

Universidade de São Paulo Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto Departamento de Química Programa de Pós-Graduação em Química

"Estudo QSAR aplicado a pesticidas benzimidazólicos para a análise de risco

ambiental"

Paulo Henrique Peruquetti

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área: **Química**

RIBEIRÃO PRETO -SP

2019

Paulo Henrique Peruquetti

"Estudo QSAR aplicado a pesticidas benzimidazólicos para a análise de risco ambiental"

Versão Corrigida

(Versão original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-graduação)

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Aline Thaís Bruni

Ribeirão Preto 2019 Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Peruquetti, Paulo Henrique

Estudo QSAR aplicado a pesticidas benzimidazólicos para a análise de risco ambiental. Ribeirão Preto, 2020.

143 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Química. Orientadora: Bruni, Aline Thaís.

1. QSAR. 2. Quimiometria. 3. Pesticidas benzimidazólicos. 4. Química Computacional. 5. Análise de risco ambiental. 6. Toxicidade *in silico*. Nome: PERUQUETTI, Paulo Henrique.

Título: Estudo QSAR aplicado a pesticidas benzimidazólicos para a análise de risco ambiental

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área: **Química**

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr
nstituição:
Julgamento:
Prof. Dr
nstituição:
fulgamento:
Prof. Dr
nstituição:
lulgamento:

Dedico este trabalho à minha tia, Silvia, aos meus avôs, Nelson e Liomar, e à minha avó, Valdevina, que não estão aqui para vê-lo finalizado.

Agradecimentos

Aos meus pais, Sonia e José Paulo, por todo apoio, conversas, ensinamentos, amizade e amor. Obrigado por sempre terem tratado como igual, ouvirem minhas opiniões e frustrações e comemorarem minhas vitórias. Vocês são e sempre serão meu modelo, tanto como pais quanto como pessoas.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Aline Thaís Bruni, pela orientação, conversas, amizade e por todo o incentivo à pesquisa. Obrigado por não medir esforços para tentar garantir as melhores condições de trabalho não só para mim, mas para todo o laboratório e sempre nos estimular a continuar progredindo.

Ao restante da minha família, em especial aos meus primos, Renan e Gabriel. Nós crescemos juntos e, mesmo cada estar trilhando sua própria trajetória continuamos cultivando nossa amizade e ensinando uns aos outros com nossas diferentes visões. Não posso deixar de agradecer minha avó, Adair, por sempre estar de braços abertos para nos receber quando necessário. Obrigado pelos doces, avó!

Às minhas amizades anteriores à USP, por sempre me mostrarem olhares distintos dos meus, dentro e fora da academia, e por terem feito parte da minha vida em momentos tão importantes da minha construção pessoal. Mariana, Carol, Bárbara, Natália, Aniele e Paula, sou muito grato por ter vocês ao meu lado.

Aos meus amigos de Ribeirão Preto, pela parceria forte durante a graduação e pósgraduação, pelas conversas, cervejas, festas, risadas e todo carinho. Douglas, Marrary, Victor Hugo, Carolina, Ricardo e tantos outros, sem vocês eu não teria chegado até aqui.

Aos meus colegas de laboratório, Jade, Natália, Luiz, Caio, Josana e Newton, pela amizade, conversas, discussões científicas e todas as risadas dentro e fora do laboratório.

À Prof^a. Dr^a. Márcia Veiga e a todos os alunos do LQAIA por terem me apresentado, durante a iniciação científica, a esse universo maravilhoso que é a pesquisa, e também pela amizade e companheirismo que permanecem até hoje.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, pela bolsa concedida e pelo apoio financeiro durante o período do mestrado.

"Primeiro organize o interior, depois o exterior. Primeiro organize o grande, depois o pequeno. Primeiro organize você mesmo, depois os outros."

(Zhuge Liang)

RESUMO

PERUQUETTI, Paulo Henrique. **Estudo QSAR aplicado a pesticidas benzimidazólicos para a análise de risco ambiental.** 2020, 142 f. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Estudos ambientais vêm ganhando força desde o século passado, com a crescente preocupação da manutenção de um meio ambiente equilibrado. Com a crescente demanda de conhecimento do comportamento de substâncias químicas, novas alternativas surgiram, dentre elas, as técnicas computacionais ou in silico. Uma importante ferramenta in silico são os estudos QSAR, que podem ser empregados na predição de diversas propriedades de substâncias químicas. O objetivo deste trabalho é estudar, com o auxílio de um modelo QSAR, a DL₅₀ aguda oral para ratos de uma série de pesticidas benzimidazólicos pouco conhecidos, para posterior aplicação em estudos de análise de risco. Métodos de estrutura eletrônica, como os métodos DFT, foram empregados na obtenção de descritores para a criação do modelo de QSAR, bem como cálculo de espectros de infravermelho teóricos. Além das doses letais calculadas pelo QSAR, foram calculadas DL₅₀ por meio de softwares livres disponíveis. Os cálculos de otimização geométrica e propriedades físico-químicas foram bem-sucedidos, assim como a criação dos espectros, gerando dados importantes para a criação dos modelos de QSAR. Os valores de DL_{50} obtidos, tanto pelos modelos construídos quanto pelos programas, apresentaram correlação com os valores experimentais disponíveis na literatura. Por meio desse estudo foi possível, ainda, realizar a classificação da maioria das moléculas de acordo com a cada classe toxicológica estabelecida pela EMBRAPA. Os modelos de QSAR foram validados interna e externamente, tiveram seus domínios de aplicabilidade definidos, foi averiguada a não ambiguidade de seus algoritmos e possibilitaram a determinação de um possível mecanismo de ação. Atingindo todos esses pontos, eles atingiram diretrizes da OECD. A aplicação de todas as técnicas empregadas fica evidenciada com clareza, já que os métodos utilizados apresentam alternativas rápidas e baratas, capazes de realizar estudos de grandes quantidades de pesticidas em pouco tempo. É possível concluir que todos os objetivos deste trabalho foram atingidos satisfatoriamente, já que os resultados obtidos foram de alta qualidade e aplicabilidade.

Palavras-chave: QSAR, quimiometria, pesticidas benzimidazólicos, química computacional, análise de risco ambiental, toxicidade *in silico*.

ABSTRACT

PERUQUETTI, Paulo Henrique. QSAR study applied to benzimidazole pesticides for environmental risk assessment. 2020, 142 f. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Ciências)
– Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Environmental studies have been gaining importance since the last century because of the growing concern of keeping an equilibrated environment. With the increasing demand for knowledge of chemical behavior, new alternatives have emerged, including computational or in silico techniques. QSAR studies are an example of prominent in silico tools, which can be used to predict various chemical properties. This work aimed to study the acute oral LD₅₀ for rats of a series of little known benzimidazole pesticides through the QSAR approach. The idea was to use this evaluation for later application in risk analysis studies. We employ DFT electronic structure methods to obtain physical-chemical descriptors as well as to calculate theoretical infrared spectra. We use the generated data to build the QSAR models, considering LD₅₀ as the dependent variable. Besides, we calculate *in silico* values for LD₅₀ using available free software. Both models have successful foreseeing LD₅₀ values. All free software were able to provide values correlated with the experimental ones available in the literature. This study allowed us to classify the molecules according to each toxicological class established by EMBRAPA. We validate the QSAR models internally and externally. We define their applicability domains as well as verify the unambiguity of their algorithms. Finally, we determine the possible mechanism of action was determined. By reaching these requirements we can say that QSAR models fitted to OECD guidelines. The techniques employed had their usefulness evidenced since the methods present fast and cheap alternatives, capable of conducting studies of large quantities of pesticides in a short time. We conclude that all the objectives of this work were satisfactorily achieved since we obtained high-quality and applicable results.

Key words: QSAR, chemometrics, benzimidazoles pesticides, computational chemistry, environmental risk assessment, *in silico* toxicology.

Lista de Figuras

Figura 1 Utilização mundial de pesticidas entre 1990 e 2016 de acordo com a FAO19
Figura 2 Comparação da utilização de pesticidas pelo Brasil em relação à média dos continentes
americano, asiático e mundial
Figura 3 Curva do crescimento da produção científica sobre assuntos ambientais27
Figura 4 Curva do crescimento da produção científica sobre assuntos ambientais envolvendo
pesticidas
Figura 5 Tendência da produção científica envolvendo a utilização de QSAR
Figura 6 Estrutura molecular básica das moléculas do grupo de estudos
Figura 7 Esquema relativo às energias consideradas em um método de campo de força41
Figura 8 Esquema do funcionamento do SCF44
Figura 9 Comportamento dos resultados provenientes da teoria de perturbação pelos métodos
MP
Figura 10 Espectro eletromagnético da luz
Figura 11 Sobreposição das estruturas moleculares obtidas pela otimização com os diferentes
métodos empregados. A estrutura cristalizada encontra-se destacada em vermelho55
Figura 12 Sobreposição da molécula 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-
benzimidazole, otimizada pelo B3LYP, com a sua estrutura cristalizada. A estrutura cristalizada
encontra-se destacada em vermelho
Figura 13 Espectro de infravermelho do 2-(Trifluoromethyl)-1H-benzimidazole obtido
utilizando as palavras chave empregadas no cálculo da estrutura eletrônica
Figura 14 Espectros de infravermelho da molécula 2-(Trifluoromethyl)-1H-benzimidazole. (a)
Espectro obtido com pastilha de KBr. (b) Espectro obtido utilizando base de óleo mineral. Em
ambos os casos a data de obtenção provavelmente é anterior a 1970, não há especificações sobre
o aparelho e em ambos há contaminação por volta de 3000 cm ⁻¹ 60
Figura 15 Regressão linear entre os grupos de dose letal experimentais disponíveis na literatura
Figura 16 Regressão linear entre as duas séries de dados toxicológicos experimentais
disponível, com a retirada da amostra 8474
Figura 17 Regressão linear entre as DL ₅₀ experimental e <i>in silico</i> , calculadas pelos diversos
programas utilizados76
Figura 18 Resíduos calculados utilizando a DL ₅₀ experimental do artigo como valor real e a <i>in</i>
<i>silico</i> como valor observado77
Figura 19 Regressão linear entre os valores de DL ₅₀ in silico em relação aos valores
experimentais disponíveis no banco de dados ChemIDplus80
Figura 20 Resíduos obtidos pela subtração dos valores de DL50 experimentais disponíveis no
banco de dados ChemIDplus dos valores <i>in silico</i>
Figura 21 Esquema de uma HCA construída por meio da técnica single-link, bem como o
dendograma correspondente
Figura 22 Esquema de uma HCA construída pela técnica centroid-link, bem como o
dendograma correspondente
Figura 23 Esquema de uma PCA de duas dimensões. Estão mostrados os eixos originais e as
componentes principais (CP) construídas95

Figura 24 Exemplo de classificação de uma amostra desconhecida pelo método KNN,
considerando 3 e 6 vizinhos mais próximos96
Figura 25 Esquema de um modelo de classificação SIMCA, calibrado com três classes distintas
Figura 26 Regressão multivariada do modelo construído utilizando descritores provenientes da
espectroscopia de infravermelho113
Figura 27 Regressão multivariada do modelo construído utilizando descritores provenientes dos
cálculos de estrutura eletrônica e bancos de dados114
Figura 28 Domínio de aplicabilidade para o modelo 1 sem realização de validação116
Figura 29 Domínio de aplicabilidade para o modelo 2 sem realização de validação116
Figura 30 Posições moleculares apontadas como possíveis grupos toxifóricos pelo modelo
construído a partir das frequências vibracionais119
Figura 31 Separação das amostras por uma PCA de acordo com a sua classe toxicológica
determinada pela EMBRAPA. Foram empregadas como variáveis os mesmos descritores
utilizados no modelo 1122
Figura 32 Reclassificação das amostras por uma PCA, agora com a exclusão da amostra 122,
de acordo com as classes toxicológicas determinada pela EMBRAPA. Foram empregadas como
variáveis os mesmos descritores utilizados no modelo 1123
Figura 33 Separação das moléculas do grupo de estudos por uma PCA de acordo com suas
classes toxicológicas determinadas pela EMBRAPA. Foram utilizados como variáveis, os
mesmos descritores empregados na criação do modelo 2124

Lista de Tabelas

Tabela 1 Relação entre a probabilidade de ocorrência de um evento e a sua magnitude e a
necessidade da realização de um EAR24
Tabela 2 Comparação entre os métodos experimentais e os teóricos. Sendo os métodos
instrumentais, <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> os procedimentos experimentais25
Tabela 3 Substituições presentes nos diferentes pesticidas estudados
Tabela 4 Nome IUPAC, em inglês, número de registro CAS e estruturas SMILE das moléculas
presentes no grupo de estudos
Tabela 5 Conjunto de palavras chave utilizadas durante a execução do cálculo de estrutura
eletrônica54
Tabela 6 RMSD, medido em angstrons (Å), tempo de cálculo computacional e energia
eletrônica, em kcal mol ⁻¹ , da molécula 2-(<i>Trifluoromethyl</i>)-1H-benzimidazole para os diferentes
métodos56
Tabela 7 Parâmetros relativos a sobreposição e otimização estrutural da 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-
(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole
Tabela 8 Classificação toxicológica de pesticidas de acordo com a DL ₅₀ oral, para ratos,
estabelecida pela EMBRAPA69
Tabela 9 Valores de DL ₅₀ experimentais, obtidos do artigo do qual foram retiradas as moléculas
do grupo de estudos e do banco de dados ChemIDplus, e in silico, obtidos por meio dos
softwares T.E.S.T., Pro-Tox II, Gusar e Cactus. Todos os valores encontram-se em
log(µmol.kg ⁻¹)70
Tabela 10 Parâmetros da regressão linear entre os valores de dose letal experimentais
disponíveis na literatura e no banco de dados ChemIDplus73
Tabela 11 Parâmetros da regressão linear entre as DL ₅₀ experimentais disponíveis na literatura,
com a exclusão da amostra 8474
Tabela 12 Parâmetros da regressão linear entre as DL ₅₀ in silico e as experimentais disponíveis
na literatura76
Tabela 13 Quantidade de moléculas que apresentaram resíduos maiores que 10% em relação ao
valor experimental da DL ₅₀ 78
Tabela 14 Parâmetros da regressão linear entre as doses letais in silico e a experimentais
disponíveis no ChemIDplus80
Tabela 15 Quantidade de moléculas que apresentaram resíduos maiores que 10% em relação ao
valor experimental da DL ₅₀
Tabela 16 Parâmetros ecotoxicológicos in silico obtidos por meio dos programas T.E.S.T., Pro-
Tox II, Gusar, Cactus. O fator de bioacumulação, que é a razão da concentração em peixes
decorrente de absorção por vias respiratórias em função da concentração, no estado
estacionário, na água, enquanto as demais propriedades encontram-se em log µmol L ⁻¹ 83
Tabela 17 Parâmetros de calibração dos modelos de QSAR desenvolvidos
Tabela 18 Parâmetros da validação interna Leave-N-Out dos modelos de QSAR. Até sete
variáveis foram excluídas aleatoriamente106
Tabela 19 Grupos de calibração e teste para realizar a validação externa dos modelos de QSAR

Tabela 20 Parâmetros de calibração para os diferentes grupos de trabalho dos modelos de QSAR 108
Tabela 21 Parâmetros de validão interna dos grupos de trabalho dos modelos de QSAR 109 Tabela 22 Dados referentes à regressão linear entre os valores experimentais e <i>in silico</i> das DL ₅₀
Tabela 23 Análise dos resíduos dos valores de doses letais teóricas obtidas por meio dos
diferentes grupos de teste
Tabela 24 Parâmetros de validação externa dos compostos considerados outliers pelos
diferentes grupos de calibração de ambos os modelos112
Tabela 25 Descritores moleculares empregados em cada um dos modelos de QSAR117

Lista de Siglas e Abreviaturas

AAF - Análise de Árvore de Falhas

ADME - Adsorption, distribution, metabolism and excretion

AM - Austin Model

AM1 - Austin Model 1

AM3 - Austin Model 3

AMFE - Análise de Modos de Falhas e Efeitos

ANO - Atomic Natural Orbitals

APR - Análise Preliminar de Risco

B3LYP - Becke 3-parameter, Lee-Yang-Parr

B88 - Becke's 88 functional

B95 - Becke's 95 functional

B97 - Becke's 97 functional

CAS - Chemical Abstracts Service

CC - Coupled-Cluster

CCDC - The Cambridge Crystallographic Data Centre

CI - Configuration Interaction

CL₅₀ - Concentração Letal para 50% de uma população

CLS - Classical Least Squares

CNDO - Complete Neglect of Differential Overlap Approximation

CP - Componentes principais

DDT - Dicloro-difenil-tricloroetano

DFT - Density Functional Theory

DL₅₀ - dose letal para 50% da população

EAR - Estudos de Análise de Risco

EIA - Estudos de Impacto Ambiental

EMBRAPA - Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

FAO - Food and Agriculture Organization

GGA - Generalized Gradient Approximation

GTO - Gaussian Typo Orbitals

HAZOP - Hazards and Operability Study

HCA - Hierarchical Cluster Analysis

HF - Harttree-Fock

HOMO - Highest Occupied Molecular Orbital

ILS - Inverse Least Squares

INDO - Intermediate Neglect of Differential Overlap Approximation

IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry

KNN - k-Nearest Neighbor)

LDA - Local Density Approximation

LMR - Limite Máximo de Resíduos

LNO - Leave-N-Out

LSDA - Local Spin Density Approximation

LYP - Lee, Yang and Parr

M06-2X - Minsessota functional with 54% of Hartree-Fock exchange energy

MBPT - Many-Body Perturbation Theory

MINDO - Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap

MLR - Multiple Linear Regression

MMFF94 - Merck Molecular Force Field 94

MNDO - *Modified Neglect of Diatomic Overlap*)

MP - Møller-Plesset NDDO - Neglect of Diatomic Differential Overlap NIST - National Institute of Standards and Technology **OECD** - Organization for Economic Co-operation and Development **OPTX** - **OPTimized** eXchange PBE - Perdew-Burke-Ernzerhof PBE0 - Perdew-Burke-Ernzerhof functional with Hartree-Fock exchange energy PCA - Principal Components Analysis PCR - Principal Components Regression PE - Ponto de Ebulição PKZB - Perdew-Kurth-Zupan-Blaha PL - Projeto de Lei PLS - Partial Least Square PLS - Partial Least Squares PM - Parametric Method PM3 - Parametric Method number 3 PM6 - Parametric Method number 6 PM7 - Parametric Method number 7 PNMA - Política Nacional do Meio Ambiente PW91 - Perdew-Wang 1991 QSAR - Quatitative Structure-Activity Relationship QZVP - Valence Quadruple Zeta Polarization RM1 - Recife Model 1 RMSD - Root mean square deviation **RMSE -** Root Mean Square Error SCF - Self Consistent Field SEC - Standard Error of Calibration SEP - Standard Error of Prediction SEV - Standard Error of Validation SIMCA - Soft independente Modeling of Class Analogies SMILES - Simplified Molecular Input Line Entry Specification STO - Slater Type Orbital T.E.S.T. - Toxicity Estimation Softwares Tool **TPPSh** - Hybrid functional using TPSS functional TPSS - Tao-Perdew-Staroverov-Scuseria **TZVP** - Valence Triple Zeta Polarization UE - União Europeia UFF - Universal Force Field URSS - União das Repúblicas Socialistas Soviéticas VMD - Visual molecular dynamics **ZDO -** Zero Differential Overlap

ZPE - Zero Point Energy

Sumário

CAPITULO I – PANORAMA ATUAL E CONTEXTUALIZAÇÃO 19
1. Introdução geral
2. Objetivos
3. Sistema de estudos
CAPÍTULO 2 – CÁLCULOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA
1. Introdução
1.1. Desenvolvimento e avanço das químicas quântica e computacional 41
1.2. Mecânica molecular
1.3. Teoria de Hartree-Fock e Métodos de correlação eletrônica
1.4. Métodos Semiempíricos
1.5. Teoria do Funcional da Densidade
1.6. Conjunto de bases
1.7. Espectroscopia de Infravermelho
2. Procedimento Computacional
3. Resultados e discussões
4. Conclusões parciais
CAPÍTULO 3 – TOXICOLOGIA IN SILICO
1. Introdução
1.1. Histórico e contextualização
1.1. Histórico e contextualização
1.1. Histórico e contextualização. 64 1.2. Toxicocinética 65 1.3. Toxicodinâmica. 67
1.1. Histórico e contextualização.641.2. Toxicocinética651.3. Toxicodinâmica.672. Procedimento computacional.68
1.1. Histórico e contextualização.641.2. Toxicocinética651.3. Toxicodinâmica.672. Procedimento computacional.683. Resultados e discussões.69
1.1. Histórico e contextualização.641.2. Toxicocinética651.3. Toxicodinâmica.672. Procedimento computacional.683. Resultados e discussões.694. Conclusões parciais.87
1.1. Histórico e contextualização. 64 1.2. Toxicocinética 65 1.3. Toxicodinâmica. 67 2. Procedimento computacional. 68 3. Resultados e discussões. 69 4. Conclusões parciais. 87 CAPÍTULO 4 – ESTUDO QSAR APLICADO A ANÁLISE DE RISCO AMBIENTAL 88
1.1. Histórico e contextualização. 64 1.2. Toxicocinética 65 1.3. Toxicodinâmica. 67 2. Procedimento computacional. 68 3. Resultados e discussões. 69 4. Conclusões parciais. 87 CAPÍTULO 4 – ESTUDO QSAR APLICADO A ANÁLISE DE RISCO AMBIENTAL. 88 1. Introdução 89
1.1. Histórico e contextualização. 64 1.2. Toxicocinética 65 1.3. Toxicodinâmica. 67 2. Procedimento computacional. 68 3. Resultados e discussões. 69 4. Conclusões parciais. 87 CAPÍTULO 4 – ESTUDO QSAR APLICADO A ANÁLISE DE RISCO AMBIENTAL 88 1. Introdução 89
1.1. Histórico e contextualização.641.2. Toxicocinética651.3. Toxicodinâmica.672. Procedimento computacional683. Resultados e discussões.694. Conclusões parciais.87CAPÍTULO 4 – ESTUDO QSAR APLICADO A ANÁLISE DE RISCO881. Introdução891.1. Quimiometria.891.2. QSAR99
1.1. Histórico e contextualização
1.1. Histórico e contextualização. 64 1.2. Toxicocinética 65 1.3. Toxicodinâmica. 67 2. Procedimento computacional. 68 3. Resultados e discussões. 69 4. Conclusões parciais. 87 CAPÍTULO 4 – ESTUDO QSAR APLICADO A ANÁLISE DE RISCO 88 1. Introdução 89 1.1. Quimiometria. 89 1.2. QSAR 99 2. Procedimento computacional. 101 3. Resultados e discussões. 105

CONCLUSÕES GERAIS	127
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	128
ANEXOS	144
Anexo A – Coordenadas cartesianas, estruturas e espectros de infravermelho moléculas do grupo de estudos) das 144
Anexo B – Dados complementares de toxicologia <i>in silico</i> obtidos por meio softwares livres	dos 267
Anexo C – Dados complementares sobre os modelos de QSAR construídos	273

PANORAMA ATUAL E CONTEXTUALIZAÇÃO

1. Introdução geral

Na década de 50, com o término da segunda guerra mundial, um processo global denominado *baby boom* teve início, significando uma grande explosão demográfica nos países ocidentais. Com o aumento da população mundial, houve uma maior demanda por alimentos de qualidade disponíveis para o consumo humano. Além disso, as mais diversas industrias viram na agricultura uma nova fonte de renda, como a fabricação e venda de pesticidas pelo setor químico e a automação do campo, pelo setor automobilístico¹.

Graças a essa nova demanda, o setor agrícola passou por diversas transformações desde então. Durante os anos 60 e 70, alguns aspectos que possibilitaram o aumento da produção alimentícia foram a mecanização da agricultura, a utilização de diversos compostos químicos, como fertilizantes e pesticidas, e o início de estudos genéticos para a melhoria de sementes de alimentos básicos para a população. Todas essas mudanças implementadas foram denominadas de Revolução Verde^{2,3}. Os países que mais se beneficiaram do avanço agrícola foram os países desenvolvidos capitalistas e aqueles em desenvolvimento. Já os países africanos, por exemplo, não usufruíram das melhorias alcançadas pela revolução verde, o que acarretou grande falta de alimento e desnutrição para suas populações⁴.

Mesmo com todos os avanços e aumento da produção alimentícia mundial, algumas desvantagens dessa reforma agrária tornaram-se mais evidentes com o passar do tempo. O aumento da utilização de herbicidas, inseticidas e outros praguicidas acarretou o aumento da taxa de intoxicação da população e a contaminação do meio ambiente. Muitos dos compostos empregados no campo eram efetivos no controle de pragas e garantiam maior produção de alimentos. Contudo, apresentavam propriedades extremamente tóxicas, como mutagenicidade, carciogenicidade, alto tempo de degradação, dentre outras^{5–7}. Essas características colocaram em xeque os objetivos da revolução verde, já que o uso de substâncias químicas estava desencadeando forte contaminação ambiental e humana.

Para evitar o aumento desenfreado dos problemas originados da modernização da agricultura, o maior objetivo, nesse momento, é assegurar a qualidade dos alimentos produzidos bem como a sustentabilidade de toda a cadeia de produção. As pesquisas de cunho ambientais começam a ter maior visibilidade a partir desse ponto, já que o meio ambiente começa a demonstrar sinais de devastação alarmantes, nos mais diversos níveis de diferentes ecossistemas. Da mesma forma, a preocupação com a saúde humana aumenta, já que inúmeros efeitos adversos surgiram com o aumento da aplicação de pesticidas, como aumento do número de casos de câncer, intoxicação alimentar, intoxicação no ambiente de trabalho, entre outros. Contudo, a utilização de pesticidas não diminui com as desvantagens apresentadas. Muito pelo

contrário, uma tendência crescente pode ser observada a respeito da quantidade de pesticidas utilizados na agroindústria. Alguns estudos desenvolvidos serviram de base para proibição e substituição de substâncias extremamente prejudiciais por compostos mais amenos com a mesma atividade, melhorando a qualidade geral da situação agrícola e mantendo os altos níveis de produção.

A Figura 1 mostra a comportamento do emprego de todos os pesticidas ao redor do mundo, de acordo com a FAO⁸ (*Food and Agriculture Organization*). Esses dados remetem a valores totais de pesticidas, não apenas aqueles utilizados exclusivamente no setor agrícola.



Figura 1 Utilização mundial de pesticidas entre 1990 e 2016 de acordo com a FAO

Os continentes que mais fazem uso de pesticidas são as Américas e a Ásia, ultrapassando a média mundial, como pode ser observado na Figura 1. Não coincidentemente, os maiores países produtores e exportadores de alimentos e *commodities* provenientes do campo encontram-se nesses continentes, como Brasil, China e Índia⁹.

Em função dos efeitos nocivos dessas substâncias, há uma pressão mundial para que sejam utilizados pesticidas de maneira mais conscientizada. Isso vem sendo encorajado pelo banimento de substâncias de alta periculosidade para o meio ambiente e à saúde humana, componentes que demoram altos períodos para serem degradados, entre outros. Em países com normas de saúde e ambientais mais estritas e órgãos de fiscalização mais bem implementados, a proibição de uma série de pesticidas tem sido palco para que novos produtos possam entrar no mercado como alterativas mais sustentáveis. Um exemplo claro desse panorama foi a

proibição mundial do DDT (Dicloro-difenil-tricloroetano), um pesticida antes largamente empregado em diversos setores agropecuários¹⁰.

O uso de pesticidas benzimidazólicos teve início na década de 60 e seu principal uso, ainda hoje, é como fungicida. Alguns dos composto mais conhecidos dessa classe são o carbendazim, benomyl e o tiabendazol. Eles atuam na interrupção da divisão celular pela inibição da mitose como seu mecanismo de ação^{11,12}.

O carbendazim é um dos fungicidas benzimidazólicos mais utilizados até hoje¹³. Estudos confirmam que ele apresenta diversos efeitos tóxicos, atacando rins, fígado, alterando a produção hormonal, e também causa problemas no sistema endócrino^{14,15}. Além disso, graças a presença do anel de benzeno em sua estrutura, compostos dessa classe apresentam alto tempo de duração no meio ambiente, sendo encontrados em água e solo algum tempo após sua aplicação^{16,17}.

Um grande problema enfrentado por pesticidas dessa classe é que a sua ação ocorre em apenas uma única proteína, a β -tubulina, tornando frequente o surgimento de espécies resistentes à ação desses compostos^{18,19}. Por todos os motivos apresentados, a utilização de compostos dessa classe que sejam menos tóxicos, menos resistentes à degradação no meio ambiente e misturas desses com outros pesticidas vem sendo testadas.

No Brasil, o uso de pesticidas também teve início entre os anos 60 e 70, juntamente com a Revolução Verde. Por ser um país pouco industrializado, a maior fonte de capitação de renda sempre foi a exportação de produtos agrícola. Por esse motivo, a utilização de pesticidas no território nacional sempre foi muito presente. Atualmente, essa utilização ainda cresce de forma muito mais acelerada^{20,21}. A Figura 2 mostra o comportamento do consumo de pesticidas totais pelo Brasil, de acordo com a FAO⁸.



Figura 2 Comparação da utilização de pesticidas pelo Brasil em relação à média dos continentes americano, asiático e mundial

O Brasil é o maior consumidor de pesticidas do mundo e, em 2017, a utilização desses compostos cresceu 190%²². A lei nº 7.802 de 11 de julho de 1989, conhecida como a lei dos agrotóxicos, é a responsável por todos os aspectos legislativos envolvendo pesticidas, desde a pesquisa de substâncias até a permissão para uso em larga escala. Nela a definição de agrotóxicos e afins é extremamente ampla.

a) Os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambiente urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las de ação de seres vivos considerados nocivos;

b) Substâncias e produtos, empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento;

Desde a sua aprovação, essa lei tem sofrido várias modificações para se adequar ao cenário mundial e nacional no qual o país se enquadra. Uma das mais recentes modificações dessa lei foram os PLs (Projetos de Lei) 6299/2002, 1687/2015 e o 3200/2015. Com a aprovação dessa última PL, em 2016, houve diversas mudanças em relação ao tratamento e regulamentação de pesticidas no país²³. Algumas mudanças não trazem grandes impactos, como mudar a denominação de pesticidas para agentes fitossanitários²⁴. Outra já são mais

preocupantes, como a facilitação para registro e utilização de novas substâncias ou a flexibilização da proibição do uso de componentes de alta periculosidade²⁵.

Com o afrouxamento da legislação, todas as áreas que fazem uso de pesticidas podem ser prejudicadas, principalmente em questões de exportação de produtos. Alguns dos problemas que podem ser encontrados por conta dessa nova legislação são^{26–28}:

- Falta de conhecimento sobre os reais efeitos aos quais o meio ambiente e as diversas populações que entram em contato com esses compostos estão sujeitos;
- Refutação do cancelamento de uso de substâncias que são proibidas em países cuja legislação é mais rígida;
- Ultrapassagem do LMR (Limite Máximo de Resíduos) de países que são parceiros comerciais. O LMR é um limite de concentração que estipula o máximo de resíduos de diferentes pesticidas que podem ser encontrados em um produto sem que nenhum dano seja causado ao consumido. Países com legislações mais restritas apresentam LMRs menores em relação à pesticidas de maneira geral.
- Aprovação desenfreada de compostos pouco estudados para utilização nacional

Vários dos problemas relatados acima já são problema no Brasil. Sabe-se que, apenas em 2019, foi aprovado o registro de mais de 211 novos pesticidas para uso em território nacional, sendo essa a maior liberação desde 2005²⁹. Sabe-se que para averiguar as propriedades toxicológicas de estabelecer limites de segurança mínima, são necessários anos de estudos; portanto, é pouco provável que esses compostos aprovados em 2018-2019 passaram por todos os passos regulatórios necessários para garantir a segurança ambiental e da população. Além disso, diversos produtos liberados no Brasil, tem suas formulações proibidas em países europeus, por serem consideradas prejudiciais à saúde humana, animal ou ao meio ambiente. A utilização dessas substâncias pode, portanto, acarretar diversas dificuldades econômicas para o país, futuramente^{30,31}.

Como já citado anteriormente e em diversos outros estudos^{32–35}, o meio ambiente é uma das principais áreas que sofre com a má utilização de pesticidas. Há diversas substâncias que resistentes à degradação e pode permanecer naquele ambiente por longos períodos de tempo^{36,37}. Muitos pesticidas quando são metabolizados, por plantas ou animais, geram produtos de maior toxicidade, que também podem causar sérios danos ao ecossistema no qual ele foi inserido.

As questões ambientais, no Brasil, são legisladas, principalmente, pelo artigo 225 da Constituição de 1988, a Lei n 9605 de 12 de fevereiro de 1998, a Lei de Crimes Ambientais, e a PNMA (Política Nacional do Meio Ambiente). No artigo 225 é dito que todos têm o direito a um meio ambiente ecologicamente equilibrado, definindo-o como um bem de uso comum, cabendo ao poder público e à coletividade garantir a preservação do meio ambiente. A PNMA respalda, legalmente, a execução do artigo 225 da Constituição, que tem como objetivo garantir que as gerações futuras também possam usufruir de um meio ambiente equilibrado. Por fim, a Lei de Crimes Ambientais traz todas as sanções penais e administrativas que cabem a quem tiver uma conduta que resulte danos ao meio ambiente. Para assegurar as questões abordados pelas leis ambientais, foram criados mecanismos de monitoramento, prevenção, recuperação e mitigação de atividades com relação direta ao meio ambiente. A junção de todos esses mecanismos dá origem às práticas de gestão ambiental, que é um importante ramo das ciências ambientais.

A gestão ambiental pode ser definida como a administração do exercício de qualquer atividade que exerce impacto sobre o meio ambiente, objetivando atingir uma sociedade sustentável por meio do uso racional dos recursos naturais disponíveis. Ela engloba diversas técnicas para avaliar, prever, estabelecer medidas de segurança e recuperação, quantificar impactos, entre outras medidas. A fim de tornar mais eficientes os mecanismos de gestão ambiental, é conveniente definir de maneira teórica tipos diferentes de meio ambiente de acordo com as particularidades de aplicação das metodologias de gestão³⁸. Dessa forma, tem-se:

- meio ambiente natural: é composto por ambientes não modificados pelo ser humano, como florestas, rios, oceanos, entre outros;
- meio ambiente artificial: abrange todos os espaços urbanos, inclusive ambientes fechados, como edifícios;
- meio ambiente do trabalho: é o local onde são desenvolvidas atividades econômicas pela população;
- meio ambiente cultural: é formado por todo e qualquer patrimônio cultural do país, como museus, teatros, catedrais, *etc.*.

Todos eles estão sujeitos a sofrer acidentes que afetam não só o espaço físico como também o biológico, impactando as várias populações que ocupam aquele ecossistema. Para avaliar e prever os riscos e impactos que podem ser causados por modificações e acidentes, seja de maneira preventiva ou mitigatória, são realizados EIAs (Estudos de Impacto Ambiental) e EARs (Estudos de Análise de Risco). Em diversos casos, um EAR faz parte de um EIA, já que o último é um estudo mais completo que abrange um escopo maior do impacto, enquanto o primeiro é mais específico e geralmente é destinado a uma localidade ou produto específico.

A análise de risco é o mecanismo de gestão responsável por prever e estimar quais impactos ou risco estão atrelados a um determinado projeto e como a sua realização, pode afetar o meio ambiente no qual está inserido. Dessa forma, o risco pode ser definido como função da probabilidade de que um determinado evento venha a ocorrer e da magnitude desse evento, como demonstrado na Equação $(1)^{39-41}$.

$R(p,m) = Probabilidade_{evento} x Magnitude_{evento}$ Equação (1)

Por meio dessa equação, é possível avaliar quando um estudo de análise de risco se faz necessário. Geralmente, quando a alta probabilidade de que um evento de grande magnitude aconteça, um estudo de análise de risco deve ser feito. Conforme a probabilidade e a magnitude diminuem de escala, a necessidade do EAR também se torna mais vaga. A Tabela 1 traz uma ideia de quando deve ser realizada uma análise de risco.

Probabilidade vs Magnitude	Pequena	Média	Grande
Pequena	Não há grande necessidade	Não há necessidade, mas é recomendado que seja feito	Há necessidade
Média	Não há necessidade, mas é recomendado que seja feito	Não há necessidade, mas é recomendado que seja feito	Há necessidade
Grande	Há necessidade	Há necessidade	Há necessidade

 Tabela 1 Relação entre a probabilidade de ocorrência de um evento e a sua magnitude e a necessidade da realização de um EAR

Há diversos métodos para que uma análise de risco seja feita. Alguns deles são destinados para um tipo de meio ambiente específico, como o HAZOP⁴² (*Hazards and Operability Study*), que é voltado para acidentes no meio ambiente do trabalho. Outros são métodos menos específicos como APR (Análise Preliminar de Risco), AAF (Análise de Árvore de Falhas), AMFE (Análise de Modos de Falhas e Efeitos)⁴³, entre outros. Contudo, todos os métodos seguem os mesmo seis passos, que são:

- Identificação do perigo
- Avaliação da relação dose/resposta
- Avaliação da exposição
- Caracterização do risco

- Conclusões
- Recomendações

Realizando todos esses seis passos, todos os riscos envolvidos em um determinado evento se encontram caracterizados, viabilizando a criação de medidas mitigatórias, de contenção de danos e recuperação do ambiente afetado. Dessa forma, os impactos negativos podem ser reduzidos ou até mesmo evitados.

Para que os estudos de análise de risco sejam bem-sucedidos é de suma importância que dados de qualidade sobre os perigos estudados sejam obtidos. Em problemas químicos, geralmente, os riscos vêm associados à diferentes substâncias e suas propriedades. Ou seja, são necessárias informações sobre propriedades físico-químicas e toxicológicas para que seja possível realizar a caracterização do problema e seguir as etapas do EAR.

No universo químico, há uma série de metodologias que possibilitam a obtenção das mais variadas propriedades moleculares. Parâmetros físico-químicos podem ser obtidos pela realização de medições experimentais ou por meio de cálculos computacionais. As propriedades toxicológicas, como a DL₅₀ (dose letal para 50% de uma determinada população), podem ser estimadas por métodos *in vivo*, *in vitro* ou *in silico*, também conhecidos como métodos computacionais^{44–46}. Para os dois tipos de propriedades, os métodos disponíveis apresentam vantagens e desvantagens. A Tabela 2 traz, de forma resumida, as vantagens e desvantagens de cada uma dessas metodologias.

Técnica	Vantagens	Desvantagens
Métodos instrumentais experimentais	Representam a realidade química observada, permitem a realização de diversas análises de quantificação, identificação, separação, caracterização ^{47,48} .	Equipamentos caros, muitas vezes não são precisas, dependem de padrões analíticos, sujeitos a contaminação e variações ocasionadas por condições ambientais ^{49,50}
Métodos de estrutura eletrônica	São métodos independentes de limitações experimentais, reprodutíveis em qualquer lugar do globo, por não estarem sujeitos a variações ambientais ⁵¹ .	Podem não representar um sistema químico da melhor forma possível, fornecem resultados aproximados e não exatamente iguais aos obtidos experimentalmente, sujeitos a limitações tecnológicas, por dependerem de tecnologia da informação e também de teoria de modelos atômicos ⁵² .

 Tabela 2 Comparação entre os métodos experimentais e os teóricos. Sendo os métodos instrumentais, *in vivo* e *in vitro* os procedimentos experimentais

Métodos de toxicidade <i>in</i> <i>vivo</i>	Mostram o real efeito e DL ₅₀ do composto estudado em determinado tipo de organismo ^{53,54} . Possibilitam a determinação de mecanismos de ação ⁵⁴	Caros, fazem uso de animais, demorados ⁵⁵ . Apresentam resultados pouco precisos em diversos casos, necessitam de padrões analíticos ⁵⁶ .
Métodos de toxicidade in vitro	Não fazem uso de animais. Mais baratos que métodos <i>in</i> <i>vivo</i> , podem auxiliar na predição de um mecanismo de absorção ⁵⁷ .	Podem não representar a real relação dose-resposta nos organismos, necessitam de padrões analíticos, alta variação de respostas pela complexidade da matriz analisada ⁵⁷ .
Métodos de toxicidade in silico	Baratos e rápidos ⁵⁸ . Dispensam uso de reagentes e animais, podem prever propriedades de substâncias ainda não sintetizadas ⁵⁹ . Possibilitam a elucidação de um possível mecanismo de ação, podem auxiliar na descoberta de novos compostos ou princípios ativos ⁶⁰ .	Apresentam erros associados à qualidade dos dados utilizados em sua construção. Muitas vezes não podem ser comparados a técnicas experimentais por falta de dados, podem não representar a real dose- resposta nos organismos ⁵⁸ . Fornecem resultados aproximados, por conta de aproximações matemáticas utilizadas em seus algoritmos ⁵⁹ .

Os métodos *in silico* vêm ganhando espaço com o avanço da química computacional. Hoje, diversas metodologias estão disponíveis para predizer propriedades químicas de uma série de compostos. Um dos métodos mais comuns, com exceção dos métodos de estrutura eletrônica que já são melhor consolidados, são estudos de QSAR (*Quatitative Structure-Activity Relationship*), que buscam realizar predições de diversas propriedades químicas por meio de variáveis físico-químicas já conhecidas e correlações estatísticas^{59,61–64}.

Diante do exposto, a relevância de estudos sobre pesticidas em ciências ambientais vem crescendo a cada ano, e a tendência é que esse comportamento se mantenha, em decorrências das recentes crises ambientais presenciadas nacional e mundialmente.

O número de documentos, presentes na plataforma SCOPUS⁶⁵, sobre o meio ambiente é enorme, e de acordo com a Figura 3, abaixo, há uma tendência crescente a respeito de estudos ambientais. Já há um número considerável de artigos com cunho ambiental para o ano de 2020, inclusive.



Figura 3 Curva do crescimento da produção científica sobre assuntos ambientais

Quando são considerados estudos sobre pesticidas, a tendência também se revela crescente⁶⁶. O que demonstra imenso interesse nesses compostos e suas aplicações dentro da área ambiental. A Figura 4 mostra o crescimento dessa produção.





Da mesma forma, as metodologias alternativas vêm crescendo e ganhando cada vez mais espaço dentro da academia⁶⁶. O número de publicações envolvendo procedimentos *in silico* tem apresentado relevância, justamente por apresentarem resultados rápidos, baratos e de qualidade.

O número de estudos relacionados à QSAR cresceu com o passar dos anos, assim como os estudos sobre pesticidas. A Figura 5 mostra o comportamento das publicações envolvendo esse método. Atualmente, são publicados, anualmente, mil artigos envolvendo QSAR. Considerando que, somente a partir dos anos 2000 essa técnica foi amplamente difundida e empregada na Química, esse número de publicações é muito relevante.



Figura 5 Tendência da produção científica envolvendo a utilização de QSAR

Conforme todas as informações apresentadas e sabendo que estudos de cunho ambiental podem auxiliar no desenvolvimento sustentável das populações e economias, fica clara relevância do desenvolvimento de estudos *in silico* sobre pesticidas, não só no Brasil, mas em todos os continentes do globo.

2. Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é realizar um estudo QSAR, por meio de metodologias *in silico* como ferramenta auxiliadora em estudos de análise de risco ambiental aplicado a pesticidas benzimidazólicos pouco utilizados e estudados com relação às suas aplicações agrícolas.

Os objetivos específicos englobam:

- otimização das estruturas geométricas dos compostos do grupo de estudos, por meio de métodos de estrutura eletrônica;
- cálculos de propriedades termodinâmicas, eletrônicas e espectroscópicas;
- obtenção de valores de DL₅₀ e propriedades ecotoxicológicas *in silico*, fazendo uso de softwares *online* de acesso livre;

- criação de modelos para cálculos das DL₅₀ utilizando diferentes descritores moleculares;
- elucidação de um possível mecanismo de ação, por meio da análise dos descritores moleculares, para os compostos estudados neste trabalho;
- adequação dos modelos criados dentro dos parâmetros internacionais estabelecidos pela OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*) para uso em análises regulatórias.

3. Sistema de estudos

O sistema de estudos é formado por 123 pesticidas benzimidazólicos⁶⁷. A estrutura básica pode ser observada na Figura 6, enquanto a Tabela 3 diferencia as substituições presentes na estrutura central.

Figura 6 Estrutura molecular básica das moléculas do grupo de estudos



Tabela 3 Substituições presentes nos diferentes pesticidas estudados

	5	1	1	
Molécula	R1	R2	R3	R4
bz1	Н	Н	Н	Н
2	Н	CH ₃	Н	Н
3	Н	CH_3CH_2	Н	Н
4	Н	$C(CH_3)_3$	Н	Н
5	Н	F	Н	Н
6	Cl	Н	Н	Н
7	Н	Cl	Н	Н
8	Br	Н	Н	Н
9	Н	Br	Н	Н
10	Н	CN	Н	Н
11	Н	CF_3	Н	Н
12	Н	COOCH ₃	Н	Н
13	Н	COOCH ₂ CH ₃	Н	Н
14	Н	CONH ₂	Н	Н

15	Н	OH	Н	Н
16	Н	NH_2	Н	Н
17	Н	NHCOCH ₂	Н	Н
18	NO_2	Н	Н	Н
19	Н	NO_2	Н	Н
20	Н	SO ₂ CH ₃	Н	Н
21	Н	SO_2NH_2	Н	Н
22	Н	Fenil	Н	Н
23	Н	CH_3	CH ₃	Н
24	F	Н	F	Н
25	F	Cl	Н	Н
26	F	Н	Cl	Н
27	Н	F	Cl	Н
28	Cl	Н	F	Н
29	Cl	Н	Br	Н
30	Br	Н	F	Н
31	Cl	Cl	Н	Н
32	Н	Cl	Cl	Н
33	Cl	Н	Cl	Н
34	Cl	Н	Н	Cl
35	Н	Br	Cl	Н
36	Br	Н	Cl	Н
37	Br	Н	Н	Br
38	Н	Cl	OH	Н
39	Br	Н	Br	Н
40	CH_3	Cl	Н	Н
41	Н	CH ₃	Cl	Н
42	Br	CH ₃	Н	Н
43	Н	Br	CH ₃	Н
44	Br	Н	$C(CH_3)_3$	Н
45	Cl	Н	CN	Н
46	CN	Н	Cl	Н
47	Cl	Н	CF ₃	Н
48	NO ₂	CH ₃	H	Н
49	NO_2	Cl	Н	Н
50	NO_2	Н	Cl	Н
51	Cl	Н	NO ₂	Н
52	Н	NO_2	Cl	Н
53	NO ₂	Н	Н	Cl
54	NO_2	Br	Н	Н
55	NO	Н	Br	Н
	NO_2	11		
56	NO ₂ Br	Н	NO_2	Н
56 57	NO ₂ Br NO ₂	Н	NO ₂ NO ₂	H H
56 57 58	NO ₂ Br NO ₂ H	H H NO ₂	NO ₂ NO ₂ NO ₂	H H H
56 57 58 59	NO ₂ Br NO ₂ H OH	H H NO ₂ H	NO2 NO2 NO2 H	Н Н Н ОН
56 57 58 59 60	NO ₂ Br NO ₂ H OH H	H H NO ₂ H OCH ₂	NO2 NO2 NO2 H OCH2	Н Н Н ОН Н
56 57 58 59 60 61	NO ₂ Br NO ₂ H OH H OCH ₃	H H NO_{2} H OCH_{3} H	NO2 NO2 NO2 H OCH3 H	H H OH H OCH3

63	Br	Cl	F	Н
64	Cl	Cl	Cl	Н
65	Cl	Cl	Н	Cl
66	Cl	Cl	Br	Н
67	Cl	Br	Cl	Н
68	Br	Cl	Cl	Н
69	Br	Cl	Br	Н
70	Br	Br	Н	Br
71	Br	Br	Br	Н
72	ОН	Cl	Cl	Н
73	Cl	ОН	Cl	Н
74	Cl	OCH ₃	Cl	Н
75	OCONHCH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Н
76	OCON(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Н
77	CH ₃	Cl	Br	Н
78	NO ₂	CH ₃	CH ₃	Н
79	NO ₂	CH ₃	Cl	Н
80	NO ₂	CH ₃	Br	Н
81	NO ₂	Cl	Cl	Н
82	Cl	Cl	NO ₂	Н
83	Cl	NO ₂	Cl	Н
84	Cl	Cl	CN	Н
85	F	F	F	F
86	F	Cl	Cl	Cl
87	F	Cl	F	Cl
88	Cl	F	Cl	Cl
89	F	Br	F	Br
90	Br	Br	F	Br
91	F	F	OCH ₃	F
92	F	CH_3	F	F
93	Br	Cl	F	Cl
94	Br	F	Br	Cl
95	Cl	Cl	Cl	Cl
96	Cl	Cl	Cl	Br
97	Cl	Cl	Br	Br
98	Cl	Br	Cl	Br
99	Cl	Br	Br	Cl
100	Br	Cl	Cl	Br
101	Br	Br	Br	Cl
102	Br	Br	Cl	Br
103	Br	Br	Br	Br
104	Cl	Cl	Cl	CH_3
105	Cl	Cl	CH_3	Cl
106	Cl	Br	Cl	CH_3
107	Br	Br	Cl	CH_3
108	Cl	Cl	OCH ₃	Cl
109	Cl	Cl	NO_2	Cl
110	Cl	Cl	Cl	NO_2

111	NO ₂	Cl	NO ₂	Cl
112	NO_2	Cl	CH ₃	NO_2
113	Cl	Cl	Cl	NHCO-Fenil
114	Cl	Cl	NH_2	Cl
115	Cl	Cl	Cl	SOOH
116	Cl	Cl	Cl	SOONH ₂
117	Cl	Cl	Cl	SOON(CH ₃) ₂
118	Cl	Cl	Cl	SOON(CH ₃ CH ₂) ₂
119	Cl	Cl	Cl	$N(CH_3)_2$
120	CH_3	CH ₃	CH_3	CH_3
121	OCH ₃	Cl	Cl	OCH ₃
122	Cl	OCH ₃	OCH ₃	Cl
123	Н	NHCOCH ₂ CH ₃	Н	Н

Na Tabela 4 podem ser vistos os nomes IUPAC das substâncias, bem como seus números de registro CAS e suas representações em forma de SMILES. Os SMILES são uma representação de fácil compreensão das estruturas moleculares que apresentam vantagens e desvantagens. Dentro das vantagens pode ser citado o fato de que essas estruturas englobam a estereoquímica de algumas moléculas e são largamente utilizadas. Já como desvantagens aparece o fato de que não há um jeito específico de codificar a molécula em um SMILE, o que pode causar ambiguidades dentro de aspectos envolvendo a conformação óptica das substâncias^{68,69}. Elas foram utilizadas na obtenção de doses letais por meio dos softwares online. As linhas SMILES foram obtidas no banco de dados PubChem⁷⁰.

Molécula	Nome IUPAC	CAS	SMILE
1	2-(Trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	312-73-2	FC(F)(F)C1=NC2=CC=CC=C2N1
2	6-Methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	399-77-9	CC1=CC2=C(C=C1)N=C(N2)C(F)(F)F
3	6-Ethyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89426-87-9	CCC1=CC2=C(C=C1)N=C(N2)C(F)(F)F
4	6-tert-Butyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	3671-67-8	CC(C)(C)C1=CC2=C(C=C1)N=C(N2)C(F)(F)F
5	6-Fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	3671-47-4	FC1=CC2=C(C=C1)N=C(N2)C(F)(F)F
6	4-Chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	2338-31-0	FC(F)(F)C1=NC2=C(N1)C=CC=C2Cl
7	6-Chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	656-49-5	FC(F)(F)C1=NC2=C(N1)C=C(C1)C=C2
8	4-Bromo-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6587-23-1	FC(F)(F)C1=NC2=C(N1)C=CC=C2Br
9	6-Bromo-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	3671-60-1	FC(F)(F)C1=NC2=C(N1)C=C(Br)C=C2
10	2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carbonitrile	3671-61-2	C1=CC2=C(C=C1C#N)NC(=N2)C(F)(F)F
11	2,6-bis(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	399-69-9	C1=CC2=C(C=C1C(F)(F)F)NC(=N2)C(F)(F)F
12	methyl 2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carboxylate	89426-88-0	COC(=O)C1=CC2=C(C=C1)N=C(N2)C(F)(F)F
13	ethyl 2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carboxylate	89457-09-0	CCOC(=O)C1=CC2=C(C=C1)N=C(N2)C(F)(F)F
14	2-(Trifluoromethyl)-1H-benzimidazole-6-carboxamide	89426-89-1	NC(=O)C1=CC2=C(C=C1)N=C(N2)C(F)(F)F
15	2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazol-5-ol	89426-90-4	C1=CC2=C(C=C1O)NC(=N2)C(F)(F)F
16	2-(Trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-6-amine	3671-66-7	NC1=CC2=C(C=C1)N=C(N2)C(F)(F)F
17	N-[2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazol-5-yl]acetamide	83003-97-8	CC(=O)NC1=CC2=C(C=C1)N=C(N2)C(F)(F)F
18	4-Nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	14689-51-1	[O-][N+](=O)C1=CC=CC2=C1N=C(N2)C(F)(F)F
19	6-Nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	327-19-5	[O-][N+](=O)C1=CC2=C(C=C1)N=C(N2)C(F)(F)F
20	6-methylsulfonyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	19016-29-6	CS(=O)(=O)C1=CC2=C(C=C1)N=C(N2)C(F)(F)F
21	2-(Trifluoromethyl)-1H-benzimidazole-6-sulfonamide	89426-91-5	C1=CC2=C(C=C1S(=O)(=O)N)NC(=N2)C(F)(F)F
22	6-phenyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89426-92-6	C1=CC=C(C=C1)C2=CC3=C(C=C2)N=C(N3)C(F)(F)F
23	5,6-Dimethyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	1799-79-7	CC1=CC2=C(C=C1C)N=C(N2)C(F)(F)F
24	4,6-Difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89426-93-7	FC1=CC2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(F)=C1
25	5-chloro-4-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89426-94-8	C1=CC(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)F)Cl
26	6-chloro-4-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89426-95-9	C1=C(C=C2C(=C1F)N=C(N2)C(F)(F)F)Cl
27	5-chloro-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89426-96-0	C1=C2C(=CC(=C1F)Cl)N=C(N2)C(F)(F)F

Tabela 4 Nome IUPAC, em inglês, número de registro CAS e estruturas SMILE das moléculas presentes no grupo de estudos

28	4-chloro-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89426-97-1	C1=C(C=C2C(=C1Cl)N=C(N2)C(F)(F)F)F
29	6-bromo-4-chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89457-10-3	C1=C(C=C2C(=C1Cl)N=C(N2)C(F)(F)F)Br
30	4-Bromo-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89426-98-2	FC1=CC2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(Br)=C1
31	4,5-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	3615-21-2	FC(F)(F)C1=NC2=C(N1)C=CC(C1)=C2C1
32	5,6-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	2338-25-2	FC(F)(F)C1=NC2=CC(Cl)=C(Cl)C=C2N1
33	4, 6-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	4228-88-0	FC(F)(F)C1=NC2=C(N1)C=C(C1)C=C2C1
34	4, 7-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	4228-89-1	FC(F)(F)C1=NC2=C(Cl)C=CC(Cl)=C2N1
35	5-bromo-6-chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	39215-09-3	C1=C2C(=CC(=C1Cl)Br)N=C(N2)C(F)(F)F
36	4-Bromo-6-chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89426-99-3	FC(F)(F)C1=NC2=C(N1)C=C(Cl)C=C2Br
37	4,7-dibromo-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	4228-97-1	C1=CC(=C2C(=C1Br)NC(=N2)C(F)(F)F)Br
38	6-Chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-5-ol	24994-52-3	OC1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1)C(F)(F)F
39	4, 6-dibromo- 2 -(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6609-53-6	C1=C(C=C2C(=C1Br)N=C(N2)C(F)(F)F)Br
40	5-chloro-4-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-03-2	CC1=C(C=CC2=C1N=C(N2)C(F)(F)F)Cl
41	5-chloro-6-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	14863-40-2	CC1=CC2=C(C=C1Cl)N=C(N2)C(F)(F)F
42	$4\-bromo-5\-methyl-2\-(trifluoromethyl)\-1H\-benzimidazole$	89427-04-3	CC1=C(C2=C(C=C1)NC(=N2)C(F)(F)F)Br
43	5-Bromo-6-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-05-4	CC1=CC2=C(C=C1Br)N=C(N2)C(F)(F)F
44	4-Bromo-6-tert-butyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-06-5	CC(C)(C)C1=CC2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(Br)=C1
45	7-chloro-2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carbonitrile	89427-07-6	C1=C(C=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)Cl)C#N
46	$6\-chloro-2\-(trifluoromethyl)\-1H\-benzimidazole\-4\-carbonitrile$	89427-08-7	C1=C(C=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)C#N)Cl
47	6-chloro-2, 4-bis (trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-09-8	C1=C(C=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)C(F)(F)F)Cl
48	5-Methyl-4-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-10-1	CC1=C(C2=C(NC(=N2)C(F)(F)F)C=C1)[N+]([O-])=O
49	5-Chloro-4-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6609-39-8	C1=CC(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)[N+](=O)[O-])Cl
50	6-Chloro-4-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	3671-18-9	[O-][N+](=O)C1=CC(C1)=CC2=C1N=C(N2)C(F)(F)F
51	4-chloro- 6 -nitro- 2 -(trifluoromethyl)- $1H$ -benzimidazole	4228-91-5	C1=C(C=C2C(=C1Cl)N=C(N2)C(F)(F)F)[N+](=O)[O-]
52	6-Chloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6609-40-1	[O-][N+](=O)C1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1)C(F)(F)F

53	4-Chloro-7-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-11-2	$\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}$
			J[N+J(=0)CI=C2NC(=NC2=C(CI)C=CI)C(F)(F)F
54	5-Bromo-4-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	14689-58-8	$[O^{-}]$
			$\int \left[(1 + j) - 0 \right] e^{-i - e(j - j)} e^{-i - e(j - i)} e^{-i - $
55	6-Bromo-4-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6609-36-5	[N+1](=0)C1=CC(Br)=CC2=C1N=C(N2)C(F)(F)F
			C1=C(C=C2C(=C1Br)N=C(N2)C(F)(F)F)[N+1(=O)]
56	4-Bromo-6-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6609-37-6	0-]
			C1=C(C=C2C(=C1[N+](=O)[O-
57	4,0-dinitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6609-38-7])N=C(N2)C(F)(F)F)[N+](=O)[O-]
			[0-
58	5,6-Dinitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	2338-24-1][N+](=O)C1=C(C=C2N=C(NC2=C1)C(F)(F)F)[N+]
			([O-])=O
59	2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole-4,7-diol	89427-12-3	C1=CC(=C2C(=C1O)NC(=N2)C(F)(F)F)O
60	5,6-dimethoxy-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-13-4	COC1=C(C=C2C(=C1)NC(=N2)C(F)(F)F)OC
61	4,7-dimethoxy-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-14-5	COC1=C2C(=C(C=C1)OC)N=C(N2)C(F)(F)F
62	4,6,7-trifluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-15-6	C1=C(C2=C(C(=C1F)F)NC(=N2)C(F)(F)F)F
63	4-Bromo-5-chloro-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89457-11-4	FC1=C(Cl)C(Br)=C2N=C(NC2=C1)C(F)(F)F
64	4,5,6-Trichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	2338-27-4	FC(F)(F)C1=NC2=C(Cl)C(Cl)=C(Cl)C=C2N1
65	4,6,7-Trichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	3393-59-7	FC(F)(F)C1=NC2=C(N1)C(Cl)=C(Cl)C=C2Cl
66	6-Bromo-4,5-dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-16-7	C1=C2C(=C(C(=C1Br)Cl)Cl)N=C(N2)C(F)(F)F
67	5-bromo-4,6-dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-17-8	C1=C2C(=C(C(=C1Cl)Br)Cl)N=C(N2)C(F)(F)F
68	4-Bromo-5,6-dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	53615-22-8	FC(F)(F)C1=NC2=C(Br)C(Cl)=C(Cl)C=C2N1
69	4, 6-Dibromo-5-chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	53615-23-9	FC(F)(F)C1=NC2=C(Br)C(Cl)=C(Br)C=C2N1
70	4,6,7-Tribromo-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	3393-60-0	FC(F)(F)C1=NC2=C(N1)C(Br)=C(Br)C=C2Br
71	4,5,6-Tribromo-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	7682-32-8	FC(F)(F)C1=NC2=C(Br)C(Br)=C(Br)C=C2N1
72	5,6-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-4-ol	19690-31-4	C1=C2C(=C(C(=C1Cl)Cl)O)N=C(N2)C(F)(F)F
73	4,6-dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-5-ol	24994-55-6	C1=C2C(=C(C(=C1Cl)O)Cl)N=C(N2)C(F)(F)F
74	4, 6-dichloro- 5 -methoxy- 2 -(trifluoromethyl)- $1H$ -benzimidazole	89427-18-9	COC1=C(C=C2C(=C1Cl)N=C(N2)C(F)(F)F)Cl
75	[5,6-dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-4-yl] N- ethylcarbamate	89427-19-0	CCNC(=O)OC1=C2C(=CC(=C1Cl)Cl)NC(=N2)C(F) (F)F
--	---	---	--
76	[5,6-dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-4-yl] N,N- dimethylcarbamate	89427-20-3	CN(C)C(=O)OC1=C2C(=CC(=C1Cl)Cl)NC(=N2)C(F)(F)F
77	6-Bromo-5-chloro-4-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-21-4	CC1=C2C(=CC(=C1Cl)Br)NC(=N2)C(F)(F)F
78	5, 6-Dimethyl- 4 -nitro- 2 -(trifluoromethyl)- $1H$ -benzimidazole	89427-22-5	CC1=CC2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(=C1C)[N+]([O-])=O
79	$6 ext{-}Chloro ext{-}5 ext{-}methyl ext{-}4 ext{-}nitro ext{-}2 ext{-}(trifluoromethyl) ext{-}1H ext{-}benzimidazole$	89427-23-6	CC1=C(C=C2C(=C1[N+](=O)[O-])N=C(N2)C(F)(F)F)Cl
80	$6\-bromo-5\-methyl-4\-nitro-2\-(trifluoromethyl)\-1H\-benzimidazole$	89427-24-7	CC1=C(C=C2C(=C1[N+](=O)[O-])N=C(N2)C(F)(F)F)Br
81	5, 6-Dichloro- 4 -nitro- 2 -(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6609-41-2	[O-][N+](=O)C1=C2N=C(NC2=CC(Cl)=C1Cl)C(F)(F)F
82	$4, 5\mbox{-}Dichloro\mbox{-}6\mbox{-}nitro\mbox{-}2\mbox{-}(trifluoromethyl)\mbox{-}1H\mbox{-}benzimidazole$	6609-42-3	C1=C2C(=C(C(=C1[N+](=O)[O-])Cl)Cl)N=C(N2)C(F)(F)F
			[0-
83	4,6-Dichloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6609-43-4][N+](=O)C1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1Cl)C(F)(F)F
83 84	4,6-Dichloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 6,7-dichloro-2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carbonitrile	6609-43-4 89427-25-8][N+](=O)C1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1Cl)C(F)(F)F C1=C(C(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)Cl)Cl)C#N
83 84 85	4,6-Dichloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 6,7-dichloro-2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carbonitrile 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6609-43-4 89427-25-8 2355-43-3][N+](=0)C1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1Cl)C(F)(F)F C1=C(C(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)Cl)Cl)C#N FC1=C(F)C(F)=C(F)C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F
83 84 85 86	4,6-Dichloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 6,7-dichloro-2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carbonitrile 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4-fluoro-5,6,7-tricloro-2-trifluormetilbenzimidazol	6609-43-4 89427-25-8 2355-43-3 89427-26-9	[0-][N+](=0)C1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1Cl)C(F)(F)F C1=C(C(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)Cl)Cl)C#N FC1=C(F)C(F)=C(F)C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F C12=C(C(=C(C(=C1Cl)Cl)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F
83 84 85 86 87	4,6-Dichloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 6,7-dichloro-2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carbonitrile 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4-fluoro-5,6,7-tricloro-2-trifluormetilbenzimidazol 5,7-dichloro-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6609-43-4 89427-25-8 2355-43-3 89427-26-9 89427-27-0][N+](=0)C1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1Cl)C(F)(F)F C1=C(C(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)Cl)Cl)C#N FC1=C(F)C(F)=C(F)C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F C12=C(C(=C(C(=C1Cl)Cl)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F C12=C(C(=C(C(=C1Cl)F)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F
83 84 85 86 87 88	4,6-Dichloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 6,7-dichloro-2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carbonitrile 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4-fluoro-5,6,7-tricloro-2-trifluormetilbenzimidazol 5,7-dichloro-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Trichloro-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6609-43-4 89427-25-8 2355-43-3 89427-26-9 89427-27-0 18225-94-0][N+](=O)C1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1Cl)C(F)(F)F C1=C(C(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)Cl)Cl)C#N FC1=C(F)C(F)=C(F)C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F C12=C(C(=C(C(=C1Cl)Cl)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F C12=C(C(=C(C(=C1Cl)F)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F FC1=C(Cl)C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(Cl)=C1Cl
83 84 85 86 87 88 89	4,6-Dichloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 6,7-dichloro-2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carbonitrile 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4-fluoro-5,6,7-tricloro-2-trifluormetilbenzimidazol 5,7-dichloro-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Trichloro-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 5,7-Dibromo-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6609-43-4 89427-25-8 2355-43-3 89427-26-9 89427-27-0 18225-94-0 89427-28-1][N+](=0)C1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1Cl)C(F)(F)F C1=C(C(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)Cl)Cl)C#N FC1=C(F)C(F)=C(F)C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F C12=C(C(=C(C(=C1Cl)Cl)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F C12=C(C(=C(C(=C1Cl)F)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F FC1=C(Cl)C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(Cl)=C1Cl FC1=C(Br)C(F)=C(Br)C2=C1N=C(N2)C(F)(F)F
83 84 85 86 87 88 89 90	4,6-Dichloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 6,7-dichloro-2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carbonitrile 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4-fluoro-5,6,7-tricloro-2-trifluormetilbenzimidazol 5,7-dichloro-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Trichloro-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 5,7-Dibromo-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Tribromo-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6609-43-4 89427-25-8 2355-43-3 89427-26-9 89427-27-0 18225-94-0 89427-28-1 89427-29-2	$[C-2] [N+](=0)C1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1Cl)C(F)(F)F \\ C1=C(C(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)Cl)Cl)C#N \\ FC1=C(F)C(F)=C(F)C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Cl)Cl)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Cl)F)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F \\ FC1=C(Cl)C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(Cl)=C1Cl \\ FC1=C(Br)C(F)=C(Br)C2=C1N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Br)F)Br)Br)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Br)F)Br)Br) \\ C12=C(C(=C(E(ET)Br)F)Br)Br) \\ C12=C(E(ET)Br) \\ C12=C(ET)Br) \\ C12=C(ET)B$
83 84 85 86 87 88 89 90 91	4,6-Dichloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 6,7-dichloro-2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carbonitrile 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4-fluoro-5,6,7-tricloro-2-trifluormetilbenzimidazol 5,7-dichloro-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Trichloro-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 5,7-Dibromo-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Tribromo-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-trifluoro-5-methoxy-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	6609-43-4 89427-25-8 2355-43-3 89427-26-9 89427-27-0 18225-94-0 89427-28-1 89427-29-2 89427-30-5][N+](=O)C1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1Cl)C(F)(F)F C1=C(C(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)Cl)Cl)C#N FC1=C(F)C(F)=C(F)C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F C12=C(C(=C(C(=C1Cl)Cl)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F C12=C(C(=C(C(=C1Cl)F)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F FC1=C(Cl)C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(Cl)=C1Cl FC1=C(Br)C(F)=C(Br)C2=C1N=C(N2)C(F)(F)F C12=C(C(=C(C(=C1Br)F)Br)Br)N=C(N2)C(F)(F)F COC1=C(C2=C(C(=C1F)F)NC(=N2)C(F)(F)F)F
 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 	 4,6-Dichloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 6,7-dichloro-2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carbonitrile 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4-fluoro-5,6,7-tricloro-2-trifluormetilbenzimidazol 5,7-dichloro-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Trichloro-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 5,7-Dibromo-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Tribromo-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,6,7-trifluoro-5-methoxy-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Trifluoro-6-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 	6609-43-4 89427-25-8 2355-43-3 89427-26-9 89427-27-0 18225-94-0 89427-28-1 89427-29-2 89427-30-5 89427-31-6	$[C-2] [N+](=0)C1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1Cl)C(F)(F)F \\ C1=C(C(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)Cl)Cl)C#N \\ FC1=C(F)C(F)=C(F)C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Cl)Cl)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Cl)F)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F \\ FC1=C(Cl)C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(Cl)=C1Cl \\ FC1=C(Br)C(F)=C(Br)C2=C1N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Br)F)Br)Br)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C0C1=C(C2=C(C(=C1F)F)NC(=N2)C(F)(F)F)F \\ CC1=C(F)C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(F)=C1F \\ \end{tabular}$
 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 	 4,6-Dichloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 6,7-dichloro-2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carbonitrile 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4-fluoro-5,6,7-tricloro-2-trifluormetilbenzimidazol 5,7-dichloro-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Trichloro-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 5,7-Dibromo-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Tribromo-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,6,7-trifluoro-5-methoxy-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Trifluoro-6-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 	6609-43-4 89427-25-8 2355-43-3 89427-26-9 89427-27-0 18225-94-0 89427-28-1 89427-29-2 89427-30-5 89427-31-6 89427-32-7	$[C-2] [N+](=0)C1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1Cl)C(F)(F)F \\ C1=C(C(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)Cl)Cl)C#N \\ FC1=C(F)C(F)=C(F)C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Cl)Cl)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Cl)F)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F \\ FC1=C(Cl)C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(Cl)=C1Cl \\ FC1=C(Br)C(F)=C(Br)C2=C1N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Br)F)Br)Br)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C0C1=C(C2=C(C(=C1F)F)NC(=N2)C(F)(F)F)F \\ CC1=C(F)C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(F)=C1F \\ FC1=C(Cl)C2=C(NC(=N2)C(F)(F)F)C(Br)=C1Cl \\ \end{tabular}$
 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 	 4,6-Dichloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 6,7-dichloro-2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carbonitrile 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4-fluoro-5,6,7-tricloro-2-trifluormetilbenzimidazol 5,7-dichloro-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Trichloro-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 5,7-Dibromo-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,6,7-trifluoro-5-methoxy-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Trifluoro-6-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 5,7-Trifluoro-6-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 5,7-dichloro-4,6-dichloro-5-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 	6609-43-4 89427-25-8 2355-43-3 89427-26-9 89427-27-0 18225-94-0 89427-28-1 89427-29-2 89427-30-5 89427-31-6 89427-32-7 89427-33-8	$[C-2] [[N+]](=0)C1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1Cl)C(F)(F)F \\ C1=C(C(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)Cl)Cl)C#N \\ FC1=C(F)C(F)=C(F)C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Cl)Cl)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Cl)F)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F \\ FC1=C(Cl)C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(Cl)=C1Cl \\ FC1=C(Br)C(F)=C(Br)C2=C1N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Br)F)Br)Br)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C0C1=C(C2=C(C(=C1F)F)NC(=N2)C(F)(F)F)F \\ C1=C(F)C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(F)=C1F \\ FC1=C(Cl)C2=C(NC(=N2)C(F)(F)F)C(Br)=C1Cl \\ C12=C(C(=C(C(=C1Br)F)Br)Cl)N=C(N2)C(F)(F)F \\ \end{array}$
 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 	 4,6-Dichloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 6,7-dichloro-2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazole-5-carbonitrile 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4-fluoro-5,6,7-tricloro-2-trifluormetilbenzimidazol 5,7-dichloro-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Trichloro-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 5,7-Dibromo-4,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Tribromo-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,6,7-trifluoro-5-methoxy-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 4,5,7-Trifluoro-6-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 5,7-dibromo-4,6-dichloro-5-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 	6609-43-4 89427-25-8 2355-43-3 89427-26-9 89427-27-0 18225-94-0 89427-28-1 89427-29-2 89427-30-5 89427-31-6 89427-32-7 89427-33-8 2338-29-6	$[C-2] [[N+]](=0)C1=C(Cl)C=C2NC(=NC2=C1Cl)C(F)(F)F \\ C1=C(C(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)Cl)Cl)C#N \\ FC1=C(F)C(F)=C(F)C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Cl)Cl)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Cl)F)Cl)F)N=C(N2)C(F)(F)F \\ FC1=C(Cl)C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(Cl)=C1Cl \\ FC1=C(Br)C(F)=C(Br)C2=C1N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Br)F)Br)Br)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C0C1=C(C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(F)=C1F \\ FC1=C(Cl)C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(Br)=C1Cl \\ C12=C(C(=C(C(=C1Br)F)Br)Cl)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Br)F)Br)Cl)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Br)F)Br)Cl)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Br)F)Br)Cl)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1Cl)Cl)Cl)Cl)N=C(N2)C(F)(F)F \\ C12=C(C(=C(C(=C1CL)CL)CL)CL)CL) \\ C12=C(C(=C(C(=C1CL)CL)CL)CL)CL \\ C12=C(C(=C(C(=C1CL)CL)CL)CL)CL \\ C12=C(C(=C(C(=C1CL)CL)CL)CL)CL \\ C12=C(C$

97	6,7-Dibromo-4,5-dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-34-9	FC(F)(F)C1=NC2=C(N1)C(Br)=C(Br)C(Cl)=C2Cl
98	5,7-Dibromo-4,6-dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	14689-56-6	FC(F)(F)C1=NC2=C(N1)C(Br)=C(Cl)C(Br)=C2Cl
99	5,6-Dibromo-4,7-dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	14689-59-9	FC(F)(F)C1=NC2=C(N1)C(C1)=C(Br)C(Br)=C2C1
100	4,7-Dibromo-5,6-dichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	41035-29-4	FC(F)(F)C1=NC2=C(N1)C(Br)=C(Cl)C(Cl)=C2Br
101	5, 6, 7-Tribromo-4-chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-35-0	C12=C(C(=C(C(=C1Br)Br)Br)Cl)N=C(N2)C(F)(F)F
102	$4,5,7\mathchar`Tribromo-6\mathchar`char`Constraint} (trifluoromethyl)\mathchar`Theory 10\mathchar`Constraint} (trifluoromethyl)\mathchar`Theory 10\mathchar`Theory 1$	14689-60-2	C12=C(C(=C(C(=C1Br)Cl)Br)Br)N=C(N2)C(F)(F)F
103	4,5,6,7-Tetrabromo-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	2338-30-9	FC(F)(F)C1=NC2=C(N1)C(Br)=C(Br)C(Br)=C2(Br)
104	5, 6, 7-Trichloro-4-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-36-1	CC1=C2C(=C(C(=C1Cl)Cl)Cl)NC(=N2)C(F)(F)F
105	4,5,7-Trichloro- 6 -methyl- 2 -(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	4228-99-3	CC1=C(Cl)C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(Cl)=C1Cl
106	6-Bromo-5,7-dichloro-4-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-37-2	CC1=C2C(=C(C(=C1Cl)Br)Cl)NC(=N2)C(F)(F)F
107	6, 7-Dibromo-5-chloro-4-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-38-3	CC1=C2N=C(NC2=C(Br)C(Br)=C1Cl)C(F)(F)F
108	4, 6, 7-trichloro- 5 -methoxy- 2 -(trifluoromethyl)- $1H$ -benzimidazole	89427-39-4	COC1=C(C2=C(C(=C1Cl)Cl)NC(=N2)C(F)(F)F)Cl
			[O-
109	4, 6, 7-Trichloro-5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	4205-99-6][N+](=O)C1=C(Cl)C2=C(NC(=N2)C(F)(F)F)C(Cl)
			=C1Cl
110	4 5 6-trichloro-7-nitro-2-(trifluoromethyl)-1H-henzimidazole	4205-98-5	C12=C(C(=C(C(=C1[N+](=O)[O-
110	4,5,6 mentoro 7 miro 2 (mgruorometny) 111 benzimutizote	4203 90 3])Cl)Cl)Cl)N=C(N2)C(F)(F)F
			[0-
111	4,6-Dichloro-5,7-dinitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	14863-50-4][N+](=O)C1=C(C1)C(=C(C1)C2=C1NC(=N2)C(F)(
			F)F)[N+]([O-])=O
112	5-Chloro-6-methyl-4,7-dinitro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-40-7	CC1=C(C2=C(C(=C1Cl)[N+](=O)[O-
])N=C(N2)C(F)(F)F)[N+](=O)[O-]
113	N-[5,6,7-trichloro-2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazol-4-yl]benzamide	89427-42-9	C1=CC=C(C=C1)C(=O)NC2=C(C(=C(C3=C2NC(=
			N3)C(F)(F)F)Cl)Cl
114	4,6,7-Trichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-5-amine	89427-41-8	NC1=C(Cl)C2=C(NC(=N2)C(F)(F)F)C(Cl)=C1Cl
115	5,6,7-Trichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole-4-sulfonic acid	36014-99-0	C12=C(C(=C(C(=C1C1)C1)C1)S(=O)(=O)O)N=C(N2)
) $C(F)(F)F$
116	5,6,7-trichloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole-4-sulfonamide	89427-44-1	C12=C(C(=C(C(=C1C1)C1)C1)S(=O)(=O)N)N=C(N2)
-)C(F)(F)F

O(=O)C1=C(C(=C(C2=C1N=C(N2)C(F)(
F)F)Cl)Cl)Cl	

117	5, 6, 7-trichloro-N,N-dimethyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole-4-	36014-72-9	CN(C)S(=O)(=O)C1=C(C(=C(C2=C1N=C(N2)C(F)(
11/	sulfonamide	30014-72-9	F)F)Cl)Cl)Cl
118	5, 6, 7-trichloro-N, N-diethyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole-4-	36014-71-8	CCN(CC)S(=0)(=0)C1=C(C(=C(C2=C1N=C(N2)C(
118	sulfonamide	30014-71-8	F)(F)F)Cl)Cl)Cl
110	$4,5,6\-Trichloro-N,N\-dimethyl\-2\-(trifluoromethyl)\-1H\-benzimidazol\-7\-benzimidazol\-$	80127 13 0	CN(C)C1=C(C(=C(C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F)C1)C1)
119	amine	89427-43-0	Cl
120	4,5,6,7-Tetramethyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-45-2	CC1=C(C(=C2C(=C1C)NC(=N2)C(F)(F)F)C)C
121	5, 6-Dichloro- $4, 7$ -dimethoxy- 2 -(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-46-3	COC1=C(Cl)C(Cl)=C(OC)C2=C1NC(=N2)C(F)(F)F
122	4,7-Dichloro-5,6-dimethoxy-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole	89427-47-4	COC1=C(Cl)C2=C(N=C(N2)C(F)(F)F)C(Cl)=C1OC
123	N-[2-(trifluoromethyl)-3H-benzimidazol-5-yl]propanamide	89427-48-5	CCC(=O)NC1=CC2=C(C=C1)N=C(N2)C(F)(F)F

CÁLCULOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA

1. Introdução

1.1.Mecânica molecular

Os métodos de mecânica molecular são também conhecidos como campos de força. Eles trabalham ignorando um dos maiores problemas dentro da química computacional, o cálculo da energia eletrônica para uma da configuração nuclear em uma dada superfície de energia potencial. Para a obtenção dessa energia, os campos de força utilizam funções parametrizadas das coordenadas nucleares e fazem o *fitting* utilizando dados experimentais ou dados computacionais de níveis de teoria mais elevados. Os principais componentes nesses métodos são os átomos e não elétrons, ou seja, as informações referentes às ligações químicas devem ser fornecidas de maneira explicita para o método⁷¹.

Todo o tratamento quântico e relacionados a solução da equação de Schrödinger eletrônica é desconsiderado. Isso significa que o tratamento dos átomos é feito de maneira clássica, pela segunda lei de Newton. As moléculas são descritas pelo modelo no qual átomos são representados por esferas de diferentes tamanhos e durezas e as ligações são representadas por molas de diferentes comprimentos e rigidez⁷².

De forma geral, esses métodos partem do princípio de que, em diferentes moléculas, existem grupos de átomos que se comportam de maneira semelhante e apresentam propriedades parecidas. Por essa razão, a parametrização desses campos de força é realizada em função desses grupos funcionais distintos. O que irá ditar a qualidade dos resultados gerados por um determinado método de mecânica molecular é a sua parametrização em relação às moléculas estudadas. Caso os parâmetros que o modelo tenha consigam descrever o grupo de estudos, os resultados gerados terão maior qualidade, caso contrário, esses métodos apresentam sérios problemas, justamente por desconsiderarem qualquer comportamento quântico dos átomos e elétrons^{73,74}.

A energia total de um campo de força é calculada a partir da Equação (4), abaixo.

 $E_{FF} = E_{str} + E_{bend} + E_{tors} + E_{vdw} + E_{el} + E_{cross}$ Equação (4)

Nela, E_{FF} é a energia total do campo de força; E_{str} é a energia de estiramento da ligação entre dois átomos; E_{bend} é a energia de deformação angular; E_{tors} é a energia de torção para realizar uma rotação em torno de uma ligação; E_{vdw} é a energia de Van der Waals; E_{el} se refere a energia eletrostática; e E_{cross} é referente a junção dos termos de estiramento, torção e deformação angular. É importante ressaltar que os termos E_{vdw} e E_{el} são termos não ligados. Os demais são termos ligados, por serem relativos a dois átomos e uma ligação química. A Figura 7 mostra esses termos em uma molécula hipotética.



Figura 7 Esquema relativo às energias consideradas em um método de campo de força

Uma das principais desvantagens de métodos de mecânica molecular é a falta de bons parâmetros moleculares e atômicos para parametrização. Para moléculas menos usuais é comum que sejam encontrados poucos ou nenhum parâmetro disponível, dificultando o emprego desses métodos para a predição de propriedades. Para tentar contornar esse problema de falta de dados, foram criados com campos de força universais, UFF (*Universal Force Field*). Eles tentam derivar as propriedades necessárias para o cálculo da energia de um campo de força de constantes atômicas, como raio atômico energia de ionização, polarizabilidade, entre outros⁷⁵. Dessa forma, esses métodos são parametrizados para toda a tabela periódica, contudo eles fornecem resultados menos exatos em relação aos demais. Outro aspecto desvantajoso é que não é possível averiguar os erros de um resultado decorrentes do método utilizado. A única forma de avaliar a resposta final é comparando com resultados experimentais disponíveis ou dados computacionais já validados na literatura⁷⁶.

Apesar das desvantagens, os campos de força apresentam diversas aplicações. Sua principal vantagem é a velocidade com a qual os cálculos são realizados, tornando possível os cálculos de sistemas contendo até mesmo macromoléculas. O estudo de biomoléculas, como proteínas e DNA, efeitos de solvente e empacotamentos em cristais são algumas das maiores aplicações de campos de força. Fazendo uso de um método bem parametrizado bons resultados de geometria, energias relativas, entre outras propriedades, podem ser obtidas com um baixo custo computacional^{77–80}.

1.2.Desenvolvimento e avanço das químicas quântica e computacional

Os avanços na mecânica quântica têm início no século XX com a junção de alguns fatores críticos que não eram explicados de maneira satisfatória pela mecânica clássica⁸¹. O descobrimento dos raios catódicos, a catástrofe do corpo negro e a hipótese de Boltzmann sobre

estados de energia discretos dentro de um sistema físico dão o pontapé inicial para que fossem considerados novos modelos para partículas atômicas⁸².

Max Planck, em 1900, lançou sua hipótese de que em um determinado sistema, os níveis de energia poderiam ser divididos em pacotes discretos. Esses pacotes teriam sua energia relacionada à frequência da radiação incidente sobre o sistema⁸³. Dessa hipótese surge a relação entre energia e frequências de radiação mostrada na Equação (2).

$$E = h\nu$$
 Equação (2),

na qual *E* é a energia, *h* é a constante de Planck e *v* é a frequência da radiação.

Posteriormente, a hipótese de Planck foi utilizada por Einstein para explicar o efeito fotoelétrico, sendo então descoberto o comportamento dualista partícula-onda da luz, que até hoje é amplamente estudado e difundido⁸⁴. A partir daí os conceitos de mecânica quântica foram cada vez mais empregados na física e química de partículas de pequeno porte.

Erwin Schrödinger, Werner Heisenberg e Max Born desenvolveram modelos atômicos quânticos amplamente difundidos. A aproximação de Schrödinger utiliza equações diferenciais para explicar o comportamento de partículas atômicas. Já Heisenberg e Born fazem uso de matemática matricial para abordar os mesmos problemas^{85,86}. Na química, a teoria mais utilizada nos estudos de átomos, ligações, moléculas e os mais diversos sistemas é a teoria de Schrödinger. A Equação (3) mostra a equação de onda de Schrödinger.

$\widehat{H}\Psi = E\Psi$ Equação (3).

Nela, H é o operador Hamiltoniano. Ψ é a função de onda, que é uma autofunção do operador H. *E* é a energia que é o autovalor do operador H.

Diz-se que uma função é autofunção de um operador quando, durante a aplicação de um operador matemático sobre essa função, o resultado obtido é a própria função e um outro valor, chamado de autovalor. É interessante ressaltar que, a maioria dos operadores quânticos apresentam autovalores com interpretação da física clássica, auxiliando em estudos de sistemas químicos⁸⁷.

Ainda no século XX, com o avanço da informática e eletrônica, houve a melhoria e aumento na empregabilidade dos computadores, em problemas químicos. Esse crescimento do setor tecnológico auxiliou no crescimento da química computacional e também da química quântica.

Com o avanço e melhoria da capacidade computacional, tornou-se possível o desenvolvimento de métodos quânticos mais complexos para realizar a predição de propriedades químicas. Com o aumento da complexidade desses métodos, houve também a

melhoria geral de sua performance de predição, porém muitas vezes, a custo de tempo computacional. Contudo, com o avanço contínuo dos computadores, é cada vez mais factível realizar cálculos de precisão química com menor custo temporal^{88–90}.

A química computacional faz uso de diversas teorias, inclusive a quântica, para realizar estudos sobre sistemas químicos simples e complexos. Ela também atua elucidando diversas propriedades por meio de cálculos computacionais diversos. Com a melhoria contínua dos computadores utilizados, o avanço na química computacional tem sido evidente. Atualmente, há o desenvolvimento de diversos métodos computacionais para a determinação e predição de propriedades de substâncias já conhecidas e até mesmo de compostos ainda não sintetizados. Esses estudos vêm ganhando cada vez mais espaço por serem baratos, rápidos e apresentarem resultados comparáveis com resultados experimentais^{91–93}.

1.3. Teoria de Hartree-Fock e Métodos de correlação eletrônica

O método HF (*Harttree-Fock*) usa como ponto de partida a função de onda do sistema a ser estudado. A função de onda é uma função matemática que contém todas as informações sobre o sistema químico de interesse. Fazendo uso de operadores e funções de onda o método HF é capaz de calcular as propriedades físico-química do grupo de estudos de interesse⁹⁴. A Equação (3) mostra a equação que o cálculo computacional busca resolver por esse método. O operador Hamiltoniano completo pode ser encontrado na Equação (5).

 $\widehat{H}_{total} = T_n + T_e + V_{ne} + V_{ee} + V_{nn} \qquad \text{Equação (5)}$

Nessa equação T_n e T_e são as energias cinéticas dos núcleos e elétrons, respectivamente. V_{ne} , V_{ee} e V_{nn} são as energias de interação núcleo-elétron, elétron-elétron e núcleo-núcleo, respectivamente.

Uma aproximação importante utilizada por esses métodos é a de Born-Oppenheimer. Ela diz que, como os núcleos apresentam massa muito maior que os elétrons, para os elétrons é como se os núcleos fossem estáticos, porque eles se movimentam em uma velocidade muito menor. Assim, apenas a parte eletrônica da função de onda deve ser resolvida. O Hamiltoniano, com essa aproximação sofre mudanças, sendo desconsiderada a energia cinética dos núcleos e também a potencial de interação núcleo-núcleo⁹⁵.

O maior objetivo de qualquer método de estrutura eletrônica é calcular as propriedades de um sistema químico em seu estado fundamental. Para avaliar se o sistema se encontra no estado fundamental é utilizada uma superfície de energia potencial. Nela o ponto mínimo denota também o mínimo de energia. A solução exata da função de onda só pode ser obtida para espécies monoeletrônicas, já que o termo de interação intereletrônica não pode ser calculado com exatidão.

O cálculo das energias no método HF é feito utilizando a teoria do campo auto consistente e também determinantes de Slater. Os determinantes são os responsáveis por gerar valores de energia para diferentes orbitais HF. Esses valores serão utilizados para compor as chamadas matrizes de Fock, que, ao serem resolvidas, originam as energias. Já o SCF (*Self Consistent Field*) é o responsável por minimizar essa energia obtida pela matriz de Fock. É utilizada, inicialmente, uma função de onda tentativa para descrever o sistema. Essa função de onda irá gerar uma matriz de Fock, resultante do determinante de Slater. Por meio da diagonalização dessa matriz de Fock, é formada uma nova matriz de energias. Utilizando essa última matriz formada como ponto de partida para diagonalização e obtenção das energias finais, o processo é reiniciado. Isso é feito até que as especificações do cálculo sejam atingidas^{96,97}. A Figura 8 mostra um esquema representativo do método do campo auto consistente.





Um dos principais problemas apresentados pelo método HF é não assumir a correlação eletrônica em seus cálculos. Nessa teoria, a interação eletrônica é calculada considerando a interação de um elétron com uma média de densidade da nuvem eletrônica total da molécula. Essa abordagem traz diversos erros, já que a interação elétron-elétron não é abordada explicitamente. As energias HF serão sempre sensivelmente maiores do que as energias experimentais observadas para uma dada molécula, o que vai de encontro com o princípio do variacional. Para tentar corrigir esse erro, os métodos pós Hartree-Fock, também conhecidos como métodos de correlação eletrônica, inserem explicitamente a correlação eletrônica em seus Hamiltonianos⁹⁸.

Dentro desses métodos, podem ser citados os métodos CC (*Coupled-Cluster*), CI (*Configuration Interaction*) e MBPT (*Many-Body Perturbation Theory*). O primeiro deles a ser elaborado foi o CI. Nele a correlação eletrônica é abordada realizando uma análise de todas as configurações disponíveis para um determinado sistema são estudadas. Fazendo isso, é possível ter uma visão mais geral sobre o comportamento dos elétrons e como eles se relacionam, já que estados excitados estão sendo considerados. Com interação de configurações infinitas, nas quais todos os estados possíveis fossem considerados, o resultado final seria exatamente igual ao resultado experimental. Contudo, o tempo de cálculo nesse caso seria infinito também, tornando essa alternativa inviável. O mais comum é encontrar um consenso entre o custo computacional e a qualidade desejada do resultado final^{99–101}.

Para MBPT, o princípio básico é inserir a correlação eletrônica no Hamiltoniano como perturbações, ou seja, termos adicionais de ordem superior que considerem as interações eletrônicas na molécula. Os métodos mais comuns dentro dessa teoria são os métodos de perturbação MP (*Møller-Plesset*). De forma geral, quanto mais níveis de perturbação forem adicionados melhor será o resultado final. Contudo ordens de perturbação muito superiores causam aumento considerável no tempo de cálculo, tornando inviável a utilização de muitos corpos perturbadores. Geralmente são utilizados os métodos MP2 ou MP4, ou seja, métodos que inserem perturbação de segunda e quarta ordem, respectivamente. Uma outra característica interessante desses métodos é que eles não apresentam uma linha continua de melhoria dos resultados, por exemplo, enquanto o MP2 oferece resultados de energia maiores que os experimentais, o MP3 calcula energias menores, porém mais distantes do experimental^{102–104}. A Figura (9) mostra o comportamento desses métodos até o MP4, que é a ordem mais alta de perturbação utilizada, geralmente.





Por fim, os métodos CC têm o mesmo objetivo que os anteriores, inserir correções para o termo de correlação eletrônica por meio de interações de excitação de elétrons. Esses métodos apresentam os melhores resultados, mas também são os mais complexos e computacionalmente custosos. Métodos *Coupled-Cluster* que levam em consideração excitações simples, duplas e triplas, CCSD(T) são considerados métodos de precisão química, fornecendo resultados com erros inferiores a 1 kcal, mas, como desvantagem, eles apresentam alto tempo de cálculo. Tendo conhecimento de todos os métodos disponíveis, nem sempre os mais custosos e exatos são necessários. Muitas vezes métodos mais simples e rápidos oferecem resultados bom o suficiente^{98,105–107}.

1.4. Métodos Semiempíricos

Os métodos semiempíricos, baseados nos métodos Hartree-Fock, surgem como uma alternativa de menor custo computacional quando comparados aos demais métodos de estrutura eletrônica. A sua rapidez decorre do fato de que diversas aproximações que são realizadas para desconsiderar integrais complexas e custosas no cálculo computacional. São também utilizados parâmetros experimentais em suas aproximações, o que gera ainda mais ganho de eficiência computacional e tenta compensar as diversas integrais desconsideradas¹⁰⁸. Os diferentes métodos enquadrados nessa categoria são determinados pela quantidade aproximações realizadas e integrais desconsideradas.

A principal aproximação empregada nos métodos semiempíricos é a ZDO (*Zero Differential Overlap*). Ela desconsidera o produto de um elétron em coordenadas cartesianas que se localiza em diferentes átomos. Por exemplo, o produto de um elétron α em um orbital α é diferente de zero, já o produto do mesmo elétron α em um orbital β é zero, de acordo com essa aproximação. Isso acarreta a negligencia de diversas integrais de difícil resolução, que são consideradas nos métodos HF¹⁰⁹.

As outras aproximações mais comumente utilizadas são a NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap), a INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap Approximation) e a CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap Approximation). A NDDO considera as mesmas aproximações realizadas pelo ZDO, não havendo nenhuma simplificação adicional. Já a INDO desconsidera também as integrais de dois elétrons e dois centros que não são do tipo de Coulomb, causando simplificações em relação a NDDO. O INDO é uma aproximação intermediaria entre o NDDO e o CNDO. Por fim, na CNDO todas as integrais de dois elétrons de Coulomb e integrais de um centro são desconsideradas. A principal diferença entre essas três aproximações está no grau de parametrização dos integrais. Enquanto a CNDO e a INDO desconsideram as integrais de um e dois centros parametrizando seus valores, na NDDO elas são consideradas na integra. Essas aproximações causam perda na qualidade da função de onda empregada, resultando em dados pouco representativos de sistemas químicos reais. Esse efeito é contornado por meio da parametrização dos métodos, que pode ser realizada de três maneiras principais. A primeira delas é o cálculo das integrais não aproximadas por meio das funções dos orbitais atômicos dos elementos que compõem a molécula. O segundo e o terceiro transformam as integrais restantes em parâmetros que recebem valores baseados em dados experimentais atômicos e moleculares, respectivamente^{110–112}.

Diversas modificações foram realizadas nas aproximações NDDO, INDO e CNDO. As mais conhecidas e utilizadas são a MINDO (*Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap*), MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*) e os métodos AM (*Austin Model*) e PM (*Parametric Method*). Em cada uma delas, as aproximações iniciais são parametrizadas para tentar obter resultados mais representativos de sistemas reais, aumentando assim a aplicabilidade dos métodos semiempíricos^{113,114}.

Atualmente, os métodos AM3 (*Austin Model 3*), PM6 (*Parametric Method number 6*) e PM7 (*Parametric Method number 7*) são os semiempíricos mais utilizados e estudados. Eles apresentam os melhores resultados em relação a otimização estrutural e predição de propriedades^{115,116}. Além deles, recentemente, foi desenvolvido um modelo brasileiro, o RM1 (*Recife Model 1*), que possui parametrização para metais dos grupos dos lantanídeos e actinídeos, aumentando o leque de moléculas que podem ser tratadas por esses métodos¹¹⁷.

De forma geral, os métodos semiempíricos compartilham das vantagens e desvantagens dos campos de força, resguardadas as diferenças entre eles. Esses métodos funcionam melhor para sistemas com moléculas grandes, para os quais já existem uma quantidade apreciável de informação disponível possibilitando a parametrização efetiva. Eles também fornecem alternativas rápidas para realizar cálculos de estrutura eletrônica, mesmo sua energia sendo calculada a partir da função de onda e do operador Hamiltoniano, justamente pela parametrização de diversas integrais complexas. Contudo, eles performam de maneira pouco satisfatória para moléculas que não são bem parametrizadas e não são capazes de predizer, com acurácia, propriedades de sistemas que não são conhecidos e bem estudados¹⁰⁹.

1.5. Teoria do Funcional da Densidade

A teoria do funcional da densidade surge como uma alternativa para os métodos computacionais que utilizam a função de onda do sistema para obtenção de propriedades físicoquímicas. Os cálculos que utilizam funções de onda são demorados, em função da presença de diversas integrais de difícil resolução no decorrer do seu desenvolvimento. Os DFTs (*Density Functional Theory*) surgem como alternativa justamente por não utilizarem a função de onda como o descritor do sistema, mas sim a densidade eletrônica¹¹⁸. A energia de um DFT é calculada de acordo com Equação (6).

$$E_{DFT}(\rho) = T_s(\rho) + E_{ne}(\rho) + J(\rho) + E_{xc}(\rho) \quad \text{Equação (6)}$$

Na Equação (6) $T_s(\rho)$ é a energia cinética, $E_{ne}(\rho)$ e $J(\rho)$ são termos de energia potencial e $E_{xc}(\rho)$ é o termo de correlação. O termo de troca-correlação pode ainda ser expandido de acordo com a Equação (7).

$$E_{xc}(\rho) = [T(\rho) - T_s)] + [E_{ee}(\rho) - J(\rho)] \qquad \text{Equação (7)}$$

Nessa equação, o primeiro colchete se refere à energia cinética de correlação enquanto o segundo colchete contém os termos de energia potencial de troca-correlação, $J(\rho)$ e energia de troca, $E_{ee}(\rho)$.

A diferença entre os métodos baseados em funções de onda se encontra em como a correlação eletrônica é inserida no sistema e a qualidade desses métodos pode ser ordenada tomando como base um parâmetro de aumento. Por exemplo, quanto maior a ordem de perturbação ou quanto mais níveis de excitação forem considerados durante o cálculo, melhor será a qualidade do resultado. Para DFTs não há uma comparação explícita entre os diferentes

métodos, já que, em muitos casos, o funcional de troca-correlação é definido experimentalmente¹¹⁹. Contudo há diversos funcionais e aproximações propostos.

O método LDA (*Local Density Approximation*) assume que a densidade eletrônica pode ser tratada de maneira local ou como função que variação muito lenta¹²⁰. A energia de correlação dessa aproximação é dada pela Equação (8).

$$E_x^{LDA}(\rho) = -C_x \int \rho^{\frac{4}{3}}(r) dr \qquad \text{Equação (8)}$$

Como, geralmente, a densidade eletrônica não pode ser considerada apenas localmente essa aproximação deixou de ser utilizada e deu espaço para a LSDA (*Local Spin Density Approximation*), que considera a soma de densidades individuais. Essa aproximação ainda leva em conta o spin das partículas em uma determinada região¹²¹. As Equações (9), (10) e (11) mostram como a energia de correlação pode ser calculada pela LSDA.

$$E_{x}^{LSDA}(\rho) = -2^{\frac{1}{3}}C_{x}\int(\rho_{\alpha}^{\frac{4}{3}} + \rho_{\beta}^{\frac{4}{3}})dr \qquad \text{Equação (9)}$$

$$\varepsilon_{x}^{LSDA} = -C_{x}f_{1}(\zeta)\rho^{\frac{1}{3}} \qquad \text{Equação (10)}$$

$$f_{1}(\zeta) = 1/2[(1+\zeta)^{\frac{4}{3}} + (1-\zeta)^{\frac{4}{3}} \qquad \text{Equação (11)}$$

Nas Equações (8), (9) e (10), $f_1(\zeta)$ é a função de polarização de spin, definida na Equação (11), - C_x é uma constante e ρ é a densidade eletrônica. Na última equação, ς é o spin da partícula. Em casos de camada fechada, a LSDA se iguala a LDA.

As melhorias em relação a LSDA decorrem da consideração da densidade como não uniforme. Isso é feito fazendo com as energias de troca e correlação sejam dependentes não só da densidade eletrônica, mas também das derivadas dessa densidade. Nos métodos GGA (*Generalized Gradient Approximation*), a primeira derivada da densidade eletrônica é incluída como uma variável. Os métodos meta-GGA seguem o mesmo princípio, tornando os funcionais de troca e correlação dependentes não apenas das derivadas de primeira ordem, mas também de derivadas de ordem superior¹²². Como métodos GGA podem ser citados o B88, um dos primeiros e mais populares, OPTX (*OPTimized eXchange*), e as suas variações, combinadas com um dos funcionais para a energia de correlação mais famoso para os químicos, o LYP (*Lee, Yang and Parr*), BLYP e OLYP. Além desses encontram-se nessa classe também o PBE (*Perdew-Burke-Ernzerhof*) e PW91 (*Perdew-Wang 1991*), dentro outros. Dentro dos funcionais meta-GGA podem ser citados os B95, TPSS (*Tao-Perdew-Staroverov-Scuseria*) e PKZB (*Perdew-Kurth-Zupan-Blaha*)¹¹⁹.

Modelos híbridos são aqueles que utilizam parte da teoria HF em seus cálculos. Em situações nas quais os elétrons não estão interagindo entre si, existe apenas energia de troca.

Essa energia pode ser calculada exatamente pela teoria Hartree-Fock, utilizando uma função de onda exata para essa energia. O restante dos termos é calculado normalmente por aproximações como LSDA ou GGA^{100,119}. Um dos métodos mais populares dessa aproximação é o B3LYP¹²³, cuja energia de troca e correlação é dada pela Equação (12).

 $E_{xc}^{B3LYP} = (1-a)E_x^{LSDA} + aE_x^{exact} + b\Delta E_x^{B88} + (1-c)E_c^{LSDA} + cE_c^{LYP}$ Equação (12) Nessa equação, *a*, *b* e *c* são parâmetros determinados pelo *fitting* de dados experimentais. E_x^{LSDA} é a energia de troca do LSDA. E_x^{exact} é a energia de troca exata calculada pelo HF. ΔE_x^{B88} é a energia de troca proveniente do método B88 (*Becke's 88 Functional*). E_c^{LSDA} e E_c^{LYP} são as energias de correlação da aproximação LSDA e do funcional LYP, respectivamente. Outros funcionais híbridos são o PBE0 e o TPPSh.

Como considerações finais, os métodos DFT apresentam uma alternativa mais rápida em relação a outros métodos de estrutura eletrônica, como *Coupled-Cluster* ou métodos derivados da teoria de perturbações. Em contrapartida, eles apresentam, muitas vezes, resultados menos precisos, apresentando maiores desvios da realidade quando comparados aos outros dois métodos citados acima. Assim sendo, de forma geral, os métodos de DFT apresentam, em muitos casos, ferramentas valiosas dentro da química computacional, já que para diversos problemas não há necessidade de os resultados apresentarem precisão química, além da economia de tempo ser um fator valioso desses métodos^{123–126}.

1.6.Conjunto de bases

Os conjuntos de bases são as funções matemáticas utilizadas para descrever os orbitais moleculares de uma determinada molécula ou um sistema mais complexo. Há dois tipos de funções que podem ser utilizadas com conjuntos de bases, as funções STO (*Slater Type Orbital*) e as GTO (*Gaussian Typo Orbitals*)¹²⁷. As Equações (13), (14) e (15) mostram a forma simplificada dessas funções.

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r,\theta,\varphi) = NY_{l,m}(\theta,\varphi)r^{n-1}e^{-\zeta r} \qquad \text{Equação (13)}$$

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r,\theta,\varphi) = NY_{l,m}(\theta,\varphi)r^{2n-2-l}e^{-\zeta r^{2}} \qquad \text{Equação (14)}$$

$$\chi_{\zeta,l_{x},l_{y},l_{z}}(x,y,z) = Nx^{l_{x}}y^{l_{y}}z^{l_{z}}e^{-\zeta r^{2}} \qquad \text{Equação (15)}$$

A Equação (13) traz a forma dos orbitais STO. Nela *N* é a constante de normalização, $Y_{l,m}$ são os esféricos harmônicos, r^{n-1} é referente a parte a radial e $e^{-\zeta r}$ é a dependência exponencial da distância entre o núcleo e o elétron simula os orbitais do átomo de hidrogênio. As Equações (14) e (15) tem interpretações semelhantes à Equação (13). Tanto as equações do STO quanto GTO têm vantagens e desvantagens. As STOs são funções que representam com maior acuidade os orbitais moleculares, contudo elas apresentam difícil resolução. Suas integrais demandam muito tempo para serem resolvidas e a resolução não é trivial. Já as GTOs apresentam resoluções mais fáceis, apresentando ganhos em custo computacional. Contudo elas são uma representação mais pobre dos orbitais atômicos e moleculares quando comparadas às STOs. A representação de elétrons próximos ao núcleo e muito distantes é feita de melhor forma por STOs, por isso é comum que um conjunto de equações gaussianas seja utilizado para representar uma única função de Slater, melhorando o desempenho das GTOs para que elas representem de forma mais fiel a realidade^{99,100}.

O número de equações matemáticas utilizadas para compor um conjunto de bases é um ponto importante a ser considerado. Quando o número mínimo de funções é utilizado para compor um conjunto, ele é chamado de conjunto de bases mínimo e essas funções serão utilizadas na descrição de todos os orbitais do átomo ou molécula em questão, sejam orbitais *s*, *p*, *d* ou f^{428} . A partir do conjunto mínimo, mais funções podem ser adicionadas, para que a qualidade dos orbitais gerados seja melhor, descrevendo de maneira mais realista o sistema estudado. Geralmente, o aumento do número de funções que compõe o conjunto de base melhora seu desempenho, trazendo resultados mais exatos, a custo do aumento do tempo de cálculo. Há também conjuntos de bases contraídos, que são combinações lineares de funções de base primitivas. As funções primitivas são as funções do conjunto de base original. De forma geral, as funções contraídas são úteis para representação de elétrons do caroço. Como GTOs têm problemas para representação desses elétrons, um número alto de funções é necessário para que isso seja contornado. Como os conjuntos contraídos apresentam um alto número de funções primitivas combinadas, eles são úteis para representação desses elétrons. Já as funções primitivas são utilizadas para representação desses elétrons de valência^{97,127}.

Diversas famílias distintas compõem o vasto universo dos conjuntos de bases. Algumas das mais comuns e amplamente utilizadas são as bases de Pople e Ahlrichs. Dentro da família das bases de Pople se encontra a 6-31G, um dos conjuntos de base mais conhecidos e empregados em química computacional, juntamente com o funcional hibrido B3LYP. Já as bases de Ahlrichs são mais atuais e começam a ganhar espaço. Bases como TZVP e QZVP, que fornecem resultados excelentes, em muitas ocasiões, pertencem a essa família. Outras classificações de conjunto de bases que podem ser citados são os ANO (*Atomic Natural Orbitals*), entre outros^{129–132}.

1.7.Espectroscopia de Infravermelho

A região da radiação do infravermelho encontra-se, no espectro eletromagnético, entre as regiões da luz visível e das ondas de rádio, como pode ser observado na Figura 10.



Os comprimentos de onda na região do infravermelho são menos energéticos na região da luz visível e mais energéticas do que as ondas de rádio. Essa diferença de energia impacta os tipos de transações que serão ocasionadas pela incidência dessa radiação em sistemas químicos. A incidência de luz visível causa transições eletrônicas nos compostos químicos, originando fenômenos de excitação de elétrons, que são responsáveis pelas cores dos objetos. Já radiação no infravermelho e ondas de rádio causam transições vibracionais e rotacionais, respectivamente¹³³. Dessa forma, a espectroscopia na região do infravermelho é a responsável pela observação das vibrações moleculares em determinados comprimentos de onda. As vibrações são mostradas, comumente, em números de onda e não comprimentos de onda. Os números de onda podem ser calculados de acordo com a Equação (16).

$$\tilde{v}(cm^{-1}) = \frac{1}{\lambda(cm)}$$
 Equação (16)

Para que um composto absorva energia na região do infravermelho é necessário que a ligação apresente um momento de dipolo que mude em função, ou seja, ligações simétricas não são capazes de absorver radiação nessa região. Isso implica em moléculas como H_2 e Cl_2 não serem capazes de absorver radiação nas frequências do infravermelho⁹⁵.

Cada tipo de ligação apresenta uma frequência vibracional natural e, em moléculas diferentes, essas ligações encontram-se em ambientes químicos diferentes. Essas diferenças

causam mudanças nas frequências de vibrações desses grupos, fazendo com que os espectros de infravermelho sejam diferentes para cada composto, dependendo do ambiente no qual estiverem inseridos. Essa característica mostra que espectros de infravermelho podem ser utilizados como técnicas de identificação de substâncias químicas, além de fornecer diversas informações estruturais a respeito do composto analisado. A frequência de vibração fundamental de cada ligação pela Equação (17).

$$\tilde{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{K}{\mu}}$$
 Equação (17)

Nela, c é a velocidade da luz. K é a constante de força da ligação química entre dois átomos e μ é a massa reduzida do sistema. Por meio dessa equação fica evidente porque cada ligação tem uma frequência de vibração fundamental e o ambiente químico exerce influência, já que K é dependente de ambos fatores.

Na química computacional, espectros de infravermelho têm diversas aplicações por conta de suas propriedades. Frequências vibracionais são fáceis de serem calculadas por métodos de estrutura eletrônica. Além disso, por serem técnicas capazes de identificar compostos, há diversas aplicações práticas para os espectros, seja na academia ou indústria^{64,134,135}.

2. Procedimento Computacional

O primeiro passo foi buscar uma estrutura cristalizada de algum dos compostos estudados neste trabalho. O site CCDC¹³⁶ (*The Cambridge Crystallographic Data* Centre) foi utilizado para a obtenção da estrutura cristalográfica do composto 2-(*Trifluoromethyl*)-1Hbenzimidazole^{137,138}. A partir desse arquivo, as demais alterações necessárias para que fossem obtidas todas as 123 moléculas de interesse foram realizadas. O softwares Avogadro¹³⁹ foi empregado nas modificações estruturais necessárias, como adição dos substituintes em suas determinadas posições ou exclusão de átomos desnecessários. Além disso, esse programa ainda foi o responsável por realizar uma pré-otimização, utilizando, para isso, um campo de força baseado na teoria de Mecânica Molecular. O campo empregado foi o MMFF94, por ser um campo de força parametrizado para os principais grupos funcionais presentes nas estruturas estudadas¹⁴⁰. Por fim, os *inputs*, contendo as palavras chave para que os cálculos de estrutura eletrônica fossem realizados, também foram construídos com a ajuda desse software.

Posteriormente, o programa ORCA¹⁴¹ foi empregado na realização do procedimento de otimização estrutural. Fazendo uso dos *inputs* criados anteriormente, foram definidas uma série de palavras chave definindo como o cálculo da estrutura eletrônica e as propriedades dos

pesticidas seriam calculadas. O conjunto dessas palavras, bem como sua função no cálculo, pode ser encontrado na Tabela 5.

Palavra Chave	Funcionalidade			
B3LYP ^{142,143} ; AM1 ¹⁴⁴ ; PM3 ¹⁴⁵ ;				
B97 ¹⁴⁶ ; PBE0 ¹⁴⁷ ; TPSSh ¹⁴⁸ ;	Métodos utilizados durantes todo o processo.			
M06-2X ¹⁴⁹				
TZVP ^{132,150}	Conjunto de bases matemáticas utilizadas na descrição dos orbitais atômicos e moleculares.			
def2/J ^{129,151}	Conjunto de bases auxiliares utilizado no cálculo, para o <i>fitting</i> de Coulomb.			
RIJCOSX ¹⁵²	Aproximação realizada no cálculo para que o tempo necessário seja reduzido.			
D3BJ ^{153,154}	Correção de dispersão em relação aos átomos emparelhados.			
Grid5	Desempenha funções no melhoramento da acurácia dos resultados do cálculo computacional. Quanto maior, mais exigente são seus critérios.			
NoFinalGrid	Desativa a utilização de um grid final, fazendo com que os parâmetros sejam calculados apenas com a utilização da palavra chave citada na linha anterior.			
TightSCF	Nível de exigência adotado nos cálculos de energia e outras propriedades pelo método do campo auto consistente.			
TightOPT	Nível exigência adotado na otimização da estrutura molecular.			
FREQ	Comando utilizado para que sejam calculadas as frequências vibracionais da molécula ao fim da sua otimização estrutural.			
CHELPG ¹⁵⁵	A função deste comando é obter as cargas atômicas parciais do tipo CHELPG.			

 Tabela 5 Conjunto de palavras chave utilizadas durante a execução do cálculo de estrutura eletrônica

Optou-se pela utilização de mais de um método para possibilitar uma avaliação de qual seria o mais indicado para realizar a otimização do sistema de estudos. As demais palavras chave foram mantidas, exceto para o AM1¹⁵⁶ e PM3¹⁵⁷, que são métodos semiempíricos, o que invalida a utilização de certos comandos. Para esses métodos foram utilizados apenas o método e o necessário para realizar a otimização estrutural.

A avaliação do melhor método de cálculo para a realização da otimização estrutural foi feita em três etapas. A primeira, se deu com o *2-(Trifluoromethyl)-1H-benzimidazole*. Utilizando a estrutura cristalizada, realizou-se a pré-otimização no Avogadro¹³⁹ e o cálculo de estrutura eletrônica no Orca¹⁴¹ com cada um dos métodos selecionados. Após o término, foi feita a comparação entre as estruturas obtidas por meio do procedimento computacional e a cristalográfica. Essa comparação levou em conta as distâncias interatômicas, ângulos de ligação e diedros das duas estruturas, dada pelo RMSD¹⁵⁸ (*Root mean sqaure deviation*), calculado pelo

softwares VMD¹⁵⁹ (*Visual molecular dynamics*), cuja fórmula pode ser vista na Equação 18. A segunda, foi a avaliação do tempo computacional necessário para realização de todo o processo. Por fim, a energia eletrônica foi utilizada como parâmetro de comparação, para avaliar o ganho energético que os métodos apresentaram em relação ao tempo e à forma geométrica.

$$RMSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_{\text{átomos}}((r_i(t_1) - r_i(t_2))^2)}{N_{\text{átomos}}}}$$
 Equação (18)

Nessa equação, r_i é a posição do átomo *i* nas moléculas t_1 e t_2 .

Após a determinação do melhor método e da realização do cálculo de otimização geométrica e propriedades químicas, o último procedimento foi a construção de espectros de infravermelho *in silico*. Nesta etapa, as frequências vibracionais e suas intensidades obtidas pelo cálculo de estrutura eletrônica foram utilizadas, juntamente com uma correção de *fitting* e uma distribuição gaussiana, para dar origem à aos espectros de infravermelho. O procedimento computacional completo dessa etapa pode ser encontrado em detalhes no artigo "Espectroscopia teórica na região do infravermelho: Uma abordagem didática"¹⁶⁰.

3. Resultados e discussões

Os resultados envolvendo a seleção do método a ser empregado no procedimento computacional podem ser observados na Figura 11 e Tabela 6, abaixo.

Figura 11 Sobreposição das estruturas moleculares obtidas pela otimização com os diferentes métodos empregados. A estrutura cristalizada encontra-se destacada em vermelho



Método	RMSD (Å)	Tempo de cálculo				
Estrutura cristalográfica	-	-				
AM1	0,260	12 min 35 s				
PM3	0,258	12 min 29 s				
B97	0,178	1 h 13 min 44 s				
B3LYP	0,067	54 min 59 s				
PBE0	0,066	1 h 0 min 46 s				
M06-2X	0,163	10 h 18 min 8 s				
TPSSh	0,342	8 h 38 min 21 s				

Tabela 6 RMSD, medido em angstrons (Å), tempo de cálculo computacional e energia eletrônica, em kcal mol⁻¹, da molécula 2-(*Trifluoromethyl*)-1H-benzimidazole para os diferentes métodos

Analisando os desvios obtidos pelo RMSD percebe-se que os métodos cuja estrutura otimizada mais se aproximou da experimental foram o B3LYP e o PBE0. Eles apresentaram, respectivamente, 0,068 Å e 0,066 Å de diferença média. Os demais apresentaram diferenças maiores que 0,150 Å, que apesar de serem valores pequenos, são relativamente maiores que aqueles apresentados pelo B3LYP e PBE0. Por meio da Figura 2 também é possível observar que as diferenças estruturais entre as geometrias, de maneira geral, representam a estrutura cristalográfica de modo aceitável. Ademais, sabendo que o comprimento de ligação experimental C-C médio é por volta de 1,50 Å¹⁶¹, os valores de RMSD encontrados encontramse bem abaixo desse valor, denotando que os métodos escolhidos foram capazes de reproduzir a estrutura molecular com acuidade. As variações encontradas podem ser atribuídas às diferenças existentes entre os procedimentos experimental e teórico. A causa mais provável é que, enquanto os cálculos de otimização geométrica são realizados em fase gasosa, a cristalografia é realizada em meio de solvente. Isso faz com que a molécula, por estar solvatada, se organize de modo diferente, por conta de interações como forças de Van der Waals, pontes de hidrogênio, entre outros fatores^{162,163}. Além disso, outras moléculas podem estar presentes na estrutura cristalográfica, afetando a conformação do composto de interesse.

Com relação ao tempo computacional, as diferenças são perceptíveis entre os métodos semiempíricos, AM1 e PM3, e os demais DFTs. Isso decorre das aproximações utilizadas por cada um deles. Enquanto os semiempíricos utilizam parâmetros experimentais em seus cálculos, o que evita a resolução de diversas integrais custosas, os métodos do funcional da densidade não apresentam tal parametrização. Eles optam pela resolução de funções matemáticas que expressam troca e correlação eletrônicas para obtenção de seus resultados. Esse procedimento ocasiona um aumento considerável, como observado na Tabela 4, do custo computacional. Dentro dos próprios métodos de DFTs, há variação significante do fator em questão. Enquanto o B97, PBE0 e B3LYP apresentaram custo computacional por volta de uma

hora, o TPSSh e M06-2X apresentaram custo maior que oito horas. Isso torna evidente as diferenças relativas a cada método. Dessa forma, é necessário chegar a um consenso, objetivando obter o melhor resultado com o menor custo computacional possível.

Por fim, comparou-se as diferentes energias eletrônicas obtidas. Enquanto os métodos DFT apresentam energias próximas entre si, os semiempíricos mostram energias muito maiores. Isso demonstra um alto ganho energético dos funcionais de densidade, quando comparados aos AM1 e PM3. Dessa forma, mesmo sabendo que as energias eletrônicas são geradas por diferentes aproximações empregadas em cada um dos métodos, fica evidente a diferença de performance pelo simples valor absoluto do valor final gerado. É preferível que seja utilizado um método DFT em detrimento de um semiempírico.

Assim sendo, dentro dos próprios DFTs, como as energias são próximas, é necessário que sejam considerados os demais fatores na escolha do melhor método de otimização geométrica. Considerando o custo computacional bem menor do B97, B3LYP e PBE0 em relação ao TPSSh e M06-2X, os primeiros são preferíveis. Dentre o B97, B3LYP e PBE0, os dois últimos apresentaram menor RMSD, dessa forma são preferíveis ao B97. Por fim, optouse pelo B3LYP simplesmente por ele ser um método já muito bem estabelecido e estudado, apresentando uma quantidade significante de informações na literatura não somente sobre sua parametrização como também seus erros^{123,164–167}.

Com a definição do método, o restante dos cálculos foi executado para geração das diversas propriedades físico-químicas de interesse. Uma busca bibliográfica posterior forneceu uma segunda estrutura cristalográfica de uma das moléculas do grupo de estudos. Essa estrutura também foi utilizada como parâmetro de comparação para validação do método de cálculo empregado. A estrutura encontrada foi a *4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole*¹⁶⁸. Os parâmetros obtidos para o conjunto de palavras chave escolhido, de acordo com os resultados obtidos acima, encontram-se na Tabela 7, bem como a sobreposição entra a estrutura experimental e a *in silico* na Figura 12.

Figura 12 Sobreposição da molécula *4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole*, otimizada pelo B3LYP, com a sua estrutura cristalizada. A estrutura cristalizada encontra-se destacada em vermelho



Tabela 7 Parâmetros relativos a sobreposição e otimização estrutural da 4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole

Método	RMSD (Å)	Tempo de Cálculo	Energia Eletrônica
Estrutura Cristalográfica	-	-	-
B3LYP	0,297	2 h 14 min 9 seg	-1489326.1379

Como pode ser observado na Tabela 7, a sobreposição das estruturas da molécula em questão foi satisfatória. O valor de RMSD acusado foi de 0,297, que embora seja maior do que o observado anteriormente na Tabela 6, ainda é pequeno, quando comparado ao comprimento de uma ligação química¹⁶⁹. O valor observado provavelmente decorre das posições relativas dos átomos de flúor localizados no grupo -CF₃, na extremidade da molécula. Como é possível observar pela Figura 3, esses átomos não se encontram totalmente sobrepostos, causando um aumento na distância interatômica da molécula cristalizada para a computacional. Contudo, como já evidenciado pelo valor do RMSD, essa distância não causa variações significativas que podem comprometer a qualidade da estrutura gerada pelo método de estrutura eletrônica. Ademais, essas diferenças podem ser advindas de transições rotacionais do grupo -CF₃, que apresenta maior liberdade do que o restante da molécula. Esse tipo de transição pode ocorrer livremente pela absorção de energia térmica disponível a 25 °C, ou seja, temperatura ambiente¹³³. Um outro possível fator pode ser a atingimento de um mínimo de energia local durante a otimização geométrica, em vez do mínimo global. Caso o gradiente de energia da

superfície de energia potencial leve a um mínimo local, todas as frequências vibracionais serão positivas, evidenciando um mínimo de energia. Porém a estrutura final é diferente daquela esperada, como é o caso observado, indicando um possível mínimo local e não global¹⁷⁰.

O tempo de cálculo também é um fator determinante. De forma aproximada, foram gastas duas horas de tempo computacional para realização da otimização estrutural e cálculo de propriedades físico-químicas. Esse tempo é relativamente baixo, quando comparado aos tempos de cálculo apresentados na Tabela 4, considerando que a molécula em questão apresenta quatro átomos de flúor como substituintes, mesmo que sejam átomos pequenos e pouco polarizáveis. Dessa forma, é possível perceber que o tempo de cálculo não sofre aumentos abruptos por esse método, possibilitando que todas as estruturas sejam calculadas em tempo hábil. Dentro do contexto de análise de risco ambiental, a economia de tempo é um fator de extrema importância para redução dos impactos que podem ser causados, tanto antes quanto após o acidente ter ocorrido.

Por fim, a energia eletrônica não foi utilizada como parâmetro de comparação já que a estrutura foi otimizada apenas pelo método B3LYP, inviabilizando qualquer comparação posterior por falta de dados referentes aos demais métodos mostrados na Tabela 6.

A próxima etapa foi realizar a construção dos espectros de infravermelho do sistema de estudos. O espectro da 2-(*Trifluoromethyl*)-1H-benzimidazole pode ser observado na Figura 13, abaixo.







Observando a Figura 13 percebe-se que a construção do espectro de infravermelho foi bem-sucedida. Os espectros dos demais pesticidas podem ser encontrados no Anexo A.

No banco de dados da NIST (*National Institute of Standards and Technology*) podem ser encontrados espectros experimentais para a maioria das moléculas do grupo de estudos¹⁷¹. Os encontrados para o 2-(*Trifluoromethyl*)-1H-benzimidazole serão utilizados para comparações dos resultados. Na Figura 14, abaixo, podem ser vistos dois espectros experimentais encontrados para a molécula citada.

Figura 14 Espectros de infravermelho da molécula 2-(*Trifluoromethyl*)-1H-benzimidazole. (a) Espectro obtido com pastilha de KBr. (b) Espectro obtido utilizando base de óleo mineral. Em ambos os casos a data de obtenção provavelmente é anterior a 1970, não há especificações



sobre o aparelho e em ambos há contaminação por volta de 3000 cm⁻¹.

Comparando os espectros *in silico* e experimentais, que são claramente diferentes, é possível observar vantagens e desvantagens para ambos os casos. Há um grande desvio na linha de base para os experimentais enquanto o *in silico* segue a linha de base à risca, justamente pelo fato de não haver nenhuma interferência por contaminação da amostra ou pastilha. É evidente também que a contaminação das amostras acarreta erros, gerando sinais que não deveriam ser observados nos espectros. Esse tipo de erro também pode ser contornado pelo método computacional. A maior vantagem da espectroscopia *in silico* é que padrões primários da amostra, pastilhas, e os equipamentos podem ser dispensados para realização no procedimento, sendo necessário apenas o computador e, portanto, ser reproduzido em qualquer lugar gerando resultados similares. Em contrapartida, uma das maiores desvantagens apresentadas pelo

método teórico são as suas aproximações. Caso sejam utilizadas aproximações inapropriadas para o sistema de estudos, erros consideráveis podem ser ocasionados no resultado final, invalidando qualquer resultado obtido por esse método. Dessa forma, deve haver cautela para determinação do método de cálculo, para que seja produzido um espectro de qualidade e em tempo hábil, garantindo que estudos posteriores possam ser baseados nesses resultados. Por fim, esses espectros são uma importante ferramenta para prever compostos que ainda não foram descritos na literatura ou ainda prever moléculas que não foram nem sintetizadas. Esse potencial não existe em ferramentas experimentais.

Comparando as áreas entre 500 cm⁻¹ e 2000 cm⁻¹ é possível observar que alguns picos são coincidentes em todos os três espectros apresentados. De acordo com a literatura, vibrações carbono-carbono aromáticas são observadas entre 1580 e 1600 cm⁻¹. Em todos espectros podem ser observadas vibrações nessa região. Vibrações nitrogênio-hidrogênio são observadas em aproximadamente 3500 cm⁻¹. Nessa região pode ser observado claramente um pico, de elevada intensidade no espectro *in silico*. Já nos experimentais não é possível verificar nenhum pico por conta de interferências. Vibrações de ligações duplas carbono-nitrogênio podem ser observadas emtre 1610 cm⁻¹ e 1680 cm⁻¹. É possível observar picos de baixa intensidade nessa região em todos os espectros apresentados. Contudo, a molécula de água apresenta interferência nessa mesma região, o que pode ter comprometido os espetros experimentais, mas não o *in silico*. Entre a região de 3000 cm⁻¹ e 3300 cm⁻¹ as vibrações carbono-hidrogênio são captadas. No espectro teórico é visível um pico de baixa intensidade, enquanto a visualização é comprometida dos demais espectros por conta da contaminação do material, mais especificamente nesse caso, contaminação por água e óleo mineral utilizado como suporte¹⁷².

Isso comprova que o cálculo de estrutura eletrônica foi eficaz na predição das frequências vibracionais do composto em questão e o espectro *in silico* foi capaz de reproduzir o experimental, possuindo, portanto, aplicação prática.

Por meios teóricos, é possível obter dados espectroscópicos de substâncias de difícil acesso, pouco estudadas ou ainda nem mesmo sintetizadas. Ainda há possibilidade que sejam realizados trabalhos com uma grande quantidade de moléculas em pouco tempo. Quando aplicado à análise de risco, esse tipo de metodologia pode poupar uma longa busca por padrões experimentais e atuar como forte auxiliadora na tomada de decisões. Como a análise de risco envolve aspectos de previsibilidade, os estudos experimentais necessários podem, em muitos casos, serem reduzidos. Em estudos de cunho regulatório sua aplicação também é vasta, ajudando na elucidação de substâncias menos tóxicas de modo geral, de forma que as normas estabelecidas por agências reguladoras e fiscalizadoras sejam atendidas sem que haja perda do poder praguicida da substância em questão.

4. Conclusões parciais

De acordo com os resultados obtidos podem ser inferidas algumas informações. Primeiramente, é possível concluir que a escolha de um conjunto de palavras chave que melhor descrevem o conjunto de moléculas selecionadas foi bem-sucedida. Decidiu-se optar pelo método DFT B3LYP em conjunto com todas as demais palavras chave mostradas na Tabela 3. Essa decisão é corroborada pelos resultados obtidos de RMSD, custo computacional e energia eletrônica da *2-(Trifluoromethyl)-1H-benzimidazole*. Levando em consideração esses três parâmetros o B3LYP foi o que apresentou maiores vantagens em relação aos demais, como discutido anteriormente. Outro fator que reafirmou essa escolha foi a comparação do *4,5,6,7-Tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole*, que também apresentou valores aceitáveis de RMSD e tempo de cálculo.

Conclui-se que o espectro de infravermelho construído a partir do cálculo de estrutura eletrônica apresenta qualidade adequada. A comparação entre os espectros experimentais e *in silico* mostra que este último apresenta as informações necessárias que caracterizam o composto. Sabendo que o espectro teórico tem qualidade adequada, é possível inferir também que suas aplicações dentro do contexto de análise de risco ambiental são vastas. Espectros construídos por meio do método empregado neste trabalho podem ser capazes de predizer propriedades de extrema importância para estudos preventivos, regulatórios e de cunho mitigatório.

Dessa forma, conclui-se que estudos relacionados à estrutura eletrônica podem ser aplicados de diversas maneiras à análise de risco ambiental. Elas podem atuar como auxiliadoras em casos de redução de danos, tomada de decisão, redução de experimentos práticos e também redução de gastos, tanto econômicos quanto temporais, facilitando o estudo de diversas substâncias e melhorando a qualidade dos resultados finais desejados.

TOXICOLOGIA IN SILICO

1. Introdução

1.1.Histórico e contextualização

A toxicologia data de muitos anos, já que os tão conhecidos venenos vêm sendo utilizados desde a antiguidade. Em diversas eras da humanidade assuntos envolvendo a toxicologia surgiram, como os estudos de Nicolau Flamel, Catherine de Medici, entre outros. A consolidação das ciências toxicológicas se deu há pouco tempo, por volta da década de 50, quando foram cunhadas leis e os métodos modernos de avaliação toxicológicas foram desenvolvidos¹⁷³.

Essa área da ciência aborda, de maneira interdisciplinar, a interação de um agente tóxico com um sistema bioquímico e quais os efeitos causados por conta dessa interação. A toxicologia pode ser dividida de acordo com seu alvo de estudo. Há algumas áreas principais que podem ser citadas^{174–177}:

- Toxicologia ambiental: estudas os efeitos causados por um agente tóxico sobre um ecossistema definido.
- Toxicologia forense: tem como objetivo identificar aspectos legais de questões envolvendo envenenamentos e intoxicações.
- Toxicologia analítica: busca desenvolver métodos para quantificação e identificação de compostos que apresentam efeitos tóxicos.
- Toxicologia clínica: Trata de pacientes que exibem sintomas de estarem intoxicados por qualquer agente tóxico. Geralmente está associada a toxicologia analítica.

Por ser uma ciência tão interdisciplinar, a toxicologia apresenta várias áreas de atuação. Alguns exemplos dessas áreas são¹⁷⁸:

- Toxicologia social: faz o estudo dos efeitos nocivos causados pelo uso de drogas ou fármacos sem prescrição médica.
- Toxicologia de alimentos: aborda quais os danos que podem ser causados pelo consumo de alimentos contaminados ou degradados.
- Toxicologia de medicamentos: estuda os impactos negativos causados pelo uso inadequado de medicamentos ou cosméticos. Aborda também a suscetibilidade individual envolvendo agentes tóxicos.
- Toxicologia ocupacional: trata de intoxicações em locais de trabalho que façam uso de substâncias prejudiciais.

• Toxicologia ambiental: estuda a contaminação e degradação do meio ambiente quando um composto tóxico é despejado sem os cuidados necessários.

Para abordar e entender os efeitos causados por uma substância química, há dois aspectos toxicológicos importantes, a toxicocinética e a toxicodinâmica.

1.2.Toxicocinética

A toxicocinética aborda aspectos relacionados ao transporte dos agentes tóxicos no organismo com o qual eles entram em contato. Cinco etapas são compreendidas pelo aspecto cinético da toxicologia, sendo elas a absorção do agente tóxico, o seu transporte pelo organismo, o armazenamento dessa substância, a sua transformação bioquímica e, por fim, sua excreção¹⁷⁹.

A absorção pode ser dar por vias principais: cutânea, gastrointestinal e respiratória. A absorção pelo trato gastrointestinal é feita quando um agente tóxico é ingerido acidentalmente como se fosse um alimento inofensivo ou por meio de alimentos e líquidos contaminados. No estômago e intestinos, órgãos responsáveis pela absorção de nutrientes, os compostos tóxicos também são absorvidos, caindo na corrente sanguínea. A pele também é um dos grandes meios pelo qual substâncias são absorvidas. Esse órgão tão extenso pode servir como porta de entrada para compostos externos, caso eles encontrem frestas, como machucados ou rachaduras, ou sejam pequenos o suficiente para serem absorvidos pelos poros. Esse meio de absorção não causa mudanças estruturais nos agentes tóxicos, como o gastrointestinal, de forma que eles são absorvidos em suas formas originais. Assim, como o meio cutâneo, o trato respiratório absorve compostos sem causar nenhuma alteração em sua estrutura, já que eles serão simplesmente aspirados e absorvidos pelos pulmões e, posteriormente, transferidos para a corrente sanguínea^{180–184}. Dois importantes aspectos da absorção de substâncias são a bioacessibilidade e a biodisponibilidade. Quando um agente tóxico se encontra disponível para absorção, por qualquer via, diz-se que ele está bioacessível. Já havendo a liberação desse agente de um local no qual ele estava armazenado, porém ele não necessariamente está disponível para absorção, diz-se que ele está biodisponível¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. Um exemplo claro da diferença entre essas duas propriedades envolve o mercúrio metálico. Quando ingerido pela via gastrointestinal, o mercúrio metálico, apesar de estar biodisponível, não é bioacessível, de forma que ele não será absorvido pelo organismo e será excretado, causando poucos danos. Já quando esse mesmo elemento, em sua forma metálica, é absorvido por vias respiratórias, ele está biodisponível e bioacessível, de forma que ele será absorvido, podendo causar inúmeras complicações para o organismo com o qual ele está em contato¹⁸⁸.

Após serem absorvidos, os agentes tóxicos são transportados por todos o corpo. O principal transportador é o próprio sangue, já que o sistema sanguíneo irriga todas as regiões de um organismo. Além dele, o sistema linfático também pode realizar esse transporte. Por meio desses órgãos, elas se deslocam até seu destino onde causam efeitos danosos ao organismo com o qual entraram em contato. É também por meio desse transporte que os agentes tóxicos chegam aos locais pelos quais serão transformados e excretados, como fígado e rins^{178,189}.

O armazenamento acontece em diferentes tecidos e cada composto apresenta preferências por diferentes tecidos. Por meio do transporte na corrente sanguínea, os agentes tóxicos são depositados em tecidos, como o adiposo ou muscular, e ficam armazenados^{190–192}. A liberação dessa reserva acontece quando há grande diminuição de um dos tecidos nos quais eles se encontram depositados. Por exemplo, se um agrotóxico é acumulado em tecido adiposo e o organismo passa por um processo no qual há grande perda de gordura, a quantidade de agrotóxico armazenada será liberada de uma única vez. Esse processo pode levar a sérios danos, já que a quantidade liberada pode ser elevada. O processo de acúmulo em tecidos de um organismo é conhecido como bioconcentração. Um famoso caso que traz um aspecto desastroso da bioconcentração é o acidente da baia de Minamata, onde peixes eram contaminados com metilmercúrio e, ao serem consumidos, a população local também foi contaminada, causando grandes impactos na saúde local^{193–196}.

Por fim, a última etapa da toxicocinética é a e eliminação do agente tóxico. Essa fase é composta por duas componentes distintas, a biotransformação e a excreção¹⁷⁸. A biotransfromação de uma substância é feita com a finalidade de tornar compostos mais hidrossolúveis, facilitando sua excreção pela urina. O principal órgão envolvido nesse processo é o fígado. Contudo, nem sempre, há a transformação de uma substância tóxica para uma menos tóxica e, em muitos casos, ocorre o contrário. Um composto classificado como pouco tóxico, por ser muito hidrofóbico, é biotransformado para uma espécie mais hidrofílica, podendo ocasionar um aumento da toxicidade. Isso ocorre justamente pelo objetivo principal ser facilitar a excreção e não a diminuição da toxicidade em si^{197–199}. Já a excreção desses compostos é feita, principalmente pelos rins, eliminando-os juntamente com a urina. Como já citado, compostos mais polares são eliminados com maior facilidade, por serem mais solúveis em água. Há também excreção, em menores proporções, por diferentes aparelhos excretores, como as fezes, lágrimas e suor^{200–203}.

Para compreender todas as cinco etapas que contemplam a toxicocinética, algumas propriedades são importantes. Essas propriedades são conhecidas como ADME (*Adsorption, distribution, metabolismo and excretion*) e existem diversas metodologias, experimentais e

teóricas, para obtê-las. Algumas dessas metodologias consistem em simular vias de absorção presentes em diversos organismos por meio de técnicas *in vitro*, além de experimentos mais clássicos como determinação de coeficientes de partição de doses letais^{60,204–206}. Programas computacionais são ferramentas acessíveis e valiosas no cálculo dessas propriedades, já que muitas opções se encontram disponíveis, vários deles sem taxas de utilização inclusas. Eles apresentam as mesmas vantagens e desvantagens mostradas na Tabela 2 para métodos computacionais e experimentais. Métodos computacionais e experimentais, quando usados em conjunto, podem fornecer resultados de extrema importância para quantificação e entendimento de aspectos toxicocinéticos de uma substância.

1.3.Toxicodinâmica

A toxicodinâmica estuda as interações entre os agentes tóxicos e seus alvos de ação, bem com os efeitos causados pela intoxicação com uma determinada substância¹⁷⁸.

Diferentes compostos apresentam diferentes alvos dentro de um organismo. Eles também não são necessariamente específicos ou seletivos, ou seja, podem atuar em mais de uma localidade após serem absorvidos^{207,208}. Um exemplo clássico de compostos não específicos ou seletivos são os medicamentos utilizados em tratamentos quimioterápicos, já que eles atuam em todas as células do corpo, não somente naquelas que são cancerosas. Já compostos que atuam de maneira seletiva, mas não específica, são aqueles que afetam uma determinada classe populacional, mas não as demais, como acontece com medicamentos bloqueadores de receptores histamínicos. Essas substâncias atuam diminuindo os sintomas alérgicos, de modo geral, mas não atuam especifico atuam contra apenas um determinado alvo. Vacinas são um exemplo comum, já que elas servem como inibidoras de apenas um agente tóxico, seja ele um vírus, bactéria ou até mesmo venenos de animais peçonhentos.

A toxicodinâmica busca entender como ocorre essa interação entre diversos agentes tóxicos e seus receptores. Além da interação, são estudados também quais efeitos decorrem desse contato. Com a elucidação dos diferentes mecanismos de ação e quais efeitos decorrem cada interação, é possível desenvolver diversas alternativas para que os impactos negativos observados sejam minimizados²⁰⁹.

Esse é o princípio utilizado para desenvolver substâncias mais eficientes para utilização em massa. Por eficácia, pode-se entender compostos que apresentem menos afeitos adversos aos desejados. Por exemplo, uma situação dentro do escopo de redução de danos ambientais é a regulamentação de pesticidas que mantenham sua atividade defensiva, mas sejam mais amigáveis aos ecossistemas. Para que isso seja alcançado, tanto a toxicocinética quanto a toxicodinâmica dos agentes tóxicos já disponíveis e das novas propostas devem ser conhecidos, possibilitando uma comparação quantitativa, de forma que aquele menos danoso passe a ser empregado²¹⁰.

Há uma série de métodos, experimentais e teóricos, disponíveis para determinação de propriedades toxicodinâmicas, como estudos *in vivo*, *docking* molecular e estudos de QSAR^{211–214}. Todos eles apresentam vantagens e desvantagens, como mostrado na Tabela 2. Eles oferecem ferramentas interessantes na descoberta de como ocorrem as interações entre compostos e seus alvos dentro de um organismo. Quando utilizados em conjunto, podem fornecer a elucidação bioquímica, físico-química e até visual de como as interações estão ocorrendo e quais os efeitos observados.

2. Procedimento computacional

Nesta etapa, foram calculadas doses letais e propriedades ecotoxicológicas *in silico* para os compostos do grupo de estudos por meio de softwares de acesso gratuito.

Quatro programas foram selecionados para essa finalidade, sendo eles o Pro-Tox II²¹⁵, T.E.S.T.²¹⁶ (*Toxicity Estimation* Softwares *Tool*), Gusar²¹⁷ e Cactus²¹⁸. De maneira geral, todos utilizam um banco de dados próprio para construção de um modelo abrangente. Partindo desse modelo, as moléculas de interesse são comparadas com aquelas presentes no banco de dados e a propriedade de interesse é obtida por similaridade estrutural, presença de grupos toxofóricos e doses letais experimentais, que são utilizadas pelo algoritmo do programa.

As estruturas SMILES, apresentadas na Tabela 2 foram utilizadas como a forma de identificação dos compostos do sistema de estudos. Por meio desse código, os diferentes programas constroem a estrutura do pesticida em questão e buscam por similaridades para que a DL₅₀ seja obtida, dentro das informações disponíveis para cada um.

Os endpoints selecionados encontram-se descritos abaixo:

- DL₅₀ aguda para ratos administrada por oral, em log;
- fator de bioconcentração;
- CL₅₀ (Concentração Letal para 50% da população) para *Fathead minnow* em até 96 horas após a aplicação do agente tóxico;
- CL₅₀ para *Daphnia magna* em até 48 horas após contato com o pesticida;
- concentração de inibição de crescimento para 50% da população de *Tetrahymena pyriformis*.

Após a obtenção de todos os valores desejados, as doses letais foram comparadas com seus respectivos valores experimentais por meio de uma regressão linear simples e uma análise dos resíduos dos valores *in silico*. Os resíduos são calculados de acordo com a Equação 19.

$Resíduo = DL_{experimental} - DL_{calculada}$ Equação (19)

Para realizar uma análise mais abrangente, os valores de dose letal foram divididos em quatro classes de toxicidade distintos, facilitando a avaliação da performance dos programas em relação a classificação dos compostos estudados. Na Tabela 8, a divisão em classes, de acordo com a EMBRAPA²¹⁹ (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária), pode ser observada com maior clareza. Essa classificação foi utilizada para a separação do grupo de estudos no restante do trabalho.

Tabela 8 Classificação toxicológica de pesticidas de acordo com a DL₅₀ oral, para ratos, estabelecida pela EMBRAPA

Classe	Cor	Especificações
Extremamente	Vermelho	Formulações sólidas que apresentam DL ₅₀ oral, para ratos,
tóxico		igual ou inferior a 5 mg/kg
Altamente tóxico	Amarelo	Formulações sólidas que apresentam DL ₅₀ oral, para ratos,
		superiores a 5 mg/kg até 50 mg/kg
Medianamente	Azul	Formulações sólidas que apresentam DL ₅₀ oral, para ratos,
tóxico		superiores a 50 mg/kg até 500 mg/kg
Pouco tóxico	Verde	Formulações sólidas que apresentam DL ₅₀ oral, para ratos,
_		superiores a 500 mg/kg

Com relação aos valores ecotoxicológicos, como não há uma contrapartida experimental, foi discutida apenas a sua aplicabilidade dentro do escopo deste trabalho.

3. Resultados e discussões

Nesta etapa foram empregados quatro softwares para realizar o cálculo computacional das doses letais agudas, por via oral, para 50% de uma população de rato. Na Tabela 9 encontram-se todos os valores de DL_{50} calculados e utilizados nas discussões e aplicações deste trabalho. É possível observar que os programas foram capazes de obter valores para todas as moléculas que compõem o grupo de estudos abordado.

Tabela 9 Valores de DL₅₀ experimentais, obtidos do artigo⁶⁷ do qual foram retiradas as moléculas do grupo de estudos e do banco de dados ChemIDplus²²⁰, e *in silico*, obtidos por meio dos softwares T.E.S.T.²¹⁶, Pro-Tox II²¹⁵, Gusar²¹⁷ e Cactus²¹⁸. Todos os valores encontram-se em log(μmol.kg⁻¹). As cores indicam a classificação das moléculas de acordo com a EMBRAPA

Moléculas	Artigo	ChemIDplus	T.E.S.T.	Pro-Tox II	Gusar	Cactus
1	2,17	2,18	2,19	2,42	2,17	2,18
2	2,50	2,50	2,43	2,50	2,43	2,46
3	2,11	2,12	2,15	2,01	2,37	2,22
4	2,16	2,16	2,36	1,96	2,73	2,31
5	1,91	1,91	1,66	0,99	1,55	1,60
6	1,94	1,94	1,76	1,94	1,84	1,94
7	1,49	1,49	1,74	1,50	1,78	1,94
8	2,02	2,02	2,00	1,83	1,91	2,15
9	2,27	2,27	1,82	2,27	1,88	1,99
10	1,32	1,32	1,64	2,47	1,65	2,24
11	1,55	1,55	1,50	1,94	1,87	1,77
12	1,98	1,96	2,01	1,95	2,50	2,45
13	2,19	2,19	2,13	2,39	2,74	2,37
14	2,14	2,14	2,13	2,44	2,17	2,18
15	2,31	2,31	2,21	2,43	2,25	2,44
16	2,52	2,52	2,39	1,54	2,18	2,36
17	1,99	1,99	2,26	1,79	2,52	2,21
18	1,66	1,66	1,86	1,68	1,80	2,04
19	1,20	1,20	1,68	1,24	1,77	2,08
20	2,42	2,42	2,17	2,42	2,06	1,96
21	1,90	1,90	1,89	1,90	2,28	2,07
22	2,42	2,42	2,25	1,92	2,40	2,48
23	2,53	2,53	2,37	2,47	2,40	2,36
24	1,05	1,05	1,21	0,95	1,25	1,05
25	1,38	1,38	1,58	1,40	1,56	1,38
26	1,49	1,49	1,39	1,40	1,62	1,21
27	1,56	1,56	1,58	0,92	1,53	1,36
28	0,92	0,92	1,34	0,92	1,60	0,92
29	1,71	1,30	1,37	1,33	1,42	1,29
30	1,30	1,64	1,41	1,64	1,66	1,71
31	1,49	1,49	1,42	1,44	1,73	1,50
32	1,11	1,11	1,39	1,07	1,78	1,12
33	1,01	1,01	1,83	1,07	1,52	1,73
34	1,33	1,40	1,55	1,37	1,52	1,73
35	1,38	1,38	1,30	1,37	1,62	1,54
36	1,48	1,48	1,49	1,43	1,62	1,54
37	1,72	1,72	1,40	1,72	1,48	1,78
38	2,37	2,37	2,21	2,37	2,11	2,34
39	1,10	1,24	1,35	1,24	1,54	1,66
40	1,97	1,97	2,15	1,97	2,18	1,97

41	2,37	2,37	2,08	1,88	2,16	2,09
42	2,36	2,36	2,27	1,40	2,33	2,34
43	2,44	2,44	2,28	2,24	2,27	2,43
44	2,70	2,70	2,39	1,75	2,55	2,69
45	0,99	0,99	2,41	0,61	1,99	2,21
46	1,29	1,29	1,37	1,31	2,31	1,29
47	0,76	0,76	1,43	1,32	1,38	0,80
48	1,50	1,50	1,95	1,51	2,00	2,14
49	1,57	1,57	1,92	1,58	1,67	1,43
50	1,02	1,02	1,93	1,05	1,55	1,82
51	1,57	1,57	1,81	1,58	1,63	1,62
52	1,32	1,32	1,82	1,05	1,62	1,72
53	1,62	1,62	1,74	1,62	1,76	1,91
54	1,64	1,64	1,84	1,65	1,79	1,90
55	0,60	0,60	1,88	0,51	1,72	2,09
56	1,67	1,67	1,66	1,68	1,78	1,83
57	1,62	1,62	1,79	1,64	1,71	1,94
58	1,74	1,74	1,72	1,73	1,78	1,93
59	2,12	2,12	2,31	2,12	2,33	2,12
60	2,23	2,23	2,33	2,07	2,33	2,23
61	2,39	2,39	2,26	2,07	2,39	2,39
62	0,98	0,98	0,98	0,92	1,29	1,05
63	1,40	1,40	1,30	1,40	1,48	1,40
64	0,72	0,72	0,87	0,84	1,61	1,22
65	1,34	1,34	0,76	0,54	1,56	1,22
66	0,92	0,92	1,18	0,95	1,34	1,25
67	1,42	0,92	1,24	1,43	1,56	1,42
68	0,82	0,82	1,06	0,78	1,48	1,37
69	1,35	1,35	1,19	1,33	1,50	1,32
70	1,48	1,48	1,18	1,07	1,37	1,32
71	1,23	1,23	1,20	1,22	1,43	1,23
72	2,28	2,28	1,77	2,28	2,09	2,00
73	2,33	2,33	1,66	2,33	2,13	2,30
74	1,45	1,45	1,97	1,45	1,85	1,64
75	2,53	2,48	2,39	2,01	2,08	2,46
76	2,13	2,08	1,95	2,01	1,87	1,84
77	1,98	1,98	1,88	1,85	1,93	1,99
78	2,41	2,41	2,19	1,49	2,14	2,12
79	2,05	2,05	2,14	2,04	1,98	2,12
80	2,41	2,41	2,19	2,41	2,04	2,14
81	2,48	2,48	1,81	2,48	2,06	1,81
82	2,26	2,26	1,81	2,26	1,94	1,33
83	2,08	2,08	1,83	2,08	1,89	1,60
84	1,15	4,15	1,40	4,15	2,97	2,73
85	1,11	1,11	1,00	0,89	1,28	1,12
86	0,44	0,44	0,51	0,51	0,81	1,03
87	0,76	0,76	0,95	0,84	0,94	0,93
-----	-------	-------	------	------	------	-------
88	0,89	0,89	1,04	0,81	1,18	0,89
89	1,28	1,28	1,14	1,27	1,36	1,39
90	1,34	1,34	1,21	1,36	1,36	1,34
91	1,03	1,03	1,26	1,05	1,44	1,07
92	1,19	1,19	1,11	1,20	1,57	1,19
93	1,25	1,25	1,10	1,23	1,38	1,25
94	1,20	1,20	1,15	1,18	1,36	1,18
95	-0,19	-0,11	0,70	0,49	0,66	-0,10
96	1,05	1,05	0,90	1,04	1,21	0,92
97	0,92	0,92	1,05	0,86	1,17	0,87
98	0,92	0,92	1,05	0,86	1,28	1,12
99	0,92	0,92	1,06	0,86	1,18	1,10
100	0,92	0,92	1,19	0,86	1,26	0,93
101	1,06	1,06	1,08	1,04	1,22	1,10
102	1,26	1,26	1,10	1,24	1,31	1,05
103	1,00	1,00	1,09	1,00	1,37	1,29
104	1,33	1,33	1,39	1,30	1,70	1,53
105	1,78	1,78	1,46	1,77	1,71	1,47
106	1,72	1,72	1,70	1,71	1,80	1,90
107	1,77	1,77	1,59	1,77	1,78	1,73
108	2,01	2,01	1,76	2,01	1,95	1,50
109	1,70	1,64	1,76	1,65	1,83	1,58
110	1,82	1,76	1,70	1,75	1,75	1,66
111	2,53	2,53	2,00	2,53	1,94	1,67
112	2,51	2,51	2,19	2,51	2,13	1,94
113	2,39	2,52	2,22	1,80	2,51	2,39
114	1,88	1,75	1,62	0,69	1,53	1,88
115	2,77	2,43	2,14	1,71	1,80	2,39
116	2,35	2,32	1,72	2,32	2,32	3,33
117	1,08	1,05	1,53	1,07	1,64	1,78
118	1,42	1,53	1,57	1,52	1,90	1,43
119	1,82	1,73	1,76	0,69	1,56	1,64
120	2,38	2,38	2,35	1,96	2,50	2,11
121	2,50	2,50	2,18	2,50	2,25	1,98
122	2,50	2,50	2,07	2,50	2,16	1,71
123	1,54	1,54	2,17	1,63	2,08	1,80

Com os valores mostrados na Tabela 9, foram feitas análises estatísticas para avaliar a qualidade dos dados gerados e quais as suas possíveis aplicações dentro de um estudo de análise de risco ambiental. A primeira avaliação realizada foi entre os dois grupos de valores experimentais, um referente aos valores disponíveis na literatura⁶⁷ e o outro retirado do banco de dados²²⁰. Essa comparação foi realizada por meio de uma regressão linear simples, que pode ser observada na Figura 15.

Figura 15 Regressão linear entre os grupos de dose letal experimentais disponíveis na literatura^{67,220}



Como é possível observar pela regressão, a maioria dos valores são congruentes entre os dois grupos de dados. Isso mostra que os diversos valores experimentais de DL₅₀ disponíveis na literatura⁶⁷ para as moléculas do grupo de estudo apresentam alta correlação. Essa característica também é evidenciada pelos parâmetros de linearidade mostrados na Tabela 10.

disponíveis na literatura e no banco de dados ChemIDplus ^{67,220}							
Coef.	Coef.	Soma do quadrado dos	R de	D 2	R ²		
Linear	Angular	resíduos	Pearson	K	ajustado		

Tabela 10 Parâmetros da regressão linear entre os valores de dose letal experimentaisdisponíveis na literatura e no banco de dados ChemIDplus^{67,220}

Os parâmetros demonstram a forte correlação observada entre as duas séries de valores, como já havia sido evidenciado pela Figura 15. O R de Pearson é uma medida da correlação linear entre duas variáveis X e Y. Quanto mais próximo de -1 ou 1 for o valor desse fator, maior será a correlação entre as duas variáveis analisadas. Já o R² demonstra a porção da variância na variável dependente que é predita pela variável independente. Esse coeficiente varia de 0 a 1 e, quanto mais próximo a 1, maior a porcentagem de variância predita. Por fim, o R² ajustado pode ser interpretado como uma estimativa menos enviesada em relação ao R² e mais apropriada para avaliar o *fit* do modelo. Isso porque, com o aumento do número de variáveis independentes há uma tendência do R^2 apresentar valores superestimados^{221–224}. Para o R de Pearson, valores acima de 0,75 demonstram forte linearidade da regressão, e, portanto, corroboram os resultados observados. A soma dos quadrados dos resíduos resultante foi relativamente alta. Esse fato pode ser atribuído à molécula 84. Como pode ser observado na Figura 15, essa molécula se encontra distante da reta de regressão observada. Isso se deve aos valores destoantes encontrados para o composto nas duas diferentes fontes utilizadas. Essa diferença também influencia fortemente na linearidade da regressão realizada, diminuindo os valores do R de Pearson, R² e R² ajustado^{225,226}.

Caso a molécula 84 seja retirada da regressão linear, é possível observar uma melhora considerável de todos os parâmetros envolvidos, como demonstrado nas Figura 16 e Tabela 11.

Figura 16 Regressão linear entre as duas séries de dados toxicológicos experimentais disponível^{67,220}, com a retirada da amostra 84



Tabela 11 Parâmetros da regressão linear entre as DL₅₀ experimentais disponíveis na literatura^{67,220}, com a exclusão da amostra 84

Coef.	Coef.	Soma do quadrado dos	R de	B ²	\mathbb{R}^2
Linear	Angular	resíduos	Pearson	K	ajustado
0,0202	0,9835	0,7256	0,9911	0,9823	0,9821

Com a exclusão da amostra 84, os parâmetros da regressão melhoraram consideravelmente. Enquanto o R de Pearson, anteriormente, apresentou um valor de 0,89, agora esse valor saltou para 0,9911, evidenciando uma correlação ainda mais forte. Isso vale também para os valores de R^2 e R^2 ajustado. A soma do quadrado dos resíduos, por sua vez, teve diminuição significativa, apresentando agora um valor menor que 0,8^{227,228}. Isso indica que os resíduos apresentaram valores extremamente baixos, ou seja, as doses letais apresentam valores semelhantes entre si, dentro dos dois grupos distintos obtidos.

Esse tipo de estudo é importante para determinar se os dados toxicológicos disponíveis na literatura deste trabalho têm qualidade adequada para criação dos modelos de QSAR, posteriormente. Como o ChemIDplus²²⁰ é um banco de dados atualizado anualmente, é possível encontrar nele valores obtidos mais recentemente, por meio de tecnologias e métodos mais confiáveis do que aqueles empregados na década de 80, de quando datam os dados experimentais do artigo base⁶⁷.

Contudo, é possível perceber que, apesar de antigos, os dados disponíveis têm alta concordância. Isso demostra maior confiabilidade na maioria dos resultados obtidos, garantido que independente da escolha do grupo de dados, ambos apresentam qualidade adequada para criação e validação de modelos para estudo de relação estrutura-atividade.

Outro ponto que deve ser mencionado é referente a amostra 84. Como essas estruturas carecem de mais dados experimentais, trona-se difícil a constatação de qual valor de DL_{50} encontra-se mais próximo do real. Se é aquele presente na literatura⁶⁷ ou o presente no banco de dados²²⁰. Assim, ao longo desse capítulo as discussões serão divididas, sendo estudados, separadamente, o grupo de doses letais presentes no ChemIDplus²²⁰ e as disponíveis na literatura⁶⁷.

Feita a análise entre os valores de DL_{50} do banco de dados e do artigo base,^{67,220} a próxima etapa consistiu em realizar um estudo abordando qual a relação entre os valores experimentais e *in silico*. Essa etapa foi realizada empregando novamente uma regressão linear entre os valores experimentais e *in silico*. Isso tornou possível avaliar como os diversos programas são capazes de predizer a propriedade toxicológica em questão, possibilitando avaliar sua aplicabilidade e performance para o grupo de estudos em questão dentro do contexto de análises de risco.

A Figura 17 mostra as correlações obtidas pela regressão entre os valores dos softwares T.E.S.T.²¹⁶, Pro-Tox II²¹⁵, Gusar²¹⁷ e Cactus²¹⁸ em relação aos valores experimentais disponíveis na literatura⁶⁷. Os parâmetros de linearidade podem ser observados na Tabela 12,

mostrando como foi a performance dos softwares na predição da DL₅₀ dos compostos em questão.

Figura 17 Regressão linear entre as DL₅₀ experimental⁶⁷ e *in silico*, calculadas pelos diversos programas utilizados



Tabela 12 Parâmetros da regressão linear entre as DL₅₀ *in silico* e as experimentais⁶⁷ disponíveis na literatura

Softwares	Coef.	Coef.	Soma do quadrado	R de	D ²	\mathbb{R}^2
Softwares	Linear	Angular	dos resíduos	Pearson	N	ajustado
T.E.S.T.	0,6290	0,6321	8,8034	0,8093	0,6550	0,6522
Pro-Tox II	0,3423	0,7512	20,053	0,7353	0,5407	0,5369
Gusar	0,8898	0,5509	8,8834	0,7671	0,5884	0,5850
Cactus	0,6269	0,6637	14,284	0,7506	0,5633	0,5597

É possível observar que, por meio da Figura 17, que a correlação entre as doses letais *in silico* e experimentais apresenta valores pouco correlatos em alguns casos. Uma análise dos parâmetros de linearidade disponíveis na Tabela 12 traz uma melhor visão da performance dos softwares utilizados. Avaliando o R de Pearson, percebe-se que todos os programas apresentam valores que demonstram alta correlação entre as duas séries e valores, com exceção do Pro-Tox II²¹⁵ que apresenta um valor um pouco menor. Em contrapartida, os valores de R², nenhum maior que 0,70, demonstram que a predição da propriedade em questão não é muito boa. A

soma do quadrado dos resíduos também foi alta para todos os quatro softwares, mostrando que houve diversos erros no cálculo dessas propriedades²²⁹.

Entretanto, mesmo com as observações apontadas, há diversos fatores que favorecem a utilização desses softwares como ferramentas auxiliadoras na avaliação do risco ambiental. Todos os quatro programas apresentam alternativas rápidas e baratas para o cálculo da DL₅₀ do grupo de estudos selecionado. Além disso, há uma correlação entre os dados teóricos e experimentais, evidenciado pelo R de Pearson, de modo que os valores calculados possuem qualidade suficiente para serem empregados em um estudo preliminar.

Outro aspecto de importância são os resíduos, calculados pela Equação (19), que evidenciam qualquer erro sistemático presente na análise realizada. Eles podem, ainda, ajudar a prever um comportamento geral sobre os valores de DL₅₀ calculados de cada um dos programas utilizados. Isso pode facilitar a decisão sobre a utilização ou não dos softwares em estudos de análise de risco e qual deles é o mais indicado. Os resíduos em relação aos valores experimentais reportados na literatura⁶⁷ se encontram na Figura 18. Na Tabela 13 encontra-se uma análise quantitativa sobre os resíduos das moléculas do grupo de estudos.

Figura 18 Resíduos calculados utilizando a DL₅₀ experimental do artigo⁶⁷ como valor real e a *in silico* como valor observado



Classe de toxicidade	Número de moléculas total	T.E.S.T.	Pro-Tox II	Gusar	Cactus
Geral	123	72	35	80	61
Ι	31	25	11	31	17
II	66	34	14	37	32
III	26	13	10	12	12

Tabela 13 Quantidade de moléculas que apresentaram resíduos maiores que 10% em relaçãoao valor experimental da DL50

Analisando a Figura 18, percebe-se que não há um padrão definido para os resíduos obtidos. Isso mostra que as discrepâncias observadas nos valores de DL₅₀ são decorrentes de erros do próprio algoritmo e não erros sistemáticos causados por conta do grupo de estudos ou dos dados utilizados. Isso traz, de certa forma, uma validação em relação a qualidade dos dados estudados. Além disso, é possível observar que há valores negativos e positivos para os resíduos, alguns chegando a apresentar um valor absoluto de, aproximadamente, três unidades. A Tabela 13, traz uma análise quantitativa dos resíduos mostrados na Figura 18. De forma geral, o software que apresentou menor número de moléculas com resíduo adequado, ou seja, menor que 10% do valor experimental da dose letal, foi o Pro-Tox II²¹⁵, com apenas 35 das 123 moléculas, estando em desconformidade. O segundo que obteve melhor performance foi o Cactus²¹⁸, no qual 61 moléculas apresentaram resíduos acima do limite permitido. Por fim, os softwares T.E.S.T.²¹⁶ e Gusar²¹⁷ apresentaram as piores performances, com 72 e 80 substâncias tendo resíduos acima de 10% do valor experimental, respectivamente. Quando a análise é realizada por classe de toxicidade é possível perceber que todos os softwares obtiveram valores mais distantes dos experimentais para as classes I e III, que são, respectivamente, extremamente e medianamente tóxicas. Para a classe II, apesar de ainda altos, os erros foram menores, em relação ao número de moléculas contidas na classe. Novamente, o Pro-Tox II²¹⁵ foi aquele que apresentou menos compostos com irregularidades para todas as classes, seguido pelo Cactus²¹⁸, T.E.S.T.²¹⁶ e Gusar²¹⁷.

Para estudos de análise de risco é interessante que os compostos mais tóxicos, ou seja, aqueles com menor dose letal, sejam preditos com maior eficácia. Como as classes I e III foram as que apresentaram maior erro, analisar o sinal dos resíduos e a predição das classes é importante para determinar a aplicabilidade dos programas. As tabelas completas com todos os resíduos obtidos podem ser encontradas no Anexo B enquanto a classificação pode ser observada na Tabela 9. Analisando a classificação das substâncias de acordo com os valores de dose letal obtidos, percebe-se que todos os softwares acertam, na maioria dos casos, a classe de toxicidade na qual a molécula está inserida. Porém, em casos de erro, há classificação de

moléculas fora de sua classe toxicológica em todas as classes. Isso mostra que há uma separação difusa dos compostos do sistema de estudos. Contudo, essa primeira classificação dos softwares, mesmo que nem sempre correta, é importante para tentar entender melhor o comportamento dessas moléculas e decidir quais próximos passos devem ser tomados em estudos futuros. Dessa forma, fica mais evidente a aplicação dos programas em estudos de análise preliminar. A aplicação desses programas em tomada de decisões iniciais é, portanto, adequada para identificação e quantificação do impacto ambiental que poderá ser causado. Em relação aos sinais dos resíduos, é desejável que os resíduos sejam positivos. Isso porque valores positivos denotam que o cálculo resultou em um valor menor do que relatado na literatura, trazendo aplicação preventiva. Com uma dose letal in silico menor que a experimental, os impactos previstos na avaliação de risco são maiores do que os observados em situações reais. Essas informações auxiliam na criação de propostas de contingência, mitigação e recuperação mais efetivas quando implementadas. Com exceção do Pro-Tox II²¹⁵, todos os demais softwaress apresentaram a maioria de seus resíduos maiores do que 10% em relação ao valor experimental negativos, indicando que a dose letal calculada pelo programa é maior do que aquela relatada na literatura, especialmente para a classe I, a mais tóxica.

Contudo, como os erros de classificação são baixos, como já explicado anteriormente, a aplicação desses programas em estudos preliminares pode trazer grande economia de gastos e tempo, analisando de forma rápida diversas moléculas e atuando como ferramenta auxiliadora em estudos experimentais posteriores. É importante ressaltar que essas informações dizem respeito às moléculas presentes no grupo de estudos deste trabalho e aos valores de DL_{50} disponíveis na literatura.

Serão refeitas as mesmas análises para o grupo de DL_{50} disponíveis no banco de dados ChemIDplus²²⁰, para efeito de comparação e determinação da aplicabilidade final dos softwaress aqui estudados. Na Figura 19 e Tabela 14, encontram-se o gráfico da regressão linear e os parâmetros de linearidade, respectivamente.





 Tabela 14 Parâmetros da regressão linear entre as doses letais in silico e a experimentais disponíveis no ChemIDplus²²⁰

Coftwarea	Coef.	Coef.	Soma do quadrado	R de	D ²	R ²
Softwares	Linear	Angular	dos resíduos	Pearson	ĸ	ajustado
T.E.S.T.	0,7673	0,5430	11,625	0,7379	0,5445	0,5407
Pro-Tox II	0,1908	0,8338	10,901	0,8662	0,7503	0,7483
Gusar	0,8513	0,5682	6,3700	0,8396	0,7049	0,7024
Cactus	0,6365	0,6511	12,734	0,7815	0,6107	0,6075

Como é possível observar pela Figura 19, as regressões apresentam alta dispersão de dados, assim como observado anteriormente na Figura 17. Os parâmetros mostrados na Tabela 14 trazem informações parecidas com aquelas presentes na Tabela 12. Sobre a linearidade é possível observar que os valores de R² e R² ajustado foram maiores para os programas Pro-Tox II²¹⁵, Gusar²¹⁷ e Cactus²¹⁸, porém demonstraram piora significativa para o T.E.S.T.²¹⁶. Esses valores evidenciam que a linearidade apresentou melhora para os três últimos softwares apresentados. O R de Pearson segue o mesmo padrão, tendo piorado para o T.E.S.T.²¹⁶ e melhorado para os demais. Os valores obtidos demonstram alta correlação entre os valores experimentais e *in silico*, com exceção do T.E.S.T.²¹⁶, que apresenta correlação mediana. Por

fim, avaliando a soma do quadrado dos resíduos, percebe-se que mesmo com a melhora da linearidade e correlação de Pearson, os resíduos são altos, demonstrando ainda grande dispersão entre os dados teóricos e experimentais^{230,231}.

A utilização dessas ferramentas tem sua importância dentro de estudos de análise de risco ambiental por serem rápidas, baratas e garantirem resultados satisfatórios para testes preliminares e auxiliadores para realizar procedimentos experimentais futuros.

Para averiguar com maior acuidade qual a real performance preditiva para o grupo de doses letais estudadas nessa etapa, novamente foi necessário fazer uma análise dos resíduos obtidos pela aplicação da Equação (19). A Figura 20 mostra os resíduos obtidos para o grupo de dados em questão e a Tabela 15 a avaliação quantitativa desses resíduos.

Figura 20 Resíduos obtidos pela subtração dos valores de DL₅₀ experimentais disponíveis no banco de dados ChemIDplus²²⁰ dos valores *in silico*



Classe de toxicidade	Número de moléculas total	T.E.S.T.	Pro-Tox II	Gusar	Cactus
Geral	123	69	33	76	62
Ι	31	25	9	32	18
II	65	32	13	31	32
III	26	14	11	12	11
IV	1	1	0	1	1

Tabela 15 Quantidade de moléculas que apresentaram resíduos maiores que 10% em relação ao valor experimental da DL₅₀

A Figura 20 mostra que os resíduos não indicam qualquer problema com os valores de DL₅₀ experimentais. Todos os erros presentes são decorrentes dos algoritmos empregados para cada um dos problemas. As mesmas discussões realizadas para a Figura 18 e Tabela 13 são pertinentes para os resultados apresentados pela Figura 20 e Tabela 15. Novamente há valores de resíduos positivos e negativos e o programa Pro-Tox II²¹⁵ foi o que apresentou melhor performance tanto na determinação geral das DL₅₀, quanto para predição da classe toxicológica. Contudo, para os valores experimentais disponíveis no ChemIDplus²²⁰, houve uma diminuição de moléculas que apresentaram resíduos maiores que 10% em relação aos valores experimentais da classe I e um aumento da classe II. Nesse sentido os softwares conseguiram predizer melhor a propriedade das moléculas mais tóxicas que no caso anterior. Contudo, o número de compostos que apresentou resíduo acima do que 10% do valor experimental ainda é elevado, o que faz necessária a análise do sinal dos resíduos bem como da classificação das moléculas. As tabelas referentes à classificação e valores de resíduos encontram-se no Anexo B. A classificação das moléculas novamente foi realizada de maneira satisfatória, com um número pequeno de amostras tendo sido classificada de maneira errada. Como ocorrido anteriormente, houve mescla na classificação entre as classes de toxicidade, mostrando dificuldades na para conseguir classificar de maneira correta todos os compostos. Contudo, ainda é clara a importância desses softwares em estudos preliminares e direcionadores de estudos mais profundos para averiguar a real toxicidade dos compostos. Em relação ao valor do resíduo, o Pro-Tox II²¹⁵ foi o que apresentou menor número de pesticidas com resíduos negativos, enquanto os demais programas apresentaram um número maior, como observado anteriormente.

Percebe-se que, mesmo com a obtenção de valores não tão exatos, as ferramentas empregadas têm valor dentro do contexto de análise de risco ambiental, já que elas oferecem análises rápidas, baratas e possibilitam o estudo de diversas moléculas em pouco tempo. Elas também dispensam a utilização de animais, o que gera um grande aumento na sustentabilidade do processo como um todo. Como auxiliadoras na tomada de decisão, podem oferecer

83

informações valiosas, explicitando propriedades pouco conhecidas e direcionando os estudos necessários posteriormente. Assim, promovem otimização dos procedimentos experimentais, reduzindo número de experimentos necessários bem como a quantidade de reagentes gasta.

Considerando apenas os valores de DL₅₀ calculados, para o grupo de estudos em questão, o melhor softwares seria o Pro-Tox II²¹⁵, já que ele apresentou menores erros para todas as classes de moléculas para os dois grupos de dados toxicológicos. Contudo, um importante ponto a ser considerado na escolha do melhor softwares é importante que seja levada em consideração quais informações estão disponíveis a respeito daquele programa. Com mais informações disponíveis, é possível entender melhor como o cálculo está sendo realizado, quais erros podem estar envolvidos no método empregado e, quando possível, como contornar esses erros ou até mesmo realizar uma interpretação mais profunda dos resultados gerados. Assim, o programa com a maior quantidade de informações disponível na literatura é o T.E.S.T.²¹⁶, seguido do Gusar²¹⁷ e Pro-Tox II²¹⁵ e, por fim, o Cactus²¹⁸, que não apresenta nenhuma informação a respeito de seus algoritmos. Considerando esse aspecto, o T.E.S.T.²¹⁶ seria o mais indicado pela quantidade de informação disponível sobre seu funcionamento.

Levando todas as análises estatísticas realizadas e as informações disponíveis, uma das maneiras de garantir que os melhores resultados sejam obtidos, em um estudo preliminar, seria utilizar pelo menos dois programas. Dessa forma, há uma probabilidade maior de que os erros cometidos por um dos programas sejam compensados pelo outro, melhorando a previsibilidade das propriedades de interesse bem como os possíveis impactos que as substâncias podem causar. É importante destacar também que, nem sempre o mesmo softwares será o melhor para qualquer grupo de moléculas, sendo recomendado que seja feito um estudo caso a caso para discriminar quais as melhores opções para o conjunto de moléculas estudado.

O programa T.E.S.T.²¹⁶ ainda disponibiliza opções de cálculo de propriedades ecotoxicológicas de pesticidas. Essas propriedades foram calculadas e encontram-se na Tabela 16.

Tabela 1	16 Parâmetro	os ecotoxi	icológicos	s in silico	obtidos por	meio dos	programas	$T.E.S.T.^{216}$.
0 6 4	1 1 •	1~	/	~ 1	. ~	•	1 / 1	1 ~

O fator de bioacumulação, que e a razão da concentração em per	ixes decorrente de absorçao
por vias respiratórias em função da concentração, no estado estaci	ionário, na água, enquanto as
demais propriedades encontram-se em log µ	umol L ⁻¹

Molécula	Fator de bioacumulação	Fathead minnow	Daphnia magna	Tetrahymena pyriformis
1	1,18	1,58	1,87	2,57
2	1,29	1,63	1,83	2,41
3	1,66	0,93	1,55	2,32
4	1,94	1,03	0,81	1,89
5	1,62	1,76	1,39	2,31

6	1,52	1,13	1,65	2,52
7	1,84	1,11	1,53	2,33
8	1,69	1,18	1,37	2,11
9	1,68	1,27	1,30	2,30
10	1,34	1,84	1,26	2,20
11	1,49	1,50	0,74	2,53
12	0,91	1,19	1,31	2,46
13	1,07	1,08	1,20	2,17
14	0,76	1,90	1,76	2,64
15	1.08	1.81	1.49	2.52
16	1.02	1.78	1.78	2.55
17	0.88	1.63	2.09	2.45
18	1.08	1.00	1.92	2.19
19	1.30	1,19	1.42	2.48
20	0.97	1 81	1,96	2,10
20	0,59	-	-	-
21	2 02	0.71	0.50	1 54
22	1 78	1 45	1 43	2 20
23	1,70	1,45	1,45	2,20
24 25	1,00	0.96	1,77	2,50
25	1,24	0,90	1,21	2,24
20	1,27	0,98	1,18	2,58
27	1,09	1,02	1,20	2,14
20	1,00	1,13	1,17	2,11
29	1,04	0,57	1,44	2,30
30 21	2,03	0,92	0,73	1,74
22	1,72	0,71	1,21	1,00
32	1,63	0,23	0,73	1,01
33 24	1,04	0,00	0,09	1,00
54 25	1,90	0,64	1,51	2,03
55 26	2,03	0,47	0,34	1,40
30 27	1,84	0,65	0,98	1,81
37	1,70	0,50	1,14	1,94
38 20	1,55	1,18	1,49	2,21
39	1,94	0,54	0,88	1,69
40	1,50	0,86	1,01	2,14
41	1,36	1,12	0,96	2,10
42	1,47	1,06	1,27	1,82
43	1,62	0,87	0,76	2,12
44	2,15	0,24	0,33	1,39
45	1,48	1,34	1,21	2,20
46	1,62	1,22	1,07	1,97
47	1,40	0,90	0,69	2,15
48	1,45	0,83	1,69	1,94
49	1,62	0,77	1,35	1,89
50	1,47	0,81	1,42	1,82
51	1,51	0,43	1,05	1,89

52	1,66	0,63	0,98	1,96
53	1,34	0,51	1,62	2,05
54	1,75	0,58	0,64	1,99
55	1,63	0,43	0,45	2,23
56	1,57	0,30	1,29	1,93
57	1,26	0,42	1,38	1,90
58	1,21	0,21	1,04	1,89
59	0,98	1,59	1,45	2,53
60	1,21	1,55	1,90	2,70
61	1,39	1,46	1,31	2,44
62	1,36	1,07	1,28	2,52
63	1,94	0,10	0,78	1,79
64	2,27	0,08	0,60	1,78
65	1,92	-0,10	0,54	1,63
66	1,95	0,40	0,29	1,39
67	2,00	-0,32	0,26	1,32
68	1,69	-0,03	0,56	1,70
69	1,93	-0,24	0,42	1,46
70	1,95	-0,48	0,51	1,40
71	1,63	-0,48	-0,28	1,04
72	1,80	0,43	0,68	1,86
73	1,82	0,48	1,34	1,68
74	1,87	0,79	1,32	1,94
75	1,48	-0,17	0,17	-
76	1,42	0,16	0,23	-
77	1,60	0,17	0,71	1,40
78	1,12	0,32	1,37	1,91
79	1,54	0,04	1,12	1,57
80	1,45	-0,05	0,73	1,88
81	1,43	0,14	1,19	1,91
82	1,90	-0,22	1,08	1,47
83	2,16	0,14	0,68	1,65
84	1,78	1,02	0,43	1,58
85	1,90	0,83	1,26	2,21
86	2,11	-0,21	0,17	1,70
87	2,49	0,47	0,37	1,94
88	2,28	-0,34	0,43	1,53
89	1,81	-0,20	0,03	1,72
90	1,64	-0,75	0,04	1,34
91	1,85	0,90	1,72	2,17
92	1,84	0,93	1,52	2,21
93	1,89	0,00	0,18	1,15
94	1,88	-0,80	-0,26	1,52
95	2,27	-0,64	0,61	1,56
96	1,99	-0,49	0,39	1,24
97	2,26	-1,11	0,28	1,22

98	2,21	-1,32	-0,47	0,97
99	2,33	-1,00	0,40	1,06
100	1,79	-1,35	0,35	1,41
101	2,13	-0,78	-0,30	0,89
102	2,15	-1,12	0,01	0,75
103	2,17	-0,78	-0,16	0,68
104	1,95	-0,55	0,45	1,54
105	1,88	-0,48	0,67	1,44
106	2,27	-0,54	-0,22	1,42
107	1,90	-0,60	-0,29	1,59
108	2,76	0,29	0,81	1,50
109	2,35	-0,77	0,21	1,62
110	1,74	-0,54	0,59	1,41
111	1,72	-0,60	0,83	0,96
112	1,34	-0,31	1,06	1,26
113	1,79	-1,03	0,73	-
114	1,32	0,41	0,61	1,55
115	1,92	0,32	-	-
116	1,72	-	-	-
117	1,82	-	-	-
118	1,33	-	-	-
119	2,05	-0,05	0,07	-
120	1,68	0,45	1,44	1,76
121	1,86	0,41	0,92	1,61
122	2,03	0,51	1,10	1,82
123	0,86	1,42	1,51	2,10

Não foram encontrados dados experimentais dos parâmetros ecotoxicológicos calculados, o que impossibilitou que qualquer análise estatística fosse realizada. Dessa forma, é indeterminada qual a qualidade da performance do softwares T.E.S.T.²¹⁶ na determinação exata das concentrações letais calculadas. Contudo, é possível fazer uma análise qualitativa da aplicabilidade desses valores em estudos de análise de risco ambiental.

Considerando que não há nenhuma informação a respeito da ecotoxicidade das moléculas estudadas neste trabalho, qualquer informação é valiosa quando a intenção é conseguir prever quais impactos um possível acidente poderia causar no meio ambiente. Como estudos de análise de risco ambiental são realizados de maneira preventiva, a disponibilidade desses dados é necessária para que sejam formuladas estratégias de contingenciamento, mitigação e recuperação do ambiente que pode vir a ser afetado. Dessa forma, os dados mostrados na Tabela 16 têm sua importância já que são os únicos disponíveis para auxiliar em qualquer processo de tomada de decisão necessário. Mesmo que sem exatidão comprovada, qualquer valor de referência é relevante para que uma primeira análise seja realizada,

evidenciando quais os possíveis efeitos daquelas substâncias nos diversos níveis de um ecossistema complexo. O programa T.E.S.T.²¹⁶ mostra esse diferencial em relação aos demais utilizados, sendo o único capaz de calcular propriedades toxicológicas.

4. Conclusões parciais

Considerando a correlação entre os dados de DL_{50} experimentais disponíveis, mostrada nas Figuras 15 e 16, pode-se concluir que os resultados foram satisfatórios, comprovando que a sua qualidade é adequada para aplicação nas etapas posteriores do trabalho. Isso porque os parâmetros de linearidade, R de Pearson e soma do quadrado dos resíduos apresentaram suficientemente adequados para que sejam aplicados em estudos de previsibilidade para aplicação em análises de risco ambiental. Ainda foi possível detectar um valor discrepante entre as duas séries de dados, pertencente à molécula 84. Não foi possível concluir qual dos dois valores de DL_{50} é o mais exato por falta mais valores experimentais dessa propriedade.

Os softwares livres foram analisados de acordo com sua performance geral, em relação à capacidade de predição das doses letais dos dois grupos de valores experimentais separadamente, e pela quantidade de informação disponível a respeito de seus algoritmos na literatura. De forma, geral todos os quatro apresentaram performances medianas, porém de extrema importância quando aplicadas a EARs. Os parâmetros de linearidade obtidos em ambos os casos foram de médio a satisfatório para todos os programas. Em contrapartida, a soma do quadrado dos resíduos foi elevada para todos os softwares, nos dois momentos, mostrando grande dispersão dos dados dentro da correlação, significando que para algumas moléculas o valor obtido da propriedade toxicológica é pouco exato. Entretanto, sua aplicação fica evidente quando são consideradas a economia de tempo e dinheiro proporcionada por estudos preliminares realizados de maneira teórica. Além disso, são importantes por dispensarem o uso de animais, aprovação de comitês de ética e não necessitarem de padrões analíticos. Todas essas características elevam a aplicabilidade dos softwares em estudos de análise de risco, que muitas vezes necessitam ser feitos em pouco tempo e para um elevado número de moléculas em diversas situações. O cálculo de propriedades ecotoxicológicas foi ainda um diferencial do programa T.E.S.T.²¹⁶, aumentando ainda mais sua aplicabilidade.

Por fim, para o sistema de estudos em questão os dois programas com melhor performance foram o Pro-Tox II²¹⁵ e o T.E.S.T.²¹⁶, tanto pela exatidão no cálculo das doses letais quanto pela disponibilidade de informações. Contudo a utilização de mais de um software é recomendada para que as melhores informações sejam sempre obtidas, auxiliando na construção de EARs com a melhor qualidade possível.

ESTUDO QSAR APLICADO A ANÁLISE DE RISCO AMBIENTAL

1. Introdução

1.1.Quimiometria

A quimiometria pode ser definida como uma ciência que tem como objetivo extrair informações químicas de um sistema por meio de dados numéricos e ferramentas estatísticas. Dentro da química, pode-se dizer que já as primeiras experimentações analíticas faziam uso de alguma forma de quimiometria. Formalmente, a quimiometria começou a ser reconhecida como um ramo da ciência por volta de 1970, juntamente com os avanços que ocorriam na área da informática e os computadores passaram a ser utilizados em diversas atividades. O termo, propriamente dito, foi cunhado foi Svante Wold, em 1971, e logo depois a Sociedade Internacional de Quimiometria foi fundada pelo próprio Wold juntamente com Bruce Kowalski^{232,233}.

Técnicas quimiométricas podem ser aplicadas em diversas áreas da química, como química industrial, farmacêutica, alimentar, modelagem molecular, como QSAR, e, até mesmo, nas ciências "ômicas", como genômica e metabolômica^{234–236}. Algumas de suas principais aplicações são:

- Planejamento experimental.
- Pré-tratamento de dados.
- Análises supervisionadas e não supervisionadas.
- Método de análises multivariadas.

Para entender melhor cada um dos itens citados acima, eles serão discutidos, brevemente, a seguir.

1.1.1. Planejamento Experimental

O planejamento experimental engloba todos os passos necessários para entender e avaliar quais experimentos executar para que o resultado desejado seja obtido, realizando o menor número de passos possível. Dedicando tempo para analisar quais fatores são realmente importantes e podem impactar ou fornecer informações químicas relevantes sobre o sistema gera diversas vantagens. Por exemplo, o uso de tempo e recursos torna-se mais eficiente; os modelos e resultados, geralmente, são mais precisos e refletem a realidade do sistema estudado com maior acuidade.

Três passos principais podem ser seguidos para que um planejamento seja realizado. O primeiro deles é identificar quais variáveis tem algum impacto sobre o sistema de estudo. Tendo identificado cada uma dessas variáveis, o segundo passo é caracterizá-las, buscando entender como elas podem afetar o ambiente e se é possível ter qualquer controle sobre elas ou não. Por

fim, tendo realizado um estudo mais profundo sobre as variáveis e suas propriedades, o passo final é realizar o *design* do experimento propriamente dito. Por *design* do experimento entendese o estudo de quais técnicas estatísticas serão empregadas para realizar o planejamento²³⁷. Há uma série de técnicas que podem ser adotas no último passo, qual a melhor opção depende de quais tipos de variáveis estão sendo trabalhadas. Algumas dessas técnicas são o planejamento fatorial, análise de ponto central, entre outras²³⁸.

Com a realização de um planejamento e *design* de experimentos, os gastos, temporal e econômicos, envolvidos são muito menores quando comparados aos gastos de realizar um experimento não planejado. Estudar e entender quais são as variáveis realmente importantes, que trazem informações sobre o sistema, reduz o número de fatores que devem ser analisados além de melhorar os resultados, tornando-os mais confiáveis e representativos da realidade.

1.1.2. Pré-tratamento de dados

Dados referentes tanto a amostras quanto a variáveis podem ser tratados. Esses procedimentos são utilizados para remover fontes de variação dos dados que, em certos casos, os modelos não consideram. É importante salientar que o pré-processamento altera os dados originais, podendo causar impactos tanto positivos quanto negativos.

As amostras podem ser tratadas de tratadas ou corrigidas de quatro formas principais, que são a normalização; avaliar o peso relativo de cada amostra; suavização e correção da linha de base.

A normalização de um vetor de amostras é feita dividindo cada variável por um valor constante. Diferentes constantes podem ser utilizadas. Uma delas é, por exemplo, dividir cada elemento por aquele que apresenta o maior valor absoluto dentro do vetor, fazendo com a intensidade máxima observada seja 1, para o de maior valor, e menor que 1 para os demais. A normalização é empregada para cancelar variações sistemáticas, geralmente associadas com o número de amostras disponível. Semelhante à normalização, é a análise do peso das amostras. Nesse pré-tratamento, as amostras são multiplicadas por uma constante e não divididas. Assim, diferentes comportamentos podem ser observados. Para aplicar pesos, contudo, é necessário que informações de confiança estejam disponíveis, para que não seja dado um peso maior para uma variável pouco importante^{239–241}.

A suavização é utilizada para reduzir os sinais de ruídos presentes em diversas análises instrumentais. Reduzindo essa interferência os reais sinais referentes ao analito ficam mais evidentes e as análises mais diretas. Contudo, é importante ter cuidado, suavizar demais uma curva pode causar perda de informação, comprometendo o resultado da análise. Existem

diversas técnicas de suavização, algumas delas são a suavização média; suavização média móvel; suavização polinomial móvel; suavização por filtro de Fourier; dentre outras^{242–244}.

Por fim, o último pré-processamento de amostras são as correções de linha de base. Essa correção também é empregada na remoção de ruídos, já que eles podem influenciar drasticamente as linhas de bases de análises instrumentais, afetando a qualidade dos sinais e, portanto, os resultados. Há também diversas técnicas de correções para linha de base, algumas das mais comuns são aplicar derivadas de primeira e segunda ordem sobre dados, reduzindo os ruídos^{245,246}.

Em relação ao pré-tratamento de variáveis, dois métodos principais são empregados. Eles são centrar as variáveis na média e analisar o peso de cada variável utilizada na análise. Centrar um vetor em sua média é realizado fazendo a média desse vetor e subtraindo essa quantidade de cada elemento individual do vetor, resultando em um novo vetor com novos valores de variáveis. Para decidir de esse centrar um vetor na média é necessário, os resultados da análise devem ser analisados comparados ambos os grupos de dados originais e os prétratados. Porém, centrar na média é uma técnica que, geralmente, não atrapalha as análises e quase sempre ajuda a melhorar os resultados obtidos²⁴¹. A análise dos pesos das variáveis deve ser feita de forma mais cautelosa, já que ela pode influenciar de forma significativa na qualidade da análise. Assim como para avaliar os pesos de amostras, distribuir peso para variáveis deve ser feito somente quando há disponibilidade de informações confiáveis sobre a importância dos fatores. Uma alternativa é também atribuir peso zero para uma variável, retirando-a do processo de avaliação e desconsiderado qualquer informação que ela poderia trazer sobre o sistema. Retirar variáveis de um sistema pode ser útil quando um número muito elevado de propriedades está sendo analisado e apenas algumas são realmente importantes para descrição do problema em questão. Há também a possibilidade de remover qualquer peso colocado nas variáveis por meio do escalamento pela variância. Nessa técnica é feita a divisão de cada elemento do vetor pelo desvio padrão daquele vetor. Assim, qualquer peso referente à diferentes unidades de medidas e outros fatores que podem influenciar são removidos. Uma variação do escalamento pela variância, é o autoescalamento, que corresponde ao emprego de centrar na média e escalar pela variância sobre o mesmo vetor²⁴⁷.

1.1.3. Análises não supervisionadas

O principal objetivo de análises não supervisionadas é avaliar se existe qualquer agrupamento ou separação do grupo de estudos baseado somente nas variáveis utilizadas para descrever o problema, sem que seja utilizada qualquer informação já conhecida sobre os compostos estudados^{248,249}. A HCA (*Hierarchical Cluster Analysis*) e a PCA (*Principal Components Analysis*) são as principais técnicas de análise não supervisionada²⁵⁰.

HCA é uma técnica que avalia as distâncias entre as diferentes amostras e traz como resultado um dendograma, um gráfico bidimensional que agrupa as amostras com base em medidas de similaridade. As variações dentro de um HCA decorrem, principalmente, das diferentes maneiras de calcular as distâncias e formas de agrupar as amostras, por exemplo, abordagem *single-linking* ou *centroid-linking* e as distâncias euclidianas ou de Mahalanobis^{251,252}.

Utilizando o *single-link*, o agrupamento é feito entre grupos que apresentam a menor distância uns dos outros. Assim, moléculas que se encontram mais próximas são agrupadas e procedimento é realizado novamente, até que um único grupo final seja obtido²⁵³. A Figura 21 exemplifica como é realizado esse agrupamento, de maneira qualitativa, e um exemplo de dendograma.



Figura 21 Esquema de uma HCA construída por meio da técnica *single-link*, bem como o dendograma correspondente

O outro método de realizar o agrupamento é pelo *centroid-link*. Aqui não é considerada apenas a distância de uma amostra para outra, mas sim centroides de cluster já formados para realizar o agrupamento. Por centroide, entende-se a média entre as distancias de todas as amostras que compõem aquele grupo²⁵⁰. A Figura 22 traz, de forma qualitativa, um exemplo de como essa técnica é executada.



Figura 22 Esquema de uma HCA construída pela técnica *centroid-link*, bem como o dendograma correspondente

A HCA mostra, portanto, de acordo com as distâncias entre diferentes compostos, quais, provavelmente pertencem a uma mesma classe de acordo com as distâncias entre os compostos. Com amostras que se encontram mais próximas sendo mais parecidas com aquelas que estão mais distantes umas das outras.

A outra técnica de análise não supervisionada é a PCA. Nela, são analisadas matrizes e como as amostras de comportam de acordo com as variáveis utilizadas. Contudo, para sistemas com mais de três variáveis, a análise humana se torna impossível, já que não é possível observar dimensões superiores. Assim, a PCA constrói novos eixos, ou "fatores", que quantificam parcela significativa da informação dentro das variáveis utilizadas na descrição do sistema de estudos. Esses novos eixos são chamados de componentes principais (ou fatores, ou variáveis latentes), e seu grande objetivo é explicitar agrupamento e comportamento de substâncias na menor dimensão possível, facilitando a análise humana dos resultados^{254,255}. A Figura 23 traz

um exemplo simples de como a PCA analisa o sistema em termos de componentes principais (CP).

Figura 23 Esquema de uma PCA de duas dimensões. Estão mostrados os eixos originais e as componentes principais (CP) construídas



O principal desafio na utilização de PCA é determinar qual o número ótimo de componentes principais que são realmente necessárias para descrever adequadamente o sistema químico estudado. Porém, a PCA é uma técnica extremamente valiosa e útil quando deseja-se realizar um estudo comportamental de amostras e prever comportamentos futuros sem a necessidade de nenhum dado pré-determinado²⁵⁶.

1.1.4. Análises supervisionadas

Os métodos de aprendizado supervisionado utilizam informações fornecidas *a priori* para modelos, que tem como finalidade classificar amostras desconhecidas. A informação fornecida tem como objetivo treinar o modelo construído para que ele consiga distinguir amostras de diferentes classes e consiga, posteriormente, enquadrar compostos desconhecidos dentro das classes com as quais o modelo foi calibrado. Esses modelos partem do princípio de que amostras que são quimicamente parecidas encontram-se próximas umas às outras, ou seja, eles levam em conta as distancias entre amostras para realizar a classificação. As duas principais

técnicas de análise supervisionada são KNN (*k-Nearest Neighbor*) e SIMCA (*Soft independente Modeling of Class Analogies*)²⁵⁷.

O KNN prevê a classe de compostos desconhecidos de acordo com a distância dessa substância em relação às amostras utilizadas na calibração do modelo. A distância entre a amostra desconhecida e as amostras do grupo de treinamento do modelo são calculadas e, considerando a menor distância obtida entre essa amostra e as classes disponíveis, a classificação é realizada^{258,259}. A Figura 24 mostra um exemplo qualitativo de KNN e de como a classificação é realizada.

Figura 24 Exemplo de classificação de uma amostra desconhecida pelo método KNN, considerando 3 e 6 vizinhos mais próximos



Na Figura 24 é possível perceber que para os três vizinhos mais próximos a amostra seria classificada como pertencente à classe B. Porém quando os seis vizinhos mais próximos são considerados a classificação mudaria, já que mais vizinhos próximos da classe A estariam presentes do que da classe B. Portanto, nesse caso, a amostra seria classificada como pertencente à classe A. Nesses estudos, é importante sempre deixar claro qual o número de vizinhos está sendo considerado e qual a classificação de acordo com esse número. Esses valores são utilizados para auxiliar na análise da qualidade dos resultados gerados pelo modelo empregado.

O SIMCA utiliza PCA para modelar cada uma das classes e predizer o comportamento de uma determinada amostra em relação às classes pré-definidas pela modelagem. Assim, da mesma forma como no KNN, um grupo de moléculas com classes definidas deve ser utilizado para treinar o modelo. Com base nesse treinamento, será possível predizer e classificar amostras desconhecidas. Assim, quanto mais próxima uma amostra desconhecida se encontrar de um espaço caracterizado por amostras de uma determinada classe, maior será a probabilidade dessa amostra ser pertencente à mesma classe desse grupo de amostras conhecidas^{260–262}. A Figura 25 mostra um exemplo de comportamento observados em análises SIMCA.

Figura 25 Esquema de um modelo de classificação SIMCA, calibrado com três classes distintas



É importante ressaltar que erros de classificação podem ocorrer em qualquer um dos métodos apresentados aqui. Essas más classificações podem ser atribuídas a diferentes tipos de erros. Um dos erros mais comuns é a inserção de valores incorretos nas matrizes numéricas que representam os sistemas químicos. Além desse erro, erros de medida e etiquetagem de amostras também geram diversos erros de classificação²⁵⁰.

1.1.5. Calibração multivariada

Os métodos de calibração multivariada consistem em, basicamente, duas etapas²⁶³:

- A construção e calibração de modelos matemáticos para obter uma propriedade experimental.
- A predição da propriedade para qual o modelo foi calibrado, resultando em um resultado semelhante ao instrumental.

Além da verificação da adequação da propriedade de interesse das amostras que foram empregadas na calibração, a modelagem pode também predizer as mesmas propriedades de amostras desconhecidas. Além disso, nesses modelos a reposta final é dependente de diversas variáveis, ou descritores químicos que foram utilizados na construção dos modelos, por isso essas técnicas recebem o nome de multivariadas. Em análises univariadas, a resposta química é dependente de apenas uma única variável, como a concentração de um analito²⁶³.

Quando comparadas às técnicas experimentais, métodos quimiométricos apresentam inúmeras vantagens. Eles possibilitam a análise de diversas amostras simultaneamente; por utilizarem diversas variáveis, alguns modelos apresentam precisão em suas predições; a utilização de diversos descritores também ajuda a elucidar possíveis fontes de erro; e essas técnicas ainda apresentam ferramentas extremamente valiosas em casos de tomada de decisão e solução de problemas, por serem rápidas e baratas^{264–266}.

Há diversos métodos de regressão multivariada como CLS (*Classical Least Squares*) e suas variações e os métodos conhecidos como ILS (*Inverse Least Squares*), dos quais fazem parte, por exemplo, o MLR (*Multiple Linear Regression*), PCR (*Principal Components Regression*) e PLS (*Partial Least Squares*)²⁶⁷. De maneira geral, os métodos ILS são mais recomendados em relação aos CLS, por diversos motivos, como a simplicidade do modelo e a quantidade de informações conhecidas sobre o sistema. Métodos CLS são mais recomendados para sistemas simples e bem descritos, enquanto os ILS servem para qualquer tipo de sistema, sendo muito mais abrangentes e robustos²⁵⁰.

De forma, geral, métodos ILS correlacionam uma matriz de dados e coeficientes para cada variável presente na matriz com uma variável dependente que denota a propriedade de interesse que será predita pelo modelo²⁶⁸. A Equação (20) mostra como essa correlação é feita, geralmente.

$Y = X\beta$ Equação (20)

Nela, Y é vetor da variável dependente; X é a matriz de dados e β são os coeficientes.

O MLR é um método que faz uso de poucas variáveis para construir modelos de calibração, isso faz com que seleções criteriosas sejam necessárias para que os melhores

parâmetros sejam obtidos. Já as técnicas PLS e PCR fazem uso de um espectro mais amplo de variáveis e, empregando uma análise de PCA para reduzir a dimensionalidade do sistema estudados, elas conseguem incorporar maior quantidade de informação disponível nas variáveis utilizadas e produzem modelos de maior qualidade. A PLS e a PCR são mais utilizadas, em comparação à MLR, justamente por consideram todas as possíveis fontes de variação, analisando o número total de variáveis, enquanto a última técnica perde sensitividade por avaliar menos descritores. Com o emprego de mais variáveis, o modelo se torna mais sensível ao comportamento de amostras que não são bem-comportadas, os *outliers*. Além disso, os desvios padrões de respostas encontradas por modelos construídos a partir de PLS ou PCR são sensivelmente menores do que aqueles obtidos por modelos produzidos por MLR, apesar dessa última apresentar desvios não enviesados, enquanto as primeiras sofrem desse problema, naturalmente^{269,270}.

Assim, caso uma determinada técnica de análise multivariada seja adequada para construção do modelo de interesse, não há por que a substituir por uma mais complexa. Todas as técnicas apresentam vantagens e desvantagens e empregar cada uma delas no momento certo pode gerar grandes economias e melhoras de resultados gerados pelo modelo construído.

1.2.QSAR

Modelos de QSAR começaram a ser utilizados nos anos 60, com o avanço da tecnologia computacional. Inicialmente, eram utilizados apenas descritores moleculares mais simples, como coeficientes de partição octanol/água, ou logP, gerando modelos menos complexos e com menor capacidade preditiva. Com os avanços na computação e também na química, algoritmos mais complexos e que consideram um número maior de variáveis começaram a ser construídos e empregados em situações problema²⁷¹. Essas variáveis podem ser propriedades físico-químicas, topológicas, eletrônicas, dentre outras²⁷². Por esse motivo, ele dispensa a utilização de animais e instrumentos tradicionais.

Atualmente, modelos de QSAR vêm ganhando muito espaço em diversos tipos de estudos que consideram aspectos preventivos e regulatórios. Esses tipos de estudos apresentam diversas vantagens, como rapidez, economia, alinhamento com diversos princípios da química verde, entre outros. Países como os EUA e diversos membros da UE (União Europeia) utilizam estudos de QSAR nas áreas da saúde, meio ambiente e agricultura como ferramenta auxiliadora na tomada de decisão em diversos assuntos de âmbito nacional^{273–277}. Esses estudos também vêm ganhando força na academia sendo cada vez mais utilizados em pesquisas de novas drogas,

fármacos e pesticidas, além de proporcionarem uma alternativa para diminuição de custos experimentais²⁷⁸.

Os QSAR utilizam propriedades, ou descritores, químicos como variáveis para predizer uma propriedade final definida, um *endpoint*. Os descritores empregados na construção desses modelos podem ser os mais diversos, variando de cargas atômicas, momentos de dipolo, energia de orbitais e frequências vibracionais até massa molecular, coeficiente de partição, índice de refração, número de átomos de carbono, número de ligações duplas, entre outros. Basicamente, qualquer propriedade molecular, quantitativa ou qualitativa pode ser utilizada como descritor para construir um modelo capaz de predizer uma propriedade de interesse. Há também diversas técnicas que podem ser empregadas na calibração de um modelo QSAR^{279,280}. A mais utilizada a técnica PLS, que como já explicado, utiliza uma matriz de dados e coeficientes numéricos para predizer uma propriedade química²⁷⁰. Os *endpoints* também são os mais variados, indo de propriedades mutagênicas a pontos de fusão e ebulição.

De acordo com OECD, uma organização reguladora internacional, há cinco pontos principais para a criação de um modelo de QSAR com performance de previsibilidade adequada e aplicável em casos reais de estudos de análises de risco. Essas diretrizes foram seguidas como principal fator de validação para os modelos desenvolvidos neste trabalho. Os cinco fatores são²⁸¹:

- *Endpoint* bem definido: é importante que a propriedade de interessa seja muito bem definida, pois, em métodos experimentais, diferentes vertentes podem ser utilizadas no cálculo de uma mesma propriedade. Por esse motivo, o *endpoint* selecionado é a DL₅₀ aguda oral para ratos.
- Algoritmo não ambíguo: a importância na clareza do algoritmo reside na sua transparência. As predições do efeito em questão devem ser feitas por meio de descritores físico-químicos e estruturais. Sem essas informações não é possível estabelecer relação entre a estrutura e a atividade, o que pode causar problemas para o modelo.
- Domínio de aplicabilidade definido: esse ponto é importante para delimitar para quais compostos o modelo de QSAR pode gerar resultados confiáveis, dentro das limitações dos descritores empregados.
- Parâmetros de linearidade, validação interna e externa adequados: há a necessidade de avaliar a capacidade do modelo de predizer a propriedade em questão, bem como sua robustez em relação a validação interna e externa.

 Determinação de um possível mecanismo de ação, quando possível: o principal objetivo aqui é relacionar o modelo com possíveis modos de ação da molécula em questão sobre um organismo. Mesmo que não seja possível elucidar um possível mecanismo, não significa que o modelo não tenha aplicabilidade.

Seguindo as diretrizes estabelecidas pela OECD, esses modelos podem ser aplicados em diversos tipos de problemas. Um único modelo, é capaz de predizer a propriedade para qual foi calibrado para quaisquer moléculas que se enquadrem em seu domínio de aplicabilidade.

Têm surgido também, modelos de QSAR mais atuais capazes de predizer propriedades não somente de compostos isolados, mas também de misturas. Essa capacidade traz uma nova gama de aplicações para esses modelos. Sendo capazes de predizer misturas, os resultados oferecidos podem se aproximar muito mais da realidade quando são estudados, por exemplo, metabólitos no sangue ou produtos de degradação de pesticidas no solo, que são matrizes complexas e podem interferir na propriedade que está sendo estudada^{282–285}.

Esses aspectos demonstram a força desses modelos e o tamanho dos impactos que eles podem causar, auxiliando cada vez mais na realização de experimentos limpos, diminuição de mal tratos em animais, economia de tempo, energia e dinheiro e desenvolvimento mais eficaz de substâncias químicas de interesse nacional e internacional, em diversas esferas de aplicação.

2. Procedimento computacional

Para criação de todos os modelos apresentados aqui foram seguidos os passos descritos pela OECD para criação e validação de um QSAR confiável²⁸⁶.

O primeiro passo para que os pontos acima sejam atingidos com êxito consiste na criação do modelo propriamente dito. Para isso, foram utilizados os descritores moleculares obtidos por meio da mineração de propriedades químicas disponíveis em bancos de dados e também de propriedades físico-químicas obtidas por meio de cálculos de estrutura eletrônica. A descrição completa de todas as propriedades moleculares utilizadas pode ser encontrada no Anexo C desta dissertação. O modelo foi construído utilizando o softwares Pirouette²⁸⁷ e a técnica quimiométrica empregada foi a PLS. O *endpoint* selecionado foi a DL₅₀ oral aguda experimental, para ratos. Tendo sido selecionada uma única propriedade de interesse, os modelos finais foram calibrados e validados para calcularem as doses letais, garantindo assim a não ambiguidade desse algoritmo. Foram utilizados dois grupos de descritores distintos para a criação dos modelos de QSAR.

• O primeiro grupo é composto pelas frequências vibracionais utilizadas na criação dos espectros de infravermelho descritos no Capítulo 2 deste trabalho. O espectro de

infravermelho apresenta diversas informações sobre a estrutura molecular dos compostos estudados, já que cada grupo funcional e tipo de ligação apresenta vibrações em números de onda distintos. Utilizando as frequências e intensidades dos picos que compõem esse espectro como descritores moleculares é vantajoso por esses aspectos^{134,135}.

 O segundo grupo é composto pelos demais dados físico-químicos obtidos pelos cálculos de estrutura eletrônica e bancos de dados. Os descritores empregados nessa etapa consistem em propriedades que podem ser facilmente calculadas por meios computacionais ou encontradas na literatura. Em relação ao grupo anterior, como sua interpretação física é mais direta, sua correlação com o *endpoint* estudado pode ser estabelecida de forma mais explicita.

Os descritores foram separados em dois grupos para que fosse possível correlacionar os resultados obtidos com as diferentes propriedades empregadas além de oferecer procedimentos mais simples para a criação dos modelos.

Para a primeiro grupo de descritores, nenhum pré-tratamento de amostras foi empregado. O motivo para esse procedimento reside no fato de que os dados referentes à espectroscopia de infravermelho encontram-se todas na mesma unidade de medida e provem da mesma fonte. Por si só, esses dois pontos garantem que os dados não apresentaram pesos diferentes, independente da variável analisada, e não há necessidade de realizar correções para grandezas de medida já que todas são provenientes da mesma fonte. Para o segundo, como os descritores apresentam unidades de medidas e escalas diferentes, foi empregada o autoescalamento desses valores. Esse pré-tratamento consiste na realização de duas técnicas, uma seguida da outra. Essas técnicas são centrar as várias na média e o escalamento pela variância. Centrar um vetor em sua média é feito calculando a média daquele vetor e subtraindo esse valor de cada componente do vetor. Já escalar pela variância é a divisão de todos os elementos daquele vetor de variável pelo desvio padrão do vetor. Esse pré-tratamento é o mais indicado nesse caso por retirar qualquer peso das variáveis, deixando todas elas em unidade de medidas arbitrárias equivalentes e com mesmo peso sobre o vetor de regressão²⁴¹. As Equações (21) e (22) mostram os tratamentos necessários que realizar a técnica de centrar na média. As Equações (23) e (24) trazem o que é necessário para realizar o autoescalamento e, por fim, a Equação (25) traz, de forma unificada, o tratamento realizado durante o auto escalamento.

$$\overline{x_{j}} = \frac{1}{n} \sum_{i}^{n} x_{ij}$$
 Equação (21)
$$x_{ij} centrado na média = x_{ij} - \overline{x_{j}}$$
 Equação (22)

$$s_{j}^{2} = \frac{1}{n-1} \sum_{i}^{n} (x_{ij} - \overline{x_{j}})^{2} \quad \text{Equação (23)}$$

$$x_{ij} \, escalado \, pela \, variancia = \frac{x_{ij}}{s_{j}} \quad \text{Equação (24)}$$

$$x_{ij} autoescalado = \frac{x_{ij} - \overline{x_{j}}}{s_{j}} \quad \text{Equação (25)}$$

Nas equações acima \bar{x}_j é a média da variável j; x_{ij} é o valor do elemento i na variável j; *n* é o número de amostras; s_j é o desvio padrão do vetor j; e s_j^2 é a variância do vetor j.

Inicialmente, 123 compostos para ambos os grupos de descritores. 364 variáveis de frequências vibracionais foram consideradas para o primeiro grupo de descritores e 77 parâmetros físico-químicos para o segundo grupo. Durante a criação dos modelos, para que sua performance fosse otimizada, foi realizada uma seleção de descritores e amostras para um valor ótimo fosse atingido. Essa seleção foi feita de forma manual avaliando sempre qual o impacto daquela exclusão sobre o vetor de regressão. A exclusão de variáveis e amostras foi realizada alternadamente, hora eliminando moléculas, hora descritores. É interessante que essa seleção seja feita alternando entre a exclusão de descritores e amostras para não sejam retiradas informações relevantes sobre o sistema e a capacidade preditiva do modelo seja prejudicada. Em muitos casos, quando exclusão de variáveis e moléculas é feita separadamente, são deixadas de lados moléculas que não se comportam como *outliers* e variáveis com alto impacto sobre a regressão, prejudicando o modelo como um todo. Tendo realizado a retirada de descritores menos importantes bem como os outliers mais evidentes deu-se início a uma avaliação mais criteriosa. Já com um número mais reduzido de variáveis e compostos, foi feita uma análise individual a respeito do impacto da retirada de cada elemento sobre o vetor de regressão. Executando esse procedimento, foi possível obter o menor número possível de variáveis para cada modelo, bem como maior número de moléculas bem comportadas. Utilizar poucos descritores traz diversas vantagens econômicas, relacionadas a custo e tempo. Quanto menor o número necessário de descritores química necessários para a descrição adequada do sistema, mais rápida será a resposta do modelo e, experimentalmente, um menor número de experimentos deverá ser realizado para estudar a propriedade de interesse. Em contrapartida, é interessante que o maior número possível de amostras seja utilizado na calibração do modelo. Isso garante maior abrangência do modelo criado, de forma que ele será capaz de predizer mais compostos fazendo uso dos mesmos descritores.

Para realização da validação dos modelos, duas técnicas são necessárias a validação cruzada, *leave-N-out*, e a validação externa, fazendo uso de um grupo de calibração e um de teste. A validação cruzada é feita retirando até 10% do valor total de amostras de maneira

randômica durante a calibração do modelo de QSAR²⁸⁸. Essa etapa foi realizada pelo programa Pirouette²⁸⁷. Ela é utilizada para averiguar qual a estabilidade do modelo em relação às amostras com as quais ele foi calibrado. Assim, quanto mais próximos os parâmetros de validação forem dos parâmetros de calibração, menos dependente das amostras o modelo será, indicando maior estabilidade. Para a realização da validação externa, o grupo de estudos foi dividido em dois grupos distintos de maneira aleatória, sendo um deles o grupo de calibração ou trabalho e o outro o de teste. O grupo de teste é composto por 20% do grupo de estudos total, sendo os outros 80% inseridos no grupo de calibração. Fazendo uso do último grupo citado, o modelo é calibrado e são aferidos os parâmetros de linearidade. A validação é realizada calculando o *endpoint* selecionado para o grupo de teste com o algoritmo obtido. Se os valores forem adequados, o modelo é validado. Assim, foram realizadas as validações interna e externa dos modelos.

O domínio de aplicabilidade dos modelos também é fornecido pelo softwares Pirouette²⁸⁷. Ele á calculado utilizando a alavancagem das amostras e os resíduos de Student. O fator de confiança empregado como *default* é 95% de confiabilidade. A alavancagem das amostras é dada pela Equação (26) e os resíduos de Student pela Equação (27).

$$h_i = \frac{1}{n} + t_i^T (T_k^T T_k)^{-1} t_i \qquad \text{Equação (26)}$$

Nessa equação h_i é a alavancagem da amostra i; n é o número de amostras; T é a matriz de scores de uma variável; k é o número de fatores; t_i é o elemento do vetor de uma variável para a amostra i.

$$r_i = \frac{f_i}{RMSE(1-h_i)^{\frac{1}{2}}} \qquad \text{Equação (27)}$$

Para essa equação, r_i são os valores de resíduos; f_i é o resíduo da variável dependente da amostra *i*.; *RMSE* é dado pela Equação (28); h_i é a alavancagem da amostra *i*.

$$RMSE = (\frac{1}{n-k}\sum f_i^2)^2$$
 Equação (28)

Na Equação (28) n é o número de amostras, k número de fatores e f_i é o resíduo da variável dependente da amostra i.

Amostras que possuem alta alavancagem e não se encontram no domínio de aplicabilidade do modelo devem ser estudadas com maior cuidado. Elas exercem grande influência sobre o modelo, podendo essa influenciar ser positiva ou negativa.

Por fim, para determinação de um possível mecanismo de ação são analisadas, quimicamente, as vaiáveis empregadas para predição da propriedade toxicológica de interesse. Por meio desses descritores, é possível predizer como uma molécula entre no organismo e ataca seus sítios alvo. Isso é feito relacionando as propriedades físico-químicas à estrutura das moléculas e como elas influenciam a propriedade predita. Esse ponto nem sempre é possível de ser realizado. Muitas vezes os descritores não são facilmente relacionados a propriedades toxicológicas ou sua interpretação físico-química é de difícil entendimento, dificultando a elucidação da relação entre a estrutura química o efeito tóxico causado por determinados compostos.

Tendo realizado todas as diretrizes estabelecidas pela OECD, a etapa final é mostrar como os modelos QSAR desenvolvidos podem ser aplicados em estudos de análise de risco ambiental e qual sua importância em assuntos regulatórios, preventivos e remediadores.

3. Resultados e discussões

3.1.Calibração

Feita a seleção de descritores e a exclusão de *outliers*, dois grupos distintos de amostras e variáveis foram obtidos, um grupo referente aos dados de espectroscopia infravermelho e outro para os demais dados físico-químicos empregados. Aplicando a técnica PLS sobre esses dados, dois modelos iniciais foram gerados. Eles podem ser observados na Tabela 17.

Modelo	Componentes Principais	Informação acumulada (%)	SEC	R ²	Nº de variáveis selecionadas	Nº de amostras selecionadas
1	4	91,8906	0,2244	0,8035	6	75
2	2	52,3325	0,2019	0,8317	8	75

Tabela 17 Parâmetros de calibração dos modelos de QSAR desenvolvidos

O modelo 1 foi obtido fazendo uso dos descritores resultantes do primeiro grupo de descritores, enquanto o modelo 2 obtido pelo uso do segundo grupo. De acordo com os dados dispostos na tabela acima, percebe-se que ambos os modelos mostram boa capacidade preditiva, evidenciado pelos elevados valores de R² encontrados. Isso mostra que as regressões multivariadas foram capazes de predizer mais de 80% da variância do vetor da variável dependente, a dose letal. Os baixos valores de SEC corroboram a informação de que os modelos apresentam boa performance, já que os erros inseridos são baixos, por volta de 0,20. Na literatura envolvendo QSAR, modelos com valores de R² de até 0,60 são aceitos²⁸⁹. Sendo assim, ambos os modelos apresentam parâmetros de boa qualidade, quando comparados a trabalhos disponíveis na literatura com a mesma aplicação. Isso agrega valor ao trabalho desenvolvido além de evidenciar a boa performance dos modelos criados.

Da mesma forma, o número de componentes principais foi menor do que o número total de descritores utilizados em ambos os casos, mostrando redução da dimensionalidade do sistema estudado. Essa informação traz que, com poucas componentes principais o sistema pode ser estudado com performance adequada. Caso o número total de variáveis empregadas no modelo fosse utilizado, a análise se tornaria mais complexa e demorada. Contudo o número de variáveis empregadas foi extremamente reduzido quando comparado ao número inicial, mostrando que a utilização dos descritores mais importantes é um fator importante para otimizar o modelo. Além disso, o número de variáveis reduzidas traz diversas vantagens, como economia temporal em estudos futuros, otimização de experimentos, direcionamento e planejamento, além da redução de custos propriamente dita.

3.2. Validação Interna

Para dar continuidade ao desenvolvimento dos estudos de QSAR foi realizada uma validação interna inicial, por meio do método LNO. O objetivo dessa análise é avaliar a estabilidade de ambos os grupos de 75 moléculas e seus respectivos descritores. A Tabela 18 traz os resultados da validação

Modelo 1					
Número de amostras excluídas	SEV	Q^2			
1	0,2338	0,7737			
2	0,2348	0,7718			
3	0,2384	0,7679			
4	0,2352	0,7711			
5	0,2340	0,7730			
6	0,2389	0,7635			
7	0,2423	0,7564			
Μ	Modelo 2				
Número de amostras	SEV	Ω^2			
excluídas	SEV	Q			
1	0,2136	0,8043			
2	0,2155	0,8008			
3	0,2148	0,8023			
4	0,2133	0,8050			
5	0,2128	0,8055			
6	0,2138	0,8037			
7	0,2128	0,8057			

 Tabela 18 Parâmetros da validação interna Leave-N-Out dos modelos de QSAR. Até sete variáveis foram excluídas aleatoriamente.

De acordo com os dados mostrados na tabela acima, percebe-se que ambos os modelos não demonstraram variações sensíveis em suas performances pela retirada aleatória de amostras. Essa análise mostra que seu desempenho está correlacionado, principalmente, aos descritores e, em menor parte, às amostras, o que é importante para que o modelo seja robusto. Caso a retirada de amostras aleatórias causasse diminuição da qualidade, significaria que as variáveis empregadas não são capazes de predizer com acuidade o *endpoint* selecionado. Isso faz com o que modelo seja extremamente dependente das amostras com as quais foi calibrado, limitando a aplicabilidade e tornando-o vulnerável erros associados ao grupo de estudos. Como esse não é caso observado, os estudos posteriores realizados com o grupo de moléculas e variáveis selecionadas têm maiores chances de obter sucesso em predições de DL₅₀ de grupos de moléculas que estejam contidas dentro do domínio de aplicabilidade de cada um dos modelos. Em questão ambientais, estudos de QSAR com valores de Q² acima de 0,50 são aceitos²⁸⁹. Assim como para os valores de R², os valores de Q² são relativamente maiores do que aqueles aceitos, mostrando a qualidade, confiabilidade e maior aplicabilidade do trabalho desenvolvido²⁹⁰.

3.3. Validação Externa

Tendo avaliado a viabilidade, em função de seus parâmetros de calibração e validação interna, deu-se sequência para a realização da validação externa desses modelos. Nesta etapa, fez-se a divisão do grupo de 75 moléculas em três grupos de teste e calibração distintos. Cada grupo teste foi composto por 16 moléculas selecionadas aleatoriamente e o grupo de trabalho foi composto pelas 59 moléculas restantes. Isso foi feito para que a estabilidade dos modelos em relação aos componentes do grupo de calibração e sua performance da predição da DL₅₀ fossem avaliadas. Primeiramente, será apresentada a validação externa do modelo 2. A Tabela 19 mostra quais compostos pertencem aos grupos de teste e calibração para cada um dos modelos.

 Tabela 19 Grupos de calibração e teste para realizar a validação externa dos modelos de OSAR

Grupo	Modelo 1	Modelo 2
Calibração 1	1, 4, 6, 8, 9, 14, 15, 17, 18, 24, 25, 27,	1, 3, 5, 7, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 22,
	29, 31, 34, 37, 38, 39, 41, 43, 45, 46,	23, 25, 29, 30, 31, 34, 35, 36, 38, 39, 40,
	47, 49, 52, 54, 56, 57, 59, 61, 62, 67,	41, 49, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 60, 61, 63,
	70, 71, 72, 75, 77, 78, 79, 81, 83, 84,	65, 67, 69 71, 74, 75, 76, 77, 84, 85, 88,
	87, 91, 92, 93, 94, 97, 98, 99, 101, 103,	89, 93, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 104, 105,
--------------	--	---
	105, 106, 107, 118, 119, 120	106, 107, 108, 114
Teste 1	3, 5, 11, 19, 23, 35, 36, 40, 53, 69, 89,	2, 4, 6, 8, 11, 26, 27, 46, 51, 57, 66, 78,
	90, 108, 109, 114, 122	94, 103, 119, 121
Calibração 2	3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 14, 15, 23, 24, 25,	1, 2, 4, 6, 8, 14, 15, 16, 18, 20, 22, 23, 25,
	27, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45,	29, 30, 31, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 46,
	46, 47, 49, 52, 53, 54, 56, 57, 59, 67,	51, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 65,
	69, 70, 71, 72, 75, 77, 79, 81, 83, 84,	66, 67, 69 71, 74, 75, 76, 77, 78, 89, 93,
	87, 90, 91, 92, 93, 94, 97, 99, 101, 103,	94, 96, 98, 99, 100, 101, 103, 106, 107,
	105, 106, 107, 108, 109, 119, 120	114, 119, 121
Teste 2	1, 17, 18, 19, 31, 41, 43, 61, 62, 63, 78,	3, 5, 11, 12, 13, 26, 27, 49, 61, 84, 85, 88,
	89, 98, 114, 188, 122	97, 104, 105, 108
Calibração 3	1, 3, 5, 6, 11, 14, 15, 17, 18, 19, 23, 24,	3, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 22,
	25, 29, 31, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41,	23, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 35, 36, 38, 39,
	13 17 19 52 53 51 56 57 59 61	40 46 40 51 52 54 56 57 50 60 61
	+3, +7, +7, 52, 55, 54, 50, 57, 57, 01,	40, 40, 49, 51 52, 54, 50, 57, 59, 60, 61,
	62, 63, 70, 71, 72, 75, 78, 79, 81, 83,	40, 40, 49, 51 52, 54, 56, 57, 59, 60, 61, 63, 65, 66, 67, 75, 76, 77, 78, 84, 85, 88,
	62, 63, 70, 71, 72, 75, 78, 79, 81, 83, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 98, 101, 103,	40, 40, 49, 51 52, 54, 56, 57, 59, 60, 61, 63, 65, 66, 67, 75, 76, 77, 78, 84, 85, 88, 89, 96, 97, 98, 99, 100, 103, 104, 106,
	 43, 47, 49, 32, 33, 34, 36, 37, 39, 61, 62, 63, 70, 71, 72, 75, 78, 79, 81, 83, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 98, 101, 103, 105, 107, 109, 114, 118, 119, 122 	40, 46, 49, 51 52, 54, 56, 57, 59, 60, 61, 63, 65, 66, 67, 75, 76, 77, 78, 84, 85, 88, 89, 96, 97, 98, 99, 100, 103, 104, 106, 107, 114, 121
Teste 3	 43, 47, 49, 32, 33, 34, 30, 37, 39, 61, 62, 63, 70, 71, 72, 75, 78, 79, 81, 83, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 98, 101, 103, 105, 107, 109, 114, 118, 119, 122 4, 8, 9, 27, 36, 45, 46, 67, 69, 77, 84, 	40, 40, 49, 51 52, 54, 56, 57, 59, 60, 61, 63, 65, 66, 67, 75, 76, 77, 78, 84, 85, 88, 89, 96, 97, 98, 99, 100, 103, 104, 106, 107, 114, 121 1, 18, 20, 34, 41, 53, 58, 69, 71, 74, 93,

Para realização da validação externa, os grupos de calibração foram submetidos a uma PLS para que fossem obtidos seus parâmetros e calibração e se eles se mantinham com a retirada das moléculas dos grupos de teste. Além disso, também foi realizada uma validação interna desses grupos. Os dados dessas avaliações podem ser observados na Tabela 20. Os dados referentes à validação interna podem ser encontrados na Tabela 21.

QSAR					
	Modelo 1				
Grupo	Componentes Principais	Informação acumulada	SEC	R ²	
Calibração 1	4	90,0252	0,2120	0,8471	
Calibração 2	4	91,8662	0,2124	0,8131	
Calibração 3	4	92,2579	0,2328	0,7939	
Modelo 2					
Grupo	Componentes principais	Informação acumulada	SEC	R ²	
Calibração 1	2	55,1161	0,1978	0,8394	
Calibração 2	2	52,9047	0,2005	0,8414	
Calibração 3	2	50,3840	0,1831	0,8727	

Tabela 20 Parâmetros de calibração para os diferentes grupos de trabalho dos modelos de

Comparando os parâmetros de calibração da Tabela 20 com aqueles apresentados na Tabela 17 percebe-se que não houve grande variação entre os valores de SEC e R². Essas informações demonstram que os modelos foram capazes de resistir à retirada de uma parcela razoável do seu grupo de calibração, mantendo sua alta performance e capacidade de predição.

		WIUUCI	01			
A mostras ovoluídos	Calibração 1		Calibração 2		Calibração 3	
Amostras excluitas	SEV	\mathbf{Q}^2	SEV	\mathbf{Q}^2	SEV	\mathbf{Q}^2
1	0,2240	0,8138	0,2228	0,7785	0,2492	0,7460
2	0,2221	0,8168	0,2240	0,7758	0,2552	0,7339
3	0,2259	0,8098	0,2229	0,7785	0,2447	0,7548
4	0,2228	0,8140	0,2222	0,7795	0,2548	0,7348
5	0,2236	0,8147	0,2182	0,7878	0,2631	0,7216
6	0,2309	0,7991	0,2267	0,7705	0,2559	0,7327
Modelo 2						
Amostros ovoluídos	Calibração 1		Calibração 2		Calibração 3	
Amostras excluidas	SEV	\mathbf{Q}^2	SEV	\mathbf{Q}^2	SEV	\mathbf{Q}^2
1	0,2136	0,8030	0,2151	0,8086	0,1976	0,8442
2	0,2136	0,8030	0,2154	0,8080	0,1967	0,8457
3	0,2144	0,8019	0,2167	0,8064	0,1960	0,8466
4	0,2126	0,8048	0,2153	0,8082	0,1936	0,8503
5	0,2152	0,7998	0,2144	0,8096	0,2005	0,8396
6	0,2143	0,8017	0,2174	0,8059	0,1938	0,8493

 Tabela <u>21 Parâmetros de validão interna dos grupos de trabalho dos modelos de</u> QSAR

 Modelo 1

A validação interna de todos os grupos de calibração corrobora ainda mais a estabilidade dos modelos gerados. Com a exclusão de mais seis amostras aleatórias todos os grupos de calibração ainda demonstraram excelentes performances. Os valores de Q² observados foram elevados, mostrando que a maior parte da variância da DL₅₀ conseguiu pode ser descrita pela regressão multivariada, mesmo após a retirada das amostras²⁹⁰. Além disso, os valores de SEV também foram satisfatórios, apresentando pouca variação, quando comparados aos valores encontrados anteriormente, para os modelos 1 e 2²⁸⁹.

Com as informações obtidas pela validação cruzada e as regressões dos grupos de calibração é possível perceber que os modelos desenvolvidos apresentam as propriedades de estabilidade adequadas para um QSAR. Para avaliar sua capacidade de predição propriamente dita os grupos de teste foram utilizados. O softwares Pirouette²⁸⁷ foi utilizado para realizar a predição dos valores de DL₅₀ dos grupos de teste, com base nos parâmetros dos respectivos grupos de calibração. A Tabela 22 traz os resultados obtidos da regressão linear entre os valores de DL₅₀ experimental em função dos valores calculados a partir dos grupos de calibração distintos.

DL_{50}				
Modelo 1				
Grupo	Coef. Angular	Coef. Linear	SEP	R
Teste 1	0,9730	0,1011	0,3097	0,7884
Teste 2	0,8245	0,1888	0,3041	0,8612

 Tabela 22 Dados referentes à regressão linear entre os valores experimentais e in silico das

Teste 3	0,6923	0,5293	0,2390	0,8696
Modelo 2				
Grupo	Coef. Angular	Coef. Linear	SEP	R
Teste 1	0,6630	0,5868	0,2352	0,8864
Teste 2	0,7526	0,4592	0,2126	0,8890
Teste 3	0,6972	0,3856	0,2502	0,8403

Analisando os valores de R para a correlação linear entre os valores de dose letal experimental e *in silico*, valores maiores que 0,85, em sua maioria, são observados. Isso denota alta correlação entre os valores calculados pelos modelos estudados e aqueles presentes na literatura. Os valores de erro, demonstrados pelo SEP, também são baixos, garantindo que a predição foi exata. Com esses parâmetros em destaque observa-se que a capacidade de predição para os modelos é alta, em todos os casos, evidenciando sua estabilidade em relação às amostras presentes em seus grupos de calibração e teste²⁹¹.

Um último ponto importante a ser analisado, dentro do âmbito de calibração e validação dos modelos, são os resíduos das doses letais obtidas. A descrição completa de todos os resíduos calculados pela Equação (19) pode ser encontrada no Anexo C. A Tabela 23 traz as análises de resíduos para os dois modelos e seus grupos de calibração e teste.

Modelo 1				
Grupo	Número total de amostras	Número de amostras com resíduo maior que 10%	Número de amostras com resíduo negativo superior a 10%	
Modelo 1	75	35	17	
Calibração 1	49	28	17	
Calibração 2	49	29	18	
Calibração 3	49	29	13	
Teste 1	16	10	5	
Teste 2	16	11	3	
Teste 3	16	8	6	
Modelo2				
Grupo	Número total de amostras	Número de amostras com resíduo maior que 10%	Número de amostras com resíduo negativo superior a 10%	
Modelo 2	75	37	22	
Calibração 1	49	27	17	
Calibração 2	49	30	17	
Calibração 3	49	23	15	
Teste 1	16	7	3	
Teste 2	16	8	6	
Teste 3	16	10	2	

 Tabela 23 Análise dos resíduos dos valores de doses letais teóricas obtidas por meio dos diferentes grupos de teste

Sem considerar as diferentes classes de toxicidade, os modelos 1 e 2 foram capazes de predizer com acuidade, aproximadamente, 50% das moléculas utilizadas na calibração. Essa performance é relativamente melhor quando comparada aos softwares utilizados no capítulo anterior. Três dos quatro programas de toxicidade apresentaram mais de 60% do grupo de estudos utilizado com resíduos inadequados, enquanto essa porcentagem foi menor para os modelos. O Pro-Tox II²¹⁵ foi o único que apresentou melhor performance, com apenas 28% das moléculas apresentando resíduos superiores a 10% em relação ao valor de dose letal experimental. Uma outra vantagem dos modelos quimiométricos em relação aos programas são as informações disponíveis a seu respeito. Enquanto todos os descritores e técnicas empregadas para criação dos modelos encontra-se disponível para estudos e melhorias, os softwares, muitas vezes, carecem dessas informações e também de qualquer liberdade para que seus algoritmos sejam alterados. Realizar melhorias contínuas nos algoritmos garante maior qualidade nos resultados obtidos, dessa forma, os modelos apresentados nesse capítulo são muito superiores.

Inserir novos descritores pode auxiliar na melhoria da predição, alavancando os resultados *in silico*, melhorando sua exatidão em relação aos valores experimentais de DL_{50} disponíveis na literatura. Outro fator capaz de melhorar o desempenho dos modelos pode ser o aumento do grupo de moléculas que não são consideradas *outliers*. Com mais moléculas para calibrar um modelo, melhor será a sua predição da propriedade em questão, aumentando sua aplicabilidade e confiança. Os grupos de calibração e teste, para ambos os modelos, seguem a mesma tendência apresentada acima. A quantidade de moléculas que tiveram sua DL_{50} predita com satisfação é por volta de 50%.

Apesar do número de compostos preditos com exatidão suficiente parecer baixo, quando é feita uma análise dos sinais dos resíduos, observa-se que, aproximadamente, metade das moléculas apresentaram resíduos negativos, seja para grupos de calibração ou teste. Isso denota que 50% dos compostos obtiveram um valor de dose letal *in silico* inferior ao experimental. Para estudos de análise de risco, esse fator é de extrema importância, como já explicado anteriormente. Os danos previstos serão maiores, de acordo com as DL₅₀ teóricas, já que elas são menores que as experimentais, caracterizando os compostos como mais tóxicos do que realmente são.

Tendo em vista todas as informações acima, percebe-se que alguns pontos exigidos pela OECD para um estudo QSAR seja validado foram atingidos. Tendo sido o *endpoint* estabelecido como a DL_{50} oral aguda para ratos e feitos todos os testes de calibração e validação, duas das cinco diretrizes foram cumpridas.

Quando feita uma avaliação do desempenho dos modelos em relação às moléculas consideradas *outliers* durante a seleção de variáveis e amostras, percebe-se que nenhum dos modelos foi capaz de predizer com exatidão tais compostos. Os dados dessa predição encontram-se na Tabela 24.

Modelo 1				
Grupo	Coef. Angular	Coef. Linerar	SEP	R
Calibração 1	0,2044	1,6624	0,8838	0,2384
Calibração 2	0,2026	1,6502	0,8716	0,2405
Calibração 3	0,1977	1,6415	0,8562	0,2419
Modelo 2				
Grupo	Coef. Angular	Coef. Linear	SEP	R
Calibração 1	0,2230	1,2180	0,6801	0,3721
Calibração 2	0,2498	1,2028	0,6869	0,3793
Calibração 3	0,2200	1,2550	0,6724	0,3799

 Tabela 24 Parâmetros de validação externa dos compostos considerados *outliers* pelos diferentes grupos de calibração de ambos os modelos

Pelos dados acima, observa-se que nenhum dos modelos consegue predizer moléculas que sejam *outliers*, já que todos os parâmetros de validação externa foram extremamente baixos, quando comparados com os grupos de teste do grupo de estudos. Isso já era esperado. Os modelos foram calibrados para predizerem os compostos bem comportados, não o contrário. Não se pode descartar a possibilidade de haver algum problema com os dados experimentais dessas moléculas. Além disso, deve-se também considerar que pode haver problemas com os próprios dados *in silico* ou até mesmo com o fato de que os descritores empregados carecem de informações para que eles possam ser preditos com sucesso. Assim, os modelos não serem capazes de prever as propriedades desse grupo de moléculas não apresenta nenhum demérito para seus desempenhos, que são satisfatórios de acordo com os parâmetros de validação interna e externa.

3.4. Vetores de Regressão

Os vetores de regressão trazem informações sobre quais variáveis têm maior impacto sobre a variável dependente, além de proporcionar um meio para que o *endpoint* selecionado seja calculado. A Equação (29) e Figura 26 mostram a equação do vetor de regressão e a regressão multivariada propriamente dita, respectivamente.

$$Log DL_{50} = 0,0025x(1066) + 0,0031x(1134) + 0,0021x(1194) + 0,0039x(1218) + 0,0009x(1342) + 0,0004x(3538)$$
Equação (29)





Na Equação (29), os descritores utilizados encontram-se entre parênteses. Os números que os acompanham são os coeficientes de impacto daquela variável sobre a variável dependente. Por meio dessa equação é possível obter os valores de dose letal dos compostos do grupo de estudos. Para que isso seja feito basta substituir os valores de intensidade dos descritores utilizados no vetor de descrição referentes a cada composto. Isso pode ser feito, para o modelo 1, porque não foi utilizado nenhum pré-tratamento de dados. Assim, como os dados brutos são empregados na construção dos modelos, basta substituir os dados referentes à molécula de interesse na Equação (29) para o que valor de log DL₅₀ seja obtido.

Pela Figura 26 é possível observar, a qualidade do vetor de regressão. Percebe-se que a maioria dos compostos empregados na construção do modelo estão próximos a linha que denota a regressão multivariada. Isso mostra a boa qualidade do modelo na predição dos valores de dose letal das amostras dos grupos de estudos que não são *outliers*. Os parâmetros de calibração disponíveis na Tabela 17 mostram, de maneira quantitativa, a qualidade desse vetor. Pode ser observada também uma leve dispersão das amostras em relação à linha, mostrando que os valores calculados, apesar de próximos, apresentam alguns desvios.

É visível que a amostra 122 encontra-se relativamente distante da linha base da regressão, quando comparada as demais amostras. Contudo, a retirada dessa amostra causa um

impacto negativo sobre a análise multivariada, diminuindo a capacidade de predição do modelo. Esse fator leva ao impedimento da retirada dessa amostra do grupo de calibração do modelo.

Para o modelo 2, a Equação (30) mostra a fórmula do vetor de regressão enquanto a Figura 27 mostra o vetor propriamente dito.

$$\begin{split} \log DL_{50} &= 0.3266x(ZPE) + 0.2150x(E_{HOMO}) - 0.1659X(M.D.T.em\,X) - \\ 0.1676x(logP\ OPERA) - 0.1625x(logP\ EPISuite) + 0.1921x(P.E.\ NICEAtm) - \\ 0.2167x(C6) - 0.0938x(F3) & Equação\ (30) \end{split}$$

Na equação acima, ZPE é a correção da energia de ponto zero, E_{HOMO} é a energia do HOMO, M.D.T. em X é o momento de dipolo total no eixo X, logP OPERA é o coeficiente de partição octal/água calculado pelo OPERA, logP EPISuite é o coeficiente de partição calculado pelo EPISuite, P.E. NICEAtm é o ponto de ebulição calculado pelo NICEAtm, C6 é a carga CHELPG no carbono 6 da estrutura base, F3 é a carga CHELPG no átomo de flúor 3 na estrutura base.





Novamente, na Equação (30), os descritores utilizados no vetor de regressão encontramse entre parênteses enquanto seus coeficientes, que denotam o seu fator de impacto sobre o vetor, os acompanham. Essa equação também pode ser utilizada para a obtenção dos valores de dose letal dos compostos. Contudo, como aqui os descritores apresentavam métodos de obtenção e unidades diferentes, foi empregado o autoescalamento como técnica de prétratamento de dados. Portanto, para que os reais valores de DL₅₀ sejam calculados, é necessário que esse mesmo pré-tratamento seja aplicado nos valores dos descritores das moléculas de

interesse. Ou seja, diferentemente do modelo 1, no qual os valores brutos das intensidades referentes às frequências vibracionais específicas podiam ser utilizados, para o modelo 2 os dados devem ser tratados, de acordo coma Equação (25), anteriormente a sua aplicação na Equação (30). Caso isso não seja feito, valores incoerentes serão originados, levando a erros de análise.

A Figura 27 traz o vetor de regressão desse modelo. A partir dele também é possível observar, qualitativamente, a qualidade desse vetor. Pode-se perceber que os compostos empregados estão todos próximos à linha de base da regressão, denotando que valores próximos aos experimentais foram calculados pelo modelo. É possível observar, novamente, uma certa dispersão dos dados, o que indica alguns desvios da linearidade. Contudo, os resultados presentes na Tabela 17 confirmam a qualidade desse modelo, trazendo de forma quantitativa seus parâmetros de calibração. Nesse caso, diferentemente do modelo 1, não é possível observar nenhuma molécula que apresenta comportamento atípico, como foi o caso da molécula 122, anteriormente. Isso pode ser um indicativo, de que esses descritores foram capazes de descrever o grupo de estudos de uma maneira mais estável do que os descritores de frequências vibracionais. Contudo, isso não gera nenhum demérito para o modelo 1, já que como já foi discutido, seus parâmetros de calibração apresentam valores adequados para calibração e validação, reforçando sua capacidade de predição, inclusive para a amostra 122.

3.5.Domínio de aplicabilidade

O próximo ponto importante a ser analisado é o domínio de aplicabilidade de cada modelo. Ele dá uma ideia para quais compostos o modelo poderá prever a propriedade de interesse com maior segurança. Quanto mais afastada uma molécula se encontra do domínio de aplicabilidade de um modelo menos confiável é o valor calculado para aquele composto, por aquele algoritmo. Nas Figuras 28 e 29 encontram-se os domínios de aplicabilidade para os modelos 1 e 2, respectivamente.



Figura 28 Domínio de aplicabilidade para o modelo 1 sem realização de validação

Figura 29 Domínio de aplicabilidade para o modelo 2 sem realização de validação



Pelas Figuras 28 e 29, percebe-se que a maioria das moléculas se encontra dentro do domínio de aplicabilidade dos modelos. Aquelas que não estão, não apresentam distâncias apreciáveis das áreas delimitadas pelo nível de confiança de 95%. Geralmente, *outliers* encontram-se fora de todas as margens delimitadas pelos níveis de segurança. Contudo, essa interpretação não é mandatória. Em muitos casos, uma amostra pode ser diagnosticada fora do domínio de aplicabilidade de um modelo e conseguir ser predita por ele com exatidão satisfatória²⁹². Isso vale também para etapas de calibração, se uma molécula for considerada *outlier* é necessário que seja averiguado o impacto da sua retirada sobre o vetor de regressão.

Caso seja um impacto negativo, como foi o caso observado com a amostra 122, o composto apenas apresenta alta alavancagem e por isso encontra-se fora das margens de confiabilidade, contudo não é um *outlier* e não deve ser retirado, já que o modelo é capaz de predizer suas propriedades. A recíproca é verdadeira. Em muitos casos, compostos dentro do domínio de aplicabilidade do modelo podem se comportar como *outliers* por propriedades físico-químicas distintas, que não são consideradas pelo modelo. Os domínios para a calibração interna dos modelos também mostram que não há mudanças sensíveis das amostras que se encaixam dentro do nível de 95% de confiança, nos respectivos domínios. Assim, pode-se perceber que, mesmo com a exclusão aleatória de amostras, a robustez dos modelos é suficiente para que o restante se mantenha bem-comportado e a predição da propriedade toxicológica continue tendo os níveis de confiança adequados para que possam ser aplicados em estudos posteriores.

Quando são considerados os domínios de aplicabilidade dos grupos de calibração e teste separadamente, percebe-se, principalmente nos grupos de teste, que todas as moléculas se enquadram dentro do domínio com 95% de confiabilidade. Isso reflete na performance da validação externa dos modelos, que revelou ótima capacidade preditiva. Essas informações dizem que, caso o composto de interesse esteja dentro do domínio de aplicabilidade, é provável que suas propriedades possam ser calculadas com exatidão e confiabilidade. Caso compostos não se enquadrem nos domínios de aplicabilidade, os modelos podem ser utilizados como ferramentas para análises rápidas e superficiais, podendo auxiliar em estudos futuros. Contudo, a probabilidade de que resultados confiáveis sejam obtidos é menor. Dito isso, os domínios de aplicabilidade de todos os grupos de calibração, interna e externa, e teste encontram-se no Anexo C.

3.6.Mecanismo de ação

• .

Para elucidação do mecanismo de ação é necessário que sejam avaliadas as variáveis empregadas em cada um dos modelos. A Tabela 25 traz os descritores empregados nos modelos construídos. Lembrando que o modelo 1 apresentam variáveis de frequências vibracionais, em cm⁻¹, enquanto o modelo 2 apresenta variáveis físico-químicas distintas. Uma outra informação importante é que pesticidas benzimidazólicos atuam sobre a β -tubulina inibindo a divisão celular de fungos¹².

I abela	25 Descritores moleculares empregados em cada um dos modelos de QSAR
Modelo	Descritores
1	1066, 1134, 1194, 1218, 1342, 3538
2	ZPE, Energia do HOMO, P.E. NICEATM, Momento de dipolo total em X, logP EPISuite, logP OPERA, C6, F3

1 0010

Sabe-se que pesticidas benzimidazólicos atuam nas β -tubulinas inviabilizando a separação do DNA e, portanto, impedindo a divisão celular e assim, causando a morte do organismo. Por isso, é importante tentar explicar como essas moléculas penetram a parede celular e como elas atuariam no meio intracelular, impedindo as etapas da mitose.

Como os descritores moleculares do modelo 1 consistem em frequências vibracionais, uma análise qualitativa de quais grupos podem ser responsáveis pelo efeito toxicológico das moléculas e não um mecanismo de ação em si. As frequências vibracionais de 1066 cm⁻¹ podem ser correlacionadas ao anel aromático, 1134 cm⁻¹ e 1194 cm⁻¹ pode ser correlaciona aos átomos flúor ligados ao carbono. Em 1218 cm⁻¹, uma ligação C-N alifática pode ser discriminada. A frequência em 1342 cm⁻¹ pode estar relacionada a nitrogênio ligado ao anel aromático A vibração de 3538 cm⁻¹ possivelmente se relaciona à ligação N-H do grupo imido¹⁷².

Já para o modelo 2, como os descritores são propriedades físico-químicas com interpretação física mais direta, a correlação com um possível mecanismo de ação torna-se mais evidente. Os descritores de logP relacionam-se a lipofilicidade das moléculas. Quanto maior esse coeficiente, mais lipossolúvel serão esses compostos. Logo, ele afeta diretamente a facilidade desses pesticidas permearem para o meio intracelular, no qual atuam. O transporte para o interior da célula pode ocorrer por meio de difusão, transporte passivo, ou com o auxílio de proteínas de membrana, transporte ativo. Independentemente do meio de transporte, quanto mais lipossolúvel a molécula for, mais facilmente ela será absorvida pelo organismo e também apresentaram maior facilidade para interagir com componentes orgânicos das células, como a parte intermediaria da dupla camada lipoproteica celular, facilitando sua inserção no meio intracelular. É importante ressaltar que os compostos estudados apresentam partes polares e apolares em suas estruturas. Esse fator também é um facilitador de sua inserção no meio intracelular, já que elas são capazes de interagir não só com compostos apolares, mas também parte polares de proteínas e estruturas intracelulares. O momento de dipolo da molécula também está relacionado à polarizabilidade, já que moléculas com alto momento de dipolo são mais polares e, portanto, menos lipofílicas. Portanto, esse descritor também está relacionado a penetração das substâncias no organismo e, posteriormente, para o meio intracelular. Agora, já no meio intracelular, os descritores C6, F3 e Energia do HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) começam a ter efeitos importantes. As variáveis C6 e F3, remetem a cargas atômicas, sendo o C6 um átomo de carbono com carga positiva e o F3 um átomo de flúor com carga negativa. Dessa foram, o átomo de carbono é caracterizado como um centro deficiente em elétrons e o átomo de flúor um centro rico em elétrons. Essas propriedades garantem a esses

átomos a capacidade de interagir com diferentes partes da β-tubulina. O carbono pode reagir, por exemplo, com resíduos de aminoácidos com carga residual negativa ou regiões carboxiterminais, modificando a estrutura da proteína alvo, impedindo a realização da sua função. Ao contrário, o flúor possui a capacidade de reagir com regiões deficientes em elétrons, como resíduos de aminoácidos positivamente carregados e regiões amino-terminais e, da mesma forma que o carbono, alterar a estrutura proteica da β-tubulina impedindo a realização de sua função. Por fim, a Energia do HOMO traz uma importante característica da molécula que é sua energia de ionização. Aqui, caso as condições sejam atingidas no meio intracelular, a molécula de pesticida poderá sofrer um processo de oxidorredução juntamente com a β -tubulina, destruindo sua estrutura ou até mesmo a parede celular, causando, de qualquer maneira, a morte celular.

É interessante ressaltar que, alguns dos descritores apresentam as mesmas informações em ambos os modelos. Por exemplo, no modelo 1 as variáveis 1066, 1134 e 1194, apontam as ligações C-F₃ como relevantes, já no modelo 2, o descritor F3 traz novamente o flúor com importância relevante. Além dele, o descritor 1218, aponta a ligação C-N como relevante, e o descritor C6 traz o mesmo carbono com importância para o modelo 2. Isso mostra que, mesmo com variáveis diferentes, ambos os modelos estão trazendo informações sobrepostas em relação ao possível mecanismo de ação elucidado pelo modelo QSAR desenvolvido. A Figura 30 mostra os grupos que apresentaram maior importância nos modelos 1 e 2 e suas semelhanças em relação a estrutura molecular base dos pesticidas estudados





Os descritores ZPE (*Zero Point Energy*) e PE (Ponto de Ebulição) NICEATM apresentaram, de acordo com o vetor de regressão, correlação positiva com a variável dependente. O ZPE é uma propriedade eletrônica, referindo-se à energia inerente as vibrações de um composto em uma situação extrema de baixa temperatura ou vácuo. Como foi evidenciado pelo seu impacto na PLS, ela exerce influência sobre a toxicidade dos compostos do grupo de estudos. Esse mesmo comportamento já foi observado em outros estudos^{293–295}. Já o PE NICEATM²⁹⁶ é uma característica morfológica e por estar relacionada à estrutura da molécula. Da mesma forma como o ZPE, ela apresentou correlação positiva com a toxicidade, de acordo com o vetor de regressão. Como ambas as variáveis apresentaram correlação positiva, uma possibilidade é que ambas estejam relacionadas com a estabilidade desses compostos, de forma que quanto mais estáveis, provavelmente, menor a toxicidade.

3.7. Diretrizes da OECD e aplicação em análise de risco ambiental

Com todos os itens acima realizados, os cinco pontos exigidos pela OECD para validação de um modelo de QSAR são atingidos. Os modelos desenvolvidos nesse trabalho apresentam *endpoint* bem definido, domínio de aplicabilidade definido e parâmetros de calibração e validação aceitáveis. O estudo toxicodinâmico das moléculas oferece a elucidação de um possível mecanismo de ação, já que os descritores selecionados foram capazes de oferecer informações sobre como esses compostos podem atuar sobre seu organismo alvo. E, por fim, a não ambiguidade do algoritmo pode ser garantida pela disponibilização de todos os passos realizados para a criação do modelo de QSAR. É importante que sejam utilizados descritores moleculares que tenham correlação direta com a estrutura molecular dos compostos estudados, devem estar disponibilizados parâmetros de calibração e validação e também os domínios de aplicabilidade para que os modelos possam ser aplicados em diversas situações. A disponibilização dessas informações garante que o algoritmo possa ser entendido com clareza, evitando problemas em questão regulatórias e preventivas.

Ainda sobre os modelos, vale a pena ressaltar que, para estudos de moléculas que estejam no domínio de aplicabilidade, podem ser utilizados tanto o modelo 1 ou 2 quanto os grupos de calibração distintos criados a partir dele para realizar a predição da DL₅₀ oral aguda para ratos. Todos esses modelos foram calibrados e validados e apresentaram valores satisfatórios para os parâmetros avaliados, mostrando que a capacidade preditiva de todos é boa o suficiente para que sejam empregados em estudos de análise de risco ambiental.

Dessa forma, os modelos descritos para o estudo QSAR foram validados com sucesso perante as diretrizes da OECD, atingindo todos os cinco pontos estabelecidos. Isso traz maiores níveis de confiabilidade e aplicabilidade para os modelos em questão.

Em situações de análise de risco ambiental, tais modelos são valiosos para averiguar quais possíveis riscos são plausíveis em casos de acidentes em grande escala. Somado ao fato de que, em muitos casos, a presença de compostos pouco estudados é uma realidade, modelos como esse apresentam uma alternativa viável para estudos rápidos, exatos e reprodutíveis dentro de avaliações de risco. Eles também são métodos baratos, por não utilizarem equipamentos sofisticados, reagentes com pureza analítica e ainda contam com a facilidade de poderem ser realizados em qualquer local, não estando limitados a laboratórios experimentais. Os modelos elaborados contam ainda com a não utilização de animais, o que gera maior economia de tempo, dinheiro, energia. Além disso, tais modelos não necessitam de aprovações em comitês de ética e são isentos de enfrentar problemas relacionados a maus tratos. Estão, ainda, de acordo com os princípios da química verde, um assunto extremamente relevante atualmente. Com a não geração de resíduos, economia de energia, dinheiro, recursos humanos e biológicos, os produtos estudados têm como objetivo reduzir danos ambientais ou até mesmo substituir substâncias de alta periculosidade que já estão inseridas no mercado. A sustentabilidade envolvida em metodologias in silico supera, com facilidade, as metodologias mais tradicionais. Por fim, essa metodologia pode ser empregada para auxiliar, orientar e direcionar os testes experimentais necessários, gerando corte de gastos em ainda mais de uma esfera de atuação. Todos esses pontos são decisivos na escolha de qual ou quais métodos empregar em estudos de análise de risco ambiental, para desenvolvimento de medidas preventivas e mitigatórias. Outras aplicações possíveis são em situações pós acidente ambiental e em questões regulatórias. Mesmo com o acidente já tendo ocorrido, estudos de QSAR têm sua importância na agilidade da geração de dados. Eles podem auxiliar com rapidez na tomada de decisão para implementar medidas de contingenciamento de danos, recuperação dos ambientes afetados e tratamento dos resíduos gerados. Além disso, podem auxiliar em estudos toxicológicos para aprovação ou recusa da utilização de novas substâncias com potencial aplicabilidade em larga escala nos diversos setores que fazem de pesticidas.

Todas as aplicações citadas tornam modelos de QSAR extremamente importantes em questões de velocidade, sustentabilidade e viabilidade, principalmente na estrutural social e econômica na qual a população está inserida atualmente.

3.8. Análise não supervisionada

A análise de componentes principais foi utilizada para averiguar se os modelos foram capazes de separar as moléculas do sistema de estudos de acordo com suas respectivas classes de toxicidade. A Figura 31 mostra a PCA para o modelo 1.

Figura 31 Separação das amostras por uma PCA de acordo com a sua classe toxicológica determinada pela EMBRAPA. Foram empregadas como variáveis os mesmos descritores utilizados no modelo 1



Analisando a figura acima, percebe-se que não uma separação evidente das amostras de acordo com as classes estipuladas pela EMBRAPA²¹⁹ na Tabela 8. As amostras que parecem mais separadas são aquelas pertencentes a classe I de toxicidade, demonstradas pela cor preta. As classes II e III, verde e vermelho, respectivamente, não apresentam separação evidente. Contudo, percebe-se que a amostras 122 está distante de todo o restante do sistema de estudos. Mesmo não tendo sido considerada um *outlier* anteriormente, será feita uma nova análise de componentes principais.

Tendo excluído a amostra 122 e realizado uma nova PCA, os resultados foram ligeiramente diferentes daqueles observados acima, A Figura 32 mostra a nova PCA do sistema de estudos.

Figura 32 Reclassificação das amostras por uma PCA, agora com a exclusão da amostra 122, de acordo com as classes toxicológicas determinada pela EMBRAPA. Foram empregadas como variáveis os mesmos descritores utilizados no modelo 1



Na nova PCA é possível observar uma tendência de separação dos pesticidas, mesmo que algumas classes se misturem em alguns limites. Portanto, apesar de difusa, há uma tendência visível de separação das amostras de acordo com sua classe de toxicidade. As frequências vibracionais do infravermelho mostram potencial aplicação na separação de compostos como os aqui estudados. O mesmo problema pode ser observado quando a análise de classificação foi feita para os softwares *in silico*. Em alguns casos, algumas amostras eram classificadas de maneira errada, de acordo com o valor de DL_{50} experimental. Moléculas da classe I foram classificadas como pertencentes à classe II e moléculas da classe II foram classificadas como sendo da classe III, pelos programas. Um possível motivo para que essa máclassificação esteja ocorrendo é a procedência dos dados experimentais. Não há nenhuma informação adicional sobre como esses dados foram medidos e quais erros estão sendo considerados nesses valores. Esses fatores podem apresentar influência na separação e classificação das amostras, bem como na predição do endpoint selecionado Apesar da comparação entre duas fontes de dados, nada além disso, garante a qualidade desses valores de doses letais. Valores com baixa qualidade de medição podem influenciar negativamente a separação e poder de classificação, como o observado aqui. Além disso, outro fator que pode dificultar a separação pelas classes de toxicidade, é a estrutura extremamente parecida de todos os compostos do sistema de estudos. Como todas as substituições ocorrem nas mesmas quatro posições e os substituintes são parecidos entre si, sendo constituídos principalmente por halogênios, -NO₂ e grupos de cadeia carbônica curta, as frequências vibracionais não apresentam poder de diferenciação suficiente para realizar a classificação das amostras.

Porém, a falha na separação pelas classes de toxicidade não afeta a qualidade dos modelos de QSAR desenvolvidos. Ela mostra apenas que não é possível realizar uma separação clara desses pesticidas de acordo com suas classes de toxicidade utilizando os descritores selecionados, apenas analisar uma leve tendência. Os parâmetros do modelo de predição de propriedades apresentam ótima qualidade, garantindo que a calibração e validação do modelo foram bem-sucedidas, possibilitando sua aplicação na predição DL₅₀ de moléculas correlatas com as estudadas nesse trabalho.

A Figura 33 mostra uma PCA realizada para as moléculas e descritores do modelo 2.

Figura 33 Separação das moléculas do grupo de estudos por uma PCA de acordo com suas classes toxicológicas determinadas pela EMBRAPA. Foram utilizados como variáveis, os mesmos descritores empregados na criação do modelo 2



Nela, novamente, é possível observar, assim como na PCA do modelo 1, que há mescla na classificação das amostras, apresentando uma leve tendência. Como ambas as PCAs apresentaram esse comportamento, as possibilidades de haver valores de DL₅₀ com baixa qualidade e os descritores não serem capazes de separar as amostras em classes por elas serem muito semelhantes entre si, é reforçada. Nessa PCA, é possível observar que houve uma melhor separação da classe III, em vermelho, porém a separa da classe I foi pior. Da mesma forma como a PCA do modelo 1 e as análises de classificação dos programas de toxicidade livres, há classificação de compostos da classe II como pertencentes à classe III e compostos da classe I sendo classificados como classe II. Novamente, a pobre separação das amostras em suas classes pela PCA não compromete a qualidade do modelo de QSAR criado, já que, assim como o modelo 1, os parâmetros de calibração e validação do modelo 2 são excelentes, assim, como sua capacidade de predição.

Uma forma de tentar melhorar a separação dessas amostras é utilizar diferentes descritores e, talvez, aumentar o grupo de estudos. Com um grupo compostos por mais moléculas pertencentes às classes I e III, talvez a separação fosse mais efetiva, já que haveria uma maior quantidade de amostras menos semelhantes para realizar as análises não supervisionadas.

4. Conclusões parciais

É possível concluir que a criação de modelos de QSAR que possam calcular a DL_{50} do grupo de estudos foi bem-sucedida. Ambos os modelos desenvolvidos se encontram de acordo com os padrões de validação da OECD, apresentado algoritmo bem definido, domínio de aplicabilidade bem definido, *endpoint* único, parâmetros de calibração e validação aceitáveis e possibilitam a elucidação de um possível mecanismo de ação.

Com todas as diretrizes da OECD tendo sido cumpridas, a aplicabilidade desses modelos é inquestionável. Eles podem ser usados em estudos de análise de risco ambiental, estudos de impacto ambiental e estudos pós acidente também. Eles ainda podem ser empregados em questões regulatórias, auxiliando na tomada de decisão sobre a regularização de novos compostos para uso agroindustrial.

A possibilidade de correlacionar os descritores moleculares utilizados com um mecanismo de ação toxicológica no organismo alvo traz informações toxicodinâmicas de importância, o que é mais um diferencial, aumentando ainda mais a aplicabilidade dos modelos.

A performance das análises de componentes principais foi pobre, falhando na separação concreta do grupo de estudos em relação às suas respectivas classes de toxidade. Contudo, os motivos para entender o porquê desse resultado são claros, possibilitando justificar de maneira plausível esse desempenho. Ainda mais pelo fato de a mesma situação já ter sido observada para os programas de toxicidade no capítulo anterior.

O ganho em tempo, sustentabilidade e viabilidade utilizando modelos *in silico* é incontestável. Eles auxiliam em estudos experimentais, dispensam uso de animais, são capazes de analisar diversos compostos em pouco tempo e são extremamente baratos e reprodutíveis. Essas características os tornam importantes ferramentas para estudos de análise de risco, de forma geral.

Por fim, quando comparados aos softwares de toxicidade, os modelos de QSAR apresentam inúmeras vantagens. Há a possibilidade de melhorias constantes dos seus algoritmos, os grupos de estudos podem ser expandidos, aumentando a abrangência do modelo, eles trazem informação toxicodinâmicas e não apenas toxicocinéticas. Porém, o fator de maior impacto, é a disponibilidade de todas essas informações a respeito do algoritmo, sobre como o vetor de regressão foi construído, validado, calibrado e como ele pode ser melhorado.

CONCLUSÕES GERAIS

De maneira geral, conclui-se que os objetivos principais do projeto foram atingidos. Foi possível desenvolver um estudo QSAR sobre pesticidas benzimidazólicos com aplicação em análises de risco ambiental.

A otimização estrutural por meio da teoria do funcional da densidade foi bem-sucedida. Esse método gerou estruturas tridimensionais compatíveis com estudos experimentais, auxiliando na validação do método escolhido. Pelo método de estrutura eletrônica ainda foram obtidos uma série de descritores que seriam empregados na criação dos modelos de QSAR, posteriormente. Por fim, nessa etapa foram construídos os espectros de infravermelho teóricos dos compostos do grupo de estudos. Os espectros obtidos aqui têm a mesma qualidade, ou até mais, que os experimentais.

Por meio da utilização de programas gratuitos disponíveis *online* as doses letais puderam ser calculadas. Por meio de análises estatísticas foi possível averiguar a qualidade dos dados obtidos e observou-se que os dados possuem qualidade adequada para estudos preliminares e auxiliadores. Além disso, os softwares apresentam uma alternativa rápida, barata e limpa para avaliação ambiental de um alto número de amostras em pouco tempo. Sua aplicação em análises de risco ambiental reside nessas características.

Por fim, foi possível desenvolver um estudo de QSAR, de acordo com as diretrizes da OECD, para o grupo de compostos estuado. Todos os cuidados foram tomados para certificar que a utilização dos modelos era viável em estudos reais. Análises a respeito da performance mostraram que os modelos são adequados para predizer a propriedade escolhida, bem como são estáveis o suficiente para que moléculas que não estejam presentes em seu grupo de calibração possam ser preditas por eles. Além disso, eles apresentam domínio de aplicabilidade bem definido para 95% de confiança, provendo ainda mais uma forma de averiguar se ele é ou não adequado para ser aplicado em estudos de determinadas moléculas. Por fim, eles se mostraram capazes de fornecer informações sobre mecanismos de ação em sua estrutura alvo. Essas informações são extremamente valiosas em estudos de análise de risco ambiental pois podem elucidar quais danos serão causados em caso de acidentes, além de também oferecem uma alternativa sustentável, rápida e economicamente viável de análise toxicológica.

Assim, fica evidente que todas as etapas foram executadas com êxito, gerando resultados adequados e fornecendo possibilidades para que melhores análises sejam realizadas em menor tempo, com menor custo, sem que qualquer nível de qualidade seja perdido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Andrades, T. O. & Ganimi, R. N. Revolução verde e a apropriação capitalista. *CES Rev.* **21**, 43–56 (2007).
- Octaviano, C. Muito além da tecnologia : os impactos da Revolução Verde. ComCiência 3 (2010).
- 3. Matos, A. K. V. de. Green Revolution, Biotechnology and Alternative Technologies. *Cad. da FUCAMP* **10**, 01–17 (2010).
- 4. Sitoe, T. A. A Nova Revolução Verde Africana: de que forma ela pode contribuir para erradicar a fome e a pobreza na África. *Desenvolv. em Questão* **8**, 39–70 (2010).
- Busse, M. D., Ratcliff, A. W., Shestak, C. J. & Powers, R. F. Glyphosate toxicity and the effects of long-term vegetation control on soil microbial communities. *Soil Biol. Biochem.* 33, 1777–1789 (2001).
- 6. Bradberry, S. M., Proudfoot, A. T. & Vale, J. A. Glyphosate Poisoning. *Toxicol. Rev.* 23, 159–167 (2004).
- Slijkerman, D. M. E., Baird, D. J., Conrad, A., Jak, R. G. & van Straalen, N. M. ASSESSING STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PLANKTON RESPONSES TO CARBENDAZIM TOXICITY. *Environ. Toxicol. Chem.* 23, 455 (2004).
- 8. © FAO. Pesticide Use. (2019). Available at: http://www.fao.org/faostat/en/#data/RP. (Accessed: 21st November 2019)
- 9. Silva, L. G. da. A Dinâmica da Produação e do Comércio Mundial das Commodities (1995-2015). (Universidade Estudal de Campinas, 2019).
- 10. Gonçalves, M. S. Uso sustentável de pesticidas . Análise comparativa entre a União Europeia e o Brasil Universidade de Lisboa Faculdade de Ciências Uso sustentável de pesticidas . Análise comparativa entre a União Europeia e o. *Univ. Lisboa Fac. Ciências* (2016).
- 11. Arya, R. & Sharma, A. K. Bioremediation of Carbendazim , a Benzimidazole Fungicide Using Brevi- bacillus borstelensis and Streptomyces albogriseolus Together. 185–189 (2016).
- 12. Xu, S. *et al.* Molecular characterization of carbendazim resistance of Fusarium species complex that causes sugarcane pokkah boeng disease. *BMC Genomics* **20**, 1–14 (2019).
- 13. Zikos, C. *et al.* Commercially available chemicals as immunizing haptens for the development of a polyclonal antibody recognizing carbendazim and other benzimidazole-type fungicides. *Chemosphere* **119**, S16–S20 (2015).
- Kumar, S., Kumar, D. & Dilbaghi, N. Preparation, characterization, and bio-efficacy evaluation of controlled release carbendazim-loaded polymeric nanoparticles. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 24, 926–937 (2017).
- 15. Singh, S. *et al.* Toxicity, monitoring and biodegradation of the fungicide carbendazim. *Environ. Chem. Lett.* **14**, 317–329 (2016).
- 16. Andrade, T. S. *et al.* Corrigendum to "Carbendazim exposure induces developmental, biochemical and behavioural disturbance in zebrafish embryos" [Aquat. Toxicol. 170 (2016) 390–399]. *Aquat. Toxicol.* **173**, 228 (2016).
- 17. Yang, Y. *et al.* Effects of superabsorbent polymers on the fate of fungicidal carbendazim in soils. *J. Hazard. Mater.* **328**, 70–79 (2017).
- 18. Yang, Y. *et al.* A new point mutation in β 2 -tubulin confers resistance to carbendazim in Fusarium asiaticum. *Pestic. Biochem. Physiol.* **145**, 15–21 (2018).

- Yang, F., Abdelnabby, H. & Xiao, Y. Novel point mutations in β-tubulin gene for carbendazim resistance maintaining nematode pathogenicity of Paecilomyces lilacinus. *European Journal of Plant Pathology* 143, 57–68 (2015).
- 20. Bassani, D. & Ramos, L. Pesticides in Brazil : A Viewpoint about the Poison Law. 12153– 12154 (2018). doi:10.1021/acs.jafc.8b05669
- Rodrigues de Lima Tejerina, G. Intoxicações e óbitos por agrotóxicos no Estado de Goiás, Brasil e inovações legislativas. *Cad. IBERO-AMERICANOS DIREITO SANITÁRIO* 7, 229 (2018).
- 22. Olivete, R. A. & Jr, A. T. O Uso de Agrotóxicos Sob a Perspectiva das Disputas Políticas do Poder Lesgislativo no Brasil. *Geogr. em Atos* **7**, 1–19 (2018).
- Baronas, R. L. Agrotóxico versus pesticida : notas de leitura sobre polêmica e amemória discursiva / Agritoxins versus Pesticides : Reading Notes about Polemic and Discursive Amemory. 14, 62–87 (2017).
- Xavier, A. C., De Oliveira, C. C., Ramos, M. J. A. e S., Da Silva, P. R. & Santos, R. G. O USO INDISCRIMINADO DO AGROTÓXICO NOS ALIMENTOS PRODUZIDOS EM RONDÔNIA COMO ATENTADO À APLICAÇÃO DA SADIA QUALIDADE DE VIDA. *Rev. Científica FAEMA* 9, 648–649 (2018).
- 25. Almeida, M. D. *et al.* A flexibilização da legislação brasileira de agrotóxicos e os riscos à saúde humana: análise do Projeto de Lei nº 3.200/2015. *Cad. Saude Publica* **33**, (2017).
- 26. Abessa, D., Famá, A. & Buruaem, L. The systematic dismantling of Brazilian environmental laws risks losses on all fronts. *Nat. Ecol. Evol.* (2019). doi:10.1038/s41559-019-0855-9
- 27. Albuquerque, A. F. *et al.* Pesticides in Brazilian freshwaters: A critical review. *Environ. Sci. Process. Impacts* **18**, 779–787 (2016).
- 28. Weis, G. C. ., Alves, A. ., Assmann, C. ., Bonadiman, B. S. . & Costabeber, I. . Pesticides: Classifications, Exposure and Risks to Human Health. *Arch. Biosci. Heal.* 1–16 (2019).
- 29. Mosmann, M. P., Albuquerque, L. & Barbieri, I. B. Agrotóxicos e direito humanos no contexto global: o Brasil em risco de retrocesso? *Rev. Direito Int.* **16**, 53 (2019).
- 30. Franco, D. A. R. A (Des)Construção Da Agenda Política De Controle Dos Agrotóxicos No Brasil. *Ambient. Soc.* **XIX**, 215–232 (2016).
- 31. Ferreira, M. L. P. C. A pulverização aérea de agrotóxicos no Brasil: cenário atual e desafios. *Rev. Direito Sanitário* **15**, 18 (2015).
- 32. Arias, A. R. L. *et al.* Utilização de bioindicadores na avaliação de impacto e no monitoramento da contaminação de rios e córregos por agrotóxicos. *Cienc. e Saude Coletiva* **12**, 61–72 (2007).
- Pignati, W., Oliveira, N. P. & Silva, A. M. C. da. Vigilância aos agrotóxicos: quantificação do uso e previsão de impactos na saúde-trabalho-ambiente para os municípios brasileiros. *Cien. Saude Colet.* 19, 4669–4678 (2014).
- 34. Oliveira, K. M. de. Controle sanitário de agrotóxicos no Brasil: o caso do Metamidofós. *Cad. IBERO-AMERICANOS DIREITO SANITÁRIO* **5**, 159 (2016).
- 35. Martins, P. R. Trajetórias Tecnológicas e Meio Ambiente: A Indústria de Agroquímicos/Transgênicos no Brasil. (Universidade Estadual de Campinas, 2000).
- 36. Jobim, P. F. C., Giugliani, R., Nunes, L. N. & da Cruz, I. B. M. Is there an association between cancer mortality and agrotoxics use? A contribution to the debate. *Cienc. e Saude Coletiva* **15**, 277–288 (2010).

38. Rocha, J. C. de S. da. Direito Ambiental do Trabalho: Reflexo da Contemporaneidade. *Rev. Direito Sanitário* **3**, 118–133 (2002).

37.

- CETESB. Analise de Risco Tecnológico (Etapas). Available at: https://cetesb.sp.gov.br/analise-risco-tecnologico/estudo-de-analise-de-risco/etapas/%3E. (Accessed: 18th September 2018)
- CETESB. Risco de Acidente de Origem Tecnológica Método para decisão e termos de referência. 140 (2011). Available at: http://sistemasinter.cetesb.sp.gov.br/normas/11/2013/11/P4261.pdf.
- Filho, W. F. Análise de Risco Ambiental. *CRQ IV* (2006). Available at: https://www.crq4.org.br/downloads/AnaliseRiscos_wanderley.pdf. (Accessed: 18th September 2018)
- 42. Dunjó, J., Fthenakis, V., Vílchez, J. A. & Arnaldos, J. Hazard and operability (HAZOP) analysis. A literature review. *J. Hazard. Mater.* **173**, 19–32 (2010).
- 43. Patricio, R. P. ADEQUAÇÃO DO FMEA PARA GERENCIAMENTO DE RISCOS EM OBRA DE INFRAESTRUTURA, APÓS A APLICAÇÃO DA ANÁLISE PRELIMINAR DE RISCO NA EXECUÇÃO DE MURO DE GABIÃO. (Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2013).
- 44. Cheng, X. *et al.* Oxygen Evolution Reaction on La 1– x Sr x CoO 3 Perovskites: A Combined Experimental and Theoretical Study of Their Structural, Electronic, and Electrochemical Properties. *Chem. Mater.* **27**, 7662–7672 (2015).
- 45. Butler, J. L. & Paulsen, O. Hippocampal network oscillations recent insights from in vitro experiments. *Curr. Opin. Neurobiol.* **31**, 40–44 (2015).
- 46. Bahadar, H., Maqbool, F., Niaz, K. & Abdollahi, M. Toxicity of Nanoparticles and an Overview of Current Experimental Models. *Iran. Biomed. J.* **20**, 1–11 (2016).
- De Wilde, T. *et al.* Characterizing pesticide sorption and degradation in microscale biopurification systems using column displacement experiments. *Environ. Pollut.* 157, 463– 473 (2009).
- Close, M. E., Magesan, G. N., Lee, R., Stewart, M. K. & Hadfield, J. C. Field study of pesticide leaching in an allophanic soil in New Zealand. 1: Experimental results. *Soil Res.* 41, 809 (2003).
- Tulinski, M. & Jurczyk, M. Nanomaterials Synthesis Methods. in *Metrology and* Standardization of Nanotechnology 75–98 (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2017). doi:10.1002/9783527800308.ch4
- 50. Baker, M. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature* **533**, 452–454 (2016).
- 51. Shao, Y. *et al.* Advances in molecular quantum chemistry contained in the Q-Chem 4 program package. *Mol. Phys.* **113**, 184–215 (2015).
- 52. Shao, Y. *et al.* Advances in molecular quantum chemistry contained in the Q-Chem 4 program package. *Mol. Phys.* **113**, 184–215 (2015).
- 53. Ellis, K. J. Human Body Composition: In Vivo Methods. *Physiol. Rev.* 80, 649–680 (2017).
- 54. Hughes, J. D. *et al.* Physiochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **18**, 4872–4875 (2008).

- Bakand, S., Winder, C., Khalil, C. & Hayes, A. Toxicity assessment of industrial chemicals and airborne contaminants: Transition from in vivo to in vitro test methods: A review. *Inhal. Toxicol.* 17, 775–787 (2005).
- Kroll, A., Pillukat, M. H., Hahn, D. & Schnekenburger, J. Current in vitro methods in nanoparticle risk assessment: Limitations and challenges. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 72, 370– 377 (2009).
- 58. Mensch, J., Oyarzabal, J., Mackie, C. & Augustijns, P. In Vivo, In Vitro and In Silico Methods for Small Molecule Transfer Across the BBB. *J. Pharm. Sci.* **98**, 4429–4468 (2009).
- 59. Raies, A. B. & Bajic, V. B. In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **6**, 147–172 (2016).
- 60. Butina, D., Segall, M. D. & Frankcombe, K. Predicting ADME properties in silico: Methods and models. *Drug Discov. Today* **7**, 83–88 (2002).
- 61. Roy, N. & Kadam, R. Recent trends in drug-likeness prediction: A comprehensive review of In silico methods. *Indian J. Pharm. Sci.* **69**, 609 (2007).
- 62. Lewis, N. E., Nagarajan, H. & Palsson, B. O. Constraining the metabolic genotype–phenotype relationship using a phylogeny of in silico methods. *Nat. Rev. Microbiol.* **10**, 291–305 (2012).
- 63. Clark, D. E. In silico prediction of blood–brain barrier permeation. *Drug Discov. Today* **8**, 927–933 (2003).
- 64. Soyemi, O. O., Busch, M. A. & Busch, K. W. Multivariate Analysis of Near-Infrared Spectra Using the G-Programming Language. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **40**, 1093–1100 (2000).
- 65. Elsevier. SCOPUS. (2019). Available at: https://www.scopus.com. (Accessed: 25th November 2019)
- 66. Elsevier. SCOPUS. (2019).
- 67. Adamson, G. W., Bawden, D. & Saggers, D. T. Quantitative structure- activity relationship studies of acute toxicity (LD50) in a large series of herbicidal benzimidazoles. *Pestic Sci* **15**, 31–39 (1984).
- 68. O'Boyle, N. M. Towards a Universal SMILES representation A standard method to generate canonical SMILES based on the InChI. *J. Cheminform.* **4**, 1–14 (2012).
- Arús-Pous, J., Johansson, S., Prykhodko, O. & Bjerrum, E. J. Randomized SMILES strings improve the quality of molecular generative models. *ChemRxiv* (2019). doi:10.26434/chemrxiv.8639942.v1
- 70. Kim, S. *et al.* PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Res.* **47**, 1–8 (2018).
- 71. Jensen, F. Introduction. in Introduction to Computational Chemistry 21–22 (2017).
- 72. Boeyens*, J. Molecular mechanics: theoretical basis, rules, scope and limits. *Coord. Chem. Rev.* **212**, 3–10 (2001).
- Cramer, C. J. Potencial Energy Function Forms. in *Essentials of Computational Chemistry* 17– 38 (2004).
- 74. Jensen, F. The Force Field Energy. in Introduction to Computational Chemistry 20–51 (2017).
- 75. Rappé, A. K., Casewit, C. J., Colwell, K. S., Goddard, W. A. & Skiff, W. M. UFF, a Full

Periodic Table Force Field for Molecular Mechanics and Molecular Dynamics Simulations. J. Am. Chem. Soc. **114**, 10024–10035 (1992).

- 76. Casewit, C. J., Colwell, K. S. & Rappé, A. K. Application of a Universal Force Field to Main Group Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 10046–10053 (1992).
- 77. Gelpi, J., Hospital, A., Goñi, R. & Orozco, M. Molecular dynamics simulations: advances and applications. *Adv. Appl. Bioinforma. Chem.* 37 (2015). doi:10.2147/AABC.S70333
- 78. Chmiela, S. *et al.* Machine learning of accurate energy-conserving molecular force fields. *Sci. Adv.* **3**, e1603015 (2017).
- 79. Wang, Q. *et al.* General Model for Treating Short-Range Electrostatic Penetration in a Molecular Mechanics Force Field. *J. Chem. Theory Comput.* **11**, 2609–2618 (2015).
- 80. Senftle, T. P. *et al.* The ReaxFF reactive force-field: Development, applications and future directions. *npj Comput. Mater.* **2**, (2016).
- 81. JOAS, C. Parte {I} História da teoria quântica desenvolvimentos e fundamentos. (2006).
- 82. McQuarrie, D. A. & Simon, J. D. The Dawn of the Quantum Theory. in *Physical Chemistry: A Molecular Approach* 1–25 (Edwards Brothers, Ldt., 1997).
- McQuarrie, D. A. & Simon, J. D. Planck Used a Quantum Hypothesis to Derive the Blackbody Radiation Law. in *Physical Chemistry: A Molecular Approach* 4 (Edwards Brothers, Ldt., 1997).
- 84. McQuarrie, D. A. Einstein Explained the Photoelectric Effect with a Quantum Hypothesis. in *Physical Chemistry: A Molecular Approach* 7–9 (Edwards Brothers, Ldt., 1997).
- 85. de Regt, H. W. Erwin Schrödinger, Anschaulichkeit, and quantum theory. *Stud. Hist. Philos. Sci. Part B Stud. Hist. Philos. Mod. Phys.* **28**, 461–481 (1997).
- 86. Camilleri, K. *Heisenberg and the Interpretation of Quantum Mechanics*. (Cambridge university Press, 2011).
- 87. Cycon, H. L., Kirsch, W., Froese, R. G. & Simon, B. Schorödinger Operators with Applications to Quantum Mechanics ans Global Geometry. (Springer Verlag, 2008).
- Umrigar, C. J. Quantum Chemistry via Walks in Determinant Space. (2016). doi:10.2172/1233718
- 89. Shao, Y. *et al.* Advances in methods and algorithms in a modern quantum chemistry program package. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **8**, 3172–3191 (2006).
- 90. Fu, B., Shan, X., Zhang, D. H. & Clary, D. C. Recent advances in quantum scattering calculations on polyatomic bimolecular reactions. *Chem. Soc. Rev.* **46**, 7625–7649 (2017).
- 91. Prieto-Martínez, F. D., Arciniega, M. & Medina-Franco, J. L. Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos. *TIP Rev. Espec. en Ciencias Químico-Biológicas* **21**, (2018).
- 92. Cheng, G.-J., Zhang, X., Chung, L. W., Xu, L. & Wu, Y.-D. Computational Organic Chemistry: Bridging Theory and Experiment in Establishing the Mechanisms of Chemical Reactions. J. Am. Chem. Soc. 137, 1706–1725 (2015).
- Zhang, X., Chung, L. W. & Wu, Y.-D. New Mechanistic Insights on the Selectivity of Transition-Metal-Catalyzed Organic Reactions: The Role of Computational Chemistry. *Acc. Chem. Res.* 49, 1302–1310 (2016).
- 94. Jensen, F. Hartree-Fock Theory. in Introduction to Computational Chemistry 88–121 (2017).
- 95. Atkins, P. & Paula, J. de. Físico-Química. (LTC Livros Técnicos e Científicos Editora S.A.,

2008).

- 96. Wiberg, K. B. Ab Initio Molecular Orbital Theory. J. Comput. Chem. 7, 379–379 (1986).
- 97. Helgaker, T., Jorgensen, P. & Olsen, J. Molecular Electronic-Structure Theory. (Wiley, 2014).
- 98. Jensen, F. Electron Correlation Methods. in *Introduction to Computational Chemistry* 124–187 (2017).
- 99. Cramer, C. J. Essentials of Computational Chemistry Theories and Models. Essentials of Computational Chemistry 42, (2004).
- 100. Lewars, E. G. Computational Chemistry. (Springer Netherlands, 2011). doi:10.1007/978-90-481-3862-3
- 101. Olsen, J., Jo/rgensen, P., Koch, H., Balkova, A. & Bartlett, R. J. Full configuration–interaction and state of the art correlation calculations on water in a valence double-zeta basis with polarization functions. *J. Chem. Phys.* **104**, 8007–8015 (1996).
- 102. Hirao, K. Multireference Møller-Plesset method. Chem. Phys. Lett. 190, 374-380 (1992).
- 103. Binkley, J. S. & Pople, J. A. Møller-Plesset theory for atomic ground state energies. *Int. J. Quantum Chem.* 9, 229–236 (1975).
- 104. Handy, N. C., Knowles, P. J. & Somasundram, K. On the convergence of the Möller-Plesset perturbation series. *Theor. Chim. Acta* **68**, 87–100 (1985).
- Salter, E. A., Sekino, H. & Bartlett, R. J. Property evaluation and orbital relaxation in coupled cluster methods. J. Chem. Phys. 87, 502–509 (1987).
- 106. Lee, T. J., Kobayashi, R., Handy, N. C. & Amos, R. D. Comparison of the Brueckner and coupled-cluster approaches to electron correlation. *J. Chem. Phys.* **96**, 8931–8937 (1992).
- 107. Eriksen, J. J., Matthews, D. A., Jørgensen, P. & Gauss, J. Communication: The performance of non-iterative coupled cluster quadruples models. *J. Chem. Phys.* **143**, 041101 (2015).
- 108. Levine, I. N. Quantum Chemistry. (Prentice-Hall, Inc., 2000).
- 109. Jensen, F. Semi-Empirical Methods. in *Introduction to Computational Chemistry* 275–291 (2017).
- 110. Korth, M. & Thiel, W. Benchmarking Semiempirical Methods for Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions: OMx Methods Are Almost As Accurate and Robust As DFT-GGA Methods for Organic Molecules. J. Chem. Theory Comput. 7, 2929–2936 (2011).
- 111. Weber, W. & Thiel, W. Orthogonalization corrections for semiempirical methods. *Theor. Chem. Accounts Theory, Comput. Model. (Theoretica Chim. Acta)* **103**, 495–506 (2000).
- 112. Thiel, W. Semiempirical quantum–chemical methods. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **4**, 145–157 (2014).
- Ojeda-May, P. & Nam, K. Acceleration of Semiempirical QM/MM Methods through Message Passage Interface (MPI), Hybrid MPI/Open Multiprocessing, and Self-Consistent Field Accelerator Implementations. J. Chem. Theory Comput. 13, 3525–3536 (2017).
- 114. Schweig, A. & Thiel, W. MNDOC Study of Excited States. J. Am. Chem. Soc. 103, 1425–1431 (1981).
- 115. Stewart, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *J. Mol. Model.* **13**, 1173–1213 (2007).
- 116. Stewart, J. T., Brumfield, B. E., Gibson, B. M. & McCall, B. J. Inefficient Vibrational Cooling of C 60 in a Supersonic Expansion. *ISRN Phys. Chem.* **2013**, 1–10 (2013).

- 117. Filho, M. A. M., Dutra, J. D. L., Rocha, G. B., Simas, A. M. & Freire, R. O. Semiempirical Quantum Chemistry Model for the Lanthanides: RM1 (Recife Model 1) Parameters for Dysprosium, Holmium and Erbium. *PLoS One* 9, e86376 (2014).
- 118. Morgon, N. H. & Custodio, R. Teoria do Funcional de Densidade. *Quim. Nova* **18**, 44–55 (1995).
- 119. Jensen, F. Density Functional Metho. in *Introduction to Computational Chemistry* 233–269 (2017).
- 120. Koch, W. & Holthausen, M. C. A Chemist's Guide to Density Functional Theory. (Wiley, 2015).
- 121. Kohn, W. & Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **140**, A1133–A1138 (1965).
- 122. Perdew, J. P. *et al.* Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Phys. Rev. B* **46**, 6671–6687 (1992).
- 123. Chong, D. P. MP2 or B3LYP: computed bond distances compared with CCSD(T)/cc-pVQZ. *Can. J. Chem.* **96**, 336–339 (2018).
- 124. Tirado-Rives, J. & Jorgensen, W. L. Performance of B3LYP density functional methods for a large set of organic molecules. *J. Chem. Theory Comput.* **4**, 297–306 (2008).
- 125. Andersson, M. P. & Uvdal, P. New Scale Factors for Harmonic Vibrational Frequencies Using the B3LYP Density Functional Method with the Triple-ζ Basis Set 6-311+G(d,p). J. Phys. Chem. A 109, 2937–2941 (2005).
- 126. Zhao, Y. & Truhlar, D. G. Density Functional for Spectroscopy: No Long-Range Self-Interaction Error, Good Performance for Rydberg and Charge-Transfer States, and Better Performance on Average than B3LYP for Ground States. J. Phys. Chem. A 110, 13126–13130 (2006).
- 127. Jensen, F. Basis Sets. in Introduction to Computational Chemistry 188–232 (2017).
- 128. Kołos, W. Possible improvements of the interaction energy calculated using minimal basis sets. *Theor. Chim. Acta* **51**, 219–240 (1979).
- 129. Weigend, F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 8, 1057 (2006).
- 130. Frisch, M. J., Pople, J. A. & Binkley, J. S. Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets. *J. Chem. Phys.* **80**, 3265–3269 (1984).
- Widmark, P.-O., Malmqvist, P.-Å. & Roos, B. O. Density matrix averaged atomic natural orbital (ANO) basis sets for correlated molecular wave functions. *Theor. Chim. Acta* 77, 291– 306 (1990).
- 132. Eichkorn, K., Weigend, F., Treutler, O. & Ahlrichs, R. Auxiliary basis sets for main row atoms and transition metals and their use to approximate Coulomb potentials. *Theor. Chem. Accounts Theory, Comput. Model. (Theoretica Chim. Acta)* **97**, 119–124 (1997).
- 133. McQuarrie, D. A. The Harmonic Oscillator and the Rigid Rotator: Two Spectroscopic Models. in *Physical Chemistry: A Molecular Approach* 157–179 (1997).
- 134. Benigni, R., Giuliani, A. & Passerini, L. Infrared Spectra as Chemical Descriptors for QSAR Models. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **41**, 727–730 (2001).
- 135. Benigni, R., Passerini, L., Livingstone, D. J., Johnson, M. A. & Giuliani, A. Infrared spectra information and their correlation with QSAR descriptors. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **39**, 558–

562 (1999).

- 136. Cambridge, U. of. The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC). Available at: https://ccdc.cam.ac.uk/. (Accessed: 28th September 2018)
- 137. Horiuchi, S. *et al.* Above-room-temperature ferroelectricity and antiferroelectricity in benzimidazoles. *Nat. Commun.* **3**, 1308 (2012).
- Sachio Horiuchi, Fumitaka Kagawa, Kensuke Hatahara, Kensuke Kobayashi, Reiji Kumai, Y. M. Y. T. Experimental Crystal Structure Determination. *CCDC 909443* (2013). doi:10.5517/cczjbwp
- 139. Hanwell, M. D. *et al.* Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminform.* **4**, 1–17 (2012).
- Halgren, T. A. & Nachbar, R. B. MMFF94 IV Conformational Energies and Geometries for MMFF94. 615, 587–615 (1996).
- 141. Neese, F. The ORCA program system. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2**, 73–78 (2012).
- 142. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **98**, 5648–5652 (1993).
- 143. Lee, C., Yang, W. & Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **37**, 785–789 (1988).
- 144. Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G., Healy, E. F. & Stewart, J. J. P. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 3902–3909 (1985).
- 145. Stewart, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications. *J. Comput. Chem.* **10**, 221–264 (1989).
- 146. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. V. Systematic optimization of exchangecorrelation functionals. *J. Chem. Phys.* **107**, 8554–8560 (1997).
- 147. Adamo, C. & Barone, V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. *J. Chem. Phys.* **110**, 6158–6170 (1999).
- Tao, J., Perdew, J. P., Staroverov, V. N. & Scuseria, G. E. Climbing the Density Functional Ladder: Nonempirical Meta–Generalized Gradient Approximation Designed for Molecules and Solids. *Phys. Rev. Lett.* **91**, 146401 (2003).
- 149. Zhao, Y. & Truhlar, D. G. A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *J. Chem. Phys.* **125**, 194101 (2006).
- 150. Schäfer, A., Huber, C. & Ahlrichs, R. Fully optimized contracted Gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr. *J. Chem. Phys.* **100**, 5829–5835 (1994).
- 151. Weigend, F. A fully direct RI-HF algorithm: Implementation, optimised auxiliary basis sets, demonstration of accuracy and efficiency. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **4**, 4285–4291 (2002).
- 152. Neese, F., Wennmohs, F., Hansen, A. & Becker, U. Efficient, approximate and parallel Hartree–Fock and hybrid DFT calculations. A 'chain-of-spheres' algorithm for the Hartree– Fock exchange. *Chem. Phys.* **356**, 98–109 (2009).
- 153. Ehrlich, S., Moellmann, J. & Grimme, S. Dispersion-Corrected Density Functional Theory for Aromatic Interactions in Complex Systems. *Acc. Chem. Res.* **46**, 916–926 (2013).
- 154. Grimme, S., Ehrlich, S. & Goerigk, L. Effect of the damping function in dispersion corrected

density functional theory. J. Comput. Chem. 32, 1456–1465 (2011).

- 155. Breneman, C. M. & Wiberg, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. *J. Comput. Chem.* **11**, 361–373 (1990).
- 156. Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G., Healy, E. F. & Stewart, J. J. P. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 3902–3909 (1985).
- 157. Stewart, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications. J. *Comput. Chem.* **10**, 221–264 (1989).
- 158. Popov, P. & Grudinin, S. Rapid determination of RMSDs corresponding to macromolecular rigid body motions. *J. Comput. Chem.* **35**, 950–956 (2014).
- 159. Humphrey, W., Dalke, A. & Schulten, K. VMD: Visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics* 14, 33–38 (1996).
- Rodrigues, C. H. P., Assis, V. O. & Bruni, A. T. Espectroscopia Teórica na Região do Infravermelho: Uma Abordagem Didática. *Periódico Tchê Química (Meio Eletrônico)* 16, 398– 407 (2019).
- 161. Ishigaki, Y., Shimajiri, T., Takeda, T., Katoono, R. & Suzuki, T. Longest C–C Single Bond among Neutral Hydrocarbons with a Bond Length beyond 1.8 Å. *Chem* **4**, 795–806 (2018).
- 162. Adrjanowicz, K., Grzybowski, A., Grzybowska, K., Pionteck, J. & Paluch, M. Effect of High Pressure on Crystallization Kinetics of van der Waals Liquid: An Experimental and Theoretical Study. *Cryst. Growth Des.* 14, 2097–2104 (2014).
- 163. Nyman, J. & Day, G. M. Static and lattice vibrational energy differences between polymorphs. *CrystEngComm* **17**, 5154–5165 (2015).
- 164. Borioni, J. L., Puiatti, M., Vera, D. M. A. & Pierini, A. B. In search of the best DFT functional for dealing with organic anionic species. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19**, 9189–9198 (2017).
- Kokoschka, M., Galgonek, J., Vondrasek, J. & Hobza, P. Computational methods for the description of pharmacologically relevant platinum complexes – molecular structure and bond dissociation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 18, 4051–4062 (2016).
- Sperger, T., Sanhueza, I. A., Kalvet, I. & Schoenebeck, F. Computational Studies of Synthetically Relevant Homogeneous Organometallic Catalysis Involving Ni, Pd, Ir, and Rh: An Overview of Commonly Employed DFT Methods and Mechanistic Insights. *Chem. Rev.* 115, 9532–9586 (2015).
- 167. Ahmad, F. *et al.* Synthesis, spectroscopic, computational (DFT/B3LYP), AChE inhibition and antioxidant studies of imidazole derivative. *J. Mol. Struct.* **1151**, 327–342 (2018).
- 168. Pérez-Torralba, M. *et al.* Experimental Crystal Structure Determination. *CCDC* 981682 (2014). doi:10.5517/cc11yj5p
- 169. Ishigaki, Y., Shimajiri, T., Takeda, T., Katoono, R. & Suzuki, T. Longest C–C Single Bond among Neutral Hydrocarbons with a Bond Length beyond 1.8 Å. *Chem* **4**, 795–806 (2018).
- 170. Kanamori, K. *et al.* Exploring a potential energy surface by machine learning for characterizing atomic transport. *Phys. Rev. B* **97**, 125124 (2018).
- 171. Technology, N. I. of S. and. NIST Chemistry WebBook. (2019). doi:10.18434/T4D303
- 172. Constantino, M. G. Química Orgânica Volume 3. (USP, 2006).
- 173. Gallo, M. A. & Doull, J. History and Scope of Toxicology. in Cassarett and Doull's

Toxicology. The Basic Science of Poison **1**, 3–11 (1996).

- 174. Shaw, I. C. & Chadwick, J. Principles of Environmental Toxicology. (Taylor & Francis, 2002).
- 175. Dinis-Oliveira, R. J. *et al.* Collection of biological samples in forensic toxicology. *Toxicol. Mech. Methods* **20**, 363–414 (2010).
- 176. Maurer, H. H. Analytical toxicology. in 317–338 (2010). doi:10.1007/978-3-7643-8338-1_9
- 177. Gossel, T. A. & Bricker, J. D. *Principles of Clinical Toxicology. Journal of Chemical Information and Modeling* **53**, (Taylor & Francis, 2001).
- 178. Oga, S. Fundamentos de Toxicologia. (Atheneu Editora, 2003).
- 179. Coecke, S. *et al.* Toxicokinetics as a key to the integrated toxicity risk assessment based primarily on non-animal approaches. *Toxicol. Vitr.* **27**, 1570–1577 (2013).
- 180. Wang, R. G. M., Knaak, J. B. & Maibach, H. I. *Health Risk Assessment Dermal and Inhalation Exposure and Absorption of Toxicants*. (CRC Press, 2017). doi:10.1201/9780203711989
- Watkins, J. B. & Klaassen, C. D. Absorption, Enterohepatic Circulation, and Fecal Excretion of Toxicants. in *Comprehensive Toxicology* 99–112 (Elsevier, 2018). doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.02122-X
- 182. Scott, Per Gerde, B. R. A MODEL FOR ABSORPTION OF LOW-VOLATILE TOXICANTS BY THE AIRWAY MUCOSA. *Inhal. Toxicol.* **13**, 903–929 (2001).
- 183. Preuss, R., Angerer, J. & Drexler, H. Naphthalene-an environmental and occupational toxicant. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **76**, 556–576 (2003).
- 184. Dutkiewicz, T., Caranowska-Dutkiewicz, B. & Koñczalik, J. Percutaneous Absorption Studies after Forty Years. *Int. J. Occup. Environ. Health* **6**, 111–113 (2000).
- 185. Ng, J. C., Juhasz, A., Smith, E. & Naidu, R. Assessing the bioavailability and bioaccessibility of metals and metalloids. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 22, 8802–8825 (2015).
- 186. Tognon, A. L. Quantificação e avaliação da bioacessibilidade in vitro de micro e macroelementos em frutas, hortaliças e cereais in vitro de micro e macroelementos em frutas, hortaliças e cereais. *Diss. Mestr.* 128 (2012).
- 187. Giori, F. P. Programa De Pós-Graduação Em Ciência E E Determinação Da Bioacessibilidade in Vitro De B -Caroteno Em Três Variedades De Batata. 68 (2010).
- 188. Bernhoft, R. A. Mercury Toxicity and Treatment: A Review of the Literature. *J. Environ. Public Health* **2012**, 1–10 (2012).
- 189. Lehman-McKeeman, L. D. Absorption, Distribution and Excretion of Toxicants. in *Toxicology: The Basic Science of Poisons* 30 (McGraw-Hill, 2008).
- 190. Meacham, C. *et al.* Accumulation of methylmercury or polychlorinated biphenyls in in vitro models of rat neuronal tissue☆. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **205**, 177–187 (2005).
- 191. Kim, J.-H. & Kang, J.-C. The selenium accumulation and its effect on growth, and haematological parameters in red sea bream, Pagrus major, exposed to waterborne selenium. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **104**, 96–102 (2014).
- 192. Jayakumar, P. & Paul, V. I. Patterns of cadmium accumulation in selected tissues of the catfish Clarias batrachus (Linn.) exposed to sublethal concentration of cadmium chloride. *Vet. Arh.* **76**, 167–177 (2006).
- 193. Bernhoft, R. A. Mercury Toxicity and Treatment: A Review of the Literature. *J. Environ. Public Health* **2012**, 1–10 (2012).

- 194. Katagi, T. Bioconcentration, Bioaccumulation, and Metabolism of Pesticides in Aquatic Organisms. in *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* (ed. Whitacre, D. M.) 1–132 (Springer New York, 2010). doi:10.1007/978-1-4419-1440-8_1
- 195. Paraíba, L. C. Pesticide bioconcentration modelling for fruit trees. *Chemosphere* **66**, 1468–1475 (2007).
- Arnot, J. A. & Gobas, F. A. A review of bioconcentration factor (BCF) and bioaccumulation factor (BAF) assessments for organic chemicals in aquatic organisms. *Environ. Rev.* 14, 257– 297 (2006).
- 197. Benedetti, M. S. Biotransformation of xenobiotics by amine oxidases. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **15**, 75–84 (2001).
- 198. Nebbia, C. Biotransformation Enzymes as Determinants of Xenobiotic Toxicity in Domestic Animals. *Vet. J.* **161**, 238–252 (2001).
- 199. Malekinejad, H., Maas-Bakker, R. & Fink-Gremmels, J. Species differences in the hepatic biotransformation of zearalenone. *Vet. J.* **172**, 96–102 (2006).
- 200. Jandacek, R. J. & Tso, P. Factors affecting the storage and excretion of toxic lipophilic xenobiotics. *Lipids* **36**, 1289–1305 (2001).
- Strolin Benedetti, M., Whomsley, R. & Baltes, E. L. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 1, 447–471 (2005).
- 202. Genuis, S. J., Beesoon, S., Birkholz, D. & Lobo, R. A. Human Excretion of Bisphenol A: Blood, Urine, and Sweat (BUS) Study. *J. Environ. Public Health* **2012**, 1–10 (2012).
- DeWoskin, R. S. & Thompson, C. M. Renal clearance parameters for PBPK model analysis of early lifestage differences in the disposition of environmental toxicants. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 51, 66–86 (2008).
- 204. Di, L. Strategic Approaches to Optimizing Peptide ADME Properties. *AAPS J.* **17**, 134–143 (2015).
- 205. Krejsa, C. M. *et al.* Predicting ADME properties and side effects: The BioPrint approach. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **6**, 470–480 (2003).
- 206. Shen, J., Cheng, F., Xu, Y., Li, W. & Tang, Y. Estimation of ADME Properties with Substructure Pattern Recognition. *J. Chem. Inf. Model.* **50**, 1034–1041 (2010).
- 207. Ringot, D., Chango, A., Schneider, Y.-J. & Larondelle, Y. Toxicokinetics and toxicodynamics of ochratoxin A, an update. *Chem. Biol. Interact.* **159**, 18–46 (2006).
- 208. Gopal, K., Tripathy, S. S., Bersillon, J. L. & Dubey, S. P. Chlorination byproducts, their toxicodynamics and removal from drinking water. *J. Hazard. Mater.* **140**, 1–6 (2007).
- Falk-Filipsson, A., Hanberg, A., Victorin, K., Warholm, M. & Wallén, M. Assessment factors—Applications in health risk assessment of chemicals. *Environ. Res.* 104, 108–127 (2007).
- 210. Blaauboer, B. J. Biokinetic and Toxicodynamic Modelling and its Role in Toxicological Research and Risk Assessment. *Altern. to Lab. Anim.* **31**, 277–281 (2003).
- Jonsson, F. & Johanson, G. The Bayesian population approach to physiological toxicokinetic– toxicodynamic models—an example using the MCSim software. *Toxicol. Lett.* 138, 143–150 (2003).
- 212. Blaauboer, B. J. Toxicodynamic modelling and the interpretation of in vitro toxicity data.

Toxicol. Lett. 120, 111–123 (2001).

- Escher, B. I. & Hermens, J. L. M. Modes of Action in Ecotoxicology: Their Role in Body Burdens, Species Sensitivity, QSARs, and Mixture Effects. *Environ. Sci. Technol.* 36, 4201– 4217 (2002).
- 214. Yao, Z. *et al.* Using molecular docking-based binding energy to predict toxicity of binary mixture with different binding sites. *Chemosphere* **92**, 1169–1176 (2013).
- 215. Drwal, M. N., Banerjee, P., Dunkel, M., Wettig, M. R. & Preissner, R. ProTox: A web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity. *Nucleic Acids Res.* **42**, 53–58 (2014).
- 216. T. Martin. Toxicity Estimation Software Tool (TEST). (2016).
- 217. Lagunin, A., Zakharov, A., Filimonov, D. & Poroikov, V. QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction. *Mol. Inform.* **30**, 241–250 (2011).
- 218. Services, C. G. C. T. and U. Chemical Activity Predictor. *National Cancer Institute* (2013). Available at: https://cactus.nci.nih.gov/. (Accessed: 28th January 2019)
- 219. Barrigosi, J. A. F. Uso de Agrotóxicos. Agência Embrapa de Informação Tecnológica Available at: https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/arroz/arvore/CONT000fohgb6co02wyiv806561 0dc2ls9ti.html. (Accessed: 25th November 2019)
- 220. Network, T. D. ChemIdPlus. U.S. National Library of Medicine (2012). Available at: https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/. (Accessed: 28th January 2019)
- 221. University, K. S. SPSS Tutotials: Pearson Correlation. *University Libraries* (2019). Available at: https://libguides.library.kent.edu/SPSS. (Accessed: 25th November 2019)
- 222. Shieh, G. Improved Shrinkage Estimation of Squared Multiple Correlation Coefficient and Squared Cross-Validity Coefficient. *Organ. Res. Methods* **11**, 387–407 (2008).
- 223. Colin Cameron, A. & Windmeijer, F. A. G. An R-squared measure of goodness of fit for some common nonlinear regression models. *J. Econom.* **77**, 329–342 (1997).
- 224. Legates, D. R. & McCabe, G. J. Evaluating the use of "goodness-of-fit" Measures in hydrologic and hydroclimatic model validation. *Water Resour. Res.* **35**, 233–241 (1999).
- 225. Hazra, A. & Gogtay, N. Biostatistics Series Module 6: Correlation and Linear Regression. *Indian J. Dermatol.* **61**, 593–601 (2016).
- 226. Schober, P., Boer, C. & Schwarte, L. A. Correlation Coefficients. *Anesth. Analg.* **126**, 1763–1768 (2018).
- 227. Schober, P., Boer, C. & Schwarte, L. A. Correlation Coefficients. *Anesth. Analg.* **126**, 1763–1768 (2018).
- 228. Hazra, A. & Gogtay, N. Biostatistics Series Module 6: Correlation and Linear Regression. *Indian J. Dermatol.* **61**, 593–601 (2016).
- 229. Asuero, A. G., Sayago, A. & González, A. G. The correlation coefficient: An overview. *Crit. Rev. Anal. Chem.* **36**, 41–59 (2006).
- Emerson, R. W. Causation and Pearson's Correlation Coefficient. J. Vis. Impair. Blind. 242– 244 (2015). doi:10.1177/0145482X1510900311
- 231. Sedgwick, P. Pearson's correlation coefficient. BMJ 345, e4483–e4483 (2012).
- 232. Wold, S. Chemometrics; what do we mean with it, and what do we want from it? *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **30**, 109–115 (1995).

- 233. Chau, F.-T., Liang, Y.-Z., Gao, J. & Shao, X. *Chemometrics From Basics to Wavelet Transform.* (John Wiley & Sons, Ltd, 2004).
- 234. Kalivodová, A. *et al.* PLS-DA for compositional data with application to metabolomics. *J. Chemom.* **29**, 21–28 (2015).
- 235. Trygg, J., Holmes, E. & Lundstedt, T. Chemometrics in Metabonomics. *J. Proteome Res.* **6**, 469–479 (2007).
- 236. Wold, S., Sjöström, M. & Eriksson, L. PLS-regression: a basic tool of chemometrics. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **58**, 109–130 (2001).
- 237. Kirk, R. E. Some Basic Experimental Design. (2013).
- 238. Lundstedt, T. *et al.* Experimental design and optimization. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **42**, 3–40 (1998).
- Kalton, G., Flores-Cervantes, I. & FloresCervantes, I. Weighting methods. J. Off. Stat. 19, 81– 97 (2003).
- 240. Asparouhov, T. Sampling Weights in Latent Variable Modeling. *Struct. Equ. Model. A Multidiscip. J.* **12**, 411–434 (2005).
- 241. Beebe, K. R., Peel, R. J. & Seasholtz, M. B. Preprocessing. in *Chemometrics: A Practical Guide* 26–55 (John Wiley & Sons, Ltd., 1998).
- 242. Guerci, J. R., Lim, Y. L. & Pillai, S. U. Generalized forward/backward subaperture smoothing techniques for sample starved STAP. *IEEE Trans. Signal Process.* **48**, 3569–3574 (2000).
- 243. Gaetan, C. & Grigoletto, M. Smoothing Sample Extremes with Dynamic Models. *Extremes* 7, 221–236 (2004).
- 244. Kim, J. M., Kim, S. H., Lee, D. J. & Lim, H. S. Signal processing using Fourier & amp; wavelet transform for pulse oximetry. in *Technical Digest. CLEO/Pacific Rim 2001. 4th Pacific Rim Conference on Lasers and Electro-Optics (Cat. No.01TH8557)* **2**, 310–311 (IEEE, 2001).
- 245. Liland, K. H., Almøy, T. & Mevik, B.-H. Optimal Choice of Baseline Correction for Multivariate Calibration of Spectra. *Appl. Spectrosc.* **64**, 1007–1016 (2010).
- 246. Zhang, Z.-M., Chen, S. & Liang, Y.-Z. Baseline correction using adaptive iteratively reweighted penalized least squares. *Analyst* **135**, 1138 (2010).
- 247. Ferreira, M. M. C. Análise Exploratória de Dados. in *Químiometria: Conceitos, Métodos e Aplicações* 107–251 (2015).
- Le, Q. V. Building high-level features using large scale unsupervised learning. in 2013 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing 8595–8598 (IEEE, 2013). doi:10.1109/ICASSP.2013.6639343
- 249. Radford, A., Metz, L. & Chintala, S. Unsupervised Representation Learning with Deep Convolutional Generative Adversarial Networks. (2015).
- Beebe, K. R., Peel, R. J. & Seasholtz, M. B. Pattern Recognition. in *Chemometrics: A Practical Guide* 62–186 (1998).
- 251. Rosário, C. R. do, Kipper, L. M. & Ferrão, M. F. Modelo Para Aplicação De Análise Multivariada Através De Técnicas Estatísticas Pca E Hca Sobre Questionário De Avaliação Da Satisfação De Clientes: Estudo De Caso Em Uma Empresa Metalúrgica De Embalagens Metálicas. *Tecno-Lógica* 16, 30–39 (2012).
- 252. Granato, D., Santos, J. S., Escher, G. B., Ferreira, B. L. & Maggio, R. M. Use of principal component analysis (PCA) and hierarchical cluster analysis (HCA) for multivariate association

between bioactive compounds and functional properties in foods: A critical perspective. *Trends Food Sci. Technol.* **72**, 83–90 (2018).

- 253. Granato, D., Santos, J. S., Escher, G. B., Ferreira, B. L. & Maggio, R. M. Use of principal component analysis (PCA) and hierarchical cluster analysis (HCA) for multivariate association between bioactive compounds and functional properties in foods: A critical perspective. *Trends Food Sci. Technol.* **72**, 83–90 (2018).
- 254. Goodacre, R. Explanatory analysis of spectroscopic data using machine learning of simple, interpretable rules. *Vib. Spectrosc.* **32**, 33–45 (2003).
- 255. Tipping, M. E. & Bishop, C. M. Probabilistic Principal Component Analysis. J. R. Stat. Soc. Ser. B (Statistical Methodol. 61, 611–622 (1999).
- 256. Shlens, J. A Tutorial on Principal Component Analysis. (2014).
- 257. Ferreira, M. M. C. Quimiometria Conceitos, Métodos e Aplicações. (Editora Unicamp, 2015).
- Tan, S. An effective refinement strategy for KNN text classifier. *Expert Syst. Appl.* 30, 290–298 (2006).
- 259. Wong, W. K., Cheung, D. W., Kao, B. & Mamoulis, N. Secure kNN Encrypted Databases. 139–152 (2009).
- 260. Vanden Branden, K. & Hubert, M. Robust classification in high dimensions based on the SIMCA Method. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **79**, 10–21 (2005).
- Kvalheim, O. M. & Karstang, T. V. Chapter 7 SIMCA Classification by Means of Disjoint Cross Validated Principal Components Models. in 209–248 (1992). doi:10.1016/S0922-3487(08)70207-7
- 262. Bylesjö, M. *et al.* OPLS discriminant analysis: combining the strengths of PLS-DA and SIMCA classification. *J. Chemom.* **20**, 341–351 (2006).
- 263. Thomas, E. V. A Primer on Multivariate Calibration. Anal. Chem. 66, 795–804 (1994).
- 264. Zeaiter, M., Roger, J.-M., Bellon-Maurel, V. & Rutledge, D. N. Robustness of models developed by multivariate calibration. Part I. *TrAC Trends Anal. Chem.* **23**, 157–170 (2004).
- Thomas, E. V. & Ge, N. Development of Robust Multivariate Calibration Models. *Technometrics* 42, 168–177 (2000).
- 266. Bro, R. Multivariate calibration. Anal. Chim. Acta 500, 185–194 (2003).
- 267. Haaland, D. M. & Melgaard, D. K. New augmented classical least squares methods for improved quantitative spectral analyses. *Vib. Spectrosc.* **29**, 171–175 (2002).
- 268. Ferreira, M. M. C. Métodos de Classificação ou Métodos Supervisionados de Reconhecimento de Padrões. in *Químiometria: Conceitos, Métodos e Aplicações* 405–451 (2015).
- 269. Beebe, K. R., Peel, R. J. & Seasholtz, M. B. Multivariate Calibration and Prediction. in *Chemometrics: A Practical Guide* 186–337 (1998).
- 270. Ferreira, M. M. C. Calibração Métodos Regressão. in *Químiometria: Conceitos, Métodos e Aplicações* 251–405 (2015).
- 271. Devillers, J. & Flatin, J. A general QSAR model for predicting the acute toxicity of pesticides to Oncorhynchus mykiss. *SAR QSAR Environ. Res.* **11**, 25–43 (2000).
- 272. Joel, M., Xiangpo, L. & Douglas, M. Orchestration of Enzymatic Processing by Thiazole/Oxazole- Modified Microcin Dehydrogenases. *Biochemistry* **53**, 413–422 (2014).
- 273. Benfenati, E. Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) for Pesticide Regulatory

Purposes. (Elsevier Science, 2011).

- Duardo-Sanchez, A., Patlewicz, G. & Lopez-Diaz, A. Current Topics on Software Use in Medicinal Chemistry: Intellectual Property, Taxes, and Regulatory Issues. *Curr. Top. Med. Chem.* 8, 1666–1675 (2008).
- 275. Gonzalez-Diaz, H., Prado-Prado, F., Perez-Montoto, L., Duardo-Sanchez, A. & Lopez-Diaz, A. QSAR Models for Proteins of Parasitic Organisms, Plants and Human Guests: Theory, Applications, Legal Protection, Taxes, and Regulatory Issues. *Curr. Proteomics* 6, 214–227 (2009).
- Kruhlak, N., Contrera, J., Benz, R. & Matthews, E. Progress in QSAR Toxicity Screening of Pharmaceutical Impurities and other FDA Regulated Products. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59, 43– 55 (2007).
- 277. Gadaleta, D., Mangiatordi, G. F., Catto, M., Carotti, A. & Nicolotti, O. Applicability Domain for QSAR Models. *Int. J. Quant. Struct. Relationships* **1**, 45–63 (2016).
- 278. Idakwo, G. *et al.* A Review of Feature Reduction Methods for QSAR-Based Toxicity Prediction. in 119–139 (2019). doi:10.1007/978-3-030-16443-0_7
- 279. Dimitrov, S. D. *et al.* QSAR Toolbox workflow and major functionalities. *SAR QSAR Environ. Res.* **27**, 203–219 (2016).
- 280. Roy, K. & Das, R. N. A review on principles, theory and practices of 2D-QSAR. Current drug metabolism 15, (2014).
- Gramatica, P. Principles of QSAR models validation: Internal and external. *QSAR Comb. Sci.* 26, 694–701 (2007).
- 282. Wang, D., Wu, X., Lin, Z. & Ding, Y. A comparative study on the binary and ternary mixture toxicity of antibiotics towards three bacteria based on QSAR investigation. *Environ. Res.* **162**, 127–134 (2018).
- 283. Wang, D. *et al.* A QSAR-based mechanistic study on the combined toxicity of antibiotics and quorum sensing inhibitors against Escherichia coli. *J. Hazard. Mater.* **341**, 438–447 (2018).
- 284. Wang, T., Tang, L., Luan, F. & Cordeiro, M. N. D. S. Prediction of the Toxicity of Binary Mixtures by QSAR Approach Using the Hypothetical Descriptors. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 3423 (2018).
- 285. Qin, L. T. *et al.* QSAR prediction of additive and non-additive mixture toxicities of antibiotics and pesticide. *Chemosphere* **198**, 122–129 (2018).
- 286. OECD. OECD Principles for the Validation, for Regulatory Puposes, of (Quantitative) Structure-Activity Relationship Models. 3–4 (2004).
- 287. Infometrix. Pirouette Multivariate Data Analysis Software. (2014).
- 288. Vehtari, A., Gelman, A. & Gabry, J. Practical Bayesian model evaluation using leave-one-out cross-validation and WAIC. *Stat. Comput.* **27**, 1413–1432 (2017).
- 289. Gobi, B. D. de O. Estudo teórico da toxicidade dos PAHs por meio de ferramentas teóricas e sua importância na determinação do dano ambiental. (2014).
- 290. Eriksson, L. *et al.* Methods for reliability and uncertainty assessment and for applicability evaluations of classification- and regression-based QSARs. *Environ. Health Perspect.* **111**, 1361–1375 (2003).
- 291. Kiralj, R. & Ferreira, M. M. C. Basic validation procedures for regression models in QSAR and QSPR studies: theory and application. *J. Braz. Chem. Soc.* **20**, 770–787 (2009).

- 292. Cao, D.-S., Liang, Y.-Z., Xu, Q.-S., Li, H.-D. & Chen, X. A new strategy of outlier detection for QSAR/QSPR. J. Comput. Chem. NA-NA (2009). doi:10.1002/jcc.21351
- 293. Pan, S., Gupta, A., Subramanian, V. & Chattaraj, P. K. *Quantitative structure*activity/property/toxicity relationships through conceptual density functional theory-based reactivity descriptors. *Quantitative Structure-Activity Relationships in Drug Design, Predictive Toxicology, and Risk Assessment* (2015). doi:10.4018/978-1-4666-8136-1.ch004
- 294. N., E., Hojvat, R., A., D. & A., E. The Contribution of Molecular Modeling to the Knowledge of Pesticides. *Pestic. Impacts Pestic. Expo.* (2011). doi:10.5772/14208
- 295. Wen, L., Li, Q., Li, W., Cai, Q. & Cai, Y. M. A QSAR Study Based on SVM for the Compound of Hydroxyl Benzoic Esters. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2017**, (2017).
- 296. Zang, Q. *et al.* In Silico Prediction of Physicochemical Properties of Environmental Chemicals Using Molecular Fingerprints and Machine Learning. *J. Chem. Inf. Model.* **57**, 36–49 (2017).
Anexo A – Coordenadas cartesianas, estruturas e espectros de infravermelho das moléculas do grupo de estudos

Abaixo, encontram-se os quadros com os dados referentes aos cálculos de estrutura eletrônica obtidos no Capítulo 1. Cada quadro é referente a uma molécula, denominas de bz1 a bz123, referentes aos números presentes nas Tabelas 3 e 4. Nos espectros de absorção no infravermelho, o eixo x é relativo às frequências em cm⁻¹ o eixo y é a intensidade dos picos.

	bz1		
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.208664	3.251101	6.049287
F	4.121725	3.464217	3.883887
F	5.705915	2.29057	4.799099
N	3.116815	0.784119	3.732866
N	3.119229	0.767461	5.976025
С	3.524472	1.38091	4.815114
С	2.361301	-0.32368	5.597778
С	2.377623	-0.30177	4.18342
С	4.393708	2.604333	4.866406
С	1.659762	-1.28347	6.323266
С	0.977815	-2.2403	5.587665
С	0.993048	-2.24063	4.180461
С	1.68534	-1.27901	3.46294
Н	3.305522	1.092917	6.910444
Н	1.640315	-1.28404	7.405443
Н	0.415958	-3.00411	6.10956
Н	0.444	-3.00906	3.651875
Н	1.694108	-1.27205	2.381164

	bz2				
•		3500	2500	1500	500
		w	1	WW.I	0
			•	'''	20
Y Y Y					40
					60
					80
Y V V				· · · · · ·	80
• •					100
		Co	ordenada	S	
Atomo	X	Y			Z
F	4.447154	-4.062	35	4.70)5693
F	4.438085	-1.899	39	4.4	4993
F	6.322044	-2.991	45	4.53	33424
N	5.738321	-3.499	95	7.37	79198
N	4.281034	-1.810	51	7.13	39586
С	5.093691	-2.741	41	6.53	39607
С	4.413565	-2.001	53	8.50)2111
С	5.334711	-3.063	62	8.63	31994
С	5.09145	-2.930	25	5.05	50952
С	3.817524	-1.402	33	9.60)9435
С	4.162953	-1.909	51	10.8	35003
С	5.079152	-2.975	67	11.0)1331
С	5.673412	-3.548	65	9.89	98303
Н	3.712157	-1.129	41	6.66	54201
Н	3.106953	-0.591	64	9.5	1104
Н	3.706007	-1.478	48	11.	7332
Н	6.374932	-4.367	79	9.99	01073
С	5.373266	-3.490	54	12.4	10096
Н	5.743485	-2.694	38	13.0)5154
Н	6.122962	-4.281	08	12.3	37869
Н	4.471953	-3.901	05	12.8	36523

	bz3		
		3500 2500	1500 500
¥		W	
			20
		•	40
00 Å I			60
			00
CAL AL			80
	-		100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	6.628444	1.72598	5.634087
F	5.567915	1.737537	3.733542
F	7.584365	0.955975	3.828352
N	5.84928	-1.33054	3.967915
N	5.395673	-0.65892	6.060157
С	5.895729	-0.34637	4.817261
С	4.99277	-1.98205	5.994651
С	5.285685	-2.38293	4.672082
С	6.423389	1.020981	4.490041
С	4.443617	-2.86268	6.922742
С	4.193267	-4.1541	6.483777
С	4.479003	-4.58242	5.168826
С	5.02506	-3.68868	4.258836
Н	5.376176	-0.05073	6.862313
Н	4.219405	-2.56369	7.938904
Н	3.765533	-4.86834	7.177835
Н	5.260125	-3.99037	3.245875
С	4.144537	-5.99063	4.739589
С	2.739857	-6.09185	4.12688
Н	4.226221	-6.66503	5.596201
Н	4.883174	-6.32862	4.008947
Н	2.517981	-7.11341	3.809453
Н	2.650546	-5.43996	3.255682
Н	1.979537	-5.78212	4.847422

	bz4		
•		3500 2500	1500 500
			0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
F	3.442413	3.184845	6.06857
F	3.164659	3.582034	3.938119
F	4.992449	2.652834	4.636963
N	2.704872	0.759883	3.573415
N	2.757449	0.598232	5.811592
С	3.019726	1.348332	4.690127
С	2.193915	-0.58138	5.365508
С	2.17297	-0.46523	3.957617
С	3.655829	2.701194	4.813884
С	1.690676	-1.70191	6.012506
С	1.158494	-2.70144	5.211041
С	1.109821	-2.6152	3.802803
С	1.636889	-1.48745	3.178381
Н	2.885045	0.895987	6.764763
Н	1.703612	-1.80176	7.090355
Н	0.759805	-3.57628	5.701986
Н	1.626125	-1.37601	2.102433
С	0.47555	-3.7198	2.946609
С	-0.10777	-4.85601	3.795657
Н	0.662963	-5.36499	4.378555
Н	-0.57017	-5.59776	3.141686
Н	-0.87661	-4.49223	4.480684
С	-0.66956	-3.11505	2.111434
Н	-1.42301	-2.66402	2.760575
Н	-1.15214	-3.89111	1.512012
Н	-0.30809	-2.34389	1.430437
С	1.537655	-4.31956	2.006801
Н	2.34849	-4.77352	2.580437
Н	1.970992	-3.56187	1.352516
Н	1.088989	-5.09164	1.376395

	bz5		
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 1000
Átomo		Coordenadas	
	X	Y	Z
F	4.175668	3.211147	6.040212
F	4.084625	3.427571	3.875071
F	5.682617	2.269177	4.787241
Ν	3.103526	0.750082	3.71282
Ν	3.10579	0.718824	5.955701
С	3.510992	1.338712	4.800962
С	2.342881	-0.36733	5.568661
С	2.360061	-0.33212	4.154312
С	4.368602	2.570294	4.855972
С	1.62571	-1.32387	6.282297
С	0.920034	-2.25887	5.54243
С	0.940411	-2.21227	4.142606
С	1.650184	-1.28288	3.415617
Н	3.283932	1.042998	6.892212
Н	1.606706	-1.34319	7.363836
Н	0.334653	-3.02671	6.029161
Н	1.638866	-1.28351	2.335041
F	0.206541	-3.13362	3.475067

bz6					
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100		
Átomo		Coordenadas			
Atomo	X	Y	Z		
F	4.21168	3.242768	6.048046		
F	4.120132	3.472324	3.884021		
F	5.708817	2.295225	4.78766		
N	3.133417	0.787626	3.713978		
N	3.114147	0.765899	5.955898		
С	3.530639	1.381954	4.801317		
С	2.360433	-0.32506	5.57062		
С	2.394149	-0.29378	4.156125		
С	4.397839	2.6075	4.85964		
С	1.654059	-1.28422	6.291839		
С	0.978683	-2.23983	5.54981		
С	1.000882	-2.24426	4.145171		
С	1.700222	-1.27821	3.44504		
Н	3.292682	1.087035	6.893563		
Н	1.625986	-1.28522	7.373084		
Н	0.411371	-3.00621	6.06117		
Н	0.45975	-3.00434	3.599271		
Cl	1.714412	-1.27413	1.699397		

	bz7		
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
	Х	Y	Z
F	4.204043	3.229921	6.054773
F	4.1284	3.455384	3.889837
F	5.699513	2.264898	4.805502
N	3.105058	0.783547	3.721327
N	3.10377	0.754128	5.964436
С	3.51296	1.372383	4.808583
С	2.345634	-0.33307	5.578124
С	2.363867	-0.30156	4.16453
С	4.390754	2.590158	4.869075
С	1.642564	-1.29949	6.291708
С	0.96551	-2.25502	5.5533
С	0.993635	-2.23101	4.149061
С	1.676434	-1.27015	3.428225
Н	3.291485	1.071555	6.901457
Н	1.615511	-1.31458	7.373125
Н	0.401556	-3.02922	6.053923
Н	1.679288	-1.26155	2.347731
Cl	0.107396	-3.48642	3.286785

	bz8		
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.218251	3.253469	6.087501
F	4.121545	3.487211	3.924028
F	5.714823	2.311709	4.822367
N	3.13715	0.802928	3.750564
N	3.12665	0.774706	5.992234
С	3.538523	1.393972	4.838128
С	2.370716	-0.31418	5.606142
С	2.398348	-0.27969	4.190553
С	4.403416	2.62114	4.897337
С	1.666274	-1.27361	6.328177
С	0.98453	-2.22517	5.587068
С	0.999828	-2.22574	4.181548
С	1.699996	-1.26106	3.479605
Н	3.308694	1.09305	6.930305
Н	1.644449	-1.27744	7.409763
Н	0.417484	-2.99118	6.099535
Н	0.452167	-2.98515	3.641584
Br	1.710436	-1.25573	1.575721

	bz9		
		3500 2500	1500 500 0 20 400 600 800 1000
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.217223	3.251025	6.047939
F	4.139116	3.461984	3.882113
F	5.710419	2.276359	4.803608
N	3.105798	0.791681	3.734126
N	3.121807	0.772105	5.977353
С	3.52287	1.385007	4.815476
С	2.359268	-0.3154	5.601873
С	2.366665	-0.29122	4.188163
С	4.401909	2.602998	4.866322
С	1.660288	-1.27709	6.325635
С	0.975545	-2.23607	5.597876
С	0.993474	-2.22091	4.192919
С	1.672282	-1.26382	3.461973
Н	3.316343	1.094247	6.911437
Н	1.641148	-1.28534	7.407381
Н	0.414986	-3.00371	6.111777
Н	1.67085	-1.25664	2.381518
Br	0.020089	-3.59612	3.27193

	bz10				
e e e e e e e e e e e e e e e e e e e	3	3500	2500	1500	500
			Y	-VN I IV	0
			•		20
$\Pi \Psi \Lambda$		1			40
					60
	T				80
				"	100
U					
Átomo		С	oordenadas	1	
	Х		Y		Z
С	2.498823	-	1.62012	-1.6	5365
С	1.405004	-	2.46056	-1.7	1457
С	0.402567	-	2.16652	-2.6	4226
С	0.517699	-	1.02785	-3.4	7682
С	1.607054	-	0.17023	-3.4	2487
С	2.602076	-	0.48864	-2.4	9912
С	3.764403	0).338026	-2.4	1328
N	4.7103	().995628	-2.3	4803
N	-0.6232	-	1.04533	-4.2	5521
С	-1.33883	-	2.15096	-3.8	6772
N	-0.77374	-	2.84196	-2.9	2035
С	-2.61469	-	2.52485	-4.5	7189
F	-2.40162	-	3.47941	-5.4	4985
F	-3.10951	-	1.43917	-5.2	2317
F	-3.54988		-2.9676	-3.7	2992
Н	3.300715	-	1.81872	-0.9	5586
Н	1.322427	-	3.32675	-1.0	7268
Н	1.700962	().695279	-4.0	6612
Н	-0.90159	-	0.37419	-4.9	5307

	bz11		
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
Átomo	NZ .	Coordenadas	7
~	X	Ŷ	L
C	1.346/03	-0.29165	3.584348
С	0.212632	-1.07984	3.558186
С	-0.99527	-0.50207	3.948057
С	-1.03914	0.856661	4.33853
С	0.094784	1.660454	4.364258
С	1.286443	1.056596	3.984856
С	2.573106	1.831227	4.07945
F	2.378493	3.162473	3.963515
F	3.45833	1.465691	3.124856
F	3.189199	1.632861	5.272155
N	-2.36475	1.088536	4.654795
С	-3.02345	-0.09957	4.449386
N	-2.25667	-1.0646	4.033214
С	-4.4852	-0.25492	4.760142
F	-4.67922	-0.65541	6.034679
F	-5.12566	0.934472	4.619646
F	-5.06508	-1.14211	3.953789
Н	2.299186	-0.70642	3.2854
Н	0.24875	-2.11405	3.245058
Н	0.061965	2.698141	4.667265
Н	-2.78295	1.954976	4.954307

	bz12		
		3500 2500	1500 500
			0
			20
			40
	2 💿		60
- 📥 🕹	•		80
			80
			• 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
С	-0.7625	1.930955	-11.5555
0	0.401476	2.076421	-10.7255
С	0.184428	2.044104	-9.3916
0	-0.91405	1.912471	-8.90449
С	1.445661	2.180411	-8.61453
С	2.683496	2.1457	-9.25165
С	3.803391	2.216598	-8.43545
С	3.715344	2.332793	-7.0282
С	2.463724	2.390138	-6.40923
С	1.342933	2.303799	-7.21157
N	4.981825	2.319042	-6.46977
С	5.792149	2.196943	-7.4823
N	5.159323	2.144654	-8.6987
С	7.287577	2.076035	-7.37766
F	7.908459	3.270259	-7.3374
F	7.768389	1.423758	-8.47056
F	7.645907	1.392857	-6.28973
Н	-0.39663	2.003966	-12.5763
Н	-1.48323	2.720889	-11.347
Н	-1.23685	0.964235	-11.3831
Н	2.74991	2.046334	-10.3254
Н	2.388603	2.48164	-5.3342
Н	0.352408	2.320274	-6.77796
Н	5.601641	1.997204	-9.59148

	bz13				
		3500	2500	1500	500
S T Y	0		v	1. M. I. M. M.	0
		•			20
	y y			· •	40
					60
					80
T T				I	100
¥		Coo	rdenadas		
Atomo	Х		Y		Ζ
С	-4.61924	-7	.99219	1.	853629
С	-3.71286	-8	3.0311	3.	061232
0	-3.48629	-6	.66297	3.4	482431
С	-2.59931	-6	.49189	4	.48065
0	-2.0254	-7	.40938	5.	024459
С	-2.39588	-5	.05916	4.	832786
С	-1.41475	-4	.78418	5.	780696
С	-1.21983	-3	.45226	6	.11021
С	-1.97266	-2	.40356	5.	.52819
С	-2.95641	-2	.69929	4.	578839
С	-3.15346	-4	.02492	4.	237962
N	-1.56654	-1	.18428	6.	047549
С	-0.62077	-1	.48051	6.	893998
N	-0.35448	-2	.82309	6.	985519
С	0.114514	-0	.49005	7.	756595
F	1.210064	-1	.08614	8.	299044
F	-0.63737	-0	.05185	8.	782966
F	0.519765	0.5	579539	7.	065893
Н	-4.81232	-9	.00901	1.	504662
Н	-4.15667	-7	.43294	1.	039098
Н	-5.57526	-7	.52589	2.	096947
Н	-2.74954	-8	.49054	2.	834871
Н	-4.15658	-8	.58152	3.	892751
Н	-0.85032	-5	.59493	6.	220949
Н	-3.5406	-1	.90699	4.	130226
Н	-3.90251	-4	.29085	3.:	506389
Н	0.3516	-3	.25018	7.	.56262

bz14				
Q		3500 2500	1500 500	
	× 💿	W		
			20	
			40	
			60	
T T			80	
			100	
· · ·		Coordenadas		
Atomo	X	Y	Z	
F	3.816873	2.980632	5.824497	
F	3.649137	3.200859	3.66079	
F	5.362081	2.180448	4.523608	
N	2.97949	0.406227	3.504843	
N	2.850906	0.464529	5.743275	
С	3.27849	1.067567	4.584773	
С	2.195679	-0.6879	5.365833	
С	2.29007	-0.7116	3.95519	
С	4.032724	2.365665	4.630494	
С	1.523188	-1.67382	6.085152	
С	0.94743	-2.69303	5.351642	
С	1.013943	-2.73131	3.94151	
С	1.696967	-1.74855	3.233585	
Н	2.964442	0.829783	6.675075	
Н	1.448121	-1.64759	7.164441	
Н	0.417797	-3.49387	5.848849	
Н	1.800427	-1.77774	2.156743	
С	0.322975	-3.88589	3.272554	
N	-0.06199	-3.69129	1.975289	
Н	-0.11349	-2.7726	1.570898	
Н	-0.58411	-4.43224	1.536365	
0	0.117292	-4.93826	3.855193	

bz15				
		3500 2500	1500 500	
	Q	11	20	
			40	
			60	
			00	
• • •			80	
●			100	
		Coordenadas		
Atomo	X	Y	Z	
С	2.684525	0.393266	-1.26851	
С	2.003345	-0.60794	-1.93048	
С	1.014791	-0.2434	-2.85048	
С	0.73431	1.123007	-3.06889	
С	1.412613	2.14572	-2.40673	
С	2.396231	1.752944	-1.50643	
0	3.145733	2.654078	-0.80071	
N	-0.27685	1.130082	-4.00838	
С	-0.54962	-0.19163	-4.2997	
N	0.192107	-1.0322	-3.64202	
С	-1.58154	-0.55473	-5.3255	
F	-1.13044	-0.35051	-6.58776	
F	-2.67943	0.23558	-5.18558	
F	-1.96518	-1.82528	-5.22993	
Н	3.458949	0.15864	-0.55106	
Н	2.22689	-1.65048	-1.74689	
Н	1.191419	3.192077	-2.58399	
Н	2.880872	3.553048	-1.0254	
Н	-0.76282	1.932904	-4.37376	

	bz16		
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
. Átama		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
F	4.178291	3.230367	6.055243
F	4.069615	3.456134	3.891225
F	5.688461	2.314636	4.787967
Ν	3.142068	0.746403	3.724477
Ν	3.116282	0.744096	5.967658
С	3.527405	1.354623	4.811979
С	2.372179	-0.35751	5.58163
С	2.405317	-0.34307	4.169359
С	4.369113	2.594738	4.866498
С	1.655308	-1.31806	6.28756
С	0.977513	-2.26774	5.54606
С	0.997391	-2.27771	4.130206
С	1.720387	-1.31234	3.434371
Н	3.278009	1.081239	6.902075
Н	1.615614	-1.32977	7.369008
Н	0.401379	-3.02704	6.061541
Н	1.742034	-1.29331	2.352056
Ν	0.219489	-3.22193	3.4521
Н	-0.00247	-4.05225	3.979668
Н	0.532124	-3.44534	2.519279
F	4.178291	3.230367	6.055243
F	4.069615	3.456134	3.891225

	bz17				
		3500	2500	1500	500
		γ·····		MAMARY	0
					20
				· · •	40
					60
					80
• • •					00
<u>۵</u>				•	100
 Átomo		Coorde	enadas		
	Х	Y	•		Z
С	-1.40904	-8.64	746	-2.:	58845
С	-0.12447	-8.41	767	-3.	36327
0	-0.087	-7.71	896	-4	.3574
N	0.9823	-9.03	254	-2.	81244
С	2.338956	-8.89	541	-3.	17415
С	3.246701	-9.78	671	-2.	60099
С	4.590884	-9.60	404	-2.	90295
С	5.043154	-8.57	826	-3.	76377
С	4.117272	-7.70	831	-4.	34007
С	2.777069	-7.86	944	-4.	04509
N	6.423926	-8.62	.075	-3.	87343
С	6.789181	-9.6	182	-3.	12446
N	5.739096	-10.2	607	-2	50301
С	8.21456	-10.0	107	-2.	86518
F	8.261096	-11.2	.033	-2.1	21511
F	8.922659	-10.1	326	-3.	99453
F	8.843225	-9.11	618	-2.	07847
Н	-1.46168	-7.93	498	-1.	76135
Н	-1.48429	-9.65	409	-2.	.1712
Н	-2.24925	-8.46	241	-3.1	25339
Н	0.805933	-9.63	558	-2.	02479
Н	2.912404	-10.5	788	-1.	94171
Н	4.447551	-6.91	765	-5	.0001
Н	2.040009	-7.21	745	-4	.4824
Н	5.81207	-11.0	679	-1.	90624

bz18				
		3500 2500	1500 500 0 200 400 600 800 1000	
Átomo		Coordenadas	T	
	Х	Y	Z	
0	1.190101	0.244593	0.244257	
Ν	2.331108	0.003438	-0.11324	
0	2.963293	-1.01167	0.159935	
С	3.001452	0.99937	-0.96676	
С	3.932918	0.567677	-1.89316	
С	4.562114	1.478912	-2.75239	
С	4.299048	2.839015	-2.68504	
С	3.381061	3.256446	-1.72598	
С	2.704972	2.363164	-0.85817	
N	1.873877	3.061529	-0.00389	
С	2.032278	4.309206	-0.3348	
N	2.920042	4.506173	-1.36325	
С	1.303164	5.470087	0.280624	
F	2.179992	6.450966	0.613916	
F	0.438087	6.004568	-0.61388	
F	0.625058	5.127938	1.367115	
Н	4.162325	-0.48685	-1.94581	
Н	5.270033	1.106427	-3.48027	
Н	4.79102	3.539466	-3.34721	
Н	3.193066	5.390942	-1.76114	

bz19				
		3500 2500	1500 500 0 200 400 600 800 1000	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
0	0.40819	0.024224	1.847758	
N	1.600824	0.021006	2.133206	
0	2.320172	1.010516	2.120242	
С	2.206818	-1.27175	2.520355	
С	1.357358	-2.35548	2.66894	
С	1.969946	-3.54154	3.039524	
С	3.367286	-3.65122	3.245928	
С	4.189016	-2.53262	3.080338	
С	3.59464	-1.33678	2.721499	
N	3.692089	-4.94879	3.600925	
С	2.556512	-5.58696	3.605005	
N	1.476496	-4.80711	3.283631	
С	2.366818	-7.02474	4.003726	
F	2.177029	-7.13219	5.334033	
F	1.258182	-7.53177	3.404914	
F	3.406198	-7.78231	3.66535	
Н	0.296421	-2.25186	2.497701	
Н	5.256335	-2.60727	3.236955	
Н	4.179887	-0.44002	2.583194	
Н	0.520435	-5.11742	3.211829	

bz20			
Sec. 2		3500 2500	1500 500
	2		20 40 60
			80 100
Átomo		Coordenadas	1
	X	Y	Z
С	-5.10243	0.941356	-4.97635
S	-3.98695	0.83428	-3.54897
0	-3.55859	2.207959	-3.21054
0	-4.63119	-0.0361	-2.54103
С	-2.5646	-0.06671	-4.20222
С	-2.56366	-1.44322	-4.04915
С	-1.46316	-2.10129	-4.58136
С	-0.41059	-1.42036	-5.24103
С	-0.44462	-0.02867	-5.36468
С	-1.53439	0.643697	-4.83857
Ν	0.552116	-2.32713	-5.65466
С	0.106844	-3.4859	-5.26347
N	-1.10047	-3.43196	-4.61459
С	0.800812	-4.8009	-5.49047
F	0.16487	-5.76949	-4.78264
F	0.776723	-5.16887	-6.78291
F	2.076555	-4.77027	-5.09272
Н	-5.98489	1.47455	-4.62586
Н	-5.35896	-0.06645	-5.29582
Н	-4.60172	1.496901	-5.76578
Н	-3.3639	-1.94365	-3.52051
Н	0.365623	0.498579	-5.8491
Н	-1.59394	1.722905	-4.88206
Н	-1.59509	-4.2133	-4.21469

bz21				
~~ <u>~</u>		3500 2500	1500 500	
			20 40 60 80 100	
Á tama		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
F	1.784012	-0.98109	6.11871	
F	1.939071	-0.26139	4.072102	
F	3.395859	-1.68676	4.850241	
N	1.311917	-3.70199	4.78024	
N	0.228357	-2.2551	3.451512	
С	1.227854	-2.47051	4.373485	
С	-0.38331	-3.47309	3.248867	
С	0.311012	-4.36917	4.095372	
С	2.101797	-1.35129	4.865153	
С	-1.44051	-3.8773	2.432984	
С	-1.79826	-5.21105	2.491908	
С	-1.11405	-6.09592	3.345258	
С	-0.05765	-5.71333	4.146992	
Н	0.009905	-1.37771	3.006925	
Н	-1.9627	-3.18681	1.783773	
Н	-2.60706	-5.58503	1.879874	
Н	0.458289	-6.42256	4.778494	
S	-1.64085	-7.81537	3.388305	
N	-3.15249	-7.70887	4.167209	
Н	-3.81924	-8.27771	3.656171	
Н	-3.07133	-8.01126	5.132218	
0	-1.93976	-8.2452	2.011014	
0	-0.7046	-8.54953	4.256863	

	bz22		
φ.		3500 2500	1500 500
	<u>}</u>		0 20 40 60 80 100
		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
С	-0.55737	6.003682	-9.59472
С	-0.03082	6.842932	-8.61817
С	1.054785	6.435373	-7.85387
С	1.630125	5.170336	-8.03031
С	1.089083	4.337815	-9.01845
С	0.011089	4.749505	-9.79293
С	2.755947	4.723454	-7.17487
С	3.72051	3.838399	-7.65987
С	4.724564	3.433341	-6.78597
С	4.811014	3.904225	-5.45684
С	3.852142	4.798555	-4.97977
С	2.842084	5.186008	-5.83739
N	5.899374	3.336704	-4.8142
С	6.442621	2.558866	-5.70399
N	5.797106	2.567125	-6.91876
С	7.684515	1.74748	-5.47799
F	8.80077	2.42644	-5.82703
F	7.65734	0.62364	-6.24208
F	7.812787	1.379443	-4.20319
Н	-1.40406	6.321492	-10.1903
Н	-0.46346	7.821913	-8.45193
Н	1.471535	7.115385	-7.12292
Н	1.493709	3.344229	-9.16327
Н	-0.3969	4.081414	-10.5415
Н	3.690803	3.491631	-8.68457
Н	3.900149	5.160298	-3.96135
Н	2.069116	5.845129	-5.46718
Н	6.044169	2.017847	-7.72601

bz23			
9 9		3500 2500	1500 500
		1 1	20 40 60
			80 100
Átomo		Coordenadas	1
	Х	Y	Z
F	4.152679	3.22956	6.030946
F	4.060927	3.406611	3.862265
F	5.629655	2.223757	4.792424
N	2.937219	0.789087	3.766888
N	3.122773	0.697823	6.001389
С	3.434698	1.350182	4.831599
С	2.336461	-0.38008	5.646059
С	2.237493	-0.31169	4.242177
С	4.319985	2.559595	4.85764
С	1.701496	-1.37234	6.383716
С	0.966707	-2.3272	5.694666
С	0.874724	-2.28705	4.273522
С	1.498911	-1.27769	3.556299
Н	3.385473	0.987059	6.929005
Н	1.771127	-1.4086	7.463834
Н	1.41987	-1.23605	2.477247
С	0.099565	-3.34822	3.539696
Н	-0.95961	-3.33943	3.814715
Н	0.480169	-4.34846	3.764661
Н	0.1691	-3.19977	2.46242
С	0.266373	-3.40801	6.472118
Н	0.475334	-3.31355	7.537825
Н	0.5866	-4.40361	6.154486
Н	-0.81808	-3.36057	6.334313

bz24				
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas	-	
Atomo	Х	Y	Z	
F	4.187768	3.203751	6.055979	
F	4.071085	3.456967	3.894475	
F	5.688067	2.296049	4.771055	
N	3.127651	0.760736	3.704992	
N	3.108996	0.726337	5.947833	
С	3.52439	1.350548	4.793238	
С	2.352823	-0.35775	5.560657	
С	2.389351	-0.32169	4.146707	
С	4.374159	2.586682	4.858316	
С	1.631887	-1.30207	6.288966	
С	0.944379	-2.2226	5.526197	
С	0.957467	-2.25421	4.126932	
С	1.678458	-1.29825	3.443992	
Н	3.28507	1.044489	6.887083	
Н	1.58308	-1.32439	7.367876	
Н	0.396918	-3.00902	3.59436	
F	1.687533	-1.30217	2.105995	
F	0.200387	-3.15153	6.160727	

bz25			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
С	-1.13341	0.119481	3.020519
С	0.084957	-0.47704	2.747341
С	0.400501	-1.75782	3.228779
С	-0.48939	-2.47085	4.012585
С	-1.72666	-1.89401	4.310799
С	-2.023	-0.60745	3.807369
N	-3.29813	-0.34529	4.270586
С	-3.6842	-1.44616	4.996953
N	-2.78574	-2.3859	5.049084
С	-5.00032	-1.4698	5.718135
F	-4.93654	-0.76165	6.868774
F	-5.958	-0.88371	4.954551
F	-5.39303	-2.70519	6.01189
F	-0.18441	-3.68613	4.4677
Cl	1.950971	-2.46691	2.832412
Н	-1.36753	1.103449	2.638135
Н	0.821901	0.037065	2.14672
Н	-3.86153	0.464382	4.065317

bz26			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Á toma		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
С	1.90639	-1.79039	2.56818
С	1.58735	-0.42736	2.677191
С	0.531417	0.047947	3.435141
С	-0.21945	-0.92151	4.095695
С	0.05861	-2.30502	4.01825
С	1.145034	-2.71858	3.245509
F	1.451356	-4.01954	3.163959
N	-0.84962	-3.03024	4.764704
С	-1.6444	-2.13579	5.273137
N	-1.32827	-0.84366	4.914949
С	-2.83182	-2.43625	6.14241
F	-2.8017	-1.679	7.268426
F	-3.98899	-2.13349	5.50508
F	-2.87523	-3.71526	6.497513
Cl	2.582692	0.72433	1.798316
Н	2.739633	-2.11624	1.963078
Н	0.316867	1.104721	3.5011
Н	-1.79709	-0.00427	5.216563

	bz27		
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
С	0.107888	-2.01194	-6.13269
С	-0.2648	-3.19443	-6.76481
С	0.18352	-4.46033	-6.32391
С	1.033258	-4.56312	-5.22215
С	1.414704	-3.39404	-4.59174
С	0.947419	-2.14586	-5.04592
F	1.330639	-1.03519	-4.39396
Cl	2.47899	-3.44727	-3.20367
N	-0.35958	-5.45997	-7.11491
С	-1.09586	-4.83308	-7.98373
N	-1.08492	-3.46346	-7.83927
С	-1.86775	-5.49268	-9.0912
F	-1.06862	-5.8605	-10.1103
F	-2.78037	-4.61732	-9.5905
F	-2.52051	-6.58133	-8.67584
Н	-0.22252	-1.03103	-6.44558
Н	1.379223	-5.52466	-4.87068
Н	-1.60277	-2.80369	-8.39717

bz28			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
С	1.94958	-1.83891	0.843517
С	1.602077	-0.52017	1.155533
С	0.391913	-0.14433	1.702489
С	-0.49944	-1.19047	1.930813
С	-0.19891	-2.54241	1.640599
С	1.044744	-2.8549	1.084199
Cl	1.448734	-4.50864	0.716824
N	-1.2525	-3.35999	1.996697
С	-2.14979	-2.55217	2.476667
N	-1.76998	-1.22835	2.462861
С	-3.49678	-2.96736	2.994112
F	-3.97986	-1.99923	3.817591
F	-4.39852	-3.1229	2.005023
F	-3.43619	-4.10989	3.679973
F	2.52374	0.435127	0.904465
Н	2.919525	-2.04369	0.414456
Н	0.176357	0.889631	1.93134
Н	-2.30133	-0.45634	2.832279

bz29			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
С	2.392307	-1.41322	0.847762
С	2.324626	-0.0521	1.180673
С	1.220774	0.523486	1.786385
С	0.163175	-0.34156	2.052635
С	0.182036	-1.71849	1.730149
С	1.326119	-2.24871	1.126472
Cl	1.410871	-3.9445	0.734748
N	-1.00127	-2.32183	2.111456
С	-1.70151	-1.36521	2.646639
N	-1.0694	-0.14426	2.641257
С	-3.09088	-1.50231	3.202653
F	-3.22322	-0.71382	4.301043
F	-4.02405	-1.08622	2.316114
F	-3.37352	-2.75411	3.549158
Br	3.841639	1.048509	0.779463
Н	3.277924	-1.81218	0.37622
Н	1.194499	1.573176	2.040221
Н	-1.42095	0.709189	3.045634

bz30			
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.164657	3.206392	6.068262
F	4.015466	3.429609	3.905469
F	5.670327	2.318792	4.776041
N	3.151926	0.701058	3.757397
N	3.11871	0.718008	5.999056
С	3.530904	1.322333	4.834615
С	2.382411	-0.38486	5.628877
С	2.426071	-0.38332	4.213058
С	4.351879	2.578749	4.876094
С	1.665993	-1.31761	6.372859
С	0.993467	-2.26225	5.626539
С	1.021192	-2.32689	4.22875
С	1.738435	-1.38292	3.516866
Н	3.282871	1.059206	6.932508
Н	1.607656	-1.31317	7.451816
Н	0.467146	-3.1071	3.727614
Br	1.771624	-1.42674	1.617436
F	0.248215	-3.17903	6.278831

bz31			
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
F	4.212203	3.262539	6.030845
F	4.093152	3.440612	3.864096
F	5.699451	2.293047	4.774934
N	3.161548	0.718093	3.77138
N	3.094883	0.806431	6.009841
С	3.529336	1.369427	4.837322
С	2.365301	-0.31103	5.662261
С	2.427964	-0.35006	4.251663
С	4.389341	2.601121	4.855881
С	1.656382	-1.24516	6.411229
С	1.025392	-2.25289	5.707137
С	1.086653	-2.3223	4.30466
С	1.775346	-1.37711	3.556436
Н	3.253937	1.171186	6.935029
Н	1.593221	-1.19628	7.489549
Н	0.460634	-3.01123	6.230584
Cl	1.842936	-1.41654	1.82408
Cl	0.262121	-3.65488	3.523313

bz32			
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 100
Átoma		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
F	4.272718	3.278629	6.032758
F	4.192911	3.468228	3.865335
F	5.752699	2.274734	4.795105
N	3.139483	0.802958	3.748326
N	3.13384	0.826069	5.992472
С	3.555491	1.410045	4.821714
С	2.357788	-0.25406	5.629428
С	2.379604	-0.25816	4.216764
С	4.449193	2.617448	4.857791
С	1.637559	-1.18322	6.367333
С	0.94449	-2.14607	5.651558
С	0.966772	-2.17432	4.23991
С	1.676483	-1.23452	3.512713
Н	3.323325	1.163221	6.922345
Н	1.599861	-1.17388	7.447243
Н	1.679657	-1.25979	2.432599
Cl	0.083024	-3.40887	3.368
Cl	0.025322	-3.32888	6.553946

bz33			
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
F	4.189189	3.168764	6.123089
F	4.116167	3.430512	3.960878
F	5.687837	2.227793	4.859325
N	3.131608	0.741031	3.749056
N	3.045326	0.724092	5.989619
С	3.502427	1.334254	4.845699
С	2.296206	-0.35989	5.584043
С	2.370761	-0.33155	4.171419
С	4.380387	2.550891	4.927092
С	1.567469	-1.30915	6.294201
С	0.915566	-2.25635	5.525286
С	0.966576	-2.27615	4.123598
С	1.689081	-1.31275	3.444809
Н	3.201539	1.043146	6.932222
Н	1.501048	-1.3158	7.372367
Н	0.431698	-3.03899	3.577557
Cl	1.741756	-1.3143	1.703261
Cl	-0.03274	-3.49629	6.332299

bz34			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.254589	3.331378	6.011849
F	4.154957	3.493561	3.84375
F	5.744769	2.340938	4.776308
N	3.151323	0.811009	3.760717
N	3.167182	0.850191	6.003276
С	3.565985	1.434313	4.826462
С	2.412049	-0.24287	5.653341
С	2.418079	-0.2588	4.239624
С	4.436109	2.660629	4.844208
С	1.711506	-1.18055	6.400796
С	1.018114	-2.16375	5.723154
С	1.022442	-2.20629	4.319562
С	1.711974	-1.26715	3.573185
Н	3.346915	1.185765	6.93666
Н	0.460126	-2.90311	6.280308
Н	0.470291	-2.98506	3.812832
Cl	1.697658	-1.32704	1.831103
Cl	1.72183	-1.08096	8.151806

bz35			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80
		Coordenadas	• 100
Atomo	X	Y	Z
С	1.732293	1.396476	-1.45084
С	1.51586	0.709323	-0.26407
С	1.07998	-0.63382	-0.24167
С	0.857721	-1.31724	-1.43437
С	1.070218	-0.64173	-2.62292
С	1.515846	0.697925	-2.62899
Cl	1.81257	1.540044	-4.13346
Br	0.760915	-1.58046	-4.2574
N	0.962567	-1.07713	1.064788
С	1.305534	-0.05596	1.792211
N	1.648324	1.060256	1.064039
С	1.443211	-0.08731	3.287011
F	1.515376	1.17934	3.768881
F	2.576495	-0.71652	3.655567
F	0.418817	-0.70445	3.881259
Н	2.078711	2.419909	-1.48167
Н	0.520217	-2.34321	-1.42605
Н	1.929756	1.951759	1.439561

bz36				
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	X	Y	Z	
С	2.297308	-1.12584	1.769436	
С	1.999667	0.234577	1.596092	
С	0.86237	0.836811	2.104061	
С	0.005795	-0.00281	2.808474	
С	0.262877	-1.37952	3.009147	
С	1.429028	-1.93604	2.477938	
Br	1.799602	-3.78411	2.717485	
N	-0.77656	-1.9663	3.700473	
С	-1.62455	-1.00324	3.907212	
N	-1.21797	0.211836	3.408596	
С	-2.92773	-1.15129	4.63818	
F	-2.77339	-1.00762	5.968909	
F	-3.79168	-0.18255	4.232662	
F	-3.49218	-2.33813	4.41601	
Cl	3.129136	1.214319	0.672022	
Н	3.199903	-1.53188	1.337908	
Н	0.65946	1.885571	1.9407	
Н	-1.73889	1.073611	3.440593	
bz37				
-------	----------	-------------	--	--
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 1000	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	X	Y	Z	
С	1.96183	-0.71566	1.62812	
С	2.331793	-1.97738	1.129855	
С	1.787114	-3.14083	1.644316	
С	0.846082	-3.04652	2.675293	
С	0.480385	-1.76578	3.159098	
С	1.034069	-0.59928	2.645494	
Br	0.496627	1.09665	3.34699	
N	-0.45289	-2.00704	4.13978	
С	-0.59686	-3.37084	4.205853	
N	0.147974	-4.02171	3.359468	
С	-1.59643	-4.00334	5.13488	
F	-1.97677	-3.10644	6.081755	
F	-1.09822	-5.07828	5.75256	
F	-2.71096	-4.3757	4.477887	
Br	2.298862	-4.84174	0.964592	
Н	2.410116	0.172428	1.204763	
Н	3.055938	-2.03287	0.32936	
Н	-0.90246	-1.3197	4.724836	

	bz38		
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
F	4.199474	3.229254	6.060937
F	4.131895	3.454362	3.894758
F	5.699506	2.264883	4.81663
N	3.124394	0.76527	3.731449
N	3.081082	0.768826	5.974698
С	3.511593	1.37361	4.813778
С	2.335499	-0.32362	5.591061
С	2.379174	-0.31509	4.180134
С	4.389273	2.588093	4.875367
С	1.629138	-1.27955	6.312755
С	0.968591	-2.26151	5.586838
С	1.016227	-2.26491	4.171556
С	1.706862	-1.30528	3.460495
Н	3.251404	1.100435	6.909857
Н	1.585578	-1.27139	7.395385
Н	1.724211	-1.32414	2.380244
Cl	0.166206	-3.53424	3.311781
0	0.257642	-3.25051	6.187885
Н	0.298881	-3.14662	7.145403

bz39			
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
С	1.176424	-2.47551	3.65747
С	0.403759	-1.54815	2.93938
С	-0.97349	-1.46341	3.044605
С	-1.56272	-2.36234	3.928365
С	-0.82585	-3.31119	4.676489
С	0.56124	-3.36452	4.520795
Br	1.575448	-4.64905	5.487778
N	-1.67052	-4.063	5.468238
С	-2.859	-3.60145	5.214248
N	-2.87415	-2.57364	4.300303
С	-4.12352	-4.0548	5.883636
F	-4.12418	-5.36365	6.133401
F	-4.33006	-3.40846	7.049975
F	-5.18096	-3.77038	5.080457
Br	1.309185	-0.34428	1.755705
Н	2.248058	-2.49528	3.528833
Н	-1.54315	-0.74476	2.473393
Н	-3.69367	-2.11424	3.935869

	bz40		
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
	X	Y	Z
С	7.043392	-1.75865	-5.35182
С	6.804273	-1.14805	-4.00399
С	6.193072	-1.81609	-2.9501
С	5.973788	-1.2502	-1.68406
С	6.364384	0.048032	-1.40642
С	6.980439	0.742125	-2.44209
С	7.196298	0.169129	-3.71528
N	7.83639	1.080596	-4.54313
С	8.003742	2.141082	-3.80805
N	7.505792	2.015862	-2.53398
С	8.622845	3.429172	-4.26709
F	9.237946	4.046563	-3.22313
F	9.525135	3.241077	-5.22893
F	7.690703	4.292936	-4.72945
Cl	5.663127	-3.48287	-3.19231
Н	6.108686	-2.11331	-5.79122
Н	7.501243	-1.03045	-6.01734
Н	7.703071	-2.6258	-5.27088
Н	5.490722	-1.84676	-0.92302
Н	6.193234	0.4867	-0.43233
Н	7.582649	2.698311	-1.79728

bz41				
		3500 2500	1500 500	
			20	
		•	40	
			60	
			00	
Y Y Y			80	
666			100	
		Coordenadas		
Atomo	X	Y	Z	
С	2.341118	-0.81282	-3.06227	
С	3.47836	-1.23641	-2.17627	
С	4.038612	-2.50227	-2.30581	
С	5.092941	-2.84753	-1.46616	
С	5.609112	-1.95805	-0.49946	
С	5.052694	-0.68665	-0.3593	
С	4.006041	-0.35974	-1.19876	
Cl	3.292472	1.248219	-1.03836	
N	6.663964	-2.54703	0.17973	
С	6.780383	-3.72994	-0.34967	
N	5.861361	-3.98838	-1.34112	
С	7.780231	-4.7696	0.073318	
F	7.420518	-5.39138	1.213415	
F	7.870099	-5.72703	-0.88905	
F	8.999256	-4.25597	0.262266	
Н	2.031673	-1.63235	-3.71085	
Н	2.628576	0.033117	-3.69077	
Н	1.480199	-0.49151	-2.47248	
Н	3.650275	-3.19177	-3.04483	
Н	5.431869	0.013266	0.371143	
Н	5.809567	-4.82566	-1.8978	

bz42			
		3500 2500	1500 500
			20
			40
			60
			80
6	6		100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
С	1.721965	0.015246	-7.11899
С	2.398306	0.587567	-5.90428
С	2.404852	1.952313	-5.63935
С	3.080159	2.441227	-4.51695
С	3.738091	1.533737	-3.65531
С	3.733426	0.161801	-3.87817
С	3.062277	-0.27759	-5.00585
N	4.301452	2.328467	-2.67529
С	3.965511	3.622638	-2.98668
N	3.243217	3.736096	-4.06328
С	4.341687	4.765092	-2.08787
F	5.295599	4.361512	-1.20571
F	3.285888	5.188835	-1.36773
F	4.820152	5.815577	-2.7613
Br	1.50778	3.189705	-6.78212
Н	0.641015	0.172129	-7.08523
Н	2.085176	0.494846	-8.02951
Н	1.915582	-1.0548	-7.1931
Н	4.229041	-0.53409	-3.21411
Н	3.041407	-1.33873	-5.22058
Н	4.8665	2.03195	-1.89617

	bz43		
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	1
	X	Y	Z
F	4.126344	3.280307	6.022399
F	3.993621	3.481344	3.857154
F	5.629215	2.359469	4.750029
N	3.070861	0.781929	3.726016
N	3.124698	0.751845	5.969726
С	3.480362	1.386472	4.803257
С	2.400359	-0.3632	5.597369
С	2.383847	-0.33189	4.186311
С	4.310617	2.636154	4.838774
С	1.750513	-1.35413	6.323681
С	1.101335	-2.32692	5.582132
С	1.072642	-2.35074	4.167856
С	1.71903	-1.33201	3.477989
Н	3.322433	1.074935	6.902646
Н	1.741923	-1.37413	7.404074
Н	1.70721	-1.31364	2.395982
С	0.367656	-3.43996	3.410467
Н	-0.70869	-3.42148	3.599475
Н	0.728681	-4.42522	3.711247
Н	0.534166	-3.32359	2.340263
Br	0.188825	-3.70566	6.565083

	bz44		
		3500 2500	
			20 40 60 80
			100
Átomo		Coordenadas	
	X	Y	Z
F	3.805163	3.383934	5.868284
F	3.65398	3.478869	3.694937
F	5.338153	2.470562	4.63071
N	2.670469	0.850328	3.702083
N	3.079179	0.707197	5.902389
С	3.230226	1.41401	4.733477
С	2.333819	-0.41217	5.589899
С	2.09273	-0.29948	4.204845
С	4.007152	2.696557	4.711191
С	1.837596	-1.4511	6.37135
С	1.053616	-2.41512	5.750376
С	0.813821	-2.31947	4.356768
С	1.319087	-1.28772	3.591502
Н	3.405933	0.988024	6.81278
Н	2.047844	-1.48618	7.429572
Н	0.201431	-3.06429	3.87027
Br	0.965311	-1.18199	1.720081
С	0.362891	-3.52854	6.550566
С	0.85068	-3.59243	8.006108
Н	1.92367	-3.78933	8.065005
Н	0.335853	-4.40219	8.524822
Н	0.63489	-2.67112	8.550815
С	-1.15202	-3.23707	6.554682
Н	-1.35609	-2.25511	6.987102
Н	-1.681	-3.98675	7.147365
Н	-1.56409	-3.25217	5.544756
С	0.611625	-4.9092	5.916064
Н	1.676507	-5.15027	5.913515
Н	0.245637	-4.96406	4.890302
Н	0.09059	-5.67652	6.492176

bz45				
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	X	Y	Z	
С	0.448488	0.448253	2.678342	
С	1.68189	-0.17951	2.850491	
С	1.856356	-1.56206	2.617488	
С	0.796363	-2.34707	2.213085	
С	-0.45721	-1.75191	2.030091	
С	-0.59914	-0.36307	2.266927	
N	-1.93001	-0.10401	2.006186	
С	-2.49834	-1.30309	1.655483	
N	-1.66345	-2.30246	1.651086	
С	-3.94875	-1.38775	1.265111	
F	-4.69405	-0.57184	2.055594	
F	-4.13388	-0.97274	-0.00739	
F	-4.41651	-2.62529	1.375232	
Cl	1.01218	-4.05147	1.933045	
С	2.810099	0.583516	3.282265	
N	3.727351	1.187457	3.635246	
Н	0.331954	1.506165	2.86651	
Н	2.830037	-2.00596	2.76636	
Н	-2.41037	0.775654	2.112307	

bz46			
		3500 2500	1500 500 20 400 600 800 1000
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
С	0.074686	1.216787	-2.16392
С	1.246645	0.484872	-2.06563
С	1.435246	-0.74199	-2.71316
С	0.423653	-1.29008	-3.49951
С	-0.77951	-0.57465	-3.62515
С	-0.92538	0.65996	-2.95215
Ν	-2.199	1.081798	-3.27137
С	-2.73681	0.112563	-4.08317
N	-1.92936	-0.8794	-4.32323
С	-4.1017	0.2932	-4.6886
F	-4.87496	1.052489	-3.86709
F	-4.02347	0.951199	-5.86319
F	-4.71728	-0.86771	-4.89602
С	0.619298	-2.54384	-4.15064
N	0.802409	-3.56137	-4.66116
Cl	2.557223	1.116498	-1.08237
Н	-0.03943	2.161197	-1.65097
Н	2.371864	-1.26733	-2.59666
Н	-2.67232	1.905968	-2.93679

	bz47		
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	1
	X	Y	Z
С	1.158732	0.176759	3.048844
С	2.386215	-0.44828	2.920493
С	2.741086	-1.59547	3.647293
С	1.85324	-2.15155	4.548586
С	0.598949	-1.55182	4.708221
С	0.276236	-0.39932	3.957947
N	-1.01326	-0.08635	4.337661
С	-1.3879	-1.04149	5.255594
N	-0.46444	-1.92048	5.506658
С	-2.73035	-1.01231	5.928571
F	-2.69657	-0.28986	7.067322
F	-3.64271	-0.427	5.111262
F	-3.16066	-2.23615	6.227071
С	2.19531	-3.38703	5.337361
F	2.166015	-3.15442	6.664909
F	1.325836	-4.38301	5.077679
F	3.432851	-3.84312	5.043568
Cl	3.558231	0.209229	1.789394
Н	0.916142	1.055564	2.468512
Н	3.712369	-2.04128	3.4942
Н	-1.59326	0.654293	3.976975

	bz48		
		3500 2500	1500 500
		w	
			20
			40
			60
			00
è			. 80
			100
		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
С	-0.02159	0.248717	1.345414
С	1.476589	0.395219	1.402261
С	2.106332	1.629995	1.491788
С	3.500863	1.726467	1.54255
С	4.261223	0.53684	1.50981
N	5.573296	0.95999	1.605888
С	5.532555	2.329037	1.693718
N	4.329643	2.825199	1.665247
С	6.796216	3.12161	1.879588
F	7.812656	2.524844	1.203545
F	7.169262	3.156725	3.178186
F	6.675548	4.372516	1.447519
С	3.671568	-0.71757	1.403306
С	2.288734	-0.75829	1.351173
N	1.307399	2.867875	1.504446
0	1.59468	3.726258	0.686882
0	0.398917	2.937948	2.324137
Н	-0.48145	0.988459	0.690068
Н	-0.46391	0.383975	2.333425
Н	-0.28555	-0.7419	0.974941
Н	6.403193	0.390302	1.569044
Н	4.257946	-1.62621	1.365078
Н	1.796899	-1.71849	1.263435

bz49				
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas	1	
	X	Y	Z	
0	0.998782	-4.7921	-2.34648	
Ν	1.563209	-4.30832	-1.38013	
0	2.041694	-4.91605	-0.43813	
С	1.689379	-2.83665	-1.3356	
С	2.540145	-2.15814	-2.18802	
Cl	3.489631	-3.02037	-3.37568	
С	2.694069	-0.76445	-2.09541	
С	1.989605	-0.0204	-1.16681	
С	1.123338	-0.71291	-0.32651	
С	0.965695	-2.11568	-0.38378	
N	0.05411	-2.54189	0.561326	
С	-0.32137	-1.45074	1.166031	
N	0.278184	-0.31349	0.687799	
С	-1.26837	-1.38348	2.332556	
F	-1.72628	-0.1104	2.462474	
F	-0.65779	-1.69756	3.489386	
F	-2.31275	-2.1951	2.178286	
Н	3.388878	-0.28038	-2.76657	
Н	2.125612	1.050483	-1.09878	
Н	0.097596	0.625767	1.004885	

bz50				
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
0	1.213456	-0.29202	0.233834	
N	2.357965	-0.03851	-0.12583	
0	2.961245	0.996201	0.100256	
С	3.066834	-1.08605	-0.88701	
С	2.692121	-2.40039	-0.68332	
С	3.351263	-3.42759	-1.36742	
Cl	2.875099	-5.08479	-1.04984	
С	4.359806	-3.18664	-2.28487	
С	4.701792	-1.85466	-2.4816	
С	4.085581	-0.77451	-1.79733	
N	4.644088	0.422315	-2.20056	
С	5.549455	0.090121	-3.07439	
N	5.638376	-1.26125	-3.30031	
С	6.431243	1.049439	-3.82767	
F	7.661678	0.500045	-3.99993	
F	5.945059	1.294567	-5.06411	
F	6.571182	2.205744	-3.19049	
Н	1.894274	-2.62306	0.009056	
Н	4.846642	-3.99928	-2.80554	
Н	6.297651	-1.7248	-3.90519	

bz51				
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 1000	
Átomo		Coordenadas		
Atoliio	X	Y	Z	
С	1.98691	-2.78312	0.391625	
С	1.902318	-1.80235	1.389488	
С	0.731754	-1.46168	2.044075	
С	-0.39576	-2.15761	1.633701	
С	-0.36753	-3.15896	0.63058	
С	0.851081	-3.46988	0.013427	
Cl	0.923303	-4.70294	-1.21235	
N	-1.63311	-3.65573	0.41253	
С	-2.39486	-2.99064	1.233544	
N	-1.72217	-2.08065	2.007012	
С	-3.88257	-3.17669	1.366459	
F	-4.37073	-2.25358	2.235585	
F	-4.51596	-3.01567	0.199701	
F	-4.18723	-4.39198	1.84239	
N	3.138043	-1.07514	1.755891	
0	3.115756	-0.40449	2.780691	
0	4.102658	-1.18502	1.012735	
Н	2.939779	-2.9869	-0.07216	
Н	0.725656	-0.69777	2.806788	
Н	-2.13443	-1.46029	2.685841	

	bz52		
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
0	1.168885	0.108183	0.047665
N	2.392523	0.106475	0.051939
0	3.104584	-0.68577	-0.54327
С	3.059107	1.188033	0.809657
С	4.133259	0.912271	1.680272
Cl	4.646882	-0.72234	2.014961
С	4.775124	1.938064	2.35422
С	4.316339	3.228769	2.120812
N	4.715787	4.455811	2.598893
С	3.885911	5.389153	2.016056
N	2.991406	4.877205	1.22412
С	3.230648	3.511177	1.259692
С	2.581414	2.469763	0.604325
С	4.023483	6.846334	2.366497
F	3.518431	7.093225	3.596532
F	5.335191	7.193617	2.410576
F	3.410856	7.635641	1.493005
Н	5.583857	1.718524	3.036473
Н	5.495656	4.649235	3.20696
Н	1.737818	2.641531	-0.04873

bz53				
	-	3500 2500	1500 500 200 400 600 800 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
0	1.512953	0.241052	0.669991	
N	2.386002	0.025973	-0.15572	
0	2.769663	-1.10001	-0.49124	
С	3.037191	1.156106	-0.79928	
С	4.094982	0.953859	-1.68775	
N	4.73956	-0.1578	-2.15584	
С	5.733029	0.292565	-2.99413	
Ν	5.777123	1.588295	-3.1081	
С	4.755081	2.045921	-2.30028	
С	4.332528	3.346773	-2.01346	
Cl	5.122565	4.70383	-2.75186	
С	3.278779	3.540939	-1.1287	
С	2.640926	2.456911	-0.52406	
С	6.69712	-0.67642	-3.62425	
F	7.647095	-1.05844	-2.74216	
F	6.039141	-1.80092	-3.99463	
F	7.300844	-0.1576	-4.69088	
Н	4.482974	-1.10569	-1.91911	
Н	2.953524	4.547197	-0.90515	
Н	1.827891	2.617109	0.168985	

bz54				
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
0	1.247387	0.322448	-0.41117	
N	2.259264	-0.24019	-0.79188	
0	2.519821	-0.57298	-1.93433	
С	3.286027	-0.53528	0.232473	
С	3.157592	-1.57641	1.131134	
Br	1.639955	-2.72984	1.082052	
С	4.158429	-1.82708	2.087127	
С	5.299151	-1.04671	2.163831	
С	5.41476	-0.00124	1.251982	
С	4.429431	0.262921	0.275844	
N	4.793614	1.337848	-0.50925	
С	5.948635	1.708454	-0.03815	
N	6.383333	0.957206	1.026845	
С	6.760454	2.869208	-0.54242	
F	6.609549	3.951618	0.250509	
F	8.080171	2.547078	-0.51622	
F	6.429853	3.21048	-1.78184	
Н	4.025551	-2.6548	2.768592	
Н	6.060038	-1.25595	2.903754	
Н	7.263776	1.058865	1.506368	

bz55				
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	X	Y	Z	
0	1.170185	-0.20034	0.564	
N	2.354045	-0.1004	0.26016	
0	2.922742	0.934278	-0.04188	
С	3.153754	-1.34228	0.252751	
С	2.497955 -2.54419		0.059604	
С	3.225445	-3.74005	0.027741	
Br	2.287007	-5.37996	-0.26273	
С	4.598261	-3.78258	0.206813	
С	5.227587	-2.56106	0.41626	
С	4.541854	-1.31936	0.444794	
N	5.426757	-0.29577	0.712879	
С	6.583147	-0.87772	0.839751	
N	6.545487	-2.23797	0.661941	
С	7.878224	-0.15776	1.111607	
F	7.755353	0.747513	2.083475	
F	8.823736	-1.05769	1.491484	
F	8.335441	0.467607	0.013433	
Н	1.425822	-2.54376	-0.0676	
Н	5.137665	-4.71908	0.188368	
Н	7.321643	-2.87323	0.760298	

	bz56		
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
С	2.7323	-2.73559	-0.0328
С	2.701411	-1.7684	0.982651
С	1.577739	-1.46678	1.73204
С	0.439534	-2.18822	1.402817
С	0.415949	-3.17828	0.386767
С	1.58881	-3.45007	-0.32898
Br	1.596169	-4.77683	-1.68788
N	-0.84876	-3.70811	0.266349
С	-1.56165	-3.07431	1.153288
N	-0.85473	-2.15262	1.881091
С	-3.03001	-3.30868	1.393208
F	-3.4774	-2.44313	2.339681
F	-3.7536	-3.11108	0.285325
F	-3.26854	-4.55384	1.826948
N	3.944149	-1.01261	1.260646
0	3.988972	-0.35951	2.295895
0	4.846764	-1.08264	0.43858
Н	3.653227	-2.90488	-0.56921
Н	1.613849	-0.71281	2.504081
Н	-1.22693	-1.5511	2.599099

bz57				
		3500 2500	1500 500	
			20 40 60 80 100	
		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
С	-1.4254	-10.5013	0.390143	
С	-1.3649	-9.23486	-0.19829	
С	-2.30481	-8.24094	0.018475	
С	-3.33419	-8.56883	0.88628	
С	-3.43718	-9.83008	1.529139	
С	-2.4533	-10.7892	1.261095	
N	-2.49783	-12.1174	1.900974	
0	-2.88177	-12.1636	3.056563	
0	-2.13072	-13.0699	1.226201	
N	-4.58032	-9.88627	2.289804	
С	-5.14372	-8.72221	2.129809	
N	-4.44919	-7.87251	1.309954	
С	-6.42955	-8.31855	2.805779	
F	-6.21219	-7.89343	4.062725	
F	-7.00613	-7.29506	2.128446	
F	-7.28713	-9.33525	2.847387	
N	-0.23583	-8.9349	-1.1077	
0	-0.29018	-7.88926	-1.74206	
0	0.67769	-9.74427	-1.15997	
Н	-0.67205	-11.2406	0.162877	
Н	-2.21415	-7.28561	-0.47758	
Н	-4.73349	-6.94681	1.028543	

	bz58				
		3500	2500	1500	500
				10110	0
					20
					40
					60
				11.	00
					00
	-				100
		Coor	denadas		
Atomo	Х		Y		Z
0	1.103788	0.3	28592	-0.0)8868
N	2.236321	-0.	00556	0.2	15611
0	2.748109	-1.	09258	-0.0)0899
С	3.038526	0.9	67926	0.98	88972
С	2.921638	2.3	52223	0.70	65483
С	3.550939	3.2	74885	1.5	73903
С	4.334548	2.7	83266	2.6	19129
N	5.089308	3.4	65453	3.5	54459
С	5.639617	2.5	33185	4.2	77763
N	5.300728	1.2	57895	3.89	97259
С	4.461164	1.3	87263	2.8	15071
С	3.811774	0.4	58154	2.0	1306
С	6.545874	2.7	76876	5.4	58238
F	7.215589	1.6	22978	5.74	44157
F	7.440835	3.7	26124	5.2	15169
F	5.848265	3.1	06803	6.5	55562
N	2.208667	2.8	73643	-0.4	42426
0	1.445811	3.8	07373	-0.2	24591
0	2.480504	2.3	58983	-1.4	49662
Н	3.452304	4.3	34561	1.3	85398
Н	5.648332	0.4	05707	4.30	09079
Н	3.875409	-0.	61016	2.	1629

bz59				
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
С	-3.28921	0.019563	-6.61151	
С	-3.18116	-1.36202	-6.87026	
С	-4.29271	-2.18361	-6.86194	
С	-5.53228	-1.58384	-6.59351	
С	-5.62343	-0.20624	-6.33847	
С	-4.50413	0.624949	-6.33882	
0	-4.69879	1.958584	-6.07411	
N	-6.9685	0.028765	-6.13745	
С	-7.6025	-1.18161	-6.28532	
N	-6.7862	-2.16447	-6.55	
С	-9.09148	-1.30121	-6.12281	
F	-9.70587	-0.20987	-6.6501	
F	-9.45318	-1.35182	-4.81946	
F	-9.57869	-2.3855	-6.72677	
0	-4.18397	-3.51628	-7.11011	
Н	-2.38865	0.623656	-6.63117	
Н	-2.213	-1.79352	-7.08564	
Н	-3.85788	2.426976	-6.12022	
Н	-7.39791	0.923481	-5.96305	
Н	-5.06733	-3.90766	-7.06417	

bz60				
0.460		3500 2500	1500 500	
Y o			0	
			20	
			40	
			60	
			80	
			100	
6			100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
С	7.3547	-4.83314	-9.25521	
0	6.910001	-3.51154	-9.53088	
С	6.375795	-2.78089	-8.51558	
С	5.832779	-1.51912	-8.90413	
С	5.2758	-0.66734	-7.97613	
С	5.271755	-1.05178	-6.63243	
С	5.822077	-2.29314	-6.25913	
С	6.3614	-3.18725	-7.18634	
N	5.720711	-2.32204	-4.88062	
С	5.139611	-1.12827	-4.50877	
N	4.857561	-0.35073	-5.5126	
С	5.067454	-0.71337	-3.07221	
F	6.225489	-0.12747	-2.68265	
F	4.891856	-1.79556	-2.26932	
F	4.082693	0.151577	-2.83241	
0	5.851619	-1.15066	-10.2263	
С	7.122344	-0.67267	-10.6808	
Н	7.695363	-5.23689	-10.2059	
Н	8.186084	-4.83969	-8.54359	
Н	6.538328	-5.45073	-8.86806	
Н	4.863498	0.280628	-8.29265	
Н	6.784125	-4.13299	-6.8807	
Н	5.987871	-3.0711	-4.26301	
Н	6.970579	-0.30816	-11.6952	
Н	7.863822	-1.47449	-10.6823	
Н	7.471447	0.150248	-10.0493	

	bz61		
		3500 2500	1500 500
		- V W	
			20
			40
			60
	~~		80
			100
			100
Átomo		Coordenadas	
	X	Y	Z
С	4.547046	8.747449	-3.8138
0	4.916435	7.378312	-3.70827
С	3.968973	6.444763	-4.0314
С	4.343708	5.106506	-3.90774
С	3.491664	4.020969	-4.20412
С	2.174542	4.275157	-4.64927
С	1.805633	5.606974	-4.766
С	2.676003	6.673209	-4.47127
0	1.263781	3.336314	-5.01924
С	1.370519	2.006629	-4.49477
N	4.179694	2.831606	-4.00539
С	5.370022	3.184451	-3.61297
N	5.542962	4.540917	-3.53375
С	6.466064	2.218073	-3.27686
F	6.099188	1.360801	-2.30977
F	6.839126	1.488915	-4.34222
F	7.563713	2.890237	-2.84279
Н	5.420608	9.319689	-3.51042
Н	4.276915	9.007274	-4.84198
Н	3.711086	8.9826	-3.14881
Н	0.803868	5.8228	-5.1124
Н	2.308215	7.682058	-4.5935
Н	1.364745	2.019468	-3.40166
Н	0.489746	1.483184	-4.86041
Н	2.275165	1.510066	-4.84039
Н	6.372049	5.03549	-3.24618

	bz62		
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
Á.		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
С	-6.78142	-8.72416	3.677178
С	-5.82354	-7.74474	3.822895
С	-5.84459	-6.62256	2.992836
С	-6.85211	-6.51841	2.005566
С	-7.8317	-7.49305	1.850822
С	-7.77498	-8.58255	2.700011
F	-8.71082	-9.53989	2.592047
F	-8.78842	-7.38383	0.910113
Ν	-6.59164	-5.33176	1.357685
С	-5.47981	-4.79566	1.974029
N	-5.00855	-5.52612	2.938251
С	-4.82943	-3.54233	1.465837
F	-4.16758	-2.89491	2.420475
F	-5.76793	-2.70789	0.952678
F	-3.95689	-3.82372	0.474721
F	-4.87554	-7.8585	4.76105
Н	-6.77934	-9.602	4.307103
Н	-7.14298	-4.90542	0.629373

	bz63		
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
F	4.144189	3.221904	6.040547
F	3.990567	3.423822	3.875924
F	5.654458	2.333126	4.754557
N	3.136285	0.695714	3.752461
N	3.125777	0.720859	5.993887
С	3.522559	1.322937	4.824335
С	2.392426	-0.38609	5.632242
С	2.420775	-0.39077	4.219347
С	4.334875	2.585525	4.853735
С	1.682476	-1.31883	6.378571
С	1.002868	-2.26917	5.650563
С	1.023079	-2.33465	4.242255
С	1.735775	-1.38889	3.514435
Н	3.295169	1.065743	6.925112
Н	1.628423	-1.31764	7.457747
Br	1.78425	-1.39435	1.623952
Cl	0.133263	-3.61836	3.473809
F	0.271475	-3.17316	6.318941

bz64				
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100	
		Coordenadas		
Atomo	X	Y	Z	
F	4.233156	3.25071	6.046806	
F	4.144031	3.467717	3.881499	
F	5.716348	2.273915	4.791332	
N	3.119339	0.797989	3.730671	
N	3.114145	0.783852	5.973024	
С	3.527959	1.393073	4.813181	
С	2.355307	-0.30236	5.592647	
С	2.379135	-0.27729	4.182317	
С	4.411438	2.607698	4.862504	
С	1.652192	-1.25476	6.316975	
С	0.981752	-2.21786	5.583918	
С	0.995822	-2.23806	4.169599	
С	1.688811	-1.25826	3.463523	
Н	3.303445	1.102273	6.909736	
Н	1.613681	-1.26376	7.396268	
Cl	1.713965	-1.20845	1.731045	
Cl	0.149023	-3.49359	3.310386	
Cl	0.09019	-3.43268	6.470848	

bz65			
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.225464	3.24825	6.075802
F	4.139537	3.483928	3.912245
F	5.716522	2.290586	4.815447
N	3.140709	0.801735	3.734676
N	3.110047	0.784607	5.97675
С	3.533718	1.397613	4.82438
С	2.366349	-0.30037	5.581309
С	2.399092	-0.27895	4.170741
С	4.410547	2.617534	4.887243
С	1.655673	-1.26535	6.282182
С	0.991014	-2.23418	5.561892
С	1.028242	-2.23248	4.156462
С	1.718855	-1.26288	3.439785
Н	3.2766	1.090574	6.92276
Н	0.427429	-3.00084	6.072783
Cl	1.754882	-1.22201	1.708247
Cl	0.169006	-3.51475	3.333446
Cl	1.619355	-1.22753	8.032349

bz66			
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.219706	3.250463	6.023832
F	4.125629	3.447438	3.857356
F	5.69578	2.256142	4.773837
N	3.068744	0.794503	3.733464
N	3.118571	0.766943	5.975298
С	3.504272	1.382916	4.809335
С	2.350335	-0.31768	5.606644
С	2.340035	-0.2839	4.196621
С	4.391905	2.595766	4.845117
С	1.666864	-1.27704	6.341298
С	0.981604	-2.24003	5.619615
С	0.961717	-2.25029	4.205295
С	1.635102	-1.26261	3.489011
Н	3.331381	1.079401	6.908985
Н	1.658632	-1.28725	7.421059
Cl	1.621948	-1.19991	1.756234
Cl	0.10179	-3.49962	3.348059
Br	0.042563	-3.57082	6.613842

bz67			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
	<u></u>	Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
С	-0.38384	0.229565	2.957488
С	-1.49341	-0.49495	3.367697
С	-1.41993	-1.85289	3.740141
С	-0.18808	-2.51432	3.703513
С	0.944199	-1.80172	3.31607
С	0.824549	-0.44481	2.933031
Cl	2.229532	0.458531	2.413534
Br	2.642624	-2.65527	3.293187
Cl	-0.13232	-4.1885	4.152765
N	-2.67001	-2.32546	4.089277
С	-3.46163	-1.30485	3.939433
N	-2.824	-0.16363	3.514044
С	-4.93114	-1.29701	4.250033
F	-5.16659	-0.90905	5.521569
F	-5.56351	-0.40389	3.444822
F	-5.48416	-2.49342	4.069875
Н	-0.43644	1.266143	2.6585
Н	-3.26066	0.718136	3.29729

bz68			
		3500 2500	1500 500 0 200 400 600 800 100
Á toma		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.242003	3.238336	6.049622
F	4.149905	3.467715	3.88557
F	5.730193	2.278093	4.787771
N	3.163274	0.771905	3.724115
N	3.103809	0.794767	5.965079
С	3.546304	1.38419	4.806748
С	2.351664	-0.29473	5.584006
С	2.407865	-0.29482	4.173276
С	4.423943	2.602974	4.861422
С	1.628378	-1.22892	6.310612
С	0.96544	-2.19909	5.581267
С	1.005483	-2.24156	4.167053
С	1.72565	-1.28442	3.456666
Н	3.269367	1.129311	6.9008
Н	1.568042	-1.21758	7.389041
Br	1.800499	-1.26313	1.56521
Cl	0.144911	-3.5003	3.325136
Cl	0.047331	-3.38959	6.474877

bz69			
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
	<u></u>	Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.227768	3.240029	6.058593
F	4.16253	3.471007	3.893609
F	5.716485	2.261012	4.811894
N	3.103154	0.815821	3.719207
N	3.110026	0.772233	5.960843
С	3.521154	1.394293	4.80744
С	2.343628	-0.3051	5.569137
С	2.357846	-0.26195	4.158305
С	4.412928	2.603235	4.87178
С	1.64412	-1.26535	6.286205
С	0.961875	-2.21685	5.547455
С	0.958386	-2.21268	4.131957
С	1.654324	-1.2289	3.431581
Н	3.305608	1.077081	6.900939
Н	1.621887	-1.28515	7.365782
Br	1.675997	-1.14239	1.53954
Br	0.006205	-3.55046	6.523324
Cl	0.078289	-3.44212	3.265149

bz70			
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 100
Átomo		Coordenadas	
Atoliio	X	Y	Z
F	4.193858	3.253648	6.062323
F	4.075617	3.466452	3.898408
F	5.696574	2.326089	4.794267
N	3.179698	0.733371	3.75852
N	3.095452	0.795604	5.997231
С	3.538903	1.372759	4.835509
С	2.369621	-0.30815	5.62543
С	2.435844	-0.33894	4.213892
С	4.383873	2.61621	4.877825
С	1.642448	-1.24453	6.347593
С	0.982976	-2.23206	5.646753
С	1.047239	-2.28006	4.24073
С	1.77107	-1.35048	3.503377
Н	3.232217	1.138583	6.935624
Н	0.400811	-2.97413	6.172117
Br	1.88513	-1.37483	1.614531
Br	0.080304	-3.69592	3.399332
Br	1.571774	-1.13732	8.252689

bz71			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
F	4.20986	3.245679	6.063925
F	4.103304	3.484997	3.901362
F	5.702838	2.309912	4.790165
N	3.146538	0.783438	3.727207
N	3.109276	0.778174	5.968957
С	3.530938	1.388382	4.813261
С	2.370373	-0.31923	5.581041
С	2.412199	-0.30097	4.17058
С	4.393146	2.618863	4.871624
С	1.670783	-1.27753	6.300142
С	1.01662	-2.25272	5.565312
С	1.04113	-2.27559	4.149329
С	1.739051	-1.29302	3.447378
Н	3.281951	1.102857	6.906986
Н	1.626344	-1.27625	7.379333
Br	1.815107	-1.2258	1.554803
Br	0.11654	-3.64632	3.205409
Br	0.061881	-3.57277	6.564267

	bz72			
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 1000	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	X	Y	Z	
F	4.177047	3.216288	6.022912	
F	4.025342	3.439227	3.860425	
F	5.661159	2.297306	4.727134	
N	3.100333	0.734912	3.714356	
N	3.107692	0.724407	5.95452	
С	3.504891	1.343235	4.793501	
С	2.357673	-0.37479	5.583908	
С	2.379408	-0.34852	4.179854	
С	4.347742	2.583891	4.833038	
С	1.654158	-1.33526	6.301172	
С	0.973566	-2.27707	5.54502	
С	0.982899	-2.28095	4.132672	
С	1.700395	-1.31583	3.430059	
Н	3.298181	1.048623	6.888978	
Н	1.619308	-1.36499	7.379667	
Cl	0.097966	-3.47726	3.224835	
Cl	0.064846	-3.49804	6.407134	
0	1.731501	-1.31155	2.083397	
Н	2.2646	-0.5558	1.794899	
bz73				
-------	----------	-------------	--	--
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	X	Y	Z	
С	0.181513	-0.68312	2.646812	
С	-0.97367	-1.44289	2.783127	
С	-0.9537	-2.84989	2.891855	
С	0.273002	-3.51274	2.849799	
С	1.448729	-2.78335	2.713723	
С	1.378172	-1.37391	2.619605	
Cl	2.873391	-0.48219	2.465416	
0	2.667168	-3.36373	2.668183	
Cl	0.360686	-5.25495	2.978555	
N	-2.2324	-3.34254	3.050972	
С	-2.99528	-2.28576	3.040716	
N	-2.31207	-1.1082	2.873434	
С	-4.48704	-2.29555	3.205076	
F	-4.87161	-1.18138	3.882957	
F	-5.13734	-2.26498	2.022487	
F	-4.90191	-3.36795	3.875462	
Н	0.171936	0.394319	2.567484	
Н	2.560986	-4.32231	2.758502	
Н	-2.70768	-0.18205	2.890325	

bz74				
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100	
_		Coordenadas		
Átomo	X	V	7	
С	3 515898	1 317868	-7 9442	
	2 189888	0.802973	-7.73739	
C	1 882942	0.543777	-6.43792	
C	2 071868	-0 75237	-5 90111	
C	1 753571	-1.08501	-4 59566	
C	1.735571	-0.06066	-3.8111	
C	1.255526	1 243022	-4 30737	
C	1 337227	1.243022	-5 63318	
	1.071221	3 136867	-6 26052	
N	0 50119	2 056009	-3 32122	
C	0.411247	1 291458	-2.2731	
N	0.833422	0.000802	-2.48872	
C	-0.01815	1.792919	-0.92417	
F	0.922815	2.587505	-0.38177	
F	-0.20792	0.758201	-0.0686	
F	-1.15765	2.489236	-0.99116	
Cl	2.741824	-1.98967	-6.94725	
Н	4.262774	0.563005	-7.68836	
Н	3.583993	1.562593	-9.00165	
Н	3.676806	2.219691	-7.35022	
Н	1.921408	-2.08628	-4.22539	
Н	0.832125	-0.74774	-1.81446	

	bz75		
Jose .		3500 2500	
		l.	20
			40
			60
			80
• • • • • • • • • • • • • • • • • • •			100
		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
С	17.61278	25.65878	-4.5505
С	16.18347	25.42253	-4.06361
N	15.38013	24.66968	-5.01836
С	15.29413	23.32682	-4.94695
0	15.6724	22.61474	-4.05346
0	14.65425	22.85152	-6.09643
С	14.59082	21.49305	-6.24568
С	13.36313	20.83871	-6.1236
С	13.30285	19.43936	-6.29648
С	14.41416	18.66595	-6.59975
С	15.61508	19.34018	-6.74091
С	15.71191	20.73729	-6.57299
Cl	17.23893	21.55119	-6.78497
Cl	17.03725	18.40324	-7.1392
Ν	11.97719	19.11984	-6.08872
С	11.33262	20.30243	-5.8122
Ν	12.1107	21.34491	-5.82398
С	9.851577	20.32283	-5.57401
F	9.157121	20.29416	-6.73422
F	9.486632	19.21212	-4.88166
F	9.470973	21.39752	-4.89003
Н	11.56653	18.20008	-6.08051
Н	18.10445	24.71067	-4.77333
Н	18.19378	26.17798	-3.78507
Н	17.62901	26.27231	-5.45437
Н	15.67787	26.36932	-3.86346
Н	16.18458	24.84914	-3.13813
Н	15.09794	25.1023	-5.88376
Н	14.36895	17.59455	-6.72936

	bz76		
Q		3500 2500	1500 500
		Y W	
		•	20
9 -9			40
e 🖉 💆	Q		60
	-		80
			100
C		Coordonator	
Átomo	v	Coordenadas	7
C	A 2 21001	<u> </u>	L 11 1759
	-3.21901	0.562327	-11.1/58
N C	-2.33001	0.865602	-10.0573
C C	-2.801/2	1.8/2316	-9.1109
C O	-1.38338	-0.04475	-9.747
0	-1.10645	-1.04656	-10.3593
0	-0./0/03	0.331547	-8.5854
C	0.218699	-0.55377	-8.10293
C	1.554857	-0.49031	-8.50467
C	2.493442	-1.37618	-7.93339
C	2.15/014	-2.31416	-6.9666
C	0.825558	-2.3658	-6.59468
C	-0.14228	-1.5065	-/.15/12
Cl	-1.82083	-1.62987	-6.70005
Cl	0.360792	-3.54698	-5.39161
N	3.683979	-1.07532	-8.56058
C	3.406148	-0.07014	-9.45763
N	2.160951	0.309856	-9.4547
С	4.449656	0.397044	-10.433
F	5.691646	0.143665	-9.94206
F	4.345509	-0.27061	-11.6003
F	4.36622	1.701411	-10.6946
Н	-3.49308	1.492106	-11.6769
Н	-4.13237	0.061812	-10.8357
Н	-2.70281	-0.08738	-11.8757
Н	-3.23102	2.703862	-9.67055
Н	-1.97669	2.24204	-8.51097
Н	-3.56934	1.463322	-8.44436
Н	2.874386	-2.99046	-6.52463
Н	4.58291	-1.49979	-8.39791

bz77				
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100	
		Coordenadas		
Atomo	X	Y	Z	
F	4.182538	3.240157	6.039058	
F	4.074271	3.435	3.872901	
F	5.673766	2.277146	4.783271	
N	3.096959	0.743604	3.752179	
N	3.099729	0.755304	5.993993	
С	3.500109	1.357702	4.825894	
С	2.353035	-0.34559	5.627635	
С	2.367819	-0.34242	4.216914	
С	4.362439	2.586902	4.86047	
С	1.665074	-1.29884	6.365204	
С	1.000661	-2.27406	5.639254	
С	1.012389	-2.28704	4.227477	
С	1.69091	-1.32457	3.480902	
Н	3.284821	1.09034	6.925488	
Н	1.636069	-1.29515	7.444883	
С	1.708332	-1.30457	1.982812	
Н	2.368148	-0.51615	1.628749	
Н	0.70567	-1.13035	1.584809	
Н	2.050019	-2.26212	1.584915	

	bz78		
		3500 2500	1500 500
			Nula Marine O
			20
		·	40
			60
			80
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			100
			• 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
С	1.095913	0.000189	-0.19926
С	2.600662	0.010077	-0.15585
С	3.288851	-1.19476	-0.19421
С	4.678045	-1.16243	-0.14359
С	5.395979	0.045935	-0.07077
N	6.75131	6.75131 -0.19802	
С	6.855122	-1.49494	-0.02116
Ν	5.648523	-2.14672	-0.11819
С	8.151818	-2.23963	0.133835
F	8.543141	-2.28631	1.42282
F	8.00348	-3.52464	-0.28323
F	9.13767	-1.68304	-0.57014
С	4.677549	1.244846	-0.04048
С	3.291656	1.255674	-0.07889
С	2.49452	2.532696	-0.0622
Ν	5.452193	2.500302	0.011986
О	6.286645	2.668149	-0.8616
0	5.204896	3.285595	0.919219
Н	0.711323	-1.01723	-0.13598
Н	0.719445	0.442542	-1.12597
Н	0.665807	0.575208	0.623069
Н	2.746639	-2.13006	-0.25355
Н	5.512355	-3.14258	-0.18457
Н	3.114438	3.413589	-0.19351
Н	1.970735	2.64601	0.89086
Н	1.737456	2.520747	-0.84756

	bz79		
		3500 250	0 1500 500
			20
		•	40
			60
			80
			100
• •			• 100
Átomo		Coordenada	S
Atomo	Х	Y	Z
С	0.394823	1.197515	-1.76767
С	1.862477	1.354563	-2.05588
С	2.665738	0.243576	-2.4129
С	4.018021	0.317279	-2.70009
С	4.602126	1.575096	-2.61546
С	3.866522	2.719336	-2.24806
С	2.505527	2.579692	-1.98425
N	1.744867	3.794067	-1.62101
0	0.979507	4.239287	-2.46262
0	1.935246	4.249623	-0.50654
N	4.66801	3.84235	-2.26737
С	5.839595	3.403333	-2.62638
N	5.880474	2.045246	-2.84656
С	7.070656	4.262223	-2.75174
F	7.705662	4.401655	-1.57126
F	7.951266	3.68436	-3.609
F	6.78192	5.479287	-3.2088
Cl	1.909327	-1.34068	-2.51747
Н	0.230343	0.410184	-1.03189
Н	-0.14468	0.912148	-2.67334
Н	-0.04677	2.116545	-1.39103
Н	4.567935	-0.57037	-2.97847
H	6.674817	1.518154	-3.17293

bz80					
		3500	2500	1500	500
	~				20 40
					60 80 100
Átomo		Coord	enadas	1	
	X	`	Y	Z	
С	-1.38818	0.77	8485	6.7585	513
С	0.069385	0.88	7375	6.4050	668
С	0.73753	-0.1	5232	5.7112	234
С	2.077795	-0.1	198	5.3662	204
С	2.783979	1.02	0294	5.7295	565
С	2.178973	2.10	0781	6.403	12
С	0.82558	2.00)596	6.7250	014
N	0.195676	3.16	0356	7.405	793
0	-0.00706	4.14	9973	6.723	767
0	-0.0789	3.03	2878	8.5888	865
N	3.103983	3.09	3608	6.659	779
С	4.216245	2.64	4095	6.1570	067
N	4.103324	1.39	9023	5.5810	603
С	5.549178	3.33	1208	6.2478	856
F	6.379778	2.83	8518	5.2912	232
F	6.139578	3.10	8219	7.4385	543
F	5.448848	4.64	7044	6.076	517
Br	-0.24883	-1.7	2155	5.2095	534
Н	-1.98327	0.50	5882	5.8690	078
Н	-1.76458	1.68	4033	7.226	57
Н	-1.54781	-0.0	4596	7.456	105
Н	2.538055	-0.9	4535	4.8428	898
Н	4.838275	0.89	9255	5.1142	253

bz81				
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 100	
Á tama		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
0	2.070348	0.128118	-0.62874	
N	2.918408	-0.29964	-1.39062	
0	2.913041	-0.22624	-2.606	
С	4.082925	-0.98051	-0.77913	
С	5.263287	-0.26889	-0.58651	
N	5.583738	1.039416	-0.8858	
С	6.826318	1.162953	-0.51774	
N	7.36381	0.017503	0.02151	
С	6.367799	-0.9352	-0.01349	
С	6.327976	-2.27263	0.356998	
С	5.137706	-2.94837	0.143526	
Cl	5.064804	-4.63882	0.570601	
С	4.005137	-2.31166	-0.4127	
Cl	2.52354	-3.18657	-0.6673	
С	7.659106	2.411625	-0.63978	
F	7.758168	3.062747	0.538842	
F	8.922636	2.071316	-1.00185	
F	7.17195	3.252256	-1.54469	
Н	8.313141	-0.1071	0.335971	
Н	7.175333	-2.7881	0.78599	

bz82				
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
С	1.665103	-1.11347	-3.43624	
С	0.479875	-1.78767	-3.18625	
С	0.318973	-2.64808	-2.07737	
С	1.374096	-2.83709	-1.17651	
С	2.583062	-2.18966	-1.42074	
С	2.700405	-1.35253	-2.55169	
N	3.97976	-0.67376	-2.87354	
0	3.905888	0.505763	-3.19513	
0	5.000825	-1.33717	-2.84334	
Cl	3.89419	-2.36174	-0.29205	
Cl	1.130423	-3.85005	0.206476	
N	-0.9499	-3.18333	-2.06498	
С	-1.53383	-2.67753	-3.11352	
N	-0.7353	-1.82871	-3.83887	
С	-2.96031	-2.96192	-3.51251	
F	-3.83491	-2.42638	-2.64826	
F	-3.2063	-2.42385	-4.73497	
F	-3.20612	-4.27317	-3.57973	
Н	1.807276	-0.43323	-4.26322	
Н	-0.99502	-1.34166	-4.68223	

bz83				
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
0	1.268773	-1.02197	1.063609	
Ν	1.963646	-0.10758	0.658549	
0	3.089433	0.169431	1.032658	
С	1.388732	0.753207	-0.40558	
С	1.693303	0.463089	-1.74533	
Cl	2.701261	-0.91454	-2.11716	
С	1.202402	1.240179	-2.77903	
С	0.391989	2.309246	-2.41251	
N	-0.26355	3.270622	-3.15132	
С	-0.91105	4.081742	-2.25031	
N	-0.74217	3.729852	-1.00942	
С	0.070797	2.617724	-1.07013	
С	0.586202	1.819738	-0.04389	
Cl	0.229989	2.167029	1.614658	
С	-1.77779	5.221688	-2.71232	
F	-3.07857	4.874583	-2.72444	
F	-1.44106	5.563799	-3.98245	
F	-1.64078	6.299471	-1.94167	
Н	1.448621	1.009359	-3.80534	
Н	-0.24119	3.39571	-4.1512	

bz84				
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100	
		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
С	-0.52059	-0.72641	2.639879	
С	0.448284	-1.65108	2.252572	
С	0.127916	-2.75677	1.42218	
С	-1.16629	-2.95329	0.960126	
С	-2.14847	-2.03154	1.344118	
С	-1.80877 -0.94073		2.176463	
N	-2.99696	-0.25967	2.357138	
С	-3.94806	-0.94848	1.648585	
N	-3.49108	-2.0032	1.036326	
С	-5.39455	-0.53016	1.664314	
F	-5.48825	0.757784	2.083995	
F	-5.95378	-0.62272	0.459182	
F	-6.11778	-1.28311	2.512929	
Cl	-1.59862	-4.2853	-0.05869	
Cl	1.395311	-3.86795	0.992368	
С	1.78865	-1.4717	2.708862	
N	2.863338	-1.2959	3.088239	
Н	-0.25365	0.105825	3.275198	
Н	-3.1392	0.597584	2.867812	

bz85				
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
F	4.151862	3.203037	6.088517	
F	4.015322	3.459352	3.927713	
F	5.674637	2.350244	4.792983	
N	3.177283	0.737872	3.724314	
N	3.122539	0.710487	5.967445	
С	3.544415	1.336684	4.819354	
С	2.394507	-0.3832	5.560788	
С	2.444687	-0.35286	4.148382	
С	4.355795	2.599833	4.888699	
С	1.647206	-1.32428	6.253756	
С	0.935741	-2.24669	5.512318	
С	0.978239	-2.23579	4.106331	
С	1.737062	-1.30994	3.416913	
Н	3.266053	1.028882	6.912895	
F	1.596776	-1.32168	7.595485	
F	0.176719	-3.15736	6.124666	
F	0.250976	-3.13754	3.440008	
F	1.755003	-1.32298	2.085514	

bz86			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
F	4.228399	3.228347	6.067897
F	4.152512	3.472558	3.904788
F	5.717882	2.265787	4.809744
N	3.139974	0.78633	3.721179
N	3.092895	0.784639	5.964308
С	3.529295	1.387079	4.809504
С	2.343599	-0.29747	5.574823
С	2.388381	-0.28519	4.166343
С	4.41446	2.601409	4.877538
С	1.63339	-1.24186	6.303323
С	0.952641	-2.22233	5.593869
С	0.983699	-2.23558	4.177783
С	1.696921	-1.27901	3.471315
Н	3.254628	1.095494	6.909705
Cl	0.124557	-3.45284	3.278859
Cl	0.061875	-3.44264	6.450266
Cl	1.629693	-1.13542	8.043813
F	1.7206	-1.30748	2.141202

bz87			
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
С	-3.34535	-2.54299	6.014382
С	-2.97812	-3.89273	5.8292
С	-2.27008	-4.55028	6.836219
С	-1.9642	-3.86852	8.003317
С	-2.35979	-2.52571	8.162197
С	-3.03999	-1.83688	7.173465
Cl	-3.50615	-0.17062	7.371585
F	-2.0726	-1.90994	9.310483
Cl	-1.10351	-4.66159	9.287785
F	-1.90576	-5.81975	6.679906
N	-3.45421	-4.35774	4.619461
С	-4.07604	-3.34186	4.096338
N	-4.04124	-2.20781	4.877511
С	-4.7845	-3.35045	2.768614
F	-4.0069	-2.85901	1.781109
F	-5.88537	-2.55965	2.831278
F	-5.1687	-4.57536	2.422805
Н	-4.49082	-1.32459	4.689845

bz88			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
F	4.198446	3.237988	6.093756
F	4.090573	3.502021	3.933018
F	5.709321	2.343752	4.811792
N	3.14124	0.821338	3.719234
N	3.158707	0.74089	5.960053
С	3.552161	1.38979	4.817035
С	2.408361	-0.33549	5.549612
С	2.411561	-0.27023	4.140343
С	4.395466	2.63143	4.894682
С	1.704187	-1.2993	6.258591
С	0.979608	-2.2275	5.523816
С	0.967689	-2.16098	4.115585
С	1.686307	-1.21497	3.406321
Н	3.333413	1.026015	6.911136
Cl	1.658963	-1.19071	1.675651
Cl	0.070582	-3.4855	6.302524
Cl	1.742283	-1.28273	7.999016
F	0.222203	-3.04881	3.452847

bz89			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
	<u></u>	Coordenadas	
Átomo	X	Y	Z
F	4.209033	3.240056	6.081093
F	4.067756	3.519321	3.923478
F	5.704495	2.362526	4.770774
N	3.125539	0.83754	3.707318
N	3.179526	0.73679	5.94797
С	3.552349	1.398423	4.800555
С	2.424024	-0.33571	5.546817
С	2.409935	-0.26383	4.136597
С	4.390876	2.643346	4.874839
С	1.725281	-1.30417	6.258011
С	0.995398	-2.21289	5.513385
С	0.983089	-2.19511	4.10452
С	1.685229	-1.21756	3.417927
Н	3.375904	1.01121	6.898267
F	1.666376	-1.17731	2.088936
F	0.269674	-3.13575	6.145918
Br	-0.0109	-3.5038	3.156884
Br	1.750714	-1.33876	8.156599

bz90			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.197185	3.257485	6.063037
F	4.038157	3.483624	3.901463
F	5.690937	2.361205	4.763423
N	3.088315	0.808835	3.754218
N	3.210072	0.726039	5.991321
С	3.546703	1.379639	4.829538
С	2.442489	-0.34688	5.616719
С	2.383526	-0.28989	4.206969
С	4.375187	2.632897	4.870004
С	1.757524	-1.30402	6.352519
С	0.996336	-2.20778	5.634703
С	0.946251	-2.2047	4.224035
С	1.640417	-1.24286	3.497707
Н	3.430463	1.008234	6.934118
Br	1.612187	-1.15989	1.608902
Br	-0.10179	-3.54982	3.383728
Br	1.836047	-1.3288	8.249488
F	0.275023	-3.10945	6.304638

bz91				
		3500 2500	1500 500	
			20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	X	Y	Z	
С	-0.18391	-1.28348	-4.37018	
0	-0.58878	-1.4887	-5.73584	
С	0.224605	-2.21252	-6.54724	
С	0.584543	-1.67755	-7.78062	
С	1.348577	-2.43193	-8.67404	
С	1.756157	-3.73479	-8.31164	
С	1.417506	-4.28765	-7.08784	
С	0.648632	-3.52558	-6.23147	
F	0.287347	-4.06391	-5.05528	
F	1.806413	-5.53124	-6.75106	
N	2.488128	-4.19545	-9.38112	
С	2.491015	-3.17865	-10.3068	
N	1.833333	-2.12077	-9.93214	
С	3.280243	-3.30848	-11.5797	
F	3.633601	-4.60771	-11.7584	
F	2.591086	-2.91566	-12.6537	
F	4.418221	-2.5918	-11.5299	
F	0.194153	-0.4441	-8.10705	
Н	-0.76847	-0.43786	-4.01654	
Н	-0.39984	-2.16044	-3.76045	
Н	0.880256	-1.04099	-4.31323	
Н	2.913599	-5.10323	-9.48116	

	bz92		
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
		Coordenadas	
Átomo	X	V	7
F	7 97962	-1 75264	2 438078
F	6 940196	-0 70051	0.849571
F	6 765511	-0.01173	2 909918
N	5.061349	-2 68826	1 39286
N	5.060513	-2.12659	3 565793
C	5 632755	-1 97998	2 32092
C	4 015266	-3 0091	3 404022
C	4.033368	-3.35305	2.034018
C	6.837752	-1.10716	2.112023
C	3.054849	-3.51818	4.266267
C	2.108018	-4.37115	3.729902
С	2.08996	-4.75612	2.375476
С	3.066813	-4.23363	1.546064
Н	5.324795	-1.65313	4.415604
С	1.031196	-5.67956	1.838125
Н	0.593733	-6.28155	2.631854
Н	1.455008	-6.34242	1.084441
Н	0.228286	-5.10939	1.363481
F	3.073517	-4.57532	0.246998
F	1.154558	-4.85235	4.548668
F	3.042183	-3.18231	5.571026

bz93			
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.154881	3.247308	6.073914
F	3.993864	3.467209	3.911087
F	5.667477	2.380207	4.776448
N	3.138722	0.751132	3.762955
N	3.168728	0.728522	6.004926
С	3.543011	1.356573	4.84133
С	2.433394	-0.36523	5.626352
С	2.430778	-0.34593	4.215023
С	4.347586	2.624801	4.881791
С	1.729375	-1.30909	6.360503
С	1.008436	-2.24159	5.639973
С	1.013976	-2.27317	4.229874
С	1.725616	-1.32532	3.503666
Н	3.342468	1.042506	6.947234
Br	1.746703	-1.30382	1.614548
Cl	0.093864	-3.53205	3.457397
Cl	1.729453	-1.28456	8.10096
F	0.270711	-3.13541	6.299708

bz94			
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
С	-1.0771	-1.28234	5.463973
С	-1.03919	-2.68957	5.374937
С	0.170172	-3.34138	5.11004
С	1.309897	-2.56479	4.93502
С	1.237362	-1.15918	5.02778
С	0.052826	-0.49395	5.290372
Br	-0.04012	1.398893	5.412261
F	2.35123	-0.44456	4.84944
Br	3.000956	-3.34741	4.570146
Cl	0.191615	-5.06924	5.006199
N	-2.30228	-3.20967	5.576158
С	-3.06275	-2.17394	5.772632
N	-2.38931	-0.97468	5.72293
С	-4.54053	-2.22183	6.033774
F	-4.82679	-1.81802	7.293346
F	-5.18828	-1.3718	5.198581
F	-5.02955	-3.4439	5.861483
Н	-2.77342	-0.04844	5.83292

bz95			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.232062	3.271309	6.021971
F	4.146981	3.479761	3.856001
F	5.709777	2.27854	4.77289
N	3.068581	0.838407	3.716503
N	3.150957	0.777145	5.956635
С	3.517682	1.412786	4.795375
С	2.389951	-0.30055	5.57671
С	2.351684	-0.25119	4.1705
С	4.4074	2.623983	4.841197
С	1.728461	-1.27465	6.309411
С	1.030403	-2.24622	5.604497
С	0.990171	-2.22378	4.186441
С	1.637895	-1.22534	3.465011
Н	3.36593	1.060177	6.900057
Cl			
	1.584846	-1.14482	1.735491
Cl	1.584846 0.118778	-1.14482 -3.47096	1.735491 3.340394
Cl Cl	1.584846 0.118778 0.205876	-1.14482 -3.47096 -3.50095	1.735491 3.340394 6.480508

bz96				
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
F	4.210506	3.235347	6.03615	
F	4.12166	3.449199	3.870932	
F	5.699343	2.263902	4.783221	
N	3.123574	0.766533	3.720742	
N	3.093641	0.769474	5.962312	
С	3.516743	1.372813	4.804047	
С	2.350445	-0.31969	5.579028	
С	2.384678	-0.30954	4.170313	
С	4.39395	2.592898	4.854121	
С	1.645828	-1.26942	6.30602	
С	0.976366	-2.25465	5.591062	
С	1.012421	-2.27366	4.172123	
С	1.704705	-1.3012	3.457145	
Н	3.257585	1.082432	6.906729	
Br	1.636276	-1.14898	8.2041	
Cl	0.080626	-3.47625	6.445609	
Cl	0.179761	-3.53873	3.313001	
Cl	1.742872	-1.27042	1.725853	

	bz97		
		3500 2500	1500 500 200 400 600 800 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.203287	3.216984	6.105262
F	4.146254	3.441492	3.939769
F	5.697323	2.234979	4.866885
N	3.111297	0.774253	3.765541
N	3.072759	0.754997	6.006742
С	3.504428	1.367219	4.85643
С	2.325351	-0.3272	5.609551
С	2.36404	-0.30168	4.201638
С	4.39458	2.577989	4.922634
С	1.619281	-1.28616	6.324341
С	0.950045	-2.26496	5.599063
С	0.987337	-2.26471	4.179137
С	1.683326	-1.28415	3.476694
Н	3.234584	1.057061	6.955086
Br	-0.02399	-3.61152	6.519892
Br	1.629928	-1.177	8.224546
Cl	0.157736	-3.51281	3.290094
Cl	1.728326	-1.23051	1.745447

bz98			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.239937	3.227674	6.09631
F	4.166844	3.435104	3.930022
F	5.714484	2.22165	4.854003
N	3.057929	0.811761	3.785467
N	3.130624	0.740335	6.024925
С	3.512715	1.374739	4.867557
С	2.349276	-0.32191	5.640094
С	2.319571	-0.26589	4.232939
С	4.414739	2.577597	4.917184
С	1.661498	-1.28618	6.364281
С	0.938739	-2.23326	5.647305
С	0.911705	-2.20812	4.22772
С	1.591417	-1.22232	3.517493
Н	3.345061	1.016638	6.970737
Br	-0.06447	-3.53824	3.280756
Br	1.743068	-1.22987	8.264296
Cl	0.059544	-3.45991	6.513879
Cl	1.573154	-1.12645	1.787283

bz99			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.165357	3.245178	6.088571
F	4.051834	3.486615	3.926396
F	5.669602	2.332664	4.81152
N	3.142361	0.770578	3.745433
N	3.103152	0.759164	5.987484
С	3.513808	1.380877	4.834264
С	2.392007	-0.34716	5.591583
С	2.429603	-0.32841	4.185343
С	4.356898	2.624768	4.895971
С	1.713215	-1.32178	6.309275
С	1.065846	-2.32186	5.592771
С	1.098851	-2.32768	4.17266
С	1.773326	-1.33374	3.466419
Н	3.256007	1.071556	6.933885
Cl	1.829664	-1.27968	1.73461
Cl	1.717497	-1.2128	8.050937
Br	0.136305	-3.67418	6.55226
Br	0.212956	-3.70764	3.206367

bz100				
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
F	4.12819	3.204693	6.060957	
F	4.00183	3.435031	3.898012	
F	5.636783	2.30346	4.781103	
N	3.118682	0.713858	3.731523	
N	3.090286	0.708772	5.972845	
С	3.49177	1.329008	4.816816	
С	2.38073	-0.40072	5.585668	
С	2.41228	-0.38638	4.175781	
С	4.321443	2.581142	4.870201	
С	1.702648	-1.36917	6.311885	
С	1.05073	-2.36485	5.596009	
С	1.079667	-2.37613	4.175706	
С	1.753534	-1.39136	3.460053	
Н	3.243877	1.023847	6.91843	
Br	1.798747	-1.34828	1.569235	
Br	1.699111	-1.25571	8.210598	
Cl	0.185797	-3.60735	6.452814	
Cl	0.249833	-3.65107	3.327323	

bz101			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.246057	3.270729	6.088736
F	4.169544	3.493097	3.923901
F	5.730073	2.288428	4.839095
N	3.094891	0.854131	3.759971
N	3.157566	0.775584	5.999408
С	3.537594	1.41853	4.84661
С	2.390976	-0.2954	5.606964
С	2.366908	-0.23364	4.20047
С	4.426893	2.630935	4.904943
С	1.712354	-1.27207	6.324655
С	1.00241	-2.22684	5.603532
С	0.97891	-2.1926	4.182964
С	1.651958	-1.19576	3.479396
Н	3.364466	1.05074	6.947254
Cl	1.641949	-1.08889	1.74909
Br	0.018562	-3.51834	3.21003
Br	0.056367	-3.58085	6.54628
Br	1.806853	-1.20786	8.225622

	bz102		
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.201381	3.265863	6.047545
F	4.086406	3.47541	3.883085
F	5.692236	2.315628	4.781824
N	3.102723	0.795107	3.744622
Ν	3.145625	0.766732	5.985573
С	3.524052	1.390808	4.822895
С	2.399589	-0.32267	5.609687
С	2.387293	-0.29534	4.200393
С	4.382441	2.624809	4.864189
С	1.724516	-1.28567	6.345828
С	1.026106	-2.25884	5.640687
С	1.012365	-2.25986	4.219314
С	1.687457	-1.28096	3.49496
Н	3.336146	1.068153	6.928942
Cl	0.161054	-3.48234	6.526479
Br	1.703711	-1.21059	1.603217
Br	0.048797	-3.62224	3.303857
Br	1.787551	-1.18864	8.245333

bz103			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
F	4.199613	3.26667	6.055663
F	4.086506	3.49732	3.892916
F	5.699991	2.341784	4.782731
N	3.196634	0.759823	3.730542
N	3.086525	0.814042	5.968073
С	3.539666	1.398083	4.812827
С	2.376396	-0.29646	5.584206
С	2.458587	-0.31954	4.177536
С	4.388932	2.638467	4.866788
С	1.664791	-1.24074	6.311514
С	1.031388	-2.25575	5.602851
С	1.107325	-2.3028	4.182935
С	1.817258	-1.34073	3.467068
Н	3.212986	1.150632	6.91035
Br	1.952101	-1.33166	1.577762
Br	0.223606	-3.70308	3.241462
Br	0.054712	-3.57536	6.563907
Br	1.621074	-1.05498	8.207029

bz104			
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
F	4.210364	3.273259	6.040039
F	4.114071	3.468403	3.873707
F	5.70332	2.302778	4.791995
N	3.136495	0.767548	3.752881
N	3.108504	0.806682	5.994067
С	3.526475	1.394417	4.825446
С	2.371411	-0.29153	5.62574
С	2.398467	-0.31219	4.218071
С	4.394262	2.620294	4.863348
С	1.678306	-1.23346	6.36937
С	1.010402	-2.23103	5.671404
С	1.041757	-2.25113	4.255558
С	1.725979	-1.30707	3.494771
Н	3.269602	1.138713	6.931966
С	1.754892	-1.32177	1.997699
Н	2.424883	-0.54816	1.630725
Н	0.757094	-1.14767	1.587737
Н	2.090906	-2.29183	1.626195
Cl	0.174435	-3.52092	3.412997
Cl	0.141536	-3.45209	6.555926
Cl	1.674738	-1.10154	8.109637

	bz105		
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
F	1.441746	3.341602	7.341767
F	3.4399	2.484492	7.538965
F	2.990042	3.8296	5.896642
N	2.836755	0.831414	5.218811
N	0.716872	1.310729	5.77077
С	2.044848	1.653613	5.844938
С	0.665581	0.149109	5.039082
С	2.000757	-0.13615	4.696585
С	2.498478	2.836859	6.653436
С	-0.38267	-0.68829	4.686948
С	-0.06163	-1.83792	3.982355
С	1.268247	-2.17368	3.61191
С	2.289872	-1.30236	3.979673
Н	-0.05928	1.786969	6.203095
С	1.526287	-3.45988	2.875435
Н	0.91427	-3.52382	1.975068
Н	2.571342	-3.54685	2.594231
Н	1.263004	-4.31315	3.504458
Cl	3.96495	-1.6245	3.600729
Cl	-1.35325	-2.93256	3.536543
Cl	-2.00645	-0.27098	5.17077

bz106			
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60
Átomo		Coordenadas	80
	X	Y	Z
F	4.213175	3.253963	6.021146
F	4.141276	3.47968	3.85614
F	5.709226	2.286676	4.774553
Ν	3.114277	0.809801	3.686621
N	3.116401	0.7752	5.928129
С	3.523031	1.398603	4.773506
С	2.367358	-0.30709	5.533127
С	2.375491	-0.27976	4.125718
С	4.402166	2.615946	4.837281
С	1.677708	-1.27187	6.251927
С	0.992945	-2.24155	5.52977
С	1.007755	-2.21261	4.112911
С	1.687565	-1.24437	3.376952
Н	3.291817	1.074782	6.874375
С	1.697587	-1.19908	1.87972
Н	2.355506	-0.40407	1.537024
Н	0.693186	-1.01895	1.489205
Н	2.039245	-2.14885	1.463764
Cl	0.12751	-3.44337	3.224448
Br	0.043943	-3.59562	6.46701
Cl	1.712153	-1.19375	7.99615

bz107			
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
Átomo	V	Coordenadas	7
	Λ	1 2.20(515	L
F F	4.184109	3.280515	6.035446
F	4.062588	3.502029	3.8/13/9
F	5.674358	2.344611	4.76355
N	3.040719	0.855391	3.725161
N	3.189211	0.740609	5.958673
С	3.508721	1.412944	4.803996
С	2.433021	-0.34148	5.574641
С	2.35138	-0.26198	4.170283
С	4.361792	2.648587	4.850281
С	1.798255	-1.34138	6.297796
С	1.069712	-2.28306	5.5794
С	1.002253	-2.20495	4.164947
С	1.629152	-1.20366	3.426799
Н	3.423576	1.004926	6.902889
С	1.550111	-1.09739	1.934164
Н	2.178418	-0.28066	1.586917
Н	0.522414	-0.91405	1.611573
Н	1.875689	-2.02451	1.458636
Cl	0.077156	-3.40642	3.281475
Br	0.156192	-3.66855	6.507456
Br	1.958694	-1.32172	8.196418

bz108				
		3500 2500	1500 500	
	•		20	
			40	
			60	
			00	
			80	
	•		100	
		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
С	11.62231	-2.45197	-2.76995	
0	10.50862	-2.03169	-1.96388	
С	10.68418	-2.13088	-0.62001	
С	11.3618	-1.14546	0.090327	
С	11.47024	-1.26103	1.478066	
С	10.87594	-2.35835	2.132977	
С	10.18059	-3.3465	1.448211	
С	10.10889	-3.23333	0.06656	
Cl	9.29939	-4.45322	-0.87583	
Cl	9.469587	-4.66527	2.341956	
Ν	11.15885	-2.17665	3.467551	
С	11.88799	-1.01468	3.54815	
Ν	12.0965	-0.44418	2.396045	
С	12.47401	-0.53812	4.847361	
F	11.77205	-1.04642	5.891548	
F	13.74835	-0.95493	4.991513	
F	12.46375	0.791362	4.940275	
Cl	12.0403	0.232852	-0.72067	
Н	11.32386	-2.27321	-3.80005	
Н	12.51378	-1.86712	-2.53886	
Н	11.82374	-3.51602	-2.62043	
Н	10.84308	-2.75365	4.231803	
bz109				
-------	----------	-------------	--	--
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	X	Y	Z	
0	1.480058	0.487482	-0.70883	
N	2.40454	-0.05204	-0.12851	
0	2.818366	0.215997	0.984808	
С	3.093242	-1.15555	-0.84988	
С	4.03152	-0.83818	-1.81392	
Cl	4.437372	0.801929	-2.18732	
С	4.657377	-1.8997	-2.47824	
С	4.310696	-3.22523	-2.13978	
N	5.074266	-4.01515	-2.96433	
С	5.819024	-3.15537	-3.73957	
N	5.601822	-1.89831	-3.48286	
С	6.707166	-3.67671	-4.83823	
F	7.356679	-4.79186	-4.42341	
F	5.971813	-4.03351	-5.91329	
F	7.604436	-2.77611	-5.22665	
С	3.368775	-3.53843	-1.16571	
Cl	3.0064	-5.20581	-0.8253	
С	2.7514	-2.47833	-0.51523	
Cl	1.536317	-2.76403	0.691713	
Н	5.093341	-5.02394	-2.97423	

bz110				
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	X	Y	Z	
С	-1.15508	2.271994	2.84878	
С	-1.48967	0.913859	2.675013	
С	-0.57224	-0.07905	3.017629	
С	0.647759	0.302117	3.57575	
С	0.988207	1.666325	3.737351	
С	0.083358	2.668063	3.362881	
N	0.373335	4.104406	3.386168	
0	-0.61302	4.849094	3.34334	
0	1.523139	4.493289	3.410039	
Cl	2.504751	2.04899	4.48375	
Cl	1.773704	-0.93065	4.0614	
Cl	-0.99177	-1.73396	2.767012	
Ν	-2.75524	0.794776	2.143567	
С	-3.17218	2.021056	2.015402	
Ν	-2.25784	2.962363	2.421201	
С	-4.49547	2.417243	1.418712	
F	-5.01335	3.475902	2.084323	
F	-4.35226	2.798473	0.131288	
F	-5.36542	1.412886	1.462846	
Н	-2.36108	3.964728	2.495209	

bz111				
		3500 2500	1500 500	
			0 20 40 60 80 100	
		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
0	1.509648	0.334141	-0.52246	
N	2.507148	-0.05814	0.048018	
0	3.067349	-1.13585	-0.17797	
С	3.093595	0.749656	1.120855	
С	2.926958	2.131557	1.254015	
Cl	2.106279	3.100833	0.075522	
С	3.488116	2.783829	2.362673	
С	4.210376	2.132014	3.350001	
Cl	4.863026	2.978716	4.702843	
С	4.39894	0.757769	3.211761	
С	3.866685	0.093264	2.084579	
N	4.264595	-1.20681	2.228242	
С	4.999726	-1.26588	3.388319	
N	5.098762	-0.12494	4.005599	
С	5.597081	-2.56856	3.85121	
F	4.632633	-3.39581	4.308387	
F	6.197635	-3.19465	2.812071	
F	6.494214	-2.38861	4.813138	
N	3.354641	4.261628	2.461413	
0	4.273649	4.912548	1.999804	
0	2.352613	4.689559	3.002387	
Н	4.102803	-1.92802	1.538762	

bz112				
		3500 2500	1500 500	
			MI IMMAA	
	~		20	
		•	40	
			60	
			00	
			80	
			100	
Átomo		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
С	1.049779	0.118703	0.188519	
С	2.547162	0.034718	0.0791	
С	3.248323	-1.18111	0.063414	
С	4.648305	-1.18884	0.053976	
С	5.381058	0.0128	-0.01903	
С	4.693295	1.215507	-0.04256	
С	3.312262	1.226697	0.005414	
Cl	2.519227	2.785606	-0.03839	
Ν	5.473442	2.470025	-0.12465	
Ο	5.817966	2.818762	-1.23787	
Ο	5.708315	3.032	0.929054	
Ν	6.733228	-0.23644	-0.0238	
С	6.820784	-1.53319	0.042663	
Ν	5.604171	-2.17212	0.086003	
С	8.126916	-2.27852	0.129134	
F	7.902963	-3.60572	0.002444	
F	8.973329	-1.89533	-0.83204	
F	8.725795	-2.0789	1.31445	
N	2.567327	-2.47965	0.05018	
0	3.245377	-3.45943	0.370745	
0	1.400373	-2.54161	-0.29813	
Н	0.652699	-0.66724	0.823909	
Н	0.580513	0.001575	-0.79021	
Н	0.761273	1.08384	0.594734	
Н	5.411258	-3.15963	0.175385	

	bz1	.13	
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60
		Coordenadas	100
Átomo	X	V	7
С	-2 7035	9.025106	6.932152
C	-2.7055	9.229100	5 621941
C	-1 17373	8 590049	5 119462
C	-0.4508	7 718586	5 935709
C	-0.8701	7 499154	7 24986
C	-1 99849	8 142511	7 743651
C	0 709183	6 978326	5 351635
0	0.761688	6.632787	4 189788
N	1.706228	6.660741	6.267219
C	2.829021	5.885725	5.887637
C	3.929048	6.367146	5.188278
C	5.007007	5.520935	4.829546
C	5 022221	4 179926	5 208317
C	3.928552	3.676054	5.920716
C	2.862345	4.540399	6.229674
N	1.973415	3.773719	6.939738
С	2.531694	2.524389	7.036199
N	3.688437	2.417895	6.445069
С	1.829199	1.441183	7.810329
F	1.412701	0.435412	7.028645
F	0.730913	1.970161	8.416504
F	2.607659	0.924561	8.768284
Cl	6.343752	3.127041	4.822806
Cl	6.33989	6.170812	3.916089
Cl	3.95968	8.056342	4.76986
Н	-3.58098	9.529844	7.316701
Н	-2.84049	9.931281	4.988805
Н	-0.85176	8.738032	4.097057
Н	-0.33824	6.795973	7.878291
Н	-2.33514	7.941483	8.752998
Н	1.79282	7.248176	7.083804
Н	1.086879	4.072209	7.313227

bz114					
		3500 2500	1500 500 0 20 40 60 80 100		
Átomo		Coordenadas			
Atomo	Х	Y	Z		
F	4.198411	3.230479	6.064318		
F	4.099615	3.476241	3.901907		
F	5.700328	2.304837	4.794185		
N	3.122111	0.791329	3.711922		
N	3.131509	0.747373	5.954342		
С	3.529946	1.376344	4.80466		
С	2.382794	-0.33736	5.554569		
С	2.388959	-0.29689	4.145887		
С	4.387706	2.607584	4.871335		
С	1.682182	-1.30112	6.261717		
С	0.976894	-2.24526	5.533533		
С	0.946839	-2.24165	4.109696		
С	1.678129	-1.26102	3.431185		
Н	3.305536	1.044881	6.901217		
N	0.168065	-3.15161	3.432244		
Н	-0.11151	-3.97664	3.936151		
Н	0.385053	-3.28763	2.45797		
Cl	1.683215	-1.23712	1.68455		
Cl	0.090941	-3.50289	6.371602		
Cl	1.710272	-1.26271	8.00583		

bz115				
		3500 2500	1500 500	
			0 20 40 60 80 100	
		Coordenadas		
Atomo	Х	Y	Z	
С	0.121588	-1.11263	-0.67688	
С	0.106046	-0.04871	0.252753	
С	1.307338	0.339693	0.867129	
С	2.458507	-0.3971	0.598183	
С	2.451294	-1.45014	-0.35173	
С	1.275008	-1.8103	-0.99669	
Cl	1.190219	-3.09126	-2.17285	
Cl	3.91601	-2.30859	-0.71607	
Cl	3.949158	-0.05701	1.42407	
S	1.31358	1.743746	2.024161	
0	1.65142	1.255679	3.353028	
0	0.14754	2.581859	1.758567	
0	2.612308	2.604751	1.475198	
N	-1.18858	0.410639	0.403969	
С	-1.90666	-0.33402	-0.38427	
N	-1.18115	-1.2682	-1.08278	
Н	-1.53154	-1.97711	-1.70904	
С	-3.38824	-0.18964	-0.60366	
F	-3.99307	0.399521	0.421272	
F	-3.6409	0.530725	-1.71672	
F	-3.94158	-1.41403	-0.79521	
Н	2.239383	3.325312	0.942532	

bz116					
<u> </u>		3500	2500	1500	500
				V MAN V	20
	(Constant)				40
9-6					60
				I	00
				I	80
				I	100
		Coord	enadas		
Atomo	Х		Y		Ζ
С	-2.72297	-4.0	3654	0.	87676
С	-2.60594	-4.94	4567	-0.	20078
С	-1.43176	-4.94	4609	-0.	96995
С	-0.41225	-4.0	6931	-0.	60538
С	-0.55336	-3.1	6376	0.4	74409
С	-1.72488	-3.14	4109	1.2	20864
Cl	-1.98744	-2.0	5695	2.5	59321
Cl	0.734615	-2.0	7189	0.8	84941
Cl	1.111408	-4.0	6937	-1.	45553
S	-1.29414	-6.0	0248	-2	.4427
0	-2.504	-6.84	4238	-2.	52835
0	-0.85224	-5.1	7989	-3.	55789
Ν	-0.03533	-7.0	5887	-1.	98889
Ν	-3.75559	-5.7	1279	-0.	27476
С	-4.51157	-5.2	8904	0.6	92624
Ν	-3.95592	-4.2	7338	1.4	31707
С	-5.84145	-5.8	8046	1.0	72035
F	-6.65846	-4.9	0153	1.5	36793
F	-6.43494	-6.4	8503	0.0	49158
F	-5.70363	-6.7	7933	2.	07126
Н	-0.32578	-8.0	2205	-2.	10977
Н	0.820512	-6.8	3121	-2.	48059
Н	-4.37367	-3.7	6746	2.1	97504

	bz117		
		3500 2500	1500 500
			20
		•	40
			60
5			80
			80
0000			100
		Coordenadas	
Atomo	Х	Y	Z
С	-5.1581	4.527787	-0.38511
N	-3.83389	5.117091	-0.58398
С	-3.7025	6.505905	-0.13938
S	-3.10844	4.736079	-2.06767
0	-4.13138	4.422417	-3.06945
0	-2.07213	5.742403	-2.33649
С	-2.25302	3.16555	-1.66884
С	-1.26419	3.094406	-0.68791
С	-0.52796	1.903713	-0.45737
С	-0.76213	0.771931	-1.22635
С	-1.75387	0.841804	-2.18913
С	-2.51601	2.009266	-2.42376
N	-3.43963	1.752327	-3.42221
С	-3.23581	0.516068	-3.76583
Ν	-2.2303	-0.10024	-3.06549
С	-4.01915	-0.21836	-4.81976
F	-3.60784	-1.51167	-4.86889
F	-5.33041	-0.21679	-4.54986
F	-3.83929	0.309586	-6.03741
Cl	0.112989	-0.72132	-1.03071
Cl	0.689172	1.839316	0.784081
Cl	-0.87979	4.476604	0.299947
Н	-5.14006	3.466515	-0.62895
Н	-5.92694	5.01308	-0.99312
Н	-5.40958	4.635725	0.670709
Н	-2.67935	6.841802	-0.27897
Н	-3.94365	6.532888	0.924581
Н	-4.37736	7.182578	-0.67389
Н	-1.90329	-1.04836	-3.16873

	bz118		
•		3500 2500	1500 500
		ľ	20
	6	•	40
			60
	6		80
			100
O			I
Átomo	X	Coordenadas	7
	X 2.05.400	Y	Z
C	-3.95498	6.100885	-5.07145
C	-3.54814	5.958133	-6.53235
N C	-2.92261	7.190953	-7.0427
C	-3.67471	8.45155	-6.91663
C	-5.07094	8.41821	-7.53028
S	-2.09503	6.975278	-8.50068
0	-1.73828	8.295704	-9.0304
0	-2.77843	6.010668	-9.37194
C	-0.54992	6.233245	-7.83866
C	-0.14475	4.909048	-7.98432
C	1.092184	4.453028	-7.44565
С	1.930364	5.316804	-6.75815
С	1.516613	6.631666	-6.6089
С	0.290138	7.102305	-7.11705
<u>N</u>	0.128272	8.430599	-6.76339
С	1.203144	8.73862	-6.09779
N	2.093668	7.701774	-5.97071
С	1.520998	10.10345	-5.54502
F	2.527693	9.999411	-4.63911
F	1.940439	10.94533	-6.50509
F	0.469171	10.65675	-4.93457
Cl	3.458548	4.829754	-6.07739
Cl	1.574065	2.792844	-7.63167
Cl	-1.12156	3.72401	-8.80912
Н	-3.10609	6.404391	-4.45663
Н	-4.32913	5.14379	-4.70329
Н	-4.7514	6.833233	-4.93768
Н	-2.81413	5.155942	-6.62468
Н	-4.40612	5.668674	-7.14656
Н	-3.06577	9.226245	-7.37627
Н	-3.7229	8.679058	-5.85117
Н	-5.02652	8.190756	-8.59711
Н	-5.55253	9.390033	-7.40307
Н	-5.70831	7.672301	-7.05265
Н	2.969106	7.704643	-5.47057

bz119				
•		3500 2500	1500 500	
	-		0 20 40 60 80 100	
Átomo		Coordenadas	1	
	X	Y	Z	
F	3.837437	3.422514	6.243842	
F	3.62824	3.68384	4.084739	
F	5.393906	2.720183	4.899865	
Ν	3.037176	0.891394	3.877628	
N	3.028944	0.845197	6.116473	
С	3.359592	1.52238	4.969369	
С	2.422562	-0.31914	5.712316	
С	2.438952	-0.28568	4.303397	
С	4.059259	2.847459	5.033198	
С	1.796937	-1.32192	6.435751	
С	1.192798	-2.33941	5.709797	
С	1.223283	-2.33352	4.297525	
С	1.821738	-1.3051	3.547755	
Н	3.144118	1.161453	7.066616	
Cl	0.536564	-3.69438	3.438679	
Cl	0.43437	-3.65114	6.568276	
Cl	1.773433	-1.22686	8.179255	
N	1.817792	-1.32999	2.159191	
С	2.976438	-0.82884	1.435615	
Н	3.884812	-1.07703	1.98124	
Н	2.953644	0.254016	1.275024	
Н	3.012229	-1.33348	0.467062	
С	0.546914	-1.14483	1.467763	
Н	-0.27598	-1.49815	2.082755	
Н	0.541875	-1.71436	0.535903	
Н	0.378474	-0.08468	1.232036	

	bz120)	
		3500 2500	1500 500
		V W	**** ********************************
			20
	Q ()	•	40
			60
	r 🝸 🗌		80
			100
			100
Átomo		Coordenadas	
	X	Y	Z
F	3.169396	0.791944	-3.93637
F	4.525392	-0.72307	-3.16889
F	4.753972	-0.00407	-5.20592
Ν	3.135433	-2.29969	-5.64046
Ν	1.612493	-1.42751	-4.2481
С	2.889511	-1.38029	-4.75329
С	0.968533	-2.4622	-4.90698
С	1.941039	-3.00127	-5.76862
С	3.853896	-0.33532	-4.27734
С	-0.3437	-2.92575	-4.8493
С	-0.66626	-3.94641	-5.74648
С	0.309382	-4.51731	-6.61521
С	1.629507	-4.06295	-6.62775
Н	1.204156	-0.76028	-3.61583
С	2.710031	-4.63406	-7.50379
Н	3.662996	-4.16465	-7.26838
Н	2.502186	-4.46296	-8.56368
Н	2.814126	-5.71198	-7.35613
С	-0.12399	-5.61729	-7.55446
Н	-0.62303	-6.43002	-7.02055
Н	0.714613	-6.04582	-8.09768
Н	-0.83566	-5.24279	-8.29733
С	-2.08879	-4.44038	-5.82285
Н	-2.74817	-3.90161	-5.14879
Н	-2.16661	-5.50384	-5.5775
Н	-2.48795	-4.31391	-6.83329
С	-1.3361	-2.32099	-3.89081
Н	-2.0944	-1.72979	-4.41174
Н	-0.8433	-1.66278	-3.1737
Н	-1.85556	-3.08647	-3.31122

	bz121		
2		3500 2500	1500 500
		- M	0 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
F	4.085738	3.741178	5.310197
F	4.207182	3.480885	3.14959
F	5.724097	2.606938	4.429183
N	3.360176	0.787007	3.479044
Ν	3.033897	1.233785	5.648007
С	3.583395	1.621915	4.451386
С	2.380848	0.044462	5.404741
С	2.598011	-0.22579	4.038764
С	4.405445	2.869562	4.320924
С	1.649282	-0.78412	6.249219
С	1.096856	-1.91342	5.65159
С	1.30889	-2.21638	4.289194
С	2.048704	-1.3784	3.449576
Н	3.027787	1.746653	6.515319
Cl	0.610277	-3.65593	3.593016
Cl	0.079249	-2.94507	6.626204
0	2.218491	-1.74762	2.167006
0	1.437905	-0.40437	7.547864
С	2.161161	-1.15303	8.540998
Н	1.850085	-0.74839	9.501464
Н	3.238736	-1.01854	8.412226
Н	1.9092	-2.21327	8.495287
C	2.316827	-0.73306	1.15305
Н	2.165898	-1.26059	0.2141
Н	3.289341	-0.24514	1.174238
Н	1.536433	0.018493	1.286873

	bz122		
		3500 2500	1500 500 20 40 60 80 100
Átomo		Coordenadas	
	X	Y	Z
F	4.031783	3.382597	6.137558
F	3.775932	3.700643	3.990569
F	5.593797	2.792661	4.743644
N	3.28359	0.890705	3.718083
N	3.326348	0.790037	5.958437
С	3.612524	1.503016	4.819294
С	2.733732	-0.37704	5.539489
С	2.718195	-0.30005	4.132175
С	4.258159	2.855549	4.904359
С	2.199709	-1.45582	6.228529
С	1.595691	-2.4727	5.498905
С	1.569593	-2.41476	4.073534
С	2.150975	-1.346	3.398009
Н	3.455242	1.090563	6.911849
Cl	2.192278	-1.29886	1.658691
Cl	2.313408	-1.50705	7.974723
0	1.011634	-3.46235	3.403497
0	1.065255	-3.56135	6.120407
С	-0.22006	-3.36005	6.728014
Н	-0.52287	-4.32902	7.118286
Н	-0.94576	-3.01549	5.986886
Н	-0.16404	-2.64019	7.546159
С	-0.29111	-3.21968	2.851065
Н	-0.62585	-4.17062	2.442591
Н	-0.25249	-2.47486	2.055102
Н	-0.98416	-2.88709	3.628737

	bz123		
00		3500 2500	1500 500
		~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	0
			20
			40
			60
- THE AT THE			80
	<b></b>		80
			100
Átomo		Coordenadas	
Atomo	X	Y	Z
С	1.635036	0.320318	0.683022
С	2.969391	0.118352	-0.02533
С	3.014801	-1.17868	-0.82495
0	2.188921	-2.06376	-0.69576
N	4.092885	-1.26755	-1.67574
С	4.541573	-2.39123	-2.39632
С	4.011193	-3.66188	-2.19091
С	4.591047	-4.69157	-2.92115
С	5.654535	-4.50269	-3.83089
С	6.157983	-3.2173	-4.0367
С	5.592376	-2.17953	-3.32346
N	6.027629	-5.71235	-4.39288
С	5.228326	-6.58616	-3.85501
N	4.333626	-6.04692	-2.95843
С	5.300767	-8.06603	-4.0636
F	6.1318	-8.64724	-3.16834
F	4.074609	-8.62107	-3.87492
F	5.724444	-8.38938	-5.28501
Н	1.40451	-0.53634	1.315914
Н	0.821824	0.423636	-0.03573
Н	1.66322	1.214965	1.306789
Н	3.783523	0.073723	0.707196
Н	3.200319	0.960661	-0.68538
Н	4.684027	-0.45354	-1.73673
Н	3.196648	-3.81645	-1.50278
Н	6.96632	-3.04851	-4.73513
Н	5.966238	-1.17214	-3.46822
Н	3.61762	-6.54649	-2.45643

## Anexo B – Dados complementares de toxicologia *in silico* obtidos por meio dos softwares livres

Tabela com os valores de resíduos obtidos para cada um dos softwares de toxicidade *in silico* tomando como base os valores de  $DL_{50}$  experimentais presentes no artigo base. Os valores em negrito e grifados em laranja são aqueles superiores a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Os valores de  $DL_{50}$ , em log(µmol.kg⁻¹) podem ser encontrados na Tabela 9, bem como a classificação das moléculas.

Molécula	T.E.S.T.	Pro-Tox II	Gusar	Cactus
1	-0.02	-0.25	0.00	-0.01
2	0.07	0.00	0.07	0.04
3	-0.04	0.10	-0.26	-0.11
4	-0.20	0.20	-0.57	-0.15
5	0.25	0.92	0.36	0.31
6	0.18	0.00	0.10	0.00
7	-0.25	-0.01	-0.29	-0.45
8	0.02	0.19	0.11	-0.13
9	0.45	0.00	0.39	0.28
10	-0.32	-1.15	-0.33	-0.92
11	0.05	-0.39	-0.32	-0.22
12	-0.03	0.03	-0.52	-0.47
13	0.06	-0.20	-0.55	-0.18
14	0.01	-0.30	-0.03	-0.04
15	0.10	-0.12	0.06	-0.13
16	0.13	0.98	0.34	0.16
17	-0.27	0.20	-0.53	-0.22
18	-0.20	-0.02	-0.14	-0.38
19	-0.48	-0.04	-0.57	-0.88
20	0.25	0.00	0.36	0.46
21	0.01	0.00	-0.38	-0.17
22	0.17	0.50	0.02	-0.06
23	0.16	0.06	0.13	0.17
24	-0.16	0.10	-0.20	0.00
25	-0.20	-0.02	-0.18	0.00
26	0.10	0.09	-0.13	0.28
27	-0.02	0.64	0.03	0.20
28	-0.42	0.00	-0.68	0.00
29	0.34	0.38	0.29	0.42
30	-0.11	-0.34	-0.36	-0.41
31	0.07	0.05	-0.24	-0.01
32	-0.28	0.04	-0.67	-0.01
33	-0.82	-0.06	-0.51	-0.72
34	-0.22	-0.04	-0.19	-0.40
35	0.08	0.01	-0.24	-0.16

36	-0.01	0.05	-0.14	-0.06
37	0.32	0.00	0.24	-0.06
38	0.16	0.00	0.26	0.03
39	-0.25	-0.14	-0.44	-0.56
40	-0.18	0.00	-0.21	0.00
41	0.29	0.49	0.21	0.28
42	0.09	0.96	0.03	0.02
43	0.16	0.20	0.17	0.01
44	0.31	0.95	0.15	0.01
45	-1.42	0.38	-1.00	-1.22
46	-0.08	-0.02	-1.02	0.00
47	-0.67	-0.56	-0.62	-0.04
48	-0.45	-0.01	-0.50	-0.64
49	-0.35	-0.01	-0.10	0.14
50	-0.91	-0.03	-0.53	-0.80
51	-0.24	-0.01	-0.06	-0.04
52	-0.50	0.27	-0.30	-0.40
53	-0.12	0.00	-0.14	-0.29
54	-0.20	-0.01	-0.15	-0.26
55	-1.28	0.09	-1.12	-1.49
56	0.01	-0.01	-0.11	-0.16
57	-0.17	-0.02	-0.09	-0.32
58	0.02	0.01	-0.04	-0.19
59	-0.19	0.00	-0.21	0.00
60	-0.10	0.16	-0.10	0.00
61	0.13	0.32	0.00	0.00
62	0.00	0.06	-0.31	-0.07
63	0.10	0.00	-0.08	0.00
64	-0.15	-0.12	-0.89	-0.50
65	0.58	0.80	-0.22	0.12
66	-0.26	-0.03	-0.42	-0.33
67	0.18	-0.01	-0.14	0.00
68	-0.24	0.04	-0.66	-0.55
69	0.16	0.02	-0.15	0.03
70	0.30	0.41	0.11	0.16
71	0.03	0.01	-0.20	0.00
72	0.51	0.00	0.19	0.28
73	0.67	0.00	0.20	0.03
74	-0.52	0.00	-0.40	-0.19
75	0.14	0.52	0.45	0.07
76	0.18	0.12	0.26	0.29
77	0.10	0.13	0.05	-0.01
78	0.22	0.92	0.27	0.29
79	-0.09	0.01	0.07	-0.07
80	0.22	0.00	0.37	0.27
81	0.67	0.00	0.42	0.67

82	0.45	0.00	0.32	0.94
83	0.25	0.00	0.19	0.48
84	-0.25	-3.00	-1.82	-1.58
85	0.11	0.22	-0.17	0.00
86	-0.07	-0.07	-0.37	-0.59
87	-0.19	-0.08	-0.18	-0.17
88	-0.15	0.08	-0.29	0.00
89	0.14	0.01	-0.08	-0.11
90	0.13	-0.02	-0.02	0.00
91	-0.23	-0.02	-0.41	-0.03
92	0.08	-0.01	-0.38	0.00
93	0.15	0.02	-0.13	0.00
94	0.05	0.02	-0.16	0.02
95	-0.89	-0.68	-0.85	-0.09
96	0.15	0.01	-0.16	0.13
97	-0.13	0.06	-0.25	0.05
98	-0.13	0.06	-0.36	-0.20
99	-0.14	0.06	-0.26	-0.18
100	-0.27	0.06	-0.34	0.00
101	-0.02	0.02	-0.16	-0.04
102	0.16	0.02	-0.05	0.21
103	-0.09	0.00	-0.37	-0.29
104	-0.06	0.03	-0.37	-0.20
105	0.32	0.01	0.07	0.32
106	0.02	0.01	-0.08	-0.18
107	0.18	0.00	-0.01	0.04
108	0.25	0.00	0.06	0.51
109	-0.06	0.05	-0.13	0.12
110	0.12	0.07	0.07	0.16
111	0.53	0.00	0.59	0.86
112	0.32	0.00	0.38	0.57
113	0.17	0.59	-0.12	0.00
114	0.26	1.19	0.35	0.00
115	0.63	1.06	0.97	0.38
116	0.63	0.03	0.03	-0.98
117	-0.45	0.01	-0.56	-0.70
118	-0.15	-0.10	-0.48	-0.01
119	0.06	1.13	0.26	0.18
120	0.03	0.42	-0.12	0.27
121	0.32	0.00	0.25	0.52
122	0.43	0.00	0.34	0.80
123	-0.63	-0.09	-0.54	-0.26

Tabela com os valores de resíduos obtidos para cada um dos softwares de toxicidade *in* silico tomando como base os valores de  $DL_{50}$  experimentais presentes no banco de dados

, bem como a clas	sificação das molé	culas.		
Molécula	T.E.S.T.	Pro-Tox II	Gusar	Cactus
1	-0.02	-0.24	0.01	0.00
2	0.06	0.00	0.06	0.04
3	-0.03	0.10	-0.25	-0.10
4	-0.20	0.20	-0.57	-0.15
5	0.25	0.92	0.36	0.31
6	0.18	0.00	0.10	0.00
7	-0.25	-0.01	-0.29	-0.45
8	0.02	0.19	0.11	-0.13
9	0.45	0.00	0.38	0.28
10	-0.32	-1.15	-0.33	-0.92
11	0.05	-0.39	-0.32	-0.22
12	-0.05	0.01	-0.54	-0.49
13	0.06	-0.20	-0.55	-0.18
14	0.01	-0.30	-0.03	-0.04
15	0.10	-0.13	0.06	-0.14
16	0.13	0.98	0.34	0.16
17	-0.27	0.20	-0.53	-0.21
18	-0.20	-0.02	-0.14	-0.38
19	-0.48	-0.04	-0.57	-0.88
20	0.25	0.00	0.36	0.45
21	0.01	0.00	-0.38	-0.17
22	0.17	0.50	0.02	-0.06
23	0.16	0.06	0.14	0.17
24	-0.16	0.10	-0.20	0.00
25	-0.20	-0.02	-0.18	0.00
26	0.10	0.09	-0.13	0.28
27	-0.02	0.64	0.03	0.20
28	-0.42	0.00	-0.68	0.00
29	-0.07	-0.03	-0.12	0.01
30	0.23	0.00	-0.02	-0.07
31	0.07	0.05	-0.24	-0.01
32	-0.28	0.04	-0.67	-0.01
33	-0.82	-0.06	-0.51	-0.72
34	-0.16	0.03	-0.12	-0.33
35	0.08	0.01	-0.24	-0.16
36	-0.01	0.05	-0.14	-0.06
37	0.32	0.00	0.24	-0.06
38	0.16	0.00	0.26	0.03
39	-0.11	0.00	-0.30	-0.42
40	-0.17	0.00	-0.21	0.00
41	0.29	0.49	0.21	0.28

ChemIDplus. Os valores em negrito e grifados em laranja são aqueles superiores a 10% do valor de DL₅₀ experimental. Os valores de DL₅₀, em log(µmol.kg⁻¹) podem ser encontrados na Tabela 9, bem como a classificação das moléculas.

42	0.09	0.96	0.03	0.02
43	0.16	0.20	0.17	0.01
44	0.31	0.95	0.15	0.01
45	-1.42	0.38	-1.00	-1.22
46	-0.08	-0.02	-1.02	0.00
47	-0.67	-0.56	-0.62	-0.04
48	-0.45	-0.01	-0.50	-0.64
49	-0.35	-0.01	-0.10	0.14
50	-0.91	-0.03	-0.53	-0.80
51	-0.24	-0.01	-0.06	-0.04
52	-0.50	0.27	-0.30	-0.40
53	-0.12	0.00	-0.14	-0.29
54	-0.20	-0.01	-0.15	-0.26
55	-1.29	0.09	-1.13	-1.49
56	0.01	-0.01	-0.11	-0.16
57	-0.17	-0.02	-0.09	-0.32
58	0.02	0.01	-0.04	-0.19
59	-0.19	0.00	-0.21	0.00
60	-0.10	0.16	-0.10	0.00
61	0.12	0.32	-0.01	0.00
62	0.00	0.06	-0.31	-0.07
63	0.10	0.00	-0.08	0.00
64	-0.15	-0.12	-0.89	-0.50
65	0.58	0.80	-0.22	0.12
66	-0.26	-0.03	-0.42	-0.33
67	-0.32	-0.51	-0.64	-0.50
68	-0.24	0.04	-0.66	-0.54
69	0.16	0.02	-0.15	0.03
70	0.30	0.41	0.11	0.16
71	0.03	0.01	-0.20	0.00
72	0.51	0.00	0.19	0.28
73	0.67	0.00	0.20	0.03
74	-0.52	0.00	-0.40	-0.19
75	0.09	0.47	0.40	0.02
76	0.13	0.07	0.21	0.24
77	0.10	0.13	0.06	-0.01
78	0.22	0.92	0.27	0.29
79	-0.09	0.01	0.07	-0.07
80	0.22	0.00	0.37	0.27
81	0.68	0.00	0.42	0.68
82	0.45	0.00	0.32	0.94
83	0.25	0.00	0.19	0.48
84	2.75	0.00	1.18	1.42
85	0.11	0.22	-0.17	0.00
86	-0.07	-0.07	-0.37	-0.59
87	-0.19	-0.08	-0.18	-0.17

88	-0.15	0.08	-0.29	0.00
89	0.14	0.01	-0.08	-0.10
90	0.13	-0.02	-0.02	0.00
91	-0.23	-0.02	-0.41	-0.04
92	0.08	-0.01	-0.38	0.00
93	0.15	0.02	-0.13	0.00
94	0.05	0.02	-0.16	0.02
95	-0.81	-0.60	-0.77	-0.02
96	0.15	0.01	-0.16	0.13
97	-0.13	0.06	-0.25	0.05
98	-0.13	0.06	-0.36	-0.20
99	-0.14	0.06	-0.26	-0.18
100	-0.27	0.06	-0.34	-0.01
101	-0.02	0.02	-0.16	-0.04
102	0.16	0.02	-0.05	0.21
103	-0.09	0.00	-0.36	-0.29
104	-0.06	0.03	-0.37	-0.20
105	0.32	0.01	0.07	0.32
106	0.02	0.01	-0.08	-0.18
107	0.17	0.00	-0.01	0.04
108	0.26	0.00	0.06	0.51
109	-0.12	-0.01	-0.18	0.06
110	0.06	0.01	0.01	0.11
111	0.53	0.00	0.59	0.86
112	0.32	0.00	0.38	0.57
113	0.29	0.72	0.00	0.12
114	0.13	1.06	0.22	-0.13
115	0.29	0.72	0.63	0.04
116	0.60	0.00	0.00	-1.01
117	-0.48	-0.02	-0.59	-0.73
118	-0.04	0.01	-0.37	0.10
119	-0.03	1.04	0.17	0.10
120	0.03	0.42	-0.12	0.27
121	0.32	0.00	0.25	0.52
122	0.43	0.00	0.35	0.80
123	-0.63	-0.09	-0.54	-0.26

## Anexo C – Dados complementares sobre os modelos de QSAR construídos

Frequências vibracionais consideradas para iniciar a construção do modelo 1. Todas as frequências estão em cm⁻¹.

550	554	558	562	566	570	574	578	582	586	590	594
598	602	606	610	614	618	622	626	630	634	638	642
646	650	654	658	662	666	670	674	678	682	686	690
694	698	702	706	710	714	718	722	726	730	734	738
742	746	750	754	758	762	766	770	774	778	782	786
790	794	798	802	806	810	814	818	822	826	830	834
838	842	846	850	854	858	862	866	870	874	878	882
886	890	894	898	902	906	910	914	918	922	926	930
934	938	942	946	950	954	958	962	966	970	974	978
982	986	990	994	998	1002	1006	1010	1014	1018	1022	1026
1030	1034	1038	1042	1046	1050	1054	1058	1062	1066	1070	1074
1078	1082	1086	1090	1094	1098	1102	1106	1110	1114	1118	1122
1126	1130	1134	1138	1142	1146	1150	1154	1158	1162	1166	1170
1174	1178	1182	1186	1190	1194	1198	1202	1206	1210	1214	1218
1222	1226	1230	1234	1238	1242	1246	1250	1254	1258	1262	1266
1270	1274	1278	1282	1286	1290	1294	1298	1302	1306	1310	1314
1318	1322	1326	1330	1334	1338	1342	1346	1350	1354	1358	1362
1366	1370	1374	1378	1382	1386	1390	1394	1398	1402	1406	1410
1414	1418	1422	1426	1430	1434	1438	1442	1446	1450	1454	1458
1462	1466	1470	1474	1478	1482	1486	1490	1494	1498	1502	1506
1510	1514	1518	1522	1526	1530	1534	1538	1542	1546	1550	1554
1558	1562	1566	1570	1574	1578	1582	1586	1590	1594	1598	1602
1606	1610	1614	1618	1622	1626	1630	1634	1638	1642	1646	1650
3006	3010	3014	3018	3022	3026	3030	3034	3038	3042	3046	3050
3054	3058	3062	3066	3070	3074	3078	3082	3086	3090	3094	3098
3102	3106	3110	3114	3118	3122	3126	3130	3134	3138	3142	3146
3150	3154	3158	3162	3166	3170	3174	3178	3182	3186	3438	3442
3446	3450	3454	3458	3462	3466	3470	3474	3478	3482	3486	3490
3494	3498	3502	3506	3510	3514	3518	3522	3526	3530	3534	3538

3542 3546 3550 3554 3558 3562 3566 3570 3574 3578 3582 3586 3590 3594 3598 3602

Descritores moleculares físico-químicos empregados na construção do modelo 2. As unidades de cada medida encontram-se explicitadas, bem como o método pelo qual foram obtidas. As posições atômicas podem ser identificadas na figura que se encontra abaixo da tabela.

Descritor	Descrição e método
Entalpia (kcal.mol ⁻¹ )	Entalpia calculada pelas palavras-chave descritas na Tabela 5
Entropia (kcal.mol ⁻¹ )	Entropia calculada pelas palavras-chave descritas na Tabela 5
Energia Livre (kcal.mol ⁻¹ )	Energia livre de Gibbs calculada pelas palavras-chave descritas na Tabela 5
Energia Térmica Total (kcal.mol ⁻¹ )	Energia térmica interna, considerando todas as correções aplicáveis, calculada pelas palavras-chave descritas na Tabela 5
ZPE (kcal.mol ⁻¹ )	Energia de ponto zero calculada por meio das palavras-chave mostradas na Tabela 5
Correção Térmica Total (kcal.mol ⁻¹ )	Correção térmica total calculada pelas palavras-chave descritas na Tabela 5
Número de elétrons	Número de elétrons totais presentes na molécula
Número de átomos	Número de átomos totais presentes na molécula
Repulsão Nuclear (kcal.mol ⁻¹ )	Termo de repulsão nuclear calculado de acordo com as palavras-chave na Tabela 5
Energia Eletrônica (kcal.mol ⁻¹ )	Energia eletrônica total calculada de acordo com as palavras na Tabela 5
Energia de 1 elétron (kcal.mol ⁻¹ )	Energia de interação elétron-núcleo calcula de acordo com a Tabela 5
Energia de 2 elétrons (kcal.mol ⁻¹ )	Energia de interação entre dois elétrons calculada de acordo com a Tabela 5
Energia Potencial (kcal.mol ⁻¹ )	Termo de energia potencial relativa à molécula calculada de acordo com a Tabela 5
Energia Cinética (kcal.mol ⁻¹ )	Termo de energia cinética relativa à molécula calculada de acordo com a Tabela 5
Energia Total SCF (kcal.mol ⁻¹ )	Energia total obtida pelo campo auto consistente relativa à molécula calculada de acordo com a Tabela 5
Energia HOMO (kcal.mol ⁻¹ )	Energia do orbital HOMO calculada de acordo com a Tabela 5
Energia LUMO (kcal.mol ⁻¹ )	Energia do orbital LUMO calculada de acordo com a Tabela 5
Energia GAP (kcal.mol ⁻¹ )	Diferença energética entre os orbitais LUMO e HOMO calculada fazendo a diferença entre o primeiro e o segundo

Momento de Dipolo Total X	Momento de dipolo da molécula no eixo X, do plano
(M.D.T. X) (Debye)	cartesiano. Calculado de acordo com a Tabela 5
Momento de Dipolo Total Y	Momento de dipolo da molécula no eixo Y, do plano
(M.D.T. Y) (Debye)	cartesiano. Calculado de acordo com a Tabela 5
Momento de Dipolo Total Z	Momento de dipolo da molécula no eixo Z, do plano
(M.D.T. Z) (Debye)	cartesiano. Calculado de acordo com a Tabela 5
Contribuição eletrônica para o M.D.	Contribuição eletrônica para o momento de dipolo no eixo
X (C.E.M.D.T. X) (Debye)	X. Calculado de acordo com a Tabela 5
Contribuição eletrônica para o M.D.	Contribuição eletrônica para o momento de dipolo no eixo
Y (C.E.M.D.T. Y) (Debye)	Y. Calculado de acordo com a Tabela 5
Contribuição eletrônica para o M.D.	Contribuição eletrônica para o momento de dipolo no eixo Z.
Z (C.E.M.D.T. Z) (Debye)	Calculado de acordo com a Tabela 5
Contribuição nuclear para o M.D. X	Contribuição nuclear para o momento de dipolo no eixo X.
(C.N.M.D.T. X) (Debye)	Calculado de acordo com a Tabela 5
Contribuição nuclear para o M.D. Y	Contribuição nuclear para o momento de dipolo no eixo Y.
(C.N.M.D.T. Y) (Debye)	Calculado de acordo com a Tabela 5
Contribuição nuclear para o M.D. Z	Contribuição nuclear para o momento de dipolo no eixo Z.
(C.N.M.D.T. Z) (Debye)	Calculado de acordo com a Tabela 5
Correção D3BJ (kcal.mol ⁻¹ )	Correção de dispersão calculada pela correção D3BJ
Energia Final SP (kcal mol ⁻¹ )	Energia da geometria final obtida pelo método de otimização
Energia Finar SI (Kear.mor)	geométrica. O método está de acordo com a Tabela 5
Massa molecular (g.mol ⁻¹ )	Massa molar dos compostos do grupo de estudos
log P NICE ATM	Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo
	NICEATM
log P ACD/Labs Consensus	Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo método
	consensual do ACD/Labs
log P OPERA	Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo OPERA
	Coeficiente de partição octanol/água calculado por um
100 P A (D/Lans)	
log P ACD/Labs	método específico do ACD/Labs
log P EPISuite	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C)	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C)	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T.
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fusão (P.F) OPERA (°C)	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fusão dos compostos calculado pelo OPERA
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fusão (P.F.) OPERA (°C) Ponto de Fusão (P.F.) NICEATM	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fusão dos compostos calculado pelo OPERA Ponto de fusão dos compostos calculado pelo NICEATM
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fusão (P.F.) OPERA (°C) Ponto de Fusão (P.F.) NICEATM (°C)	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fusão dos compostos calculado pelo OPERA Ponto de fusão dos compostos calculado pelo NICEATM
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fusão (P.F.) OPERA (°C) Ponto de Fusão (P.F.) NICEATM (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) T.E.S.T.	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fusão dos compostos calculado pelo OPERA Ponto de fusão dos compostos calculado pelo NICEATM Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T.
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fusão (P.F.) NICEATM (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) T.E.S.T. (°C)	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fusão dos compostos calculado pelo OPERA Ponto de fusão dos compostos calculado pelo NICEATM Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo T.E.S.T.
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fusão (P.F.) OPERA (°C) Ponto de Fusão (P.F.) NICEATM (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) ACD/Labs	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fusão dos compostos calculado pelo OPERA Ponto de fusão dos compostos calculado pelo NICEATM Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo T.E.S.T.
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fusão (P.F.) NICEATM (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) ACD/Labs (°C)	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fusão dos compostos calculado pelo OPERA Ponto de fusão dos compostos calculado pelo NICEATM Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo T.E.S.T.
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fusão (P.F.) OPERA (°C) Ponto de Fusão (P.F.) NICEATM (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) ACD/Labs (°C) Ponto de Ebulição (P.E.) T.E.S.T.	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fusão dos compostos calculado pelo OPERA Ponto de fusão dos compostos calculado pelo NICEATM Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo T.E.S.T.
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fusão (P.F.) NICEATM (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) ACD/Labs (°C) Ponto de Ebulição (P.E.) T.E.S.T. (°C)	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fusão dos compostos calculado pelo OPERA Ponto de fusão dos compostos calculado pelo NICEATM Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo ACD/Labs Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo ACD/Labs
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fusão (P.F.) OPERA (°C) Ponto de Fusão (P.F.) NICEATM (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) ACD/Labs (°C) Ponto de Ebulição (P.E.) T.E.S.T. (°C)	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fusão dos compostos calculado pelo OPERA Ponto de fusão dos compostos calculado pelo NICEATM Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo ACD/Labs Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo T.E.S.T.
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fusão (P.F.) OPERA (°C) Ponto de Fusão (P.F.) NICEATM (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) ACD/Labs (°C) Ponto de Ebulição (P.E.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Ebulição (P.E.) NICEATM (°C)	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fusão dos compostos calculado pelo OPERA Ponto de fusão dos compostos calculado pelo NICEATM Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo ACD/Labs Ponto de ebulição dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de ebulição dos compostos calculado pelo T.E.S.T.
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fusão (P.F.) OPERA (°C) Ponto de Fusão (P.F.) NICEATM (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) ACD/Labs (°C) Ponto de Ebulição (P.E.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Ebulição (P.E.) NICEATM (°C) Ponto de Ebulição (P.E.) OPERA	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fusão dos compostos calculado pelo OPERA Ponto de fusão dos compostos calculado pelo NICEATM Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo ACD/Labs Ponto de ebulição dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de ebulição dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de ebulição dos compostos calculado pelo NICEATM
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fusão (P.F.) OPERA (°C) Ponto de Fusão (P.F.) NICEATM (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) ACD/Labs (°C) Ponto de Ebulição (P.E.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Ebulição (P.E.) NICEATM (°C) Ponto de Ebulição (P.E.) OPERA (°C)	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fusão dos compostos calculado pelo OPERA Ponto de fusão dos compostos calculado pelo NICEATM Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo ACD/Labs Ponto de ebulição dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de ebulição dos compostos calculado pelo NICEATM
log P ACD/Labs log P EPISuite Ponto de Fusão (P.F.) EPISuite (°C) Ponto de Fusão (P.F.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fusão (P.F.) OPERA (°C) Ponto de Fusão (P.F.) NICEATM (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) T.E.S.T. (°C) Ponto de Fulgor (P.Ful.) ACD/Labs (°C) Ponto de Ebulição (P.E.) NICEATM (°C) Ponto de Ebulição (P.E.) OPERA (°C) Ponto de Ebulição (P.E.) OPERA (°C)	método específico do ACD/Labs Coeficiente de partição octanol/água calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo EPISuite Ponto de fusão dos compostos calculado pelo OPERA Ponto de fusão dos compostos calculado pelo NICEATM Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo T.E.S.T. Ponto de fulgor dos compostos calculado pelo ACD/Labs Ponto de ebulição dos compostos calculado pelo NICEATM Ponto de ebulição dos compostos calculado pelo OPERA

Ponto de Ebulição (P.E.) EPISuite (°C)	Ponto de ebulição dos compostos calculado pelo EPISuite
Densidade ACD/Labs (g.cm ⁻³ )	Densidade dos pesticidas calculada pelo ACD/Labs
Densidade T.E.S.T. (g.cm ⁻³ )	Densidade dos pesticidas calculada pelo T.E.S.T.
Solubilidade em água T.E.S.T. (mol.L ⁻¹ )	Solubilidade em água dos pesticidas obtida pelo T.E.S.T.
Solubilidade em água OPERA (mol.L ⁻¹ )	Solubilidade em água dos pesticidas obtida pelo OPERA
Solubilidade em água EPISuite (mol.L ⁻¹ )	Solubilidade em água dos pesticidas obtida pelo EPISuite
Solubilidade em água NICEATM (mol.L ⁻¹ )	Solubilidade em água dos pesticidas obtida pelo NICEATM
Entalpia de Vaporização ACD/Labs (kJ.mol ⁻¹ )	Entalpia de vaporização das moléculas do grupo de estudados calculada pelo ACD/Labs
Volume Molar ACD/Labs (cm ³ )	Volume molar das moléculas do grupo de estudados calculada pelo ACD/Labs
Índice de Refratividade ACD/Labs	Índice de refratividade das moléculas do grupo de estudados calculada pelo ACD/Labs
Parachor ACD/Labs (cm ³ )	Parachor das moléculas do grupo de estudados calculada pelo ACD/Labs.
Tensão Superficial ACD/Labs (dyne.cm ⁻¹ )	Tensão superficial das moléculas do grupo de estudados calculada pelo ACD/Labs
Polarizabilidade ACD/Labs (cm ³ )	Grau de polarizabilidade das moléculas do grupo de estudados calculada pelo ACD/Labs
Pressão de Vapor EPISuite (mmHg)	Pressão de vapor da substância calculada pelo EPISuite
Pressão de Vapor OPERA (mmHg)	Pressão de vapor da substância calculada pelo OPERA
Pressão de Vapor NICEATM (mmHg)	Pressão de vapor da substância calculada pelo NICEATM
Pressão de Vapor ACD/Labs (mmHg)	Pressão de vapor da substância calculada pelo ACD/Labs
Pressão de Vapor T.E.S.T. (mmHg)	Pressão de vapor da substância calculada pelo T.E.S.T.
Refratividade Molar ACD/Labs (cm ³ )	Refratividade molar das moléculas calculada pelo ACD/Labs
C6 (imido)	Carga atômica calculada pelo método CHELPG no carbono 6.
C7 (ciclo - N5)	Carga atômica calculada pelo método CHELPG no carbono 7.
C8 (ciclo - N4)	Carga atômica calculada pelo método CHELPG no carbono 8.
C9 (trifluor)	Carga atômica calculada pelo método CHELPG no carbono 9.
C10 (ciclo - C7)	Carga atômica calculada pelo método CHELPG no carbono 10.
C11 (ciclo - C10)	Carga atômica calculada pelo método CHELPG no carbono 11.
C12 (ciclo - C13)	Carga atômica calculada pelo método CHELPG no carbono 12.

$C_{13}$ (ciclo - $C_{8}$ )	Carga atômica calculada pelo método CHELPG no carbono
C13 (cició - C8)	13.
N4 (imido dunla)	Carga atômica calculada pelo método CHELPG no
14 (mildő - dupia)	nitrogênio 4.
N5 (imida H)	Carga atômica calculada pelo método CHELPG no
N3 (IIIIdo - H)	nitrogênio 5.
F1	Carga atômica calculada pelo método CHELPG no flúor 1.
F2	Carga atômica calculada pelo método CHELPG no flúor 2.
F3	Carga atômica calculada pelo método CHELPG no flúor 3.



Tabela de resíduos do modelo 1. Foram considerados os valores de  $DL_{50}$  presentes no artigo base como referência experimental. Os resíduos em negrito e grifados em laranja são aqueles que apresentam valor superior a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Todos os valores de  $DL_{50}$  encontram-se em log(µmol.kg⁻¹).

Moléculas	DL ₅₀ experimental	DL ₅₀ in silico	Resíduos
1	2.17	2.04	0.13
3	2.11	1.88	0.23
4	2.16	2.32	-0.16
5	1.91	2.33	-0.42
6	1.94	1.88	0.06
8	2.02	1.83	0.19
9	2.27	1.99	0.28
11	1.55	1.51	0.04
14	2.14	1.92	0.22
15	2.31	1.92	0.39
17	1.99	2.13	-0.14
18	1.66	1.68	-0.02

19	1.20	1.10	0.10
23	2.53	2.46	0.07
24	1.05	1.29	-0.24
25	1.38	1.62	-0.24
27	1.56	1.66	-0.10
29	1.71	1.59	0.12
31	1.49	1.96	-0.47
34	1.33	1.59	-0.26
35	1.38	1.77	-0.39
36	1.48	1.47	0.01
37	1.72	1.66	0.06
38	2.37	2.24	0.13
39	1.10	1.29	-0.19
40	1.97	1.81	0.16
41	2.37	2.28	0.09
43	2.44	2.12	0.32
45	0.99	1.33	-0.34
46	1.29	1.41	-0.12
47	0.76	0.96	-0.20
49	1.57	1.85	-0.28
52	1.32	1.64	-0.32
53	1.62	1.50	0.12
54	1.64	1.82	-0.18
56	1.67	1.63	0.04
57	1.62	1.44	0.18
59	2.12	1.94	0.18
61	2.39	2.38	0.01
62	0.98	0.95	0.03
63	1.40	1.28	0.12
67	1.42	1.59	-0.17
69	1.35	1.60	-0.25
70	1.48	1.78	-0.30
71	1.23	1.52	-0.29
72	2.28	2.24	0.04
75	2.53	2.27	0.26
77	1.98	2.07	-0.09
78	2.41	2.26	0.15
79	2.05	1.80	0.25
81	2.48	2.28	0.20
83	2.08	1.81	0.27
84	1.15	1.12	0.03
87	0.76	0.82	-0.06
89	1.28	1.12	0.16
90	1.34	1.29	0.05
91	1.03	1.25	-0.22
92	1.19	0.98	0.21

93	1.25	1.28	-0.03
94	1.20	1.22	-0.02
97	0.92	0.98	-0.06
98	0.92	1.04	-0.12
99	0.92	0.90	0.02
101	1.06	0.83	0.23
103	1.00	0.86	0.14
105	1.78	1.72	0.06
106	1.72	1.69	0.03
107	1.77	1.47	0.30
108	2.01	2.08	-0.07
109	1.70	1.81	-0.11
114	1.88	1.62	0.26
118	1.42	1.24	0.18
119	1.82	1.71	0.11
120	2.38	2.56	-0.18
122	2.50	2.68	-0.18

Tabela de resíduos do grupo de calibração 1 do modelo 1. Foram considerados os valores de  $DL_{50}$  presentes no artigo base como referência experimental. Os resíduos em negrito e grifados em laranja são aqueles que apresentam valor superior a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Todos os valores de  $DL_{50}$  encontram-se em log(µmol.kg⁻¹).

Moléculas	DL ₅₀ experimental	DL ₅₀ in silico	Resíduos
1	2,17	1,93	0,24
4	2,16	2,12	0,04
6	1,94	1,82	0,12
8	2,02	1,84	0,18
9	2,27	1,77	0,50
14	2,14	2,00	0,14
15	2,31	2,27	0,04
17	1,99	1,79	0,20
18	1,66	1,78	-0,12
24	1,05	1,19	-0,14
25	1,38	1,53	-0,15
27	1,56	1,82	-0,26
29	1,71	1,66	0,05
31	1,49	1,84	-0,35
34	1,33	1,70	-0,37
37	1,72	2,00	-0,28
38	2,37	2,33	0,04
39	1,10	1,36	-0,26
41	2,37	2,21	0,16
43	2,44	1,98	0,46
45	0,99	1,46	-0,47

46	1,29	1,40	-0,11
47	0,76	0,84	-0,08
49	1,57	1,65	-0,08
52	1,32	1,58	-0,26
54	1,64	1,63	0,01
56	1,67	2,03	-0,36
57	1,62	1,50	0,12
59	2,12	1,99	0,13
61	2,39	1,88	0,51
62	0,98	0,94	0,04
63	1,40	1,31	0,09
67	1,42	1,61	-0,19
70	1,48	2,08	-0,60
71	1,23	1,46	-0,23
72	2,28	2,39	-0,11
75	2,53	2,33	0,20
77	1,98	2,05	-0,07
78	2,41	2,18	0,23
79	2,05	1,77	0,28
81	2,48	2,30	0,18
83	2,08	1,81	0,27
84	1,15	1,13	0,02
87	0,76	0,82	-0,06
91	1,03	1,19	-0,16
92	1,19	0,99	0,20
93	1,25	1,31	-0,06
94	1,20	1,17	0,03
97	0,92	1,03	-0,11
98	0,92	1,09	-0,17
99	0,92	0,96	-0,04
101	1,06	0,87	0,19
103	1,00	0,95	0,05
105	1,78	1,99	-0,21
106	1,72	1,83	-0,11
107	1,77	1,65	0,12
118	1,42	1,50	-0,08
119	1,82	2,00	-0,18
120	2,38	2,03	0,35

Tabela de resíduos do grupo de calibração 2 do modelo 1. Foram considerados os valores de  $DL_{50}$  presentes no artigo base como referência experimental. Os resíduos em negrito e grifados em laranja são aqueles que apresentam valor superior a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Todos os valores de  $DL_{50}$  encontram-se em log(µmol.kg⁻¹).

Moléculas	DL ₅₀ experimental	DL ₅₀ in silico	Resíduos
3	2,11	1,68	0,43
4	2,16	2,03	0,13
5	1,91	2,24	-0,33
6	1,94	1,76	0,18
8	2,02	1,77	0,25
9	2,27	1,72	0,55
11	1,55	1,64	-0,09
14	2,14	1,93	0,21
15	2,31	2,16	0,15
23	2,53	2,12	0,41
24	1,05	1,13	-0,08
25	1,38	1,48	-0,10
27	1,56	1,74	-0,18
29	1,71	1,65	0,06
34	1,33	1,65	-0,32
35	1,38	1,93	-0,55
36	1,48	1,54	-0,06
37	1,72	1,94	-0,22
38	2,37	2,21	0,16
39	1,10	1,38	-0,28
40	1,97	1,68	0,29
45	0,99	1,41	-0,42
46	1,29	1,38	-0,09
47	0,76	0,86	-0,10
49	1,57	1,59	-0,02
52	1,32	1,55	-0,23
53	1,62	1,66	-0,04
54	1,64	1,58	0,06
56	1,67	1,96	-0,29
57	1,62	1,45	0,17
59	2,12	1,97	0,15
67	1,42	1,59	-0,17
69	1,35	1,58	-0,23
70	1,48	2,03	-0,55
71	1,23	1,49	-0,26
72	2,28	2,32	-0,04
75	2,53	2,28	0,25
77	1,98	2,00	-0,02
79	2,05	1,75	0,30
81	2,48	2,23	0,25
83	2,08	1,77	0,31
84	1,15	1,09	0,06
87	0,76	0,79	-0,03
90	1,34	1,35	-0,01
91	1,03	1,12	-0,09

92	1,19	0,94	0,25
93	1,25	1,26	-0,01
94	1,20	1,13	0,07
97	0,92	1,05	-0,13
99	0,92	0,94	-0,02
101	1,06	0,86	0,20
103	1,00	0,96	0,04
105	1,78	1,99	-0,21
106	1,72	1,82	-0,10
107	1,77	1,63	0,14
108	2,01	2,29	-0,28
109	1,70	1,64	0,06
119	1,82	1,95	-0,13
120	2,38	1,93	0,45

Tabela de resíduos do grupo de calibração 3 do modelo 1. Foram considerados os valores de  $DL_{50}$  presentes no artigo base como referência experimental. Os resíduos em negrito e grifados em laranja são aqueles que apresentam valor superior a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Todos os valores de  $DL_{50}$  encontram-se em log(µmol.kg⁻¹).

Moléculas	DL ₅₀ experimental	DL ₅₀ in silico	Resíduos
1	2,17	1,90	0,27
3	2,11	1,70	0,41
5	1,91	2,29	-0,38
6	1,94	1,80	0,14
11	1,55	1,64	-0,09
14	2,14	1,98	0,16
15	2,31	2,23	0,08
17	1,99	1,76	0,23
18	1,66	1,76	-0,10
19	1,20	1,01	0,19
23	2,53	2,18	0,35
24	1,05	1,17	-0,12
25	1,38	1,52	-0,14
29	1,71	1,65	0,06
31	1,49	1,82	-0,33
34	1,33	1,68	-0,35
35	1,38	1,94	-0,56
37	1,72	1,98	-0,26
38	2,37	2,28	0,09
39	1,10	1,36	-0,26
40	1,97	1,73	0,24
41	2,37	2,17	0,20
43	2,44	1,97	0,47
47	0,76	0,84	-0,08

49	1,57	1,64	-0,07
52	1,32	1,57	-0,25
53	1,62	1,66	-0,04
54	1,64	1,63	0,01
56	1,67	2,00	-0,33
57	1,62	1,49	0,13
59	2,12	1,97	0,15
61	2,39	1,86	0,53
62	0,98	0,93	0,05
63	1,40	1,29	0,11
70	1,48	2,06	-0,58
71	1,23	1,47	-0,24
72	2,28	2,36	-0,08
75	2,53	2,31	0,22
78	2,41	2,16	0,25
79	2,05	1,76	0,29
81	2,48	2,29	0,19
83	2,08	1,80	0,28
87	0,76	0,82	-0,06
89	1,28	1,22	0,06
90	1,34	1,38	-0,04
91	1,03	1,16	-0,13
92	1,19	0,98	0,21
93	1,25	1,30	-0,05
94	1,20	1,17	0,03
98	0,92	1,09	-0,17
101	1,06	0,86	0,20
103	1,00	0,95	0,05
105	1,78	1,98	-0,20
107	1,77	1,64	0,13
109	1,70	1,67	0,03
114	1,88	1,53	0,35
118	1,42	1,48	-0,06
119	1,82	1,98	-0,16
122	2,50	3,11	-0,61

Tabela de resíduos do grupo de teste 1 do modelo 1. Foram considerados os valores de  $DL_{50}$  presentes no artigo base como referência experimental. Os resíduos em negrito e grifados em laranja são aqueles que apresentam valor superior a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Todos os valores de  $DL_{50}$  encontram-se em log(µmol.kg⁻¹).

Moléculas	DL ₅₀ experimental	DL50 predita	Resíduos
3	2,11	1,72	0,39
5	1,91	2,32	-0,41
11	1,55	1,65	-0,10

19	1,20	1,02	0,18
23	2,53	2,22	0,31
35	1,38	1,96	-0,58
36	1,48	1,53	-0,05
40	1,97	1,75	0,22
53	1,62	1,66	-0,04
69	1,35	1,56	-0,21
89	1,28	1,24	0,04
90	1,34	1,39	-0,05
108	2,01	2,32	-0,31
109	1,70	1,67	0,03
114	1,88	1,53	0,35
122	2,50	3,15	-0,65

Tabela de resíduos do grupo de teste 2 do modelo 1. Foram considerados os valores de  $DL_{50}$  presentes no artigo base como referência experimental. Os resíduos em negrito e grifados em laranja são aqueles que apresentam valor superior a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Todos os valores de  $DL_{50}$  encontram-se em log(µmol.kg⁻¹).

Moléculas	DL ₅₀ experimental	DL ₅₀ predita	Resíduos
1	2,17	1,86	0,31
17	1,99	1,71	0,28
18	1,66	1,71	-0,05
19	1,20	1,00	0,20
31	1,49	1,78	-0,29
41	2,37	2,12	0,25
43	2,44	1,97	0,47
61	2,39	1,83	0,56
62	0,98	0,89	0,09
63	1,40	1,26	0,14
78	2,41	2,09	0,32
89	1,28	1,18	0,10
98	0,92	1,11	-0,19
114	1,88	1,54	0,34
118	1,42	1,45	-0,03
122	2,50	3,03	-0,53

Tabela de resíduos do grupo de teste 3 do modelo 1. Foram considerados os valores de  $DL_{50}$  presentes no artigo base como referência experimental. Os resíduos em negrito e grifados em laranja são aqueles que apresentam valor superior a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Todos os valores de  $DL_{50}$  encontram-se em log(µmol.kg⁻¹).

Moléculas	DL ₅₀ experimental	DL ₅₀ predita	Resíduos
4	2,16	2,09	0,07
8	2,02	1,82	0,20
9	2,27	1,76	0,51
27	1,56	1,79	-0,23
36	1,48	1,53	-0,05
45	0,99	1,44	-0,45
46	1,29	1,39	-0,10
67	1,42	1,60	-0,18
69	1,35	1,55	-0,20
77	1,98	2,02	-0,04
84	1,15	1,12	0,03
97	0,92	1,03	-0,11
99	0,92	0,95	-0,03
106	1,72	1,82	-0,10
108	2,01	2,31	-0,30
120	2,38	1,99	0,39

Tabela de resíduos do modelo 2. Foram considerados os valores de  $DL_{50}$  presentes no artigo base como referência experimental. Os resíduos em negrito e grifados em laranja são aqueles que apresentam valor superior a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Todos os valores de  $DL_{50}$  encontram-se em log(µmol.kg⁻¹).

Moléculas	DL ₅₀ experimental	DL ₅₀ in silico	Resíduos
1	2,17	1,91	0,26
2	2,50	2,19	0,31
3	2,11	2,14	-0,03
4	2,16	2,26	-0,10
5	1,91	1,83	0,08
6	1,94	1,71	0,23
7	1,49	1,68	-0,19
8	2,02	1,70	0,32
11	1,55	1,63	-0,08
12	1,98	2,27	-0,29
13	2,19	2,22	-0,03
14	2,14	2,42	-0,28
15	2,31	2,38	-0,07
16	2,52	2,49	0,03
18	1,66	1,82	-0,16
20	2,42	2,19	0,23
22	2,42	2,35	0,07
23	2,53	2,39	0,14
25	1,38	1,45	-0,07
26	1,49	1,68	-0,19
27	1,56	1,57	-0,01

29	1,71	1,57	0,14
30	1,30	1,59	-0,29
31	1,49	1,47	0,02
34	1,33	1,50	-0,17
35	1,38	1,58	-0,20
36	1,48	1,54	-0,06
38	2,37	2,02	0,35
39	1,10	1,47	-0,37
40	1,97	1,81	0,16
41	2,37	1,94	0,43
46	1,29	1,70	-0,41
49	1,57	1,62	-0,05
51	1,57	1,53	0,04
52	1,32	1,68	-0,36
53	1,62	1,57	0,05
54	1,64	1,69	-0,05
56	1,67	1,60	0,07
57	1,62	1,82	-0,20
58	1,74	1,71	0,03
59	2,12	2,49	-0,37
60	2,23	2,38	-0,15
61	2,39	2,37	0,02
63	1,40	1,31	0,09
65	1,34	1,19	0,15
66	0,92	1,31	-0,39
67	1,42	1,35	0,07
69	1,35	1,28	0,07
71	1,23	1,25	-0,02
74	1,45	1,66	-0,21
75	2,53	2,40	0,13
76	2,13	2,22	-0,09
77	1,98	1,63	0,35
78	2,41	2,26	0,15
84	1,15	1,50	-0,35
85	1,11	1,33	-0,22
88	0,89	1,10	-0,21
89	1,28	1,17	0,11
93	1,25	1,11	0,14
94	1,20	1,21	-0,01
96	1,05	1,03	0,02
97	0,92	1,03	-0,11
98	0,92	1,06	-0,14
99	0,92	1,04	-0,12
100	0,92	1,02	-0,10
101	1,06	0,92	0,14
103	1,00	0,87	0,13

104	1,33	1,43	-0,10
105	1,78	1,46	0,32
106	1,72	1,37	0,35
107	1,77	1,38	0,39
108	2,01	1,53	0,48
114	1,88	1,70	0,18
119	1,82	2,04	-0,22
121	2,50	2,28	0,22

Tabela de resíduos do grupo de calibração 1 do modelo 2. Foram considerados os valores de  $DL_{50}$  presentes no artigo base como referência experimental. Os resíduos em negrito e grifados em laranja são aqueles que apresentam valor superior a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Todos os valores de  $DL_{50}$  encontram-se em log(µmol.kg⁻¹).

Moléculas	DL ₅₀ experimental	DL ₅₀ in silico	Resíduos
1	2,17	1,92	0,25
3	2,11	2,12	-0,01
5	1,91	1,84	0,07
7	1,49	1,69	-0,20
12	1,98	2,25	-0,27
13	2,19	2,19	0,00
14	2,14	2,37	-0,23
15	2,31	2,40	-0,09
16	2,52	2,46	0,06
18	1,66	1,87	-0,21
20	2,42	2,14	0,28
22	2,42	2,34	0,08
23	2,53	2,37	0,16
25	1,38	1,44	-0,06
29	1,71	1,59	0,12
30	1,30	1,62	-0,32
31	1,49	1,48	0,01
34	1,33	1,51	-0,18
35	1,38	1,58	-0,20
36	1,48	1,55	-0,07
38	2,37	2,01	0,36
39	1,10	1,49	-0,39
40	1,97	1,82	0,15
41	2,37	1,91	0,46
49	1,57	1,61	-0,04
52	1,32	1,73	-0,41
53	1,62	1,59	0,03
54	1,64	1,74	-0,10
56	1,67	1,56	0,11
58	1,74	1,72	0,02
59	2,12	2,48	-0,36
-----	------	------	-------
60	2,23	2,38	-0,15
61	2,39	2,36	0,03
63	1,40	1,33	0,07
65	1,34	1,21	0,13
67	1,42	1,37	0,05
69	1,35	1,31	0,04
71	1,23	1,27	-0,04
74	1,45	1,66	-0,21
75	2,53	2,38	0,15
76	2,13	2,19	-0,06
77	1,98	1,63	0,35
84	1,15	1,48	-0,33
85	1,11	1,33	-0,22
88	0,89	1,09	-0,20
89	1,28	1,19	0,09
93	1,25	1,14	0,11
96	1,05	1,05	0,00
97	0,92	1,05	-0,13
98	0,92	1,09	-0,17
99	0,92	1,06	-0,14
100	0,92	1,05	-0,13
101	1,06	0,95	0,11
104	1,33	1,43	-0,10
105	1,78	1,43	0,35
106	1,72	1,38	0,34
107	1,77	1,39	0,38
108	2,01	1,52	0,49
114	1,88	1,70	0,18

Tabela de resíduos do grupo de calibração 2 do modelo 2. Foram considerados os valores de  $DL_{50}$  presentes no artigo base como referência experimental. Os resíduos em negrito e grifados em laranja são aqueles que apresentam valor superior a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Todos os valores de  $DL_{50}$  encontram-se em log(µmol.kg⁻¹).

Moléculas	DL ₅₀ experimental	DL ₅₀ in silico	Resíduos
1	2,17	1,89	0,28
2	2,50	2,22	0,28
4	2,16	2,26	-0,10
6	1,94	1,69	0,25
7	1,49	1,68	-0,19
8	2,02	1,70	0,32
14	2,14	2,43	-0,29
15	2,31	2,38	-0,07
16	2,52	2,44	0,08

18	1,66	1,83	-0,17
20	2,42	2,20	0,22
22	2,42	2,36	0,06
23	2,53	2,41	0,12
25	1,38	1,44	-0,06
29	1,71	1,60	0,11
30	1,30	1,57	-0,27
31	1,49	1,46	0,03
34	1,33	1,49	-0,16
35	1,38	1,61	-0,23
36	1,48	1,55	-0,07
38	2,37	2,04	0,33
39	1,10	1,48	-0,38
40	1,97	1,81	0,16
41	2,37	1,97	0,40
46	1,29	1,71	-0,42
51	1,57	1,55	0,02
52	1,32	1,71	-0,39
53	1,62	1,55	0,07
54	1,64	1,72	-0,08
56	1,67	1,62	0,05
57	1,62	1,85	-0,23
58	1,74	1,76	-0,02
59	2,12	2,47	-0,35
60	2,23	2,38	-0,15
63	1,40	1,31	0,09
65	1,34	1,19	0,15
66	0,92	1,34	-0,42
67	1,42	1,37	0,05
69	1,35	1,30	0,05
71	1,23	1,28	-0,05
74	1,45	1,70	-0,25
75	2,53	2,43	0,10
76	2,13	2,24	-0,11
77	1,98	1,66	0,32
78	2,41	2,29	0,12
89	1,28	1,19	0,09
93	1,25	1,13	0,12
94	1,20	1,20	0,00
96	1,05	1,04	0,01
98	0,92	1,08	-0,10
99 100	0,92	1,00	-0,14
100	0,92	1,04	-0,12
101	1,00	0,94	0,12
105	1,00	0,90	0,10
100	1,/2	1,40	0,32

107	1,77	1,40	0,37
114	1,88	1,69	0,19
119	1,82	2,08	-0,26
121	2,50	2,34	0,16

Tabela de resíduos do grupo de calibração 3 do modelo 2. Foram considerados os valores de  $DL_{50}$  presentes no artigo base como referência experimental. Os resíduos em negrito e grifados em laranja são aqueles que apresentam valor superior a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Todos os valores de  $DL_{50}$  encontram-se em log(µmol.kg⁻¹).

Moléculas	DL ₅₀ experimental	DL ₅₀ in silico	Resíduos
2	2,50	2,16	0,34
3	2,11	2,11	0,00
4	2,16	2,21	-0,05
5	1,91	1,83	0,08
6	1,94	1,71	0,23
7	1,49	1,67	-0,18
8	2,02	1,70	0,32
11	1,55	1,59	-0,04
12	1,98	2,23	-0,25
13	2,19	2,15	0,04
14	2,14	2,37	-0,23
15	2,31	2,42	-0,11
16	2,52	2,52	0,00
22	2,42	2,33	0,09
23	2,53	2,38	0,15
25	1,38	1,42	-0,04
26	1,49	1,70	-0,21
27	1,56	1,55	0,01
29	1,71	1,56	0,15
30	1,30	1,60	-0,30
31	1,49	1,46	0,03
35	1,38	1,56	-0,18
36	1,48	1,53	-0,05
38	2,37	2,03	0,34
39	1,10	1,47	-0,37
40	1,97	1,80	0,17
46	1,29	1,66	-0,37
49	1,57	1,57	0,00
51	1,57	1,45	0,12
52	1,32	1,66	-0,34
54	1,64	1,67	-0,03
56	1,67	1,53	0,14
57	1,62	1,72	-0,10
59	2,12	2,53	-0,41

60	2,23	2,38	-0,15
61	2,39	2,40	-0,01
63	1,40	1,29	0,11
65	1,34	1,17	0,17
66	0,92	1,30	-0,38
67	1,42	1,33	0,09
75	2,53	2,37	0,16
76	2,13	2,17	-0,04
77	1,98	1,61	0,37
78	2,41	2,18	0,23
84	1,15	1,44	-0,29
85	1,11	1,31	-0,20
88	0,89	1,04	-0,15
89	1,28	1,15	0,13
96	1,05	1,00	0,05
97	0,92	1,00	-0,08
98	0,92	1,04	-0,12
99	0,92	1,00	-0,08
100	0,92	0,99	-0,07
103	1,00	0,84	0,16
104	1,33	1,39	-0,06
106	1,72	1,33	0,39
107	1,77	1,35	0,42
114	1,88	1,71	0,17
121	2,50	2,26	0,24

Tabela de resíduos do grupo de teste 1 do modelo 2. Foram considerados os valores de  $DL_{50}$  presentes no artigo base como referência experimental. Os resíduos em negrito e grifados em laranja são aqueles que apresentam valor superior a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Todos os valores de  $DL_{50}$  encontram-se em log(µmol.kg⁻¹).

Moléculas	DL ₅₀ experimental	DL ₅₀ predita	Resíduos
2	2,50	2,15	0,35
4	2,16	2,24	-0,08
6	1,94	1,72	0,22
8	2,02	1,72	0,30
11	1,55	1,64	-0,09
26	1,49	1,72	-0,23
27	1,56	1,56	0,00
46	1,29	1,70	-0,41
51	1,57	1,49	0,08
57	1,62	1,78	-0,16
66	0,92	1,34	-0,42
78	2,41	2,18	0,23
94	1,20	1,27	-0,07

102	1.00	0.00	0.10
103	1,00	0,90	0,10
119	1,82	2,01	-0,19
121	2,50	2,23	0,27

Tabela de resíduos do grupo de teste 2 do modelo 2. Foram considerados os valores de  $DL_{50}$  presentes no artigo base como referência experimental. Os resíduos em negrito e grifados em laranja são aqueles que apresentam valor superior a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Todos os valores de  $DL_{50}$  encontram-se em log(µmol.kg⁻¹).

Moléculas	DL50	DL50 predita	Resíduos
3	2,11	2,15	-0,04
5	1,91	1,83	0,08
11	1,55	1,65	-0,10
12	1,98	2,28	-0,30
13	2,19	2,24	-0,05
26	1,49	1,66	-0,17
27	1,56	1,59	-0,03
49	1,57	1,65	-0,08
61	2,39	2,30	0,09
84	1,15	1,53	-0,38
85	1,11	1,33	-0,22
88	0,89	1,12	-0,23
97	0,92	1,05	-0,13
104	1,33	1,46	-0,13
105	1,78	1,50	0,28
108	2,01	1,55	0,46

Tabela de resíduos do grupo de teste 3 do modelo 2. Foram considerados os valores de  $DL_{50}$  presentes no artigo base como referência experimental. Os resíduos em negrito e grifados em laranja são aqueles que apresentam valor superior a 10% do valor de  $DL_{50}$  experimental. Todos os valores de  $DL_{50}$  encontram-se em log(µmol.kg⁻¹).

Moléculas	DL ₅₀ experimental	DL50 predita	Resíduos
1	2,17	1,92	0,25
18	1,66	1,80	-0,14
20	2,42	2,11	0,31
34	1,33	1,49	-0,16
41	2,37	1,91	0,46
53	1,62	1,52	0,10
58	1,74	1,63	0,11
69	1,35	1,27	0,08

71	1,23	1,22	0,01
74	1,45	1,62	-0,17
93	1,25	1,09	0,16
94	1,2	1,22	-0,02
101	1,06	0,89	0,17
105	1,78	1,40	0,38
108	2,01	1,48	0,53
119	1,82	2,04	-0,22

As imagens a seguir são referentes aos vetores de regressão dos grupos de calibração externa do modelo 1.







Grupo de calibração 3





Grupo de teste 2





As imagens a seguir são referentes aos vetores de regressão dos grupos de calibração externa do modelo 2.



Grupo de calibração 1



Grupo de calibração 3





Grupo de teste 2





As imagens a seguir se referem aos domínios de aplicabilidade para os grupos de validação externa e teste do modelo 1



Domínio de aplicabilidade do grupo de calibração 1



Domínio de aplicabilidade do grupo de calibração 2

Domínio de aplicabilidade do grupo de calibração 3





Domínio de aplicabilidade do grupo de teste 1







As imagens a seguir se referem aos domínios de aplicabilidade dos grupos de calibração e teste do modelo 2.



Grupo de calibração 1



Grupo de calibração 3





Grupo de teste 2





