

ANÁLISE DE REAGENTES CLÁSSICOS DE REAÇÕES ORGÂNICAS NÃO UTILIZADOS COMO FÁRMACOS: EXPLORAÇÃO DE POTENCIAIS ALVOS MOLECULARES E POSSÍVEIS AÇÕES FARMACOLÓGICAS POR TECNOLOGIA QUÍMICA COMPUTACIONAL

Pedro Edson M. Correia¹; Juliano S. Reis¹; Mario R. Oliveira²

¹ Graduação em Farmácia, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia, Brasil;

² Programa de Pós Graduação em Química, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia, Brasil;

pedroedsonmc@gmail.com

Palavras-Chave: SwissDrugDesign, Antitumoral, Softwares

Introdução

A química computacional tem se tornado uma grande fonte de descobertas de novos medicamentos, insumos, reagentes, além de outros produtos químicos e farmacêuticos. Ela é uma ferramenta que tem gerado alto impacto, principalmente com os avanços dos métodos computacionais (SHIKANO et al., 2021).

Na área das ciências farmacêuticas, as ferramentas computacionais têm se mostrado fundamentais, seja na produção de docking molecular, desenho de novos fármacos e até mesmo na previsão de alvos terapêuticos para determinadas moléculas. Como pode ser visto nas plataformas PubChem e SwissDrugDesign. Na primeira, é possível buscar as moléculas pelo nome em inglês, ter acesso a estrutura e SMILE (simplified molecular input line entry specification) que é uma forma de representar estruturas químicas. Na segunda, o profissional tem a opção de desenhar a molécula ou colar o smile e buscar no banco de dados se há algum receptor disponível, geralmente uma enzima ou proteína (SWISSDRUGDESING, 2025).

Na parte da química, os reagentes são moléculas com um grupo funcional ou centro reativo que proporciona o mecanismo de reação. O tipo de estrutura (alifático, aromático, cílico, heterocíclico) tem papel fundamental na determinação do mecanismo, na equação da velocidade e na seletividade da reação (substituição, eliminação, adição) entre outros (SOLOMONS; FRYHLE; SNYDER, 2017). Dessa forma, entender a influência da estrutura do reagente possibilita prever as tendências reacionais e construir novas rotas sintéticas.

As reações orgânicas, de certo modo, constituem um papel central da síntese de compostos ativos, materiais, produtos industriais e farmacêuticos. Elas permitem a modificação de estruturas, a formação de novas interações moleculares, criação e isolamento de moléculas com as propriedades requeridas (CLAYDEN et al., 2012). Diante disso, escolher o elemento mais adequado é crucial para aplicações práticas, como desenvolver polímeros, materiais e novos reagentes (HOUK et al., 2003). Alguns reagentes não são utilizados com finalidade farmacológica, mas possuem em sua estrutura pontos que podem interagir com determinados sítios ativos e alvos moleculares.

Desta forma, o objetivo do presente trabalho é desenhar alguns dos principais reagentes de reações na plataforma SwissDrugDesign. Este é um software que serve para encontrar possíveis receptores, alvos moleculares e possíveis ações farmacológicas ainda não discutidas para alguns dos reagentes químicos selecionados.

Material e Métodos

A seleção dos diferentes reagentes foi baseada em uma busca literária nos principais livros de química orgânica, com base na complexidade da sua estrutura, seu uso em diferentes mecanismos de reações clássicos, aplicação no ensino, pesquisa e na possibilidade de funcionarem como ligante para os diferentes alvos moleculares (CAREY; SUNDBERG, 2007; MARCH, 2007). Sendo assim, 18 reagentes foram escolhidos e estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 - Escolha dos reagentes

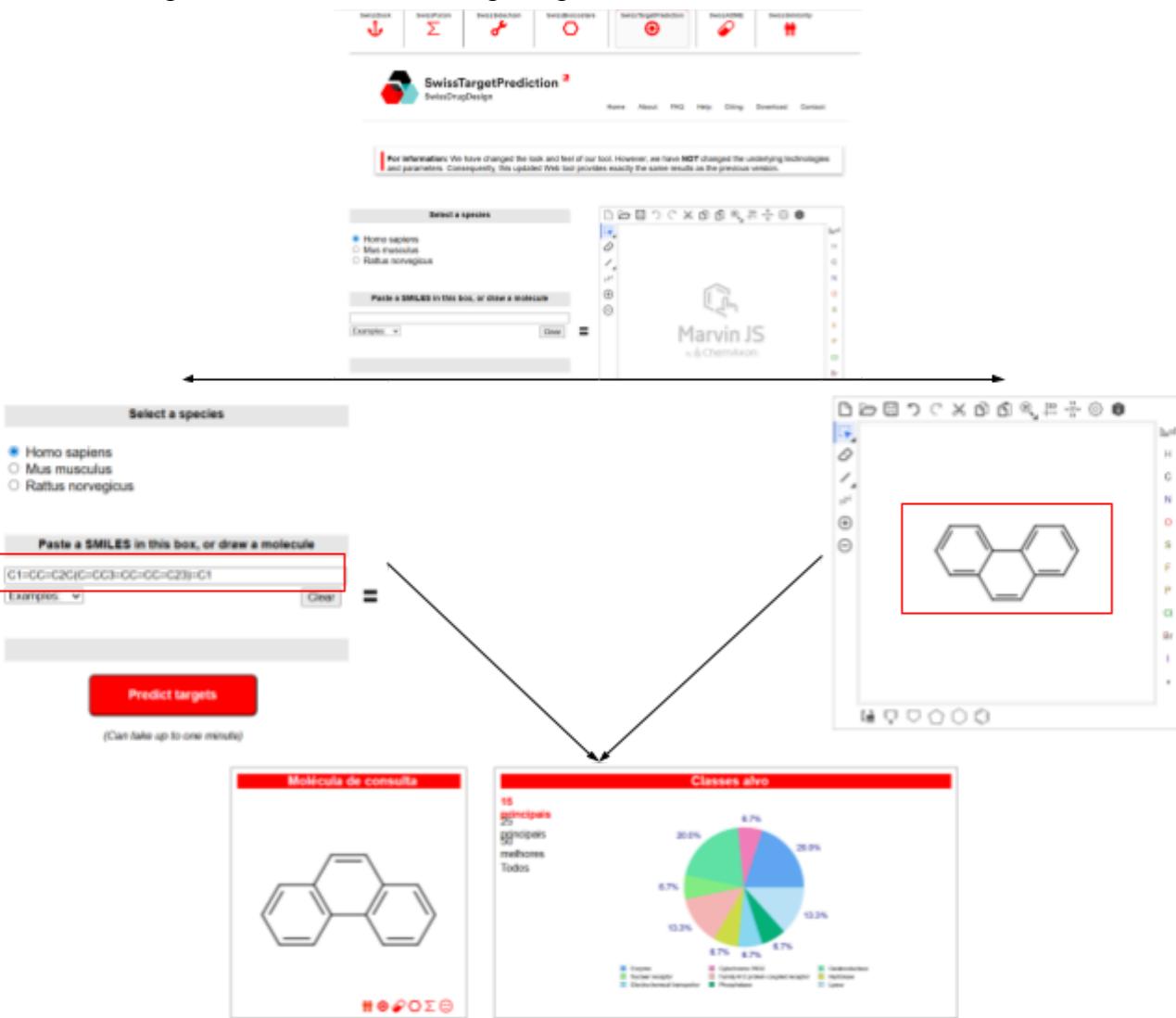
Reagente	Tipo de reação	Aplicação em Pesquisa
Antraceno	Reação de Diels–Alder	Estudo da reatividade de poliaromáticos
Maleimida	Reação de Diels–Alder	Estudos bio-ortogonais
Fenanreno	Substituição eletrofílica aromática	Modelo de reatividade de aromáticos fundidos
Piridina N-óxido	Substituição nucleofílica aromática	Ativação de heteroaromáticos
p-bromonitrobenzeno	Substituição nucleofílica aromática	Modelo de reatividade em substituições
Indol	Reação eletrofílica	Síntese de alcalóides
Cloreto férrico	Catalisador em reações de substituição aromática	Ácido de Lewis em reações de substituição
Norborneno	Reação de catálise metálica	Estudos de catálise de organoclorados
Ciclooctatetraeno	Teste de aromaticidade/antiaromaticidade	Ensina mentos da regra de Huckel
Adamantano	Reações de halogenação	Ensina mentos de estereoquímica
Ftalimida de potássio	Reagente de Gabriel	Produção de aminas primárias
Benzaldeído	Condensação Aldólica	Base da síntese de aromáticos funcionais
Ácido ftálico	Formação de anidrido	Modelo clássico das reações de anidrificação
Cloreto de mesitila	Acilação de Friedel–Crafts	Estudo da reatividade de acilas

Benzilidenoacetona	Adição de Michael	Estudo das catálises estereoespecíficas
Cinamaldeído	Reação de oxidação	Estudos de compostos naturais reativos
Acetilacetona	Tautomeria ceto-enólica	Estudos de equilíbrio ácido-base
Trifenilmetano	Formação de carbocátions mais estáveis	Análise da estabilidade de carbocátions
Trifenilfosfina	Reação de Wittig	Síntese de alcenos

A metodologia empregada consiste em química computacional, onde foram utilizados três softwares. O Pubchem, para obter a estrutura química das moléculas e os SMILES, o SwissDrugDesign, para avaliar possíveis alvos terapêuticos e o ChemSketch para desenhar as substâncias. Inicialmente, todos os substratos foram analisados no primeiro site, com os nomes digitados em inglês para se obter a estrutura molecular. Depois disso, os smiles foram copiados e colados na segunda plataforma, onde o programa avaliou se existia alguma correspondência de receptores compatíveis com as estruturas já desenhadas e definiu os possíveis alvos terapêuticos. Já o ChemSketch serviu como base para representar as estruturas.

No SwissDrugDesign, assim que se entra no aplicativo, o pesquisador pode colar o smile, desenhar a molécula ou abrir o arquivo em mol, depois deste processo há a etapa de prever alvos moleculares em formato de gráfico e as porcentagens de afinidade, o que pode demonstrar diferentes ações (tanto em humanos - ações farmacológicas, moluscos e ratos) o que pode ser visto no fluxograma 1

Fluxograma 1 - uso do SwissDrugDesign

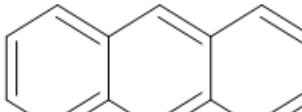
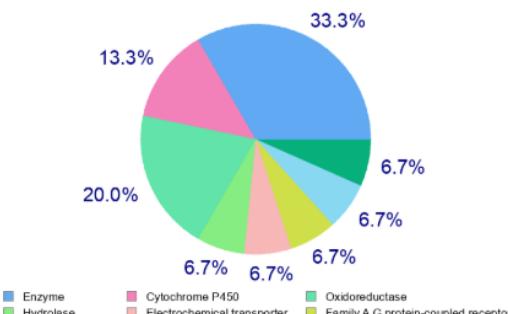
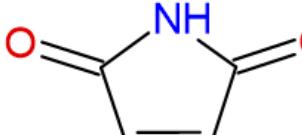
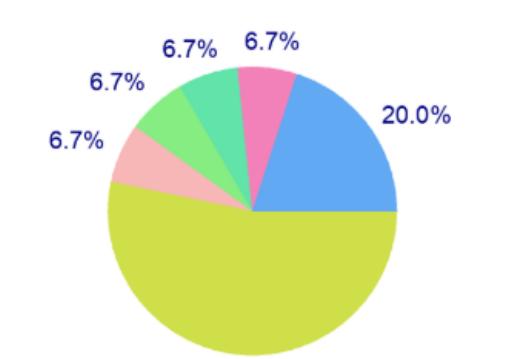
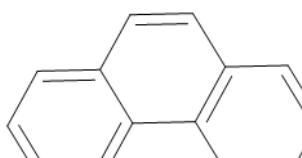
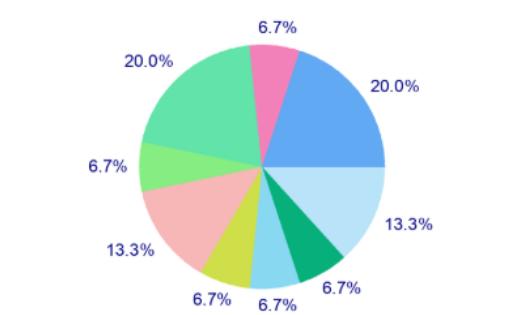


Resultados e Discussão

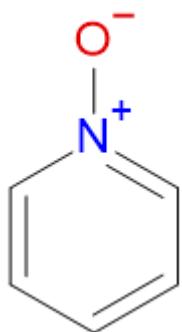
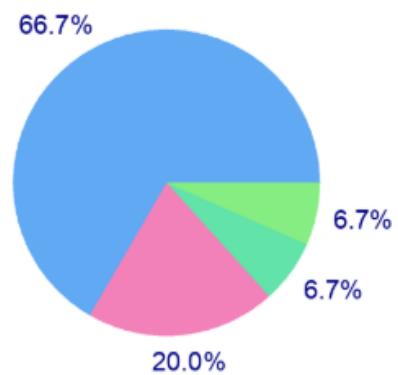
A utilização desses softwares tem se tornado cada vez mais importante, principalmente na antecipação de testes *in silico*, de modelagem molecular, *in vitro* e, principalmente, *in vivo*. O reconhecimento de reagentes muito utilizados em reações, agora como possíveis fármacos, demonstra o interesse em se avançar em pesquisas de ponta e novas descobertas para a indústria farmacêutica.

No estudo destas substâncias, também há a investigação de ações farmacológicas ainda não descritas, seja a molécula muito ou pouco reativa. Isso ocorre por meio do algoritmo das bases de dados, neste caso, do SwissDrugDesign, que associa a molécula desenhada, ou com a cópia do SMILE. A plataforma compara a estrutura fornecida com outras semelhantes que se ligam a determinados receptores e mostra a correlação mais provável (porcentagem de chance da substância interagir com diferentes alvos no organismo). É possível avaliar a interação em humanos, ratos e moluscos. No entanto, este trabalho se baseou na interação apenas em seres humanos. Como pode ser analisado na tabela 2.

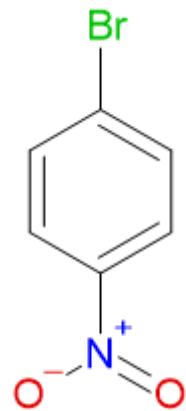
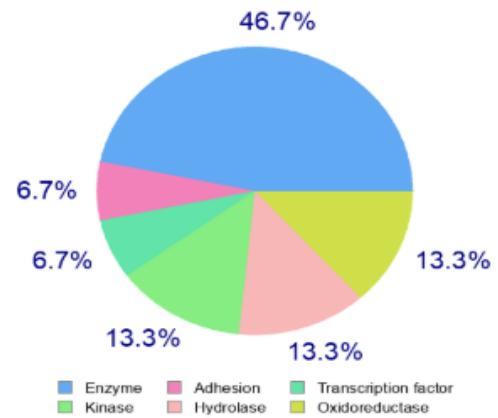
Tabela 2 - Reagentes e possíveis receptores

Nomenclatura	Estrutura	Possíveis alvos moleculares																				
Antraceno		<p>Classes alvo</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe Alvo</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Enzyme</td> <td>33.3%</td> </tr> <tr> <td>Hydrolase</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Secreted protein</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Cytochrome P450</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Electrochemical transporter</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Oxidoreductase</td> <td>20.0%</td> </tr> <tr> <td>Family A G protein-coupled receptor</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Phosphatase</td> <td>6.7%</td> </tr> </tbody> </table>	Classe Alvo	Porcentagem	Enzyme	33.3%	Hydrolase	6.7%	Secreted protein	6.7%	Cytochrome P450	6.7%	Electrochemical transporter	6.7%	Oxidoreductase	20.0%	Family A G protein-coupled receptor	6.7%	Phosphatase	6.7%		
Classe Alvo	Porcentagem																					
Enzyme	33.3%																					
Hydrolase	6.7%																					
Secreted protein	6.7%																					
Cytochrome P450	6.7%																					
Electrochemical transporter	6.7%																					
Oxidoreductase	20.0%																					
Family A G protein-coupled receptor	6.7%																					
Phosphatase	6.7%																					
Maleimida		<p>Classes alvo</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe Alvo</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Enzyme</td> <td>20.0%</td> </tr> <tr> <td>Transferase</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Hydrolase</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Membrane receptor</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Toll-like and IL-1 receptors</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Lyase</td> <td>53.3%</td> </tr> </tbody> </table>	Classe Alvo	Porcentagem	Enzyme	20.0%	Transferase	6.7%	Hydrolase	6.7%	Membrane receptor	6.7%	Toll-like and IL-1 receptors	6.7%	Lyase	53.3%						
Classe Alvo	Porcentagem																					
Enzyme	20.0%																					
Transferase	6.7%																					
Hydrolase	6.7%																					
Membrane receptor	6.7%																					
Toll-like and IL-1 receptors	6.7%																					
Lyase	53.3%																					
Fenantreno		<p>Classes alvo</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe Alvo</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Enzyme</td> <td>20.0%</td> </tr> <tr> <td>Nuclear receptor</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Electrochemical transporter</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Cytochrome P450</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Family A G protein-coupled receptor</td> <td>13.3%</td> </tr> <tr> <td>Phosphatase</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Oxidoreductase</td> <td>20.0%</td> </tr> <tr> <td>Hydrolase</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Lyase</td> <td>6.7%</td> </tr> </tbody> </table>	Classe Alvo	Porcentagem	Enzyme	20.0%	Nuclear receptor	6.7%	Electrochemical transporter	6.7%	Cytochrome P450	6.7%	Family A G protein-coupled receptor	13.3%	Phosphatase	6.7%	Oxidoreductase	20.0%	Hydrolase	6.7%	Lyase	6.7%
Classe Alvo	Porcentagem																					
Enzyme	20.0%																					
Nuclear receptor	6.7%																					
Electrochemical transporter	6.7%																					
Cytochrome P450	6.7%																					
Family A G protein-coupled receptor	13.3%																					
Phosphatase	6.7%																					
Oxidoreductase	20.0%																					
Hydrolase	6.7%																					
Lyase	6.7%																					

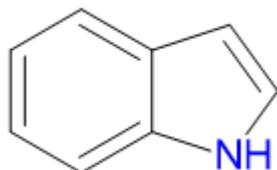
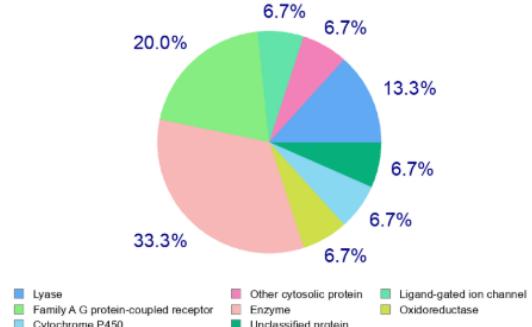
Piridina N-óxido

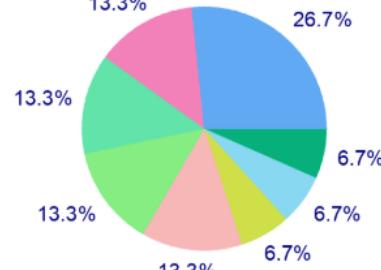
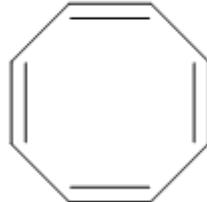
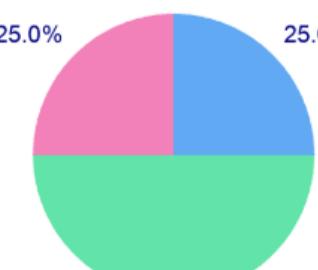
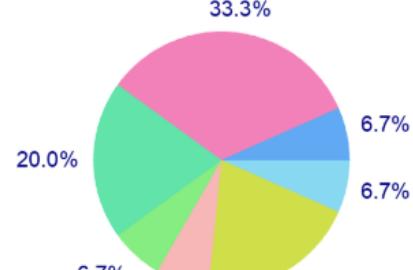

Classes alvo


p-bromonitrobenzeno

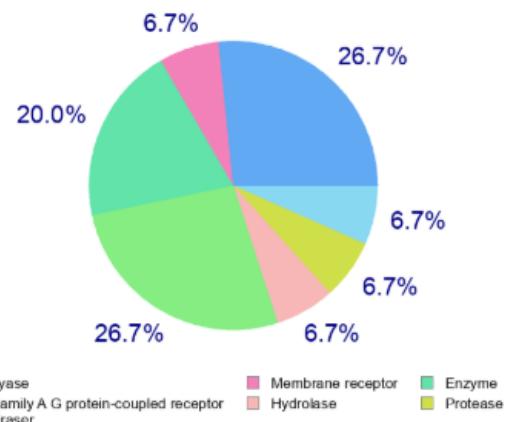

Classes alvo


Indol

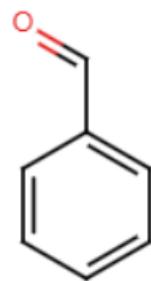
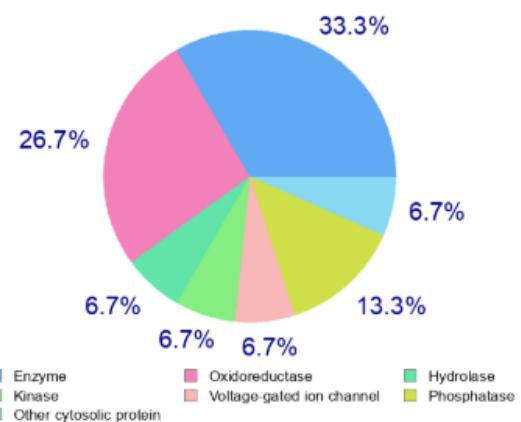

Classes alvo


Norborneno		<p>Classes alvo</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nuclear receptor</td> <td>26.7%</td> </tr> <tr> <td>Hydrolase</td> <td>13.3%</td> </tr> <tr> <td>Voltage-gated ion channel</td> <td>13.3%</td> </tr> <tr> <td>Family A G protein-coupled receptor</td> <td>13.3%</td> </tr> <tr> <td>Electrochemical transporter</td> <td>13.3%</td> </tr> <tr> <td>Cytochrome P450</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Phosphatase</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Enzyme</td> <td>6.7%</td> </tr> </tbody> </table>	Classe	Porcentagem	Nuclear receptor	26.7%	Hydrolase	13.3%	Voltage-gated ion channel	13.3%	Family A G protein-coupled receptor	13.3%	Electrochemical transporter	13.3%	Cytochrome P450	6.7%	Phosphatase	6.7%	Enzyme	6.7%
Classe	Porcentagem																			
Nuclear receptor	26.7%																			
Hydrolase	13.3%																			
Voltage-gated ion channel	13.3%																			
Family A G protein-coupled receptor	13.3%																			
Electrochemical transporter	13.3%																			
Cytochrome P450	6.7%																			
Phosphatase	6.7%																			
Enzyme	6.7%																			
Ciclooctatetraeno		<p>Classes alvo</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Electrochemical transporter</td> <td>25.0%</td> </tr> <tr> <td>Hydrolase</td> <td>25.0%</td> </tr> <tr> <td>Ligand-gated ion channel</td> <td>50.0%</td> </tr> </tbody> </table>	Classe	Porcentagem	Electrochemical transporter	25.0%	Hydrolase	25.0%	Ligand-gated ion channel	50.0%										
Classe	Porcentagem																			
Electrochemical transporter	25.0%																			
Hydrolase	25.0%																			
Ligand-gated ion channel	50.0%																			
Adamantano		<p>Classes alvo</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Secreted protein</td> <td>33.3%</td> </tr> <tr> <td>Hydrolase</td> <td>20.0%</td> </tr> <tr> <td>Membrane receptor</td> <td>20.0%</td> </tr> <tr> <td>Ligand-gated ion channel</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Voltage-gated ion channel</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Electrochemical transporter</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Lyase</td> <td>6.7%</td> </tr> </tbody> </table>	Classe	Porcentagem	Secreted protein	33.3%	Hydrolase	20.0%	Membrane receptor	20.0%	Ligand-gated ion channel	6.7%	Voltage-gated ion channel	6.7%	Electrochemical transporter	6.7%	Lyase	6.7%		
Classe	Porcentagem																			
Secreted protein	33.3%																			
Hydrolase	20.0%																			
Membrane receptor	20.0%																			
Ligand-gated ion channel	6.7%																			
Voltage-gated ion channel	6.7%																			
Electrochemical transporter	6.7%																			
Lyase	6.7%																			

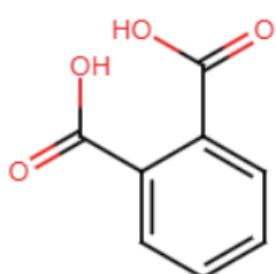
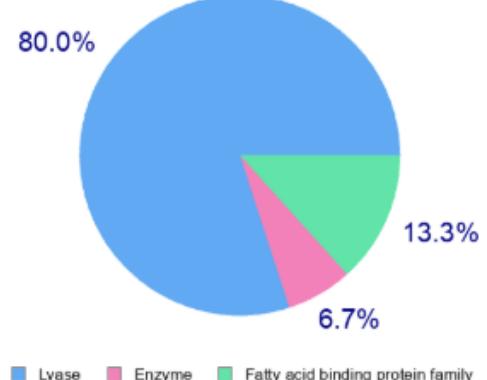
Ftalimida de potássio


Classes alvo


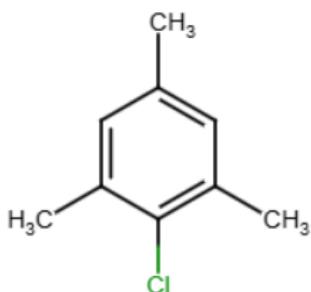
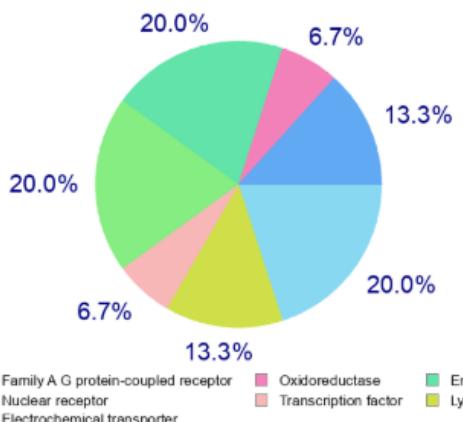
Benzaldeído


Classes alvo


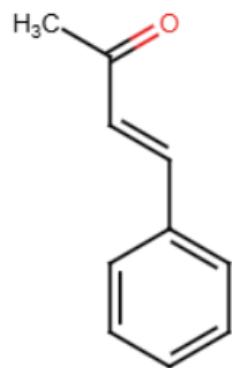
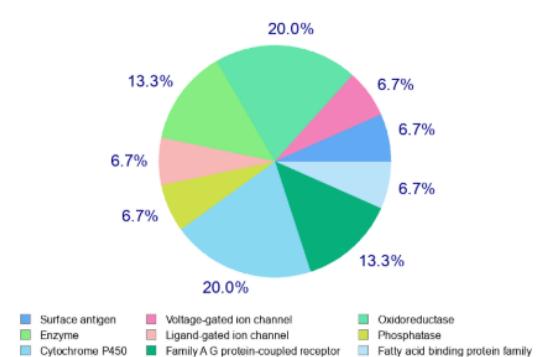
Ácido ftálico


Classes alvo


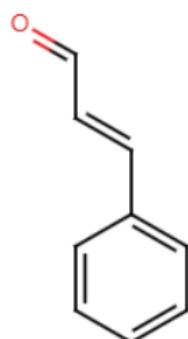
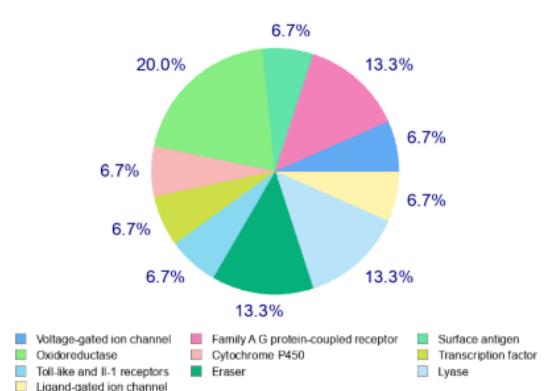
Cloreto de mesitila

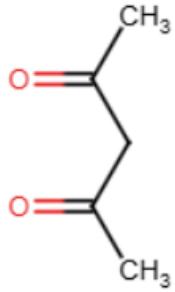
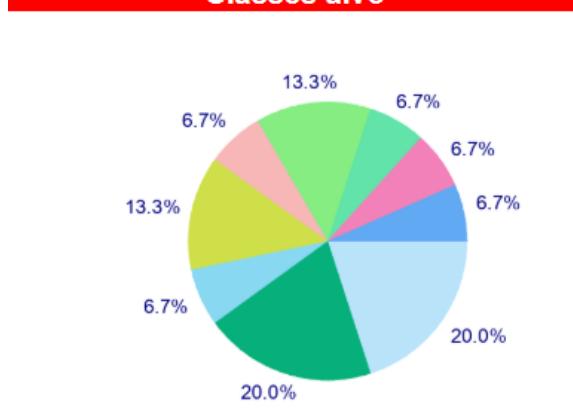
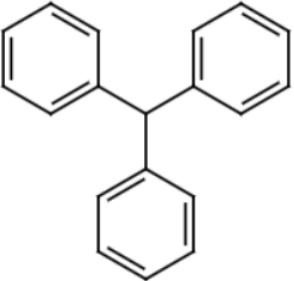
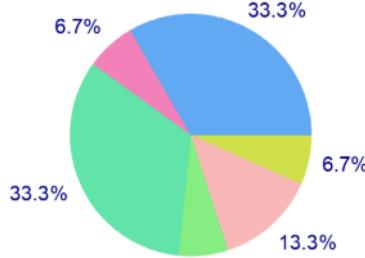
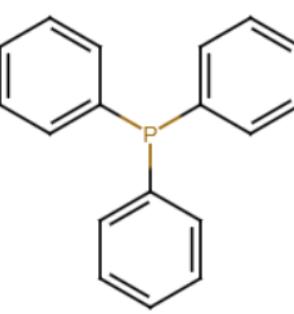
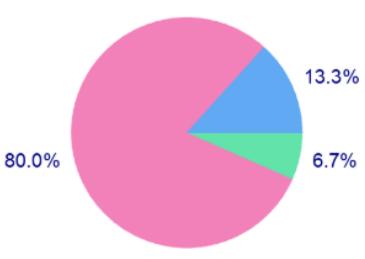

Classes alvo


Benzilidenoacetona


Classes alvo


Cinamaldeído


Classes alvo


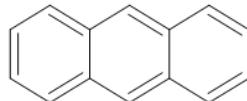
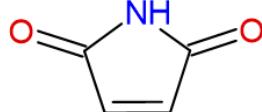
Acetilaceta	 <chem>CC(=O)C(C(=O)C)C</chem>	<p>Classes alvo</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe Alvo</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Other cytosolic protein</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Hydrolase</td> <td>13.3%</td> </tr> <tr> <td>Oxidoreductase</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Protease</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Eraser</td> <td>20.0%</td> </tr> <tr> <td>Phosphatase</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Enzyme</td> <td>13.3%</td> </tr> <tr> <td>Lyase</td> <td>6.7%</td> </tr> </tbody> </table>	Classe Alvo	Porcentagem	Other cytosolic protein	6.7%	Hydrolase	13.3%	Oxidoreductase	6.7%	Protease	6.7%	Eraser	20.0%	Phosphatase	6.7%	Enzyme	13.3%	Lyase	6.7%
Classe Alvo	Porcentagem																			
Other cytosolic protein	6.7%																			
Hydrolase	13.3%																			
Oxidoreductase	6.7%																			
Protease	6.7%																			
Eraser	20.0%																			
Phosphatase	6.7%																			
Enzyme	13.3%																			
Lyase	6.7%																			
Trifenilmetano	 <chem>C1=CC=CC=C1C2=CC=CC=C2</chem>	<p>Classes alvo</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe Alvo</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Family A G protein-coupled receptor</td> <td>33.3%</td> </tr> <tr> <td>Cytochrome P450</td> <td>33.3%</td> </tr> <tr> <td>Enzyme</td> <td>13.3%</td> </tr> <tr> <td>Voltage-gated ion channel</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Oxidoreductase</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Nuclear receptor</td> <td>6.7%</td> </tr> </tbody> </table>	Classe Alvo	Porcentagem	Family A G protein-coupled receptor	33.3%	Cytochrome P450	33.3%	Enzyme	13.3%	Voltage-gated ion channel	6.7%	Oxidoreductase	6.7%	Nuclear receptor	6.7%				
Classe Alvo	Porcentagem																			
Family A G protein-coupled receptor	33.3%																			
Cytochrome P450	33.3%																			
Enzyme	13.3%																			
Voltage-gated ion channel	6.7%																			
Oxidoreductase	6.7%																			
Nuclear receptor	6.7%																			
Trifenilfosfina	 <chem>C1=CC=CC=C1P(C2=CC=CC=C2)(C3=CC=CC=C3)</chem>	<p>Classes alvo</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe Alvo</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cytochrome P450</td> <td>80.0%</td> </tr> <tr> <td>Family A G protein-coupled receptor</td> <td>13.3%</td> </tr> <tr> <td>Electrochemical transporter</td> <td>6.7%</td> </tr> </tbody> </table>	Classe Alvo	Porcentagem	Cytochrome P450	80.0%	Family A G protein-coupled receptor	13.3%	Electrochemical transporter	6.7%										
Classe Alvo	Porcentagem																			
Cytochrome P450	80.0%																			
Family A G protein-coupled receptor	13.3%																			
Electrochemical transporter	6.7%																			

Os alvos terapêuticos mais encontrados são enzimas (de modo geral, sem uma especifica) com 13 menções, oxidorredutases, família A acoplada à proteína G, hidrolase (7 cada), citocromo P450 e liase (5 cada), fosfatase, transportador eletroquímico (4 cada), receptor nuclear, canal iônico ativados por voltagem, canal iônico ativados por ligante, receptor de membranas, outras proteínas citosólicas, apagadores epigenéticos -erases-(3 cada), kinase, fator de transcrição, protease, receptores toll-like e de interleucinas, família de

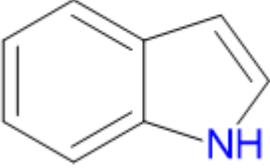
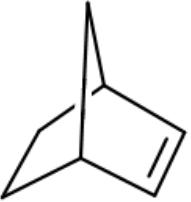
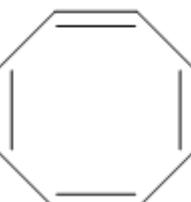
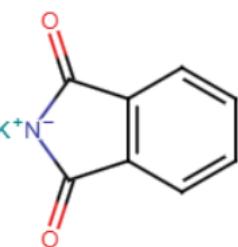
proteínas ligadoras de ácidos graxos, proteínas secretadas, antígeno de superfície, transferase e proteína não classificada (2 cada), proteínas de adesão (1).

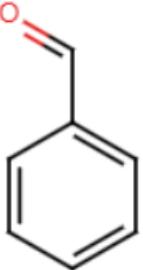
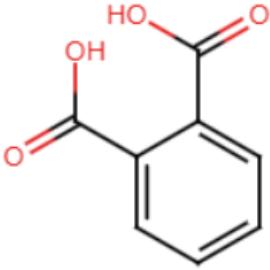
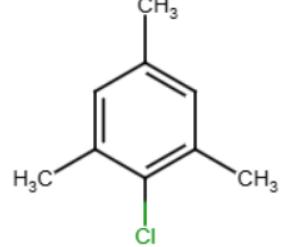
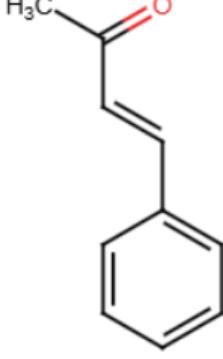
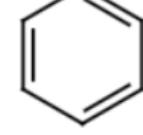
O tipo de interação entre o ligante e o alvo terapêutico é um ponto chave na descoberta de novos fármacos, ela depende das interações que ele realiza com o receptor, informação importantíssima tanto para prever quais modificações deverão ser feitas em uma modelagem molecular, como também é importante para entender a ação farmacológica esperada. Abaixo está apresentada na tabela 3, o reagente, o tipo de alvo, a interação realizada e a ação terapêutica resultante. Esta análise foi feita seguindo o mapa de alvos prováveis e busca literária em livros e artigos de química medicinal (interações moleculares) aliado aos livros e artigos de farmacologia (receptores e ação farmacológica esperada). A hidrolase e transferase foram agrupadas na categoria enzimas por pertencerem a classe, o citocromo P450 foi inserido das oxidorredutases, canais de íons agrupa os ativados por ligantes e os ativados por voltagem, além da seção proteínas secretadas, outras proteínas citosólica e proteínas de adesão que vão apresentar interações semelhantes.

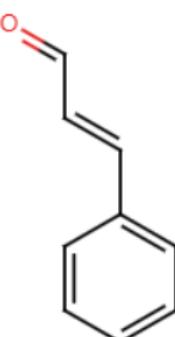
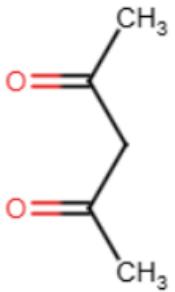
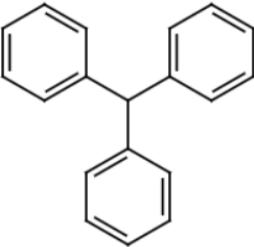
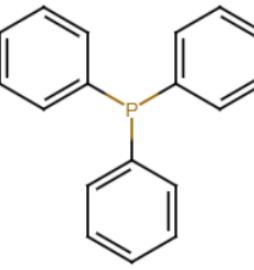
Tabela 3 - Reagente, alvo molecular, tipos de interação e ações farmacológicas

Reagente	Alvo molecular	Tipo de interação	Ação farmacológica
Antraceno 	(1)Enzimas, oxidorredutases e citocromo P450 (2)Hidrolases e Fosfatases (3)Família A acoplada à proteína G (4) Transportadores eletroquímicos	(1)Interações de empilhamento $\pi - \pi$, ligações hidrofóbicas, de hidrogênio (com possíveis substituintes) (2)Interações de hidrogênio, e dipolo-dipolo (3)Interações <i>cation</i> – π e hidrofóbicas (4)Interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio (com substituintes)	(1)Metabolismo xenobióticos, com possibilidade de formar metabólitos tóxicos (possíveis antitumorais) (2)Modulação de rotas metabólicas (anti-inflamatórios e antitumorais) (3)Neuromodulador e analgésicos (4)Alterações farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolização e excreção)
Maleimida 	(1)Lases, hidrolases e transferases (2)Receptores Toll-like e interleucinas	(1)Ligações de hidrogênio, dipolo-dipolo e covalentes (adição de Michael em nucleófilos) (2)Ligações de	(1)Forte potencial antitumoral, por ser um inibidor enzimático irreversível (2)Imunomodulador (pró ou

		hidrogênio e hidrofóbicas	anti-inflamatórios
Fenanreno	<p>(1)Oxidorreduktase s e citocromo P-450</p> <p>(2)Família A acoplada à proteína G</p> <p>(3)Receptores nucleares</p>	<p>(1)Interações de empilhamento $\pi - \pi$, ligações hidrofóbicas</p> <p>(2)Interações hidrofóbicas e empilhamento $cátion - \pi$</p> <p>(3)Interações hidrofóbicas e de empilhamento $\pi - \pi$</p>	<p>(1)Modulador enzimático e antitumoral</p> <p>(2)Neuromodulador e analgésico (serve de base para fármacos opióides)</p> <p>(3)Modulador hormonal</p>
Piridina N-óxido	<p>(1)Lases e Enzimas</p> <p>(2)Proteínas citosólicas</p>	<p>(1)Ligações de hidrogênio e dipolo-dipolo</p> <p>(2)Interações de hidrogênio e ligações eletrostáticas</p>	<p>(1)Antimicrobiano e antiparasitário</p> <p>(2)Alvo exploratório para reposicionamento (novo alvo molecular identificado)</p>
p-bromonitrobenzeno	<p>(1)Enzimas, oxidorreduktases, hidrolases e kinases</p> <p>(2)Proteínas de adesão e fatores de transcrição</p>	<p>(1)Ligações de hidrogênio, interações iônicas e hidrofóbicas</p> <p>(2)Ligações de hidrogênio e hidrofóbicas</p>	<p>(1)Antitumoral, antimicrobiano e antiparasitário</p> <p>(2)Antimetastático e anti-inflamatório</p>
Indol	<p>(1)Receptores de membrana</p> <p>(2)Oxidorreduktase s e Citocromo</p>	<p>(1)Ligações de hidrogênio, empilhamento $\pi - \pi$ e $cátion - \pi$</p>	<p>(1)Neuromodulador (serotonina, melatonina, ansiolítico e antidepressivo)</p>

	P-450	(2)Empilhamento $\pi - \pi$ e interações hidrofóbicas	(2)Metabolismo xenobiótico
Norborneno 	(1)Receptor nuclear (2)Receptores de membrana e canais iônicos	(1)Interações hidrofóbicas e de van der Waals (2)Interações hidrofóbicas e <i>cation - π</i>	(1)Modulador hormonal e metabólico (2)Anestésico e neuromodulação
Ciclooctatetraeno 	(1)Canais iônicos e transportadores eletroquímicos	(1)Interações hidrofóbicas e empilhamento $\pi - \pi$	(1)Anestésico local e possível ação anticonvulsivante
Adamantano 	(1)Canais iônicos (disparados por voltagem e por ligação)	(1)Ligações de van der Waals e hidrofóbicas	(1)Antiviral, antiparkinsoniano (antagonista NMDA)
Ftalimida de potássio 	(1)Liases, hidrolases e proteases	(1)Ligações iônicas e dipolo-dipolo	(1)Antitumoral, antiparasitário e pró-fármaco para a síntese de Gabriel
Benzaldeído	(1)Oxidorreduases, fosfatases e kinases	(1)Ligação de hidrogênio, dipolo-dipolo e	(1)Antimicrobiano, potencial antitumoral

		empilhamento $\pi - \pi$	
Ácido ftálico 	(1)Lases e proteínas ligadas a ácidos graxos	(1)Ligaçāo de hidrogēnio e iônicas	(1)Modulaçāo do metabolismo lipídico
Cloreto de mesitila 	(1)Receptores de membrana, receptores nucleares e oxidorredutases	(1)Ligaçāes hidrofóbicas e iônicas (Cl ⁻)	(1)Potencial antitumoral e modulaçāo de sinalizaçāo celular
Benzilidenoacetona 	(1)Oxidorredutases, receptores de membranas e Citocromo P-450	(1)Ligaçāo de hidrogēnio, empilhamento $\pi - \pi$ e interações hidrofóbicas	(1)Antitumoral e antimicrobiano
Cinamaldeído 	(1)Oxidorredutases e receptores de membrana	(1)Ligaçāes de hidrogēnio, hidrofóbicas e covalentes (aldeídos com nucleófilos)	(1)Antitumoral, antimicrobianos e anti-inflamatórios.

			
Acetilaceta 	(1) Erasers, liases, hidrolases e oxidorredutases	(1) Ligação de hidrogênio (C=O e enol), iônicas (pode quelar metais)	(1) Antitumoral e antioxidante
Trifenilmetano 	(1) Receptor nuclear, Receptores de membranas e citocromo P-450	(1) Iteração de empilhamento π – π e hidrofóbicas	(1) Possibilidade de atividade antitumoral e antimicrobiana
Trifenilfosfina 	(1) Receptores de membrana, transportadores e citocromo P-450	(1) Interação hidrofóbica, de empilhamento π – π e interação polar via fósforo	(1) Pró-fármaco quimioterápico, antioxidante e modulador mitocondrial

Os receptores analisados foram os que apareceram em maior porcentagem, pois são aqueles onde há maior probabilidade do ligante interagir. As ações farmacológicas são as mais diversas possíveis, com ênfase nas ações antitumorais, antimicrobianas, anti-inflamatórias, neuromoduladoras, metabólicas e xenobióticas.

Conclusões

A tecnologia química se mostrou essencial na descoberta de novas funções para os reagentes de reações orgânicas, assim como na determinação de diferentes ações farmacológicas. Tanto em relação aos alvos terapêuticos, quanto dos tipos de interação intermolecular.

Estas informações sugerem a necessidade de estudos mais aprofundados dentro da modelagem molecular e química farmacêutica para o estudo e melhoramento dessas substâncias, com posteriores testes *in vitro* e *in vivo* para atestar as diversas ações farmacológicas aqui descritas.

Das diferentes ações encontradas, as ações antimicrobianas e antitumorais são as que mais chamam atenção para análises mais detalhadas, podendo possibilitar o encontro de substâncias ativas contra cepas microbianas multirresistentes e contra tumores difíceis de tratar,

Referências

- SHIKANO, Y.; WATANABE, H. C.; NAKANISHI, K. M.; OHNISHI, Y. Post-Hartree-Fock method in quantum chemistry for quantum computer. *The European Physical Journal Special Topics*, v. 230, n. 4, p. 1037–1051, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-021-00087-z>.
- SWISSTARGETPREDICTION. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <http://www.swisstargetprediction.ch/>.
- SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; SNYDER, S. A. *Química Orgânica*. 12. ed. Rio de Janeiro: LTC,
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. *Organic Chemistry*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2012.2017.
- HOUK, K. N.; LEACH, A. G.; KIM, S. P.; ZHANG, X. Binding affinities and reaction selectivities in organic chemistry: substrates as determinants of mechanism. *Accounts of Chemical Research*, v. 36, n. 10, p. 750–758, 2003.
- MARCH, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 6. ed. Hoboken: Wiley, 2007.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry*. 5. ed. New York: Springer, 2007.
- PUBCHEM. National Library of Medicine, 2004. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- KATZUNG, B. G. *Farmacologia Básica & Clínica*. 15. ed. Porto Alegre: AMGH, 2021.
- GOODMAN & GILMAN. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.
- GOLAN, D. E. *Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*. 6. ed. São Paulo: Wolters Kluwer, 2021.
- PATRICK, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 7. ed. Oxford: Oxford University Press, 2021.
- SILVERMAN, R. B.; HOLLADAY, M. W. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*. 3. ed. Amsterdam: Elsevier, 2014.
- BLOCK, J. H.; BEALE, J. M. *Química Farmacêutica de Wilson e Gisvold*. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 8. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020.
- NEAL, M. J. *Farmacologia Médica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. *Farmacologia*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.
- CHRISTOU, M.; MARCUS, C.; JEFCOATE, C. R. Selective interactions of cytochromes P-450 with the hydroxymethyl derivatives of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Carcinogenesis*, v. 7, n. 6, p. 871–7, jun. 1986a.
- DAIMAY LIN-VIEN et al. Aromatic and Heteroaromatic Rings. *Elsevier eBooks*, p. 277–306, 1 jan. 1991.
- HERNÁNDEZ-VELÁZQUEZ, E. D. et al. Multidrug Resistance Reversed by Maleimide Interactions. A Biological and Synthetic Overview for an Emerging Field. *ChemBioChem*, v. 26, n. 1, 9 out. 2024.

JESPER MOSOLFF MATHIESEN et al. Identification of Indole Derivatives Exclusively Interfering with a G Protein-Independent Signaling Pathway of the Prostaglandin D2 Receptor CRTH2. **Molecular Pharmacology**, v. 68, n. 2, p. 393–402, 3 maio 2005.

JIN, P. et al. Nuclear receptors in health and disease: signaling pathways, biological functions and pharmaceutical interventions. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 10, n. 1, 28 jul. 2025.

KOBUS, M. et al. Medicinal Chemistry of Drugs with *N*-Oxide Functionalities. **Journal of medicinal chemistry**, v. 67, n. 7, p. 5168–5184, 29 mar. 2024.

KONOVALOVA, I. S. et al. Intermolecular interactions in crystals of benzene and its mono- and dinitro derivatives: study from the energetic viewpoint. **CrystEngComm**, v. 21, n. 18, p. 2908–2919, 1 jan. 2019.

NAVEED, M. et al. Scrutinizing the evidence of anthracene toxicity on adrenergic receptor beta-2 and its bioremediation by fungal manganese peroxidase via in silico approaches. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, 30 jan. 2025.

QUESADA-ROMERO, L. et al. Insights into the Interactions between Maleimide Derivates and GSK3 β Combining Molecular Docking and QSAR. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, p. e102212, 10 jul. 2014.

TADEVOSYAN, A. et al. G protein-coupled receptor signalling in the cardiac nuclear membrane: evidence and possible roles in physiological and pathophysiological function. **The Journal of Physiology**, v. 590, n. Pt 6, p. 1313–1330, 15 mar. 2012.

WANG, S. et al. Potassium channel selectivity filter dynamics revealed by single-molecule FRET. **Nature Chemical Biology**, v. 15, n. 4, p. 377–383, 4 mar. 2019.