

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

JUNIO DELAI SILVA MARQUES

**INTERAÇÃO DE DERIVADOS DITIOCARBAMATOS COM A ENZIMA DNA
GIRASE: ESTUDO TEÓRICO POR MODELAGEM MOLECULAR E AVALIAÇÃO
ANTIBACTERIANA *IN VITRO*.**

VIÇOSA – MINAS GERAIS - BRASIL

2022

JUNIO DELAI SILVA MARQUES

**INTERAÇÃO DE DERIVADOS DITIOCARBAMATOS COM A ENZIMA DNA
GIRASE: ESTUDO TEÓRICO POR MODELAGEM MOLECULAR E AVALIAÇÃO
ANTIBACTERIANA *IN VITRO*.**

Monografia apresentada ao Departamento de
Química da Universidade Federal de Viçosa, como
parte das exigências para a conclusão do Curso de
Bacharelado em Química.

Orientador(a): Daniele Cristiane Menezes

APROVADO: 07, 04, 2022.

Junio Delai Silva Marques

Junio Delai Silva Marques
(Autor)

Daniele C. Menezes

Daniele Cristiane Menezes
(Orientadora)

Dedico este trabalho aos meus pais e ao meu querido irmão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus. À minha mãe Lucilene por todo suporte emocional e por sempre acreditar no meu potencial e ao meu pai Aminadabe.

Ao meu namorado Jorge Conrado, que desde do início me apoiou em todos os aspectos, ajudando sempre com sua maturidade e conselhos. O seu companheirismo e amor foram base para a realização desse sonho.

À Universidade Federal de Viçosa, em especial o Departamento de Química, por proporcionar grandes aprendizados.

À minha orientadora Dani, por toda sua didática, carinho e excelência ao me orientar nesse trabalho. Muito obrigado além ser uma referência profissional é uma inspiração pessoa.

A todos amigos por cada momento compartilhado. Em especial a Carol que participou de muitos detalhes da minha trajetória acadêmica.

A todos aqueles que colaboraram com esse momento.

“I dive into the future but I’m blinded by the sun. I’m reborn in every moment, so who knows what I’ll become...”

— **Selena Gomez**

RESUMO

DELAI SILVA MARQUES, Junio, trabalho de conclusão do Curso de Bacharelado em Química. Universidade Federal de Viçosa, abril, 2022. **Interação de derivados ditiocarbamatos com a enzima DNA girase: Estudo teórico por modelagem molecular e avaliação antibacteriana *in vitro***. Orientadora: Profa. Daniele Cristiane Menezes.

O objetivo deste trabalho é investigar indiretamente a inibição da enzima DNA girase (ou *DNA gyrase*) por derivados ditiocarbamatos. Esta enzima é importante para a replicação do material genético em bactérias e os fármacos antibióticos Ciprofloxacino e Norfloxacino, amplamente usados na clínica médica, possuem atividade antibacteriana com mecanismo de ação envolvendo a inibição da referida enzima. O presente trabalho possui duas partes complementares inicialmente uma triagem computacional de ligantes ditiocarbamatos estruturalmente variados via a técnica de *docking* molecular e posteriormente a avaliação biológica *in vitro* e teórica de um complexo de vanádio contendo na esfera de coordenação um ligante ditiocarbamato selecionado na avaliação *in silico*. Na primeira parte do trabalho, foram avaliados dez derivados ditiocarbamatos computacionalmente por modelagem molecular de fórmula geral $HS_2CNR_1R_2$, com R_1 e R_2 representando grupamentos orgânicos, via a técnica *docking* molecular com o estudo teórico de modelagem molecular realizado com o emprego do programa *Arguslab*. Dentre os ligantes ditiocarbamatos avaliados o melhor resultado foi obtido para o derivado pirrolidínico (composto **3**, $HS_2CNC_4H_8$) o valor de ΔG da interação enzima-ligante correspondente a -6.17723 kcal/mol (RMSD = 1,94) fornecida pelo software. A partir dos valores obtidos da energia de interação da melhor conformação enzima-ligante de todos os compostos ditiocarbamatos procedeu-se à obtenção das constantes de inibição K_i com o resultado mais promissor verificado também para o derivado **3**. Na etapa conseguinte deste trabalho, o ligante **3** foi selecionado e empregado na síntese de um complexo de vanádio, *bis*(pirrolidinoditiocarbamato)oxovanádio(IV). Este composto de coordenação foi então caracterizado por técnicas convencionais de análise (ponto de fusão, análise elementar e espectroscopia vibracional na região do infravermelho) e submetido a ensaios antibacterianos com o uso do teste de difusão em ágar, além de uma avaliação teórico-computacional utilizando a plataforma *SwissADME* o complexo em questão apresentou atividade biológica expressiva frente a três cepas bacterianas patogênicas *E. coli* (ATCC95221), *S. aureus*

(ATCC25915), e *Salmonella* (ATCC12319). Ademais, este composto apresentou a maioria dos parâmetros farmacológicos desejáveis a um possível candidato a fármaco como solubilidade e polaridade adequadas em meio biológico.

Palavras-chaves: Docking molecular, Arguslab, DNA girase, derivados ditiocarbamatos, vanádio.

ABSTRACT

DELAI SILVA MARQUES, Junio. **Dithiocarbamates derivatives Interaction with DNA gyrase enzyme: study by molecular modeling and in vitro antibacterial evaluation.** Undergraduate Final Work Submitted to the Department of Chemistry in Partial Fulfillment of Requirements for the Bachelor's Degree in Chemistry. Federal University of Viçosa, April 2022. Advisor: Daniele Cristiane Menezes.

The objective of this work is to indirectly investigate the inhibition of the DNA gyrase enzyme (or DNA gyrase) by dithiocarbamate derivatives. This enzyme is important to the replication of genetic material in bacteria and the antibiotic drugs Ciprofloxacin and Norfloxacin, are widely used in clinical medicine, have antibacterial activity with a mechanism of action involving the inhibition of this enzyme. Thus, the present work has two distinct parts, initially a computational screening of structurally varied dithiocarbamate ligands via the molecular docking technique and later the in vitro and theoretical biological evaluation of a vanadium complex containing in the coordination sphere a dithiocarbamate ligand selected in the in vitro evaluation. silica. In the first part of the work, ten dithiocarbamates derivatives were computationally evaluated by molecular modeling of the general formula $HS_2CNR_1R_2$, with R_1 and R_2 representing organic groups, via the molecular docking technique with the theoretical study of molecular modeling carried out using the Arguslab program. Among the dithiocarbamate ligands evaluated, the best result was obtained for the pyrrolidine derivative (compound **3**, $HS_2CNC_4H_8$) with the lowest energy value of the enzyme-ligand interaction corresponding to -6.17723 Kcal/mol (RMSD = 1.94) provided by the software. From the values obtained for the interaction energy of the best enzyme-ligand conformation of all dithiocarbamates compounds, the K_i inhibition constants were obtained, with the most promising result also verified for derivative 3. In the following step of this work, the ligand 3 was selected and employed in the synthesis of a complex of vanadium, bis(pyrrolidinedithiocarbamate)oxovanadium(IV). This coordination compound was then characterized by conventional analysis techniques (melting point, elemental analysis and vibrational spectroscopy in the infrared region) and submitted to antibacterial tests using the agar diffusion test, in addition to a theoretical-computational evaluation using

the SwissADME platform, used for the prediction of possible pharmacological parameters exhibited by this compound. The complex in question showed significant biological activity against three pathogenic bacterial strains, with the best results obtained for the bacterium *Escherichia coli* (ATCC95221). In addition, this compound presented most of the pharmacological parameters desirable to a possible drug candidate, such as adequate solubility and polarity in a biological medium.

Keywords: Molecular docking, Arguslab, DNA gyrase, dithiocarbamate derivatives, vanadium.