



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS  
MOLECULARES

WELLINGTON ROSA DE LIMA JÚNIOR

**ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA ATIVIDADE DE CHALCONAS  
COM AÇÃO ANTITUMORAL**

ANÁPOLIS – GO  
MARÇO 2014

WELLINGTON ROSA DE LIMA JÚNIOR

**ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA ATIVIDADE DE CHALCONAS  
COM AÇÃO ANTITUMORAL**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares (nível mestrado) da Universidade Estadual de Goiás como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Gilberto  
Lúcio Benedito de Aquino

ANÁPOLIS – GO

MARÇO 2014

### **Ficha Catalográfica**

Lima Júnior, Wellington Rosa de

Estudo da Relação Estrutura Atividade de Chalconas com  
Atividade Antitumoral - 2014

88 folhas. il figuras.

Orientador: Prof. Dr. Gilberto L. B. Aquino

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Goiás, 2014.

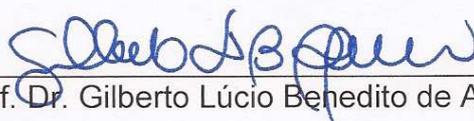
1. Chalconas 2. Relação Estrutura Atvidade 3. Algoritmo das  
Projeções Sucessivas. I Título

ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA ATIVIDADE DE CHALCONAS COM  
ATIVIDADE ANTI-TUMORAL

**WELLINGTON ROSA DE LIMA JÚNIOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares da Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

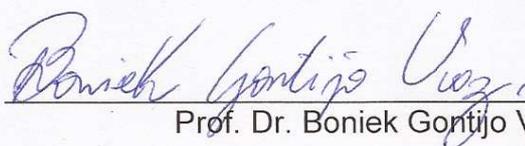
Aprovada por:



Prof. Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino (UEG)



Prof. Dr. Ademir João Camargo (UEG)



Prof. Dr. Boniek Gontijo Vaz (UFG)

ANÁPOLIS – GO  
MARÇO 2014

"Na natureza nada se cria, nada se perde, tudo se transforma".

Antoine Laurent Lavoisier

## **AGRADECIMENTOS**

Inicialmente gostaria de agradecer a minha mãe, Elizabeth Silva, irmã, Jacqueline Silva, e madrinha, Maria Amélia do Nascimento pelo apoio incentivo e motivação nos momentos mais difíceis.

Ao professor Dr. Gilberto Aquino, pela amizade, incentivo, tutoria e paciência, durante estes quase cinco anos de pesquisa e parcerias.

Ao professor Dr. Ademir Camargo, pelo apoio, orientação e paciência, pelo apoio e orientação no decorrer deste trabalho, pelos ensinamentos e tranquilidade passado a todo momento.

Ao Tarcísio, pela amizade, conselhos e companheirismo de tardes de muito trabalho no QTEA.

Aos amigos de mestrado: Késia Paixão, Érik Paixa, Danilo Martins, Andréa Bukzem, Marcus, Suzane Tavares, Francisco Neto, Wanderson Souza e tantos outros que possa ter esquecido de mencionar mas que fizeram da UEG um ótimo lugar de aprendizados e amizades.

A Lauriane Santin amiga que sempre em discussões construtivas fizeram da química quântica uma matéria mais agradável de se estudar.

A CAPES pelo apoio financeiro e bolsa concedida e a Universidade Estadual de Goiás pela estrutura e disponibilidade de todos os colaboradores.

## Curriculum Vitae

### Formação Acadêmica

Mestrado: Ciências Moleculares- UEG, ( 2012,2014).

Graduação: Bacharel em Farmácia – UEG, (2006, 2010).

### Capítulo de Livro Publicado

AQUINO, G. L. B. ; **LIMA JUNIOR, W. R.** . Processos racionais de desenvolvimento de fármacos. Ciências Moleculares. Anápolis: , 2012, v. , p. 171-182.

### Congressos

LIMA JUNIOR, W. R. ; AQUINO, G. L. B. ; Cláudia C. M. Didonet ; OLIVEIRA, B.. Redução Biocatalítica de (R)-(+)-Carvona e (S)-(-)-Carvona. In: Workshop de Biocatalise e Biotransformação, 2010, Maringá. Workshop de Biocatalise e Biotransformação, 2010.

### Palestras

Mini curso intitulado “ Introdução à Cromatografia Líquida de Alta Eficiência”, duração de 6 horas. Mestrado em Ciências Moleculares. Anápolis. 2013.

### Experiência Profissional

- Farmacêutico de Aplicação. Nova Analítica. (2011- Atual).

- Professor de Análises Toxicológicas e Bromatológicas I e II. Universidade Estadual de Goiás (2011 – 2011).

## RESUMO

O Reino Vegetal é uma importante fonte de compostos úteis para o tratamento de doenças, sendo utilizadas como fonte de compostos com potencial a fármaco. Uma destas substâncias que vem sendo muito estudada são as chalconas, devido ao fato de possuir uma estrutura simples e com grande gama de aplicações farmacológicas. Uma das possíveis aplicações das chalconas é como agentes antitumorais, isto devido sua semelhança estrutural com as combrestatinas, grupo de substâncias muito usadas como agentes antimitóticos, que atuam inibindo a polimerização da tubulina, evitando a formação do fuso mitótico das células cancerígenas. Devido a esta semelhança, derivados de chalconas foram sintetizados por nosso grupo de pesquisa e suas atividades foram testados frente a células cancerígenas do tipo HCT-8 e MDAMB-435. Sendo proposto o estudo da relação estrutura atividade com o objetivo de propor modelos matemáticos para caracterizar os aspectos estruturais ou físico-químicos que são importantes para a atividade biológica. As estruturas dos 25 análogos de chalconas tiveram suas estruturas otimizadas utilizando os softwares HyperChem Realese 8.0 e Gaussian 03, com base nos métodos semi-empírico, AM1 e o método *ab initio*, usando a Teoria do Funcional da Densidade, com o funcional de troca e correlação híbrido B3LYP e funções de base 6-31G (drp), para a obtenção dos descritores geométricos, como comprimento das ligações, ângulos entre os átomos e ângulos diedrais, e físico-químico, como coeficiente de partição, momento dipolo, massa, energia de HOMO, LUMO, dentre outros. Com estes descritores calculados realizou-se a seleção dos descritores relevantes para cada atividade biológica, através do peso de Fisher e do algoritmo das projeções sucessivas, selecionando o melhor modelo através de regressões multi lineares. Os modelos selecionados apresentaram coeficientes de determinação para atividade frente as células da linhagem HCT-8 valor de  $R^2 = 0,784$ , e para atividade frente linhagem de células MDAMB-435 valor de  $R^2 = 0,741$ , sendo possível propor funções com alta sensibilidade e seletividade identificadas pela matriz de confusão. A partir destes resultados comprovou-se a importância da angulação dos anéis aromáticos na atividade biológica, sendo devido a

impedimento estéreo ou pelas interações hidrofóbicas ou dipolo induzido com resíduos de aminoácidos ionizados.

**Palavras-chave:** Chalconas, Relação estrutura atividade, Algoritmo das projeções sucessivas, regressão multi linear.

## ABSTRACT

Plant Kingdom is an important source of compounds useful for the treatment of diseases, being used as a source of compounds with drug potential. One of these substances that is extensively studied are the chalcones, due to the fact that it has a simple structure and wide range of pharmacological applications. One possible application of the chalcones is as antitumor agents, that because of their structural similarity with combretastatins group of substances widely used as antimetabolic agents that act by inhibiting tubulin polymerization, preventing mitotic spindle formation of cancer cells. Because of this similarity, Chalcones derivatives were synthesized by our research group and its activities were tested against cancer cells HCT-8 and type MDAMB-435. Been proposed the study of the structure activity with the aim to propose mathematical models to characterize the structural or physicochemical aspects that are important for biological activity. The structures of 25 analogues of chalcones had their structures optimized using the software HyperChem 8.0 Release and Gaussian 03, based on semi-empirical methods, AM1 and *ab initio* method, based on the Density Functional Theory, based on the functional theory of correlation hybrid B3LYP with the combination of basis functions 6-31\*\*, to obtain the geometric descriptors such as the length of the bonds, angles between atoms and dihedral angles, and physico-chemical as coefficient partition, dipole moment, mass, energy of HOMO, LUMO, among others. With these calculated descriptors, the selection of mainly descriptors for each relevant biological activity was made, through the Fisher's weight and the algorithm of successive projections, selecting the best model using multi-linear regressions. The selected models showed coefficients of determination for activity against the line cells HCT-8 with value of  $R^2 = 0.784$ , and for activity against strain MDAMB-435 value of  $R^2 = 0,741$ , being possible propose functions with high sensitivity and selectivity identified by confusion matrix. From From these results proved the importance of the angle of the aromatic rings in biological activity being due to stereo impediment or by hydrophobic interactions or induced dipole with ionized amino acid residues.

**Keywords:** Chalcones, structure activity relationship (SAR), successive projections algorithm, multi linear regression.

## LISTA DE FIGURAS:

<b>Figura 1</b> – Estrutura geral de chalconas.....	18
<b>Figura 2</b> – Estrutura do fármaco Vezidryl®.....	19
<b>Figura 3</b> - Estrutura do composto natural Combretastatina A-4.....	19
<b>Figura 4</b> - Estrutura do composto chalcona (CA-4).....	20
<b>Figura 5</b> : Apresentação da forma que o algoritmo das projeções sucessivas seleciona variáveis.....	28
<b>Figura 6</b> : Estrutura base das análogas de chalcona.....	35
<b>Figura 7</b> : Estrutura base da chalcona obtido utilizando software ChemDraw 3D. .....	35
<b>Figura 8</b> : Apresentação do composto CH1 construído no software HyperChem. .....	36
<b>Figura 9</b> : Estrutura da Chalcona CH1, obtida no programa Gaussian 03, observada de ângulos diferentes a) Visão lateral b) Visão superior.....	38
<b>Figura 10</b> : Apresentação da chalcona CH25, estrutura ativa frente a linhagem de células do tipo HCT-8, a) Visão lateral. B) Visão superior.....	48
<b>Figura 11</b> : Apresentação da estrutura da chalcona CH3, composto ativo para atividade antitumoral contra células MDAMB-435, a) Visão lateral e b) Visão superior.....	57

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Representação do modelo ANOVA.....	32
<b>Tabela 2:</b> Apresentando as estruturas e a atividade biológica dos compostos estudados contra a linhagem das células HCT-8.....	42
<b>Tabela 3:</b> Valores das variáveis selecionadas para cada molécula, seu peso de Fisher e classificação das moléculas em Ativas (1) e Inativas (0), para linhagem de células HCT-8.....	43
<b>Tabela 4:</b> Correlação entre as variáveis selecionadas para o modelo de regressão multilinear para atividade HCT-8.....	44
<b>Tabela 5:</b> Apresentação dos dados obtidos através dos cálculos utilizados na ANOVA para a linhagem de células HCT-8.....	45
<b>Tabela 6 :</b> Matriz de confusão para Ativos/Inativos para o modelo de MLR para a linhagem de células HCT-8.....	47
<b>Tabela 7:</b> Apresentando os estrutura e a atividade biológica dos compostos estudos.....	50
<b>Tabela 8:</b> Valores das variáveis selecionadas para cada molécula, seu peso de Fisher e classificação das moléculas em Ativas (1) e Inativas (0) (MDAMB-435).. .....	52
<b>Tabela 9:</b> Correlação entre as variáveis selecionadas para o modelo de regressão multilinear para atividade MDAMB-435.....	54
<b>Tabela 10:</b> Apresentação dos dados obtidos através dos cálculos utilizados na ANOVA.....	54
<b>Tabela 11:</b> Matriz de confusão para Ativos/Inativos para o modelo de MLR (MDAMB - 435).....	56

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1:</b> Processo para aprovação de um novo fármaco.....	23
<b>Gráfico 2:</b> Regressão multilinear utilizando os quatro descritores selecionados pelo algoritmo das projeções sucessivas (HCT-8).....	44
<b>Gráfico 3:</b> Regressão Multilinear apresentando Valor de predito/Amostra para atividade biológica HCT-8.....	45
<b>Gráfico 4:</b> Regressão multilinear utilizando os quatro descritores selecionados pelo algoritmo das projeções sucessivas (MDMA-435).....	53
<b>Gráfico 5:</b> Regressão Multilinear apresentando Valor de predito/Amostra para atividade biológica MDMAB – 435.....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS

- QSAR** – Quantitativa relação estrutura-atividade ( Quantitative Structure-Activity Relationships),
- SAR** – Relação estrutura-atividade (Structure-Activity Relationships)
- DFT** – Teoria do Funcional de Densidade
- HF** – Hartree-Fock
- AM1** – Austin Model 1
- SPA** – Algoritmo das projeções sucessivas (Successive Projection Algorithm)
- LDA** – Análise Discriminante Linear
- MLR** – Regressão Multilinear (Multiple Linear Regression)
- RMSECV** - Raiz quadrada do erro quadrático médio de validação cruzada (Root Mean Square Error of Cross Validation)
- RMSEP** - Raiz quadrada do erro quadrático médio de predição (Root Mean Square Error of Prediction)
- RMSEC** - Raiz quadrada do erro quadrático médio de calibração (Root Mean Square Error of Calibration)
- ANOVA** – Análise de Variância (analise of variance)
- HOMO** – Mais alto orbital ocupado
- LUMO** – mais baixo orbital desocupado
- HOMO-1** – Um orbital abaixo do orbital mais alto ocupado
- LUMO +1** – Um orbital acima do orbital mais baixo desocupado
- NBO** – Ordem de ligação Natural ( Natural Bond Orbital)
- CHELPG** - Cargas do potencial eletrostático usando metodologia baseado em grade ( Charges from electrostatic potential using a grid-based method)

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO .....	18
2.1 CHALCONAS.....	18
2.1.1 CHALCONAS E ATIVIDADE ANTI-CÂNCER.....	19
2.2.CANCÊR.....	20
2.3 PLANEJAMENTO RACIONAL DE FÁRMACOS.....	22
2.4 MÉTODOS COMPUTACIONAIS.....	25
2.4.1 MÉTODO HARTREE-FOCK.....	25
2.4.2 MÉTODOS SEMI-EMPÍRICOS.....	26
2.4.3 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE DFT.....	26
2.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	27
2.5.1 PESO DE FISHER .....	27
2.5.2 ALGORITMO DAS PROJEÇÕES SUCESSIVAS (SPA) .....	28
2.5.3 REGRESSÃO MULTILINEAR (Multilinear Regression MLR).....	29
2.5.4 AVALIAÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO.....	30
3 OBJETIVOS.....	33
3.1. OBJETIVO GERAL.....	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
4. METODOLOGIA.....	34
4.1 EQUIPAMENTOS E SOFTWARES.....	34
4.2.1 PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL.....	34
4.2.1.1 CONSTRUÇÃO DAS MOLÉCULAS.....	34
4.2.1.2 OTIMIZAÇÃO CONFORMACIONAL.....	35
4.2.1.3 DESCRITORES GEOMÉTRICOS E ELETRONICOS.....	36
4.2.2 ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	37
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
5.1 ANÁLISE CONFORMACIONAL.....	38
5.2 DESCRITORES CALCULADOS.....	39
5.2.1 DESCRITORES ESTRUTURAIS E GEOMÉTRICOS.....	39
5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	40

5.3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA DO ESTUDO RELAÇÃO ESTRUTURA ATIVIDADE RELACIONADOS A INIBIÇÃO DAS CÉLULAS TUMORAIS HCT – 8.....	40
5.3.1.1 ALGORITMO DAS PROJEÇÕES SUCESSIVAS (SPA) HCT-8.....	40
5.3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA DO ESTUDO RELAÇÃO ATIVIDADE RELACIONADOS A INIBIÇÃO DAS CELULAS TUMORAIS MDAM-435.....	49
5.3.2.1 ALGORITMO DAS PROJEÇÕES SUCESSIVAS (SPA) – MDAM-435.....	49
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
6.1 PERSPECTIVAS.....	59
7. REFERÊNCIAS.....	60

## 1. INTRODUÇÃO

A natureza é a principal fonte de compostos orgânicos, principalmente o Reino Vegetal por sua significativa importância como fonte de substâncias úteis ao tratamento de doenças (MONTANARI, 2000).

As fontes vegetais podem não fornecer substâncias isoladas com elevada potência e ou especificidade a alvos biológicos e ainda não possuem um perfil farmacocinético adequado, entretanto são potenciais candidatos a protótipos a fármacos. Através do uso de ferramentas utilizadas pela química medicinal, como modelagem molecular, modificação molecular e planejamento racional de novas substâncias bioativas pode-se alterar de forma eficaz tanto o aspecto da interação das moléculas com o alvo quanto o processo de transporte do protótipo até o sítio de ação (LEMKE *et al* , 2008).

O planejamento molecular de novos protótipos está baseado em estratégias como bioisosterismo, hibridização molecular, QSAR, SAR dentre outros. O intuito de promover estudos de modificação estruturais em moléculas na busca pelo aumento da sua atividade e seletividade, minimizando a toxicidade e ou influenciando na biodisponibilidade (WERMUTH, 2008).

Estas técnicas foram possíveis devido ao desenvolvimento de hardwares e eficientes algoritmos computacionais, auxiliando no método de estudo da relação entre a estrutura e a atividade biológica (SAR- Structure-Activity Relationships), estudo que associa análises de química quântica e técnicas quimiométricas que surge com uma vasta utilização para estudo racional das propriedades físico-químicas e estruturais de moléculas protótipos (MATI & LABONOV, 1996).

Além disso, no contexto da química medicinal racional, encontra-se inseridas abordagens da descoberta da “Droga Econômica”. Assim, apresentando abordagens inovadoras e de baixo custo para a descoberta e desenvolvimento de medicamentos (CHIBALE, 2005).

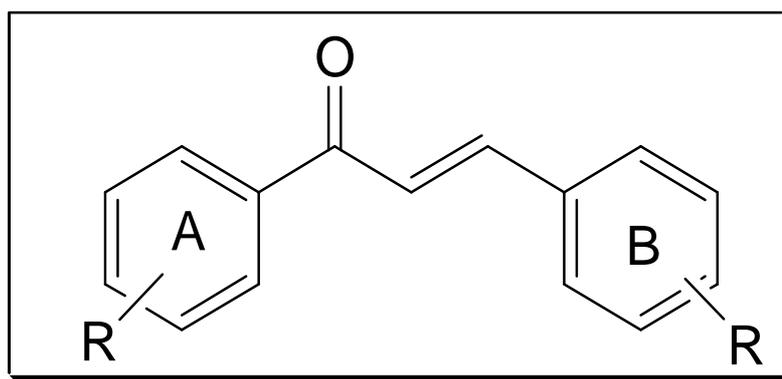
Neste sentido o intuito deste trabalho é calcular as propriedades estruturais e físico-químicas de 25 chalconas sintéticas buscando construir um modelo matemático relacionando propriedades estruturais e físico-químicas frente a atividade biológica, a fim de direcionar futuras sínteses.

## 2 - REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 - CHALCONAS

As chalconas ou 1,3-difenil-2-propen-1-ona são precursores da biosíntese dos flavonóides e isoflavonóides. São responsáveis pelos pigmentos das pétalas de algumas plantas sendo responsáveis por atrair insetos e/ou pássaros para realizar polinização. A apresentação da estrutura geral de chalconas é demonstrado na Figura 1 (PARADAZ, 2009).

**Figura 1**– Estrutura geral de chalconas

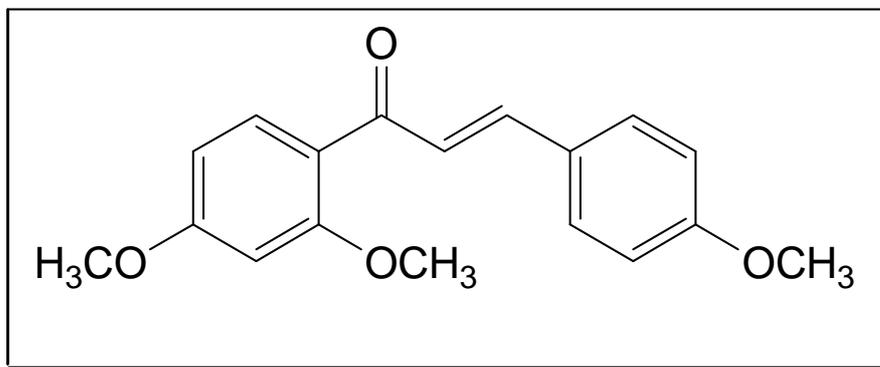


Estes compostos derivados de chalconas têm chamado a atenção devido as suas estruturas químicas relativamente simples e pela grande diversidade de ações farmacológicas descritas, como atividade bactericida, fungicida, antiviral, antiprotozoária, inseticida, anti-helmíntica (DAS *et al*, 2010), antiinflamatória, propriedade de inibição enzimática (NAJAFIAN *et al*, 2010), anticâncer, citotóxica e quimiopreventiva (CHETANA, 2009).

Sendo que algumas chalconas conseguiram aprovação para uso em clínicas médicas, uma delas é a chalcona (*E*)-1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona, estrutura representada pela figura 2, vendida em

países como Espanha e Itália com as denominações Vezidryl®, Auxibilina® ou Megalip®, com atividade colerética e/ou hepatoprotetora (NIHEI *et al*, 2004).

**Figura 2**– Estrutura do fármaco Vezidryl®.



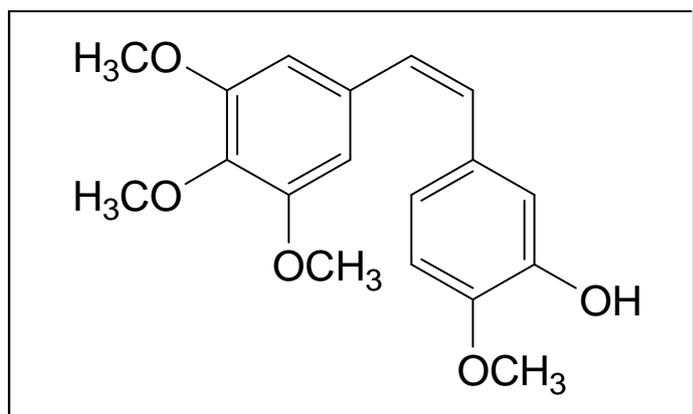
### 2.1.1. CHALCONAS E ATIVIDADES ANTI-CÂNCER

Os estudos sobre as propriedades antitumorais de chalconas tem recebido uma atenção significativa ao longo dos últimos anos, principalmente devido a semelhança estrutural com as combrestastatinas (KONG *et al*, 2010).

As combrestastatinas são um grupo de agentes antimitóticos, isolados a partir da casca da árvore sul-africana *caffrum Combretum* (PETTIT *et al*,1981).

O mais ativo desses compostos é a combretastatina A-4, estrutura representada pela figura 3, um potente agente citotóxico que inibe fortemente a polimerização da tubulina, evitando assim a formação do fuso mitótico e por conseqüência o crescimento celular, afetando principalmente células cancerígenas que apresentam crescimento intenso (DUCKI *et al*,2009).

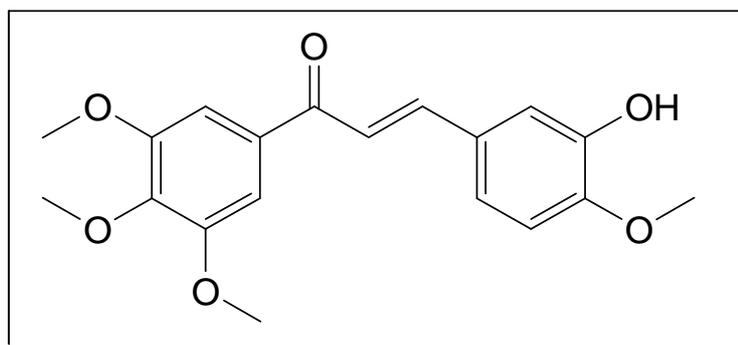
**Figura 3-** Estrutura do composto natural Combretastatina A-4.



Em 1995 os pesquisadores Ducki e Lawrence, desenvolveram uma abordagem entre síntese combinatória de chalconas e atividade biológica contra as células de leucemia crônica mielóide (K562). Este experimento permitiu a identificação da **CA-4**. ( $IC_{50}$  K562 = 30 nM), capaz de inibir a proliferação das células K562 com atividade nanomolar, estrutura representada pela figura 4, esta atividade é comparável á combrestastatina A-4 ( $IC_{50}$  relatado entre 0,5 e 2  $\mu$ M).

Porém, o desenvolvimento do CA-4 como um fármaco antitumoral tem seu potencial comprometido devido a sua baixa solubilidade em meios biológicos e conseqüentemente, baixa biodisponibilidade. Desta forma estas limitações têm alimentado as investigações sobre os análogos estruturais destes compostos, tais como as chalconas e seus derivados, com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade e atividade antitumoral (MEDARDE *et al*,1998).

**Figura 4-** Estrutura do composto chalcona (CA-4).



Desta forma chalconas atraem atenção científica considerável devido ao fato de sua associação com atividades antitumorais, no entanto, os mecanismos exatos pelos quais esses compostos exercem os efeitos citotóxicos em células cancerígenas ainda são incertos. Vários estudos reportam o comportamento de chalconas como agentes alquilantes, com o sítio de reação locado no carbono  $\beta$  da ligação enona. Desta forma o carbono  $\beta$  carregado positivamente atua como eletrófilo mole apresentando maior reatividade frente à nucleófilos moles como tióis, assim chalconas são menos propensas a reagir com os átomos de nitrogênio e oxigênio presentes no DNA, que são os alvos habituais dos agentes alquilantes tóxicos. (DIMMOCK *et al*, 1999).

## 2.2 CÂNCER

O câncer se refere a doenças normalmente conhecidas como tumor e neoplasia. Uma característica do câncer é o crescimento descontrolado de células anormais capazes de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007). Sendo a segunda causa de morte, depois de doenças cardiovasculares, tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. (RANG; DALE; RITTER, 2011; SUNIL *et al.*, 2011).

A neoplasia e a proliferação de células se deve a alteração de genes chamados *protooncogenese*, que se transforma em *oncogênese*, sendo responsável pela transformação das células. Estas células transformadas se multiplicam de forma descontrolada, o que acarreta a formação de vasos sanguíneos para sua nutrição. À medida que as células cancerosas vão substituindo as normais, os tecidos e órgãos invadidos perdem suas funções. (ALMEIDA *et al*, 2005).

As células normais dispõem de genes com capacidade de suprimir alterações malignas, denominados genes supressores tumorais ou antioncogenes. Atualmente, sabe-se que a ocorrência de mutações nestes genes está envolvida no desenvolvimento de vários tipos de câncer. A perda de função dos genes supressores tumorais pode se constituir em um dos eventos críticos no processo de carcinogênese (MARTENS *et al.*, 2011; RANG; DALE; RITTER, 2001).

A célula, uma vez alterada, passa a se comportar de maneira anormal, multiplicando-se de maneira descontrolada. Com a constante multiplicação celular, novos vasos sanguíneos são formados para que haja nutrição destas células, esse é um processo chamado angiogênese. O acúmulo de massa e a manutenção dessas células formam os tumores malignos. Esse tumor pode liberar células, as quais se desprendem do tumor e migram, invadindo inicialmente os tecidos vizinhos, podendo chegar a um vaso sanguíneo ou linfático e, através destes, disseminarem-se, chegando a órgãos distantes do local onde o tumor se iniciou, formando as metástases, que são tumores secundários (SILVA, 2007).

Os motivos para formação do câncer são variados, sendo interno ou externo ao organismo. Os motivos externos envolvem o meio ambiente, social e cultural, hábitos alimentares, agrotóxicos, medicamentos, radiação solar, fatores ocupacionais, dentre outros. Já os internos, em geral estão relacionados a genética pré-determinadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

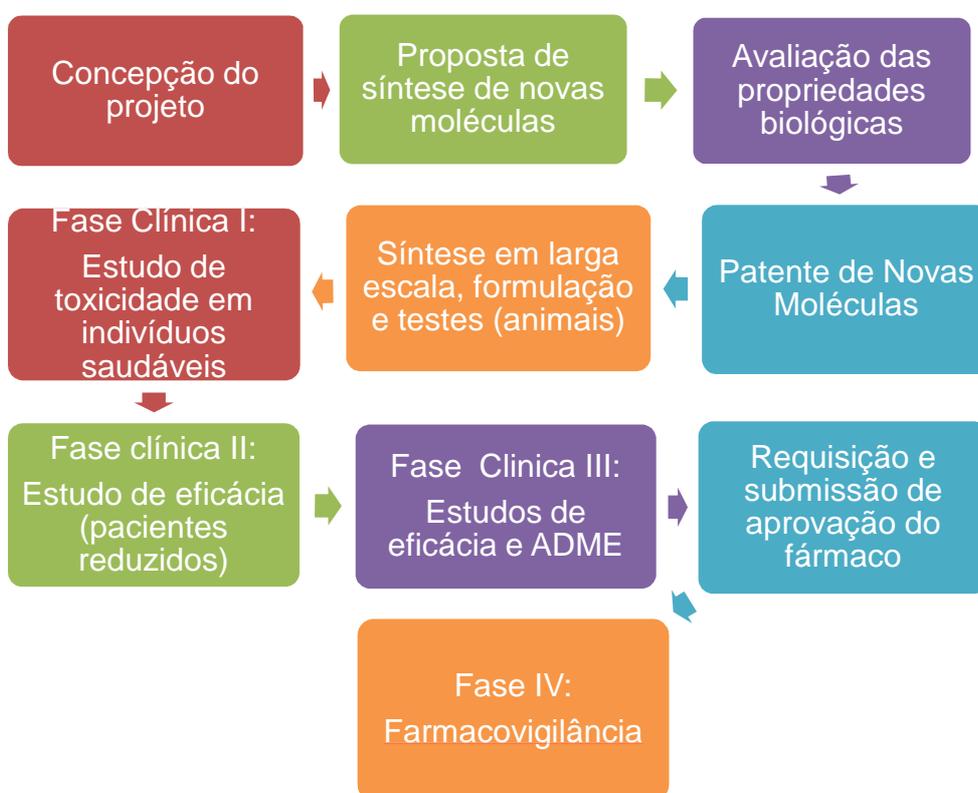
Os tratamentos disponíveis para o câncer resultam em muitos efeitos colaterais. Os três mais tradicionais são: cirurgia para a retirada do tumor, radioterapia, que é a utilização de radiação de alta energia para bloquear o crescimento das células cancerígenas e evitar a metástase; e a quimioterapia, que é o uso de drogas potentes cujo objetivo principal é destruir as células malignas e conservar as células normais (ALMEIDA *et al*, 2005).

### **2.3 - PLANEJAMENTO RACIONAL DE FÁRMACOS**

Com foco na procura de novos protótipos a fármacos há a necessidade de grandes investimentos das indústrias farmacêuticas em áreas de pesquisa e desenvolvimentos que atuem com mais eficácia e seletividade. Entretanto a possibilidade de fracasso nesta etapa é grande, chegando a 80%. (YU YU & GITTINS, 2008).

Isto se deve ao fato do processo de desenvolvimento de novos fármacos envolverem inicialmente a identificação de um grupo de moléculas com potencial de interação com o alvo. Com este grupo é realizado testes *in vitro*, pré clínicos em animais, toxicidade e efeitos colaterais em indivíduos saudáveis e em seguida

testes em indivíduos com patologia. Desta forma e devido a quantidade de compostos reprovados em cada etapa, necessitasse inicialmente de uma grande quantidade de moléculas, pois em cada etapa de testes, várias moléculas são descartadas, onde no final pouquíssimas moléculas são apresentadas com perfis indicados para um potencial candidato a fármaco (TROULLIAR *et al.*, 2002).



**Gráfico 1:** Processo para aprovação de um novo fármaco:

Devido a este fato, houve a necessidade de buscar inovações tecnológicas e científicas que minimizassem o tempo e os custos, estas inovações utilizaram da combinação das áreas de informática, biotecnologia, química e biologia surgindo as ferramentas computacionais com evoluções promissoras (TANG *et al.*, 2006).

Estas ferramentas computacionais possibilita a construção, visualização, manipulação e estocagem de modelos moleculares.

A criação de novos programas possibilitou que um número maior de informações fossem obtidas com grande rapidez e acuidade podendo então serem analisadas e utilizadas por áreas afins ( Assumpção, 2006).

Como na maioria dos processos de desenvolvimento de novos fármacos iniciasse com um grande numero de candidatos a protótipos, os procedimentos computacionais permitem observar a relação estrutural das moléculas ativas, determinando padrões estruturais das mesmas, permitindo selecionar compostos mais propensos a ativos, diminuindo a quantidade de compostos a serem testados, e desta forma minimizando custos (GELDENHUYS et al., 2006)

Os procedimentos computacionais empregam várias técnicas, podendo levar em consideração, se disponível, a estrutura do suposto sítio de ação, podendo este estar localizado numa enzima, receptor, DNA/RNA, ou trabalhar com base na estrutura do ligante, como um substrato, inibidor, agonista, antagonista já conhecido (MEEK et al., 2006)

O planejamento de novos protótipos podem ser divididos em duas classes; direto e indireto.

Com o método direto, trabalha-se com o estudo da estrutura tridimensional do complexo ligante e receptor. Neste tipo de método analisa-se o complexo ligante-receptor, identificando os sítios ativos e o modo de interação (Docking). Este estudo permite planejar modificações pontuais na estrutura do ligante, a fim de aumenta a energia das interações, aumentando sua afinidade e sua seletividade pelo sítio (JORGENSEN et al., 2004).

Já no método indireto não considera um receptor específico. Com os programas computacionais disponíveis e com bancos de dados em rede facilitam o estudo de comportamentos moleculares no planejamento de novos fármacos. Estes programas permitem desenvolver análises de relação estrutura-atividade. Este por sua vez busca características estruturais teoricamente calculadas a partir dos ligantes resultando em parâmetros que identifique o perfil da atividade biológica (CARVALHO *et al.*, 2003).

Desta forma se faz necessário informações como a atividades biológica, os valores dos descritores físico-químicos e estéreos eletrônico de um grupo de compostos candidatos a fármaco, que possuam estrutura semelhante, e que dentro deste grupo haja compostos classificados em ativos e inativos. Com estas

informações pode-se buscar de maneira eficiente descritores que influenciem de forma positiva ou negativa na atividade biológica (JORGENSEN et al., 2004).

Estes dados servem como base para o estudo da Relação Estrutura-Atividade (Structure Activity Relationship, SAR), com o interesse de desenvolver um modelo que descreva os descritores necessários para realização de screening virtual ou orientar novas sínteses em busca de um novo protótipo. (SALUM, 2009; GUIDO ET al., 2008).

## 2.4 MÉTODOS COMPUTACIONAIS

Os avanços nos métodos computacionais se devem as novas tecnologias desenvolvidas para aumentar a velocidade de processamento dos hardwares, se fazendo necessário aos estudos envolvendo energias conformacionais por serem cálculos teóricos extensos e dispendiosos. Este desenvolvimento computacional permitiu desenvolvimentos de softwares capazes de esboçar estruturas químicas, realizar cálculos de otimizações e energias conformacionais, na busca de confómeros mais estáveis, podendo assim simular interações entre receptores e sítios ativos.

Para a realização dos cálculos envolvendo energias conformacionais o computador se apresenta como uma importante ferramenta, apresentando diversos métodos já propostos. Dentre eles os principais são: métodos *ab initio*, semi-empíricos e a teoria do funcional de densidade, DFT.

O primeiro método desenvolvido para cálculo de estrutura eletrônica foi o método Hartree-Fock(HF).

### 2.4.1 MÉTODO HARTREE-FOCK

O método de Hartree foi o primeiro procedimento a utilizar cálculos matemáticos da estrutura eletrônica sendo a base para o métodos *ab initio*. Este método desenvolvido por Hartree em 1928, deu origem ao método Hartree-Fock, que tinha como princípio o desenvolvimento de um método variacional à função de onda, forma implantada na determinante de Slater (MONTE; VENTURA, 2011).

Este método tem como objetivo determinar os coeficientes que resultem em uma função de onda com menor energia. Onde se trata as distribuições eletrônicas de maneira independente, correlacionando de forma dinâmica as posições dos elétrons, baseando-se no conceito de orbitais, constituindo na aproximação de Born-Oppenheimer, onde os elétrons são considerados dinâmicos e se movimentam de forma livre e independentes, enquanto que os núcleos são considerados fixos.

#### **2.4.2 MÉTODOS SEMI-EMPÍRICOS**

Os métodos semi-empíricos são uma alternativa para os métodos *ab initio* Hartree-Fock, estes que por sua vez fornecem resultados precisos, entretanto são métodos com custos computacionais mais baixos.

Estes métodos são métodos computacionais que utilizam o formalismo quântico como estrutura base, entretanto adaptados para realização de cálculo de energias de ligação e através de escolhas de diretrizes que calculem energia de correlação. Abrangem elétrons de valência, bases mínimas de orbitais atômicos *s* e *p* do tipo Slater, com expoentes determinados por parametrização. Estas parametrizações levam em consideração valores de entalpia, sendo selecionados um conjunto de átomos que estejam contidos na molécula, cuja tenha o valor de entalpia de forma-padrão, geometria e momento dipolar sejam conhecidos experimentalmente. (ALCÁCER 2001; SANT'ANNA, 2002)

Os métodos mais utilizados são Austin Model (AM1) (SANT'ANNA, 2002) e Parametric Method (PM3) (STEWART, 1989). Ambos utilizam o mesmo formalismo e equações, a diferença está na função de repulsão do núcleo, no PM3 utiliza-se duas funções gaussianas e no AM1 utiliza-se de 1 a 4 gaussianas para cada elemento e nos valores numéricos de parametrização diferentes.

Os cálculos baseados no método AM1 são pertencentes aos métodos semi-empíricos que relacionam os orbitais moleculares. Sendo desenvolvido pela Universidade de Austin, no Texas, e utilizam os elétrons de valência dos átomos das moléculas (SANT'ANNA, 2002).

#### **2.4.3 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE (DFT)**

A Teoria do Funcional da densidade tem como objetivo substituir a função de onda, pela função da densidade eletrônica. Enquanto que os métodos baseados em Hartree-Fock consideram uma densidade eletrônica média, os cálculos de DFT utilizam as interações entre os pares de elétrons com spins opostos (LEACH, 1996).

Em efeitos práticos esta alteração tem o intuito de promover uma funcional que trate as correlações e trocas, incluindo assim os elétrons. Desta forma mesmo fazendo a inclusão de mais uma variável matemática, a utilização destas integrais ao invés da função de onda, são mais rápidas de se calcular computacionalmente ( SMITH, 1996.)

Este modelo peca na não existência de uma funcional exata conhecida, sendo propostos conjunto de funcionais diferentes que resultam em resultados diferentes. Um método amplamente aplicável para esta problemática utiliza-se o funcional desenvolvido por Lee, Yang, Parr e Beck, método chamado de B3LYP (LEE; YANG; PARR, 1988; BECKE, 1993), este busca como solução a combinação da energia de troca do método de Hartree-Fock com o termo de troca da Teoria Funcional de Densidade padronizando com a adição de funcionais de correlação.

## **2.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS**

### **2.5.1 PESO DE FISHER**

O peso de Fisher foi calculado para todos os descritores com o intuito de estabelecer uma relação de cada variável com a atividade biológica.

Está técnica é utilizada para se verificar a capacidade de discriminação que o descritor possui, discriminando tanto os compostos em ativos ou em inativos.

O peso de Fisher é dado pela equação:

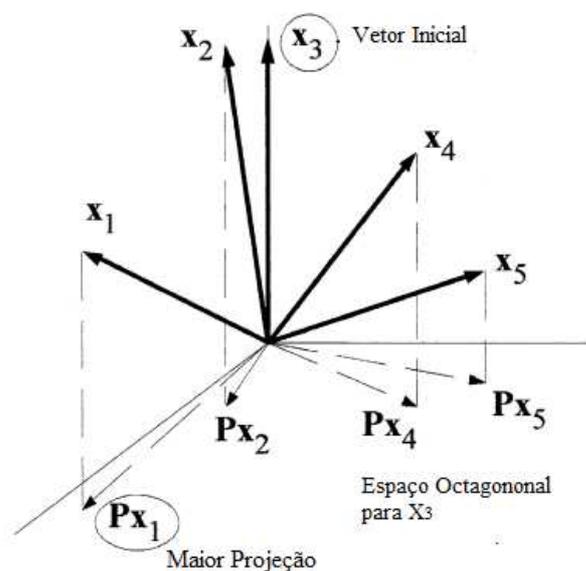
$$w_i(A,I) = \frac{[\bar{x}_i(A) - \bar{x}_i(I)]^2}{s_i^2(A) + s_i^2(I)}$$

Sendo essa equação definida pra cada descritor, estabelecendo que a diferença entre as medias das moléculas classificadas como Ativas menos a média das moléculas classificadas como Inativas ao quadrado dividido sobre o somatório da variância dos descritores das moléculas. Quanto maior os valores obtidos, maior é a capacidade dos descritores de discriminar sua classe.

### **2.5.2 ALGORITMO DAS PROJEÇÕES SUCESSIVAS (SPA)**

O método de algoritmo das projeções (SPA) é um método de seleção para a frente que começa com uma variável, e incorpora uma nova a cada interação, até que um determinado número N de variáveis é atingida. Este método tem sido muito trabalho pelo grupo de pesquisa da Universidade Federal da Paraíba, pois tem o intuito de resolver os problemas de colinearidade que possa existir entre as variáveis selecionáveis, desta forma buscando a menor quantidade de informações redundantes, minimizando os problemas de multicolinearidade em Análises Linear Discriminante. Este procedimento é empregado com uma simples operação no espaço vetorial das variáveis dependentes (descritores). Sendo proposto para a seleção de variáveis em vários métodos de regressão multilinear (MOREIRA et al. 2008; Araújo *et. al.* 2001).

Este método compreende duas fase, a primeira consiste na operação de projeções realizada dos valores descritos sobre a matriz, realizando a projeção de todos os vetores sobre a matriz, formando subconjuntos contendo variáveis com menor correlação. Na segunda fase, estes subconjuntos são selecionados de modo a ter uma função com menor risco médio de erros. Sendo calculado a distância Mahalanobis (de Maesschalck et al. 2000) das moléculas no que diz respeito á sua verdadeira classe, bem como a distância para a classe errada mais próxima (Pontes et al. 2009).



**Figura 5:** Apresentação da forma que o algoritmo das projeções sucessivas seleciona variáveis, antes da verificação do método com LDA.

O método do algoritmo das projeções sucessivas tem como único critério a ortogonalidade das variáveis. Este método de busca leva em consideração a correlação entre as variáveis independentes, tendo similaridade com o algoritmos genéticos.

Pontes *et al.* 2005, propuseram modificações no método do algoritmo das projeções sucessivas, de modo ser acoplado ao método de análise discriminante linear (LDA) com o intuito de resolver os problemas quanto a classificação, mostrando bom desempenho na classificação de cerveja e nos estudos quantitativa relação estrutura-atividade (QSAR). (GOUDARZI,2009)

### 2.5.3 REGRESSÃO MULTILINEAR (Multilinear Regression MLR)

O método de regressão linear é historicamente o método de modelagem mais utilizado, este fato se deve graças a sua simplicidade e facilidade de se interpretar os dados.

Para a construção destes modelos faz necessário uma matriz de dados contendo variáveis, propriedades físico-químicas e estruturais, matriz  $X$ . Além da

necessidade de uma matriz contendo os dados da atividade biológica, matriz Y. Estas matrizes referênciam a  $n$  compostos presentes na matriz X.

Estas matrizes são a base de dados para a construção do modelo matemático, que no geral são lineares multidimensionais. Solucionados por base representada pela equação:

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_k X_k$$

Esta equação tem o intuito de prever a atividade, desta forma o Y seria os valores previstos, os  $X_1, X_2, \dots, X_k$  são os descritores, e os  $b_0, b_1, \dots, b_k$  são os coeficientes de ajuste. Estes coeficientes são obtidos através da regressão multilinear.

A utilização deste método de regressão multilinear deve ser cuidadosa, para que a quantidade de variáveis (colunas) não seja maior que a quantidade de linhas (amostras) já que o cálculo de aproximação é dado pela matriz  $X^t X$ , e se possuir uma matriz X ( $I < J$ ) não existirá uma matriz inversa.

Desta forma o uso deste tipo de regressão linear é recomendado apenas quando:

- o número de linhas (amostras) foram igual maior que o número de colunas (variáveis).
- as colunas (variáveis) não devem conter colinearidades, sendo linearmente dependentes.

Em termos de estudo da relação estrutura atividade (SAR) as recomendações impossibilitam o uso da regressão linear utilizando todos os descritores selecionados, sendo necessário a seleção prévia de variáveis.

#### **2.5.4 AVALIAÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO**

Para a avaliação do modelo de regressão a necessidade se calcular alguns parâmetros que confirme a qualidade do modelo de predição. Dentre estas

ferramentas temos cálculos como RMSECV (Root Mean Square Error of Cross Validation), RMSEP (Root Mean Square Error of Prediction) e RMSEC (Root Mean Square Error of Calibration), adaptadas ao conjunto de dados de interesse: validação cruzada, predição ou calibração (SOUZA & FERRÃO, 2006; FACHINI et al., 2008).

Uma ferramenta seria o cálculo da raiz quadrada do erro médio quadrático de calibração (RMSEC – Root Mean Squares Error of Calibration), sendo este um parâmetro que incorpora erros aleatórios e sistemáticos, representado pela equação:

$$RMSEC = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_i^{\text{exp}} - Y_i^{\text{pred}})^2}{n}}$$

O  $y_i$  é o valor de referência e  $\hat{y}_i$  é o valor predito,  $m$  quantidade de amostras utilizadas na calibração,  $k$  o número de fatores empregados e 1 é o grau de liberdade perdido pela centralização dos dados.

No entanto este método de avaliação é dependente do número de fatores, a medida que se aumenta o valor de  $k$  altera-se os valores. Desta forma o mais adequado é utilizar o erro médio quadrático de validação cruzada (RMSECV - Root Mean of Cross Validation) que terá uma resposta mais real. Neste cálculo não se leva em consideração o número de fatores, como se observa na equação:

$$RMSECV = \sqrt{\frac{\sum (y_i - \hat{y}_i)^2}{m}}$$

Os valores de RMSECV precisam apresentar valores ligeiramente maiores do que os valores descritos pelo RMSEC para comprovar que não há um modelo viciado.

Utiliza-se também um grupo de amostras externas, estas necessitam ser escolhidas criteriosamente por algum algoritmo de seleção de amostras, o método mais utilizado é Kennard-Stone.

Para que uma equação de regressão seja promovida a modelo matemático é preciso muito mais do que simplesmente possuir elevado coeficiente de correlação. Para validar-se estatisticamente uma equação de regressão, é preciso executar diversos testes de validação, tais como o cálculo do coeficiente de correlação, do desvio-padrão, do teste de Fischer e do nível geral de confiabilidade do modelo ( $p$ -valor). (DANIEL, 1995; MYERS, 1986.)

Para a análise de variância utiliza-se método conhecido como ANOVA, método para comparar a variação devida aos tratamentos com a variação devida ao acaso ou resíduo.

Para avaliar a igualdade de variâncias médias, necessitando comparar a variação entre as médias de vários grupos com a variação dentro dos grupos. Esta estatística indica o tamanho da diferença existente entre os grupo, levando em consideração o tamanho da variação dentro de cada grupo.

O modelo ANOVA não testa se uma média é menor do que a outra, apenas se elas todas são iguais ou se pelo menos uma é diferente, a forma de avaliarmos isso é observar os valores de  $p$  ( $p$ -valor) o qual o valor tem que ser menor que o nível de significância de 0,05 para efeito que as variáveis são significativa para o modelo ( DRAPER & SMITH, 1981; MYERS, 1986; DANIEL, 1995).

Fonte de Variação	NºGraus de liberdade	Soma dos Quadrados	Média dos quadrados	Soma dos quadrados	F	p-valor
Modelo	k	SSR	MSR=SSR/k	MSE=	MSR/MSE	=P(H <sub>0</sub> ; F <sub>0</sub> ≤ F <sub>critico</sub> )
Resíduo	n-k-1	SSE	SSE/(n-k-1)			
Total	n-1	SST	SST/(n-1)			

**Tabela 1:** Representação do modelo ANOVA.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

➤ Desenvolver uma relação estrutura atividade entre chalconas sintéticas frente a linhagens de células antitumorais.

#### **3.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

✓ construir modelos matemáticos utilizando técnicas estatísticas para descreve a relação qualitativa entre estrutura e atividade biológica.

## **4 - METODOLOGIA**

Para o estudo da relação estrutura atividade foram utilizados cálculos quânticos com uso de métodos semi-empírico e *ab initio* e obtenção dos descritores através dos softwares HyperChem 8.0 e Gaussian.

Para os estudos estatísticos utilizou-se métodos de regressão multilinear, Kennard Stone, para se propor uma função que determine a classificação dos compostos em ativos e inativos, utilizando Cross Validation e ANOVA como métodos para validação da função proposta.

### **4.1 - EQUIPAMENTOS E SOFTWARES**

Neste trabalho será utilizados os computadores disponíveis no Grupo de Química Teórica de Anápolis (QTEA), localizado na Unidade de Ciências Exatas e Tecnologia Unucet, Universidade Estadual de Goiás..

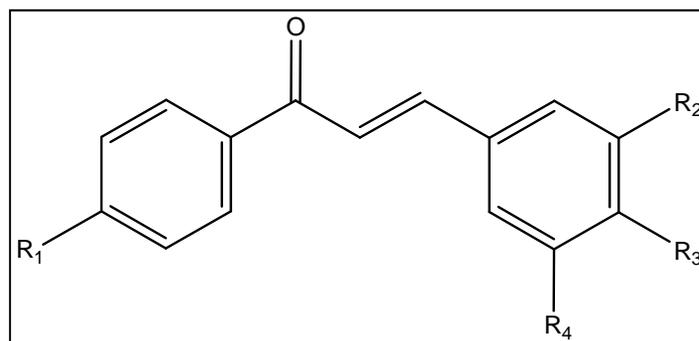
Os softwares utilizados foram os ChemDraw, HyperChem Release 8.0, Gaussian 03 e MatLab7.7 com o pacote PLS Toolbox6.7.

#### **4.2.1 - PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL**

##### **4.2.1.1 - CONSTRUÇÃO DAS MOLÉCULAS**

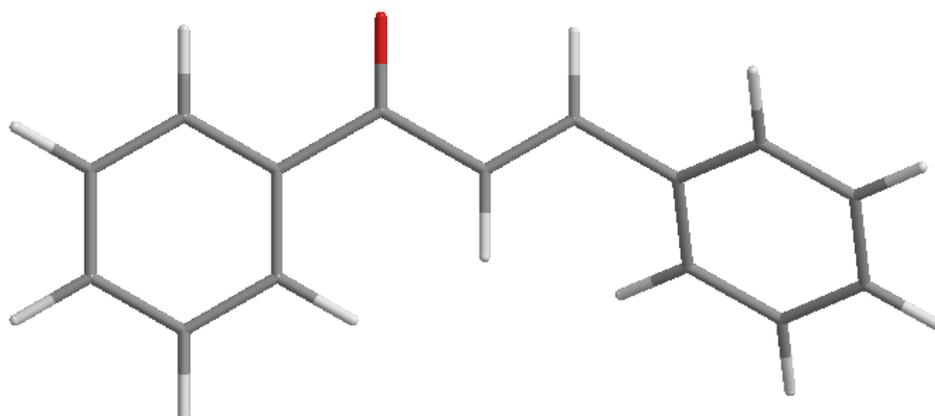
Inicialmente todas as moléculas são construídas com a utilização do software Chem Draw.

Segue figura 5 como um exemplo de uma estrutura construída utilizando este software.



**Figura 6:** Estrutura base das análogas de chalcona.

Em seguida todas as moléculas serão exportadas para um sub programa pertencente ao pacote Chem Draw, o Chem Draw 3D, para a obtenção das moléculas no formato 3D e serem salvas no formato .mol.



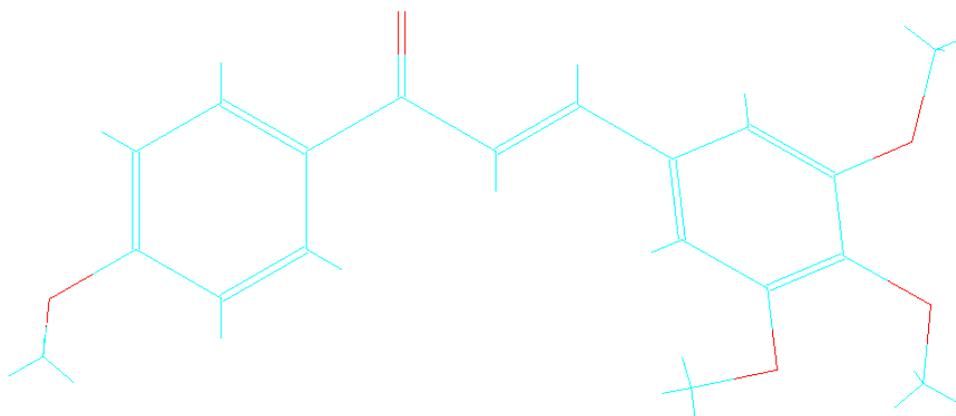
**Figura 7:** Estrutura base da chalcona obtido utilizando software ChemDraw 3D.

#### 4.2.1.2 - OTIMIZAÇÃO CONFORMACIONAL

Os programas utilizados para a otimização conformacional e para os calculas das propriedades eletrônicas foram os HyperChem Release 8.0 e Gaussian 0.3.

O programa HyperChem Release 8.0 será utilizado para a otimização das moléculas utilizando método semi empírico, hamiltoniano AM1.

**Figura 8:** Apresentação do composto CH1 construído no software HyperChem.



Para a otimização será utilizado a opção *Geometry Optimization* utilizados o *Algorithm Polak Ribiere* e na *Termination Condition* selecionamos 0,001 Kcal/Åmol e 6000 maximum cycles.

Os compostos serão otimizados utilizando métodos *ab initio* através do programa Gaussian 03. Esta otimização será baseada na Teoria do Funcional da Densidade, utilizando o funcional de correlação híbrido B3LYP, com a combinação de funções de base 6-31\*\*.

#### 4.2.1.3 - DESCRITORES GEOMÉTRICOS E ELETRÔNICOS

Os descritores serão calculados nos programas HyperChem Release 8.0 e no Gaussian 03.

No programa HyperChem Release 8.0 serão calculados os descritores: área superficial, Volume, energia de hidratação, log P, massa (M) e polarizabilidade ( $\alpha$ ). Todos estes descritores foram obtidos utilizando o programa HyperChem Release 8.0, sendo utilizado o método AM1.

No programa Gaussian 03 serão calculados de forma manual os descritores: comprimento de ligação (B), ângulos interatômicos ( $\alpha$ ) e ângulos diedrais (d), HOMO (mais alto orbital ocupado), HOMO -1 (orbital abaixo do orbital mais alto ocupado, LUMO (mais baixo orbital desocupado), LUMO +1 (orbital

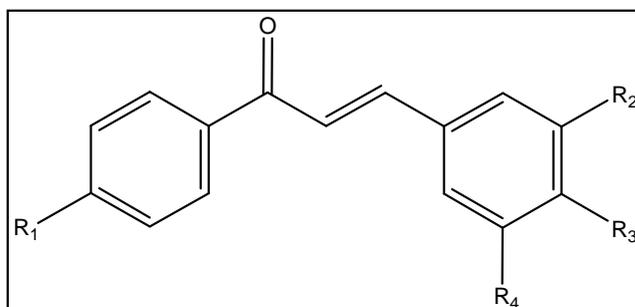
acima do orbital mais baixo desocupado), energia do Gap ( $\Delta$ ) (diferença dos valores entre LUMO – HOMO) dureza ( $\eta$ ) (obtido através HOMO – LUMO), momento dipolo ( $\mu$ ) e ordem de ligação natural ( Natural Bond Orbital NBO) e as cargas do potencial eletrostático usando metodologia baseado em grade ( Charges from electrostatic potential using a grid-based method, CHELPG).

#### **4.2.2 - ANÁLISES ESTATÍSTICAS**

Com os descritores calculados será elaborado uma matriz contendo as 25 amostras com os 179 descritores, sendo utilizado o programa MatLab 7.7 com o pacote PLS ToolBox 6.7. Utilizando este software será realizado o processo de seleção das variáveis, pelo método do algoritmo das projeções sucessivas (SPA), a separação dos grupos treinamento e teste através da rotina Kennard Stone, as regressões multilíneas, a ANOVA e Cross Validation, e com o programa Excell do pacote Office 2013, será calculado os pesos de Fisher.

## 5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dos testes biológicos foram obtidos através dos resultados apresentados por Amanda et al. 2010. Sendo eles apresentados:



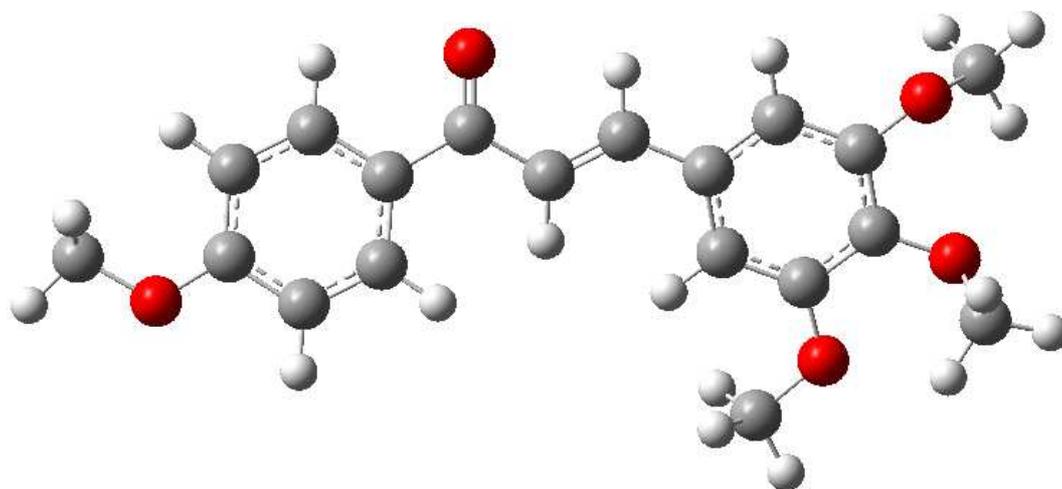
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	HCT-8	MDAMB-435
CH1	-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	49,81%	98,65%
CH2	-O-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	59,60%	67,46%
CH3	-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	-H	-O-CH <sub>3</sub>	100%	98,94%
CH4	-O-CH <sub>3</sub>	-H	-O-CH <sub>3</sub>	-H	17,28%	4,10%
CH5	-O-CH <sub>3</sub>	-H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	50,78%	6,71%
CH6	-O-CH <sub>3</sub>	-H	-OH	-H	39,39%	28,54%
CH7	-O-CH <sub>3</sub>	-H	-OH	-O-CH <sub>3</sub>	4,42%	29,70%
CH8	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	-H	-O-CH <sub>3</sub>	99,96%	94,40%
CH9	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	46,82%	56,16%
CH10	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	-OH	-O-CH <sub>3</sub>	88,92%	69,19%
CH11	-CH <sub>3</sub>	-H	-NO <sub>2</sub>	-H	51,36%	32,59%
CH12	-CH <sub>3</sub>	-H	-OH	-H	49,45%	39,55%
CH13	-CH <sub>3</sub>	-H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	35,70%	27,76%
CH14	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	78,82%	58,57%
CH15	-CH <sub>3</sub>	-H	-O-CH <sub>3</sub>	-H	54,03%	53,55%
CH16	-NO <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	38,24%	20,62%
CH17	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	86,78%	95,85%
CH18	-H	-H	-O-CH <sub>3</sub>	-H	75,35%	72,38%
CH19	-H	-H	-NO <sub>2</sub>	-H	84,60%	77,79%
CH20	-H	-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	100%	100%
CH21	-H	-O-CH <sub>3</sub>	-H	-O-CH <sub>3</sub>	70,05%	64,46%
CH22	-H	-O-CH <sub>3</sub>	-OH	-O-CH <sub>3</sub>	34,36%	8,26%
CH23	-H	-H	-OH	-O-CH <sub>3</sub>	100%	53,74%
CH24	-F	-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	66,23%	0,14%
CH25	-F	-H	OH	-O-CH <sub>3</sub>	100%	56,06%

## 5.1 - ANÁLISE CONFORMACIONAL

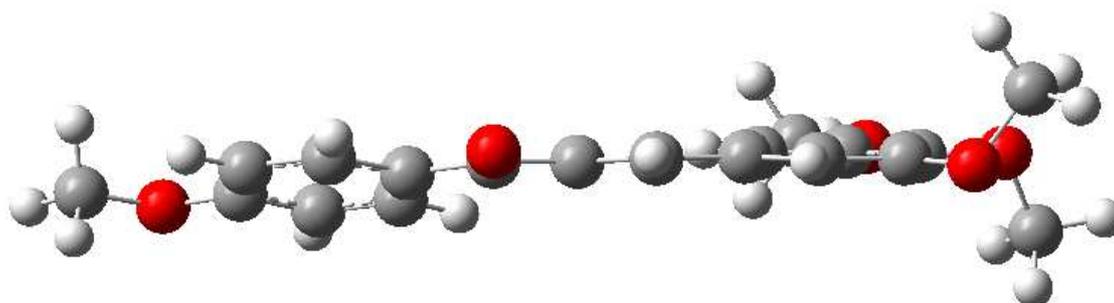
A estrutura dos análogos de chalconas apresentaram conformações relativamente rígidas, isso se deve pela presença de ligações duplas em ressonância entre as ligações  $\alpha$ - $\beta$  insaturada e os dois anéis A e B, o que impedem a livre rotação dos grupamentos, mas ao mesmo tempo permite a torção dos dois anéis aromáticos. Sendo uma importante característica para a atividade biológica.

**Figura 9:** Estrutura da Chalcona CH1, obtida no programa Gaussian 03, observada de ângulos diferentes a) Visão lateral b) Visão superior

a)



b)



## 5.2 - DESCRITORES CALCULADOS

No total foram calculados 179 descritores, sendo estes obtidos através do cálculo de 21 propriedades estruturais, geométricas, físico-químicas e eletrônicas.

### 5.2.1 - DESCRITORES ESTRUTURAIS E GEOMÉTRICOS

Os descritores calculados foram; a ordem de ligação entre os átomos (b), seus ângulos (a) e seus ângulos diedrais (d) servem de base para otimização para refinar as posições dos átomos (SALI; BLUNDELL, 1990).

Calculou-se os coeficientes de partição Log (P), normalmente importante para definir a facilidade com que os compostos atravessam as barreiras fisiológicas, os momentos dipolo, os orbitais de fronteira determinando as bandas eletrônicas que são responsáveis pelas transferências de cargas, como a energia de HOMO, LUMO, HOMO+1, LUMO -1, GAP e Dureza ( $\eta$ ).

As análises destes coeficientes de distribuição dos orbitais de fronteira têm o intuito de analisar a contribuição atômica de ambos os orbitais de fronteira. (COSTA *et al.*, 2003)

A energia do HOMO é relacionada ao potencial de ionização e identifica o potencial da molécula de realizar ataques nucleofílicos. Já a energia de LUMO esta relacionado com a afinidade eletrônica, relacionando com a capacidade da molécula sofrer ataques nucleofílicos (GRANT, 1996).

O GAP é a diferença da energia de HOMO para a energia de LUMO, sendo este valor obtido através da HOMO – LUMO. Este valor é importante pois descreve a estabilidade molecular. Quanto maior o valor de GAP maior é a estabilidade da molécula, isto significa que menor é a reatividade a reações químicas. (ZHANG, 2007).

Sendo calculado também a Ordem de ligação Natural ( Natural bom Order NBO) e a CARGAS ATÔMICAS PARCIAIS DERIVA DO POTENCIAL ELETROSTÁTICO USANDO CHELPG (Charges from Electrosstatic Potential Grid based). A Ordem de Ligação Natural tem sido utilizada para avaliar a densidade de elétrons distribuídos, esta tem um papel importante para estimar a reatividade química. O reatividade local tem sido analisado por meio de índices de Fukui e

contribuição para HOMO ou LUMO de átomos e o método CHELPG obtêm as cargas entre os átomos a partir de ajustes do potencial eletrostático, calculado através de inúmeros pontos distribuídos ao redor da molécula, levando em consideração as cargas centradas nos núcleos atômicos em um procedimento de ajuste de mínimos quadrados. Breneman & Wiberg (1990).

### **5.3 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS**

Com os resultados obtidos através dos cálculos teóricos foram analisados estudos estatísticos para a seleção dos descritores os quais são responsáveis pela atividade biológica. Sendo montado um modelo estatístico para cada atividade biológica antitumoral, um para a atividade contra células da linhagem HCT-8 e MDMA-435.

Este estudo começa com a seleção das variáveis, regressão multilinear para elaboração de um modelo, verificação do modelo criado usando ferramentas estatísticas, separação do grupo amostral e validação utilizando cross-validation.

#### **5.3.1 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DO ESTUDO RELAÇÃO ESTRUTURA ATIVIDADE RELACIONADOS A INIBIÇÃO DA CÉLULAS TUMORAIS HCT-8**

##### **5.3.1.1 - ALGORITMO DAS PROJEÇÕES SUCESSIVAS (SPA) – HCT- 8**

As moléculas utilizadas foram classificadas em ativas e inativas de tal forma que, as que possuem atividade de inibição acima de 70% foram classificadas como Ativas (1), e as com taxa de inibição abaixo deste valor foram classificadas como inativas (0). Sendo esta classificação demonstrada na tabela 2.

**Tabela 2:** Apresentando as estruturas e a atividade biológica dos compostos estudados contra a linhagem das células HCT-8.

	R1	R2	R3	R4	HCT-8
CH1	O-CH3	O-CH3	O-CH3	O-CH3	Inativa
CH2	O-CH3	H	CH2-CH3	H	Inativa
CH3	O-CH3	O-CH3	H	O-CH3	Ativa
CH4	O-CH3	H	O-CH3	H	Inativa
CH5	O-CH3	H	O-CH2CH3	H	Inativa
CH6	O-CH3	H	OH	H	Inativa
CH7	O-CH3	H	OH	O-CH3	Inativa
CH8	CH3	O-CH3	H	O-CH3	Ativa
CH9	CH3	H	CH3	H	Inativa
CH10	CH3	O-CH3	OH	O-CH3	Ativa
CH11	CH3	H	NO2	H	Inativa
CH12	CH3	H	OH	H	Inativa
CH13	CH3	H	CH2-CH3	H	Inativa
CH14	CH3	O-CH3	O-CH3	O-CH3	Ativa
CH15	CH3	H	O-CH3	H	Inativa
CH16	NO2	H	CH2-CH3	H	Inativa
CH17	H	H	CH3	H	Ativa
CH18	H	H	O-CH3	H	Ativa
CH19	H	H	NO2	H	Ativa
CH20	H	O-CH3	O-CH3	O-CH3	Ativa
CH21	H	O-CH3	H	O-CH3	Ativa
CH22	H	O-CH3	OH	O-CH3	Inativa
CH23	H	H	OH	O-CH3	Ativa
CH24	F	O-CH3	O-CH3	O-CH3	Inativa
CH25	F	H	OH	O-CH3	Ativa

Com a classificação dos amostras em ativas e inativas construiu-se uma matriz  $X_{ij}$  de dimensão  $i=25$   $j$  179, contendo as 25 variáveis com seus respectivos 179 descritores e uma matriz  $Y_{ij}$  de dimensão  $i=25$  e  $j=1$ , classificando as moléculas em Ativas (1) e Inativas (0).

O processo de seleção de variáveis representativas para a construção do modelo de regressão multilinear teve início com uma pré-seleção dos descritores, utilizando método do algoritmo das projeções sucessivas SPA, sem delimitarmos números máximos ou mínimos de variáveis selecionáveis. Sendo utilizada toda a matriz  $X_{ij}$ .

Após correr o método de SPA foram selecionados 4 descritores, sendo eles; o ângulo diedral  $D_{16-13-5-4}$ , a ordem de ligação natural  $B_{2-3}$ , o ângulo diedral  $D_{15-7-8-9}$  e o comprimento da ligação  $b_{11-12}$ . Este modelo apresentou um valor de raiz quadrada do erro médio quadrático (root-mean-square error)  $RMSE = 0,3236$ . Este valor da raiz quadrada do erro médio quadrático mostra que os descritores selecionados pode representar de forma adequada as amostras, permitindo supor que apresente um baixo erro de classificação no modelo de regressão multi linear.

As variáveis selecionadas estão dispostas na tabela 3, onde também se apresenta os valores para o peso de Fisher. É interessante observar que nesta relação foram selecionados variáveis de com valores consideráveis de peso de Fisher como  $D_{15-7-8-9}$  e  $B_{2-3}$  por outro lado este método de seleção também seleciona amostras sem levar em consideração a relação do descritor com a atividade biológica, como é o caso do descritor  $D_{16-13-5-4}$ . Este fenômeno se justifica pelo fato do método do Algoritmo das Projeções Sucessivas utilizar como principal fator de seleção a ortogonalidade dos vetores focando minimizar a correlação entre os descritores.

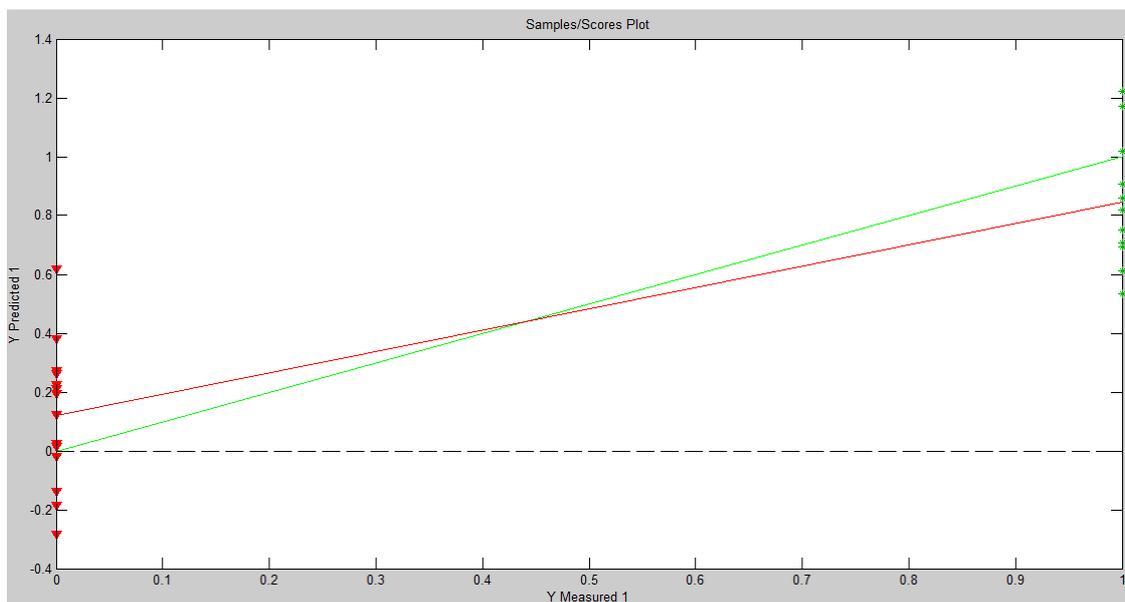
**Tabela 3:** Valores das variáveis selecionadas para cada molécula, seu peso de Fisher e classificação das moléculas em Ativas (1) e Inativas (0), para linhagem de células HCT-8.

Chalcona	b <sub>11-12</sub>	D <sub>15-7-8-9</sub>	D <sub>16-13-5-4</sub>	B <sub>2-3</sub>	Ativa/Inativa HCT-8
CH1	1.39762	-179,723	-168.972	1.3439	0
CH2	1.39105	179,999	-179.971	1.3708	0
CH3	1.40528	179,998	169.097	1.3707	1
CH4	1.38720	-179,973	-171.794	1.3444	0
CH5	1.39617	179.872	-170.445	1.3715	0
CH6	1.39333	179,959	-169.803	1.3442	0
CH7	1.39629	-179,934	-169.276	1.3713	0
CH8	1.40523	179,938	-166.952	1.4090	1
CH9	1.39515	179,830	-166.694	1.4086	0
CH10	1.38983	179,913	168.244	1.4068	1
CH11	1.39161	179,992	-170.915	1.4075	0
CH12	1.39323	179,924	-166.349	1.4083	0
CH13	1.39390	179,854	-166.975	1.4078	0
CH14	1.39759	-179.754	-165.952	1.4085	1
CH15	1.38708	179.984	-168.334	1.4086	0
CH16	1.39319	179.889	-160.224	1.3841	0
CH17	1.39506	-179.990	-165.949	1.4354	1
CH18	1.38697	-179.979	.166.512	1.4353	1
CH19	1.39156	-179.674	-168.262	1.4351	1
CH20	1.39752	-179.649	-164.024	1.4351	1
CH21	1.40521	-179.996	-164.584	1.4353	1
CH22	1.38976	179.990	-166.552	1.4354	0
CH23	1.39610	-179.996	-162.856	1.4351	1
CH24	1.39751	-179.735	-165.430	1.3968	0
CH25	1.39501	-179.881	-165.874	1.3969	1
P. Fisher	0,370872	0,679177	0,20548	0,726330	

Realizando a regressão multilinear com os 4 descritores selecionados pelo método de SPA, obteve um coeficiente de determinação  $R^2 = 0,723$ , valor aceitável para um modelo de regressão multilinear aplicado a SAR,  $R^2 > 0,6$ .

Para a construção deste modelo de regressão multilinear utilizou-se todas as amostras.

**Gráfico 2:** Regressão multilinear utilizando os quatro descritores selecionados pelo algoritmo das projeções sucessivas (HCT-8)



Ao observar o resultado da regressão multilinear prevemos uma boa classificação entre os compostos ativos e inativos, mas para a validação estatística da equação de regressão foi realizado o cálculo de coeficiente de correlação, do teste de Fisher, do nível geral de confiabilidade do modelo ( $p$ -valor) e *cross validation*.

Os valores calculados das correlações entre as variáveis selecionamos é observado na tabela 4:

**Tabela 4:** Correlação entre as variáveis selecionadas para o modelo de regressão multilinear para atividade HCT-8.

Coeficiente de Correlação				
	D <sub>16-13-5-4</sub>	B <sub>2-3</sub>	D <sub>15-7-8-9</sub>	b <sub>11-12</sub>
D <sub>16-13-5-4</sub>	1,0000	0,0644	0,1019	-0,0406
C <sub>2-3</sub>	0,0644	1,0000	-0,1882	0,0025
D <sub>15-7-8-9</sub>	0,1019	-0,1882	1,0000	-0,1077
b <sub>11-12</sub>	-0,0406	0,0025	-0,1077	1,0000

Os baixos valores de correlação entre as variáveis, com valores menores que 0,19, demonstra que as correlações são muito fracas, o que torna o método mais estável e robusto, já que a regressão multilinear requer modelos com máxima independência entre as variáveis.

Confirmando a baixa correlação das variáveis selecionadas e valor de  $R^2$  aceitável para o estudo de SAR, utilizamos a análise de covariância, chamada em inglês ANOVA para a determinação da significância.

Desta forma o estudo da ANOVA apresentado na tabela 5, revela que nosso modelo possui  $p$ -valor menor que o limite de confiança de 0,05, demonstrando o baixo nível de colinearidade, tendendo a um valor não nulo para o determinante da matriz.

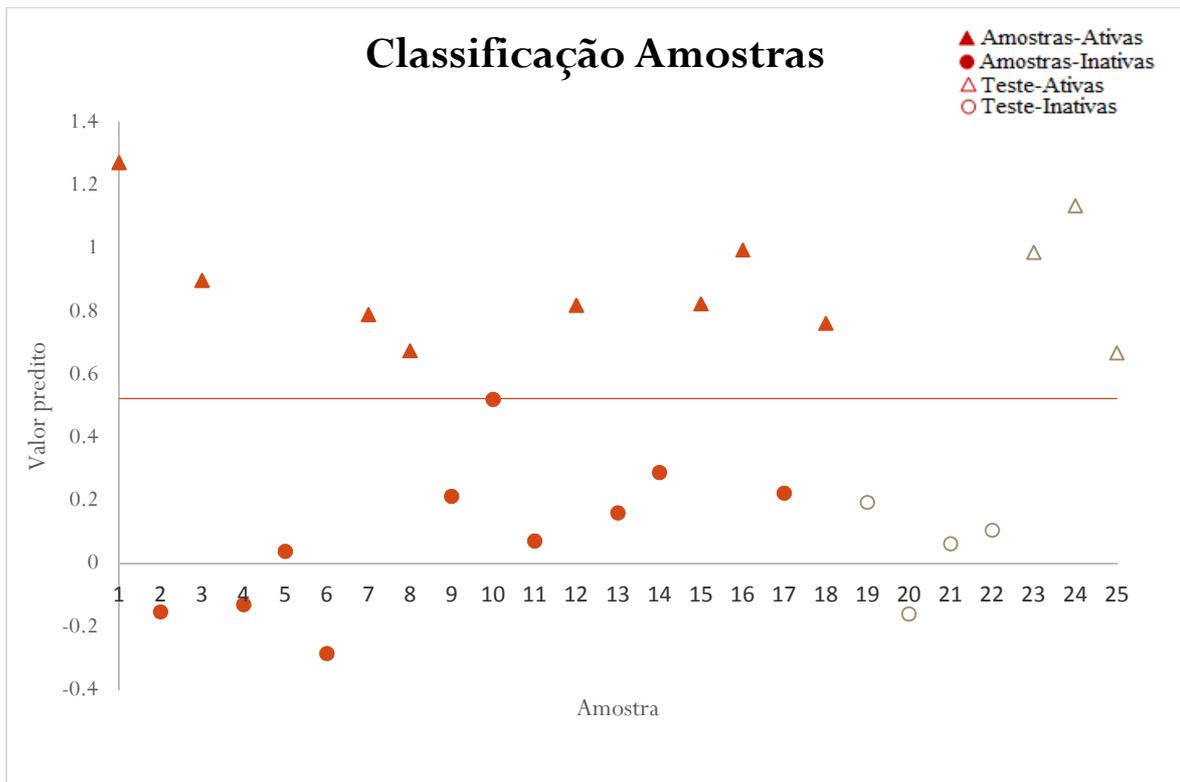
**Tabela 5:** Apresentação dos dados obtidos através dos cálculos utilizados na ANOVA para a linhagem de células HCT-8.

Modelo	df	Soma dos quadrados	Média dos quadrados	F	$p$ -valor
Regressão	4	4453	1,1132	13,04280	0,0000
Residuo	20	1707	0,0854		
Total	24	6160			

Para finalizar o processo de comprovação da confiabilidade do modelo utilizou-se o método de validação cruzada para avaliar os grupo de treinamento e a predição do grupo teste.

Com as variáveis selecionadas dividiu-se as amostras em um grupo treinamento e um grupo teste utilizando a ferramenta KennardStone, ferramenta do software MatLab Pacote PISToolbox, sendo selecionadas 18 compostos para o grupo treinamento e 7 compostos como grupo teste, desta forma realizando uma nova regressão linear, com a análise do Cross Validation.

**Gráfico 3:** Regressão Multilinear apresentando Valor de predito/Amostra para atividade biológica HCT-8



R: 0,885 R<sup>2</sup>: 0,784 R<sup>2</sup><sub>Ajust=</sub> 0,717 R<sup>2</sup><sub>Pred=</sub> 0,704 RMSEP: 0,357 RMSEC: 0,230

A regressão multilinear utilizando as quatro variáveis selecionadas, tendo estas que serem alto escaladas, devido a suas diferenças de grandeza, apresentou um modelo relevante para o grupo treinamento onde apresentou um coeficiente de determinação  $R^2 = 0,784$  e coeficiente preditivo para o grupo teste de  $R^2_{Pred} = 0,704$ , todos acima do valor aceitável para SAR,  $R^2 > 6$ .

Com o resultado da validação da regressão multilinear observou-se através da matriz de confusão, Tabela 7, que o modelo avalia bem o desempenho o grupo treinamento e grupo teste, tendo percentual de 100% de acerto na taxa de sensibilidade e seletividade para os dois grupos.

**Tabela 6** : Matriz de confusão para Ativos/Inativos para o modelo de MLR para a linhagem de células HCT-8.

		Predito			
		Grupo Treinamento		Grupo teste	
Atual	Classe	Ativo	Inativo	Ativo	Inativo
	Ativo	9	0	3	0
	Inativo	0	9	0	4

Desta forma, com o resultado apresentados pelos cálculos utilizando as ferramentas estatísticas e com a validação cruzada da regressão multilinear, propõe-se a equação que classifique através da relação estrutura/atividade biológica para a linhagem de células tumorais HCT-8, os compostos ativos e inativos.

Equação de Classificação :

$$Y = -57,679 + 0,002 (D_{16-13-5-4}) + 7,389(B_{2-3}) - 0,001 (D_{15-7-8-9}) + 34,444 (b_{11-12})$$

Com esta função observa-se que as variáveis que apresentou maior relevância para o modelo são coincidentemente as variáveis com maior peso de Fisher, destacando o valor ( $B_{2-3}$ ) que um aumento em uma unidade no seu valor reflete em um aumento de 7,39 e o descritor de ordem de ligação ( $b_{11-12}$ ) tendo um efeito de 34,444 sobre a variação do seu valor unitário.

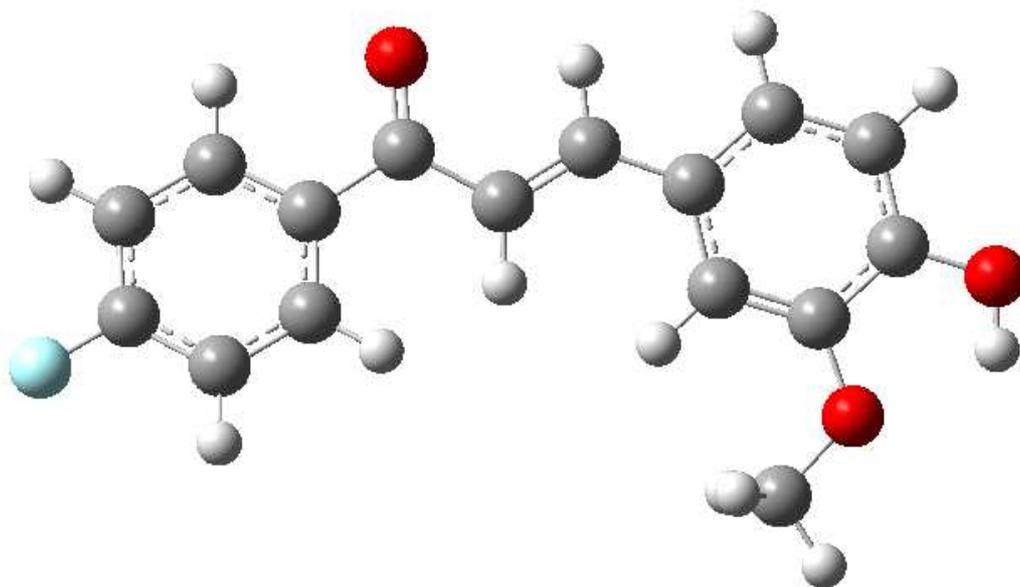
Já dos outros descritores, dos ângulos diedrais ( $D_{16-13-5-4}$ ) e ( $D_{15-7-8-9}$ ) justificam pelos valores serem positivos ou negativos, vemos que o primeiro tem influência de caráter positivo enquanto que o segundo tem influência de caráter negativo, os valores não influenciam de forma direta.

Neste caso notamos que os descritores de ângulo diedrais influenciam diretamente na posição espacial dos descritores de ordem de ligação e carga de ChelpG, sendo assim o motivo da sua importância para a atividade biológica.

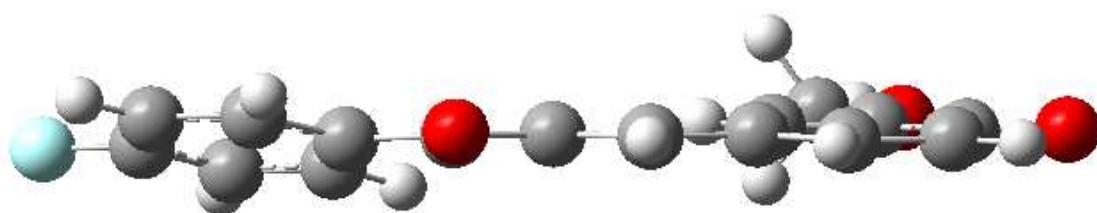
Na figura 10 podemos observar como há angulação dos anéis aromáticos na chalcona 25, chalcona ativa para a atividade HCT-8.

**Figura 10:** Apresentação da chalcona CH25, estrutura ativa frente a linhagem de células do tipo HCT-8, a) Visão lateral. B) Visão superior.

a)



b)



### **5.3.2 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DO ESTUDO RELAÇÃO ESTRUTURA ATIVIDADE RELACIONADOS A INIBIÇÃO DA CÉLULAS TUMORAIS MDAMB-435**

#### **5.3.2.1 - ALGORITMO DAS PROJEÇÕES SUCESSIVAS (SPA) – MDAMB-435**

Ao realizar o procedimento de seleção de variáveis utilizando o método de algoritmo das projeções sucessivas. Desta forma utilizou-se toda a matriz ( $X_{ij}$ ) onde os valores de  $i = 179$  descritores e valores de  $j = 25$  moléculas.

As moléculas utilizadas foram classificadas em ativas e inativas de tal forma que, as que possuísem atividade de inibição acima de 60% foram classificadas com Ativas (1), e as com taxa de inibição abaixo classificadas como inativas (0) gerando uma matriz ( $Y_{ij}$ ) onde  $i = 25$  e  $j = 1$ .

O valor utilizado para a classificação das amostras em ativas e inativas se difere do valor apresentado na atividade antitumoral para linhagem de células HCT-8, devido ao fato que com poucas moléculas ativas e o método poderia ficar tendencioso.

**Tabela 7:** Apresentando os estrutura e a atividade biológica dos compostos estudos para atividade frente a linhagem de células MDAMB-435.

	R1	R2	R3	R4	MDAMB-435
CH1	O-CH3	O-CH3	O-CH3	O-CH3	1
CH2	O-CH3	H	CH2-CH3	H	1
CH3	O-CH3	O-CH3	H	O-CH3	1
CH4	O-CH3	H	O-CH3	H	0
CH5	O-CH3	H	O-CH2CH3	H	0
CH6	O-CH3	H	OH	H	0
CH7	O-CH3	H	OH	O-CH3	0
CH8	CH3	O-CH3	H	O-CH3	1
CH9	CH3	H	CH3	H	0
CH10	CH3	O-CH3	OH	O-CH3	1
CH11	CH3	H	NO2	H	0
CH12	CH3	H	OH	H	0
CH13	CH3	H	CH2-CH3	H	0
CH14	CH3	O-CH3	O-CH3	O-CH3	0
CH15	CH3	H	O-CH3	H	0
CH16	NO2	H	CH2-CH3	H	0
CH17	H	H	CH3	H	1
CH18	H	H	O-CH3	H	1
CH19	H	H	NO2	H	1
CH20	H	O-CH3	O-CH3	O-CH3	1
CH21	H	O-CH3	H	O-CH3	1
CH22	H	O-CH3	OH	O-CH3	0
CH23	H	H	OH	O-CH3	0
CH24	F	O-CH3	O-CH3	O-CH3	0
CH25	F	H	OH	O-CH3	0

Com a classificação dos amostras em ativas e inativas obteve uma matriz  $X_{ij}$  de dimensão  $i=25$   $j$  179, contendo como variáveis os 179 descritores e uma matriz  $Y_{ij}$  de dimensão  $i=25$  e  $j=1$  classificando as moléculas em Ativas (1) e Inativas (0).

O processo de seleção das variáveis representativas para o modelo de regressão multilinear teve início com uma pré seleção utilizando o método do algoritmo das projeções sucessivas SPA, sem delimitação dos números máximos ou mínimos de variáveis selecionáveis.

Neste estudo a ferramenta de SPA selecionou 23 descritores, sendo destes, selecionados apenas quatro, utilizando o Peso de Fisher e seguidas regressões multilineares, para a avaliação da atividade antitumoral.

Os descritores selecionados são o ângulo entre três átomos  $\alpha_{7-8-9}$  e ângulo diedral  $D_{16-13-5-4}$ . Este modelo apresentou um valor de raiz quadrada do erro médio quadrático  $RMSE = 0,4053$ . Este valor da raiz quadrada do erro médio quadrático mostra que o modelo conseguiu modelar de forma adequada as amostras, mas com um erro elevado, desta forma, fazendo uso do peso de Fisher foi acrescentado mais dois descritor, o ângulo entre os átomos  $\alpha_{13-5-6}$  e o ângulo diedral  $D_{24-10-11-25}$ .

As variáveis selecionadas, tanto pelo método de SPA quanto utilizando o peso de Fisher, e seus respectivos valores estão dispostos na tabela 8. Nesta atividade biológica, diferente das outras estudadas, todas as variáveis selecionadas pelo método do algoritmo das projeções sucessivas ( $\alpha_{7-8-9}$  e  $D_{24-10-11-25}$ ) apresentam grande valor de peso de Fisher.

**Tabela 8:** Valores das variáveis selecionadas para cada molécula, seu peso de Fisher e classificação das moléculas em Ativas (1) e Inativas (0) (MDAMB-435).

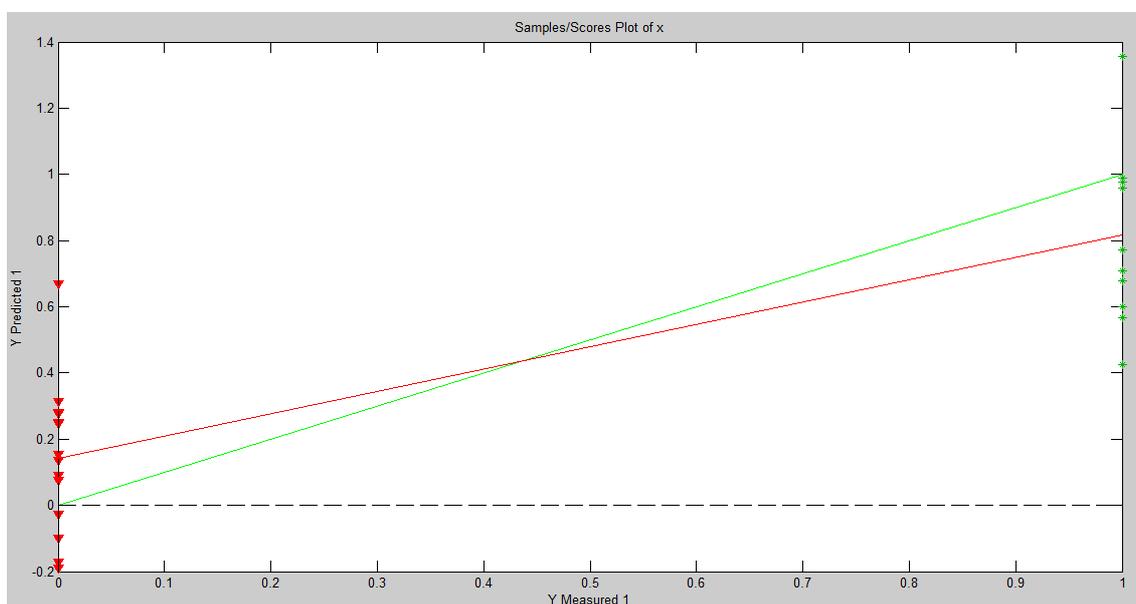
Chalcona	$a_{7-8-9}$	$a_{13-5-6}$	$D_{16-13-5-4}$	$D_{24-10-11-25}$	Atividade biológica
CH1	120,525	117,972	-168,972	-5,280	1
CH2	121,191	117,844	-179,971	-0,011	1
CH3	119,350	118,012	169,097	-0,036	1
CH4	121,757	117,886	-171,794	-0,009	0
CH5	121,364	117,987	-170,445	0,0640	0
CH6	121,521	117,960	-169,803	-0,009	0
CH7	121,425	117,978	-169,276	0,001	0
CH8	119,342	117,959	-166,952	0,021	1
CH9	120,953	117,999	-166,694	0,382	0
CH10	121,363	117,934	168,2440	-0,8950	1
CH11	121,101	117,845	-170,915	-0,001	0
CH12	121,510	118,009	-166,349	0,0040	0
CH13	120,910	118,022	-166,975	2,038	0
CH14	120,514	117,998	-165,952	-5,279	0
CH15	121,745	117,899	-168,334	0,001	0
CH16	120,831	117,747	-160,224	1,987	0
CH17	120,941	117,725	-165,949	-0,162	1
CH18	121,735	117,695	166,5120	-0,006	1
CH19	121,089	117,656	-168,262	-0,016	1
CH20	120,512	117,800	-164,024	-5,340	1
CH21	119,325	117,785	-164,584	-0,018	1
CH22	121,373	117,730	-166,552	-0,945	0
CH23	121,386	117,807	-162,856	-0,005	0
CH24	120,495	117,698	-165,430	-5,334	0
CH25	120,352	117,647	-165,874	-0,002	1
P. Fisher	0,783	0,350	0,215	0,370	

Utilizando os descritores selecionados pelo método do algoritmo das projeções sucessivas e pelo peso de Fisher, é proposto um modelo de regressão

multi linear, o qual apresenta um valor de coeficiente de determinação  $R^2 = 0,724$ . Sendo avaliado como um bom modelo, com valor de coeficiente de determinação  $R^2 > 0,6$

Para a construção deste modelo de regressão multilinear utilizou-se as 25 moléculas, isso devido a pouca quantidade de amostras se fez necessário um modelo com o máximo de amostras possíveis.

**Gráfico 4:** Regressão multilinear utilizando os quatro descritores selecionados pelo algoritmo das projeções sucessivas (MDMA-435).



O resultado da regressão multilinear prevê uma boa classificação entre os compostos ativos e inativos, mas para a validação do modelo de regressão foi realizado o cálculo de coeficiente de correlação, o teste de nível geral de confiabilidade do modelo (p-valor) e o Cross Validation.

Os valores calculados das correlações entre as variáveis selecionamos é observado na tabela 9:

**Tabela 9:** Correlação entre as variáveis selecionadas para o modelo de regressão multilinear para atividade MDAMB-435.

	Coeficiente de Correlação			
	a <sub>7-8-9</sub>	a <sub>13-5-6</sub>	D <sub>16-13-5-4</sub>	D <sub>24-10-11-25</sub>
a <sub>7-8-9</sub>	1,0000	-0.0268	-0.0571	0.2021
a <sub>13-5-6</sub>	-0.0268	1,0000	0.0432	0.0286
D <sub>16-13-5-4</sub>	-0.0571	0.0432	1,0000	0.0753
D <sub>24-10-11-25</sub>	0.2021	0.0286	0.0753	1,0000

Os baixos valores de correlação entre as variáveis, com valores menores ou muito próximos a 0,19, não interferindo na regressão multilinear, pois quanto mais alto é a correlação entre as variáveis pode causar uma estimativa não precisa dos coeficientes de regressão.

Confirmando a baixa correlação das variáveis selecionadas e o valor de  $R^2$  aceitável para o estudo de SAR, utilizou-se a análise das covariâncias chamada de ANOVA para verificar o modelo proposto.

Desta forma o estudo da ANOVA apresentado na tabela 10, revela que o modelo possui baixa probabilidade de determinante da matriz ser nulo, mostrando o baixo grau de colinearidade entre as variáveis selecionadas.

**Tabela 10:** Apresentação dos dados obtidos através dos cálculos utilizados na ANOVA.

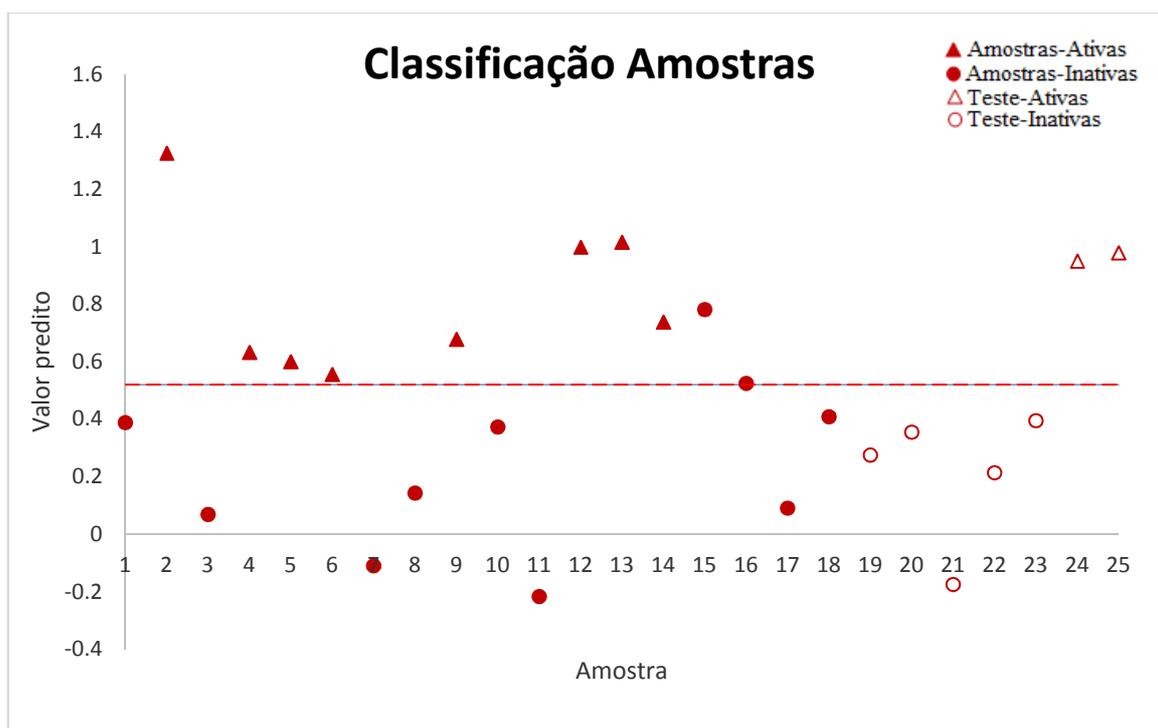
Anova					
Modelo	df	Soma dos quadrados	Média dos quadrados	F	p
Regressão	4	44580	1.1145	13.0962	0,0000
Resíduo	20	17020	0.0851		
Total	24	6160			

Os modelo ANOVA demonstra que os termos quadráticos e de interação do modelo é significativos ( $p < 0,05$ ).

Com as variáveis selecionadas com o nível de significância aceitável dividiu-se as amostras em um grupo treinamento e um grupo teste utilizando a ferramenta Kennard Stone do programa MatLab, com o pacote Toolbox, utilizando

28% do grupo amostral como grupo teste, sendo selecionadas 18 compostos para o grupo treinamento e 7 compostos como grupo teste, desta forma realizando a regressão linear com a opção de validação cruzada (*cross validation*):

**Gráfico 5:** Regressão Multilinear apresentando Valor de predito/Amostra para atividade biológica MDMAB – 435.



R: 0,788 R<sup>2</sup>: 0,741 R<sup>2</sup><sub>Ajust=</sub> 0,724 R<sup>2</sup><sub>Pred=</sub> 0,736 RMSEP: 0,315 RMSEC: 0,307

Nesta regressão multilinear, também se fez necessário o auto escalonamento das variáveis, devido a suas diferenças de grandezas, onde se pode observar o valor de R<sup>2</sup> diminuiu, como era esperado, já que houve uma diminuição do grupo amostral que moldava o modelo. Mesmo assim ficou num valor superior ao recomendado de R<sup>2</sup> > 0,6, apresentando um valor de coeficiente de determinação de R<sup>2</sup>=0,741, entretanto podemos julgar que este baixo valor de correlação se deve pela presença do composto CH14. Podemos observar que o método é relevante para a predição tendo um coeficiente de predição R<sup>2</sup><sub>Pred=</sub> 0,736.

Mesmo apresentando esta baixa correlação no grupo treinamento, ao observarmos a tabela de confusão, tabela 12, temos a demonstração clara que o modelo é um modelo com boa capacidade preditiva.

**Tabela 11:** Matriz de confusão para Ativos/Inativos para o modelo de MLR (MDAMB - 435)

		Predito			
		Grupo Treinamento		Grupo teste	
Atual	Classe	Ativo	Inativo	Ativo	Inativo
	Ativo	9	0	2	0
	Inativo	1	9	0	5

Pela matriz de confusão obteve-se um valor de sensibilidade do grupo treinamento de 100% enquanto que a seletividade apresentou um valor em 88,9%. O valor abaixo da seletividade é explicada pelo valor da taxa de inibição da amostra CH14 estar próximo do valor de classificação das moléculas classificadas em ativas. Além do que a baixa quantidade de amostra determinar um valor em porcentagem elevado.

Os valores calculados para os erros do modelo de regressão são relativamente pequenos o que mostra que o modelo é aceitável além de apresentar uma correlação de regressão  $R^2 > 0,6$ .

Com o resultado da validação da regressão multi linear propõe-se a função que classifique amostras em ativas e inativas levando em consideração a relação estrutura/atividade biológica, apresentada pela equação de classificação.

Equação de Classificação:

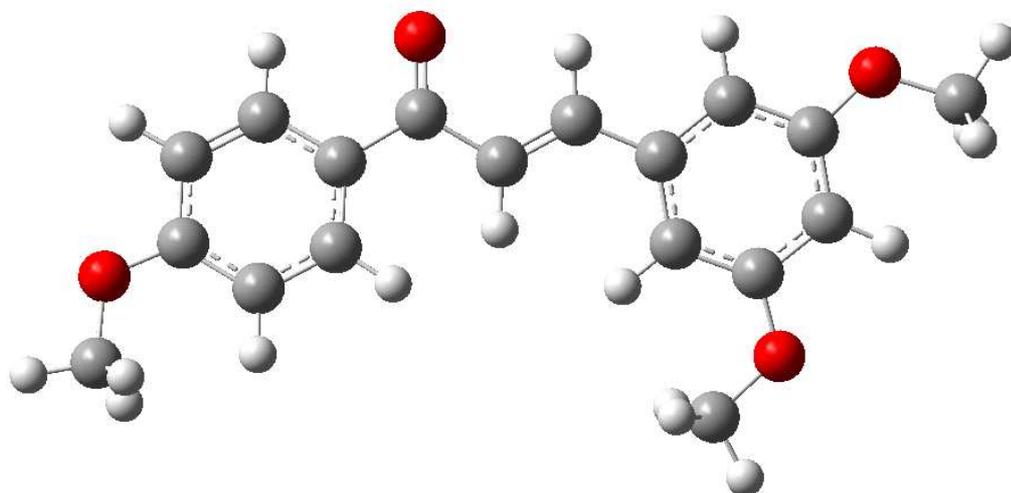
$$Y = 246,036 - 0,348 (a_{7-8-9}) - 1,724 (a_{13-5-6}) + 0,001 (D_{16-13-5-4}) - 0,062 (D_{24-10-11-25})$$

A partir da equação proposta pelo modelos pode-se observar que os ângulos de ligações estão relacionados com a posição dos anéis aromáticos das extremidades, sendo que o descritor ( $a_{13-5-6}$ ) apresenta maior relevância para atividade, peso de Fisher, apresentando valores menores de 120 maior a chance de ser classificado como ativo, podendo este fato estar relacionado a um efeito estérico já que quanto menor este descritor de certa forma teremos uma molécula mais retilínea do lado do anel aromático A, da mesma que forma podemos explicar o efeito do descritor ( $a_{7-8-9}$ ), menor peso de Fisher.

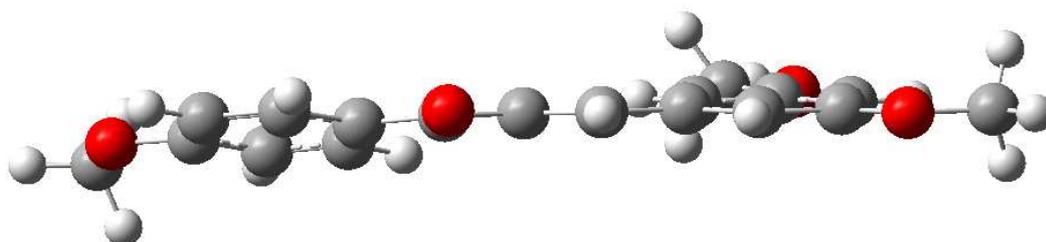
Os ângulos diedrais não tem grande influência numérica, mas sim uma influência com o sinal do ângulo, positivo ou negativo. Desta forma podemos supor que estes descritores estão relacionados a posição do anel aromático dentro do sítio ativo, podendo estar voltado para uma interação dipolo-induzido.

**Figura 11:** Apresentação da estrutura da chalcona CH3, composto ativo para atividade antitumoral contra células MDAMB-435, a) Visão lateral e b) Visão superior:

a)



b)



## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos de relação estrutura atividade mostrou que o método utilizado para seleção das variáveis, o algoritmo das projeções sucessivas, demonstrou padrões diferentes para cada um dos testes. Sendo uma ferramenta interessante, ao diminuir consideravelmente o número de variáveis, sendo necessário utilizar cálculos do peso de Fisher para complementar a seleção dos descritores mais importantes, e a realização de regressões para determinação do melhor modelo.

Para cada tipo de linhagem de célula obteve-se um bom resultado na determinação de quais as moléculas podem ser classificadas como ativas ou inativas, utilizando um método simples, regressão multilinear, e construindo equações de fácil aplicabilidade.

Com estas funções pode observar que chalconas apresentam comportamentos semelhantes para ambas as atividades biológicas.

Sendo que na atividade contra células da linhagem HCT-8 pode observar que os valores para o ângulo da ligação diedral  $D_{16-13-5-4}$  se deve ao fato deste, poder estar interagindo com resíduos de aminoácidos hidrofóbicos, presente dentro do sítio ativo, através de interação dipolo induzido ou interações hidrofóbicas, podendo ser potencializado pelo valor significativo da ordem de ligação natural  $B_{2-3}$ , mostrando que adições de grupamentos retiradores de elétrons na posição *para* do anel aromático A, e substituições de grupamentos volumosos neutros como metilas e etilas na posição 20, as quais tenderam torcer a ligação de forma favorável a interação. No anel B o interessante seria realizar substituições de grupos volumosos e neutros na posição 22, tendendo a uma torção do anel para melhor posicionamento da interação dipolo induzido, com resíduo de aminoácidos ionizado, ou interações hidrofílicas com o sítio.

Os resultados apresentados a partir da atividade antitumoral frente linhagem de células MDMAB-435 demonstra que as angulações dos anéis são de extrema importância, uma vez que o ângulo entre os átomos  $a_{13-5-6}$  quando apresentado em valor menor de 120 auxilia na diminuição do efeito estérico, além de também influenciar na posição do anel aromático que possa melhorar sua interação dipolo induzido ou interações hidrofílicas, assim como a angulação diedral entre os átomos  $D_{16-13-5-4}$  que quando positivo auxilia na classificação dos

compostos em ativo. O anel B mostra também a importância da posição dos anéis com relação ao efeito estérico como observado pela presença do ângulo entre os átomos a<sub>7-8-9</sub> e o ajuste da inclinação do anel através da torção do ângulo diedral entre os átomos D<sub>24-10-11-25</sub>. Sendo assim, sugere se que alterações sejam feitas nas posições 20 e 22, utilizando grupamentos com grupos relativamente volumosos e neutros, como metilas e etilas.

Em ambas as atividade antitumorais, contra células da linhagem HCT-8 ou da linhagem MDAMB-435, pode se observar a importância dos anéis aromáticos A e B, quanto as suas posições dos anéis pela sua função estérico ou pela sua inclinação.

## **6.1 PERSPECTIVAS**

A relação matemática obtida poderá ser utilizada como ferramenta para futuras sínteses de análogos de chalconas com interesse em se avaliar suas atividades biológicas frente as células tumorais de linhagem de células HCT-8 e MDMAB-435.

Os descritores obtidos poderão ser utilizados para a construção de novos modelos matemáticos em outros estudos de relação estrutura atividade para diversos tipos de atividade biológicas, visto que as chalconas apresentam diversas atividades biológicas já descritas, ou mesmo para estudos de relação estrutura-propriedade físico-química (QSPR).

## 7. REFERÊNCIAS

PETERSON, A. ; AL-LAHAM, M.A. **Jornal Chem. Phys.** 94, 6081, 1991.

ALMEIDA, V. L. et al. **Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução.** Química Nova, v. 28, n.1, p.118-129, 2005.

ARAÚJO, M. C. U.; SALDANHA, T. C. B.; GALVÃO, R. K. H.; YONEYAMA, T.; Chame, H. C.; Visani, V.; **Chemom. Intell. Lab. Syst.** 2001, 57, 65.

ASSUMPÇÃO, R.S. **Avaliação por Modelagem Molecular de uma Série de análogos 4-oxo-quinolínicos como potenciais inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa do HIV.** Monografia, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense, 2006.

BECKE, A.D. **Density-functional thermochemistry III. The role of exact Exchange,** **J Chem. Phys.** 1993, 98, 5648-5652.

CARVALHO, I.; PUPO, M.T.; BORGES, A.D.L.; BERNADES, L.S.C. **Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica.** Quim. Nova 26(3):428-438, 2003.

CHETANA, B. P. **Jornal of Pharmaceutical Sciences and Research Vol.1(3),** Maharashtra, Índia, 2009, p 11-22.

DANIELI, W. W.; **Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences.** John Wiley & Sons; New York, 1995.

DIMMOCK, J.R.; BEAZELY, D.W.; KANDEPU, M.A.; N.M. **Bioactivities of Chalcones.** *Cur.Med.Chem.* v.6, p.1125-1149, 1999.

DRAPER, N. R.; SMITH, H.; **Applied Regression Analysis.** John Wiley & Sons; New York, 1981.

DUCKI, S.; RENNISON, D.; WOOA, M.; KENDALLI, A.; CHARBERT, F.J.; MC Gownb, T.A.; LAWRENCE, J.N. **Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerization . Part 1: Synthesis and biological evaluation of antivasular activity.** *Bioog & Med. Chem,* v. 17, p.7698–7710, 2009.

FACHINI, D.; SILVA, R. B.; MARDER, L. FERRÃO, M. F.; GERBASE, A. E. **Otimização de modelos de regressão multivariados visando estimar o valor de hidroxilas em polióis de origem petroquímica e vegetal.** XXVIII Encontro Nacional de Engenharia de Produção. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2008.

GELDENHUYS W. J.; GAASCH K. E.; WATSON M., ALLEN D. D.; VAN DER SCHYF C. J. - **Optimizing the use of open-source software applications in drug discovery**. DDT .11 (3/4):126 – 132, 2006

GOUDARZI, N.; GOUDARZI, M.; ARAÚJO, M. C. U.; GALVÃO, R. K. H.; **Jornal Agric. Food Chem.**, 57, 7153, 2009.

GRANT, G. H.; RICHARDS, W. G., **Computational Chemistry**, Oxford Science Publications. 1996.

GUIDO, R. V. C. et al. **Virtual screening and its integration with modern drug design technologies**. Curr. Med. Chem., v.15, n.1, p.37-46, 2008

JORGENSEN, W.L. **The Many Roles of Computation in Drug Discovery**, Science 303(5665):1813-1818. 2004.

LEACH, A.R. **Molecular Modelling: Principles and Applications**. London: Addison Wesley Longman, 1996.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R.G., **Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density**, Phys. Ver. B, 1988, 37, 785-789.

LEMKE, L.T.; WILLIAMS, A.D. **Foye's Principales of Medicinal Chemistry. 6<sup>a</sup> Edition**, The Point Edition, p.1-2293, 2008.

KONG, Y.; WANG, K.; EDLER, C.M; HAMELI, E.; MOOBERRY, L.S; PAIGE, A.M. **A Boronic Acid Chalcone Analog of Combretastatin A-4 as a Potent Anti-Proliferation Agent**. Bioorg. & Med. Chem. v.18 , p. 971–977, 2010.

M. J. FRISCH, G. W. TRUCKS, H. B. SCHLEGEL, G. E. SCUSERIA, M. A. ROBB, J. R. CHEESEMAN, J. A. MONTGOMERY, JR., T. VREVEN, K. N. KUDIN, J. C. BURANT, J. M. MILLAM, S. S. IYENGAR, J. TOMASI, V. BARONE, B. MENNUCCI, M. COSSI, G. SCALMANI, N. REGA, G. A. PETERSSON, H. NAKATSUJI, M. HADA, M. EHARA, K. TOYOTA, R. FUKUDA, J. HASEGAWA, M. ISHIDA, T. NAKAJIMA, Y. HONDA, O. KITAO, H. NAKAI, M. KLENE, X. LI, J. E. KNOX, H. P. HRATCHIAN, J. B. CROSS, C. ADAMO, J. JARAMILLO, R. GOMPERTS, R. E. STRATMANN, O. YAZYEV, A. J. AUSTIN, R. CAMMI, C. POMELLI, J. W. OCHTERSKI, P. Y. AYALA, K. MOROKUMA, G. A. VOTH, P. SALVADOR, J. J. DANNENBERG, V. G. ZAKRZEWSKI, S. DAPPRICH, A. D. DANIELS, M. C. STRAIN, O. FARKAS, D. K. MALICK, A. D. RABUCK, K. RAGHAVACHARI, J. B. FORESMAN, J. V. ORTIZ, Q. CUI, A. G. BABOUL, S. CLIFFORD, J. CIOSLOWSKI, B. B. STEFANOV, G. LIU, A. LIASHENKO, P. PISKORZ, I. KOMAROMI, R. L. MARTIN, D. J. FOX, T. KEITH, M. A. ALLAHAM, C. Y. PENG, A. NANAYAKKARA, M. CHALLACOMBE, P. M. W. GILL, B. JOHNSON, W. CHEN, M. W. WONG, C. GONZALEZ, AND J. A. POPLE, **Gaussian 03, Revision B.04, gaussian**, inc., pittsburgh pa, 2003.

MARTENS, E. A. et al. **Spatial structure increases the waiting time for cancer.** New Journal of Physics, v. 13, p. 1-22, 2011.

MATI, K.; LABONOV, V.S. **Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies.** Journal American Chemical Society. v.96.p.1027-1043,1996

MEDARDE, M.; RAMOS, A.; CABALLERO, E; PELA, R.; LOPEZ, D. G.; FELICIANO, A. S. **Synthesis and Cytotoxicity of Epoxide and Pyrazole Analogs of the Combretastatins.** Eur. J. Med. Chem. v.33, p.71, 1998

MEEK, P.J.; LIU, Z.; TIAN, L.; WANG, C.Y.; WELSH, W.J.; ZAUHAR, R.J. **Shape Signatures: speeding up computer-aided drug discovery,** Drug Disc: 895-904, 2006.

MONTANARI, A.C. **A Química Medicinal na Próxima Década.** Quím. Nov. v.23, n. 1, p. 124-127, 2000.

MOREIRA, E. D. T.; PONTES, M. J. C.; GALVÃO, R. K. H.; ARAÚJO, M. C. U., **NIRR classification of cigarettes using the successive projections algorithm for variable selection, Vibrational Spectroscopy,** Artigo submetido, 2008

MOSMANN, T. **Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays.** J Immunol Methods. v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.

MYERS, R. H.; **Classical and Modern Regression with Applications.** Duxbury Press; Boston, 1986.

NIHEI, K; KONNO, k.; BERNARDES, S.L; LOPES, N.; ALBUQUERQUE, S.; CARVALHO, I.; PUPO, T. M.; MARTINS, C.C.R.; KATO, M. **Synthesis of trypanocidal tetrahydrofuran lignans.** Arkiv, v.06, p.112-126, 2004

PARADAZ, P. **Síntese e Avaliação do Potencial Biológico de Chalconas e Substâncias Relacionadas. 2009. 89p.** Dissertação ( mestrado) – Universidade do Vale do Itajaí , Itajaí , 2009.

PETTIT, G. R.; SINGH, S. B.; HAMEL, E.; LIN, C. M.; ALBERT, D. S.; KENDALL, G.D. **Isolation and Structure of the Strong Cell Growth and Tubulin Inhibitor Combretastatin A-4.** Exp. v.45, p.209-211, 1989.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Quimioterapia do câncer. Farmacologia, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,** p. 557-575. 2001

SALUM, L. B.; ANDRICOPULO, A. D. **Fragment-based QSAR: perspectives in drug design.** Mol. Divers., v.13, n.3, p.277-85, 2009.

SANT'ANNA, C.M.R.; **Glossário de Termos Usados no Planejamento de Fármacos (Recomendações da IUPAC para 1997)**. Quím. Nova, 2002, 25(3), 505-512.

SILVA, V. B. **Estudos de modelagem molecular e relação estrutura-atividade da oncoproteína hn RNP K e ligantes**. Tese (mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2007.

SMITH, W.B. **Introduction to Theoretical Organic Chemistry and Molecular Modeling**, Wiley-VCH, 1996.

SOUZA, J. S.; FERRÃO M. F. **Aplicações da espectroscopia no infravermelho no controle da qualidade de medicamentos contendo diclofenaco de potássio. Parte I: dosagem por regressão multivariada**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, vol. 42, n. 3, 2006.

STEWART, J.J.P. **Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications**, J. Comp. Chem. 10(2), 221-221, 1989.

SUNIL, D. et al. **In vivo anticancer and histopathology studies of Schiff bases on Ehrlich ascitic carcinoma cells**. Arabian Journal of Chemistry, doi:10.1016/j.arabjc.2010.12.016. 2011.

YU YU J.&, GITTINS J., **Models and software for improving the profitability of pharmaceutical research**, European Journal of Operational Research 189: 459–475, 2008

TANG Y.,ZHU W., CHEN K., JIANG H. **New technologies in computer-aided drug design: Toward target identification and new chemical entity discovery**. Drug Discovery Today: Technologies | Medicinal chemistry 3 (3): 307-313, 2006

TROULLIER, P.; OLLIARO, P.; ORBINSKI,J.; LAING, R.; FORD, N. **Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public health policy failure**. The Lancet., 359, 2188-2194. (2002)

WERMUTH, C.G. **The Practice of Medicinal Chemistry**. Elsevier, Academic Press, London, UK. (2008)

BRENEMAN, C.M; WIBERG, KB. **Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials – The Need for high sampling density in formamide conformational-analysis**. Journal of Computational Chemistry, v.11, n. 3, p. 361-373, 1990.

WORLD HEALT ORGANIZATION, **New guide on palliative care services for people living with advanced cancer**,51p, 2007.

ZHANG, G.; MUSGRAVE, C.B.; *Comparison of DFT Methods for Molecular Orbital Eigenvalue Calculations*, J. Phys. Chem. A. 111, 1554-

## **ANEXO**

## TABELAS COM VALORES CALCULADOS

### TABELA COM OS VALORES DO COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO:

Tabela 12: Valores obtidos para as ordens de ligação para os análogos de chalcona.

	b <sub>1-2</sub>	b <sub>2-3</sub>	b <sub>3-4</sub>	b <sub>4-5</sub>	b <sub>5-6</sub>	b <sub>6-1</sub>	b <sub>7-8</sub>	b <sub>8-9</sub>
CH1	1.40397	1.40413	1.38864	1.40910	1.40334	1.39292	1.41162	1.39269
CH2	1.40685	1.40108	1.39756	1.40218	1.41102	1.38416	1.40702	1.39358
CH3	1.40691	1.40123	1.39757	1.40201	1.41064	1.38429	1.41526	1.39123
CH4	1.40385	1.40395	1.38871	1.40916	1.40340	1.39299	1.40694	1.39322
CH5	1.40670	1.40108	1.39767	1.40189	1.41056	1.38455	1.41414	1.38425
CH6	1.40394	1.40404	1.38866	1.40916	1.40339	1.39297	1.41233	1.38735
CH7	1.40671	1.40117	1.39771	1.40181	1.41046	1.38450	1.41517	1.38986
CH8	1.40628	1.40060	1.39662	1.40333	1.40661	1.38986	1.41525	1.39124
CH9	1.40619	1.40069	1.39653	1.40342	1.40655	1.39002	1.41097	1.38931
CH10	1.40585	1.40093	1.39628	1.40377	1.40630	1.39024	1.40514	1.39384
CH11	1.40673	1.40079	1.39602	1.40417	1.40748	1.38913	1.41140	1.38847
CH12	1.40608	1.40075	1.39650	1.40342	1.40640	1.39015	1.41240	1.38721
CH13	1.40607	1.40082	1.39636	1.40357	1.40643	1.39016	1.40990	1.39049
CH14	1.40612	1.40076	1.39655	1.40335	1.40640	1.39007	1.41168	1.39260
CH15	1.40607	1.40063	1.39662	1.40343	1.40654	1.39005	1.40702	1.39311
CH16	1.39064	1.39359	1.39390	1.40456	1.40519	1.39081	1.41037	1.38989
CH17	1.39966	1.39687	1.39678	1.40502	1.40571	1.39282	1.41108	1.38917
CH18	1.39961	1.39684	1.39682	1.40499	1.40567	1.39292	1.40711	1.39294
CH19	1.39994	1.39671	1.39646	1.40549	1.40661	1.39215	1.41135	1.38839
CH20	1.39960	1.39695	1.39678	1.40488	1.40551	1.39296	1.41172	1.39251
CH21	1.39965	1.39689	1.39676	1.40486	1.40558	1.39286	1.41532	1.39123
CH22	1.39965	1.39683	1.39678	1.40504	1.40574	1.39287	1.40528	1.39379
CH23	1.39955	1.39694	1.39681	1.40481	1.40548	1.39307	1.41537	1.38968
CH24	1.39176	1.38929	1.39588	1.40509	1.40641	1.39174	1.41182	1.39250
CH25	1.39158	1.38924	1.39597	1.40504	1.40637	1.39189	1.41604	1.38580

Tabela 12: Valores obtidos para as ordens de ligação para os análogos de chalcona (continuação).

	b <sub>9-10</sub>	b <sub>10-11</sub>	b <sub>11-12</sub>	b <sub>12-7</sub>	b <sub>5-13</sub>	b <sub>13-14</sub>	b <sub>14-15</sub>	b <sub>15-7</sub>
CH1	1.41759	1.49234	1.39762	1.40209	1.49671	1.48399	1.35057	1.46189
CH2	1.40392	1.40470	1.39105	1.40963	1.49712	1.48435	1.35030	1.46214
CH3	1.40890	1.39250	1.40528	1.39747	1.49615	1.48553	1.34940	1.46487
CH4	1.40463	1.40355	1.38720	1.41232	1.49773	1.48226	1.35163	1.45922
CH5	1.40818	1.40112	1.39617	1.40532	1.49731	1.48222	1.35167	1.45851
CH6	1.40290	1.39869	1.39333	1.40762	1.49685	1.48291	1.35124	1.45929
CH7	1.41855	1.39216	1.39629	1.40230	1.49726	1.48232	1.35179	1.45855
CH8	1.40905	1.39253	1.40523	1.39752	1.50078	1.48454	1.34974	1.46445
CH9	1.40740	1.40025	1.39515	1.40661	1.50078	1.48356	1.35060	1.46159
CH10	1.40495	1.40815	1.38983	1.41222	1.50127	1.48160	1.35147	1.45940
CH11	1.39758	1.39389	1.39161	1.40961	1.49652	1.49119	1.34809	1.46446
CH12	1.40301	1.39878	1.39323	1.40770	1.50105	1.48209	1.35151	1.45895
CH13	1.40622	1.40171	1.39390	1.40789	1.50084	1.48360	1.35057	1.46183
CH14	1.41774	1.40241	1.39759	1.40212	1.50099	1.48317	1.35086	1.46153
CH15	1.40176	1.40365	1.38708	1.41241	1.50196	1.48142	1.35193	1.45882
CH16	1.40666	1.40217	1.39319	1.40849	1.50984	1.47697	1.35285	1.45895
CH17	1.40754	1.40028	1.39506	1.40663	1.50409	1.48266	1.35095	1.46118
CH18	1.40490	1.40377	1.38697	1.41253	1.50502	1.48038	1.35230	1.45833
CH19	1.39769	1.39398	1.39156	1.40956	1.49961	1.49019	1.34827	1.46444
CH20	1.41790	1.40254	1.39752	1.40217	1.50407	1.48217	1.35122	1.46116
CH21	1.40913	1.39256	1.40521	1.39754	1.50375	1.48372	1.35006	1.46412
CH22	1.40509	1.40833	1.38976	1.41232	1.50451	1.48059	1.35189	1.45898
CH23	1.41898	1.39229	1.39610	1.40253	1.50463	1.48005	1.35256	1.45750
CH24	1.41811	1.40263	1.39751	1.40223	1.50280	1.48123	1.35153	1.46066
CH25	1.41560	1.49070	1.39501	1.40566	1.50378	1.47876	1.35329	1.45646

Tabela 12: Valores obtidos para as ordens de ligação para os análogos de chalcona (continuação).

	b <sub>16-13</sub>	b <sub>17-1</sub>	b <sub>18-2</sub>	b <sub>19-3</sub>	b <sub>20-4</sub>	b <sub>21-6</sub>	b <sub>22-8</sub>	b <sub>23-9</sub>
CH1	1.23404	1.08341	1.36161	1.08503	1.08438	1.08493	1.08214	1.36566
CH2	1.23410	1.08517	1.36138	1.08330	1.08400	1.08467	1.08577	1.08500
CH3	1.23338	1.08515	1.36134	1.08327	1.08446	1.08474	1.08145	1.36751
CH4	1.23478	1.08343	1.36200	1.08503	1.08417	1.08491	1.08556	1.08340
CH5	1.23470	1.08519	1.36199	1.08331	1.08431	1.08473	1.08549	1.08518
CH6	1.23469	1.08348	1.36178	1.08501	1.08430	1.08492	1.08537	1.08496
CH7	1.23456	1.08518	1.36190	1.08333	1.08443	1.08473	1.08249	1.36178
CH8	1.23242	1.08753	1.50985	1.08704	1.08467	1.08488	1.08140	1.36717
CH9	1.23294	1.08753	1.50988	1.08703	1.08463	1.08490	1.08563	1.08752
CH10	1.23399	1.08751	1.50984	1.08710	1.08453	1.08486	1.08401	1.37186
CH11	1.23114	1.08731	1.50928	1.08680	1.08437	1.08477	1.08453	1.08292
CH12	1.23348	1.08754	1.50992	1.08705	1.08467	1.08490	1.08534	1.08495
CH13	1.23292	1.08750	1.50986	1.08706	1.08457	1.08491	1.08562	1.08754
CH14	1.23285	1.08752	1.50990	1.08708	1.08475	1.08490	1.08211	1.36554
CH15	1.23361	1.08755	1.50994	1.08709	1.08452	1.08486	1.08554	1.08341
CH16	1.23104	1.08294	1.47553	1.08283	1.08408	1.08434	1.08561	1.08733
CH17	1.23233	1.08618	1.08630	1.08611	1.08447	1.08476	1.08559	1.08749
CH18	1.23302	1.08623	1.08632	1.08616	1.08448	1.08476	1.08554	1.08431
CH19	1.23049	1.08597	1.08614	1.08587	1.08441	1.08463	1.08451	1.08288
CH20	1.23221	1.08618	1.08629	1.08616	1.08470	1.08481	1.08201	1.26531
CH21	1.23175	1.08618	1.08628	1.08613	1.08464	1.08480	1.08140	1.36690
CH22	1.23336	1.08621	1.08631	1.08612	1.08438	1.08477	1.08397	1.37154
CH23	1.23302	1.08621	1.08632	1.08618	1.08470	1.08482	1.08249	1.36110
CH24	1.23248	1.08464	1.35715	1.08449	1.08419	1.08459	1.08209	1.36508
CH25	1.23329	1.08466	1.35752	1.08451	1.08416	1.08458	1.08306	1.37320

Tabela 12: Valores obtidos para as ordens de ligação para os análogos de chalcona (continuação).

	b <sub>24-10</sub>	b <sub>25-11</sub>	b <sub>26-12</sub>	b <sub>27-14</sub>	b <sub>28-15</sub>
CH1	1.36944	1.37317	1.08522	1.08426	1.08873
CH2	1.51948	1.08776	1.08695	1.08371	1.08914
CH3	1.08227	1.36472	1.08471	1.08406	1.08859
CH4	1.36235	1.08498	1.08671	1.08399	1.08926
CH5	1.36112	1.08316	1.08685	1.08405	1.08925
CH6	1.36653	1.08769	1.08660	1.08410	1.08924
CH7	1.36306	1.08783	1.08570	1.08424	1.08903
CH8	1.08227	1.36459	1.08472	1.08408	1.08861
CH9	1.50976	1.08694	1.08691	1.08413	1.08917
CH10	1.36149	1.37465	1.08377	1.08392	1.08918
CH11	1.47146	1.08292	1.08585	1.08376	1.08866
CH12	1.36622	1.08767	1.08659	1.08419	1.08927
CH13	1.51290	1.08736	1.08695	1.08407	1.08916
CH14	1.36919	1.37294	1.08521	1.08431	1.08877
CH15	1.36200	1.08496	1.08669	1.08407	1.08929
CH16	1.51238	1.08719	1.08686	1.08435	1.08921
CH17	1.50966	1.08691	1.08687	1.08400	1.08919
CH18	1.36157	1.08494	1.08668	1.08410	1.08929
CH19	1.47145	1.08287	1.08580	1.08389	1.08864
CH20	1.36880	1.37277	1.08519	1.08431	1.08880
CH21	1.08231	1.36439	1.08470	1.08411	1.08863
CH22	1.36113	1.37446	1.08373	1.08382	1.08920
CH23	1.36230	1.08775	1.08571	1.08432	1.08906
CH24	1.36840	1.37247	1.08520	1.08431	1.08876
CH25	1.35823	1.08477	1.08583	1.08436	1.08902

Tabela 13: Valores obtidos para as ângulos de ligação para os análogos de chalcona .

	a <sub>17-1-2</sub>	a <sub>17-1-6</sub>	a <sub>18-2-1</sub>	a <sub>18-2-3</sub>	a <sub>19-3-2</sub>	a <sub>19-3-4</sub>	a <sub>20-4-3</sub>	a <sub>20-4-5</sub>
CH1	121.100	119.438	124.536	115.777	118.649	121.266	118.154	120.686
CH2	118.586	121.387	115.768	124.546	121.182	119.284	117.578	120.857
CH3	118.583	121.398	115.735	124.537	121.161	119.343	117.772	120.689
CH4	121.107	119.437	124.541	115.786	118.656	121.244	118.062	120.764
CH5	118.590	121.394	115.777	124.519	121.178	119.305	117.730	120.715
CH6	121.105	119.430	124.523	115.798	118.667	121.242	118.089	120.743
CH7	118.588	121.398	115.772	124.519	121.168	119.324	117.784	120.664
CH8	119.407	119.484	120.693	121.354	119.479	119.359	118.534	120.750
CH9	119.407	119.486	120.720	121.315	119.481	119.354	118.536	120.753
CH10	119.393	119.497	120.765	121.280	119.502	119.327	118.484	120.788
CH11	119.393	119.495	120.656	121.340	119.490	119.353	118.348	120.975
CH12	119.407	119.483	120.735	121.306	119.482	119.353	118.542	120.738
CH13	119.388	119.502	120.741	121.283	119.482	119.365	118.554	120.729
CH14	119.402	119.487	120.712	121.321	119.468	119.376	118.593	120.690
CH15	119.397	119.496	120.724	121.325	119.469	119.361	118.498	120.769
CH16	119.770	121.686	119.034	118.856	119.780	121.627	118.607	120.643
CH17	120.045	119.883	120.138	120.055	120.134	119.755	118.804	120.650
CH18	120.042	119.876	120.149	120.071	120.131	119.752	118.763	120.658
CH19	120.050	119.885	120.104	120.026	120.164	119.745	118.623	120.865
CH20	120.039	119.879	120.134	120.058	120.127	119.776	118.885	120.562
CH21	120.045	119.876	120.131	120.059	120.132	119.768	118.869	120.581
CH22	120.043	119.886	120.147	120.060	120.139	119.741	118.772	120.669
CH23	120.039	119.879	120.141	120.065	120.122	119.775	118.867	120.565
CH24	119.850	121.871	118.753	118.688	119.899	121.770	118.329	120.669
CH25	119.849	121.868	118.763	118.692	119.898	121.772	118.299	120.672

Tabela 13: Valores obtidos para as ordens de ligação para os análogos de chalcona (continuação).

	$a_{13-5-4}$	$a_{13-5-6}$	$a_{21-6-5}$	$a_{21-6-1}$	$a_{1-2-3}$	$a_{2-3-4}$	$a_{3-4-5}$	$a_{4-5-6}$
CH1	124.119	117.972	118.048	120.237	119.687	120.085	121.147	117.900
CH2	124.319	117.844	118.034	120.605	119.686	119.534	121.565	117.837
CH3	124.037	118.012	118.099	120.616	119.728	119.496	121.528	117.942
CH4	124.263	117.886	117.997	120.247	119.673	120.100	121.167	117.847
CH5	124.114	117.987	118.061	120.617	119.704	119.516	121.547	117.894
CH6	124.157	117.960	118.040	120.233	119.679	120.091	121.157	117.878
CH7	124.105	117.978	118.069	120.616	119.709	119.508	121.541	117.910
CH8	123.822	117.959	118.194	120.950	117.961	121.162	120.700	118.208
CH9	123.774	117.999	118.199	120.950	117.963	121.165	120.694	118.214
CH10	123.883	117.934	118.170	120.951	117.950	121.170	120.713	118.174
CH11	123.904	117.845	118.252	120.934	118.002	121.157	120.667	118.246
CH12	123.773	118.009	118.196	120.948	117.957	121.165	120.702	118.206
CH13	123.746	118.022	118.203	120.956	117.972	121.153	120.700	118.219
CH14	123.767	117.998	118.202	120.953	117.965	121.156	120.698	118.221
CH15	123.927	117.899	118.144	120.971	117.948	121.170	120.719	118.166
CH16	123.076	117.747	118.438	120.706	122.110	118.592	120.733	119.157
CH17	123.469	117.725	118.181	121.143	119.807	120.110	120.532	118.198
CH18	123.549	117.695	118.145	121.153	119.780	120.117	120.565	118.750
CH19	123.494	117.656	118.248	121.126	119.870	120.091	120.500	118.845
CH20	123.368	117.800	118.208	121.139	119.808	120.097	120.535	118.820
CH21	123.384	117.785	118.215	121.131	119.810	120.099	120.532	118.820
CH22	123.493	117.730	118.156	121.148	119.793	120.120	120.546	118.769
CH23	123.389	117.807	118.191	121.139	119.794	120.102	120.551	118.795
CH24	123.593	117.698	118.206	120.648	122.558	118.330	120.986	118.697
CH25	123.688	117.647	118.172	120.661	122.545	118.329	121.015	118.656

Tabela 13: Valores obtidos para os ângulos de ligação para os análogos de chalcona. (continuação)

	a <sub>5-6-1</sub>	a <sub>6-1-2</sub>	a <sub>15-7-8</sub>	a <sub>15-7-12</sub>	a <sub>22-8-7</sub>	a <sub>22-8-9</sub>	a <sub>23-9-8</sub>	a <sub>23-9-10</sub>
CH1	121.716	119.462	122.882	118.256	119.579	119.891	124.504	115.164
CH2	121.361	120.017	123.850	118.771	119.977	118.832	118.695	119.981
CH3	121.284	120.019	122.575	117.776	119.857	120.792	124.447	114.406
CH4	121.755	119.456	123.830	118.873	119.892	118.351	119.286	120.999
CH5	121.321	120.015	123.769	118.953	119.930	118.705	121.211	118.453
CH6	121.727	119.465	123.740	118.821	119.864	118.615	121.241	118.937
CH7	121.315	120.014	123.087	118.693	119.220	119.354	125.263	115.362
CH8	120.855	121.109	122.609	117.719	119.864	120.792	124.471	114.397
CH9	120.851	121.107	123.660	118.790	119.974	119.072	119.324	119.321
CH10	120.878	121.109	123.335	118.017	121.380	117.256	118.568	121.635
CH11	120.813	121.112	123.404	118.362	120.123	118.775	121.526	119.593
CH12	120.856	121.109	123.716	118.825	119.862	118.628	121.250	118.932
CH13	120.840	121.109	123.637	118.763	119.990	119.099	119.338	119.283
CH14	120.845	121.111	122.879	118.240	119.597	119.903	124.511	115.160
CH15	120.885	121.107	123.815	118.869	119.891	118.363	119.287	121.001
CH16	120.857	118.544	123.632	118.660	120.083	119.084	119.352	119.280
CH17	120.676	120.071	123.662	118.766	119.967	119.091	119.329	119.323
CH18	120.702	120.082	123.793	118.881	119.922	118.343	119.277	121.004
CH19	120.626	120.065	123.319	118.428	120.110	118.798	121.519	119.582
CH20	120.652	120.082	122.856	118.241	119.553	119.931	124.517	115.172
CH21	120.654	120.079	122.615	117.687	119.873	120.801	124.480	114.397
CH22	120.696	120.071	123.283	118.044	121.373	117.252	118.543	121.693
CH23	120.670	120.082	123.035	118.697	119.270	119.344	125.286	115.345
CH24	121.146	118.278	122.891	118.194	119.611	119.889	124.525	115.157
CH25	121.168	118.283	122.975	118.674	119.721	119.926	126.105	113.465

Tabela 13: Valores obtidos para os ângulos de ligação para os análogos de chalcona. (continuação)

	a <sub>24-10-9</sub>	a <sub>24-10-11</sub>	a <sub>25-11-10</sub>	a <sub>25-11-12</sub>	a <sub>26-12-11</sub>	a <sub>26-12-7</sub>	a <sub>7-8-9</sub>	a <sub>8-9-10</sub>
CH1	121.266	119.617	121,109	118.497	118.350	120.728	120.525	120.332
CH2	123.183	119.262	119,345	119.344	119.674	119.086	121.191	121.324
CH3	118.026	122.762	124,199	115.534	118.756	120,871	119.350	121.147
CH4	124.492	115.928	118,740	121.346	119.245	119.019	121.757	119.716
CH5	115.705	123.801	121.226	119.389	118.877	118.980	121.364	120.335
CH6	117.180	122.877	120,242	120,161	119,200	119,121	121,521	119,821
CH7	117.062	123.391	119,288	120,078	119,587	119,615	121,425	119,375
CH8	118.025	122.744	124,212	115,526	118,759	120,880	119,342	121,132
CH9	120.665	121.507	119,521	119,457	119,607	119,100	120,953	121,356
CH10	120.375	120.301	113,254	125,942	120,702	119,116	121,363	119,677
CH11	119.036	119.144	119,799	121,655	119,370	119,212	121,101	118,881
CH12	117.167	122.879	120,244	120,164	119,204	119,127	121,510	119,818
CH13	120.955	121.200	119,514	119,461	119,671	119,067	120,910	121,378
CH14	121.269	119.602	121.121	118.494	118.349	120.734	120.514	120.328
CH15	124.492	115.917	118.738	121.353	119.247	119.026	121.745	119.712
CH16	120.925	121.161	119.537	119.471	119.681	119.113	120.831	121.367
CH17	120.652	121.506	119.526	119.456	119.603	119.119	120.941	121.348
CH18	124.492	115.915	118.739	121.358	119.247	119.028	121.735	119.718
CH19	119.062	119.149	119.774	121.653	119.365	119.239	121.089	119.898
CH20	121.282	119.568	121.110	118.509	118.344	120.754	120.512	120.310
CH21	118.014	122.730	124.232	115.522	118.750	120.898	119.325	121.122
CH22	120.385	120.268	113.229	125.956	120.701	119.151	121.373	119.642
CH23	117.018	123.398	119.298	120.099	119.596	119.614	121.386	119.369
CH24	121.294	119.553	121.137	118.492	118.342	120.751	120.495	120.318
CH25	120.184	120.140	118.809	121.428	119.388	119.185	120.352	120.430

Tabela 13: Valores obtidos para os ângulos de ligação para os análogos de chalcona. (continuação)

	a <sub>9-10-11</sub>	a <sub>10-11-12</sub>	a <sub>11-12-7</sub>	a <sub>12-7-8</sub>	a <sub>16-13-5</sub>	a <sub>16-13-14</sub>	a <sub>27-14-13</sub>	a <sub>27-14-15</sub>
CH1	119,033	120.306	120.916	118.861	119.928	120,985	118,622	120,916
CH2	117,555	121.311	121.240	117.379	119.773	120,814	118,960	120,635
CH3	119.213	120.267	120.374	119.650	119.904	120,942	118,626	120,852
CH4	119.581	119.914	121.736	117.297	119.790	121,026	118,798	120,822
CH5	119.494	119.385	122.143	117.278	119.734	121.064	118.787	120.796
CH6	119,943	119,597	121,679	117,439	119,881	121,005	118,751	120,888
CH7	119,547	120,634	120,798	118,221	119,725	121,069	118,700	120,920
CH8	119,231	120,262	120,361	119,672	119,792	121,134	118,535	120,992
CH9	117,828	121,021	121,292	117,549	119,787	121,171	118,586	120,953
CH10	119,321	120,798	120,182	118,647	119,689	121,197	118,805	120,884
CH11	121,819	118,546	121,418	118,234	120,330	120,373	118,767	121,061
CH12	119,954	119,592	121,668	117,458	119,734	121,240	118,601	121,013
CH13	117,826	121,025	121,261	117,599	119,805	121,167	118,584	120,930
CH14	119.045	120.295	120.910	118.880	119.765	121.207	118.492	121.042
CH15	119.591	119.909	121.727	117.316	119.628	121.241	118.676	120.944
CH16	117.897	120.991	121.205	117.708	118.978	122.242	118.500	121.128
CH17	117.842	121.018	121.278	117.572	119.639	121.287	118.612	120.977
CH18	119.593	119.903	121.725	117.326	119.516	121.392	118.652	120.957
CH19	121.789	118.573	121.396	118.253	120.233	120.529	118.703	121.046
CH20	119.063	120.290	120.895	118.902	119.653	121.383	118.435	121.078
CH21	119.255	120.247	120.352	119.698	119.684	121.308	118.480	121.069
CH22	119.343	120.809	120.147	118.672	119.563	121.364	118.760	120.908
CH23	119.584	120.603	120.790	118.268	119.556	121.483	118.487	121.076
CH24	119.066	120.279	120.901	118.914	119.512	121.446	118.583	121.012
CH25	119.675	119.764	121.427	118.351	119.368	121.549	118.623	121.028

Tabela 13: Valores obtidos para os ângulos de ligação para os análogos de chalcona. (continuação)

	$\alpha_{28-15-14}$	$\alpha_{28-15-7}$	$\alpha_{5-13-14}$	$\alpha_{13-14-15}$	$\alpha_{14-15-7}$
CH1	116,135	115,802	119,085	120,459	128,062
CH2	116,049	115,962	119,413	120,405	127,989
CH3	116,259	115,897	119,149	120,516	127,843
CH4	115,868	115,869	119,182	120,376	128,264
CH5	115,920	115,932	119,199	120,412	128,148
CH6	115,907	115,912	119,111	120,356	128,181
CH7	115,896	115,733	119,202	120,374	128,371
CH8	116,238	115,844	119,069	120,465	127,918
CH9	116,083	115,926	119,038	120,452	127,992
CH10	115,871	115,945	119,110	120,302	128,184
CH11	116,351	116,109	119,293	120,166	127,540
CH12	115,916	115,901	119,022	120,378	128,183
CH13	116,096	115,945	119,024	120,478	127,959
CH14	116,134	115,774	119,023	120,460	128,091
CH15	115,871	115,846	119,126	120,372	128,284
CH16	116,036	115,903	118,775	120,359	128,061
CH17	116,065	115,912	119,068	120,400	129,022
CH18	115,888	115,851	119,087	120,379	128,261
CH19	116,431	116,153	119,234	120,248	127,415
CH20	116,147	115,783	118,958	120,479	128,070
CH21	116,231	115,828	119,002	120,441	127,941
CH22	115,884	115,963	119,069	120,320	128,154
CH23	115,936	115,729	118,954	120,424	128,335
CH24	116,110	115,771	119,037	120,397	128,119
CH25	115,865	115,682	119,076	120,337	128,452

Tabela 14: Valores obtidos para os ângulos diedrais de ligação para os análogos de chalcona

	D <sub>17-1-2-18</sub>	D <sub>17-1-2-3</sub>	D <sub>17-1-6-21</sub>	D <sub>17-1-6-5</sub>	D <sub>18-2-3-19</sub>	D <sub>18-2-3-4</sub>	D <sub>19-3-4-20</sub>	D <sub>19-3-4-5</sub>
CH1	-0,142	-179,981	0,464	-179,583	-0,470	179,779	-0,678	-179,355
CH2	0,002	180,00	0,001	-179,999	-0,003	179,997	-0,001	-180,000
CH3	-0,080	-179,961	0,438	-179,574	-0,496	179,742	-0,626	-179,427
CH4	-0,075	-179,974	0,351	-179,687	-0,351	179,810	-0,521	179,587
CH5	-0.030	-179.932	0.417	-179.607	-0.438	179.707	-0.605	-179.577
CH6	-0,129	-179,997	0,452	-179,580	-0,409	179,753	-0,625	-179,455
CH7	-0,033	-179,938	0,452	-179,579	-0,532	179,683	-0,633	-179,462
CH8	0,689	-179,732	0,459	-179,649	-1,226	178,959	-0,769	-179,302
CH9	0,808	-179,693	0,493	-179,668	-1,322	178,835	-0,756	-179,269
CH10	-1,260	-179,585	-0,395	-179,756	1,738	-179,461	0,716	179,318
CH11	0,708	-179,738	0,307	-179,761	-1,064	179,023	-0,624	-179,498
CH12	0,865	-179,675	-0,503	-179,669	-1,392	178,771	-0,769	-179,240
CH13	1,019	-179,623	0,475	-179,713	-1,493	178,664	-0,783	-179,287
CH14	0.770	-179.691	0.508	-179.652	-1.349	178.872	-0.804	-179.208
CH15	0.853	-179.666	0.415	-179.736	-1.293	178.855	-0.696	-179.368
CH16	0.006	-179.815	0.778	-179.425	-0.600	179.485	-0.839	-179.331
CH17	-0.080	-179.903	0.533	-179.505	-0.459	179.624	-0.759	-179.391
CH18	-0.074	-179.897	0.500	-179.532	-0.456	179.652	-0.738	-179.427
CH19	-0.045	-179.913	0.370	-179.576	-0.428	179.646	-0.749	-179.478
CH20	-0.094	-179.883	0.582	-179.460	-0.546	179.605	-0.821	-179.271
CH21	-0.085	-179.898	0.562	-179.471	-0.525	179.612	-0.841	-179.325
CH22	-0.071	-179.925	0.523	-179.517	-0.418	179.631	-0.721	-179.460
CH23	-0.090	-179.884	0.585	-179.447	-0.538	179.584	-0.811	-179.296
CH24	-0.025	-179.889	0.581	-179.501	-0.632	179.623	-0.750	-179.328
CH25	-0.029	-179.881	0.551	-179.525	-0.613	179.647	-0.719	-179.358

Tabela 14: Valores obtidos para os ângulos diedrais de ligação para os análogos de chalcona (continuação).

	d <sub>20-4-5-13</sub>	d <sub>20-4-5-6</sub>	d <sub>13-5-6-21</sub>	d <sub>13-5-6-1</sub>	d <sub>15-7-8-22</sub>	d <sub>15-7-8-9</sub>	d <sub>22-8-9-23</sub>	d <sub>22-8-9-10</sub>
CH1	0,320	-178,611	0,472	-179,482	1,102	-179,723	-0,267	179,947
CH2	0,001	-179,999	-0,001	-180,000	-0,003	179,999	-0,000	-179,999
CH3	0,273	-178,655	0,468	-179,520	0,397	179,998	-0,188	179,716
CH4	0,356	-178,961	0,220	-179,743	0,141	-179,973	0,047	179,985
CH5	0,380	-179,777	0,263	-179,714	0,168	179,872	-0,092	179,872
CH6	0,340	-178,767	0,344	-179,625	0,162	179,959	-0,095	179,797
CH7	0,350	-178,655	0,376	-179,595	0,355	-179,934	-0,081	179,755
CH8	0,369	-178,393	0,447	-179,447	0,239	179,938	-0,133	179,770
CH9	0,289	-178,412	0,457	-179,386	0,144	179,830	-0,129	179,760
CH10	-0,472	178,390	-0,299	179,553	0,359	179,913	3,073	179,161
CH11	0,391	-178,754	0,265	-179,669	-0,173	179,992	0,112	179,806
CH12	0,327	-178,374	0,436	-179,396	0,131	179,924	-0,094	179,798
CH13	0,324	-178,359	0,427	-179,390	0,293	179,854	-0,041	179,593
CH14	0,335	-178,281	0,505	-179,339	1,036	-179,754	-0,247	179,972
CH15	0,440	-178,524	0,258	-179,595	0,091	179,984	-0,032	179,905
CH16	0,036	-178,310	0,555	-179,247	0,334	179,889	-0,038	179,565
CH17	0,386	-178,549	0,347	-179,616	0,125	-179,990	-0,072	179,886
CH18	0,460	-178,567	0,279	-179,690	0,072	-179,979	0,005	179,953
CH19	0,487	-178,645	0,341	-179,710	0,853	-179,674	-0,360	179,395
CH20	0,382	-178,353	0,457	-179,502	1,125	-179,649	-0,210	179,992
CH21	0,380	-179,374	0,469	-179,499	0,385	-179,996	-0,203	170,689
CH22	0,295	-178,655	0,360	-179,602	0,520	179,990	2,948	178,994
CH23	0,463	-178,381	0,356	-179,613	0,158	-179,996	0,004	179,912
CH24	0,315	-178,374	0,465	-179,455	1,073	-179,735	-0,222	179,975
CH25	0,450	-178,415	0,323	-179,603	0,315	-179,881	-0,054	179,794

Tabela 14: Valores obtidos para os ângulos diedrais de ligação para os análogos de chalcona (continuação).

	d <sub>23-9-10-24</sub>	d <sub>23-9-10-11</sub>	d <sub>24-10-11-25</sub>	d <sub>24-10-11-12</sub>	d <sub>25-11-12-26</sub>	d <sub>25-11-12-7</sub>	d <sub>26-12-7-15</sub>	d <sub>26-12-7-8</sub>
CH1	1,708	178,365	-5,280	178,200	2,391	-176,701	0,288	179,954
CH2	0,012	-179,996	-0,011	179,990	0,000	-179,999	0,002	-179,997
CH3	-0,072	179,743	-0,036	179,848	0,047	-179,972	-0,147	179,795
CH4	-0,039	179,897	-0,009	179,981	0,013	179,990	-0,054	179,941
CH5	-0,105	179,862	0,064	-179,951	0,021	179,999	-0,060	179,885
CH6	-0,100	179,837	-0,009	179,966	0,045	-179,973	-0,008	179,874
CH7	-0,151	179,736	0,001	179,936	0,009	-179,987	-0,124	179,856
CH8	-0,057	179,789	0,021	179,904	0,004	179,931	-0,073	179,838
CH9	-0,476	179,760	0,382	-179,683	0,057	179,964	0,018	179,820
CH10	-2,235	177,152	-0,895	179,282	-0,516	179,295	0,011	-179,634
CH11	-0,060	179,872	-0,001	179,977	0,013	180,000	-0,013	179,905
CH12	-0,107	179,842	0,004	179,974	0,038	-179,983	0,023	179,883
CH13	-2,092	179,450	2,038	-178,275	-0,063	179,671	-0,139	179,594
CH14	1,723	178,382	-5,279	178,217	2,391	-176,729	0,317	179,971
CH15	-0,041	179,907	0,001	179,971	0,005	179,979	-0,023	179,946
CH16	-2,049	179,434	1,987	-178,336	-0,097	179,654	-0,142	179,612
CH17	0,110	179,934	-0,162	179,841	0,011	-179,985	-0,013	179,969
CH18	0,001	179,962	-0,006	179,949	-0,013	179,954	-0,054	179,983
CH19	-0,239	179,539	-0,016	179,925	-0,001	-179,826	-0,235	179,651
CH20	1,736	178,336	-5,340	178,190	2,375	-176,696	0,264	179,995
CH21	-0,061	170,776	-0,018	179,892	0,013	179,969	-0,114	179,849
CH22	-2,157	177,201	-0,945	178,220	0,506	179,238	-0,064	-179,646
CH23	-0,098	179,840	-0,005	179,942	0,007	-179,981	-0,062	179,929
CH24	1,706	178,316	-5,334	178,220	2,409	-176,700	0,313	179,983
CH25	-0,086	179,828	-0,002	179,917	-0,037	179,998	-0,120	179,907

Tabela 14: Valores obtidos para os ângulos diedrais de ligação para os análogos de chalcona (continuação).

	D <sub>16-13-5-6</sub>	D <sub>16-13-5-4</sub>	D <sub>16-13-14-27</sub>	D <sub>16-13-14-15</sub>	D <sub>27-14-15-28</sub>	D <sub>27-14-15-7</sub>	D <sub>28-15-7-12</sub>	D <sub>28-15-7-8</sub>
CH1	9.958	-168.972	-173.384	5.965	-179.581	0.241	3.721	-175.931
CH2	0.028	-179.971	-179.995	0.001	179.997	-0.001	-0.009	179.990
CH3	9.831	169.097	-173.799	5,302	-179.958	-0.015	2.861	-177.079
CH4	7.523	-171.794	-175.929	3.347	179.833	-0.130	1.122	-178.873
CH5	8.711	-170.445	-174.943	4.216	179.793	-0.149	1.328	-178.614
CH6	9.304	-169.803	-174.458	4.713	179.957	-0.002	1.947	-177.927
CH7	9.728	-169.276	-174.596	4.474	179.940	-0.039	2.089	-177.890
CH8	11.812	-166.952	-173.904	5.058	179.830	-0.174	1.782	-178.127
CH9	12.009	-166.694	-173.782	5.166	179.834	-0.140	1.777	-178.012
CH10	-10.621	168.244	174.737	-4.202	-179.633	0.280	-0.535	179.092
CH11	8.233	-170.915	-175.515	3.640	179.822	-0.158	1.568	-178.345
CH12	12.355	-166.349	-173.870	5.083	179.842	-0.148	1.827	-178.024
CH13	11.711	-166.975	-173.509	5.493	179.751	-0.341	1.216	-178.499
CH14	12.667	-165.952	-173.143	5.967	-179.756	0.104	3.252	-176.387
CH15	10.632	-168.334	-175.334	3.612	179.649	-0.308	0.928	-179.039
CH16	18.145	-160.224	-172.939	5.768	179.724	-0.451	1.131	-178.608
CH17	12.997	-165.949	-174.306	4.510	179.619	-0.326	1.066	-178.915
CH18	12.525	.166.512	-175.039	3.764	-179.525	-0.447	0.568	-179.472
CH19	10.880	-168.262	-174.266	5.085	-179.552	-0.009	6.008	-173.871
CH20	14.722	-164.024	-173.022	5.967	-179.807	0.028	3.213	-176.506
CH21	14.182	-164.584	-173.141	5.750	179.879	-0.183	2.019	-177.853
CH22	12.408	-166.552	-174.728	4.061	179.475	-0.457	0.396	179.957
CH23	14.999	-162.856	-173.913	4.797	179.696	-0.296	1.335	-178.656
CH24	13.271	-165.430	-172.967	6.013	-179.818	0.083	3.135	-176.521
CH25	13.002	-165.874	-174.247	4.532	179.759	-0.247	1.604	-178.423

Tabela 15: Valores obtidos para os descritores: área superficial, volume, energia de hidratação, log P, refratividade, polarizabilidade e massa referentes os análogos de chalcona.

	V	Energia de Hidratação	Log P	Refratividade	$\alpha$	Massa
CH1	994.98	-9.11	4.63	38.36	35.38	328.36
CH2	870.01	-4.86	6.06	28.30	31.63	266.34
CH3	918.27	-9.49	4.87	31.94	32.91	298.34
CH4	843.16	-8.17	5.11	25.52	30.44	268.31
CH5	899.45	-5.73	3.51	84.55	32.27	282.34
CH6	786.76	-13.39	5.18	20.48	28.60	254.29
CH7	864.21	-12.98	4.93	26.90	31.07	284.31
CH8	897.18	-6.66	5.42	30.12	32.27	282.34
CH9	796.00	-2.51	6.22	21.89	29.16	236.31
CH10	913.14	-10.54	5.25	31.51	32.91	298.34
CH11	802.06	-9.46	5.94	23.28	29.04	267.28
CH12	764.22	-10.56	5.73	18.66	27.96	238.29
CH13	848.23	-2.03	6.62	26.49	31.00	250.34
CH14	927.28	-6.27	5.18	36.55	34.74	312.37
CH15	819.67	-5.34	5.66	23.70	29.80	252.31
CH16	855.67	-9.00	6.34	27.88	30.88	281.31
CH17	743.05	-3.72	5.91	17.28	27.33	222.29
CH18	766.59	-6.55	5.35	19.09	27.96	238.29
CH19	749.02	-10.68	5.63	18.67	27.21	253.26
CH20	917.07	-7.48	4.87	31.94	32.91	298.34
CH21	843.58	-7.87	5.11	25.52	30.44	268.31
CH22	861.34	-11.74	4.93	26.90	31.07	284.31
CH23	786.91	-11.36	5.18	20.48	28.60	254.29
CH24	927.18	-7.17	5.12	31.84	32.82	316.33
CH25	794.99	-12.01	5.43	20.38	28.51	272.28

## ORDEM DE LIGAÇÃO NATURAL (Natural Bond Order NBO)

Tabela 15: Valores obtidos para a ordem de ligação natural de cada átomo dos análogos de chalcona.

	B1-2	B 2-3	B 3-4	B 4-5	B 5-6	B 6-1	B 7-8	B 8-9
CH1	1.3574	1.3439	1.4842	1.3507	1.3687	1.4571	1.3198	1.4214
CH2	1.3292	1.3708	1.4346	1.3889	1.3286	1.5074	1.3516	1.4600
CH3	1.3299	1.3707	1.4342	1.3902	1.3303	1.5064	1.3060	1.4243
CH4	1.3580	1.3444	1.4831	1.3504	1.3687	1.4562	1.3512	1.4620
CH5	1.3308	1.3715	1.4337	1.3905	1.3310	1.5053	1.3122	1.5156
CH6	1.3574	1.3442	1.4842	1.3506	1.3689	1.4570	1.3262	1.4983
CH7	1.3309	1.3713	1.4336	1.3914	1.3317	1.5051	1.3052	1.4466
CH8	1.3783	1.4090	1.4399	1.3863	1.3552	1.4773	1.3056	1.4239
CH9	1.3789	1.4086	1.4405	1.3852	1.3551	1.4768	1.3327	1.4902
CH10	1.3806	1.4068	1.4426	1.3836	1.3568	1.4746	1.3510	1.4130
CH11	1.3755	1.4075	1.4423	1.3799	1.3485	1.4810	1.3408	1.4786
CH12	1.3795	1.4083	1.4408	1.3853	1.3559	1.4760	1.3250	1.4981
CH13	1.3796	1.4078	1.4415	1.3844	1.3558	1.4759	1.3392	1.4810
CH14	1.3793	1.4085	1.4405	1.3857	1.3556	1.4763	1.3194	1.4206
CH15	1.3792	1.4086	1.4404	1.3859	1.3557	1.4763	1.3474	1.4634
CH16	1.3724	1.3841	1.4432	1.3859	1.3724	1.4574	1.3348	1.4827
CH17	1.4201	1.4354	1.4417	1.3852	1.3692	1.4600	1.3292	1.4897
CH18	1.4205	1.4353	1.4418	1.3858	1.3701	1.4594	1.3472	1.4675
CH19	1.4180	1.4351	1.4427	1.3809	1.3638	1.4628	1.3411	1.4777
CH20	1.4208	1.4351	1.4418	1.3856	1.3702	1.4591	1.3174	1.4205
CH21	1.4204	1.4353	1.4417	1.3854	1.3696	1.4596	1.3052	1.4238
CH22	1.4202	1.4354	1.4418	1.3853	1.3696	1.4598	1.3493	1.4125
CH23	1.4211	1.4351	1.4418	1.3862	1.3709	1.4588	1.3024	1.4469
CH24	1.3835	1.3968	1.4400	1.3845	1.3654	1.4598	1.3166	1.4207
CH25	1.3841	1.3969	1.4398	1.3853	1.3663	1.4590	1.3020	1.4533

Tabela 15: Valores obtidos para a ordem de ligação natural de cada átomo dos análogos de chalcona.(continuação).

	B 9-10	B 10-11	B 11-12	B 12-7	B 5-13	B 13-14	B 14-15	B 15-7
CH1	1.2840	1.3639	1.3768	1.3736	1.0399	1.0709	1.7424	1.1223
CH2	1.3844	1.3903	1.4684	1.3484	1.0418	1.0703	1.7434	1.1196
CH3	1.3174	1.4121	1.3286	1.4104	1.0400	1.0672	1.7493	1.1155
CH4	1.3513	1.3456	1.4873	1.3341	1.0390	1.0760	1.7353	1.1297
CH5	1.3230	1.3717	1.4352	1.3701	1.0391	1.0758	1.7331	1.13083
CH6	1.3334	1.3743	1.4503	1.3620	1.0401	1.0749	1.7367	1.1291
CH7	1.2465	1.4118	1.4151	1.3775	1.3317	1.0767	1,7277	1.1314
CH8	1.3171	1.4122	1.3284	1.4096	1.0300	1.0698	1.7460	1.1168
CH9	1.3691	1.4108	1.4429	1.3680	1.0307	1.0720	1.7432	1.1238
CH10	1.3167	1.2978	1.4147	1.3292	1.0307	1.0774	1.7321	1.1296
CH11	1.3589	1.3804	1.4522	1.3612	1.0408	1.0535	1.7632	1.1165
CH12	1.3329	1.3739	1.4502	1.3607	1.0300	1.0762	1.7363	1.1303
CH13	1.3770	1.4036	1.4516	1.3616	1.0308	1.0718	1.7437	1.1235
CH14	1.2827	1.3636	1.3785	1.3748	1.0298	1.0729	1.7395	1.1240
CH15	1.3516	1.3454	1.4872	1.3308	1.0294	1.0782	1.7342	1.1293
CH16	1.3751	1.4016	1.4536	1.3556	1.0086	1.0877	1.7245	1.2324
CH17	1.3687	1.4104	1.4424	1.3646	1.0245	1.0748	1.7430	1.1232
CH18	1.3491	1.3448	1.4877	1.3293	1.0230	1.0810	1.7309	1.1301
CH19	1.3593	1.3803	1.4518	1.3605	1.0335	1.0552	1.7654	1.1157
CH20	1.2821	1.3633	1.3781	1.3732	1.0231	1.0757	1.7391	1.1252
CH21	1.3168	1.4122	1.3282	1.4091	1.0236	1.0719	1.7433	1.1177
CH22	1.3161	1.2972	1.4147	1.3271	1.0239	1.0807	1.7292	1.1306
CH23	1.2450	1.4108	1.4154	1.3749	1.0221	1.0818	1.7259	1.1346
CH24	1.2814	1.3629	1.3780	1.3725	1.0254	1.0778	1.7359	1.1265
CH25	1.2586	1.3937	1.4313	1.3672	1.0239	1.0850	1.7201	1.1384

Tabela 15: Valores obtidos para a ordem de ligação natural de cada átomo dos análogos de chalcona.(continuação).

	B 16-13	B 17-1	B 18-2	B 19-3	B 20-4	B 21-6	B 22-8	B 23-9
CH1	1.6783	0.9092	1.0252	0.9067	0.9136	0.8967	0.9092	1.0110
CH2	1.6771	0.9053	1.0259	0.9105	0.9138	0.8959	0.9166	0.9134
CH3	1.6860	0.9052	1.0258	0.9106	0.1935	0.8965	0.9105	1.0112
CH4	1.6753	0.9094	1.0243	0.9067	0.9134	0.8962	0.9139	0.9079
CH5	1.6734	0.9055	1.0242	0.9106	0.9134	0.8966	0.9142	0.9066
CH6	1.6737	0.9094	1.0248	0.9065	0.9132	0.8967	0.9138	0.9067
CH7	1.6768	0.9054	1.0245	0.9107	0.9138	0.8965	0.9093	1.0196
CH8	1.6943	0.9135	1.0336	0.9146	0.9144	0.8983	0.9103	1.0122
CH9	1.6878	0.9137	1.0335	0.9145	0.9141	0.8985	0.9153	0.9143
CH10	1.6803	0.9139	1.0335	0.9145	0.9139	0.8985	0.9064	0.9844
CH11	1.6985	0.9125	1.0345	0.9134	0.9149	0.8980	0.9109	0.8911
CH12	1.6838	0.9137	1.0335	0.9146	0.9142	0.8986	0.9136	0.9066
CH13	1.6879	0.9136	1.0335	0.9145	0.9141	0.8985	0.9151	0.9137
CH14	1.6883	0.9136	1.0335	0.9148	0.9146	0.8985	0.9091	1.0107
CH15	1.6820	0.9138	1.0334	0.9148	0.9145	0.8981	0.9141	0.9101
CH16	1.7023	0.8906	0.9264	0.8914	0.9083	0.8936	0.9150	0.9128
CH17	1.6950	0.9131	0.9147	0.9141	0.9137	0.8979	0.9142	0.9142
CH18	1.6895	0.9132	0.9148	0.9143	0.9139	0.8977	0.9143	0.9083
CH19	1.7085	0.9119	0.9136	0.9129	0.9143	0.8977	0.9105	0.8909
CH20	1.6962	0.9130	0.9147	0.9143	0.9139	0.8981	0.9091	1.0113
CH21	1.6996	0.9129	0.9146	0.9142	0.9138	0.8980	0.9130	1.0128
CH22	1.6875	0.9133	0.9148	0.9141	0.9135	0.8980	0.9063	0.9853
CH23	1.6901	0.9132	0.9148	0.9144	0.9139	0.8982	0.9090	1.0213
CH24	1.6921	0.9034	0.8905	0.9049	0.9118	0.8952	0.9093	0.1019
CH25	1.6855	0.9035	0.8898	0.9051	0.9122	0.8950	0.9093	0.9881

Tabela 15: Valores obtidos para a ordem de ligação natural de cada átomo dos análogos de chalcona.(continuação).

	B 24-10	B 25-11	B 26-12	B 27-14	B 28-15
CH1	0.9809	0.9795	0.9043	0.9147	0.8932
CH2	1.0199	0.9135	0.9133	0.9146	0.8934
CH3	0.9023	1.0164	0.9050	0.9143	0.8935
CH4	1.0229	0.9054	0.9120	0.9148	0.8938
CH5	1.0258	0.9098	0.9121	0.9147	0.8940
CH6	1.0356	0.9139	0.9121	0.9144	0.8939
CH7	1.0419	0.9137	0.9121	0.9151	0.8933
CH8	0.9023	1.0167	0.9050	0.9135	0.8938
CH9	1.0335	0.9135	0.9132	0.9135	0.8942
CH10	1.0412	0.9855	0.9079	0.9129	0.8955
CH11	0.9330	0.8905	0.9083	0.9134	0.8912
CH12	1.0364	0.9138	0.9120	0.9137	0.8942
CH13	1.0177	0.9130	0.9131	0.9134	0.8943
CH14	0.9811	0.9799	0.9048	0.9141	0.8933
CH15	1.0240	0.9054	0.9119	0.9142	0.8942
CH16	1.0184	0.9121	0.9128	0.9122	0.8950
CH17	1.0337	0.9134	0.9132	0.9132	0.8943
CH18	1.0248	0.9052	0.9118	0.9139	0.8943
CH19	0.9328	0.8903	0.9082	0.9129	0.8915
CH20	0.9822	0.9802	0.9048	0.9137	0.8935
CH21	0.9021	1.0172	0.9050	0.9131	0.8939
CH22	1.0420	0.9860	0.9079	0.9122	0.8957
CH23	1.0438	0.9135	0.9120	0.9141	0.8937
CH24	0.9832	0.9810	0.9047	0.9142	0.8934
CH25	1.0540	0.9052	0.9118	0.9151	0.8930

Tabela 16: Valores obtidos para os CHELPG de cada átomo dos análogos de chalcona.

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
CH1	-0.320	0.338	-0.277	-0.189	-0.174	-0.160	-0.094	-0.295
CH2	-0.270	0.339	-0.327	-0.170	-0.174	-0.168	-0.101	-0.224
CH3	-0.270	0.339	-0.327	-0.181	-0.167	-0.168	-0.071	-0.322
CH4	-0.321	0.337	-0.277	-0.192	-0.156	-0.165	-0.129	-0.183
CH5	-0.271	0.337	-0.327	-0.181	-0.171	-0.169	-0.136	-0.184
CH6	-0.321	0.338	-0.277	-0.187	-0.174	-0.161	-0.128	-0.179
CH7	-0.271	0.337	-0.327	-0.182	0.165	-0.169	-0.111	-0.275
CH8	-0.233	-0.015	-0.239	-0.195	-0.147	-0.175	0.073	-0.322
CH9	-0.234	-0.015	0.239	-0.195	-0.152	-0.176	-0.110	-0.191
CH10	-0.234	-0.015	-0.239	-0.194	-0.152	-0.176	-0.102	-0.237
CH11	-0.232	-0.007	-0.238	-0.191	-0.159	-0.172	-0.065	-0.198
CH12	-0.234	-0.016	-0.239	-0.195	-0.152	-0.176	-0.109	-0.183
CH13	-0.234	-0.015	-0.239	-0.195	-0.152	-0.176	-0.109	-0.191
CH14	-0.233	-0.015	-0.239	-0.196	-0.152	-0.175	-0.089	-0.300
CH15	-0.234	-0.016	-0.239	-0.195	-0.151	-0.175	-0.093	-0.187
CH16	-0.211	0.072	-0.213	-0.204	-0.100	-0.183	-0.095	-0.192
CH17	-0.237	-0.214	-0.240	-0.204	-0.139	-0.163	-0.074	-0.200
CH18	-0.237	-0.216	-0.241	-0.205	-0.137	-0.184	-0.094	-0.205
CH19	-0.235	-0.208	-0.239	-0.201	-0.145	-0.179	-0.045	-0.203
CH20	-0.235	-0.215	-0.241	-0.205	-0.138	-0.183	-0.068	-0.305
CH21	-0.235	-0.214	-0.240	-0.205	-0.138	-0.183	-0.074	-0.321
CH22	-0.237	-0.215	-0.240	-0.204	-0.137	-0.184	-0.081	-0.242
CH23	-0.237	-0.216	-0.241	-0.205	-0.136	-0.184	-0.092	-0.279
CH24	-0.296	0.427	-0.302	-0.189	-0.150	-0.167	-0.069	-0.305
CH25	-0.296	0.425	-0.302	-0.190	-0.149	-0.169	-0.095	-0.275

Tabela 16: Valores obtidos para os CHELPG de cada átomo dos análogos de chalcona.(continuação).

	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16
CH1	0.293	0.244	0.277	-0.230	0.525	-0.329	-0.113	-0.592
CH2	-0.163	-0.042	-0.238	-0.195	0.524	-0.332	-0.106	-0.592
CH3	0.336	-0.344	0.330	-0.253	0.509	-0.308	-0.119	-0.586
CH4	-0.307	0.327	-0.271	-0.181	0.511	-0.330	-0.112	-0.595
CH5	-0.267	0.336	-0.327	-0.162	0.524	-0.335	-0.112	-0.596
CH6	-0.277	0.324	-0.414	-0.175	0.525	-0.333	-0.114	-0.595
CH7	0.283	0.298	-0.305	-0.200	0.507	-0.320	-0.110	-0.593
CH8	0.337	-0.343	0.330	-0.252	0.512	-0.311	-0.115	-0.581
CH9	0.230	-0.021	-0.233	-0.187	0.527	-0.329	-0.111	-0.586
CH10	0.271	0.254	0.258	-0.279	0.525	-0.333	-0.111	-0.591
CH11	-0.208	-0.067	-0.205	-0.196	0.528	-0.294	-0.132	-0.575
CH12	-0.277	0.325	-0.313	-0.168	0.526	-0.329	-0.128	-0.589
CH13	-0.229	-0.017	-0.232	-0.188	0.527	-0.328	-0.112	-0.586
CH14	0.306	0.239	0.283	-0.241	0.526	-0.332	-0.110	-0.585
CH15	-0.315	-0.332	-0.271	-0.190	0.526	-0.331	-0.131	-0.590
CH16	-0.228	-0.008	-0.231	-0.188	0.514	-0.333	-0.111	-0.569
CH17	-0.230	-0.020	-0.234	-0.195	0.517	-0.321	-0.130	-0.581
CH18	-0.266	0.317	-0.270	-0.190	0.515	-0.328	-0.129	-0.585
CH19	-0.208	0.068	-0.206	-0.201	0.519	-0.285	-0.140	-0.568
CH20	0.306	0.240	0.283	-0.246	0.516	-0.324	-0.124	-0.579
CH21	0.337	-0.342	0.330	-0.251	0.513	-0.314	-0.112	-0.577
CH22	0.272	0.255	0.258	-0.283	0.510	-0.313	-0.134	-0.586
CH23	0.283	0.301	-0.306	-0.203	0.515	-0.332	-0.124	-0.584
CH24	0.306	0.241	0.283	-0.245	0.515	-0.325	-0.122	-0.581
CH25	0.257	0.303	-0.277	0.198	0.513	-0.335	-0.121	-0.586

Tabela 16: Valores obtidos para os CHELPG de cada átomo dos análogos de chalcona.(continuação).

	C17	C18	C19	C20	C21	C22	C23	C24
CH1	0.243	-0.532	0.251	0.235	0.264	0.236	-0.538	-0.568
CH2	0.253	-0.530	0.242	0.233	0.265	0.231	0.228	-0.469
CH3	0.253	-0.530	0.242	0.234	0.265	0.235	-0.540	0.254
CH4	0.243	-0.531	0.251	0.235	0.254	0.236	0.244	-0.531
CH5	0.253	-0.531	0.241	0.234	0.264	0.236	0.252	-0.542
CH6	0.243	-0.532	0.252	0.235	0.263	0.237	0.253	-0.694
CH7	0.253	-0.531	0.241	0.233	0.265	0.237	-0.523	-0.682
CH8	0.238	-0.674	0.236	0.233	0.262	0.236	-0.539	0.254
CH9	0.238	-0.674	0.236	0.234	0.262	0.234	0.237	-0.674
CH10	0.237	-0.674	0.236	0.235	0.262	0.247	-0.563	-0.699
CH11	0.240	-0.676	0.239	0.232	0.263	0.243	0.276	0.491
CH12	0.237	-0.674	0.236	0.234	0.262	0.237	0.254	-0.694
CH13	0.238	-0.674	0.236	0.234	0.262	0.234	0.237	-0.466
CH14	0.238	-0.674	0.236	0.233	0.262	0.237	-0.538	-0.567
CH15	0.237	-0.674	0.236	0.233	0.262	0.235	0.243	-0.530
CH16	0.276	0.491	0.275	0.246	0.271	0.234	0.239	-0.467
CH17	0.241	0.240	0.240	0.235	0.262	0.234	0.237	-0.674
CH18	0.241	0.249	0.239	0.234	0.263	0.235	0.238	-0.531
CH19	0.244	0.242	0.243	0.234	0.264	0.243	0.275	0.491
CH20	0.242	0.240	0.239	0.234	0.262	0.247	-0.538	-0.565
CH21	0.242	0.240	0.240	0.234	0.262	0.236	-0.539	0.254
CH22	0.241	0.239	0.240	0.235	0.262	0.247	-0.563	-0.699
CH23	0.241	0.240	0.239	0.234	0.262	0.238	-0.521	-0.680
CH24	0.259	-0.345	0.257	0.239	0.267	0.236	-0.538	-0.565
CH25	0.258	-0.346	0.256	0.238	0.267	0.237	-0.562	-0.691

Tabela 16: Valores obtidos para os CHELPG de cada átomo dos análogos de chalcona.(continuação).

	C25	C26	C27	C28
CH1	-0.568	0.253	0.216	0.255
CH2	0.237	0.240	0.215	0.252
CH3	-0.534	0.253	0.216	0.255
CH4	0.253	0.243	0.216	0.252
CH5	0.243	0.242	0.217	0.252
CH6	0.235	0.243	0.218	0.252
CH7	0.236	0.243	0.215	0.253
CH8	-0.534	0.253	0.219	0.254
CH9	-0.238	0.240	0.220	0.252
CH10	-0.565	0.244	0.221	0.250
CH11	0.277	0.250	0.221	0.258
CH12	0.237	0.243	0.219	0.252
CH13	0.238	0.230	0.220	0.252
CH14	-0.568	0.253	0.218	0.255
CH15	0.254	0.243	0.218	0.252
CH16	0.240	0.241	0.223	0.253
CH17	0.238	0.240	0.220	0.252
CH18	0.254	0.243	0.219	0.252
CH19	0.277	0.251	0.223	0.258
CH20	-0.568	0.253	0.219	0.255
CH21	-0.534	0.253	0.220	0.254
CH22	-0.565	0.244	0.222	0.250
CH23	0.237	0.243	0.218	0.253
CH24	-0.567	0.253	0.218	0.255
CH25	0.256	0.244	0.216	0.255