

LARA VIEIRA DE ALMEIDA PEÇANHA

**INTERAÇÃO DE DERIVADOS DITIOCARBAMATOS DE Cu(II) COM A ENZIMA
TOPOISOMERASE I: 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.

Orientadora: Daniele Cristiane Menezes

**VIÇOSA – MINAS GERAIS
2022**

Dedico este trabalho aos meus pais e a minha irmã.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar a Deus, por me dar sabedoria, capacidade, força e coragem para completar todos os desafios encontrados até aqui.

Aos meus pais Alcione e Josias, por todas as palavras de incentivo e acolhimento nos momentos em que eu precisava. Obrigada por tornarem meu sonho possível e por sempre acreditarem em mim!

À minha irmã Lívia, que sempre foi minha inspiração e orgulho. Obrigada pelo apoio, estímulo e por nunca me deixar desistir.

À toda minha família, em especial aos meus primos Arthur e Piero, por sempre tornarem meus dias melhores.

À minha orientadora Dani, pela paciência, compreensão e ensinamentos que vão além do âmbito acadêmico. Toda minha admiração e agradecimento!

Às minhas amigas Rafaela, Kamila e Lara pela amizade de tantos anos apesar da distância.

Aos colegas do LAQUIM, especialmente ao Paulo, por todo auxílio ao longo da pesquisa.

Às professoras Rejane e Maria Eliana, pela leitura atenciosa deste trabalho.

Aos professores do DEQ por todos os ensinamentos que contribuíram para minha formação.

A todos aqueles que colaboraram para minha formação e para concretização do meu sonho.

Não te mandei eu? Seja forte e corajoso! Não tenha medo, nem se desanime, pois o Senhor, o seu Deus, é contigo por onde quer que andares.
Josué 1:9

RESUMO

PEÇANHA, Lara, monografia de conclusão do Curso de Bacharelado em Química. Universidade Federal de Viçosa, agosto, 2022. **Interação de derivados ditiocarbamatos de Cu(II) com a enzima topoisomerase I: Estudo teórico por modelagem molecular e avaliação antibacteriana *in vitro***. Orientadora: Daniele Cristiane Menezes.

Fármacos metálicos têm despertado atenção recentemente devido à potencial e variada atividade biológica, exibida sobretudo por complexos ou compostos de coordenação. Neste contexto, o objetivo primordial deste trabalho é estudar a possível atividade antimicrobiana exibida por um complexo de cobre(II) contendo ligantes da classe dos ditiocarbamatos. Inicialmente foram avaliados computacionalmente com o uso da técnica de docking molecular dez ligantes ditiocarbamatos frente a topoisomerase I, extraída da bactéria *E. coli*, a qual é frequentemente apontada como alvo terapêutico de antibióticos disponíveis comercialmente. Na segunda etapa do trabalho, o ligante que apresentou a melhor energia de interação com a enzima supracitada foi selecionado e empregado na obtenção experimental de um complexo de Cu(II). Por sua vez, o complexo sintetizado teve sua atividade antibacteriana investigada *in vitro*, além de uma avaliação teórico-computacional de seus parâmetros farmacológicos. Neste trabalho, os experimentos de docking molecular foram realizados com o emprego do software *ArgusLab* com obtenção das energias de interação ditiocarbamatos-enzima em kcal/mol. As estruturas de cada ligante e da enzima foram extraídas dos bancos de dados PubChem e PDB (*Protein Data Base*), respectivamente. Através das energias de interação foi possível calcular a constante de inibição de cada ligante frente a enzima e o melhor resultado foi obtido para o ligante dietanolditiocarbamato, selecionado para preparação do complexo de Cu(II). O complexo de cobre obtido foi caracterizado por ponto de fusão, análise elementar, absorção atômica e espectroscopia na região do infravermelho, sendo posteriormente avaliado biologicamente *in vitro* frente às bactérias patogênicas *S. aureus* (ATCC6538), *E. coli* (ATCC25922) e *P. aeruginosa* (ATCC27853) com o uso do teste de difusão em ágar. Por fim, com o auxílio da ferramenta SwissADME foram obtidos seus parâmetros farmacológicos como lipofilicidade, solubilidade e polaridade. O complexo de cobre avaliado mostrou-se ativo biologicamente frente à bactéria *S. aureus*, além de parâmetros farmacológicos adequados exigidos para potenciais candidatos a fármacos.

Palavras-chaves: Metalofármacos; derivados ditiocarbamatos; cobre; topoisomerase I; atividade antibacteriana; docking molecular.

ABSTRACT

PEÇANHA, Lara, Undergraduate Final Paper Submitted to the Department of Chemistry in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Bachelor in Chemistry, Universidade Federal de Viçosa, august, 2022. **Dithiocarbamates derivatives Interection with topoisomerase I enzyme: Theoretical study by molecular docking *in vitro* antibacterial evaluation.** Advisor: Daniele Cristiane Menezes.

Metallic drugs have recently attracted attention due to the potential and varied biological activity exhibited mainly by coordination complexes or compounds. In this context, the primary objective of this work is to study the possible antimicrobial activity exhibited by a copper(II) complex containing ligands of the dithiocarbamate class. Initially, ten dithiocarbamates ligands were computationally evaluated using the molecular docking technique against topoisomerase I, extracted from *E. coli* bacterium, which is frequently indicated as a therapeutic target for commercially available antibiotics. In the second stage of the work, the ligand that presented the best energy of interaction with the enzyme was selected and used in the experimental obtainment of a Cu(II) complex. The synthesized complex had its antibacterial activity investigated *in vitro*, in addition to a theoretical-computational evaluation of its pharmacological parameters. In this work, the molecular docking experiments were performed using the ArgusLab software to obtain the dithiocarbamates-enzyme interaction energies in kcal/mol. The structures of each ligand and enzyme were extracted from the PubChem and PDB (Protein Data Base) databases, respectively. Through the interaction energies it was possible to calculate the inhibition constant of each ligand against the enzyme and the best result was obtained for the ligand diethanoldithiocarbamate, selected for preparation of the Cu(II) complex. The copper complex obtained was characterized by melting point, elemental analysis, atomic absorption and infrared spectroscopy, and then biologically evaluated *in vitro* against the pathogenic bacterias *S. aureus* (ATCC6538), *E. coli* (ATCC25922) and *P. aeruginosa* (ATCC27853) using the agar diffusion test. Finally, with the assist of the SwissADME tool, its pharmacological parameters such as lipophilicity, solubility and polarity were obtained. The copper complex evaluated proved to be biologically active against the *S. aureus* bacterium, besides having adequate pharmacological parameters required for potential drug candidates.

Keywords: Metallodrugs; dithiocarbamates derivatives; copper; molecular docking; antibacterial activity.