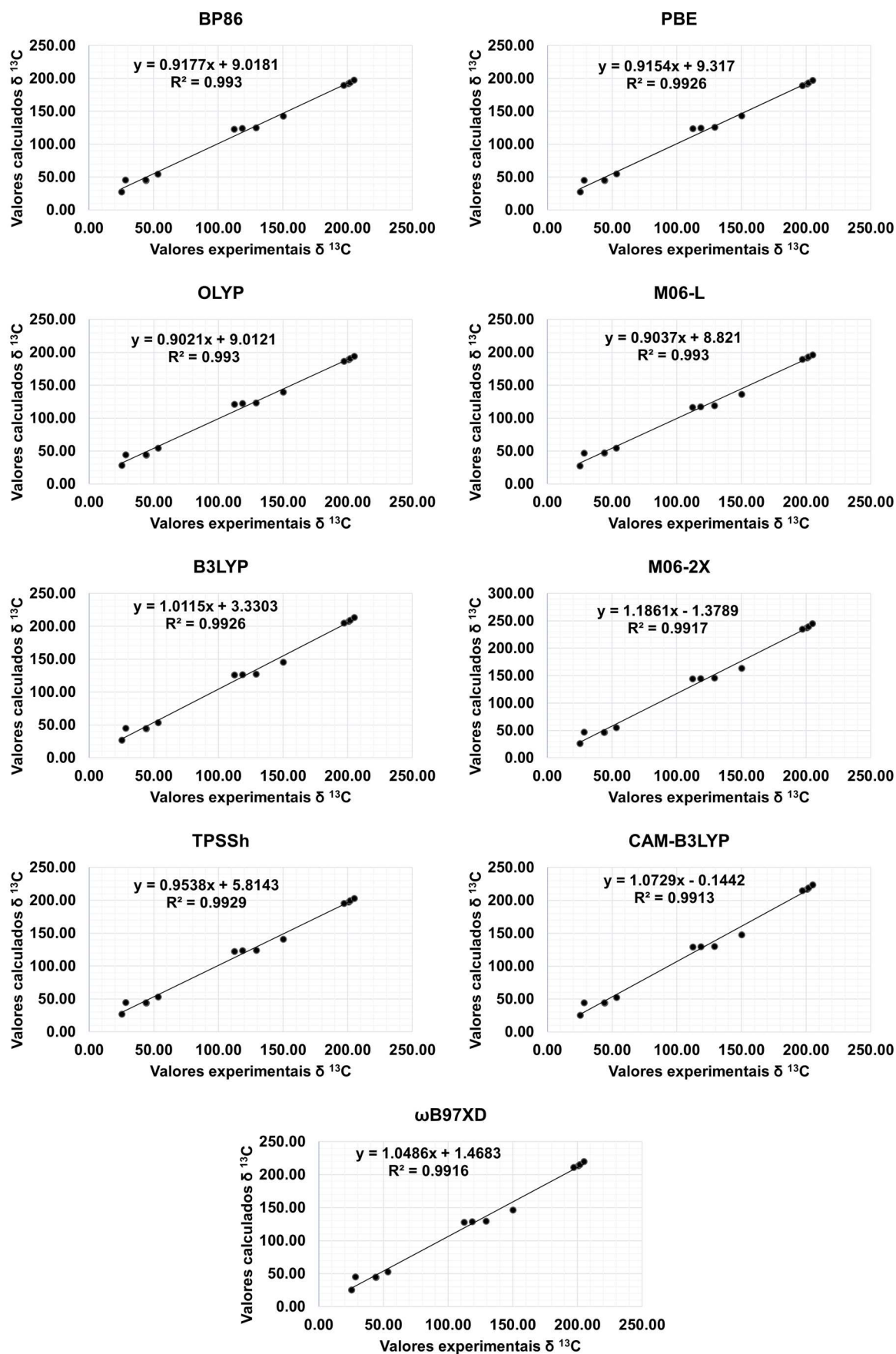


Figura C3. Gráficos das regressões lineares de RMN ^{13}C para os funcionais DFT estudados com a base def2-SVP definida em DMSO.

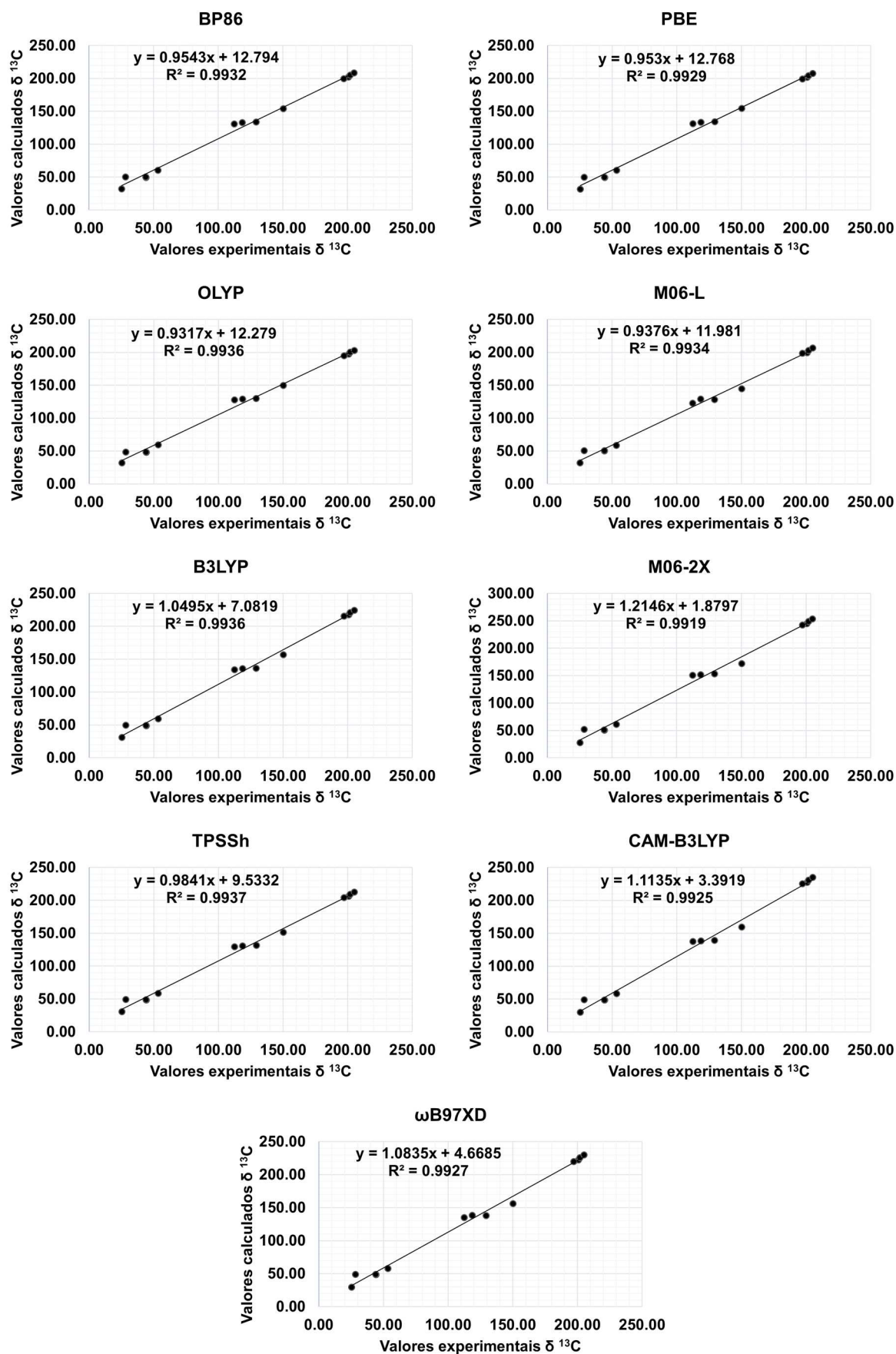


Figura C4. Gráficos das regressões lineares de RMN ^{13}C para os funcionais DFT estudados com a base def2-TZVP definida em DMSO.