



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CÂMPUS DE ANÁPOLIS DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
MOLECULARES

TATIANE BENASSI BILLEGAS

ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DOS DERIVADOS
ANÁLOGOS DA CUMARINA CONTRA AS BACTÉRIAS
STAPHYLOCOCCUS AUREUS E *ESCHERICHIA COLI*

Anápolis – Goiás
2019

TATIANE BENASSI BILLEGAS

ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DOS DERIVADOS
ANÁLOGOS DA CUMARINA CONTRA AS BACTÉRIAS
STAPHYLOCOCCUS AUREUS E *ESCHERICHIA COLI*

Monografia apresentada ao programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares

Área de concentração: Modelagem Molecular

Anápolis - Goiás

2019

**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL (BDTD)**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Estadual de Goiás a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UEG), regulamentada pela Resolução, **CsA n.1087/2019** sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

Dados do autor (a)

Nome Completo: Tatiane Benassi Billegas

E-mail: engbillegas@gmail.com

Dados do trabalho

Título: Estudos da Relação estrutura-atividade dos derivados análogos da cumarina contra as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*

Tipo () Tese (X) Dissertação

Curso/Programa: Mestrado Acadêmico em Ciências Moleculares

Concorda com a liberação documento [X] SIM [] NÃO

Anápolis, 07 / 08 / 2019

Local

Data



Assinatura do autor (a)



Assinatura do orientador (a)

TATIANE BENASSI BILLEGAS

ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DOS DERIVADOS
ANÁLOGOS DA CUMARINA CONTRA AS BACTÉRIAS
STAPHYLOCOCCUS AUREUS E *ESCHERICHIA COLI*

Monografia apresentada ao programa de Pós-
Graduação *Stricto Sensu* em Ciências
Moleculares como parte para a obtenção do título
de Mestre em Ciências Moleculares

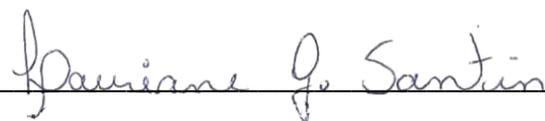
Aprovada em 28/06/2019



Prof. Dr. Luciano Ribeiro



Prof. Dr. Ademir João Camargo



Prof.^a Dr.^a. Lauriane Gomes Santin

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que de alguma forma contribuíram para sua elaboração. Em especial ao meu orientador Prof. Dr. Luciano Ribeiro, à minha família, meus filhos Gabriel e Paolla e ao grande amigo Helho Júnior de Souza Silva por todo apoio e carinho depositados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Estadual de Goiás pelo suporte dado pela instituição como um todo durante o programa de Mestrado em Ciências Moleculares.

À CAPES pela bolsa de estudos concedida;

Agradeço ao Prof. Dr. Renato Rosseto pela confiança e incentivo dados, como professor, e como pessoa, sempre atento e predisposto a ajudar como a todos de maneira consciente e positiva.

Agradeço sinceramente à confiança e apoio depositados pelo Prof. Dr. Luciano Ribeiro. Que me orientou na elaboração deste trabalho, contribuindo de sempre com tudo que se mostrou necessário nesta caminhada a fim de alcançar resultados significativos e confiáveis.

Ao Prof. Dr. Ademir que participou da evolução e da construção deste trabalho com toda sua experiência.

À Prof.^a Dr.^a Lauriane Santin por ter aceitado participar da banca de defesa, momento tão importante nesta caminhada.

À minha família por todo apoio, compreensão, carinho e incentivo.

EPÍGRAFE

“Na vida não existe nada a temer, mas a entender”

Marie Curie

RESUMO

A cumarina é alvo de frequentes investigações de interesse farmacológico. Entre as características que fazem a cumarina ser uma substância tão relevante estão sua origem natural e abundante, seu baixo custo, ser um composto estável, além de assumir conformações diversas. Essa diversidade de conformações possibilita que seus derivados apresentem atividades biológicas de ação anticoagulante, imunossupressora, vasodilatadora, relaxante muscular, antitrombótica, hipotensora, antibacteriana, entre outras. Foram avaliados doze derivados análogos da 3-[3-fenil-3-(fenil amino) propanoil]-2H-cromen-2-ona, sintetizados a partir da cumarina para a avaliação da sua atividade antibacteriana para o *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Segundo dados do Ministério da Saúde, o *Staphylococcus aureus* é responsável por 7,7% dos surtos de infecção alimentar em todo território nacional. A *Escherichia coli* por sua vez, é responsável por provocar doenças enterohemorrágicas caracterizadas por cólicas abdominais severas e forte diarreia, inclusive com a presença de sangue. Na modelagem molecular, foram utilizados modelos matemáticos com a teoria do funcional da densidade. Os cálculos foram feitos por meio do funcional de troca e correlação híbrido M062X e utilizando o conjunto de base 6-311++G(d,p). O tratamento estatístico utilizado foi a análise de componentes principais. Foram definidos os descritores capazes de separar os 12 compostos em ativos e inativos para ambas as bactérias. Para o *Staphylococcus aureus* os descritores selecionados para separar os compostos ativos e inativos foram as cargas atômicas dos carbonos 18 e 23 e a ordem de ligação entre o carbono 24 e o hidrogênio 44. Para a *Escherichia coli* os descritores selecionados foram o ângulo de ligação entre os átomos 22, 25 e 24, a energia do orbital de fronteira HOMO e o ângulo de ligação entre os átomos 8, 13 e 15.

Palavras-chave: SAR, DFT, Atividade Biológica, Cumarina.

ABSTRACT

Coumarin is the subject of frequent investigations of pharmacological interest. Among the characteristics that make coumarin such a relevant substance are its abundant natural origin, low cost, stable compound, and various conformations. This diversity of conformations enables its derivatives to present biological activities of anticoagulant, immunosuppressive, vasodilatory, muscle relaxant, antithrombotic, hypotensive, antibacterial action, among others. Twelve analogous derivatives of 3- [3-phenyl-3- (phenylamino) propanoyl] -2H-chromen-2-one, synthesized from coumarin for the evaluation of their antibacterial activity for *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. According to data from the Ministry of Health, *Staphylococcus aureus* is responsible for 7.7% of foodborne outbreaks nationwide. *Escherichia coli* is responsible for causing enterohemorrhagic diseases characterized by severe abdominal cramps and severe diarrhea, including the presence of blood. In molecular modeling, mathematical models were used with the theory of density functional. Calculations were performed using the M062X hybrid exchange and correlation functional and using the 6-311 ++ G (d, p) base set. The statistical treatment used was the principal component analysis. Descriptors capable of separating the 12 compounds into active and inactive for both bacteria were defined. For *Staphylococcus aureus* the descriptors selected to separate the active and inactive compounds were the carbon atomic charges 18 and 23 and the binding order between carbon 24 and hydrogen 44. For *Escherichia coli* the selected descriptors were the binding angle between atoms 22, 25 and 24, the energy of the HOMO boundary orbital and the bonding angle between atoms 8, 13 and 15.

Keywords: SAR, DFT, Biological Activity, Coumarin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da cumarina (1,2-benzopirona).	14
Figura 2. Representação da estrutura molecular da 3-[3-fenil-3-(fenil amino) propanoil]-2H-cromen-2-ona.	35
Figura 3. Componentes Principais expressos em porcentagem para o <i>Staphylococcus aureus</i>	37
Figura 4. Gráfico de escores para as moléculas ativas e inativas da <i>Staphylococcus aureus</i>	38
Figura 5. Gráfico dos pesos para os descritores que influenciam a atividade da <i>Staphylococcus aureus</i>	39
Figura 6. Componentes Principais expressos em porcentagem para a <i>Escherichia coli</i>	42
Figura 7. Gráfico de escores para as moléculas ativas e inativas para a <i>Escherichia coli</i>	44
Figura 8. Gráfico de pesos para as variáveis que influenciam a atividade da <i>Escherichia coli</i>	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Moléculas em estudo relacionando estrutura química e atividade biológica para o <i>Staphylococcus aureus</i> e para a <i>Escherichia coli</i>	28
Tabela 2. Valores das propriedades geométricas e eletrônicas calculadas com método de DFT M062X/6-311++G(d,p) selecionadas pelo PCA o <i>Staphylococcus aureus</i>	37
Tabela 3. Coeficientes de correlação entre os descritores Carga 18, 23 e OL 43 para a <i>Staphylococcus aureus</i>	41
Tabela 4. Valores das propriedades geométricas e eletrônica calculadas com método de DFT M062X/6-311++G**(d,p) selecionadas pelo PCA para a <i>Escherichia coli</i>	43
Tabela 5. Coeficientes de correlação entre os descritores Carga 9, <i>EHOMO</i> e A35.	46
Tabela 6A - Todos os ângulos catalogados para os 12 compostos.	54
Tabela 7A - Todas as distâncias catalogados para os 12 compostos.	59
Tabela 8A - Todas ordens de ligação catalogados para os 12 compostos	62
Tabela 9A - Todas as cargas atômicas catalogados para os 12 compostos.	64
Tabela 10A - Todos as torções catalogados para os 12 compostos.	66

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
	1.1 CUMARINAS.....	14
	1.2 <i>Staphylococcus aureus</i>	16
	1.3 <i>Escherichia coli</i>	16
	1.4 Objetivos do estudo teórico.....	17
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	19
	2.1 relação Estrutura-Atividade	19
	2.2 Equação de Schrödinger.....	20
	2.3 A Teoria do Funcional da Densidade.....	21
	2.4 Propriedades Geométricas e Eletrônicas.....	22
	2.5 A Estatística Multivariada.....	26
	2.6 Atividade Biológica dos Compostos.....	28
3	METODOLOGIA E PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS	31
	3.1 Análises Conformacionais e Otimização de Geometria	31
	3.2 Avaliação Estatística.....	32
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	34
	4.1 Estrutura 3-[3-fenil-3-(fenil amino) propanoil]-2 <i>H</i> -cromen-2-ona 34	
	4.2 Análise dos Componentes Principais.....	36
	4.2.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	36
	4.2.2 <i>Escherichia coli</i>	41
5	CONCLUSÕES.....	47
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48

7	Anexos –Dados Catalogados	54
7.1	Anexo 1 - Relação dos Ângulos obtidos.....	54
7.2	Anexo 2 - Relação das distâncias de ligação	59
7.3	Anexo 3 - Relação das ordens de ligação	62
7.4	Anexo 4 - Relação da cargas atômicas	64
7.5	Anexo 5 - Relação das torções entre as ligações atômicas	66

1. INTRODUÇÃO

1.1 CUMARINAS

As cumarinas são substâncias com princípio ativo de origem natural, encontradas em diversas partes dos vegetais entre folhas, frutas, raízes, caule, inclusive nas sementes que contém de 1% a 3% de cumarina (Matos et al., 2015).

O representante mais simples das cumarinas, a 1,2-benzopirona foi isolada pela primeira vez em 1820 por Voguel, em forma de cristais brancos, de uma planta popularmente conhecida como fava tonca (da espécie *Coumarouna odorata*, o cumaru) (Murray, 1991).

Funcionalmente, as cumarinas são lactonas (éster cíclico), sua estrutura consiste na fusão de um anel benzênico e do anel de 1,2-benzopirona (Costa, 1994), conforme ilustrado na Figura 1.

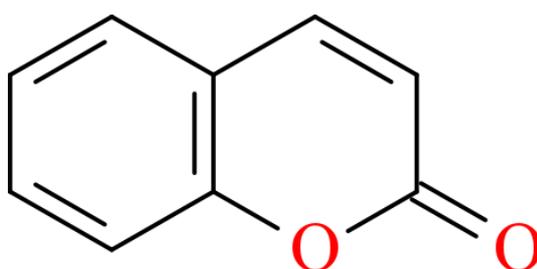


Figura 1. Estrutura química da cumarina (1,2-benzopirona).

A cumarina possui propriedades farmacológicas e as várias conformações que podem ser adotadas por ela. Possuem diversas potencialidades como ação anticoagulante, vasodilatadora, relaxante muscular, anti-câncer sendo alvo de diversas pesquisas de interesse biológico como o anti-HIV, anti-tuberculose, anti-influenza, doença de Alzheimer, entre outras (Matos et al., 2015).

A função anticoagulante de compostos derivados de cumarina compreende o dicumarol, acenocumarol, a femprocumona e a varfarina. A principal diferença entre estes compostos derivados de cumarina é o tempo de meia-vida.

A ação dos anticoagulantes cumarínicos consiste em inibir a enzima carboxi-redutase, e na conversão da protrombina em trombina resultando no bloqueio de ação da vitamina K

A função anti-tumoral de derivados da cumarina é mostrada utilizando a 7-hidroxycumarina, que se mostrou eficaz contra vários tipos de células tumorais. Esta conformação molecular é capaz de inibir a proliferação celular de células cancerígenas.

Devido à sua alta estabilidade, baixo custo e por apresentar odor acentuado característico de baunilha, é industrialmente como produtos de limpeza, cosméticos, perfumaria, aditivo em tintas entre outras aplicações (Santos, Siqueira, & Silva-Filho, 2013).

Quanto às suas características físico-químicas, é uma substância sólida em condições ambientes, de peso molecular de $146,15 \text{ g.mol}^{-1}$, ponto de fusão entre 68 e $70 \text{ }^\circ\text{C}$, ponto de ebulição de $303 \text{ }^\circ\text{C}$ e densidade $0,94$ (Egan, James, Cooke, & O'Kennedy, 1997), quanto à solubilidade são solúveis em álcool e solventes orgânicos, como o éter dietílico, clorofórmio e solventes clorados (quando solubilizada a cumarina pode ser extraída), é pouco solúvel em água (Kennedy & Thorley, 2000).

Neste trabalho será avaliado o potencial anti-bacteriano frente a duas bactérias distintas, o *Staphylococcus aureus* e a *Escherichia coli*.

1.2 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

O *Staphylococcus aureus* é encontrado na pele, garganta, intestinos e nas fossas nasais de pessoas que se encontram saudáveis, no entanto, pode ser causadora de simples infecções como espinhas ou furúnculos, ou de infecções graves como pneumonia, meningite, septicemia, entre outras, como intoxicação alimentar em casos de ingestão de alimentos contaminados (Bannerman, 2015).

Por desenvolver resistência a antibióticos e a condições adversas com facilidade, além de ser uma causa comum de doenças transmitidas por alimentos, se tornou alvo de estudos que buscam estratégias inovadoras de controle para o desenvolvimento de colônias de bactérias (Song et al., 2019).

1.3 ESCHERICHIA COLI

A *Escherichia coli* é uma bactéria encontrada na natureza e apesar de possuir um importante papel fisiológico por fazer parte da microbiota intestinal, é uma das principais causadoras de enteroinfecções tanto em crianças como em adultos, é importante ter em mente que este patógeno está se adaptando ao ambiente e com o estreitamento do contato entre os homens e os animais, está cada dia mais presente no convívio da população (Riley et al., 1983).

Existem apenas seis espécies patogênicas, que causam infecção intestinal, diarreia, gastroenterite ou Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU), que consiste em apresentar insuficiência renal devido à destruição das hemácias (Evandro et al., 2016; Trung, Phung, Chinh, Khanh, & Weintraub, 2005).

A *Escherichia coli* é considerada um dos patógenos mais importantes quando se trata de infecções em crianças com menos de 2 anos de idade. Ela é responsável por aproximadamente 5 a 10% dos casos de diarreia pediátrica (Ochoa, Barletta, Contreras, & Mercado, 2008).

As infecções causadas pelas bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* resistentes a antibióticos é responsável pelo aumento com o gasto hospitalar e com a saúde pública. Isto ocorre devido ao acréscimo de dias de internação hospitalar e ao aumento da mortalidade associada a estas bactérias (de Kraker, Davey, & Grundmann, 2011).

1.4 OBJETIVOS DO ESTUDO TEÓRICO

A relação estrutura-atividade (SAR) tem o objetivo de estudar teoricamente os efeitos que a estrutura química de uma molécula, chamada de ligante, causa em seu receptor biológico. Este estudo é feito utilizando fundamentos de química quântica, mecânica molecular e estatística multivariada com auxílio computacional. O objetivo deste estudo é avaliar as atividades biológicas dos derivados de cumarina em estudo (Zhang & Tang, 2018).

Os cálculos de mecânica quântica molecular foram feitos usando a teoria do funcional da densidade, por meio do funcional de troca e correlação híbrido M062X e utilizando o conjunto de base 6-311++G**, todos implementados no pacote Gaussian 09.

Os descritores obtidos nos cálculos teóricos foram relacionados com as atividades antibacterianas por meio de métodos da estatística multivariada, mais precisamente pelo uso da análise de componentes principais.

Com base nesses quatro descritores selecionados, foi possível avaliar o comportamento dos compostos em estudo e propor compostos com maior atividade antibacteriana frente às bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*.

A modelagem de novas drogas é possível relacionando a estrutura molecular com propriedades físico-químicas que influenciem na atividade

biológica. Estas relações possibilita a redução de tempo e de custos no desenvolvimento de medicamentos eficazes. (Karelson, Lobanov, & Katritzky, 1996b).

O objetivo do trabalho consiste em fazer um estudo teórico, a fim de avaliar a relação estrutura-atividade dos compostos análogos da cumarina. Analisar as moléculas em estudo quanto às suas propriedades geométricas e eletrostáticas para obter a melhor interação entre o receptor e o fármaco.

As moléculas deste estudo foram sintetizadas e testadas quanto a sua atividade biológica pela equipe da Prof.^a Dra. Luciana Machado Ramos no laboratório de Química Medicinal e Síntese Orgânica (LaQuiMeSO) do Câmpus de Ciências Exatas e Tecnológicas da Universidade Estadual de Goiás.

A inibição do crescimento das colônias, se mostrou satisfatório em torno de 50% da concentração mínima inibitória, representando uma concentração de 62,5 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ tanto para a bactéria *Staphylococcus aureus*, quanto para a bactéria *Escherichia coli*.

Os métodos quimiométricos utilizados neste estudo permitiram avaliar qualitativamente a atividade biológica das moléculas estudadas, separando-as em dois grupos distintos, as moléculas ativas e inativas frente às bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*.

O presente trabalho é organizado da seguinte maneira: no capítulo 2 é apresentada uma breve fundamentação teórica. O capítulo 3 apresenta a metodologia utilizada para a obtenção das grandezas de interesse. No capítulo 4 são expostos os resultados com suas respectivas discussões. Por fim, as conclusões e perspectivas são apresentadas no capítulo 5.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Substâncias que possuem propriedades terapêuticas interagem com seu receptor biológico. Isto ocorre desde que a estrutura tridimensional superficial do fármaco consiga ter uma ligação com o receptor biológico. Quanto mais essas superfícies se adaptem, maior será a sua atividade biológica. (Snader, 2007).

As moléculas que apresentam melhor propriedade terapêutica em função de estudos teóricos são aquelas que apresentam menor energia e melhor geometria para interagir com seu receptor biológico.

2.1 RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE

Os estudos relacionados à SAR da molécula do composto químico em análise não pode ser explicado pela mecânica clássica. Sendo a molécula um sistema dinâmico, e não um arranjo onde os prótons e elétrons permanecem estáticos. Avaliar a distribuição da carga de uma espécie química é fundamental para ser possível descrever o seu comportamento químico. (Oliveira & Araújo, 2007).

É devido a esses fatores que os cálculos químico-quânticos ganham importância e destaque. Eles são capazes de expressar propriedades geométricas e eletrônicas das moléculas, bem como suas interações.

A química quântica descreve esses efeitos e as relações de estrutura-atividade pela derivação direta dos descritores eletrônicos a partir da função de onda molecular (Sant'Anna, 2009).

Os descritores definem as propriedades atômicas e moleculares. Entre essas propriedades estão a reatividade, forma e modo de ligação de fragmentos e substituintes da molécula, a natureza das forças intermoleculares envolvidas na

determinação da atividade biológica, além da densidade de carga que tem como objetivo descrever a distribuição dos elétrons e o comportamento químico da molécula;

Esses descritores podem ainda descrever a energia dos orbitais de fronteira que estão relacionados à polarizabilidade e dureza desta molécula que podem auxiliar na interpretação de mecanismos e ligações entre o composto e seu receptor biológico, podendo dar ideia sobre o volume molecular. (Arroio, Honório, & Da Silva, 2010).

2.2 EQUAÇÃO DE SCHRÖDINGER

É aplicada para se conhecer as propriedades de um sistema químico a nível molecular. Visto que as soluções da mecânica quântica auxiliam na descrição dos sistemas multieletrônicos, a resolução da equação de Schrödinger pode ser usada para se obter essas propriedades (Souza et al., 2003).

Segundo Szabo; Ostuland, 1996 , os métodos de aproximação mais utilizados para que seja possível a resolução da equação são: usar parâmetros experimentais, este método é chamado de semiempírico; usar constantes universais, este é o método chamado *ab initio*.

A equação de Schrödinger tem o objetivo de fornecer informações sobre a energia do sistema em estudo. A fim de atingir essa finalidade trabalha com operadores matemáticos, podendo ser aplicada a sistemas multieletrônicos. Em sua estrutura não relativística, a mesma opera independente do tempo, eliminando assim uma das suas variáveis.

A equação de Schrödinger também fornece informações da função de onda. Assim é capaz de descrever o comportamento do sistema em função de suas

coordenadas (\vec{r}, \vec{R}) e dos spins de todos os elétrons envolvidos nas ligações químicas das moléculas em estudo, conforme pode ser observado na Equação 1

$$\{\hat{H} - E\}\Psi_{(\vec{r}, \vec{R})} = \{(\hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{nn} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ne}) - E\}\Psi_{(\vec{r}, \vec{R})}. \quad (1)$$

A Eq. 1 apresenta as contribuições energéticas para se definir a função de onda. Sua solução é feita por separação de variáveis para sistemas monoelétrônicos e para sistemas multieletrônicos não há resolução analítica. Nestes casos é necessário contar com aproximações e métodos que permitam simplificar os operadores hamiltoniano e das energias cinéticas e potenciais pertencentes à equação.

2.3 A TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE

Este modelo é baseado na densidade eletrônica do sistema $\rho(r)$, proposto por Thomas em 1927 (Thomas, 1927) e Fermi em 1928 (Fermi, 1928). Consiste em substituir os cálculos complexos baseados na função de onda dos elétrons da equação de Schrödinger pela densidade eletrônica, considerada mais simples para efeito de cálculo. A Eq. 2 mostra como a densidade eletrônica pode ser obtida pelo quadrado da função de onda integrada para as n coordenadas eletrônicas do sistema (Hohenberg & Kohn, 1964).

$$\rho(r_1) = \int |\psi(r_1, r_2, \dots, r_n)|^2 dr_2, \dots, dr_n \quad (2)$$

Através do teorema de Hohenberg a DFT é capaz de calcular a energia total do sistema (E_0), assim como todas as propriedades do estado fundamental pela densidade eletrônica do estado fundamental. A energia é então considerada um funcional da densidade eletrônica, o que pode ser observado na Eq. 3 (Kohn, Becke, & Parr, 1996).

$$E_0 = E_0(\rho) \quad (3)$$

O procedimento para encontrar um funcional é iterativo. As funções de base mais utilizadas na DFT são as funções Gaussianas. A partir de funções definidas para expressar a densidade eletrônica total do sistema são obtidos orbitais dessas funções.

2.4 PROPRIEDADES GEOMÉTRICAS E ELETRÔNICAS

A determinação das propriedades geométricas e eletrônicas dos 12 compostos fornece informações que possibilitam avaliar como o ligante e o receptor irão interagir. Assim é possível avaliar a atividade biológica de um fármaco em relação a um substrato específico.

A análise conformacional tem o objetivo de determinar uma geometria inicial dos compostos sintetizados. A conformação da molécula que apresentou menor energia foi selecionada nessa etapa.

O cálculo dos descritores quânticos foram efetuados com auxílio computacional. Os descritores foram obtidos com o intuito de avaliar as propriedades atômicas e moleculares com fundamentos teóricos. São eles:

ENERGIA DOS ORBITAIS DE FRONTEIRA

A energia dos orbitais moleculares de fronteira, segundo Karelson, Lobanov, & Katritzky, 1996a, determinam as bandas eletrônicas e são responsáveis pela transferência de cargas na formação de complexos.

O mais alto orbital ocupado, comumente chamando de HOMO ou E_{HOMO} é proporcional à energia de ionização, já que corresponde à energia necessária para retirar o elétron do orbital preenchido com o último elétron adicionado na distribuição eletrônica.

O mais baixo orbital desocupado, conhecido como LUMO ou E_{LUMO} é proporcional à afinidade eletrônica, já que está relacionada à energia liberada ao adicionar um elétron no primeiro orbital a ser preenchido em uma ligação química.

A energia de GAP é dada como a diferença de energia entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO. É um índice de estabilidade molecular, a essa diferença de energia entre os orbitais de fronteira. Altos valores de GAP indicam uma molécula extremamente estável e, portanto, com baixa reatividade. Então, quando estão baixos os valores de GAP indicam uma molécula instável, capazes de reagir com facilidade em busca de uma maior estabilidade.

DUREZA DA MOLÉCULA

A dureza de uma molécula (η) representa sua resistência à deformação, quanto maior a dureza que uma molécula apresenta, maior é a energia necessária para a transição de um elétron do orbital HOMO para o orbital LUMO (Vasconcellos, 2014).

$$\eta = \frac{E_{HOMO} - E_{LUMO}}{2} \quad (4)$$

Ralph Pearson se baseia no princípio da polarizabilidade, definiu uma espécie mais polarizável como mole, seja ela um ácido ou uma base, e a espécie menos polarizável como dura. A dureza de uma espécie química leva em consideração valores de potencial de ionização e de afinidade eletrônica.

POLARIZABILIDADE

Esta propriedade pode ser descrita como a facilidade de distorção da nuvem eletrônica quando um campo elétrico externo é aplicado à molécula ou ao átomo.

A polarizabilidade está diretamente relacionada ao volume ou tamanho que esta molécula apresenta, quanto maiores estes valores, maior será sua polarizabilidade e menor será a rigidez. (Karelson et al., 1996a).

MOMENTO DE DIPOLO

Segundo Costa, 1998 , o momento de dipolo está relacionado com a polaridade da molécula, quanto maior for a carga deslocada e quanto maior a diferença de eletronegatividade, mais polar é a molécula.

A direção do vetor do momento de dipolo é determinada pela eletronegatividade dos átomos envolvidos na ligação.

COEFICIENTE DE PARTIÇÃO $\log P$

O coeficiente de partição $\log P$ é uma variável definida a partir da razão entre concentrações que tendem a ficar na fase orgânica em relação à que tende a permanecer na fase aquosa. (Varmuza & Filzmoser, 2016)

$$\text{Lipossolubilidade (LogP)} = \frac{C_{\text{subst.na fase orgânica}}}{C_{\text{subst.na fase aquosa}}} \quad (5)$$

A absorção de um medicamento está associada à capacidade de uma substância se dissolver e atravessar as membranas biológicas, portanto, a hidrofobicidade de compostos bioativos é uma das variáveis físico-químicas capaz de determinar a extensão e a velocidade de absorção de uma substância em seus sítios de ação. (Tavares, 2005).

Valores com Log P maiores que 1 indicam que a molécula é mais solúvel em meio orgânico, caso o valor seja menor que 1 indica que ela é mais solúvel em meio aquoso.

ORDEM DE LIGAÇÃO

Segundo (Weinhold & Landis, 2012), a análise do Orbital de Ligação Natural (NBO) tem como objetivo calcular a densidade eletrônica em átomos e em ligações interatômicas, fornecendo a estrutura de Lewis mais precisa possível de uma função de onda.

A partir do momento que se tem conhecimento dos elétrons ligantes e antiligantes é possível obter a Ordem de Ligação, a partir do número de elétrons ligantes e antiligantes.

O resultado da ordem de ligação interfere em algumas propriedades termodinâmicas, quanto maior a ordem de ligação mais fortemente as espécies estão unidas, menor o comprimento das ligações e maior é a entalpia de ligação.

A ordem de ligação, que possui seus valores obtidos a partir do NBO, é capaz de classificar as ligações em simples (quando seu valor está em torno de um), duplas (quando seu valor está em torno de dois e 1,5 apresentando caráter ressonante) ou triplas (quando seu valor girar em torno de três) (Alves et al., 2002).

CHELPG

Este método consiste em ajustar as cargas atômicas a fim de produzir um potencial eletrostático em vários pontos ao redor da molécula. (Breneman & Wiberg, 1990).

As cargas atômicas dependem da configuração geométrica da molécula, os métodos de cálculo de cargas atômicas baseados no potencial eletrostático não são precisos quando se trata de sistemas maiores com átomos mais internos (Singh & Kollman, 1984).

A interação eletrostática das cargas obtidas pelo potencial eletrostático, que ocorrem entre o substrato e o sítio ativo inicialmente, tem o objetivo de descrever a relação entre a estrutura molecular e a atividade biológica da molécula (Barreiro, 2002).

2.5 A ESTATÍSTICA MULTIVARIADA

Ao se introduzir os métodos de estatística multivariada ao tratamento de dados ao campo da química, surge a quimiometria, que pode ser aplicada abordando métodos qualitativos e quantitativos.

A quimiometria permite abordar parâmetros espectroscópicos, moleculares e físico-químicos previstos pelos métodos de química quântica para identificar substâncias de relevância biológica e farmacêutica (Bober, Gajewicz, Puzyn, & Błażejowski, 2014)

PESO FISHER

Os cálculos realizados para a obtenção do peso Fisher, Eq. 6, têm a função de mostrar as variáveis mais significativas a fim de reduzir a matriz de dados, relacionando as variáveis mais significativas para facilitar a separação dos compostos ativos dos inativos.

Por meio da Eq. 6 são consideradas as médias das amostras ativas e inativas, relacionando o quadrado deste valor com a variância das moléculas ativas e inativas.

$$W_{AI} = \frac{(\bar{x}_i(A) - \bar{x}_i(I))^2}{S_i^2(A) + S_i^2(I)} \quad (6)$$

Onde:

$\bar{x}_i(A)$ – corresponde à média aritmética dos valores das moléculas ativas;

$\bar{x}_i(I)$ – corresponde à média aritmética dos valores das moléculas inativas;

$S_i^2(A)$ – é a variância das moléculas ativas;

$S_i^2(I)$ – é a variância das moléculas inativas;

Pela Eq. 6 é possível perceber que quanto maior for o valor da diferença das médias, e menor o valor da variância, maior será o peso Fisher, assim, maior a capacidade de separar as variáveis em ativas e inativas.

ANÁLISE DO COMPONENTE PRINCIPAL

É possível analisar a influência de cada variável associada às amostras, avaliando o comportamento dos componentes principais (PC). A análise dos componentes principais tem o objetivo de dividir as amostras em dois grupos distintos a partir da combinação linear das variáveis originais. (De Sena, Poppi, Frighetto, & Valarini, 2000).

$$PC = \pm a_1x_1 \pm b_2x_2 \pm \dots \pm b_nX_n \quad (7)$$

Para isto um grupo variáveis é selecionando. Com a diminuição da quantidade de dados em análise, a visualização e análise gráfica das moléculas que apresentam ou não atividade é favorecida (Camargo et al., 2003).

Na PCA os escores fornecem a composição dos PCs em relação às amostras (moléculas em estudo) e os pesos fornecem a mesma composição em relação às variáveis.(propriedades geométricas e eletrônicas da molécula).

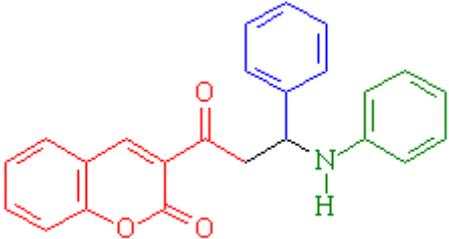
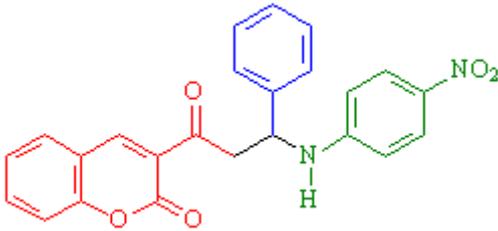
Os escores são vetores que compõem uma matriz. Esses vetores são projeções das amostras na direção da PC. Os pesos correspondem ao cosseno dos

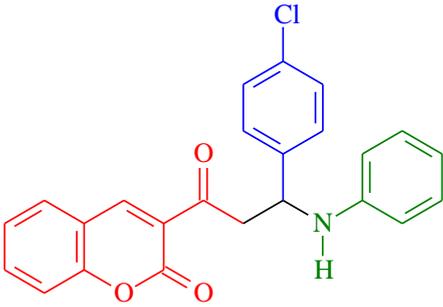
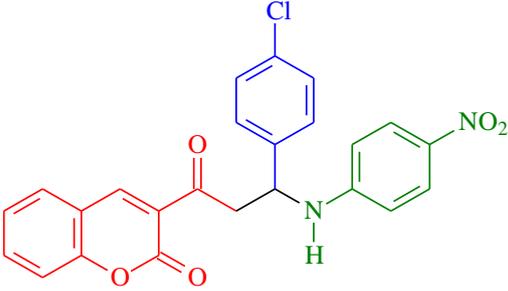
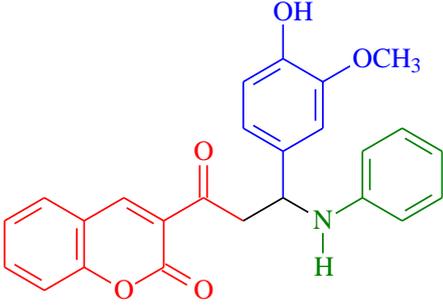
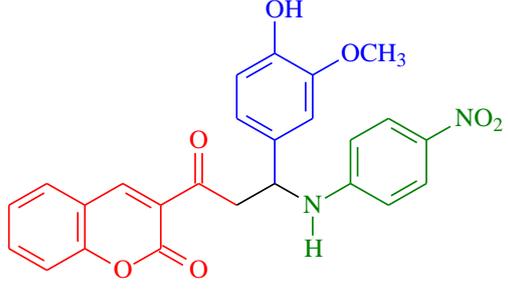
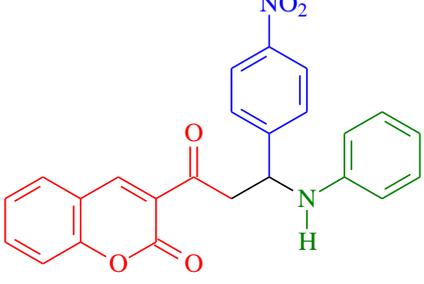
ângulos formados entre a PC e cada variável. A reta da componente principal aponta na direção de maior variabilidade das amostras.

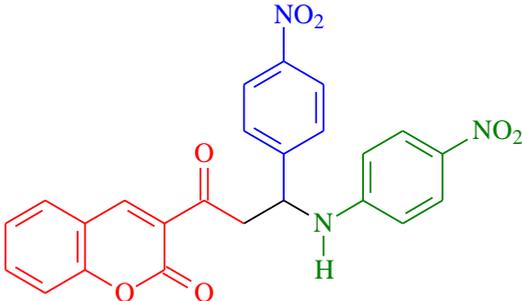
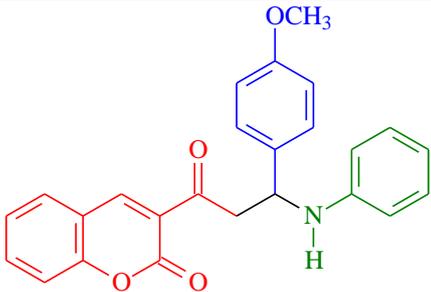
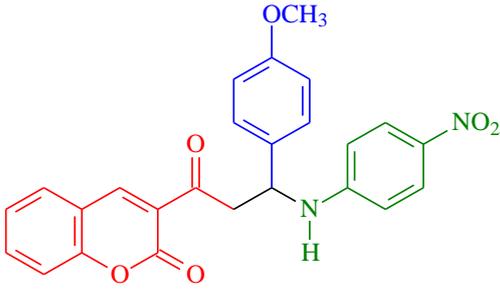
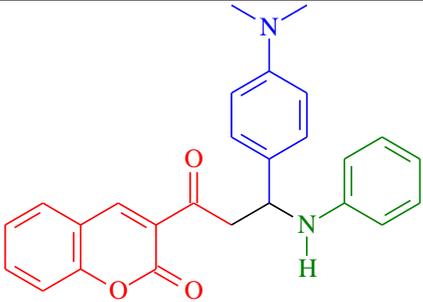
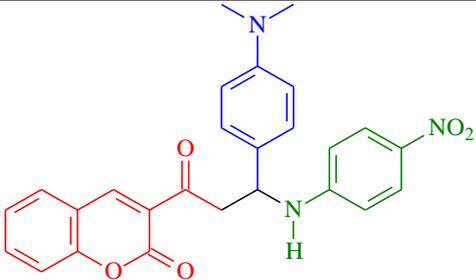
2.6 ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS

Na Tabela 1 estão representadas as estruturas moleculares que apresentaram atividade biológica para o *Staphylococcus aureus* e para a *Escherichia coli*, com a concentração correspondente que foi capaz de inibir o crescimento das colônias de bactérias em 50%.

Tabela 1. Moléculas em estudo relacionando estrutura química e atividade biológica para o *Staphylococcus aureus* e para a *Escherichia coli*.

Composto	Estrutura	<i>Staphylococcus</i>	<i>Escherichia</i>
		<i>aureus</i>	<i>coli</i>
		(CMI 50%)	(CMI 50%)
		($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)
1		$\leq 62,5$	$\leq 62,5$
2		-	-

3		$\leq 62,5$	$\leq 62,5$
4		$\leq 62,5$	-
5		$\leq 62,5$	$\leq 62,5$
6		-	-
7		-	-

8		-	-
9		-	≤62,5
10		-	-
11		≤62,5	-
12		≤62,5	≤62,5

3 METODOLOGIA E PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS

Serão apresentados nesse capítulo os procedimentos para as análises conformacionais, otimizações de geometria, cálculos de frequência e cálculos de carga eletrostática e ordens de ligação. E por fim os procedimentos para estatísticos para a separação dos compostos em ativos e inativos.

3.1 ANÁLISES CONFORMACIONAIS E OTIMIZAÇÃO DE GEOMETRIA

Existem duas possibilidades de geometrias serem usadas em um cálculo de química quântica. Perceba que para um cálculo qualquer de química quântica é necessária uma geometria. Em via de regra, as duas possibilidades são: uma geometria experimental, vinda de dados cristalográficos e uma outra de equilíbrio teórico. Nesse trabalho não temos dispostos a geometria experimental.

Portanto, utilizamos da geometria teórica de equilíbrio que é obtida da minimização da energia eletrônica e repulsões eletrostáticas intermoleculares do sistema em estudo. As etapas da escolha da geometria final de equilíbrio são compreendidas como otimização.

A literatura sugere que quanto mais avançado é o nível de cálculo, maior é a concordância entre os valores de geometria de equilíbrio e as experimentais. Então a primeira etapa do trabalho consistiu em obter uma geometria de equilíbrio dos compostos.

A análise conformacional foi feita pelo método de mecânica molecular com o campo de força MM+. Essa análise conformacional consiste na determinação da geometria da estrutura molecular e tem o objetivo de fornecer informações que

possibilitem o cálculo das propriedades físico-químicas, geométricas e eletrônicas. Os doze compostos que apresentaram menor energia nas análises conformacionais foram selecionados.

A obtenção final da otimização da geometria desses compostos foram realizadas através do programa Gaussian 09 (Frisch, M. J., *et.al.*, 2016). Dois funcionais de teoria do funcional da densidade foram utilizados para a otimização de geometria: iniciamos com o B3LYP e finalizamos com o M02XD.

Então, iniciamos com o B3LYP por ser um funcional amplamente utilizado em estudos teóricos e obtenção de geometria. E escolhemos refinar a estrutura com o M062X (Morgon, 2013), por ser um funcional híbrido mais moderno que o B3LYP.

Três bases foram utilizadas para a realização da otimização de geometria. Como uma primeira etapa, a geometria obtidas da análise conformacional foi usada na combinação do funcional B3LYP com a base 6-31G. Com o intuito de obter um nível de cálculo maior, e a inclusão das funções difusas, a geometria anterior foi usada com o nível M062XD/6-311+G. E por fim a base M062X (Morgon, 2013) foi usada, para uma obtenção de geometria final dos compostos. Destacamos que em todas as etapas as geometrias de mínimo global foram confirmadas pela ausência de frequências harmônicas imaginárias.

Após a obtenção de geometria de equilíbrio com o nível M062XD/6-311++G9(d,p), o cálculo de ordem de ligação pelo método de NBO foi obtido, usando o mesmo nível de teoria. E para a obtenção das cargas atômicas foi realizado um cálculo por meio do método CHELPG utilizando a última geometria no mesmo nível de teoria.

3.2 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Com o término da otimização da geometria as seguintes variáveis foram catalogadas: as energias de HOMO e LUMO, o momento de dipolo, a energia do GAP, a energia de ionização, que é dada pelo negativo da energia de HOMO, a afinidade eletrônica que é dada pelo negativo da energia de LUMO, a dureza, o potencial químico eletrônico, o índice de eletrofilicidade, a área de superfície, o volume, a refratividade, a polarizabilidade e o Log P. Foram obtidos todas as distâncias, ângulos e torsões interatômicas possíveis para os 12 compostos. E finalmente foram catalogados as a ordem de ligação natural e as cargas derivadas do potencial eletrostático pelo método de CHELPG.

Todos esses descritores foram incluídas, em uma planilha eletrônica e chegou-se a um total de 365 colunas. A expressão dos pesos de Fisher foi aplicada a essas 365 colunas, para que se tivesse uma visão preliminar de quais descritores químicos eram mais relevantes para a separação dos compostos ativos e inativos.

Posteriormente, utilizando-se do ambiente computacional R. Esse ambiente é descrito pela linguagem R, na qual estão presentes vários algoritmos estatísticos e ferramentas de análise de dados.

Os dados presentes nas Tabelas 6A-10A foram utilizados para a análise de PCA na linguagem R empregando a função `prcomp` do pacote `stats` no R.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados apresentados neste estudo estão expressos de forma objetiva através de gráficos de PCA. Esses resultados possibilitam a discussão dos dados obtidos e como eles se relacionam para que seja possível classificar as amostras em ativas e inativas.

A relação entre a estrutura derivada de cumarina em estudo e sua atividade biológica, são o foco principal deste estudo teórico que tem o objetivo de propor como esta atividade biológica tende a ser aumentada do ponto de vista teórico.

4.1 ESTRUTURA 3-[3-FENIL-3-(FENIL AMINO) PROPANOIL]-2H-CROMEN-2-ONA

O composto ilustrado na Figura 2 pode assumir várias conformações geométricas distintas por apresentar diversos graus de rotação nas ligações da sua composição estrutural. Da combinação dos 3 substituintes da Figura 2 formou-se 12 compostos, como foram apresentados na Tabela 2.

Nesta dissertação buscamos selecionar a conformação estrutural de menor energia associada à molécula, pois não dispomos de dados cristalográficos das estruturas sintetizadas.

Portanto, na estrutura apresentada na Figura 2 foi feito o estudo da análise conformacional, por meio de métodos de mecânica molecular para encontrar a conformação de menor energia, associando os ângulos e torções formados entre as ligações. Essa geometria, de menor energia, para cada composto foi utilizada para a otimização da geometria do respectivo composto. E por seguinte calcular as propriedades geométricas, estruturais, eletrônicas e topológicas de todos os compostos.

Entretanto as estruturas químicas que foram apresentadas na Tabela 2 as que apresentaram maior relevância quanto à atividade biológica para o *Staphylococcus aureus* foram 1, 3, 4, 5, 11 e 12, e para a *Escherichia coli* foram 1, 3, 5, 9 e 12.

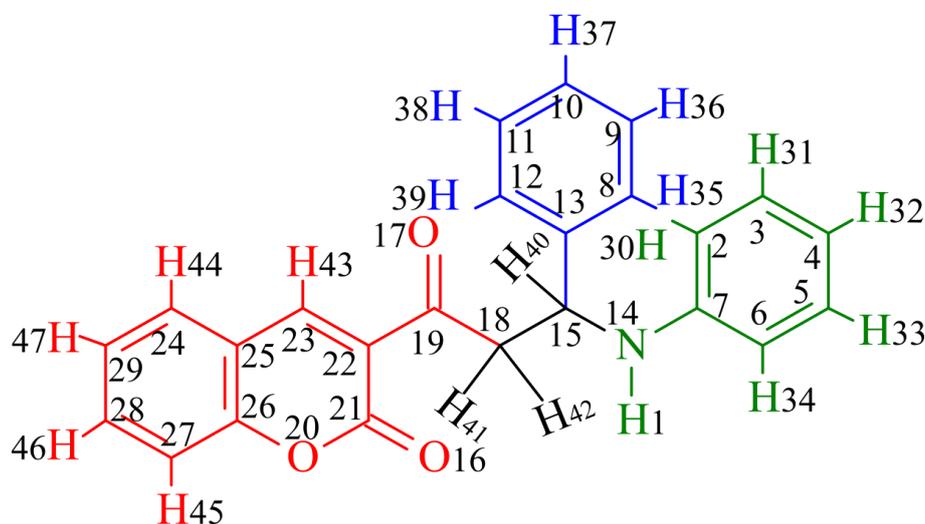


Figura 2. Representação da estrutura molecular da 3-[3-fenil-3-(fenil amino) propanoil]-2H-cromen-2-ona.

Tanto para o *Staphylococcus aureus* quanto para a *Escherichia coli*, a atividade biológica foi considerada em função da Concentração Mínima Inibitória (CMI 50%). Esta concentração está associada à capacidade dos compostos de inibir o crescimento das colônias de bactérias em 50%. Foi obtido para ambos os casos o valor de $62,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Portanto, consideramos essas compostos como ativos e demais como inativos.

A Eq. 6 que representa o peso Fisher, foi aplicada as Tabelas 4A, 5A, 6A, 7A e 8A, que estão apresentadas na seção 7 – Anexos. O cálculo do peso Fisher é um método que relaciona o composto com sua atividade. O uso da Eq. 6 foi a primeira análise estatística aplicadas aos dados das Tabelas 4A-8A. A resposta, a aplicação da Eq. 6 é a informação de uma visão preliminar dos quais descritores apresentam maior importância na separação dos compostos em ativos e inativos.

Destacamos que a maior parte das variáveis apresentaram valores baixos de peso Fisher, e poucas apresentaram valores da ordem de unidades. Os descritores que apresentaram valores maiores de peso Fisher é um bom indicativo o seu uso na análise de principais componentes PCA.

4.2 ANÁLISE DOS COMPONENTES PRINCIPAIS

A combinação linear dos componentes principais aplicados aos dados das Tabelas 6A-10A é responsável pela separação das moléculas em dois grupos distintos, neste caso, a divisão é feita em função dos compostos ativos e inativos. Nesta dissertação foi aplicado o método PCA para cada bactéria em estudo.

4.2.1 *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Utilizando-se do método de análise dos componentes principais várias combinações dos descritores que apresentaram maiores pesos Fisher foram testados. A combinação que apresentou uma boa separação dos compostos ativos em inativos foram quando combinadas os descritores de carga no carbono 18 e 23 e a ordem de ligação do carbono o 24 com o hidrogênio 44.

É válido afirmar que os descritores combinados representaram em até 82,26% os componentes principais PC1 e PC2 podem caracterizar os compostos em ativos e inativos em relação a bactéria o *Staphylococcus aureus*.

Portanto, o gráfico da Figura 4.2 apresenta as porcentagens relacionadas aos componentes principais e sua capacidade em explicar a atividade biológica da molécula para o *Staphylococcus aureus* em função da porcentagem dos componentes utilizados para separar as moléculas ativas das inativas.

Conforme o gráfico da Figura , a primeira componente PC1 consegue explica 52,97% da variância total dos dados, a segunda componente PC2 forneceu

29,29% e a terceira componente com os restante de 17,74%. Destaca-se ainda que as duas primeiras componentes principais PC1 e PC2 formam juntas um total de 82,26%.

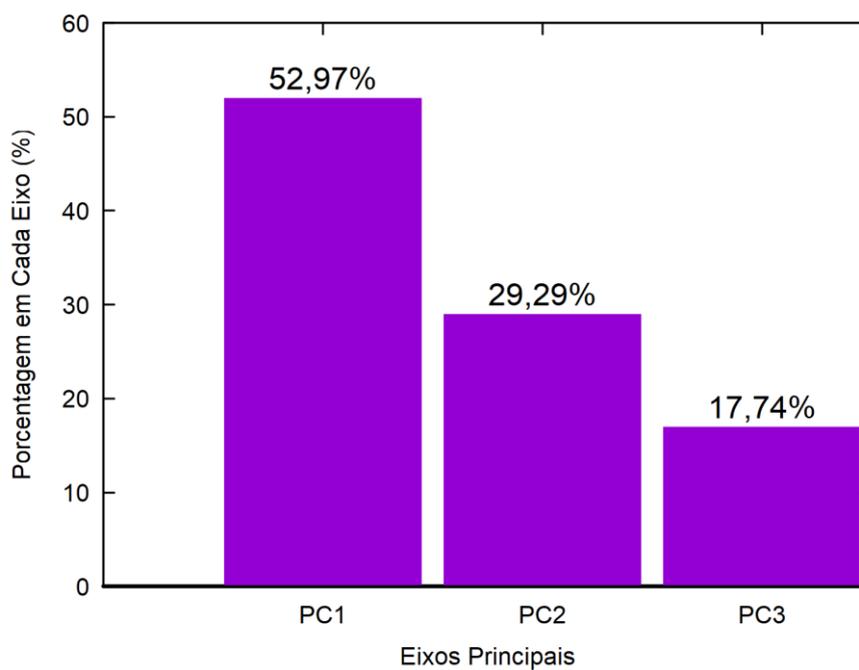


Figura 3. Componentes Principais expressos em porcentagem para o *Staphylococcus aureus*.

Tabela 2. Valores das propriedades geométricas e eletrônicas calculadas com método de DFT M062X/6-311++G(d,p) selecionadas pelo PCA o *Staphylococcus aureus*.

Composto		Carga 18 (u.a)	Carga 23 (u.a)	Ordem de Ligação 43 (u.a)
1	Ativa	-0.186368	0.472523	0.9136
2	Inativa	-0.237618	-0.237618	0.9119
3	Ativa	-0.172918	-0.049498	0.9128
4	Ativa	-0.196735	0.823587	0.9116
5	Ativa	0.182040	-0.232333	0.9130
6	Inativa	-0.326965	-0.235133	0.9126
7	Inativa	-0.185645	-0.482395	0.9118
8	Inativa	-0.221915	-0.112023	0.9113
9	Inativa	-0.226538	-0.066789	0.9117
10	Inativa	-0.220150	-0.230294	0.9118

11	Ativa	0.187815	0.860523	0.9135
12	Ativa	0.374189	-0.236975	0.9121

A Figura 4 mostra o gráfico das duas primeiras componentes principais, em destaque uma linha contínua vertical traçada, a partir da origem separa os compostos azuis (ativos) dos compostos em vermelhos (inativos). Para uma melhor representação gráfica apenas os números dos compostos apresentados na Tabela 2 estão em destaque.

Analisando apenas a PC1 da Figura 4 é possível separar os compostos em ativos e inativos. A primeira PC (52,97%) os compostos ativos apresentaram valores positivos, contrastando com os compostos inativos que apresentam valores negativos, na mesma PC1.

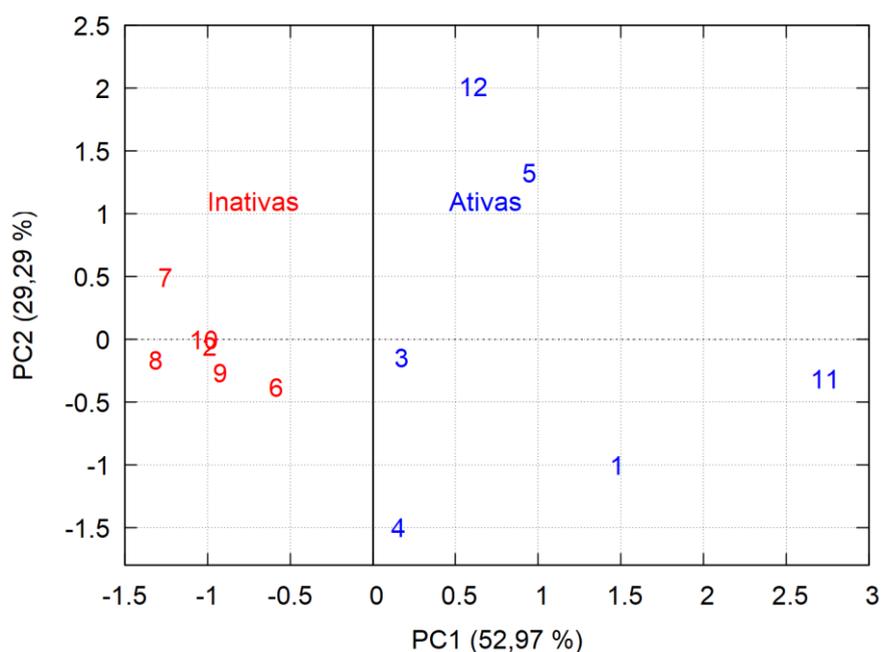


Figura 4. Gráfico de escores para as moléculas ativas e inativas da *Staphylococcus aureus*.

Uma outra análise, de interesse é o gráfico dos pesos dos descritores, que permite uma caracterização de tendências entre os descritores selecionados à a atividade do composto. Essa análise está apresentada na Figura 5.

O gráfico na Figura 5 mostra os pesos dos descritores selecionados no PCA.

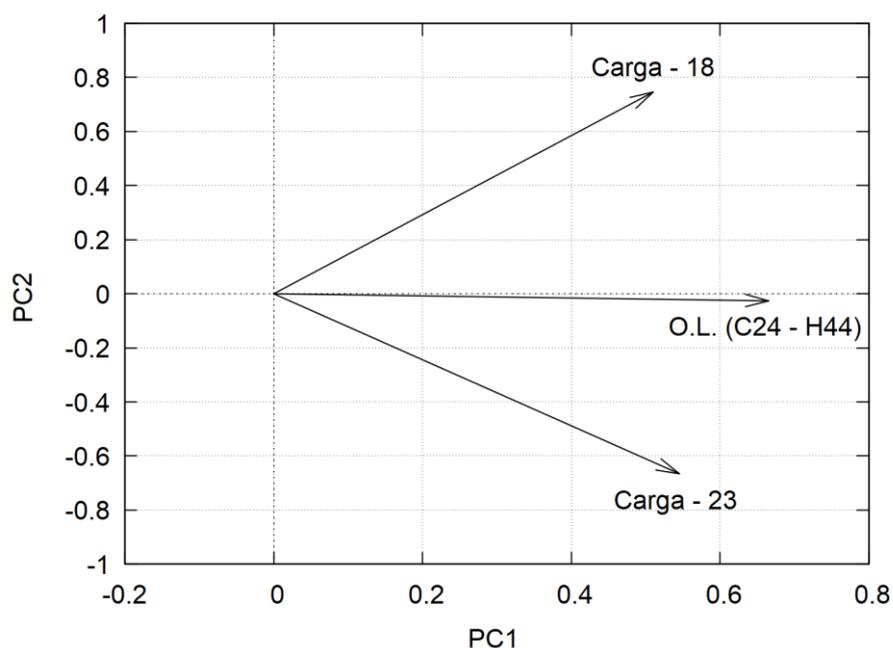


Figura 5. Gráfico dos pesos para os descritores que influenciam a atividade da *Staphylococcus aureus*.

A leitura da Figura 4.4 nos mostram como estão distribuídos os descritores que se mostraram significativas na descrição do componente principal das moléculas ativas para o *Staphylococcus aureus* foram as cargas atômicas dos carbonos 18 e 23 e a ordem de ligação 43, que corresponde à ligação entre o carbono 24 e o hidrogênio 44.

Os descritores carga atômica do carbonos 18, está no quadrante de PCs positivos, ao passo que a carga atômica do carbono 23 e a ordem de ligação 43 estão no quadrante PC1 positivo e PC2 negativo.

Destacamos que o carbono 18 é uma carbono alfa carbonila, ele possui hidrogênios que são ácidos. Isso permitiu que toda a síntese ocorresse devido a essa posição reativa. A posição 18 é dada por um carbono eletrolítico. Ao passo que a posição 23. Também descrita por um carbono, neste caso é um carbono beta carbonila.

É possível observar que a carga atômica do carbono 18 apresenta valor mais representativo do que a carga do carbono 23. Isto se deve ao oxigênio ser mais

eletronegativo do que o nitrogênio. Com isso a densidade eletrônica da ligação mais próxima ao oxigênio é menor do que a ligação próxima ao nitrogênio. Com maior densidade eletrônica a interação do ligante com o receptor é facilitada.

A ordem de ligação 43 precisa aumentar para tornar a molécula mais ativa biologicamente, por este motivo a diminuição desta ligação facilitará para que a molécula participe do grupo das ativas.

O gráfico de escores, Figura 4 representa as projeções das amostras por coordenadas em função dos componentes principais. Cada ponto do gráfico representa um composto e para que as moléculas fossem separadas em ativas e inativas, apenas os valores de PC1 foram suficientes.

A Figura 4 mostra que as moléculas foram separadas em ativas e inativas para o *Staphylococcus aureus* e o PC1 foi o responsável por 52,97% das separações.

As variáveis responsáveis pela separação das amostras capazes de distinguir as moléculas ativas e inativas para o *Staphylococcus aureus* foram a carga atômica do carbono 18 e 23 e a ordem de ligação 43.

$$PC1 = 0,510C_{18} + 0,6650L_{43} + 0,545C_{23} \quad (8)$$

Observando a Eq. 8 que relaciona as variáveis e coeficientes do componente principal PC1, é possível prever como a atividade biológica para o *Staphylococcus aureus* pode ser aumentada.

Na combinação linear do componente principal, as cargas do carbono 18 possuem coeficiente positivo, e o valor da carga varia entre valores positivos e negativos (Tabela 2). Para aumentar a atividade da molécula os valores da carga no carbono 18 devem aumentar no sentido positivo.

Quanto à ordem de ligação, seu coeficiente é positivo, assim como os valores obtidos na Tabela 2, assim o aumento do valor desta variável melhora a atividade

molecular. Portanto, o encurtamento da ligação entre o carbono 24 e o hidrogênio 44 proporcionará um aumento da atividade biológica.

A carga atômica do carbono 23 possui coeficiente positivo e valores tabelados (Tabela 2) também positivos, por esta razão o aumento da carga atômica no carbono 23 no sentido positivo proporciona aumento na atividade da molécula.

Da Figura 4 e 5 observa-se que os compostos inativos e ativos aparecem em regiões bem separadas. Evidencia-se um grau de correlação entre os descritores carga 18, 23 e ordem de ligação 43, pois as setas associadas aos respectivos marcadores apontam no mesmo sentido.

A variância do descritor OL 43 é a maior do que as restantes, isso é visível no maior comprimento do respectivo descritor da Figura 5. O fato da seta dos descritor OL 43 ser completamente horizontal reforça uma elevada correlação desse descritor com a primeira componente principal.

A matriz de correlação dos descritores é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Coeficientes de correlação entre os descritores carga 18, 23 e OL 43 para a *Staphylococcus aureus*.

	Carga 18	OL 43	Carga 23
Carga 18	1,0000000		
OL 43	0,3517978	1,0000000	
Carga 23	0,1218584	0,3893949	1,0000000

A correlação entre os descritores, selecionados na Figura 5, de carga 18 e 23 foram bem menores que a correlação entre eles com a OL 43. No geral todos os descritores apresentaram uma baixa correlação, pois todos apresentam valores inferiores a 0,5.

4.2.2 ESCHERICHIA COLI

A Figura 6 mostra as porcentagens relacionadas aos componentes principais e sua capacidade em explicar a atividade biológica da molécula para a *Escherichia coli* em função da porcentagem dos componentes utilizados para separar as moléculas ativas das inativas.

Conforme o gráfico representado na Figura 6, a primeira componente 59,58% da variância total dos dados, a segunda componente 23,26% e a terceira componente 17,165%.

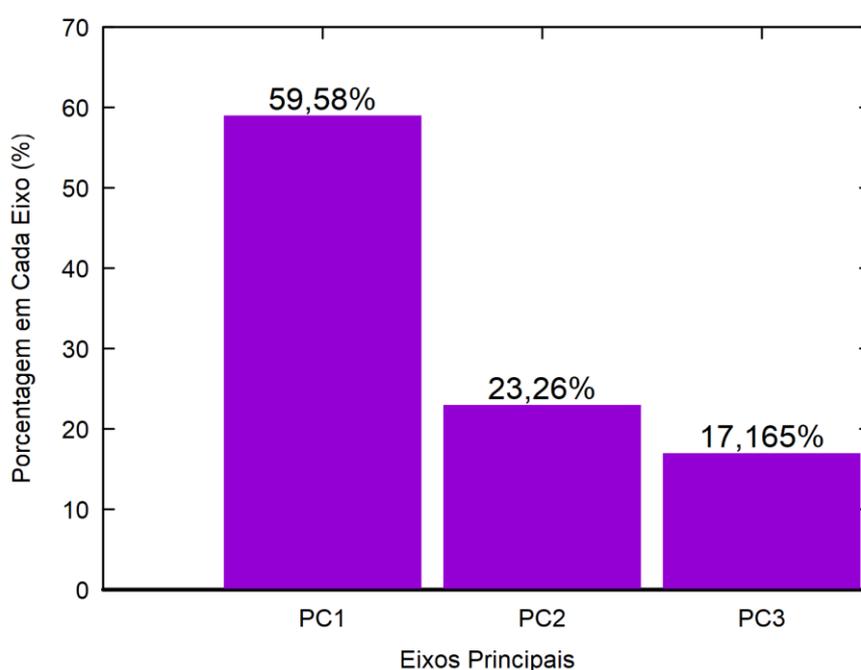


Figura 6. Componentes Principais expressos em porcentagem para a *Escherichia coli*.

$$PC1 = -0,526C_9 - 0,6010E_{HOMO} - 0,6012A_{35} \quad (9)$$

A Eq. 9 relaciona as descritores e seus coeficientes do componente principal da PC1. É possível sugerir como a atividade biológica para o *Staphylococcus aureus* pode ser aumentada.

Em análise às Figuras 7 e 8 temos as variáveis responsáveis pela separação das amostras capazes de distinguir as moléculas ativas e inativas para a *Escherichia coli*. Foram a carga atômica do carbono 9, a energia do orbital de

fronteira HOMO e o ângulo de ligação 35, que compreende os átomos 8, 13 e 15. Os valores dessas propriedades estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Valores das propriedades geométricas e eletrônica calculadas com método de DFT M062X/6-311++G**(d,p) selecionadas pelo PCA para a *Escherichia coli*.

Composto	Carga 9 (u.a)	E_{HOMO} (Hartree)	Ângulo 35 (°)
1 Ativa	0.392688	-0.25401	120.8609
2 Inativa	-0.079735	-0.27370	118.7255
3 Ativa	0.344954	-0.26739	120.2501
4 Inativa	-0.254595	-0.29084	118.2868
5 Ativa	0.399298	-0.25333	119.3781
6 Inativa	-0.284709	-0.27793	119.5268
7 Inativa	-0.333859	-0.27161	119.7713
8 Inativa	0.369201	-0.29739	118.1042
9 Ativa	0.337669	-0.26211	119.6775
10 Inativa	-0.230294	-0.28280	118.5372
11 Inativa	-0.207988	-0.24787	118.5357
12 Ativa	0.374189	-0.25069	118.9726

A Figura 7 mostra que as moléculas foram separadas em ativas e inativas para a *Escherichia coli* e o PC1 foi o responsável por 59,58% das separações.

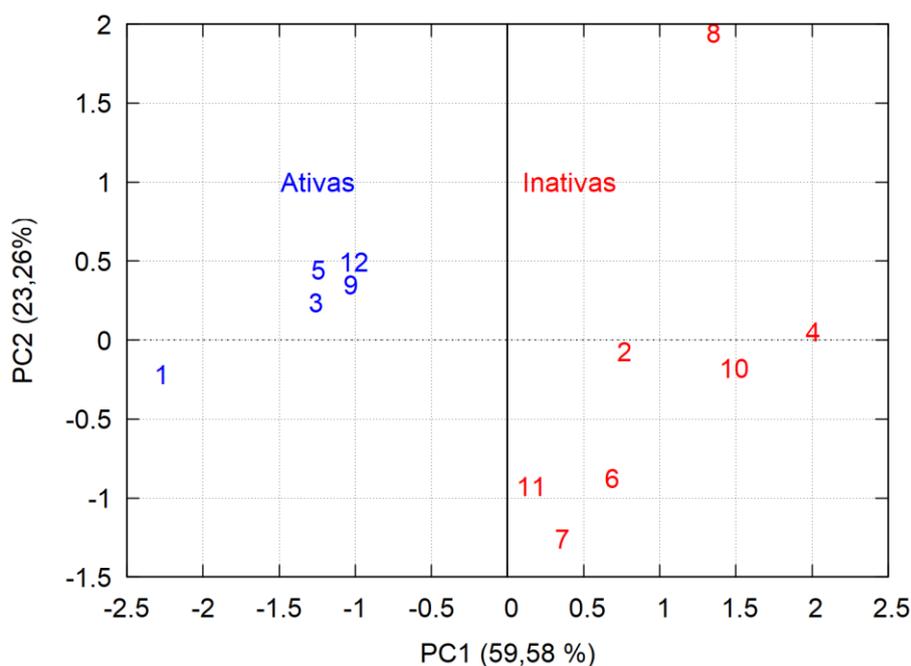


Figura 7. Gráfico de escores para as moléculas ativas e inativas para a *Escherichia coli*.

As variáveis responsáveis pela separação das amostras capazes de distinguir as moléculas ativas e inativas para a *Escherichia coli* foram o ângulo de ligação 68 que agrega os átomos 23, 25 e 24, a energia do orbital de fronteira HOMO e o ângulo de ligação 35, que compreende os átomos 8, 13 e 15.

O coeficiente do componente principal quanto ao ângulo de ligação entre os átomos 23, 25 e 24 é negativo, enquanto seus valores tabelados (Tabela 4) são positivos, assim quanto maior o valor do ângulo de ligação entre esses átomos, maior será sua atividade; o mesmo acontece para os ângulos de ligação entre os átomos 8, 13 e 15.

A energia do orbital de fronteira Homo possui coeficientes negativos e valores tabelados (Tabela 4) também negativos, assim quanto maior seu valor no sentido positivo, maior será sua atividade.

O gráfico na Figura 8 mostra o gráfico dos pesos com as variáveis mais representativas para a atividade da molécula para a *Escherichia coli*.

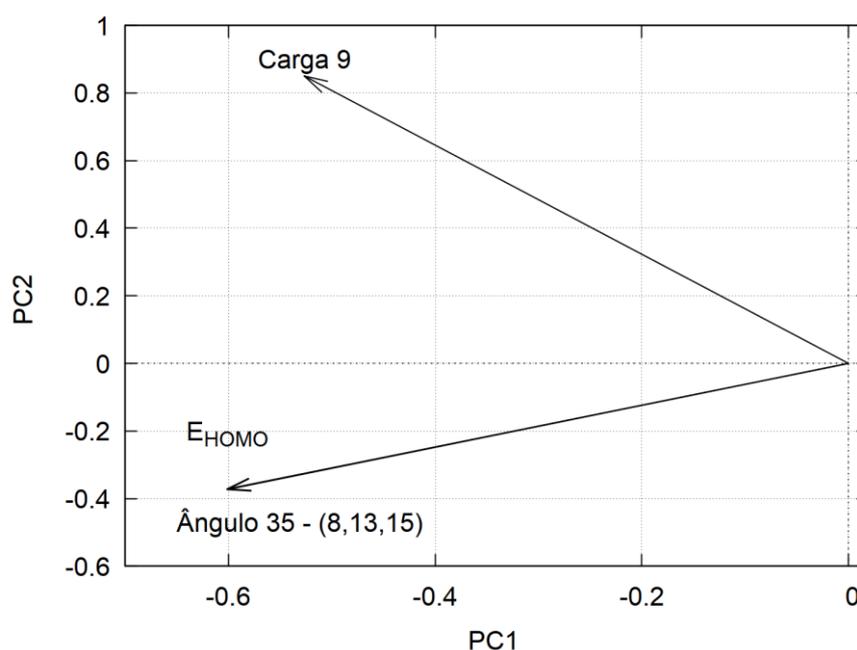


Figura 8. Gráfico de pesos para as variáveis que influenciam a atividade da *Escherichia coli*.

A Figura 7 mostra o gráfico das duas primeiras componentes principais. Já o gráfico na Figura 8 tem em destaque os pesos dos descritores selecionados pelo PCA para a *Escherichia coli*.

As variáveis que se mostraram significativas na descrição do componente principal das moléculas ativas para a *Escherichia coli* foram a carga atômica do carbono 9, a energia do orbital de fronteira, que são parâmetros de natureza eletrostática e o ângulo de ligação 35 que envolve os átomos 8, 13 e 15.

A carga atômica do carbono 9 é o parâmetro mais representativo para a atividade molecular e conta com a contribuição da energia do orbital de fronteira Homo contribuição com peso correspondente.

Os ângulos de ligação entre os átomos estão relacionados à geometria da molécula que interfere diretamente na relação estrutura-atividade, no entanto é a variável com menor peso correspondente entre as variáveis do componente principal.

Da Figura 8 evidencia-se um grande elevado grau de correlação entre os descritores ângulo 35 e E_{HOMO} , pois as setas associadas aos respectivos descritores apontam literalmente mesmo sentido.

A variância dos descritores ângulo 35, carga 9 e E_{HOMO} são praticamente semelhantes, isso é visível pelo tamanho do comprimento dos respectivos descritores na Figura 8. Destaca-se também, que as setas dos descritores de ângulo 35 e E_{HOMO} se aproximam da horizontal reforçando uma leve correlação desses descritores com a segunda componente principal.

A matriz de correlação dos descritores é apresentada na Tabela 5.

Tabela 5. Coeficientes de correlação entre os descritores carga 9, E_{HOMO} e A35.

	Caga 9	E_{HOMO}	A35-A(8, 13, 15)
Caga 9	1,0000000	0,3446950	0,3450835
E_{HOMO}	0,3446950	1,0000000	0,4853398
A35-A(8, 13, 15)	0,3450835	0,4853398	1,0000000

A correlação entre os descritores, selecionados na Figura 8, de carga 9, E_{HOMO} e A35 apresentaram uma baixa correlação, pois todos apresentam valores inferiores a 0,5. Por outro lado, é importante destacar que os descritores Ângulo 35 e E_{HOMO} apresentaram uma valor próximo a 0,5 o que mostra uma correlação entre ambos. Essa informação já tinha sido destacada, na discussão da Figura 8, onde as setas associadas aos respectivos descritores apontam no sentido.

5 CONCLUSÕES

O estudo teórico estrutura-atividade utilizando cálculos de mecânica quântica molecular realizados usando a teoria do funcional da densidade, por meio do funcional de troca e correlação híbrido M062X e utilizando do conjuntos de base 6-311++G(dp) se mostrou eficaz na descrição qualitativa quanto aos descritores geométricos e eletrônicos das moléculas análogas da cumarina.

A análise dos componentes principais demonstrou graficamente os descritores de maior importância para a atividade biológica. A partir dos gráficos de escore apresentados nas Figuras 4 para o *Staphylococcus aureus* e Figura 7 para a *Escherichia coli* e de pesos apresentados nas Figuras 5 para o *Staphylococcus aureus* e Figura 8 para a *Escherichia coli*, é possível visualizar que tanto parâmetros geométricos quanto os de natureza eletrostática são de grande importância para prever a atividade da molécula.

Através dos dados obtidos e das equações dos componentes principais, foi feita uma análise que possibilitou a previsão do comportamento das variáveis para a melhor atividade da molécula.

O estudo teórico envolvendo fundamentos de mecânica, química quântica e quimiometria, fornece informações que facilitam o entendimento de como obter moléculas com maior potencial de atividade biológica para o desenvolvimento de um novo medicamento, assim, é um grande aliado aos processos de síntese e apontam as variáveis de interesse para que sejam realizados os testes experimentais.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdullah, E., Idris, A., & Saparon, A. (2017). Papr reduction using scs-slm technique in stfbc mimo-ofdm. *ARN Journal of Engineering and Applied Sciences*, 12(10), 3218–3221. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>
- Alves, C. N., Macedo, L. G. M. de, Honório, K. M., Camargo, A. J., Santos, L. S., Jardim, I. N., ... Silva, A. B. F. da. (2002). A Structure-Activity Relationship (SAR) Study of Neolignan Compounds with Antischistosomiasis Activity. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 13(3), 300–307. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532002000300003>
- Arroio, A., Honório, K. M., & Da Silva, A. B. F. (2010). Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. *Quimica Nova*, 33(3), 694–699. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000300037>
- Bannerman, T. L. (2015). Manual of Clinical Microbiology. In J. Versalovic (Ed.), *Man Clin Microbiol: Vol. vol.1* (10th ed., pp. 384–404). <https://doi.org/10.1128/9781555817381>
- Barreiro, E. J. (2002). Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo. *Química Nova*, 25(6b), 1172–1180. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000700018>
- Bober, L., Gajewicz, A., Puzyn, T., & Błażejowski, J. (2014). Chemometric analysis of correlations between electronic absorption characteristics and structural and / or physicochemical parameters for. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.11.067>

- Breneman, C. M., & Wiberg, K. B. (1990). Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. *Journal of Computational Chemistry*, *11*(3), 361–373. <https://doi.org/10.1002/jcc.540110311>
- Camargo, A. J., Honório, K. M., Mercadante, R., Molfetta, F. A., Alves, C. N., & Da Silva, A. B. F. (2003). A Study of Neolignan Compounds with Biological Activity Against *Paracoccidioides brasiliensis* by Using Quantum Chemical and Chemometric Methods. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, *14*(5), 809–814. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532003000500017>
- de Kraker, M. E. A., Davey, P. G., & Grundmann, H. (2011). Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: Estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Medicine*, *8*(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001104>
- De Sena, M. M., Poppi, R. J., Frighetto, R. T. S., & Valarini, P. J. (2000). Avaliação do uso de métodos quimiométricos em análise de solos. *Química Nova*, *23*(4), 547–556.
- Egan, D., James, P., Cooke, D., & O’Kennedy, R. (1997). Studies on the cytostatic and cytotoxic effects and mode of action of 8-nitro-7-hydroxycoumarin. *Cancer Letters*, *118*(2), 201–211. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(97\)00331-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(97)00331-5)
- Evandro, I., Svs, C., Israelita, H., Einstein, A., Paulo, S., & Paulo, S. (2016). *Escherichia coli* enteropatogênica : diarreiogênica versátil uma categoria. *55*(91), 79–91. <https://doi.org/10.5123/S2176-62232016000200010>
- Fermi, E. (1928). Astatistical method for the determination of some atomic properties and the application of this method to the periodic system of

element. *Z. Phys*, v.48, 73–79.

Frisch, M. J., Trucks, H. B., Schlegel, G. E., Scuseria, M. A., Robb, J. R., Cheeseman, G., Scalmani, V., Barone, G., Petersson, H., Nakatsuji, X., Li, M., Caricato, A., Marenich, J., Bloino, B. G., Janesko, R., Gomperts, B., Mennucci, H. P., Hratchian, J. V. O., and D. J. F. (2016). *Gaussian 09, Revision A.02*. Wallingford CT.

Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, 136(3B), B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>

Jensen, F. (2013). Atomic orbital basis sets. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 3(3), 273–295. <https://doi.org/10.1002/wcms.1123>

Karelson, M., Lobanov, V. S., & Katritzky, A. R. (1996a). Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Chemical Reviews*, 96(3), 1027–1044. <https://doi.org/10.1021/cr950202r>

Karelson, M., Lobanov, V. S., & Katritzky, A. R. (1996b). *Quantum-Chemical Descriptors in QSAR / QSPR Studies*. <https://doi.org/10.1021/cr950202r>

Kennedy, J. ., & Thorley, M. (2000). Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants (2nd ed.). *Carbohydrate Polymers*, 42(4), 428–429. [https://doi.org/10.1016/S0144-8617\(99\)00211-8](https://doi.org/10.1016/S0144-8617(99)00211-8)

Kohn, W., Becke, A. D., & Parr, R. G. (1996). Density Functional Theory of Electronic Structure. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(31), 12974–12980. <https://doi.org/10.1021/jp9606691>

Matos, M. J., Santana, L., Uriarte, E., Abreu, O. A., Molina, E., & Yordi, E. G. (2015). Coumarins — An Important Class of Phytochemicals. In *Phytochemicals - Isolation, Characterisation and Role in Human Health* (Vol. 25, pp. 533–538). <https://doi.org/10.5772/59982>

- Morgon, N. H. (2013). Estudo teórico das transições eletrônicas usando métodos simples e sofisticados. *Química Nova*, 36(4), 593–599. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000400019>
- Murray, R. D. H. (1991). *Naturally Occurring Plant Coumarins* (Springer-Verlag, Ed.). https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9141-5_2
- Novais, T. ., Costa, J. F. O., David, J. P. L., David, J. M., Queiroz, L. P., França, F., ... Santos, R. R. (2003). Atividade antibacteriana em alguns extratos de vegetais do semi-árido brasileiro. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 13, 5–8. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2003000400003>
- Ochoa, T. J., Barletta, F., Contreras, C., & Mercado, E. (2008). New insights into the epidemiology of enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 102(9), 852–856. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.03.017>
- Oliveira, B. G., & Araújo, R. C. M. U. de. (2007). Relação entre transferência de carga e as interações intermoleculares em complexos de hidrogênio heterocíclicos. *Química Nova*, 30(4), 791–796. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000400007>
- Riley, L. W., Remis, R. S., Helgerson, S. D., McGee, H. B., Wells, J. G., Davis, B. R., ... Cohen, M. L. (1983). Hemorrhagic Colitis Associated with a Rare *Escherichia coli* Serotype. *New England Journal of Medicine*, 308(12), 681–685. <https://doi.org/10.1056/NEJM198303243081203>
- Sant'Anna, C. M. R. (2009). Molecular modeling methods in the study and design of bioactive compounds: An introduction. *Revista Virtual de Química*, 1(1), 307. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090007>
- Santos, W. H. dos, Siqueira, M. de S., & Silva-Filho, L. C. da. (2013). Síntese de derivados 4-aril-3,4-di-hidrocumarínicos catalisada por NbCl₅. *Química*

Nova, 36(9), 1303–1307. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000900005>

Singh, U. C., & Kollman, P. A. (1984). An approach to computing electrostatic charges for molecules. *Journal of Computational Chemistry*, 5(2), 129–145. <https://doi.org/10.1002/jcc.540050204>

Snader, K. M. N. D. J. C. G. M. (2007). Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. *Journal of Natural Products*, 70(3), 461–477. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/np068054v>

Song, X., Sun, Y., Zhang, Q., Yang, X., Zheng, F., He, S., & Wang, Y. (2019). Failure of *Staphylococcus aureus* to Acquire Direct and Cross Tolerance after Habituation to Cinnamon Essential Oil. *Microorganisms*, 7(18). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010018>

Souza, J., de Almeida Santos, R. H., Ferreira, M. M. C., Molfetta, F. A., Camargo, A. J., Maria Honório, K., & da Silva, A. B. F. (2003). A quantum chemical and statistical study of flavonoid compounds (flavones) with anti-HIV activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38(11–12), 929–938. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2003.06.001>

Streitwieser, A. (2013). Molecular orbital theory for organic chemists. *ACS Symposium Series*, 1122, 275–300. <https://doi.org/10.1021/bk-2013-1122.ch009>

Szabo, A.; Ostuland, N. S. (1996). *Modern quantum chemistry; introduction to advanced electronic structure theory* (Macmillan, Ed.). New York.

Tavares, L. C. (1993). *Relações quantitativas entre a estrutura química e a atividade antimicrobiana de análogos à nifuroxazida* (Universidade de São Paulo). <https://doi.org/10.11606/T.9.1993.tde-24032008-122347>

Tavares, L. C. (2005). QSAR: a abordagem de Hansch. *Química Nova*, 27(4),

631–639. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422004000400018>

Thomas, L. H. (1927). The calculation of atomic fields. *Proc. Cam. Phil. Soc.*, v.23, 542–548.

Trung, V. N., Phung, L. Van, Chinh, L. H., Khanh, N. G., & Weintraub, A. (2005). Detection and characterization of diarrheagenic *Escherichia coli* from young children in Hanoi, Vietnam. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(2), 755–760. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.2.755-760.2005>

Varmuza, K., & Filzmoser, P. (2016). *Introduction to Multivariate Statistical Analysis in Chemometrics* (Jonh Wiley, Ed.). <https://doi.org/10.1201/9781420059496>

Vasconcellos, M. L. A. A. (2014). A teoria de pearson para a disciplina de química orgânica: Um exercício prático e teórico aplicado em sala de aula. *Quimica Nova*, 37(1), 171–175. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422014000100029>

Weinhold, F., & Landis, C. R. (2012). Natural Bond Orbitals and Extensions of Localized Bonding Concepts. *Chem. Educ. Res. Pract.*, 2(2), 91–104. <https://doi.org/10.1039/b1rp90011k>

Zhang, Z., & Tang, W. (2018). Drug metabolism in drug discovery and development. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.04.003>

7 ANEXOS – DADOS CATALOGADOS

7.1 ANEXO 1 - RELAÇÃO DOS ÂNGULOS OBTIDOS

A Tabela 6A apresenta a relação dos ângulos de ligação encontrados referentes à geometria da molécula que apresenta a menor energia associada.

Tabela 6A - Todos os ângulos catalogados para os 12 compostos.

A1-A(3,2,7)	A2-A(3,2,30)	A3-A(7,2,30)	A4-A(2,3,4)	A5-A(2,3,31)	A6-A(4,3,31)
120,8041	120,1962	118,9639	120,5832	119,3324	120,0771
120,863	119,9637	119,1724	119,0946	121,3341	119,571
120,6683	120,0872	119,2445	120,5655	119,3057	120,1288
120,9447	119,7895	119,2296	119,1888	121,2693	119,5277
120,0015	119,6199	120,3672	121,1466	118,8897	119,9632
120,2691	119,2513	120,4675	119,5246	121,0304	119,4425
120,6315	120,1344	119,234	120,5711	119,3512	120,0777
120,9338	119,77	119,2644	119,1463	121,2927	119,5504
120,7146	120,1127	119,1727	120,5336	119,3136	120,1528
120,9761	119,7935	119,1969	119,2193	121,2622	119,5057
120,9431	120,0184	119,0097	120,6304	119,2277	120,1387
121,0232	119,7894	119,1546	119,2222	121,2634	119,5035
A7-A(3,4,5)	A8-A(3,4,32)	A9-A(5,4,32)	A10-A(4,5,6)	A11-A(4,5,33)	A12-A(6,5,33)
118,7855	120,4767	120,7361	121,1733	119,9386	118,8874
121,3558	119,25	119,3941	119,6325	119,4256	120,9412
118,8936	120,5175	120,5888	121,1215	120,0213	118,857
121,1881	119,3226	119,4709	119,6061	119,4868	120,9071
118,8336	120,6322	120,534	120,7497	120,0626	119,1876
121,4109	119,335	119,2519	119,1236	119,5252	121,351
118,9237	120,5084	120,5677	121,072	120,0116	118,9162
121,2565	119,2936	119,4284	119,5473	119,514	120,9387
118,8885	120,518	120,5934	121,1683	119,9609	118,8707
121,1359	119,3747	119,4731	119,663	119,4337	120,9032
118,7349	120,6165	120,6479	121,1692	120,2508	118,5696
121,1056	119,3895	119,487	119,7031	119,4109	120,8859
A13-A(5,6,7)	A14-A(5,6,34)	A15-A(7,6,34)	A16-A(2,7,6)	A17-A(2,7,14)	A18-A(6,7,14)
120,2424	119,0371	120,6653	118,3276	119,0643	122,6076
120,202	119,3659	120,4229	118,8507	119,199	121,9453
119,9966	119,3298	120,6712	118,7536	118,6585	122,5762
120,418	118,9934	120,5857	118,5678	119,329	122,1008
120,5379	120,2901	119,172	118,7296	121,9303	119,3301

120,7442	120,0572	119,1985	118,9252	121,961	119,1138
120,0176	119,252	120,7285	118,7829	118,7042	122,5002
120,4082	118,8936	120,6952	118,6321	119,1949	122,1721
119,9502	119,4605	120,5852	118,7436	118,6572	122,5879
120,4266	119,0041	120,5667	118,4863	119,3681	122,142
120,2787	118,4405	121,2522	118,2264	118,2085	123,4155
120,4342	119,0166	120,546	118,4226	119,2795	122,2944
A19-A(9,8,13)	A20-A(9,8,35)	A21-A(13,8,35)	A22-A(8,9,10)	A23-A(8,9,36)	A24-A(10,9,36)
120,5646	119,8678	119,5673	120,0613	119,8111	120,1273
120,1933	120,4836	119,323	120,0891	119,8255	120,0849
120,7441	119,0971	120,0227	118,8677	120,9276	120,1791
120,9148	119,4822	119,5996	118,9915	121,0009	120,0069
120,6969	119,3577	119,9167	119,8454	121,6296	118,5144
120,7397	119,1844	120,0433	119,9493	121,5884	118,452
119,962	119,8785	119,9866	119,1782	121,6309	119,1161
120,7009	119,7265	119,5694	118,2587	121,92	119,8206
120,9278	119,0757	119,8685	119,8757	121,2843	118,7689
120,9916	119,4754	119,5296	120,0238	121,5079	118,4676
121,9416	118,9926	119,0654	120,8108	118,6279	120,5603
121,6056	118,9382	119,4512	120,8401	118,6144	120,5447
A25-A(9,10,11)	A26-A(9,10,37)	A27-A(11,10,37)	A28-A(10,11,12)	A29-A(10,11,38)	A30-A(12,11,38)
119,7078	120,1805	120,1117	120,1351	120,066	119,7982
119,7607	120,1175	120,121	120,2314	120,0457	119,7218
121,2644	119,5503	119,1783	119,0428	119,7822	121,1655
121,1083	119,4053	119,4856	119,2593	119,865	120,8751
119,6249	120,3008	120,0733	120,3036	113,9784	125,7001
119,5302	120,323	120,1453	120,2067	114,286	125,4845
121,3794	115,5063	123,0539	118,8825	119,1513	121,9364
122,4533	118,7644	118,7815	118,5244	119,7115	121,7635
119,6665	116,027	124,3063	119,5567	120,9636	119,4666
119,6389	115,8176	124,5427	119,61	121,1898	119,1994
117,1952	121,3261	121,4782	121,0666	120,538	118,3938
117,2587	121,3004	121,4408	121,0594	120,4876	118,4523
A31-A(11,12,13)	A32-A(11,12,39)	A33-A(13,12,39)	A34-A(8,13,12)	A35-A(8,13,15)	A36-A(12,13,15)
120,4431	119,6003	119,9556	119,086	120,8609	120,0531
120,0963	120,3827	119,5164	119,6289	118,7255	121,626
120,6418	120,2365	119,1059	119,2613	120,2501	119,8731
120,6437	119,5497	119,7994	119,0782	118,2868	122,6284
119,8521	121,0608	119,0131	119,5363	119,3781	120,6501
120,1613	119,9664	119,784	119,2476	119,5268	120,8255
120,3017	120,9358	118,7213	119,9823	119,7713	119,5955
120,4424	119,7724	119,7776	119,6153	118,1042	122,2703
121,0308	119,8558	119,0871	118,7289	119,6775	120,7969
121,2019	119,1225	119,6685	118,5296	118,5372	122,9264

121,6194	117,9247	120,4503	117,3606	118,5357	124,0586
121,3863	118,9134	119,6881	117,8208	118,9726	123,1972
A37-A(1,14,7)	A38-A(1,14,15)	A39-A(7,14,15)	A40- A(13,15,14)	A41- A(13,15,18)	A42- A(13,15,40)
112,6044	112,2221	121,675	108,8303	108,7969	107,7448
116,4377	116,5911	123,1652	113,4072	109,0853	107,8613
112,5647	113,4867	120,6545	112,2066	109,0036	108,8612
114,194	114,5124	122,7437	113,9098	110,4822	107,1447
116,3483	117,1215	122,5423	113,2822	110,3738	108,0904
116,0327	117,2059	123,3619	114,3715	111,0518	108,5168
112,5809	113,5242	120,3797	112,2519	108,6084	108,836
113,7305	114,167	122,3983	113,893	110,0447	106,9512
112,4304	113,4573	120,6032	112,694	109,0524	108,6771
114,6543	114,8728	123,2794	113,8621	110,7276	107,3874
114,0238	113,0931	125,3861	108,6434	112,2123	106,7997
114,7416	114,8862	123,6717	113,7666	110,6077	107,7329
A43- A(14,15,18)	A44- A(14,15,40)	A45- A(18,15,40)	A46- A(15,18,19)	A47- A(15,18,41)	A48- A(15,18,42)
115,5173	107,8501	107,8435	114,5543	107,1092	109,1565
108,3794	109,6916	108,3026	110,0994	108,479	108,5892
107,1557	111,179	108,3321	113,0358	107,8004	109,3575
109,926	107,6063	107,4972	110,9988	109,1598	110,3056
108,3193	110,0575	106,505	111,3924	109,5063	108,3092
108,1588	108,4602	105,9183	111,7462	109,623	108,0993
107,4865	111,3318	108,2061	112,9641	107,8508	109,0372
110,2462	107,8156	107,6269	110,7027	109,2311	110,3068
107,217	111,0731	108,0005	112,3553	107,461	109,6413
109,686	107,4657	107,4366	111,2796	109,0659	110,2686
112,3654	108,5626	108,047	114,4781	109,5296	108,666
109,6013	107,445	107,4291	111,3941	108,8891	110,1735
A49- A(19,18,41)	A50- A(19,18,42)	A51- A(41,18,42)	A52- A(17,19,18)	A53- A(17,19,22)	A54- A(18,19,22)
106,1114	110,3008	109,4363	120,2504	118,4868	121,2627
112,0965	107,434	110,0882	119,8989	118,8598	121,2113
111,5115	106,0006	109,0692	120,2678	120,563	119,1623
110,3775	106,9518	109,0114	120,7444	119,6183	119,1923
107,2233	111,179	109,202	120,9074	121,2073	117,7986
107,2342	110,6145	109,509	121,2495	120,6097	118,0154
111,751	106,0523	109,1079	120,0919	120,8763	119,0164
110,531	106,876	109,1617	120,5382	119,7197	119,3088
111,709	106,5055	109,1378	120,3056	120,9151	118,7682
110,3522	106,9417	108,8916	120,8752	119,5459	119,1246
105,1522	110,5032	108,3201	120,4612	121,3234	118,1903
110,453	106,9763	108,9169	120,9471	119,4457	119,1558
A55- A(21,20,26)	A56- A(16,21,20)	A57- A(16,21,22)	A58- A(20,21,22)	A59- A(19,22,21)	A60- A(19,22,23)
123,57	116,4156	127,1278	116,4565	122,843	117,3771

123,8388	117,0073	126,7538	116,2373	122,5789	117,6282
123,2798	117,834	125,9526	116,1725	116,5024	123,3995
123,3397	117,6292	125,9072	116,4635	121,7871	117,8207
123,3741	117,5187	126,1747	116,2395	116,5656	122,908
123,0826	117,9379	125,4651	116,516	115,7565	123,5262
123,4426	117,7753	126,0413	116,137	116,6137	123,2407
123,3635	117,574	125,9644	116,4615	121,8111	117,7788
123,68	117,549	126,409	116,0092	117,2777	122,6774
123,3357	117,6807	125,8805	116,4384	121,7182	117,8538
123,2122	117,4806	126,5693	115,9258	117,5791	121,9271
123,3345	117,6408	125,9312	116,4269	121,7179	117,8685
A61- A(21,22,23)	A62- A(22,23,25)	A63- A(22,23,43)	A64- A(25,23,43)	A65- A(25,24,29)	A66- A(25,24,44)
119,6425	121,8549	118,1806	119,948	120,2973	118,7252
119,7923	121,8909	118,294	119,8144	120,1792	118,8573
120,0535	121,3187	120,7697	117,9115	120,4089	118,9038
120,1162	121,3992	118,7738	119,6959	120,296	118,8892
120,35	121,3191	120,6424	118,019	120,4	118,8393
120,5476	120,9318	120,7251	118,3295	120,395	118,8734
120,0792	121,4835	120,7207	117,7887	120,3534	118,9577
120,117	121,42	118,7306	119,7183	120,2701	118,9214
120,0301	121,6484	120,7222	117,6292	120,4045	118,8504
120,1506	121,3954	118,7714	119,7024	120,3206	118,8615
120,301	121,3983	120,4906	118,013	120,3892	118,8421
120,1543	121,3992	118,7623	119,7049	120,3259	118,8594
A67- A(29,24,44)	A68- A(23,25,24)	A69- A(23,25,26)	A70- A(24,25,26)	A71- A(20,26,25)	A72- A(20,26,27)
120,976	123,8446	117,2775	118,8474	120,9722	117,566
120,9634	123,7241	117,267	119,0088	120,9343	117,7557
120,6873	123,7698	117,4733	118,7514	121,2292	117,4037
120,7965	123,6483	117,2268	118,8737	121,0768	117,5418
120,7552	123,7503	117,4102	118,7519	121,2091	117,3685
120,7283	123,5251	117,6172	118,7978	121,1318	117,4704
120,6867	123,671	117,4218	118,8278	121,153	117,5251
120,7898	123,6658	117,2011	118,8667	121,0782	117,509
120,7447	123,7011	117,3674	118,9313	121,2371	117,601
120,8011	123,6444	117,224	118,8788	121,0911	117,5516
120,7622	123,5547	117,3374	118,9967	121,3192	117,5997
120,7959	123,6594	117,2261	118,867	121,0937	117,5424
A73- A(25,26,27)	A74- A(26,27,28)	A75- A(26,27,45)	A76- A(28,27,45)	A77- A(27,28,29)	A78- A(27,28,46)
121,4617	118,663	119,16	122,1757	120,9501	119,337
121,3099	118,5956	119,2413	122,1628	121,174	119,2322
121,3665	118,8365	118,9323	122,2262	120,8613	119,345
121,3715	118,6515	119,2282	122,1103	121,1118	119,3051
121,4211	118,7772	118,9524	122,2698	120,8566	119,4258

121,393	118,7519	119,0674	122,18	120,8876	119,382
121,3166	118,8287	119,0062	122,1534	120,9039	119,3422
121,4019	118,6189	119,2442	122,1256	121,134	119,3414
121,159	118,9338	118,8489	122,2169	120,8955	119,3403
121,3463	118,6752	119,2095	122,1036	121,0991	119,2919
121,081	118,9029	118,9572	122,1302	120,9989	119,3081
121,3534	118,677	119,2015	122,1096	121,0924	119,3288
	A79- A(29,28,46)	A80- A(24,29,28)	A81- A(24,29,47)	A82- A(28,29,47)	
	119,7129	119,7799	120,2565	119,9635	
	119,5938	119,7321	120,2544	120,0135	
	119,7912	119,7588	120,2143	120,0268	
	119,5749	119,6906	120,3115	119,9688	
	119,7162	119,793	120,2359	119,9682	
	119,7293	119,7739	120,1903	120,034	
	119,7449	119,7625	120,1927	120,0401	
	119,5159	119,704	120,2744	119,9919	
	119,7642	119,6718	120,2544	120,0738	
	119,6011	119,6755	120,3314	119,9664	
	119,693	119,6257	120,316	120,0582	
	119,5709	119,68	120,3035	119,9887	

7.2 ANEXO 2 - RELAÇÃO DAS DISTÂNCIAS DE LIGAÇÃO

A Tabela 7A apresenta a relação das distâncias de ligação entre os átomos, característica que também é associada à geometria da molécula, referentes à conformação de menor energia associada.

Tabela 7A - Todas as distâncias catalogados para os 12 compostos.

D1-R(1,14)	D2-R(2,3)	D3-R(2,7)	D4-R(2,30)	D5-R(3,4)	D6-R(3,31)	D7-R(4,5)
1,0121	1,3857	1,4065	1,0859	1,3941	1,0847	1,3909
1,0107	1,3778	1,4102	1,0843	1,3924	1,0817	1,3872
1,0102	1,3849	1,4022	1,0855	1,3939	1,0839	1,3878
1,0119	1,3796	1,4096	1,0849	1,3915	1,0822	1,3882
1,01	1,3923	1,4008	1,0829	1,3882	1,0841	1,3945
1,0123	1,3841	1,4062	1,0818	1,3872	1,0818	1,392
1,0103	1,385	1,4017	1,0854	1,3939	1,0838	1,3874
1,0123	1,38	1,4086	1,0848	1,391	1,0822	1,3877
1,0104	1,3849	1,4023	1,0855	1,3937	1,0839	1,3881
1,0116	1,3791	1,4108	1,0849	1,3918	1,0821	1,3885
1,01	1,3846	1,4057	1,0858	1,3944	1,0843	1,3883
1,0115	1,3787	1,4115	1,0848	1,3921	1,0821	1,3886
D8-R(4,32)	D9-R(5,6)	D10-R(5,33)	D11-R(6,7)	D12-R(6,34)	D13-R(7,14)	D14-R(8,9)
1,083	1,3896	1,0842	1,4008	1,0819	1,391	1,3922
1,4617	1,3845	1,0818	1,4071	1,0819	1,3713	1,39
1,0825	1,3927	1,084	1,3979	1,0818	1,4012	1,3928
1,4603	1,3847	1,0823	1,4071	1,0823	1,3783	1,3871
1,0826	1,3844	1,084	1,404	1,0851	1,387	1,3945
1,4628	1,3784	1,0818	1,4096	1,0844	1,373	1,3944
1,0826	1,3928	1,0838	1,3977	1,0818	1,4024	1,3925
1,4616	1,3854	1,0823	1,4062	1,0823	1,3818	1,3855
1,0826	1,3926	1,0839	1,3983	1,082	1,4002	1,3859
1,4591	1,3843	1,0823	1,4081	1,0821	1,3747	1,3807
1,0827	1,3935	1,0841	1,3996	1,0832	1,3923	1,3836
1,4583	1,3842	1,0823	1,4086	1,082	1,3729	1,3848
D15-R(8,13)	D16-R(8,35)	D17-R(9,10)	D18-R(9,36)	D19-R(10,11)	D20-R(10,37)	D21-R(11,12)
1,3916	1,0849	1,3896	1,0837	1,3923	1,0836	1,3893
1,3954	1,0865	1,3925	1,0838	1,3903	1,0836	1,3921
1,3911	1,0865	1,3872	1,0832	1,3907	1,7438	1,3885
1,3967	1,0864	1,3901	1,0825	1,3863	1,7433	1,3923
1,3887	1,0863	1,3836	1,0835	1,4052	1,3548	1,3879
1,3892	1,0861	1,3844	1,0834	1,4042	1,3531	1,3875
1,3908	1,086	1,3881	1,0849	1,3965	1,4467	1,3825
1,3981	1,086	1,3881	1,0815	1,3843	1,4779	1,3902

1,3946	1,0867	1,3959	1,0836	1,3973	1,3568	1,3925
1,401	1,0866	1,3995	1,0831	1,3915	1,3572	1,397
1,3966	1,0865	1,4103	1,081	1,4057	1,3846	1,3903
1,3952	1,087	1,4097	1,0811	1,4061	1,3856	1,3898
D22-R(11,38)	D23-R(12,13)	D24-R(12,39)	D25-R(13,15)	D26-R(14,15)	D27-R(15,18)	D28-R(15,40)
1,0836	1,3965	1,0871	1,5162	1,4586	1,5581	1,0913
1,0837	1,3914	1,0843	1,5207	1,451	1,5432	1,0979
1,083	1,3932	1,0849	1,518	1,4526	1,5473	1,1003
1,0826	1,3902	1,0833	1,517	1,4606	1,5452	1,0881
1,3613	1,3962	1,0839	1,5253	1,4435	1,5507	1,1002
1,3601	1,3962	1,0824	1,5271	1,4479	1,5509	1,0965
1,0837	1,4005	1,0848	1,5183	1,4513	1,5489	1,1
1,0817	1,392	1,0827	1,5164	1,4595	1,5461	1,0879
1,0821	1,3894	1,0854	1,5166	1,4533	1,5468	1,1002
1,0816	1,3854	1,0838	1,5163	1,4609	1,5452	1,0884
1,0808	1,3909	1,0843	1,5199	1,4643	1,5475	1,0935
1,081	1,3891	1,0841	1,5155	1,4613	1,5463	1,0884
D29-R(16,21)	D30-R(17,19)	D31-R(18,19)	D32-R(18,41)	D33-R(18,42)	D34-R(19,22)	D35-R(20,21)
1,2031	1,2107	1,5133	1,0919	1,0876	1,5127	1,3737
1,1991	1,2131	1,5096	1,0873	1,0926	1,5043	1,3757
1,1929	1,2033	1,5232	1,0942	1,0922	1,504	1,3775
1,2018	1,2094	1,5178	1,0912	1,0928	1,5003	1,3715
1,1952	1,2052	1,5202	1,0915	1,0914	1,5029	1,3773
1,1986	1,2045	1,5193	1,0907	1,0922	1,5039	1,3717
1,1926	1,203	1,5254	1,094	1,0921	1,5039	1,3782
1,2023	1,2093	1,5185	1,091	1,0928	1,4994	1,3706
1,1906	1,2031	1,5251	1,0935	1,0924	1,506	1,3832
1,2013	1,2094	1,5175	1,0914	1,0928	1,5009	1,3724
1,1923	1,2045	1,523	1,0908	1,0945	1,4991	1,3826
1,2011	1,2097	1,5168	1,0914	1,0927	1,5013	1,3729
D36-R(20,26)	D37-R(21,22)	D38-R(22,23)	D39-R(23,25)	D40-R(23,43)	D41-R(24,25)	D42-R(24,29)
1,3574	1,4712	1,3523	1,4339	1,0859	1,4026	1,381
1,3565	1,4712	1,3543	1,4308	1,0863	1,4041	1,3798
1,3583	1,4795	1,3481	1,4407	1,0858	1,402	1,3818
1,3595	1,4662	1,3538	1,4313	1,0864	1,4046	1,3802
1,3596	1,4753	1,3476	1,4398	1,086	1,402	1,381
1,363	1,4722	1,3459	1,4399	1,0863	1,4014	1,3811
1,3586	1,4795	1,3483	1,4401	1,0859	1,4023	1,3821
1,3595	1,4658	1,3545	1,4305	1,0865	1,405	1,3799
1,3545	1,482	1,3475	1,4408	1,0851	1,4022	1,3826
1,3595	1,4662	1,3531	1,432	1,0865	1,4042	1,3805
1,3542	1,4775	1,3487	1,4367	1,0844	1,4023	1,3808
1,3592	1,4662	1,3529	1,4322	1,0865	1,4042	1,3804
D43-R(24,44)	D44-R(25,26)	D45-R(26,27)	D46-R(27,28)	D47-R(27,45)	D48-R(28,29)	D49-R(28,46)
1,0843	1,3956	1,3914	1,385	1,0825	1,4007	1,0835

1,0843	1,3983	1,3913	1,3846	1,0824	1,4014	1,0833
1,0848	1,3963	1,3914	1,3843	1,0826	1,3995	1,0833
1,0846	1,3983	1,391	1,385	1,0825	1,4016	1,0831
1,0847	1,396	1,3913	1,385	1,0828	1,3995	1,0834
1,0845	1,3964	1,3909	1,3856	1,0826	1,3991	1,0835
1,0848	1,3966	1,3915	1,3847	1,0825	1,3991	1,0831
1,0846	1,3984	1,3906	1,385	1,0825	1,4017	1,0831
1,0847	1,3966	1,3928	1,3849	1,0825	1,4002	1,0835
1,0846	1,3982	1,3912	1,385	1,0825	1,4015	1,0831
1,0848	1,3972	1,3921	1,3841	1,0824	1,4005	1,0836
1,0846	1,3981	1,3912	1,385	1,0825	1,4014	1,0832

D50-R(29,47)

1,0827
1,0823
1,0825
1,0824
1,0823
1,0823
1,0824
1,0824
1,0827
1,0823
1,0827
1,0824

7.3 ANEXO 3 - RELAÇÃO DAS ORDENS DE LIGAÇÃO

A Tabela 8A apresenta a relação das ordens de ligação entre os átomos.

Tabela 8A - Todas ordens de ligação catalogados para os 12 compostos

O.L.1	O.L.2	O.L.3	O.L.4	O.L.5	O.L.6	O.L.7	O.L.8	O.L.9	O.L.10
1,3283	1,4667	0,919	1,4052	0,9226	0,9234	1,4284	0,9239	1,4407	0,9184
1,3069	1,4998	0,9209	1,3371	0,9055	0,9324	1,3684	0,9052	1,4636	0,9136
1,3463	1,4691	0,9247	1,4076	0,9252	0,9242	1,4458	0,925	1,4258	0,9177
1,3105	1,4917	0,9186	1,3431	0,9035	0,9344	1,3606	0,9037	1,4619	0,9148
1,3549	1,4298	0,9184	1,4433	0,9257	0,9249	1,4046	0,9254	1,4733	0,9226
1,3225	1,4629	0,9166	1,3694	0,9047	0,9302	1,3428	0,9044	1,4964	0,9176
1,3472	1,4688	0,9244	1,4076	0,925	0,9239	1,4466	0,9247	1,4246	0,918
1,3154	1,488	0,9181	1,3462	0,9031	0,9318	1,3632	0,9032	1,459	0,9151
1,3459	1,4688	0,9251	1,4079	0,9256	0,9246	1,4444	0,9252	1,4276	0,9168
1,3055	1,4954	0,9191	1,3396	0,9039	0,9366	1,3607	0,9023	1,4671	0,914
1,3314	1,4718	0,925	1,4028	0,9245	0,9234	1,4413	0,9197	1,4255	0,9149
1,3037	1,4953	0,9192	1,3357	0,906	0,9382	1,3587	0,9025	1,4691	0,9141
O.L.11	O.L.12	O.L.13	O.L.14	O.L.15	O.L.16	O.L.17	O.L.18	O.L.19	O.L.20
1,3488	0,0008	1,4158	0,9223	1,4262	0,9248	1,4438	1,4259	0,9245	0,9246
1,3215	0,0009	1,397	0,9135	1,4424	0,9244	1,428	1,4419	0,9243	0,9243
1,3681	0,0005	1,4102	0,9096	1,4124	0,91	1,4083	1,3841	1,0575	0,9146
1,3228	0,0008	1,3878	0,9162	1,446	0,9136	1,3865	1,4107	1,056	0,9158
1,335	0,001	1,4219	0,9209	1,4039	0,9179	1,4022	1,2821	1,0301	0,9891
1,3104	0,0017	1,4186	0,921	1,4077	0,9172	1,3987	1,2821	1,0339	0,9919
1,3693	0,0005	1,4227	0,9092	1,411	0,908	1,392	1,3325	1,0648	0,9063
1,3274	0,0008	1,386	0,9137	1,4534	0,9002	1,377	1,399	0,9048	0,9032
1,3661	0,0005	1,3824	0,9129	1,4503	0,9114	1,3591	1,3712	1,0037	0,9167
1,316	0,0008	1,3568	0,9186	1,4906	0,9164	1,3344	1,4	0,9984	0,9169
1,354	0,0009	1,3708	0,9202	1,4759	0,9184	1,3169	1,3425	1,106	0,9191
1,3143	0,0008	1,3756	0,9197	1,4718	0,9193	1,3232	1,3422	1,1024	0,9192
O.L.21	O.L.22	O.L.23	O.L.24	O.L.25	O.L.26	O.L.27	O.L.28	O.L.29	O.L.30
1,4446	0,917	1,392	0,9915	0,8104	1,1044	0,9668	0,9095	1,706	0,9095
1,4265	0,9147	1,4077	0,9824	0,7957	1,1485	0,9652	0,8892	1,7294	0,8992
1,4375	0,91	1,3867	0,9854	0,8251	1,073	0,9742	0,8953	1,7758	0,9141
1,4163	0,9147	1,4135	0,9887	0,8147	1,1463	0,9574	0,8888	1,717	0,8912
1,4038	0,8932	1,3635	0,982	0,8032	1,0957	0,9791	0,8908	1,7591	0,9146
1,4006	0,8976	1,3645	0,9816	0,7936	1,1418	0,9737	0,8916	1,7375	0,9125
1,4789	0,9097	1,3573	0,987	0,8242	1,0702	0,9754	0,8941	1,7759	0,9146
1,4259	0,9126	1,4092	0,9905	0,815	1,1368	0,9601	0,8867	1,7133	0,8914
1,4237	0,9135	1,4031	0,9855	0,8268	1,0761	0,9722	0,896	1,7872	0,9161
1,3988	0,9174	1,435	0,9954	0,8143	1,1581	0,9366	0,8833	1,7205	0,8916
1,4376	0,9215	1,4025	0,9924	0,8158	1,0994	0,9559	0,9004	1,7789	0,9137

1,4405	0,9186	1,4001	0,9963	0,8141	1,1632	0,9351	0,8846	1,7215	0,8918
O.L.31	O.L.32	O.L.33	O.L.34	O.L.35	O.L.36	O.L.37	O.L.38	O.L.39	O.L.40
0,0023	1,0008	1,0031	0,9906	1,0637	1,6366	0,9015	1,1492	0,9216	1,4906
0,0019	0,9983	1,0116	0,9972	1,0607	1,6297	0,9009	1,1602	0,919	1,4976
0,0008	0,9833	0,9948	0,9952	1,0317	1,6827	0,9154	1,132	0,923	1,4857
0,0018	0,9898	1,0033	0,9906	1,0645	1,6293	0,9058	1,1634	0,9199	1,4952
0,0008	0,986	0,9899	0,9871	1,0376	1,6819	0,9156	1,1351	0,9227	1,4871
0,0008	0,987	0,9807	0,9802	1,0428	1,6866	0,9154	1,134	0,9224	1,4853
0,0008	0,9815	0,9956	0,9941	1,0314	1,6826	0,9156	1,1326	0,9226	1,4829
0,0018	0,9884	1,0061	0,9903	1,0658	1,6236	0,9053	1,1664	0,9195	1,4969
0,0009	0,9816	0,9947	1,0041	1,0298	1,687	0,9158	1,1272	0,9223	1,4831
0,0018	0,9914	1,0012	0,9911	1,0633	1,634	0,9062	1,1608	0,9202	1,4937
0,0009	0,9868	1,0013	1,0033	1,0371	1,6661	0,9146	1,1371	0,9236	1,4886
0,0018	0,9923	1,0005	0,9914	1,0634	1,635	0,9061	1,1604	0,9201	1,4936
O.L.41	O.L.42	O.L.43	O.L.44	O.L.45	O.L.46	O.L.47	O.L.48	O.L.49	O.L.50
1,2993	1,3619	0,9136	1,3619	0,923	1,3807	0,9213			
1,2947	1,362	0,9119	1,362	0,9218	1,3767	0,9201			
1,3048	1,363	0,9128	1,363	0,9226	1,3832	0,9215			
1,293	1,3632	0,9116	1,3632	0,9185	1,375	0,9152			
1,3037	1,3623	0,913	1,3623	0,9227	1,3826	0,9212			
1,3047	1,3659	0,9126	1,3659	0,922	1,385	0,9205			
1,3025	1,3638	0,9118	1,3638	0,9213	1,384	0,9203			
1,292	1,3635	0,9113	1,3635	0,9185	1,3741	0,9148			
1,3048	1,359	0,9117	1,359	0,9221	1,3829	0,921			
1,2937	1,3625	0,9118	1,3625	0,9185	1,3759	0,9155			
1,3016	1,3581	0,9135	1,3581	0,9236	1,3789	0,9224			
1,2939	1,3623	0,9121	1,3623	0,9188	1,376	0,9155			

7.4 ANEXO 4 - RELAÇÃO DA CARGAS ATÔMICAS

A Tabela 9A apresenta a relação das cargas atômicas, característica que indica a estabilidade da ligação na molécula.

Tabela 9A - Todas as cargas atômicas catalogados para os 12 compostos.

Charge-1	Charge-2	Charge-3	Charge-4	Charge-5	Charge-6	Charge-7	Charge-8	Charge-9
0,392688	0,392688	0,392688	-0,344227	-0,205177	0,392688	-0,344227	0,392688	0,392688
0,367226	0,367226	0,367226	-0,045294	-0,079735	0,367226	0,367226	-0,287637	-0,079735
0,344954	-0,30328	0,344954	0,344954	0,344954	-0,030061	-0,193276	-0,30328	0,344954
0,370336	-0,254595	0,370336	-0,254595	-0,254595	0,370336	0,370336	-0,028467	-0,254595
0,399298	0,399298	0,399298	-0,200527	-0,200527	-0,066216	-0,200527	0,399298	0,399298
0,428578	0,428578	-0,085499	0,428578	0,428578	-0,045613	0,428578	0,428578	-0,284709
0,341485	-0,333859	0,341485	0,341485	0,341485	-0,185645	-0,057051	0,341485	-0,333859
0,369201	0,369201	0,369201	-0,046635	-0,046635	0,369201	-0,27066	-0,083979	0,369201
0,337669	-0,304427	0,337669	-0,304427	-0,020645	0,337669	0,337669	-0,208939	0,337669
0,361747	-0,274164	0,361747	0,361747	-0,050688	0,361747	0,361747	-0,050688	-0,230294
0,187815	-0,335435	-0,335435	-0,335435	0,187815	-0,004556	0,187815	0,187815	-0,207988
0,374189	-0,280118	0,374189	0,374189	-0,083699	-0,069101	0,374189	0,374189	0,374189
Charge-10	Charge-11	Charge-12	Charge-13	Charge-14	Charge-15	Charge-16	Charge-17	Charge-18
-0,126088	-0,070296	-0,126088	-0,361392	-1,016299	0,472523	-0,216689	-0,205177	-0,186368
-0,110668	-0,116064	-0,208522	-0,195138	-0,727599	0,332783	-0,116064	-0,548794	-0,237618
0,06929	-0,06438	-0,199781	0,171254	-0,784025	0,374969	-0,069162	-0,172918	-0,172918
-0,010173	-0,060098	0,419125	0,075284	-0,744019	-0,159702	-0,091629	-0,010173	-0,196735
0,27345	0,506711	-0,248573	-0,020313	-0,171495	0,556123	-0,066216	-0,171495	0,18204
0,264314	0,204963	-0,196708	-0,045613	0,264314	0,724149	-0,316085	-0,526993	-0,326965
0,467516	-0,178336	-0,160679	0,051781	0,341485	0,430718	0,467516	-0,178336	-0,185645
0,008607	-0,061175	-0,112023	-0,213939	-0,114459	0,439098	-0,571504	-0,061175	-0,221915
0,396804	-0,214115	-0,144115	0,080402	-0,214115	-0,214115	-0,115416	-0,491406	-0,226538
0,436454	-0,275926	-0,110593	-0,051011	-0,071404	0,524516	-0,274164	0,361747	-0,22015
0,414634	0,020115	-0,34128	-0,330113	0,414634	0,187815	0,220116	-0,492771	0,187815
-0,069101	-0,280118	-0,088151	-0,019882	-0,756596	-0,088151	-0,570457	-0,539016	0,374189
Charge-19	Charge-20	Charge-21	Charge-22	Charge-23	Charge-24	Charge-25	Charge-26	Charge-27
0,658519	-0,205177	-0,216689	-0,344227	0,472523	-0,138367	0,472523	0,392688	-0,344227
-0,195138	-0,208522	0,87881	0,367226	-0,237618	-0,128445	0,251899	0,367226	-0,078279
-0,193276	-0,202247	-0,219732	-0,202247	-0,049498	-0,202247	0,171254	0,399992	-0,193276
-0,219764	-0,272064	-0,219764	-0,414175	0,823587	-0,117409	-0,254595	-0,573266	-0,272064
0,617878	-0,200527	-0,066216	-0,330422	-0,232333	-0,248573	-0,06115	-0,262944	-0,200527
-0,196708	0,204963	0,845555	-0,072252	-0,235133	0,724149	-0,072252	0,264314	-0,273007
0,536692	-0,020304	0,84854	-0,222495	-0,482395	-0,222495	-0,040351	0,415963	-0,292766
-0,221915	0,369201	-0,213939	-0,763322	-0,112023	-0,248781	-0,069898	0,392122	-0,27066
0,432219	-0,020645	-0,214115	0,432219	-0,066789	-0,250241	-0,250241	-0,226538	-0,304427

0,655543	-0,22015	0,843833	-0,22015	-0,230294	0,524516	-0,087733	-0,275926	-0,274164
-0,28519	0,020115	0,860523	0,220116	0,860523	-0,072431	-0,008039	-0,532266	-0,492771
-0,019882	-0,445598	0,818516	-0,227795	-0,236975	-0,186924	-0,08482	0,405236	-0,227795
Charge-28	Charge-29	Charge-30	Charge-31	Charge-32	Charge-33	Charge-34	Charge-35	Charge-36
-0,028095	-0,070296	0,030677	0,059374	0,792329	-0,050833	-0,344227	0,102562	-0,361392
-0,287637	-0,045294	0,147069	-0,473182	-0,09327	0,332783	0,077293	-0,079735	0,367226
-0,30328	-0,172918	-0,30328	-0,485314	-0,30328	0,103327	0,344954	0,135579	0,43649
-0,028467	-0,091629	0,132422	0,140347	-0,573266	0,370336	-0,534176	-0,196735	0,370336
-0,532817	0,399298	-0,330422	-0,020313	-0,232333	-0,232333	0,27345	-0,279357	-0,036298
0,428578	-0,148029	-0,273007	-0,316085	-0,326965	-0,235133	-0,977349	0,594358	0,149707
0,025945	-0,292766	-0,020304	0,470731	0,106079	-0,333859	0,341485	-0,040351	-0,178336
0,060328	-0,113154	0,138855	-0,113154	0,060328	-0,763322	-0,534873	-0,046635	0,369201
-0,240282	-0,295687	-0,304427	0,092004	-0,043632	0,337669	0,134276	-0,135184	-0,043632
0,428701	-0,230294	-0,230294	0,134223	-0,233032	-0,233032	-0,073462	-0,535439	0,361747
-0,28519	-0,15946	-0,330113	-0,043315	-0,532266	-0,335435	0,414634	-0,335435	0,175217
-0,280118	-0,134887	0,445305	0,131749	-0,268321	0,144978	-0,134887	0,356842	-0,083699
Charge-37	Charge-38	Charge-39	Charge-40	Charge-41	Charge-42	Charge-43	Charge-44	Charge-45
-0,370971	-0,138367	0,392688	0,019537	0,034123	-0,344227	0,439105	-0,344227	0,165628
-0,287637	-0,195138	-0,390806	-0,019879	0,080415	-0,455542	0,435997	-0,128445	-0,045294
0,374969	-0,06438	0,843993	-0,784025	0,060073	0,107428	0,43649	0,344954	-0,31451
0,370336	-0,138219	0,400839	-0,744019	0,419125	0,132422	0,144327	-0,744019	-0,254595
-0,513726	-0,343979	0,399298	0,18204	-0,245417	-0,330422	-0,104363	-0,262944	0,27345
-0,37324	-0,36016	0,151539	-0,37324	0,724149	0,428578	0,594358	-0,010444	-0,045613
-0,537812	-0,333859	-0,482395	0,84854	0,341485	0,068163	0,430718	0,145445	-0,185645
0,743758	-0,121389	-0,083979	0,002347	0,824108	0,664205	0,439098	0,445975	0,445975
0,337669	-0,226538	-0,208939	-0,240282	-0,214115	-0,304427	-0,043632	-0,304427	-0,020645
-0,437273	0,843833	-0,535439	-0,071404	-0,274164	0,428701	0,436454	-0,451443	0,436454
-0,418011	0,386593	-0,439783	-0,142406	0,414634	-0,142406	-0,335435	0,125185	-0,004556
0,374189	-0,038872	-0,539016	0,6394	0,374189	0,356842	0,436053	0,445305	0,445305
Charge-46	Charge-47							
0,106089	0,472523							
0,046963	-0,473182							
-0,14612	-0,047074							
-0,028467	0,140347							
0,829446	-0,474577							
0,107034	-0,284709							
0,467516	0,470731							
-0,046635	0,002347							
0,554665	0,847474							
-0,073462	0,361747							
0,414634	-0,320473							
0,113896	0,125563							

7.5 ANEXO 5 - RELAÇÃO DAS TORÇÕES ENTRE AS LIGAÇÕES ATÔMICAS

A Tabela 10A apresenta a relação das torções entre as ligações atômicas, característica relacionada à geometria da molécula.

Tabela 10A - Todos as torções catalogados para os 12 compostos.

T1-D(7,2,3,4)	T2-D(7,2,3,31)	T3-D(30,2,3,4)	T4-D(30,2,3,31)	T5-D(3,2,7,6)
-0,5658	178,4509	-178,3641	0,6525	2,8601
-0,131	179,6705	-179,796	0,0056	0,3934
-0,3399	179,6118	179,5905	-0,4579	0,3128
-0,525	178,0957	-178,3206	0,3001	2,8705
0,153	179,9096	-178,6242	1,1323	-0,359
0,3992	179,8269	-178,3408	1,087	-0,5989
-0,3667	179,6257	179,552	-0,4556	0,251
-0,453	178,3517	-178,3886	0,4161	2,6626
-0,3398	179,6031	179,5647	-0,4924	0,402
-0,4705	178,2209	-178,3481	0,3433	2,9226
-0,3687	178,9731	-178,398	0,9438	1,3662
-0,5651	178,2292	-178,4622	0,3321	2,928
T6-D(3,2,7,14)	T7-D(30,2,7,6)	T8-D(30,2,7,14)	T9-D(2,3,4,5)	T10-D(2,3,4,32)
-176,9173	-179,3148	0,9078	-1,5006	178,9759
179,5916	-179,9391	-0,7409	-0,0725	179,8295
179,0945	-179,6182	-0,8364	0,1175	179,9933
-176,5859	-179,3217	1,2219	-1,56	176,8663
-179,2028	178,409	-0,4347	0,0976	179,9292
179,3217	178,1256	-1,9538	-0,0163	179,4424
178,9933	-179,6685	-0,9262	0,1951	-179,9258
-176,9947	-179,3915	0,9511	-1,4981	176,8033
179,2141	-179,5034	-0,6913	0,0665	179,9796
-176,4067	-179,1873	1,4834	-1,6756	176,8492
-174,3417	179,4151	3,7072	-0,5501	179,1399
-176,4089	-179,1618	1,5012	-1,6229	176,8308
T11-D(31,3,4,5)	T12-D(31,3,4,32)	T13-D(3,4,5,6)	T14-D(3,4,5,33)	T15-D(32,4,5,6)
179,4901	-0,0335	1,2386	-179,0648	-179,2392
-179,8776	0,0244	0,0056	-179,692	-179,8962
-179,8337	0,0421	0,1267	179,9699	-179,749
179,7949	-1,7788	1,2153	-178,727	-177,2087
-179,6564	0,1752	-0,137	179,9989	-179,9688
-179,4532	0,0055	-0,158	179,7366	-179,6172
-179,7973	0,0819	0,0872	179,9474	-179,7919
179,6761	-2,0225	1,1616	-178,7919	-177,1375

-179,8758	0,0372	0,1383	179,9959	-179,7747
179,6097	-1,8655	1,2803	-178,7082	-177,243
-179,886	-0,196	0,4495	179,2589	-179,2404
179,5612	-1,985	1,3588	-178,7209	-177,0935
T16-D(32,4,5,33)	T17-D(4,5,6,7)	T18-D(4,5,6,34)	T19-D(33,5,6,7)	T20-D(33,5,6,34)
0,4575	1,0992	178,4164	-178,6005	-1,2834
0,4061	0,2638	-178,6368	179,9568	1,0562
0,0943	-0,1494	-179,5874	-179,9944	0,5676
2,849	1,2164	-178,1621	-178,8421	1,7794
0,1672	-0,0744	179,9528	179,7909	-0,182
0,2775	-0,0515	179,8209	-179,9441	-0,0718
0,0683	-0,1988	-179,7028	179,9395	0,4355
2,909	1,1278	-178,2447	-178,9193	1,7081
0,0829	-0,0707	-179,3314	-179,9298	0,8095
2,7685	1,2639	-178,1468	-178,7478	1,8416
-0,431	0,572	178,652	-178,2569	-0,177
2,8268	1,0963	-178,2559	-178,8228	1,8251
T21-D(5,6,7,2)	T22-D(5,6,7,14)	T23-D(34,6,7,2)	T24-D(34,6,7,14)	T25-D(2,7,14,1)
-3,1106	176,6584	179,6164	-0,6146	12,0351
-0,4583	-179,6335	178,4306	-0,7446	11,191
-0,0699	-178,8014	179,3604	0,629	26,4574
-3,2089	176,2317	176,1596	-4,3998	4,3256
0,3216	179,196	-179,7053	-0,8309	-170,6159
0,4247	-179,4981	-179,4487	0,6285	169,497
0,0292	-178,6628	179,5258	0,8338	26,9527
-2,9937	176,6529	176,3675	-3,9859	5,0499
-0,1974	-178,9601	179,0549	0,2921	26,2717
-3,3117	175,998	176,0897	-4,6006	3,6737
-1,459	174,0092	-179,484	-4,0159	-23,9574
-3,1839	176,1319	176,1583	-4,5259	3,2151
T26-D(2,7,14,15)	T27-D(6,7,14,1)	T28-D(6,7,14,15)	T29-D(13,8,9,10)	T30-D(13,8,9,36)
149,6189	-167,7322	-30,1484	-0,1952	-179,984
168,43	-169,6366	-12,3976	-0,0563	-179,7915
164,8717	-154,81	-16,3957	-0,9273	177,2356
150,3931	-175,1108	-29,0434	0,0529	-179,6537
-13,7596	10,5471	167,4034	-0,1659	178,6315
10,9371	-10,5826	-169,1426	-0,3173	178,4939
165,1004	-154,3542	-16,2066	-0,3982	176,4269
149,0108	-174,5948	-30,6339	0,1356	-179,5869
164,3873	-154,9645	-16,8489	-0,0645	176,8309
152,4154	-175,6301	-26,8884	0,0824	-179,6199
-171,4504	160,5737	13,0807	-0,639	178,997
152,9572	-176,095	-26,353	0,5631	-179,1047
T31-D(35,8,9,10)	T32-D(35,8,9,36)	T33-D(9,8,13,12)	T34-D(9,8,13,15)	T35-D(35,8,13,12)
179,5973	-0,1915	-0,1065	179,9098	-179,8997

-179,9118	0,353	0,173	-178,2413	-179,9698
-176,686	1,4769	4,117	-166,8789	179,8365
179,375	-0,3316	0,5143	-178,5793	-178,807
-178,2146	0,5828	3,3417	-169,1356	-178,6204
-178,2434	0,5677	3,6707	-169,1304	-178,4209
-175,6188	1,2062	5,0383	-165,6797	-179,7462
179,4914	-0,231	0,492	-178,3775	-178,8648
-175,9458	0,9495	3,8489	-166,0135	179,6979
179,4085	-0,2937	0,4818	-178,599	-178,844
179,5703	-0,7937	0,2518	177,908	-179,9576
179,7525	0,0847	0,8004	-178,1229	-178,3849
T36-D(35,8,13,15)	T37-D(8,9,10,11)	T38-D(8,9,10,37)	T39-D(36,9,10,11)	T40-D(36,9,10,37)
0,1167	0,1392	-179,9448	179,9273	-0,1567
1,6159	-0,0632	-179,754	179,6713	-0,0195
8,8406	-2,6251	176,408	179,1979	-1,7689
2,0994	-0,5063	179,8174	179,2033	-0,473
8,9022	-2,6284	177,0183	178,537	-1,8164
8,778	-2,8383	176,7237	178,3135	-2,1245
9,5358	-3,9434	173,3139	179,1508	-3,5919
2,2657	-0,5597	179,7617	179,1688	-0,5098
9,8355	-3,6276	176,2308	179,3992	-0,7424
2,0752	-0,5351	179,759	179,1761	-0,5298
-2,3014	0,8773	-178,8996	-178,7516	1,4715
2,6918	-1,7784	178,087	177,883	-2,2517
T41-D(9,10,11,12)	T42-D(9,10,11,38)	T43-D(37,10,11,12)	T44-D(37,10,11,38)	T45-D(10,11,12,13)
0,2194	179,9062	-179,6967	-0,0099	-0,5258
0,0657	-179,563	179,7565	0,1278	0,0517
2,8953	-178,2129	-176,1414	2,7505	0,3868
0,38	-179,3421	-179,9439	0,3339	0,204
2,261	-179,1937	-177,3865	1,1589	0,9148
2,6379	-179,0068	-176,9249	1,4304	0,7302
3,5469	-178,4005	-173,4996	4,553	1,1764
0,3371	-179,4082	-179,9844	0,2704	0,3139
3,479	-177,8415	-176,367	2,3126	0,3597
0,4166	-179,2501	-179,9048	0,4285	0,1576
-0,7757	178,749	179,0008	-1,4745	0,4288
1,6804	-178,022	-178,1847	2,1129	-0,3583
T46-D(10,11,12,39)	T47-D(38,11,12,13)	T48-D(38,11,12,39)	T49-D(11,12,13,8)	T50-D(11,12,13,15)
179,1243	179,7865	-0,5634	0,4665	-179,5497
-179,1695	179,6816	0,4604	-0,1705	178,1964
178,929	-178,4892	0,053	-3,8405	167,1899
-178,8176	179,9232	0,9017	-0,6431	178,4092
177,7566	-177,4484	-0,6066	-3,6918	168,6878
177,3051	-177,4286	-0,8538	-3,8573	168,8477
178,8106	-176,8195	0,8147	-5,4482	165,2861

-178,6779	-179,9464	1,0618	-0,7208	178,0999
178,4799	-178,3398	-0,2195	-3,9933	165,7518
-178,8711	179,8309	0,8022	-0,6019	178,4361
179,5707	-179,1059	0,036	-0,1454	-177,6599
-179,0872	179,35	0,6211	-0,9019	177,9725
T51-D(39,12,13,8)	T52-D(39,12,13,15)	T53-D(8,13,15,14)	T54-D(8,13,15,18)	T55-D(8,13,15,40)
-179,1823	0,8015	-116,5523	116,8025	0,1378
179,0575	-2,5757	-159,2573	79,8559	-37,5714
177,601	-11,3685	-146,0527	95,4212	-22,5601
178,376	-2,5717	-167,8491	67,8486	-48,9661
179,4017	-8,2186	-168,5465	69,7978	-46,3146
179,5615	-7,7334	-171,9265	65,3232	-50,7064
176,8657	-12,4	-145,0817	96,2115	-21,3812
178,2709	-2,9084	-166,4963	69,1344	-47,4934
177,8723	-12,3826	-147,6375	93,4257	-24,0809
178,4216	-2,5405	-168,0908	67,7678	-49,2473
-179,2659	3,2196	-73,8199	161,3223	43,104
177,8173	-3,3083	-167,5071	68,6302	-48,5126
T56-D(12,13,15,14)	T57-D(12,13,15,18)	T58-D(12,13,15,40)	T59-D(1,14,15,13)	T60-D(1,14,15,18)
63,4642	-63,181	-179,8457	-54,3628	68,3219
22,3615	-98,5253	144,0474	-127,519	-6,2352
43,0066	-75,5195	166,4991	-144,2626	-24,6512
13,0915	-111,2108	131,9745	-90,9172	33,6835
19,0619	-102,5938	141,2938	-125,5851	-2,785
15,3886	-107,3617	136,6086	-94,9878	29,3179
44,1642	-74,5426	167,8647	-144,4629	-25,0976
14,666	-109,7033	133,669	-90,5297	33,7313
42,7139	-76,223	166,2705	-143,9417	-23,9409
12,8713	-111,2701	131,7148	-90,0645	34,6363
103,6674	-21,1903	-139,4086	-20,9462	103,8213
13,6309	-110,2319	132,6253	-87,9794	36,4267
T61-D(1,14,15,40)	T62-D(7,14,15,13)	T63-D(7,14,15,18)	T64-D(7,14,15,40)	T65-D(13,15,18,19)
-170,9856	167,9097	-69,4056	51,2868	178,1784
111,8237	75,2741	-163,4421	-45,3832	-176,4434
93,5535	77,673	-162,7156	-44,5109	-62,7578
150,4631	123,1125	-112,2868	4,4928	173,8171
113,2852	77,7257	-159,4742	-43,404	69,6695
143,761	63,3399	-172,3544	-57,9114	70,657
93,242	77,7513	-162,8833	-44,5437	-61,7483
150,9605	125,6508	-110,0882	7,141	173,4364
93,8414	78,3353	-161,664	-43,8816	-55,9125
151,1367	121,255	-114,0441	2,4562	173,2248
-136,7359	126,8041	-108,4284	11,0144	-160,4018
152,862	122,3175	-113,2763	3,1589	172,541
T66-D(13,15,18,41)	T67-D(13,15,18,42)	T68-D(14,15,18,19)	T69-D(14,15,18,41)	T70-D(14,15,18,42)

-64,4438	53,9486	55,476	172,8538	-68,7538
-53,4441	66,1906	59,6442	-177,3564	-57,7217
60,9542	179,411	175,5965	-60,6915	57,7654
-64,2982	55,4556	47,2611	169,1458	-71,1004
-171,8968	-52,9007	-54,8792	63,5545	-177,4494
-170,6012	-51,2914	-55,6123	63,1295	-177,5608
62,2581	-179,3875	176,5834	-59,4102	58,9442
-64,6311	55,353	46,9869	168,9193	-71,0965
67,3608	-174,1384	-178,2112	-54,9379	63,5628
-64,803	54,7227	46,7283	168,7006	-71,7737
-42,6132	75,5414	76,8187	-165,3927	-47,2381
-65,4054	53,9849	46,3161	168,3697	-72,24
T71-D(40,15,18,19)	T72-D(40,15,18,41)	T73-D(40,15,18,42)	T74-D(15,18,19,17)	T75-D(15,18,19,22)
-65,22	52,1578	170,5502	94,0231	-85,8675
-59,2954	63,7039	-176,6614	-91,9835	86,0027
55,5562	179,2683	-62,2749	-101,346	77,7027
-69,5868	52,2979	172,0518	-122,6878	49,6292
-173,2323	-54,7987	64,1975	103,2698	-73,3849
-171,7208	-52,9791	66,3307	107,763	-68,1895
56,2448	-179,7488	-61,3944	-99,3931	79,1936
-70,3592	51,5732	171,5574	-121,0053	51,4206
62,0209	-174,7058	-56,2051	-95,9587	82,8404
-69,7904	52,1819	171,7076	-123,8156	48,4151
-42,9244	74,8641	-166,9812	115,8141	-62,3884
-70,1292	51,9244	171,3147	-123,3956	48,8521
T76-D(41,18,19,17)	T77-D(41,18,19,22)	T78-D(42,18,19,17)	T79-D(42,18,19,22)	T80-D(17,19,22,21)
-23,9226	156,1868	-142,3572	37,7522	174,3456
147,1639	-34,85	26,0972	-155,9166	173,3527
137,0089	-43,9424	18,4315	-162,5199	40,5754
116,141	-71,5421	-2,3168	170,0002	-159,4731
-16,5248	166,8204	-135,8255	47,5198	-46,2451
-12,3888	171,6587	-131,7466	52,3009	-53,4842
138,7698	-42,6435	19,9837	-161,4296	39,9826
117,8279	-69,7462	-0,8498	171,5761	-161,3524
143,1813	-38,0196	24,1028	-157,098	36,5773
114,9613	-72,8081	-3,3331	168,8976	-158,0285
-4,439	177,3585	-121,1143	60,6832	-37,6529
115,4596	-72,2927	-2,9406	169,3072	-158,0215
T81-D(17,19,22,23)	T82-D(18,19,22,21)	T83-D(18,19,22,23)	T84-D(26,20,21,16)	T85-D(26,20,21,22)
-9,9359	-5,7619	169,9566	174,2586	-5,8675
-6,3565	-4,6539	175,6369	-177,4796	2,0935
-141,8596	-138,4704	39,0946	170,0355	-7,7812
26,5583	28,1221	-145,8465	-179,3025	0,8056
138,5737	130,3991	-44,7821	-174,2049	3,0022
131,2385	122,4953	-52,782	-172,1533	4,7538

-142,9822	-138,5927	38,4426	171,1434	-6,5291
24,8619	26,1588	-147,6269	-178,6452	1,4251
-144,8216	-142,2143	36,3869	177,6456	-0,4053
28,0156	29,6359	-144,3199	-179,5863	0,6279
147,3809	140,5333	-34,4329	-170,2475	8,0822
27,8228	29,6127	-144,5429	-179,5195	0,8265
T86-D(21,20,26,25)	T87-D(21,20,26,27)	T88-D(16,21,22,19)	T89-D(16,21,22,23)	T90-D(20,21,22,19)
4,908	-174,9569	-0,7158	-176,3412	179,4258
-0,7735	179,1206	-2,4869	177,2162	177,9878
3,665	-176,0618	7,6862	-169,9652	-174,6989
-5,5098	173,363	10,8135	-175,3537	-169,3048
-3,5626	176,0312	-0,288	175,0242	-177,2193
-3,6368	175,579	-2,9675	172,4613	-179,6123
4,8802	-174,2952	4,6028	-172,5318	-177,9442
-5,7882	173,0263	10,3456	-176,0111	-169,7314
0,5323	179,9212	1,8515	-176,7885	179,7042
-5,2767	173,5326	11,0035	-175,177	-169,2305
-8,3657	171,7014	-0,0849	174,967	-178,2397
-5,3797	173,453	10,8221	-175,1535	-169,5565
T91-D(20,21,22,23)	T92-D(19,22,23,25)	T93-D(19,22,23,43)	T94-D(21,22,23,25)	T95-D(21,22,23,43)
3,8004	-176,7606	1,7635	-0,8991	177,625
-2,309	-179,012	0,7048	1,2703	-179,0128
7,6497	178,9963	-1,1011	-3,5214	176,3812
4,528	168,8797	-6,9451	-5,1939	178,9813
-1,9071	176,3811	-1,9796	1,3761	-176,9846
-4,1835	177,5559	-1,0806	2,4954	-176,141
4,9213	-178,6996	0,3055	-1,7628	177,2422
3,9118	168,9802	-6,8433	-4,9152	179,2612
1,0641	179,5954	-0,2504	-1,8406	178,3136
4,5889	168,862	-6,968	-5,1924	178,9775
-3,1878	173,4916	-2,8353	-1,3402	-177,6671
4,4679	169,0097	-6,775	-5,2411	178,9743
T96-D(22,23,25,24)	T97-D(22,23,25,26)	T98-D(43,23,25,24)	T99-D(43,23,25,26)	T100-D(29,24,25,23)
177,6854	-0,2772	-0,8132	-178,7758	-178,0268
179,9792	0,1104	0,2665	-179,6022	-179,8388
178,2845	-0,8503	-1,6208	179,2445	-179,9526
-173,5605	0,6041	2,2264	176,391	173,7242
-178,2804	-1,7344	0,122	176,6679	176,668
-178,2976	-1,1521	0,3708	177,5164	177,3978
176,56	-0,1556	-2,4732	-179,1888	-177,3196
-173,3051	0,6858	2,4779	176,4688	173,6826
-178,2927	1,8959	1,5576	-178,2537	179,9774
-173,5021	0,6456	2,2898	176,4375	173,748
-174,6849	1,4355	1,73	177,8504	175,9244

-173,4162	0,7922	2,3293	176,5378	173,802
T101- D(29,24,25,26)	T102- D(44,24,25,23)	T103- D(44,24,25,26)	T104- D(25,24,29,28)	T105- D(25,24,29,47)
-0,0943	1,5319	179,4645	0,0431	179,9703
0,0278	0,2287	-179,9047	0,0933	-179,9085
-0,8282	-0,0129	179,1115	-0,2402	179,7094
-0,3501	-4,7298	-178,804	-0,1956	-178,2339
0,1656	-2,4856	-178,988	-0,089	-179,4694
0,2841	-1,9502	-179,0639	-0,0537	-179,5659
-0,6474	2,1498	178,822	-0,015	179,1906
-0,2142	-4,7579	-178,6547	-0,2208	-178,238
-0,214	0,2285	-179,9629	0,5177	-179,4508
-0,3085	-4,7703	-178,8269	-0,161	-178,2831
-0,1353	-3,1565	-179,2162	0,377	-179,5256
-0,3171	-4,6315	-178,7506	-0,1206	-178,2009
T106- D(44,24,29,28)	T107- D(44,24,29,47)	T108- D(23,25,26,20)	T109- D(23,25,26,27)	T110- D(24,25,26,20)
-179,5056	0,4216	-1,5748	178,2848	-179,6429
-179,9757	0,0225	-0,4186	179,6912	179,7062
179,8212	-0,2292	0,9866	-179,2974	-178,193
178,2285	0,1903	4,7516	-174,0777	179,2053
179,0483	-0,3321	2,7393	-176,838	179,4637
179,2821	-0,2301	1,5967	-177,5881	178,8814
-179,4751	-0,2696	-1,2333	177,9107	-178,1134
178,1901	0,173	4,6519	-174,1162	178,942
-179,7382	0,2933	-1,2027	179,4301	178,9766
178,3283	0,2062	4,5973	-174,1665	179,0343
179,4401	-0,4625	3,2604	-176,809	179,5643
178,2822	0,2019	4,5232	-174,2648	179,0196
T111- D(24,25,26,27)	T112- D(20,26,27,28)	T113- D(20,26,27,45)	T114- D(25,26,27,28)	T115- D(25,26,27,45)
0,2167	179,582	-0,0308	-0,2822	-179,895
-0,184	-179,6808	0,1189	0,2128	-179,9875
1,523	178,6093	-0,5942	-1,1171	179,6794
0,3759	-178,7188	0,1555	0,1504	179,0248
-0,1136	-179,6084	0,1383	-0,0156	179,7311
-0,3034	-179,1255	0,5739	0,088	179,7875
1,0306	178,4425	-0,3425	-0,7314	-179,5165
0,1739	-178,5068	0,3001	0,3037	179,1106
-0,3906	-178,7132	1,0589	0,6762	-179,5516
0,2705	-178,5655	0,2226	0,2405	179,0286
-0,5051	-179,1806	-0,2945	0,8863	179,7724
0,2316	-178,536	0,2351	0,2935	179,0646
T116- D(26,27,28,29)	T117- D(26,27,28,46)	T118- D(45,27,28,29)	T119- D(45,27,28,46)	T120- D(27,28,29,24)
0,2274	-179,8436	179,828	-0,243	-0,1114
-0,088	179,8807	-179,8815	0,0872	-0,0636

0,0104	-179,413	179,1863	-0,237	0,661
-0,7131	178,2352	-179,5533	-0,6051	0,7418
0,0955	179,6646	-179,6423	-0,0733	-0,0439
0,1507	179,7577	-179,5389	0,0681	-0,1682
0,0448	-178,8617	178,7898	-0,1167	0,3236
-0,7514	178,171	-179,5222	-0,5998	0,7176
-0,3654	179,5196	179,8705	-0,2446	-0,2261
-0,7243	178,2552	-179,4755	-0,4961	0,6911
-0,6388	179,29	-179,4879	0,4409	0,0144
-0,7445	178,2284	-179,4781	-0,5052	0,665
T121- D(27,28,29,47)	T122- D(46,28,29,24)	T123- D(46,28,29,47)		
179,9611	179,9598	0,0324		
179,9382	179,9678	-0,0304		
-179,2887	-179,9181	0,1321		
178,7869	-178,2036	-0,1586		
179,3382	-179,6117	-0,2296		
179,3447	-179,7739	-0,2609		
-178,8831	179,2258	0,0191		
178,7404	-178,203	-0,1801		
179,7424	179,8894	-0,142		
178,8201	-178,2853	-0,1562		
179,9173	-179,9141	-0,0112		
178,7514	-178,3055	-0,219		