

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS

**ESTUDO TEÓRICO DA RELAÇÃO
ESTRUTURA–ATIVIDADE DE DERIVADOS
ANÁLOGOS DA CAFEÍNA CONTRA O
CÂNCER EPITELIAL**

Lilian dos Santos Castro

**Goiânia - GO
2009**

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS

**ESTUDO TEÓRICO DA RELAÇÃO
ESTRUTURA–ATIVIDADE DE DERIVADOS
ANÁLOGOS DA CAFEÍNA CONTRA O CÂNCER
EPITELIAL**

Lilian dos Santos Castro

Dissertação apresentada ao **Programa de Pós-Graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica**, oferecido numa associação entre a Universidade Católica de Goiás, a Universidade Estadual de Goiás e o Centro Universitário de Anápolis, para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Ademir João Camargo

**Goiânia - GO
2009**



UNIVERSIDADE
Católica
DE GOIÁS

PRÓ-REITORIA DE
PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
Av. Universitária, 1069 • Setor Universitário
Caixa Postal 86 • CEP 74605-010
Goiânia • Goiás • Brasil
Fone: (62) 3946.1071 • Fax: (62) 3946.1073
www.ucg.br • prope@ucg.br

DISSERTAÇÃO DO MESTRADO PROFISSIONAL EM GESTÃO,
PESQUISA E DESENVOLVIMENTO EM TECNOLOGIA
FARMACÊUTICA

DEFENDIDA PELA MESTRANDA LÍLIAN DOS SANTOS CASTRO,
EM 10 DE SETEMBRO DE 2009 E APROVADA COM A
NOTA 10,0 (dez) PELA BANCA EXAMINADORA.

1) Dr. Ademir João Camargo / UEG (Presidente)

2) Dra. Caridad Noda Perez /UEG (Membro Interno)

3) Dr. Solemar Silva Oliveira / UEG (Membro Externo)

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Alcione e Maria Dalva, que sempre me incentivaram e me ensinaram a lutar por meus ideais com amor, trabalho, humildade e dedicação. Por serem responsáveis pela minha formação como pessoa, por todo amor, carinho e pelo incentivo que sempre recebi. Vocês são meus maiores exemplos de vida!

Aos meus irmãos, Fernando e Letícia, por serem grandes amigos e por estar sempre presente na minha vida!

Ao meu amor, Sidon, por fazer parte da minha vida de forma tão importante e especial. E por me ajudar na concretização desta dissertação.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, Deus, por sua benevolência, inteligência suprema, fonte de sabedoria, amor, compreensão, por me conceder a vida e a oportunidade da existência, de modo que esta me traz transformação e evolução.

Aos meus pais, Alcione e Maria Dalva, e aos meus irmãos, Fernando e Letícia. Família esta que amo muito e que só tenho a agradecer por me incentivarem na fase de adquirir conhecimentos dando-me força para este título que estou conquistando para meu crescimento profissional. Crescimento este que me fará analisar a cada dia com novos olhos o significado da minha pessoa diante do mundo.

Ao Sidon por ser meu companheiro, grande amigo, e incentivador, por sempre acreditar em mim, pelo ombro amigo com o qual sempre pude contar e principalmente por fazer parte da minha vida e tornar meus dias mais felizes. Deixo aqui o meu muito obrigada, a você, grande amor da minha vida.

Ao meu orientador, Dr. Ademir João Camargo, por ter me acolhido e me ajudado com carinho, pela orientação sempre segura e principalmente pelos seus ensinamentos tão valiosos. Meu eterno agradecimento!

Aos meus queridos professores Mestres e Doutores (**Ademir João Camargo, Antônio Pasqualetto, Caridad Noda Pérez, Dulcinéa Maria B. Campos, Edilson Pinheiro Peixoto, Hamilton Barbosa Napolitano, Leonardo Guerra de Rezende Guedes, Lúcio Mendes Cabral e Wilker Ribeiro Filho**) que foram responsáveis por todos os ensinamentos que me foram transmitidos, sempre com muito carinho e atenção por todos vocês! Muito obrigada!

Aos meus colegas de turma, principalmente Myrelle Duarte da Costa, por todos os momentos de alegria e de tristeza que tivemos durante a caminhada do curso. E que com certeza já deixa saudades.

Aos membros da banca.

Aos meus familiares e amigos que entenderam a minha ausência durante a realização deste trabalho.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Já percorri esse longo caminho da liberdade. Procurei não vacilar e dei muitos passos em falso no percurso. No entanto, descobri que depois de subir um monte bem alto a gente apenas verifica que há muitos outros montes a escalar. Tirei um instante para descansar, para dar uma olhadela no panorama glorioso que me cerca para olhar para trás e ver a distancia que percorri. Porém só posso descansar um instante, pois com a liberdade vêm às responsabilidades e eu não ousou demorar-me, minha longa caminhada ainda não terminou.

Nelson Mandela

RESUMO

Alguns derivados análogos da cafeína apresentam atividade contra o câncer de pele. Neste trabalho, métodos de estatística multivariada foram usados na construção de um modelo capaz de discriminar os derivados análogos da cafeína em ativos e inativos baseando-se na correlação da atividade biológica, descritores geométricos e eletrônicos. Dos 70 descritores calculados usando a teoria do funcional da densidade (DFT), com o funcional de troca e correlação B3LYP e o conjunto de base 6-31G* implementados no programa *Gaussian 03*, 10 foram pré-selecionados baseados no peso de Fischer e, finalmente, cinco descritores (dR1, dR3, LogPR1, LogPR3 e área molar) foram selecionados para a construção do modelo de componentes principais. Esse modelo foi capaz de discriminar os análogos em ativos e inativos usando apenas uma componente principal, sendo que esta componente responde sozinha por 49% da variância total dos dados. A análise hierárquica de cluster, usando os descritores selecionados pela análise de componentes principais, mostra que os derivados análogos da cafeína podem ser agrupados em dois grandes grupos: ativos e inativos. Os resultados deste trabalho sugerem que a atividade anticancerígena para o câncer de pele destes derivados está relacionada com as propriedades hidrofóbica, estérica e eletrônica e podem ser utilizados para auxiliar o planejamento de novos derivados de cafeína com atividade anticancerígena mais pronunciada.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de pele, Relação estrutura atividade, cafeína.

ABSTRACT

Some caffeine analogues present activity against skin cancer. In this work, chemometric methods were applied in the search for building discriminant models between active and inactive analogues, based on the correlations among their biological activities and electronic and geometric molecular descriptors. From 70 descriptors calculated with density functional theory (DFT) with the exchange correlation functional B3LYP and the basis set 6-31G* (Gaussian 03), 10 ones were pre-selected based on their Fisher weights, and finally five descriptors (dR1, dR3, LogPR1, LogPR3 and molar area) were selected for a principal component analysis. This analysis was able to discriminate the analogues in active and inactive by using only one principal component, accounting for 49 % of the total variance. The cluster hierarchical analysis, using the descriptors selected by principal component analysis, shows that the caffeine analogues can be grouped into two major groups: active and inactive. The results of this work suggest that the anticancer activity of those analogues is related with hydrophobic, steric, and electronic properties and can be used to help modeling new caffeine analogues with more pronounced anticancer activity.

KEY WORDS: Cancer of skin, Relation structure activity, caffeine.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Estrutura base das 1,3,7-trialquilxantinas	4
FIGURA 2: Tipos de câncer mais incidentes, estimados para o ano de 2008, na população brasileira, sem pele não melanocítico	7
FIGURA 3: Estruturas químicas derivadas da xantina: A (cafeína), B (teofilina) e C (teobromina).	8
FIGURA 4: Esquema das vias de síntese (A) e de degradação (B) da cafeína	10
FIGURA 5: O peso de Fisher para a variável i e para as classes q e p	25
FIGURA 6: Sistema de decomposição da matriz X pelo método PCA.	28
FIGURA 7: Exemplo de um cálculo com HCA, cálculo de similaridade dado pela distância entre vizinhos	29
FIGURA 8 – Métodos de agrupamento hierárquico.....	30
FIGURA 9: Gráfico dos <i>scores</i> para as duas componentes principais (PC1 x PC2) mostrando a separação das moléculas em ativas e inativas dos análogos da cafeína.	36
FIGURA 10: Representação gráfica dos loadings PC1 x PC2.....	37
FIGURA 11: Dendrograma das 47 moléculas com seleção de variáveis: Área, (dR1), (dR3), (LogPR1) e (LogPR3) calculadas pelo método AM1. As cores enfatizam as duas classes (ativos – azul; inativos – vermelho).	38

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Estruturas químicas de substituintes de 1, 3, 7-alkilxantinas	3
TABELA 2 – (Continuação) Estruturas químicas de substituintes de 1, 3, 7-alkilxantinas.	4
TABELA 3 – Atividades de inibição de substituintes de 1, 3, 7-alkilxantinas na indução do fator de crescimento EGF na transformação neoplásica de células JB6 P+.....	5
TABELA 4 – Métodos multivariados e tipos de variáveis que podem ser analisados pelos mesmos	17
TABELA 5 – Propósitos dos diversos métodos multivariados.	18
TABELA 6 – Média, Variância e Peso de Fisher para as propriedades responsáveis pela separação das moléculas inativas e ativas.	33
TABELA 7 – Valores de coeficientes (<i>loadings</i>) das variáveis de PC1 e PC2 e o percentual de variância	35
TABELA 8 – Valores da distância dos radicais 1 e 3 em cada estrutura.	39
TABELA 9 – (Continuação) Valores da distância dos radicais 1 e 3 em cada estrutura.....	40
TABELA 10 – Valores dos coeficientes de partição para os radicais R1 e R3 em cada estrutura.	41
TABELA 11 – (Continuação) Valores dos coeficientes de partição para os radicais R1 e R3 em cada estrutura.....	42
TABELA 12 – Valores da área de cada estrutura em angstrom quadrado.	43
TABELA 1 (Continuação) – Valores da área de cada estrutura em angstrom quadrado.	44

SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....	1
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Câncer de Pele	6
1.2 Xantinas (Metilxantinas)	8
1.2.1 Histórico	9
1.2.2 Biogênese.....	10
1.2.3 Propriedades farmacológicas e uso terapêutico	11
CAPÍTULO II.....	13
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
2.1 Teoria Funcional da Densidade	13
2.2 Métodos estatísticos multivariados de análise.....	16
2.3 Vetores de médias e matriz de covariância e correlação.....	21
2.4 Escalamento dos dados.....	22
2.5 Pesos de Fisher e variância.....	24
2.6 Análise de componentes principais (PCA).....	26
2.7 Análise hierárquica de cluster (HCA).....	28
3 METODOLOGIA.....	31
CAPÍTULO III	33
4 RESULTADO E DISCUSSÕES	33
4.1 Análise estatística dos descritores moleculares	33
4.1.1 Análise de componentes principais (PCA).....	34
4.1.2 Análise Hierárquica de Agrupamentos (HCA).....	37
4.2 Análise das propriedades responsáveis pela separação dos compostos ativos e inativos	39
4.2.1 Distância entre os radicais (dR1 e dR3)	39
4.2.2 Coeficiente de partição para os radicais 1, e 3 (LogPR1 e LogPR3).....	40
4.2.3 Área (Å ²).....	42
5 CONCLUSÃO.....	45
REFERÊNCIAS	46
ANEXO 1	50

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO

Historicamente as plantas sempre foram, tanto no passado como no presente, uma importante fonte de compostos com algum tipo de atividade biológica. Entretanto, no início, a escolha das plantas para aplicações farmacêuticas baseava-se em aspectos mais empíricos que propriamente científicos. Atualmente, a busca por compostos líderes através de estudos que visam modificações estruturais em prol da melhoria da atividade ou diminuição de efeitos indesejáveis como a toxicidade dos compostos representa dois dos principais propósitos da Química Medicinal (MONTANARI; BOLZANI, 2001).

Como conseqüência do avanço computacional, muitas ferramentas foram geradas e passaram a ser amplamente utilizadas para construir representações e modelos de estrutura molecular, bem como o cálculo de diversas propriedades moleculares (MARTIN, 1998; CRUCIANI, *et al.*, 1998; DUNN, HOPFINGER, 1998). O comportamento e as características de uma determinada molécula ou conjuntos das mesmas podem, então, ser simulados através de programas computacionais [HyperChem, Spartan, Ampac, Gaussian, ChemsSketch, Arguslab, etc.] (BECK, CLARK, 1998; ANDREONI, 1998), tendo a química quântica um caráter especial na obtenção de descritores que podem, a princípio, expressar as propriedades energéticas, geométricas e eletrônicas de uma molécula, e suas interações com o meio ambiente. Estas simulações fornecem várias propriedades que podem ser úteis em Química Medicinal, pois podem ajudar a explicar conexões ou relações entre a estrutura e a atividade biológica (CARBÓ-DÓRCA *et al.*, 2000). São de importância nesta área, a mecânica quântica, a mecânica molecular, a análise conformacional, a teoria de gráficos moleculares, o

planejamento de moléculas auxiliado por computador e as relações quantitativas de estrutura-atividade (SILVERMAN, 1992).

Independente da técnica adotada para o desenvolvimento de novos fármacos, sabe-se que modificações na estrutura de uma molécula podem modificar suas propriedades físico-químicas, podendo, assim, revelar efeitos que estavam latentes ou mascarados no composto matriz de partida (ou composto líder) (KOROLKOVAS, BUCKHALTER, 1982). Então, a busca por relações quantitativas entre as variáveis (ou descritores) físico-químicas associadas a uma dada estrutura química (representada por uma ou algumas configurações e/ou conformações moleculares) e a resposta biológica representam o objetivo do estudo da relação quantitativa estrutura atividade (QSAR). Estas relações ajudam a entender e explicar a direção das forças que agem por trás da ação do fármaco, contribuindo para o desenvolvimento de novos compostos com as propriedades biológicas desejadas. A resposta biológica é resultado do tipo de interação entre o fármaco e o receptor (biomacromolécula), a qual pode ser dividida, principalmente, em estruturalmente inespecífica (dependem única e exclusivamente de suas propriedades físico-químicas para promover o efeito biológico) e específica.

Para obter boas correlações entre uma propriedade ou estrutura e a sua atividade biológica é fundamental que se utilizem descritores apropriados, indiferentemente se eles vêm de origem teórica, empírica ou derivada de medidas experimentais (KARELSON *et al.*, 1996). Muitos dos descritores refletem propriedades moleculares simples, e podem ajudar na compreensão da natureza físico-química da atividade/propriedade sob consideração e, assim, viabilizar a proposição da modificação estrutural que leve a mudança de atividade/propriedade desejada.

Um estudo realizado em 2008 investigou a quimioprevenção de 47 estruturas moleculares diferentes da cafeína e seus análogos. Este estudo foi baseado nas estruturas químicas, as quais diferem no comprimento das cadeias laterais alquílicas (radicais). Esta diferença do tamanho dos radicais - sendo três analisados [radical 1 (R1), radical 3 (R3) e radical 7 (R7)] mostrou que a atividade antitumoral destes compostos está relacionada com o número de carbonos destes radicais (ROGOZIN *et al.*, 2008). Com base no estudo destes autores, o presente trabalho investigou a relação dos descritores geométricos e eletrônicos da cafeína mais 46 estruturas químicas análogas a mesma, totalizando 47 estruturas. Usou-se a teoria do funcional da densidade (DFT – Density Function Theory) com o funcional de troca e correlação B3LYP e o conjunto de base 6-31G* para calcular os descritores moleculares. A Análise de Componente Principal (PCA – Principal Component Analysis) para obter a relação estatística entre os descritores moleculares e a atividade biológica. Os resultados obtidos no

presente trabalho podem ser usados para modelar novos análogos que sejam potencialmente ativos contra o câncer de pele. Contudo, neste estudo retratava que alguns análogos de xantina exerciam atividade anticancerígena em culturas de células epidermais em modelos animais. Portanto, baseava-se na prevenção do fator de crescimento epidérmico (EGF), fator este que induziu a transformação maligna nas células epidérmicas de ratos JB6 sensíveis ao desenvolvimento (P+) C141 (JB6 P+). As 47 estruturas testadas estão representadas nas Tabelas 1 e 2. Todas as estruturas foram baseadas numa estrutura principal, isto é, estrutura que se repete em todos os compostos analisados, mudando apenas os radicais 1, 3 e 7, como pode ser observada na Figura 1. Resultados indicaram que a inibição das células de transformação para o 1,3,7-trialquilxantinas depende do número de carbonos para o grupo alquil R1, R3 ou R7. Os valores de 50% de inibição das transformações das células (ICT₅₀) obtidos pelo referido estudo estão representados na Tabela 3.

TABELA 1 – Estruturas químicas de substituintes de 1, 3, 7-alquilxantinas.

Nome dos compostos	Radical 1 (R1)	Radical 3 (R3)	Radical 7 (R7)
XANTINA (1)	H	H	H
1-METILXANTINA (2)	Me	H	H
3-METILXANTINA (3)	H	Me	H
7-METILXANTINA (4)	H	H	Me
1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA) (5)	Me	Me	H
1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA) (6)	Me	H	Me
3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA) (7)	H	Me	Me
1,3,7-TRIMETILXANTINA (8)	Me	Me	Me
1-ETILXANTINA (Xt 101) (9)	Et	H	H
3-ETILXANTINA (NY 457) (10)	H	Et	H
1-ETIL-3-METILXANTINA (11)	Et	Me	H
1,3-DIETILXANTINA (Xt 023) (12)	Et	Et	H
1-PROPILXANTINA (Xt 102) (13)	Et	Et	H
3-PROPILXANTINA (EMPROFILINA) (14)	H	n-Pro	H
1-PROPIL-3-METILXANTINA (Xt 055) (15)	n-Pro	Me	H
3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 016) (16)	H	n-Pro	Me
1,7-DIMETIL-3-PROPILXANTINA (Xt 017) (17)	Me	n-Pro	Me
1-ETIL-3-PROPILXANTINA (Xt 015) (18)	Et	n-Pro	H
3-PROPIL-7-ETILXANTINA (Xt 018) (19)	H	n-Pro	Et
1-METIL-3-PROPIL-7-ETILXANTINA (Xt 074) (20)	Me	n-Pro	Et
1-ETIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 071) (21)	Et	n-Pro	Me
1,3-DIPROPILXANTINA (Xt 043) (22)	n-Pro	n-pro	H
3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 019) (23)	H	n-Pro	n-Pro
1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075) (24)	Me	n-Pro	n-pro
1-BUTILXANTINA (Xt 103) (25)	n-Bu	H	H
3-BUTILXANTINA (NY 466) (26)	H	n-Bu	H
1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056) (27)	n-Bu	Me	H
1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011) (28)	Me	n-Bu	H

TABELA 2 – (Continuação) Estruturas químicas de substituintes de 1, 3, 7-alkilxantinas.

Nome dos compostos	Radical 1 (R1)	Radical 3 (R3)	Radical 7 (R7)
1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031) (30)	Et	n-But	H
1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060) (29)	n-Bu	Et	H
1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047) (31)	n-Pro	n-Bu	H
1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073) (32)	n-Bu	n-Pro	Me
1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048) (34)	n-Bu	n-Bu	H
1-PENTILXANTINA (Xt 104) (35)	n-Pent	H	H
1-PENTIL-3-METILXANTINA (Xt 057) (36)	n-Pent	Me	H
1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061) (37)	n-Pent	Et	H
1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066) (38)	Et	n-Pent	H
1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078) (39)	n-Pent	n-Pro	Me
1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049) (40)	n-Pent	n-Bu	H
1-HEXILXANTINA (Xt 105) (41)	n-Hex	H	H
3-HEXILXANTINA (Xt 040) (42)	H	n-Hex	H
1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069) (43)	Me	n-Hex	H
1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062) (44)	n-Hex	Et	H

Fonte: Rogozin, *et al.*, 2008.

Nota: H = hidrogênio; Me = metil; Et = etil; n-Pro = propil; n-But = butil; n-Pent = pentil e n-Hex = hexil.

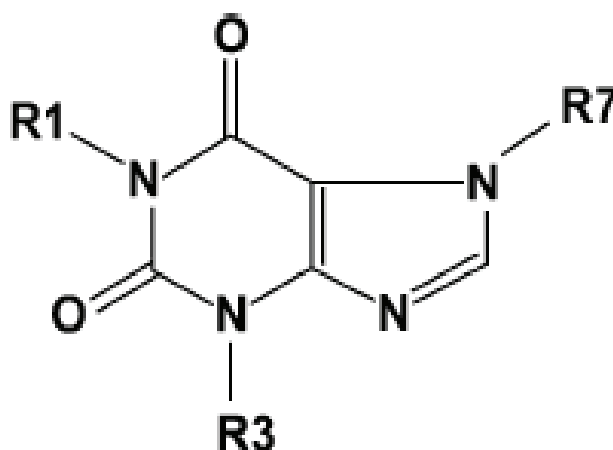


FIGURA 1: Estrutura base das 1,3,7-trialquilxantinas. Fonte: Rogozin, *et al.*, 2008.

TABELA 3 – Atividades de inibição de substituintes de 1, 3, 7-alquilxantinas na indução do fator de crescimento EGF na transformação neoplásica de células JB6 P+.

Nome dos compostos	ICT₅₀ (mM)
XANTINA (1)	0,45
1-METILXANTINA (2)	0,53
3-METILXANTINA (3)	0,47
7-METILXANTINA (4)	1,18
1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA) (5)	0,75
1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA) (6)	1,27
3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA) (7)	0,47
1,3,7-TRIMETILXANTINA (8)	0,48
1-ETILXANTINA (Xt 101) (9)	0,49
3-ETILXANTINA (NY 457) (10)	0,51
1-ETIL-3-METILXANTINA (11)	0,24
1,3-DIETILXANTINA (Xt 023) (12)	0,38
1-PROPILXANTINA (Xt 102) (13)	0,43
3-PROPILXANTINA (EMPROFILINA) (14)	0,37
1-PROPIL-3-METILXANTINA (Xt 055) (15)	0,47
3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 016) (16)	0,56
1,7-DIMETIL-3-PROPILXANTINA (Xt 017) (17)	0,20
1-ETIL-3-PROPILXANTINA (Xt 015) (18)	0,38
3-PROPIL-7-ETILXANTINA (Xt 018) (19)	0,16
1-METIL-3-PROPIL-7-ETILXANTINA (Xt 074) (20)	0,25
1-ETIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 071) (21)	0,30
1,3-DIPROPILXANTINA (Xt 043) (22)	0,13
3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 019) (23)	0,33
1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075) (24)	0,30
1-BUTILXANTINA (Xt 103) (25)	0,68
3-BUTILXANTINA (NY 466) (26)	0,29
1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056) (27)	0,30
1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011) (28)	0,18
1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060) (29)	0,05
1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031) (30)	0,05
1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047) (31)	0,12
1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073) (32)	0,05
1-METIL-3-PROPIL-7-BUTILXANTINA (Xt 077) (33)	0,13
1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048) (34)	0,15
1-PENTILXANTINA (Xt 104) (35)	0,56
1-PENTIL-3-METILXANTINA (Xt 057) (36)	0,10
1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061) (37)	0,05
1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066) (38)	0,15
1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078) (39)	0,04
1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049) (40)	0,03
1-HEXILXANTINA (Xt 105) (41)	0,39
3-HEXILXANTINA (Xt 040) (42)	0,05
1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069) (43)	0,02
1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062) (44)	0,05
1-ETIL-3-HEXILXANTINA (Xt 070) (45)	0,01
1-HEXIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 079) (46)	0,03
1-HEXIL-3-BUTILXANTINA (Xt 050) (47)	0,03

Fonte: Rogozin, *et al.*,2008.

Através das estruturas químicas e dos valores de ICT_{50} obtidos do estudo citado deu-se início a pesquisa da relação de todas as estruturas com a atividade anticancerígena (câncer de pele), através dos cálculos obtidos para ICT_{50} de todas as moléculas, verificou-se que algumas estruturas obtiveram concentrações mínimas para a inibição da transformação neoplásica. Portanto, Rogozin, *et al.* consideraram ativas as estruturas com valores \leq a 0,15 mM e inativas valores $>$ 0,16 mM. Contudo, esta informação foi de fundamental importância para o estudo da análise *quimiométrica*.

1.1 Câncer de Pele

O câncer de pele é um tumor maligno caracterizado pela presença de células epiteliais que crescem e se multiplicam de maneira anormal e descontrolada; é um tipo de câncer cada vez mais frequente e que afeta um grande número de pessoas em todo mundo. Qualquer pessoa poderá desenvolver o câncer de pele. A pele está formada por diversas camadas diferentes e, de acordo com a camada acometida por esse crescimento anormal e descontrolado de células, têm-se os diferentes tipos. Os mais comuns são: carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular ou epidermóide (CEC) e melanoma maligno (ALMEIDA, 2004).

A incidência do câncer de pele tem aumentado em todo o mundo nas últimas três décadas (MARTIN, 1995; ROSEMBERG *et al.*, 1997; SOUVIGNIER *et al.*, 1996), sendo essa a forma de câncer mais prevalente. Inúmeras causas têm sido apontadas: mudança de hábitos de vida com exposição solar excessiva; rarefação da camada de ozônio (MARTIN, 1995; RHODES, 1995); envelhecimento populacional (GARRIDO, 2003); e o diagnóstico precoce (GARRIDO, 2003; RHODES, 1995). Dentre os fatores fenotípicos que oferecem susceptibilidade ao câncer de pele, destacam-se tipo da cutis, cor dos olhos e cabelos, presença de sardas e nevus, história pessoal ou familiar de câncer de pele (ARMMINGS *et al.*, 1997).

A radiação ultravioleta (RUV) é um carcinógeno completo. Inicia o processo de malignização por meio de mutações no DNA e promove o desenvolvimento do câncer por processo inflamatório inerente à exposição UV cumulativa (BERGFELD, 1997). A RUV contribui para o desenvolvimento de ambas as formas de câncer da pele: melanoma e não-melanoma. Os tumores não-melanocíticos estão associados à ação solar cumulativa, enquanto os melanocíticos estão intimamente associados a episódios intensos de exposição solar aguda, resultando em queimadura solar (ARMMINGS *et al.*, 1997). Observa-se que as manifestações

cutâneas apresentam um espectro evolutivo de aparecimento, nesta ordem: queimadura, espessamento da pele, manchas hipercrômicas, rugas finas, rugas profundas, ceratose actínica e câncer da pele (BERGFELD, 1997).

A Organização Mundial da Saúde (2009) (WHO – World Health Organization) já considera este tipo de câncer um risco mundial, uma vez que estima que em 2010 ocorra um caso para cada 50 pessoas vítimas de melanoma, um dos tipos de câncer de pele mais comuns. A OMS observa que a incidência do câncer de pele está em evolução em todo o mundo, desde 1935, quando então o risco era de um para cada 1,5 mil pessoas em desenvolver melanoma. Com estudos que já apontavam, em 2001, um caso a cada 71 pessoas, constata-se que o risco aumentou 20 vezes nos últimos 50 anos, o que leva a uma projeção assustadora para o ano de 2010.

No Brasil, as estimativas para o ano de 2008 válidas também para o ano de 2009, apontam que ocorrerão aproximadamente 466.730 casos novos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanocítico, serão os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e de colo do útero no sexo feminino; acompanhando o mesmo perfil de magnitude observada no mundo. Portanto, são esperados 231.860 casos novos para o sexo masculino e 234.870 para o sexo feminino. Estima-se que o câncer de pele do tipo não melanocítico (115 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (49 mil), de mama feminina (49 mil), de pulmão (27 mil), de cólon e reto (27 mil), de estômago (22 mil) e de colo do útero (19 mil) (Figura 2) (INCA, 2007).

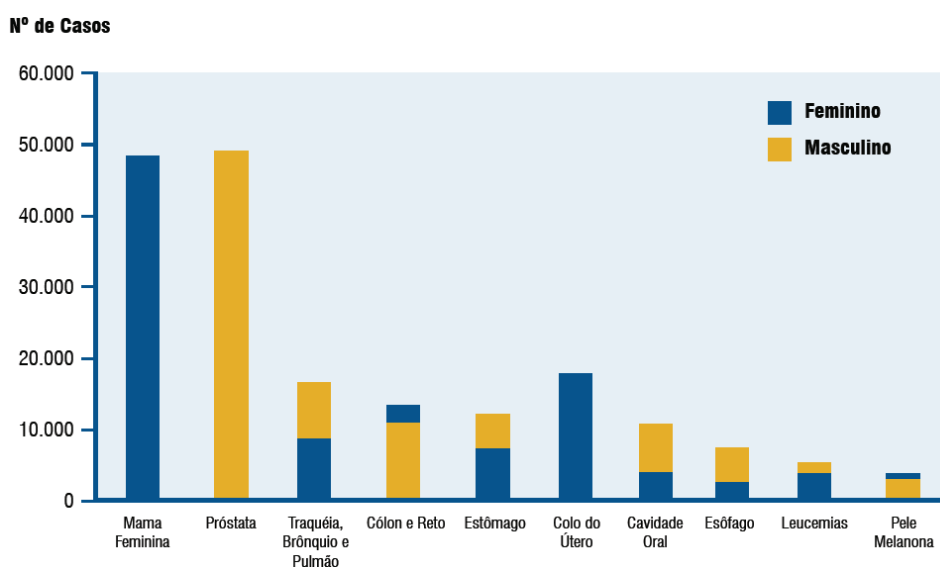


FIGURA 2: Tipos de câncer mais incidentes, estimados para o ano de 2008, na população brasileira, sem pele não melanocítica. Fonte: INCA, 2007.

O INCA, (2007, p.24) ainda retrata que:

Diante de tal cenário, fica clara a necessidade de continuidade em investimentos no desenvolvimento de ações abrangentes para o controle do câncer, nos diferentes níveis de atuação como: na promoção da saúde, na detecção precoce, na assistência aos pacientes, na vigilância, na formação de recursos humanos, na comunicação e mobilização social, na pesquisa e na gestão do SUS.

1.2 Xantinas (Metilxantinas)

Metilxantinas são constituintes químicos importantes de várias bebidas alimentícias ou estimulantes não alcoólicas, como café, chá-da-índia, guaraná, cola e chocolate, consumidas em todo o mundo, sejam como preparações caseiras ou produtos industrializados, com grande importância econômica e cultural. As mais abundantes são a cafeína, a teofilina e a teobromina (Figura 3). A cafeína e a teofilina têm grande aplicação farmacêutica. A cafeína é obtida de fontes vegetais, principalmente do café. A teofilina é encontrada em pequenas quantidades no reino vegetal, sendo obtida principalmente por síntese total (SUZUKI *et al.*, 1992).

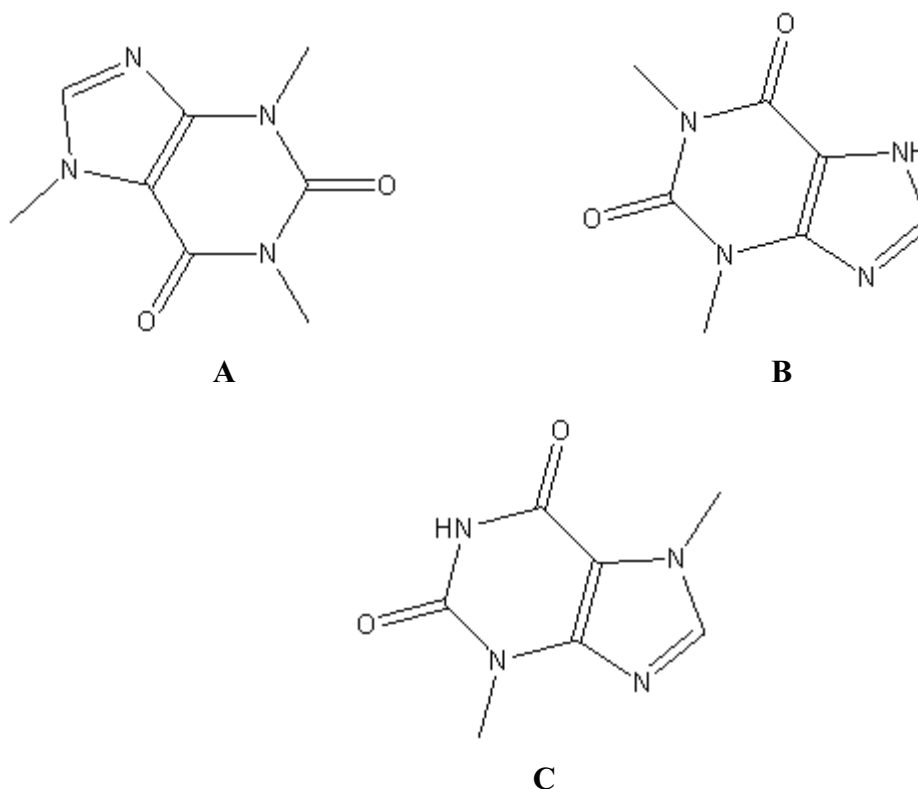


FIGURA 3: Estruturas químicas derivadas da xantina: A (cafeína), B (teofilina) e C (teobromina). Fonte: Rogozin, *et al.*, 2008.

Em função de sua origem biogenética, não originárias de aminoácidos, mas de bases púricas e de seu caráter anfótero, pois podem se comportar como ácidos ou bases, as metilxantinas podem ser consideradas como pseudoalcalóides. Mas, devido à sua atividade biológica marcante, distribuição restrita e presença de nitrogênio heterocíclico, muitos autores classificam as metilxantinas como alcalóides verdadeiros, denominados alcalóides purínicos.

1.2.1 Histórico

Bebidas contendo metilxantinas são consumidas desde tempos remotos, datando provavelmente da era paleolítica. A mais antiga delas parece ser o chá-da-índia, cuja primeira menção documentada de uso é atribuída ao imperador chinês Shen Nung, em 2737 a.C. O primeiro relato escrito do uso do café data do século X, utilizado como bebida quente na Arábia, por volta de 1000 d.C. Porém, este vegetal é cultivado na Etiópia desde 575 d.C., onde foi inicialmente utilizado triturado com gordura, como alimento e a partir da fermentação dos frutos, como vinho. O cacau também tem uma longa história. Uma bebida doce, considerada presente dos deuses e obtida a partir de fermentação, denominada chocolate, foi oferecida pelo imperador asteca Montezuma aos conquistadores espanhóis em 1519. Esta bebida foi introduzida na Europa, onde originaram-se as mais variadas formas, consumidas e apreciadas mundialmente (ROBERTS; BARONE, 1983; STEFANOVICH, 1989).

O início do conhecimento científico das xantinas data de 1776, quando Carl Wilhelm Von Scheel isolou o ácido úrico de cálculos biliares e da urina humana. Mais de cem anos depois, em 1884, E. Fischer sugeriu que o ácido úrico e substâncias quimicamente similares poderiam ser denominadas “purinas”, incluindo muitos compostos biologicamente ativos, como a adenosina e as metilxantinas. A cafeína foi primeiramente isolada dos grãos de café por F. Runge, em 1820. Alguns anos mais tarde, uma substância idêntica foi isolada das folhas do chá-da-índia por Ondry e denominada de “teína”. A teofilina (“folha divina”) foi isolada por A. Kossel, em 1888, e a teobromina (“alimento divino”) foi isolada das sementes do cacau por Woskeresensky, em 1842. A estrutura destas metilxantinas foi elucidada em 1897, por E. Fischer (STEFANOVICH, 1989).

Em 1895, E. Fischer desenvolveu um método para a síntese da cafeína e teofilina. Este método não se mostrou adequado para a síntese de outros derivados e, em 1900, W. Traube introduziu um método mais versátil, que ainda é utilizado atualmente, (STEFANOVICH, 1989).

1.2.2 Biogênese

Os precursores biogênicos das metilxantinas podem ser bases púricas livres, como hipoxantina, adenina, guanina, e também nucleosídeos (GOODWIN; MERCER, 1975). A adenina parece ser o precursor mais importante (SUZUKI *et al.*, 1992; ASHIARA, 1993). A purina contém o anel de seis membros da pirimidina fundido com o anel de cinco membros do imidazol e é bastante rara no reino vegetal, sendo mais comumente encontrados os derivados metilados da 2,6-dioxipurina, as metilxantinas. No reino animal, os derivados da purina são resultantes da quebra de ácidos nucleicos ou via biossíntese. Em vegetais superiores, o metabolismo das purinas tem sido principalmente estudado no chá-da-índia e café. Nestes vegetais, o anel purina é sintetizado, a partir de IMP (monofosfato de inosina), pela rota da biossíntese “de novo”, apresentada na Figura 4. A cafeína é sintetizada a partir da xantosina, via 7-metilxantosina, 7-metilxantina e teobromina e o grupamento doador de metilas é a S-adenosilmetionina (SAM). A metilxantina não serve como precursor direto para a cafeína, sendo catabolizada pela rota convencional de degradação das purinas, via ácido úrico (SUZUKI *et al.*, 1992).

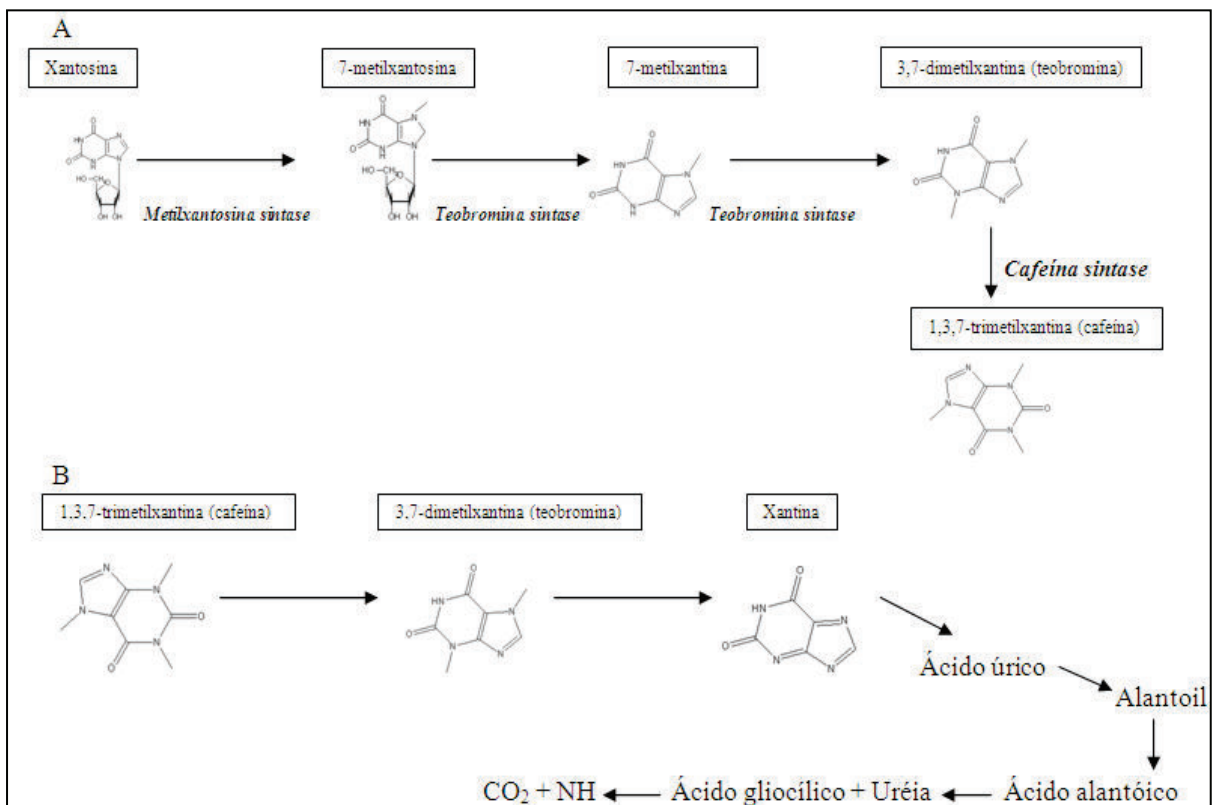


FIGURA 4: Esquema das vias de síntese (A) e de degradação (B) da cafeína. Fonte: OLIVEIRA, 2007.

1.2.3 Propriedades farmacológicas e uso terapêutico

As metilxantinas apresentam um amplo espectro de atividades farmacológicas, agindo sobre os sistemas nervoso central, cardiovascular, renal e digestivo; sobre o metabolismo de carboidratos e lipídeos, estimulando a lipólise, entre outros (SAWYNOK, 1995). Os efeitos são qualitativamente semelhantes, mas quantitativamente diferentes e, em função da potência, as diferentes metilxantinas são empregadas com diferentes finalidades terapêuticas (STEFANOVICH, 1989; REYNOLDS, 1993). Entre estes efeitos, pode-se destacar:

- a) Sobre o sistema nervoso central: são estimulantes, facilitam a atividade cortical, inibem o sono, diminuem a sensação de fadiga; estimulam os centros respiratórios e vasomotores bulbares, reduzindo a sensibilidade dos quimiorreceptores ao dióxido de carbono; existem controvérsias se esta atividade é mais marcante para a cafeína ou para a teofilina;
- b) Sobre a musculatura lisa: a teofilina e, menos acentuadamente, a teobromina, induzem um relaxamento não específico da musculatura brônquica, das vias biliares e dos ureteres;
- c) Sobre a musculatura estriada: estimulam a contração, reduzindo a fadiga muscular; este é mais pronunciado na cafeína;
- d) Sobre a diurese: a teobromina e a teofilina aumentam o débito sanguíneo renal e a filtração glomerular, possuindo uma atividade diurética notável; o efeito é mais duradouro para a teobromina.

O mecanismo de ação destes fármacos envolve a indução do estímulo de AMPc, através da inibição da atividade da enzima fosfodiesterase, a mobilização do cálcio intracelular e, principalmente, o bloqueio de receptores adenosina, especialmente A_1 e A_{2A} (BORSTEL, 1983; STEFANOVICH, 1989; SAWYNOK, 1995; FREDHOLM *et al.*, 1999).

A cafeína entra na composição de diversas especialidades analgésicas, antipiréticas e antigripais, associada com ácido acetilsalicílico, paracetamol, codeína, e com diidroergotamina, no alívio ou abortamento de crises de enxaqueca. A sua eficácia em associações com paracetamol e ácido acetilsalicílico destinados ao alívio de dores de cabeça tem sido documentada em vários ensaios clínicos (DIAMOND, 1999). Além disso, a cafeína, como fármaco isolado, tem sido utilizada como anti-enxaquecoso, especialmente na enxaqueca

resultante de punção pulmonar, na depressão respiratória em neonatos, na hipotensão pós-prandial e na terapia eletroconvulsiva para aumentar a duração das convulsões (SAWYNOK, 1995; PDR, 1998).

Bebidas contendo cafeína ou preparados a base de guaraná são amplamente utilizados na medicina popular como estimulantes, tônicos e revigorantes. De fato, a cafeína é considerada a substância psicoativa mais consumida em todo o mundo. Ela apresenta um importante efeito sobre o estado de alerta, e suas propriedades estimulantes parecem ser mediadas pelo sistema dopaminérgico. Porém, de uma maneira diversa de outros estimulantes, como cocaína e anfetamina, que agem ativando receptores D_1 no núcleo *accumbens*, a cafeína aumenta a transmissão dopaminérgica via receptores D_2 e D_{2A} . Existem também evidências experimentais de que a cafeína apresenta propriedades reforçadoras. Mas, este efeito é muito mais suave do que aquele observado com outros estimulantes centrais e segue um perfil bifásico: em baixas doses é reforçadora, e em altas doses é aversiva (FREDHOLM *et al.*, 1999).

CAPÍTULO II

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Teoria do Funcional da Densidade

A moderna teoria do funcional da densidade (DFT – *Density Functional Theory*) surgiu em meados dos anos 60, sendo atribuída ao cientista austríaco, ganhador do Prêmio Nobel de Química em 1998, Walter Kohn (KOHN, 1964). Esta teoria representa um avanço espetacular nos cálculos de química quântica ao juntar a sua relativa simplicidade com a excelente precisão nos resultados obtidos. O eixo central desta Teoria está no fato de que a Mecânica Quântica deixa de ser baseada em funções de onda, sendo utilizada a densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ na descrição dos estados eletrônicos e na obtenção das propriedades dos sistemas. A densidade eletrônica (Equação 1), que pode ser obtida a partir do quadrado da função de onda integrada sobre as N coordenadas eletrônicas,

$$\rho(\mathbf{r}_1) = \int |\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)|^2 d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_N.$$

(Equação 1)

A teoria DFT começou a ter maior divulgação e impulso a partir de trabalhos pioneiros de Kohn e seu aluno, o francês Hohenberg, que através de teoremas demonstraram que a energia total (E_0) de um sistema, bem como todas as propriedades do estado fundamental podem ser determinadas pela densidade eletrônica do estado fundamental. A energia é então um *funcional* da densidade eletrônica $E_0 = E_0(\rho)$ (PARR, 1989).

Kohn e Shan (1965) introduziram funções para exprimir a densidade. Os orbitais obtidos a partir destas funções são chamados de orbitais de Kohn-Shan e não possuem o mesmo sentido físico dos orbitais moleculares, sendo usados apenas para a construção da densidade eletrônica total. Deste modo, têm-se as equações de Kohn-Shan (Equação 2),

$$f^{KS} = T + V_{KS}(\mathbf{r}),$$

(Equação 2)

onde, f^{KS} é o operador de Kohn-Shan definido pela soma do operador da energia cinética eletrônica, $T = \frac{p^2}{2M}$, $p = -i\hbar\vec{\nabla}$ e o operador da energia potencial descrito por um potencial médio efetivo, chamado de potencial de Kohn-Shan V_{KS} . Sendo este potencial calculado pela Equação 3,

$$V_{KS}[\rho(\mathbf{r})] = V_{ext}(\mathbf{r}) + V_{Hartree}[\rho(\mathbf{r})] + V_{xc}[\rho(\mathbf{r})].$$

(Equação 3)

Os termos $V_{ext}(\mathbf{r})$, $V_{Hartree}[\rho(\mathbf{r})]$ e $V_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ correspondem ao potencial externo (que exprime o potencial de atração núcleo-elétron), potencial de Hartree (campo médio sentido por cada elétron, devido a interação de Coulomb de cada um com todos os outros) e o potencial de troca e correlação (que contém a energia de troca e correlação, E_{xc} , relacionada a energia de troca, E_x , imposto pelo princípio da antissimetria, e a energia de correlação, E_c , necessária para descrever a correlação dinâmica dos movimentos individuais dos elétrons), respectivamente. Estes termos são descritos nas Equações 4, 5 e 6,

$$V_{ext}(\mathbf{r}) = V_{ne}(\mathbf{r}) = - \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|}$$

(Equação 4)

$$V_{Hartree} = \int d\mathbf{r}' \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}$$

(Equação 5)

$$V_{xc} = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho}$$

(Equação 6)

O termo de troca e correlação representa o principal problema das equações DFT. Existe na literatura diversos funcionais aproximados que podem ser utilizados para resolvê-lo, sendo este o ponto que diferencia as várias metodologias baseadas na teoria DFT. Uma das aproximações mais simples é a *Aproximação Local da Densidade*, LDA (do inglês *Local Density Approximation*) (GUNNARSON; LUNDQVIST, 1976) na qual o termo E_{xc} representa a energia por unidade de volume do modelo de um gás de elétrons, homogêneo, com

densidade constante. Assim, a energia pode ser calculada para um determinado ponto espacial conhecendo-se apenas a densidade eletrônica, sem levar em consideração o gradiente. Este modelo, logicamente, traz sérios problemas quando aplicado a sistemas reais, pois não considera de forma precisa as correlações reais entre as partículas. Deste modo, vários funcionais têm sido desenvolvidos (PERDEW, 1992; BECKE, 1992) para contornar este inconveniente, como os funcionais de correlação de Vosko, Wilk e Nusar “VWN” (VOSKO *et al.*, 1980), as Aproximações de Gradiente Generalizados “GGA” (PERDEW; WANG, 1986) e os Métodos Híbridos (PARR; YANG, 1989).

A deficiência da aproximação LDA ocorre na medida em que não há uma uniformidade espacial na densidade eletrônica local real. Desta forma, os funcionais GGA incluem o gradiente da densidade eletrônica de forma a corrigir este problema. Basicamente, os funcionais de troca e correlação são construídos adicionando ao funcional LDA um termo de correção dependente do gradiente. Como funcionais de troca obtidos desta têm-se o funcional de Becke “B” ou “B88” (BECKE, 1988). Para os funcionais de correlação, temos o de Lee, Yang e Parr “LYP” (LEE *et al.*, 1988).

Para um sistema sem correlação eletrônica, o determinante de Slater dos orbitais de Kohn-Shan corresponde à função de onda exata do operador Hamiltoniano. Neste sistema onde a energia de correlação, E_c , é igual a zero, tem-se apenas o termo de troca E_x . Este E_x pode ser determinado pelo método Hartree-Fock (HF), usando orbitais do tipo KS, já que o método HF inclui nas suas equações o termo de troca. Assim, E_{xc} pode ser decomposto em uma parte DFT “pura” e numa parte HF. Isto é o que chama-se de Funcional Híbrido (Equação 7),

$$E_{xc}(\text{híbrido}) = (1 - a)E_{xc}(\text{DFT}) + aE_x(\text{HF}),$$

(Equação 7)

onde “ a ” é um parâmetro ajustável.

Deste modo, têm-se vários métodos híbridos. Um deles é o B3PW91, que inclui três parâmetros empíricos que ajustam a contribuição dos termos de troca de HF e troca de DFT (LDA e B88) e dois termos de correlação de DFT (VWN e PW91), compondo, assim, a energia total de troca e correlação E_{xc} . Outro funcional híbrido, bastante utilizado nos dias de hoje devido aos bons resultados obtidos em diversas aplicações, bem como ao relativo baixo custo computacional, quando comparado aos métodos perturbativos (MP2), é o B3LYP. Este

consiste numa modificação do método anterior, onde o funcional de correlação PW91 é substituído por LYP (Equação 8),

$$E_{xc}(\text{B3LYP}) = (1 - a)E_x(\text{LDA}) + aE_x(\text{HF}) + b\Delta E_x(\text{B88}) + (1 - c)E_c(\text{VWN3}) + cE_c(\text{LYP}),$$

(Equação 8)

onde a , b e c são parâmetros ajustados experimentalmente, isto é, os valores das constantes obtidos pelo ajuste com os valores experimentais das energias de atomizações moleculares são: $a=0,20$, $b=0,72$ e $c=0,81$.

2.2 Métodos estatísticos multivariados de análise

Os métodos de análise multivariada de dados constituem uma poderosa ferramenta para análise de grandes e complexos conjuntos de dados. Infelizmente, dificuldades iniciais no entendimento destes métodos, que se mostram inicialmente confusos, têm afastado muitos profissionais da sua utilização.

A análise de dados pode ser entendida pela consideração de três conceitos: fatos, dados e informação. Fato é uma realidade. Assim, tudo aquilo que tem uma existência real (eventos, pessoas, pedras, etc.) é um fato. A percepção dos fatos se dá através dos dados que são as medidas, notícias, lembranças etc. Os dados constituem a base real na qual são feitos os raciocínios, discussões ou cálculos. Informação é conhecimento obtido da análise dos dados e fatos. Na verdade, conhecimento é quem justifica as alterações de consciência capaz de levar à tomada de decisão, objetivo maior de todo processo de análise de dados.

Os primórdios da análise estatística consistiam, quase que exclusivamente, na disponibilidade de numerosas observações para um número limitado de variáveis (MASSART, 1990). Geralmente, o objetivo maior era a validação de modelo de dependência ou um teste específico de hipótese (comparação de médias ou grupos de experimentos, análise de regressão, etc.). O maior obstáculo encontrado na época era a disponibilidade de aparatos computacionais que pudessem desenvolver cálculos rápidos capazes de analisar variações simultâneas de muitas variáveis.

A classificação dos métodos multivariados pode ser baseada em duas considerações: natureza da informação ou tipo das variáveis usadas e propósito da análise ou o modelo para a estruturação dos dados (FEINBERG, 1986). Seis tipos de variáveis podem ser definidos:

- 1) Variáveis binárias, as quais podem assumir dois valores: sim/não ou 0/1.

- 2) Classes ordenadas. Estas variáveis podem assumir n números ou valores alfanuméricos como, por exemplo: baixo, médio e alto, grau 1, grau 2 e grau 3, etc.
- 3) Classes desordenadas. Nestas variáveis inexistente a hierarquia entre as classes, ex: catalisadores diferentes, colunas cromatográficas, etc.
- 4) Variáveis inteiras ou discretas, ex: 1, 2, 3 etc.
- 5) Variáveis contínuas. São variáveis capazes de assumir qualquer valor dentro de certo intervalo definido, ex: $I = 2,37 \mu\text{A}$ etc.
- 6) Variáveis de categoria. Estas variáveis são usadas em métodos não paramétricos com poucos exemplos da utilização por métodos multivariados.

O tipo de variável disponível em um determinado grupo de variáveis limita a escolha do método. A Tabela 4 mostra os tipos de variáveis aos quais os modelos melhor se adequam. A Tabela 5 relaciona alguns métodos estatísticos multivariados e seus principais propósitos. Ressalvas devem ser feitas, neste momento, devido à flexibilização dos conceitos de predição, descrição, agrupamento e classificação. Feinberg (1986) infere que a análise da componente principal (PCA) não seja adequada à predição, Massart (1990) inclui como uma meta do PCA. Isso ocorre porque o limite entre estes dois conceitos é bastante tênue. Ao se fazer uma classificação, de certo modo, faz-se também uma predição e vice-versa. Os conceitos de componentes principais e regressão sobre componentes são métodos complementares diferentes (FEINBERG, 1986).

TABELA 4 – Métodos multivariados e tipos de variáveis que podem ser analisados pelos mesmos.

Métodos	C	CO	CD	B
Análise das componentes principais (PCA)	+	-	-	-
Regressão sobre componentes principais (PCR)	+	-	-	-
Regressão múltipla (MR)	+	+	-	-
Correlações canônicas (CC)	+	-	-	-
Mínimos quadrados parciais (PLS)	+	+	-	-
Análise de fatores correspondentes (CFA)	-	+	+	+
Análise de fatores (FA)	+	+	-	-
Análise de fatores múltiplos correspondentes (MCFA)	-	+	+	+
Discriminante linear e de fatores (LDA)	+	+	-	-
SIMCA, ALLOC	+	-	-	-
Classificação por partição	+	-	-	-
Classificação hierárquica	+	-	-	-

C, contínua; **CO**, classe ordenada; **CD**, classe desordenada; **B**, binária. Fonte: Feinberg, 1986.

Um problema multivariado pode ser abordado de quatro maneiras diferentes. O objetivo a ser alcançado é quem vai dizer o modelo a ser escolhido. Suponha que uma matriz \mathbf{X} possa ser subdividida em duas submatrizes \mathbf{K}_1 e \mathbf{K}_2 . As metas a serem alcançadas são:

- **1-Predição.** Este tipo de problema relaciona uma variável independente com outras variáveis ou grupo de variáveis para que possa fornecer resultados satisfatórios quando valores experimentais desconhecidos forem introduzidos nas variáveis.
- **Tomada de decisão** (descrição). Neste caso interessa-se apenas pelo aspecto qualitativo das relações entre as variáveis ou observações. A decisão aparece de um compromisso existente entre estas relações.
- **Agrupamento** (aprendizagem não supervisionada). Grupos de observações similares são formados e, assim, são definidos grupos homogêneos dentro de uma tabela de dados. A priori não se conhece o número de grupos que podem ser formados a partir de uma tabela de dados.
- **Discriminação** (aprendizagem supervisionada). Novas observações são classificadas como pertencentes a uma classe pré-definida depois de cálculos probabilísticos. Faz-se necessário um aprendizado prévio de forma a se obter as funções discriminatórias usadas para a classificação.

TABELA 5 – Propósitos dos diversos métodos multivariados.

Métodos	P	D	G	C
Análise das componentes principais (PCA)	-	++	+	-
Regressão sobre componentes principais (PCR)	+++	-	-	-
Regressão múltipla (MR)	+++	+	-	-
Correlações canônicas (CC)	++	++	-	-
Mínimos quadrados parciais (PLS)	+++	++	-	-
Análise de fatores correspondentes (CFA)	-	+++	+	-
Análise de fatores (FA)	-	++	+	-
Análise de fatores múltiplos correspondentes (MCFA)	-	+++	+	-
Discriminante linear e de fatores (LDA)	-	+	-	+++
SIMCA, ALLOC	-	+	-	+++
Classificação por partição	-	-	+++	-
Classificação hierárquica	-	-	+++	-

P, predição; D, descrição para a tomada de decisão; G, agrupamento; C, Classificação. Fonte: Feinberg, 1986.

Geralmente, é impossível atingir diferentes propósitos com a utilização de um único método estatístico. A Tabela 1 (FEINBERG, 1986) fornece uma idéia mais clara de qual método é mais adequado para um determinado tipo de problema. A dimensionalidade do problema constitui um aspecto importante a ser considerado. Não existe, a priori, um número exato de variáveis necessário para descrever adequadamente as propriedades de um sistema. As características pessoais com que cada profissional aproxima de uma problemática a ser resolvida é que determina a dimensionalidade de um sistema. A capacidade de selecionar e medir as variáveis relevantes para uma boa descrição do sistema está diretamente relacionada à qualidade das respostas obtidas e das tomadas de decisões.

Ao excluir uma variável de determinada seleção pode ou não influir nos padrões de dados obtidos em determinada análise, depende do quanto essa variável se correlaciona com as demais. Se os padrões de dados observados se comportam de modo impreciso na realização do efeito, será necessária a busca da variável ausente. Se caso eles elucidem o evento, a variável ausente tem baixa correlação com as demais e seu efeito consiste basicamente na variância normal que o sistema apresenta (MASSART, 1990).

Os diversos métodos de análise multivariada podem ser subdivididos em dois grandes grupos, descritos a seguir.

a) Métodos de análise de fatores;

b) Método de classificação.

MÉTODOS DE ANÁLISE DE FATORES. Calculam, a partir das variáveis originais, novas variáveis chamadas de fatores, que são combinações lineares das variáveis iniciais. Essas combinações lineares (ou fatores) são usadas porque a matriz de dados original contém várias correlações entre colunas e linhas, o que resulta em redundância. Os fatores são calculados de maneira tal que essas correlações são levadas em conta e são formadas de maneira a não se correlacionarem, isto é, os fatores são ortogonais entre si. Assim, torna-se mais fácil interpretar os dados do que no espaço original. Os padrões de dados gerados são mais resolvidos e relacionados ao fenômeno sob estudo do que quando descritos pelas variáveis medidas.

Para calcular os fatores, deve-se transformar a matriz de dados em uma matriz de fatores. Esta matriz de fatores leva consigo informações suficiente de maneira que os fatores obtidos auxiliem a interpretação dos padrões existentes nos dados.

Como exemplos deste grupo podem ser citados: análise de componentes principais (PCA), análise de correspondência (CFA), análise da discriminante, análise de correlações canônicas, análise de múltiplas correlações canônicas.

MÉTODO DE CLASSIFICAÇÃO. Este método, também conhecido como *clustering* ou método de análise de aglomerados, pode analisar um grupo de dados por estratificação. Neste método considera-se a entrada de apenas uma linha ou coluna de cada vez, diferenciando-se, portanto, dos métodos de análise de fatores, que podem considerar várias colunas ao mesmo tempo.

O método, quando aplicado a colunas ou a linhas, promove um agrupamento dessas entradas em classes que guardam em si uma relação de similaridade o bastante para provocar o agrupamento de semelhança em classes contíguas. Dois passos são decisivos para esse procedimento: a definição de um critério de similaridade, que pode ser uma distância geométrica e a definição de um critério de agregação, o qual é uma extensão do conceito de critério de distância.

Os métodos de classificação podem ser divididos em dois subtipos, descritos a seguir.

b.1) Métodos de partição;

b.2) Método hierárquico.

MÉTODO DE PARTIÇÃO. A partição pode ser definida como sendo uma coleção de subconjuntos não vazios e não coincidentes cuja união é igual ao conjunto inicial. Particionar significa localizar as colunas ou linhas de uma matriz de dados num número pré-definido de classes até que todos tenham sido classificados. O algoritmo assim se inicia com a especificação, pelo usuário, de quantas classes e definições iniciais de propriedades de cada classe (centro da gravidade ou núcleos), sendo que essas propriedades podem ser mudadas no andamento do algoritmo. Estes algoritmos são convergentes (sempre que chegam a uma solução), porém podem não serem ótimos porque seus resultados dependem das escolhas iniciais (FEINBERG, 1986).

MÉTODO HIERÁRQUICO. Este método provoca uma agregação da matriz de dados. Inicia-se pelos dois elementos mais similares (menos distantes) e procedendo de acordo com os critérios de similaridade e agregação selecionados até que apenas uma classe é obtida contendo todo o conjunto original, o qual produz uma série de classes vizinhas formando uma árvore ou *dendograma*.

2.3 Vetores de médias e matriz de covariância e correlação

Variáveis simples e randômicas representativas de populações e amostras são frequentemente sumarizadas pelos os seus valores médios e suas variâncias. A média de uma variável é dada por,

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^n x_i / n,$$

(Equação 9)

onde \bar{x} representa o valor médio, x_i é o valor da variável para cada amostra e n é número total de amostra. A estimativa da variância (s^2) é dada por,

$$s^2 = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 / (n - 1),$$

(Equação 10)

onde n corresponde ao número total de medidas realizadas sobre a variável x .

De um modo similar, populações e amostras multivariadas podem ser sumarizadas por *vetores de médias* e matrizes de *covariâncias*. Suponhamos que haja p variáveis $x_1, x_2, x_3, \dots, x_p$ e os valores destas para o i -ésimo indivíduo na amostra são $x_{i1}, x_{i2}, x_{i3}, \dots, x_{ij}$, respectivamente. Então a média da variável x_j na amostra é,

$$\bar{x}_j = \sum_{i=1}^n x_{ij} / n;$$

(Equação 11)

enquanto que a variância será dada por,

$$s_j^2 = \sum_{i=1}^n (x_{ij} - \bar{x}_j)^2 / n - 1.$$

(Equação 12)

A covariância entre as variáveis é definida como,

$$c_{ij} = \sum_{i=1}^n (x_{ij} - \bar{x}_j)(x_{ik} - \bar{x}_k) / (n - 1),$$

(Equação 13)

sendo que a covariância significa uma medida de extensão da conectividade entre as duas variáveis, isto é, a tendência que as duas variáveis têm de se desviarem de forma mais ou menos conjunta em relação às respectivas médias (NETO, *et al.*, 1995). O valor de covariância depende da escala usada para medir x_j e x_k , o que torna difícil comparar o grau de associação estatística existente em diferentes pares de variáveis aleatórias. Para eliminar esse problema aplica-se um fator de escala, dividindo-se cada desvio individual pelo desvio padrão da variável correspondente. Obtém-se então uma espécie de covariância normalizada, que é chamada de *coeficiente de correlação* das duas variáveis. Devido a esta definição, o coeficiente de correlação de qualquer par de variáveis aleatórias fica obrigatoriamente restrito ao intervalo $[-1, +1]$. Deste modo, diferentes pares de variáveis ficam em uma mesma escala adimensional e, portanto, podem ser comparadas. A Equação 14 mostra como calcular o coeficiente de correlação de duas variáveis,

$$r_{jk} = \frac{c_{jk}}{(s_j s_k)},$$

(Equação 14)

em que c_{jk} é a covariância definida pela Equação 13 e s_j, s_k são os desvios padrões das respectivas variáveis.

Variáveis estatisticamente independentes têm coeficiente de correlação igual a zero, mas a recíproca não é verdadeira. Diferentemente, se $r_{ij} > 0$, então quando uma das variáveis do par é maior que sua média, a outra também é maior que sua média. Quando é menor que sua média a outra também é menor que sua respectiva média. Se $r_{ij} < 0$, então quando uma variável é maior que sua média a outra é menor que sua respectiva média. Portanto, o coeficiente de correlação mede a *associação linear* existente entre duas variáveis, sendo seu valor situado entre -1 e 1. As equações 13 e 14 deixam claro que $c_{kj} = c_{jk}$, $r_{kj} = r_{jk}$, $c_{kk} = s_k^2$ e $r_{kk} = 1$. Nota-se que tanto a matriz de covariância como a matriz de correlação são simétricas em relação à diagonal principal.

2.4 Escalamento dos dados

O objetivo do escalamento dos dados é dar a todas as variáveis a mesma importância, ou seja, o mesmo peso na análise dos dados. Suponha-se, por hipótese, que no estudo de um sistema estejam envolvidas variáveis como calor de formação dado em calorias e comprimento de ligação dado em Angstrom. Nota-se que a variância ocorrida no comprimento de ligação torna-se insignificante em relação à variância devido ao calor de formação, por estarmos trabalhando com unidades diferentes. Isto poderia levar a interpretação errônea do fenômeno em estudo. Na ausência de informações a priori, todos os dados devem ser escalados.

Os dois tipos de escalamento mais usados em análise multivariada são descritos a seguir.

a) Escalamento por intervalo;

b) Autoescalamento.

ESCALAMENTO POR INTERVALO. É talvez a forma mais familiar de escalamento. É feito colocando-se o valor mínimo de cada variável na origem e dividindo pelo intervalo dos dados. Assim, o maior valor possível para a nova variável é 1.0:

$$x'_{ik} = \frac{x_{ik} - x_k(\min)}{x_k(\max) - x_k(\min)}, \text{ onde } 0.0 \leq x'_{ik} \leq 1.0.$$

(Equação 15)

Este método é bastante sensível a presença de *outliers* (pontos atípicos).

AUTOESCALAMENTO. Remove qualquer inadvertida influência que surge devido a unidades arbitrárias, mas não é tão sensível a *outliers* quanto o escalamento por intervalo. Duas versões de autoescalamento são de práticas comuns na literatura quimiométrica. Ambas centram na média, mas envolvem fatores de escalas diferentes.

- *Autoescalamento por unidade de variância.* Este método centra na média e divide pelo desvio padrão da variável que está sendo analisada,

$$x'_{ik} = \frac{x_{ik} - \bar{x}_k}{s_k},$$

(Equação 16)

onde,

$$s_k = \left[\frac{1}{NP - 1} \sum_{i=1}^{NP} (x_{ik} - \bar{x}_k)^2 \right]^{1/2}.$$

(Equação 17)

onde NP é o número total de medidas da variável. A outra versão de *autoescalamamento* de uso comum é,

$$x'_{ik} = x_{ik} - \bar{x}_k / \left[\sum_{i=j}^{NP} (x_{ik} - \bar{x}_k)^2 \right]^{1/2}.$$

(Equação 18)

No presente trabalho foi usada a versão da Equação 16.

2.5 Pesos de Fisher e variância

A redução de variáveis permite eliminar os valores que não sejam relevantes para a classificação desejada. Uma maneira de se fazer essa redução, consiste em decidir se um valor é mantido ou eliminado da matriz de dados. Pode-se também aplicar um critério mais suave, calculando o *peso de variância* ou o *peso de Fisher* para cada variável.

O *peso de Fisher* (BRUNS; FAIGLE, 1985) para uma variável i e para amostras das classes p e q , pode ser calculado como se segue:

$$W_{pq}(i) = \frac{[\bar{x}_i(p) - \bar{x}_i(q)]^2}{s_i^2(p) + s_i^2(q)},$$

(Equação 19)

sendo $\bar{x}_i(p)$ média da classe dos compostos ativos e $\bar{x}_i(q)$ média da classe dos compostos inativos e $s_i^2(p)$ a variância dos compostos ativos e $s_i^2(q)$ a variância dos compostos inativos.

A Figura 5 ilustra o conceito do peso de Fisher. Seu valor aumenta com o aumento da separação do valor das médias das duas classes. Quando a variância intraclassa aumenta diminui o peso de Fisher. Variâncias pequenas corresponde a picos mais estreitos na Figura 4.

Quanto mais estreitos forem os picos maior resolução apresentará a variável na separação das classes ou categorias. Assim, quanto maior o peso de Fisher, maior a habilidade da variável na discriminação das classes.

O peso de variância tem a mesma função que o de Fisher. Para as classes p e q , o peso de variância é calculado dividindo a variância interclasse pela soma das variâncias das interclasses. A Equação 20 ilustra o cálculo do peso de variância para uma variável i .

$$w_{pq}(i) = 2 \frac{(1/N_{i,p}) \sum x_{i,p}^2 + (1/N_{i,q}) \sum x_{i,q}^2 - (2/N_{i,p} N_{i,q}) \sum x_{i,p} \sum x_{i,q}}{\left(\frac{1}{N_{i,p}}\right) \sum (x_{i,p} - \bar{x}_{i,p})^2 + \left(\frac{1}{N_{i,q}}\right) \sum (x_{i,q} - \bar{x}_{i,q})^2}.$$

(Equação 20)

$N_{i,p}$ = total de valores da variável i para a classe p . $N_{i,q}$ = total de valores da variável i para a classe q .

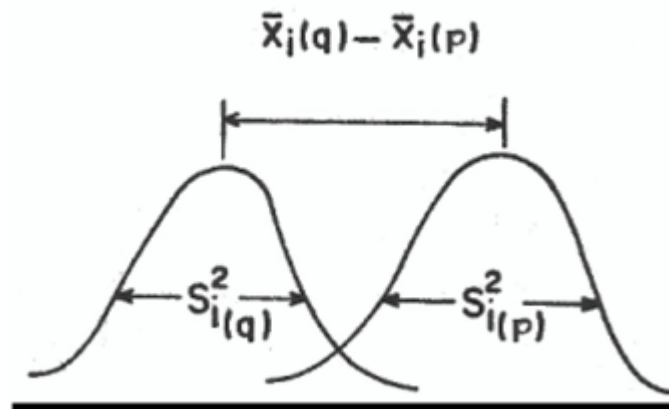


FIGURA 5: O peso de Fisher para a variável i e para as classes q e p . Fonte: (BRUNS; FAIGLE, 1985)

O peso de variância é sempre maior ou igual a uma unidade de variância. Ao se trabalhar com um sistema de várias classes, além do cálculo dos pesos para cada par de classes, é desejável fazer a média geométrica de todos os pares $NJ = \frac{1}{2} NV(NV-1)$, que é o número de combinações possíveis. Assim, pode-se ter uma idéia global da habilidade da variável na discriminação das categorias (SHARAF *et al.*, 1986),

$$W(i) = \left[\prod_{j=1}^{NJ} W_{i(j)} \right]^{1/NJ}.$$

(Equação 21)

2.6 Análise de componentes principais (PCA)

A técnica da componente principal foi inicialmente descrita por Karl Pearson (1901) (MANLY, 1986). Ele aparentemente acreditava que essa técnica poderia dar a solução correta para alguns problemas da biomedicina. A descrição prática dos métodos de cálculos só veio muito mais tarde com Hotelling em 1933. Os cálculos, na época, eram extremamente aterrorizantes e eram feitos todos à mão. Somente com advento dos computadores eletrônicos é que a técnica adquiriu uso generalizado. Na química, PCA foi introduzido por Malinowski por volta de 1960 sob o nome de análise de fatores principais e após 1970 um grande número de aplicações já tinha sido publicado (MASSART, 1990).

A PCA de um conjunto de m variáveis originais gera m novas variáveis, as componentes principais ($PC_1, PC_2, PC_3, \dots, PC_m$), que são combinações lineares das variáveis originais, que carregam em si a variância verificada nas variáveis originais (HARRIS, 1975).

$$PC_1 = b_{1,1}X_1 + b_{1,2}X_2 + b_{1,3}X_3 + \dots + b_{1,m}X_m = Xb_1 \quad \text{(Equação 22)}$$

$$PC_2 = b_{2,1}X_1 + b_{2,2}X_2 + b_{2,3}X_3 + \dots + b_{2,m}X_m = Xb_2 \quad \text{(Equação 23)}$$

$$\dots$$

$$PC_m = b_{m,1}X_1 + b_{m,2}X_2 + b_{m,3}X_3 + \dots + b_{m,m}X_m = Xb_m \quad \text{(Equação 24)}$$

As coordenadas de cada vetor ou componente são exatamente as coordenadas dos vetores latentes (autovetores) da matriz de covariância ou correlação oriunda dos dados originais. A variância associada a cada componente são as raízes latentes (autovalores) dessas matrizes. Os autovalores são ordenados de modo decrescentes e o maior autovalor é associado à primeira componente e assim sucessivamente:

$$Var(PC_1) \geq Var(PC_2) \geq \dots \geq Var(PC_m).$$

As componentes não são correlacionadas entre si. Esta é uma importante propriedade, pois, significa que cada componente mede diferentes ‘dimensões’ dos dados originais. Se os dados originais não tiverem nenhuma correlação entre si, a análise perde seu mérito, pois, para explicar toda a variância dos dados seria necessário um conjunto de componentes igual ao número de variáveis.

As componentes são sensíveis às unidades das variáveis originais. Por isso, é recomendável um pré-processamento dos dados no sentido de padronizá-las. Pode-se, também

fazer a análise sobre a matriz de resíduos, que goza da propriedade de simetria das matrizes de correlação. No entanto, na interpretação dos mesmos, não se deve esquecer as transformações que deram origem a essa matriz (COOLEY; LOHNES, 1972).

Uma matriz de dados contendo N objetos e K variáveis na verdade representa um conjunto de n pontos num espaço K -dimensional. Se o número de variáveis for maior que 3, torna-se difícil a visualização gráfica. Quando os dados originais estão correlacionados, poucas componentes explicam praticamente toda a variância dos dados. Assim, podemos escolher de um a três componentes, desprezando as demais que têm baixo autovalor (variância). Com isso, o espaço que era K -dimensional fica reduzido a duas ou três dimensões, no qual se pode fazer uma interpretação geométrica. Pode-se dizer que a técnica de componente principal projeta os objetos de um espaço K -dimensional para um espaço de dimensão mais baixa.

Uma propriedade importante dos autovalores λ_i [$Var(PC_i) = \lambda_i$] é que sua soma é igual a soma dos elementos da diagonal principal (C_{ii}) da matriz de correlação ou variância:

$$\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 + \dots + \lambda_m = c_{11} + c_{22} + c_{33} + \dots + c_{mm}. \quad \text{(Equação 25)}$$

Isto quer dizer que a soma dos autovalores totaliza toda a covariância ou correlação da matriz de dados. Portanto, as componentes principais levam consigo toda a variação dos dados originais (BARNETT *et al.*, 1978; PRESS, 1972).

Para uma matriz \mathbf{X} de dados contendo p variáveis existem p médias, p variâncias, $[(p^2 - p)/2]$ covariâncias, fornecendo um conjunto total de $[(p^2 - p)/2 + 2p]$ parâmetros (COOLEY; LOHNES, 1972). Para sistemas cujas variáveis não estão correlacionadas existem apenas $2p$ parâmetros (média e variância) a serem interpretados e estimados. No entanto, são extremamente raras matrizes experimentais não apresentarem intercorrelação, quando poderiam ser tratados pelos métodos tradicionais de regressão simples.

Contudo, a PCA é usada para transformar os dados para duas dimensões e, assim, fazer uma estimativa das similaridades dos dados (MOITA NETO; MOITA, 1998; OTTO, 1999; GOLOBOÈANIN *et al.*, 2004; YÜDEL; DEMIR, 2004). O PCA consiste na projeção das medidas representadas por m -dimensões de uma matriz \mathbf{X} (n amostras *versus* m variáveis) em coordenadas bidimensionais. As m -dimensões da matriz \mathbf{X} são decompostas na matriz score \mathbf{T} , na matriz loading \mathbf{P}' e na matriz erro residual \mathbf{E} (Figura 6).

$$\begin{matrix} & & m \\ & & \boxed{\text{X}} \\ n & & \end{matrix} = \begin{matrix} & & A \\ & & \boxed{\text{T}} \\ n & & \end{matrix} \begin{matrix} & & m \\ & & \boxed{\text{P}'} \\ A & & \end{matrix} + \begin{matrix} & & m \\ & & \boxed{\text{E}} \\ n & & \end{matrix}$$

FIGURA 6: Sistema de decomposição da matriz X pelo método PCA. Fonte: HARRIS, 1975.

Portanto, o PCA consiste essencialmente em reescrever as coordenadas das amostras em outro sistema de eixo mais conveniente para a análise dos dados. Em outras palavras, as n -variáveis originais geram, através de suas combinações lineares, n -componentes principais (PCs), cuja principal característica, além da ortogonalidade, é que são obtidas em ordem decrescente de máxima variância; ou seja, a componente principal 1 (PC1) detém mais informações que componente principal 2 (PC2), que por sua vez tem mais informação estatística que a componente principal 3 (PC3) e assim por diante. Normalmente, valores de autovalores > 1 são considerados de interesse para a interpretação dos dados estatísticos (DANIELSSON *et al.*, 1999; YÜDEL; DEMIR, 2004).

2.7 Análise hierárquica de cluster (HCA)

A principal meta do aprendizado não supervisionado é encontrar uma propriedade de uma coleção de objetos via medidas feitas sobre estes, sem fazer a priori nenhuma suposição sobre os dados. Esta técnica é útil para checar a validade do conjunto de dados, detectar *outliers* e resultados errôneos.

A maioria das técnicas de aprendizado não supervisionado está baseada na idéia de encontrar grupos (*clusters*) no conjunto de dados. Esses grupos são formados pela proximidade ou similaridade de suas amostras. A similaridade (S_{ij}) existente entre as amostras de um conjunto de dados pode ser medida pela Equação 26,

$$S_{ij} = 1 - \frac{d_{ij}}{d(\max)},$$

(Equação 26)

onde d_{ij} é a distância entre os pontos i e j , e $d(\max)$ é a maior distância. Desta maneira, os dois pontos mais distantes na matriz de distância têm similaridade $S = 0.0$ e pontos idênticos têm similaridade $S = 1.0$. A classificação hierárquica começa assumindo que cada ponto constitui um grupo. Este, então, está ligado ao próximo mais similar. Tiram-se as médias entre

eles e conecta-os aos mais próximos. Este processo se repete até que seja atingido um único grupo. O resultado deste procedimento é um diagrama chamado *dendograma* (Figura 7).

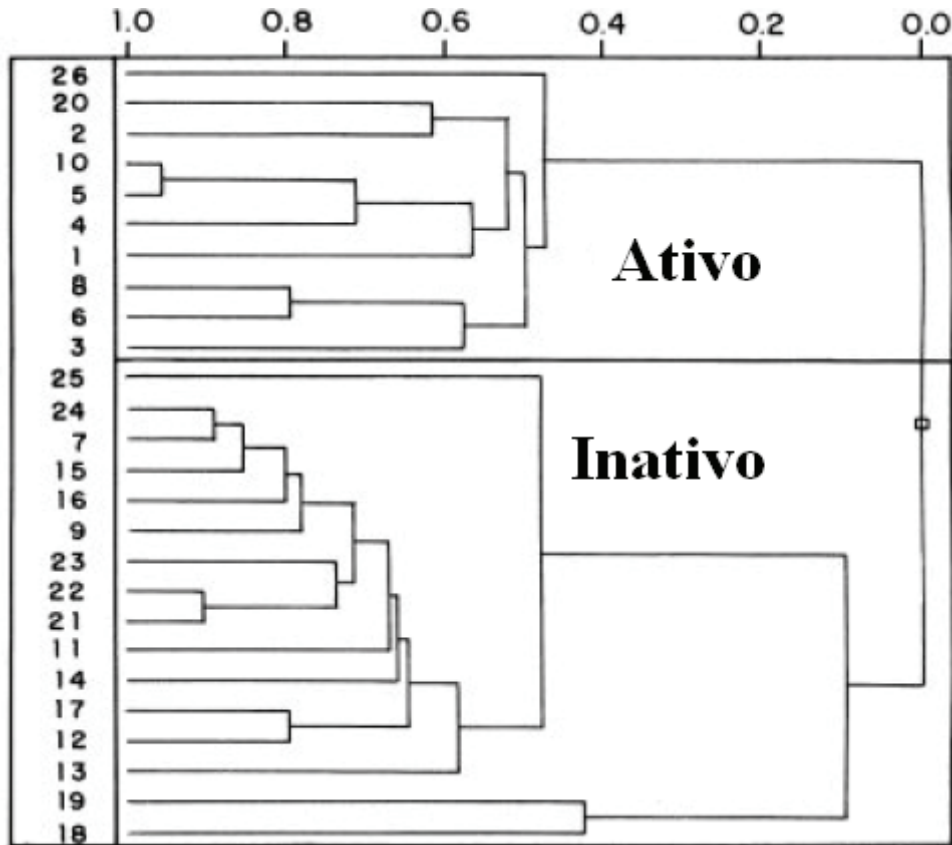


FIGURA 7: Exemplo de um cálculo com HCA, cálculo de similaridade dado pela distância entre vizinhos. Fonte: VENDRAME, 2001.

Uma medida geral de distância é dada pela Equação 27,

$$d_{ij} = \left[\sum_{k=1}^{NV} (x_{ik} - x_{jk})^N \right]^{1/N},$$

(Equação 27)

onde NV representa o número total de variáveis, i e j representam as amostras i e j , respectivamente. Para $N = 2$, temos o conceito familiar de distância no espaço euclidiano. Altos valores de N darão maiores pesos às pequenas distâncias. Para algumas situações em que estão envolvidos somente valores inteiros pode ser mais apropriado usar a Equação 28 para o cálculo da distância (SHARAF *et al.*, 1986),

$$d_{ij} = \sum_{k=i}^{NV} |x_{ik} - x_{jk}|.$$

(Equação 28)

Uma variedade de maneiras de agrupar pontos tem sido desenvolvido ultimamente. O método *single link* determina a proximidade entre dois grupos pela medida da menor distância. Contrariamente, o método do *complete link* faz uso da distância dos pontos mais distantes.

O método mais rigoroso, más computacionalmente mais lento, é o *centroid*. Este método calcula o centro de gravidade de cada grupo e, então, a distância entre eles. Todos estes métodos estão ilustrados na Figura 8.

Em certas circunstâncias pode ser mais apropriado obter as similaridades diretamente das amostras. É possível calcular a distância entre estas amostras com a utilização da Equação 29,

$$d_{ij} = 1 - \frac{s_{ij}}{s_{ij}(\max)}.$$

(Equação 29)

Desta maneira teremos $0 \leq d_{ij} \leq 1.0$ e a análise se procede como em qualquer outro método de reconhecimento de padrão.

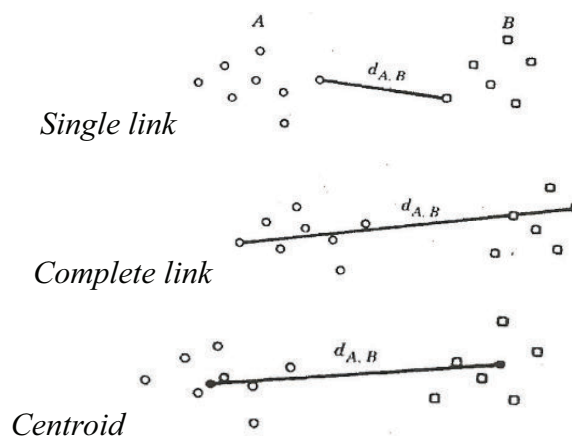


FIGURA 8 – Métodos de agrupamento hierárquico. Fonte: SHARAF, *et al.*, 1986.

Contudo, A técnica HCA é usada para reconhecer padrões (similaridades) de amostras a partir de um conjunto de dados obtidos; ou seja, de acordo com as variáveis

escolhidas esta técnica agrupa as amostras entre si. A suposição básica de sua interpretação é que quanto menor for a distância entre os pontos, maior a semelhança entre as amostras. Os dendrogramas são especialmente úteis na visualização de semelhanças entre amostras ou objetos representados por pontos em espaço com dimensão maior do que três, onde a representação de gráficos convencionais não é possível. Existem muitas maneiras de procurar agrupamentos no espaço n-dimensional (MOITA NETO; MOITA, 1998; OTTO, 1999; GOLOBOËANIN, *et al.*, 2004; YÜDEL; DEMIR, 2004).

3 METODOLOGIA

Primeiramente todas as 47 estruturas foram desenhadas com a ajuda do programa HYPER CHEM 7.0 (2002), e em seguida estas foram utilizadas pelo programa GAUSS VIEW 3.0 (2003), para que todas obtivessem a extensão deste programa. Estas etapas foram fundamentais para rodar todas as estruturas usando o programa Gaussian 3.0 e o *cluster 1*, isto é, no Laboratório de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA – UnUCET/UEG) possui 10 *cluster* de computadores responsáveis por estarem realizando cálculos e, apenas um deles foi responsável por realizar todos os cálculos das propriedades físico-químicas e geométricas. Todos os dados obtidos foram organizados pelo Microsoft Excel 2007 no modo tabela, equivalendo a uma matriz de 47 x 70 (47 linhas por 70 colunas [linhas = estruturas e colunas = propriedades]), e utilizados com o intuito de se realizar o estudo de quimiometria, através dos métodos de análise multivariada, PCA e HCA. Portanto, para análise dos resultados utilizaram-se somente estas duas metodologias estatísticas disponibilizadas no programa computacional EINSIGTH (1991). Os dados obtidos, então, da tabela do Excel, foram transportados para o programa EINSIGTH (1991) de tal maneira que foi criado mais uma coluna classificando as estruturas químicas a serem analisadas como ativas (1) e inativas (2), e desta forma as classes foram *autoescaladas* e estabeleceu-se o início das tentativas de separação destas duas classes. Nesta etapa foi de fundamental importância o uso dos valores de ICT₅₀ obtidos pelo estudo citado.

Neste trabalho, foi utilizado o método de mecânica quântica molecular mais utilizado, DFT/B3LYP, com o conjunto de base 6-31G*, para a determinação dos descritores eletrônicos como: ângulo, ângulo diedral, HOMO-1 (um orbital molecular, abaixo do mais alto orbital molecular ocupado), HOMO (mais alto orbital ocupado), LUMO (o mais baixo orbital desocupado), LUMO+1 (orbital molecular acima do mais baixo orbital molecular desocupado), GAP (diferença de energia do mais alto orbital ocupado e do mais baixo orbital

desocupado), eletronegatividade, dureza, momento dipolo, distância entre os átomos, carga atômicas parciais, ordens de ligação, comprimento do radical 1 (dR1), comprimento do radical 3 (dR3) e comprimento do radical 7 (dR7). Os descritores hidrofóbicos como coeficiente de partição (Log P) de todas as estruturas analisadas, coeficiente de partição para o radical 1 (Log PR1), coeficiente de partição para o radical 3 (Log PR3), coeficiente de partição para o radical 7 (Log PR7). Os descritores refratividade molar, polarizabilidade molar e os fatores estéricos tais como volume molar, área molar, massa molar foram obtidos usando o programa HYPER CHEM 7.0 (2002). Os resultados obtidos após o cálculo de todas as propriedades podem ser vistos no Anexo 1. Somente os descritores que foram responsáveis pela separação de moléculas ativas e inativas na análise quimiométrica serão discutidos posteriormente.

CAPÍTULO III

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Análise estatística dos descritores moleculares

Antes de iniciar as análises estatísticas alguns cálculos foram necessários, como: cálculo da média, variância e o peso de Fisher para cada propriedade (Anexo 1). O cálculo do peso de Fisher é importante, pois é um método que relaciona a molécula com sua atividade. Esta técnica foi a primeira a ser empregada nas análises, uma vez que permite uma visão preliminar de quais variáveis apresentam maior significado na separação das moléculas em ativas e inativas. As mais significativas podem ser visualizadas na Tabela 6.

TABELA 6 – Média, Variância e Peso de Fisher para as propriedades responsáveis pela separação das moléculas inativas e ativas.

Propriedades	Média	Média	Variância	Variância	Peso de Fisher
	Inativas	Ativas	Inativas	Ativas	
A(Angston) ²	376,458	494,841	2972,179	1575,072	3,082
dR1	2,804	5,415	4,209	5,754	0,684
dR3	2,676	5,475	4,175	3,509	1,019
LogPR1	0,971	1,907	0,699	0,616	0,667
LogPR3	1,021	1,946	0,567	0,313	0,970

Como a maioria das variáveis apresentou baixos valores de peso Fisher (inferior a 1), neste trabalho foi adotado o seguinte critério: apenas as variáveis com peso de Fisher superior a 0,6 serão consideradas significativas na discriminação das moléculas em ativas e inativas. Utilizando a técnica de PCA (discutida posteriormente) várias combinações foram testadas, a fim de encontrar os descritores que separassem as moléculas em duas classes.

Para obter uma separação mais nítida entre as duas classes (inativas e ativas) alguns descritores que não tinham sido pré-selecionados pela técnica de pesos de Fisher foram incluídos na tabela de dados. O critério utilizado para inclusão destas variáveis na tabela de dados, na qual estava sendo aplicada a técnica de PCA, foi pela tentativa e erro de separação. Mas, analisando as estruturas e verificando a importância do tamanho dos radicais testaram-se as propriedades que mais se associavam aos radicais até conseguir a referida separação.

4.1.1 Análise de componentes principais (PCA)

Para a análise de PCA foram utilizados 70 propriedades os quais representam as características físico-químicas, estereoquímicas e eletrônicas das 47 estruturas em estudo.

- Ângulo (A_1,2,10; A_7,1,6; A_1,6,8; A_5,6,8; A_6,5,4; A_4,3,12);
- Ângulo diedral (D_7,1,2,10; D_13,11,12,3; D_4,5,6,8);
- Homo;
- Homo -1;
- Lumo;
- Lumo +1;
- GAP (Homo – Lumo);
- Eletronegatividade;
- Dureza;
- Momento dipolo;
- Distâncias entre os átomos (d_1,2; d_2,3; d_3,4; d_4,5; d_5,6; d_6,1; d_1,7; d_5,9; d_6,8; d_2,10; d_10,11; d_11,12; d_12,3; d_11,13)
- Área (Angston)²;
- Volume (Angston)³;
- LogP
- Refratividade (Angston)³;
- Polarizabilidade;
- Massa (uma);
- Carga (C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12 e C13);
- Ordem (O_1,2; O_2,3; O_3,4; O_4,5; O_5,6; O_6,1; O_1,7; O_5,9; O_6,8; O_2,10; O_10,11; O_11,12; O_12,3; O_11,13);
- Distância do radical 1;
- Distância do radical 3;
- Distância do radical 7;
- LogP do radical 1;
- LogP do radical 3;
- LogP do radical 7.

Depois de realizar a análise de componentes principais usando o pacote computacional EINSIGHT 3.0, que contém a PCA e todos os métodos de quimiometria relacionados e usados neste trabalho, observaram-se os seguintes resultados. Antes de aplicar a Análise de Componentes Principais (PCA), cada uma das variáveis foi autoescalada para poderem ser comparadas entre si na mesma escala. Utilizando todos os descritores citados anteriormente forma-se uma matriz de dados composta por 47 (moléculas) x 70 (variáveis). A partir desta matriz de dados foi realizado a PCA e HCA. Inicialmente, foi realizada uma seleção das variáveis que melhor separem as duas classes de moléculas utilizando o menor número de variáveis. Essa seleção de variáveis foi feita por verificação da distribuição das moléculas para determinado conjunto de descritores e observando se existe uma separação entre as moléculas ativas e inativas. A seleção é realizada até se encontrar um número mínimo de descritores que sejam capazes de distinguir os dois grupos de moléculas.

Várias combinações foram testadas, a melhor separação foi obtida com cinco variáveis das 70 testadas (Área, distância do radical 1 (dR1), distância do radical 3 (dR3), coeficiente de partição do radical 1 (LogP R1) e coeficiente de partição do radical 3 (LogP R3). O resultado dos cálculos de PCA apresenta duas componentes que descrevem 97,2704% da variância do conjunto de dados. A componente principal 1 (PC1) explica 54,5252% da variância e a componente principal 2 (PC2) explica 42,7451% da variância do conjunto de dados (Tabela 7). Os coeficientes das variáveis de PC1 e PC2 são mostrados pelas Equações 1 e 2, respectivamente. Estas equações destacam a influência dos parâmetros eletrônicos sobre a atividade anticancerígena dos derivados da cafeína em estudo.

TABELA 7 – Valores de coeficientes (*loadings*) das variáveis de PC1 e PC2 e o percentual de variância.

Variáveis	PC1	PC2
Área	0,58873	0,02071
dR1	0,37465	0,52889
dR3	0,43015	0,47550
LogP R1	0,37647	0,52281
LogP R3	0,43160	0,46940
Variância	54,5252%	42,7451%

Equações:

$$\text{PC1} = 0,58873\text{Área} + 0,37465\text{dR1} + 0,43015\text{dR3} + 0,37647\text{LogPR1} + 0,43160\text{LogPR3} \quad (1)$$

$$\text{PC2} = 0,02071\text{Área} + 0,52889\text{dR1} + 0,47550\text{dR3} + 0,52281\text{LogPR1} + 0,46940\text{LogPR3} \quad (2)$$

O gráfico da relação das duas componentes principais (PC1 x PC2) é mostrado na Figura 9, de modo que se pode observar que os derivados estão separados em dois grupos, os ativos (22, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46 e 47 em preto) e os inativos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 35 e 41 em vermelho). O sucesso na separação foi de 100% e a primeira componente é a grande responsável pela divisão em duas classes de moléculas: ativas e inativas.

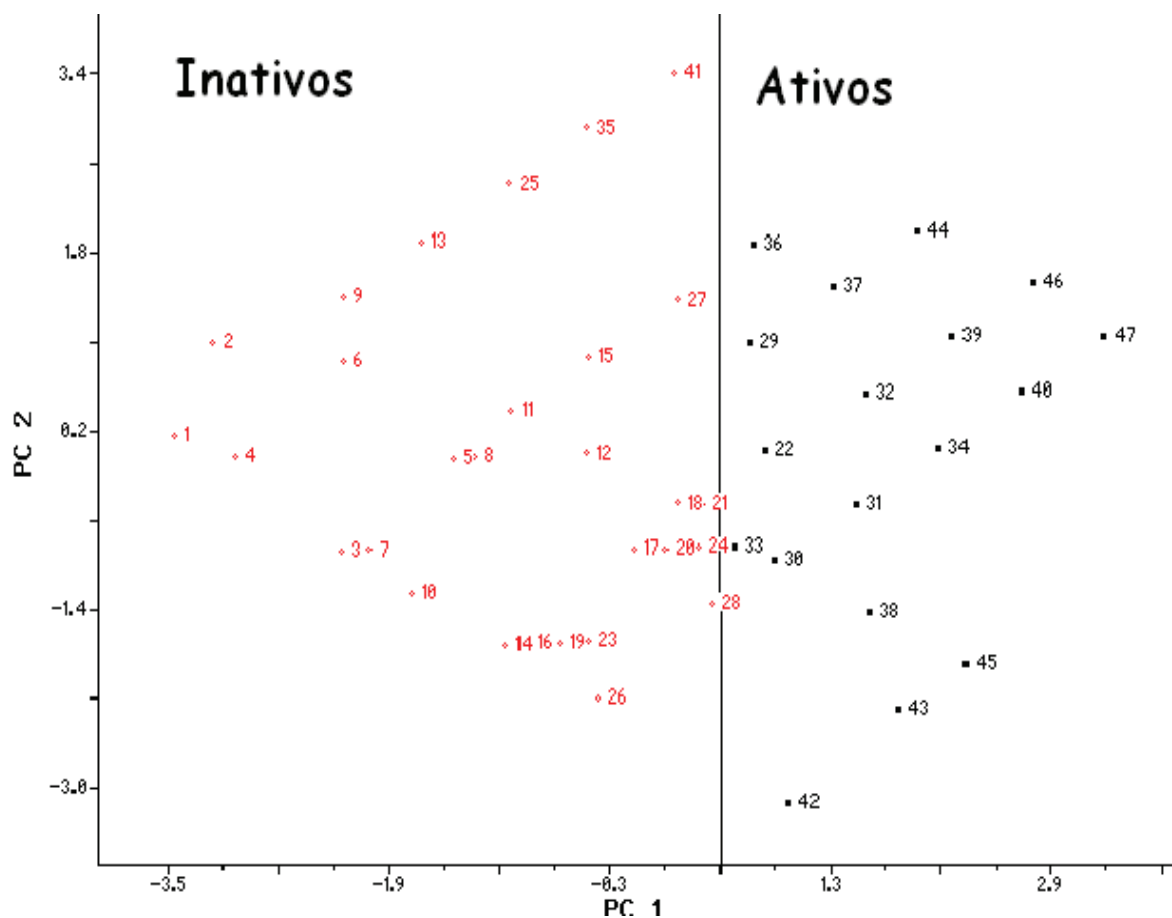


FIGURA 9: Gráfico dos *scores* para as duas componentes principais (PC1 x PC2) mostrando a separação das moléculas em ativas e inativas dos análogos da cafeína.

Os *loadings* (valores das variáveis) podem ser vistos na Figura 10; sendo que esta revela que todas as variáveis selecionadas mostram-se importantes na primeira componente.

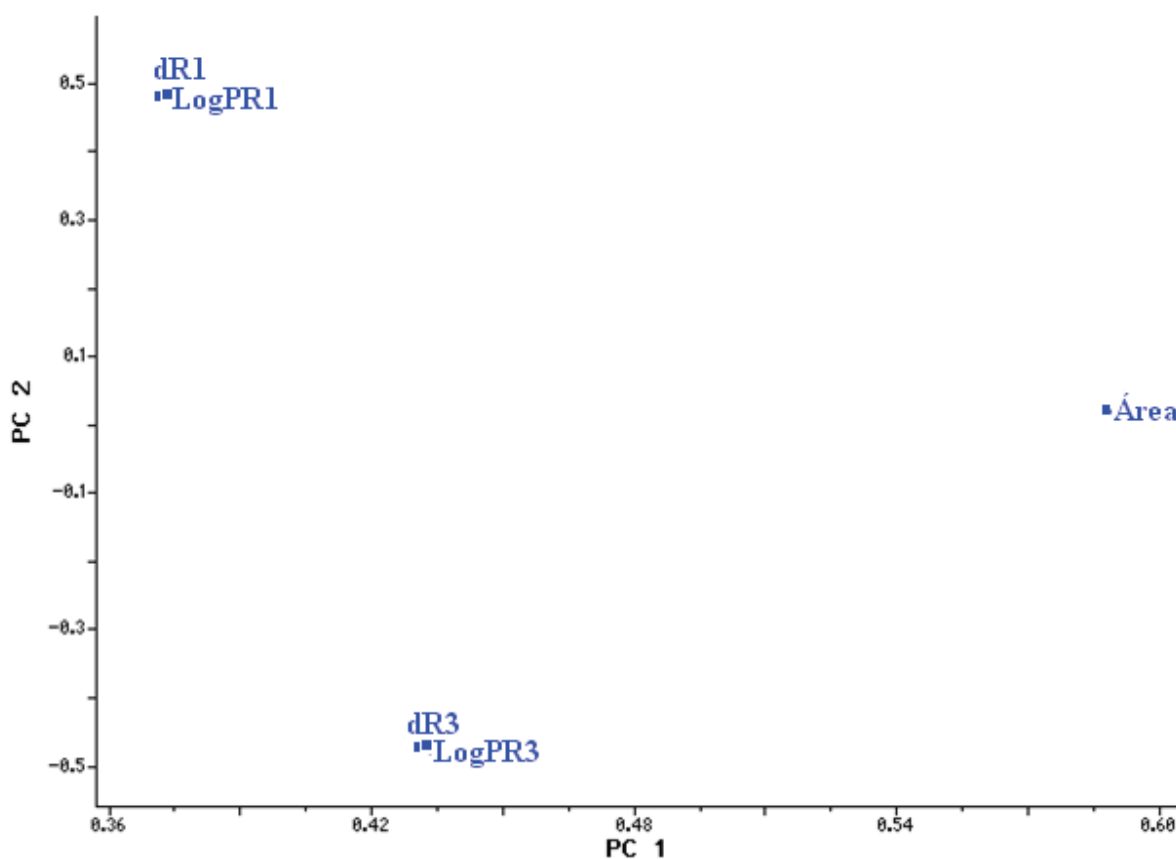


FIGURA 10: Representação gráfica dos loadings PC1 x PC2.

4.1.2 Análise Hierárquica de Agrupamentos (HCA)

Os resultados obtidos na análise hierárquica de agrupamentos HCA foram similares aos encontrados na análise com PCA. A Figura 11 mostra o *dendrograma* para os 47 derivados análogos, onde as linhas verticais representam os compostos e as horizontais o valor de similaridade entre pares de compostos e grupos de compostos.

Utilizando as variáveis *Área*, *distância do radical 1* (dR1), *distância do radical 3* (dR3), *coeficiente de partição do radical 1* (LogP R1) e *coeficiente de partição do radical 3* (LogP R3), o agrupamento foi feito com o método incremental, o resultado mostra claramente duas classes com um valor do índice de similaridade (*S*) de zero, o que indica duas classes bem diferenciadas.

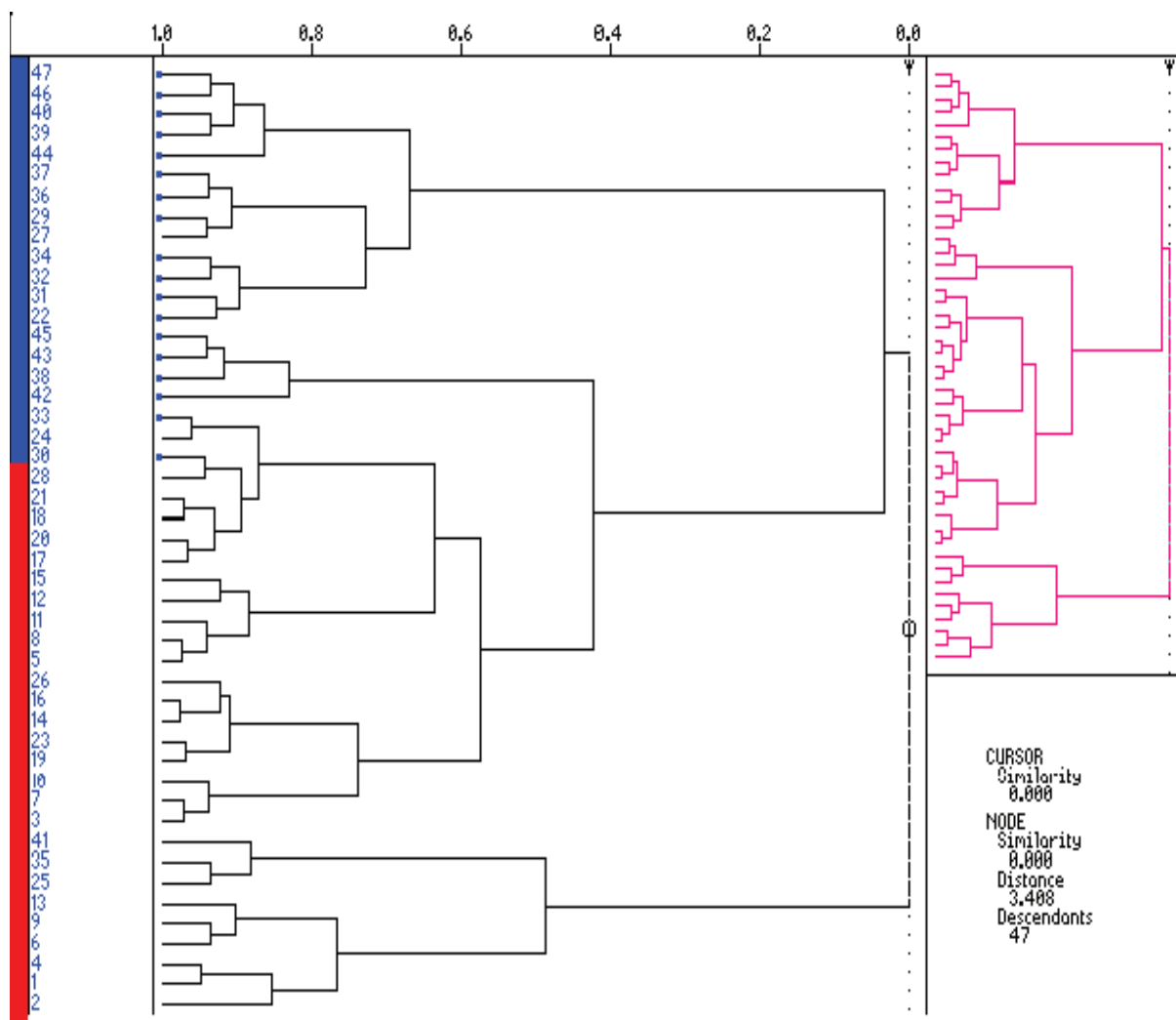


FIGURA 11: Dendrograma das 47 moléculas com seleção de variáveis: Área, (dR1), (dR3), (LogPR1) e (LogPR3) calculadas pelo método AM1. As cores enfatizam as duas classes (ativos – azul; inativos – vermelho).

O programa EINSIGHT 3.0 permite ao realizar este tipo de análise estatística agrupar os compostos ativos e inativos, de tal maneira que na Figura 11 destaca no grupo azul os compostos ativos e em vermelho os compostos inativos, além de retratar a similaridade destes compostos.

Ao analisar ainda a Figura 11, observa-se que as moléculas 24 e 27 inativas, foram agrupadas junto com as moléculas ativas, isso equivale a um acerto de 88.89% para este tipo de análise (HCA), o que pode ser explicado pela distância destas moléculas inativas com as moléculas ativas, isto é, no resultado obtido para a análise PCA (Figura 9), a molécula 24 (inativa) está muito próxima da molécula 33 (ativa) e a molécula 27 (inativa) está próxima das moléculas 29 e 36 (ativas). A formação de um único grupo para as moléculas ativas demonstra que os descritores adotados na classificação de atividades foram capazes de avaliar corretamente a similaridade que deve existir entre todos os compostos ativos.

4.2 Análise das propriedades responsáveis pela separação dos compostos ativos e inativos

4.2.1 Distância entre os radicais (dR1 e dR3)

Os radicais analisados R1, R3 e R7 variaram entre hidrogênio, metil, etil, n-propil, n-butil, n-pentil e n-hexil, isto é, contendo no mínimo um carbono e no máximo seis carbonos. O estudo realizado por Rogozin, et al. (2008) mostra a influência do número de carbonos na cadeia alquila de R1, R3 e R7 na atividade analisada, de modo que estes estão associados com a capacidade em inibir a transformação celular (tumor de pele). Vale ressaltar que o radical 7, não é importante no desenvolvimento da atividade analisada.

No presente estudo ficou estabelecido que o tamanho destes radicais é fundamental para a separação dos compostos analisados em ativos e inativos. Os resultados obtidos estão organizados nas Tabelas 8 e 9, destacando os compostos 22, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46 e 47 como ativos. O tamanho dos radicais 1 e 3 podem ajudar o processo de penetração destas moléculas nas barreiras biológicas a fim de exercer a atividade estudada, isto é, quanto maior for o radical mais facilidade poderá apresentar para atravessar a referida barreira.

TABELA 8 – Valores da distância dos radicais 1 e 3 em cada estrutura.

Nome dos compostos	dR1	dR3
XANTINA (1)	1,015	0,000
1-METILXANTINA (2)	2,109	0,000
3-METILXANTINA (3)	1,014	2,105
7-METILXANTINA (4)	1,014	1,011
1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA) (5)	2,108	2,106
1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA) (6)	2,108	1,011
3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA) (7)	1,014	2,105
1,3,7-TRIMETILXANTINA (8)	2,106	2,104
1-ETILXANTINA (Xt 101) (9)	3,439	0,000
3-ETILXANTINA (NY 457) (10)	1,014	3,434
1-ETIL-3-METILXANTINA (11)	3,437	2,075
1,3-DIETILXANTINA (Xt 023) (12)	3,437	3,434
1-PROPILXANTINA (Xt 102) (13)	4,677	0,000
3-PROPILXANTINA (EMPROFILINA) (14)	1,014	4,673
1-PROPIL-3-METILXANTINA (Xt 055) (15)	4,677	2,105
3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 016) (16)	1,014	4,673
1,7-DIMETIL-3-PROPILXANTINA (Xt 017) (17)	2,108	4,673
1-ETIL-3-PROPILXANTINA (Xt 015) (18)	3,438	4,673
3-PROPIL-7-ETILXANTINA (Xt 018) (19)	1.014	4.673

TABELA 9 – (Continuação) Valores da distância dos radicais 1 e 3 em cada estrutura.

Nome dos compostos	dR1	dR3
1-METIL-3-PROPIL-7-ETILXANTINA (Xt 074) (20)	2,108	4,673
1-ETIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 071) (21)	3,438	4,674
1,3-DIPROPILXANTINA (Xt 043) (22)	4,677	4,674
3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 019) (23)	1,014	4,673
1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075) (24)	2,108	4,674
1-BUTILXANTINA (Xt 103) (25)	5,986	0,000
3-BUTILXANTINA (NY 466) (26)	1,014	5,982
1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056) (27)	5,985	2,105
1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011) (28)	2,108	5,982
1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060) (29)	5,985	3,435
1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031) (30)	3,438	5,982
1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047) (31)	4,676	5,981
1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073) (32)	5,986	4,674
1-METIL-3-PROPIL-7-BUTILXANTINA (Xt 077) (33)	2,108	4,673
1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048) (34)	5,984	5,981
1-PENTILXANTINA (Xt 104) (35)	7,245	0,000
1-PENTIL-3-METILXANTINA (Xt 057) (36)	7,245	2,107
1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061) (37)	7,245	3,434
1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066) (38)	3,438	7,242
1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078) (39)	7,246	4,674
1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049) (40)	7,245	5,982
1-HEXILXANTINA (Xt 105) (41)	8,544	0,000
3-HEXILXANTINA (Xt 040) (42)	1,014	8,541
1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069) (43)	2,109	8,542
1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062) (44)	8,546	3,435
1-ETIL-3-HEXILXANTINA (Xt 070) (45)	3,438	8,541
1-HEXIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 079) (46)	8,546	4,674
1-HEXIL-3-BUTILXANTINA (Xt 050) (47)	8,544	5,983

4.2.2 Coeficiente de partição para os radicais 1, e 3 (LogPR1 e LogPR3)

A lipofilicidade de uma droga é medida pelo coeficiente de partição, que é a razão da concentração de equilíbrio da droga em meio orgânico (C_{org}) e em meio aquoso (C_{aq}) (COSTA, 1998).

$$\text{LogP} = \log(C_{org}/C_{aq})$$

O solvente orgânico mais utilizado é o octanol devido a sua similaridade com substâncias biológicas, ambos possuem uma longa cadeia alquila e grupos polares (BORGES, 1998), além de que grande parte dos compostos é solúvel em octanol e existe na literatura valores de LogP para inúmeras drogas considerando este solvente orgânico (MATI; LABONOV, 1996).

Valores de LogP maior que 1, indicam que a droga é mais solúvel em meio orgânico, valores de LogP menor que 1 indica que a droga é mais solúvel em meio aquoso.

Os resultados obtidos no cálculo desta propriedade podem ser visualizados nas Tabelas 10 e 11 destacando os compostos 22, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46 e 47 como ativos. Em que os compostos 41, 42, 43, 45, 46 e 47 são os que apresentam maior valor de LogP (2,880), envolvendo LogPR1 e LogPR3, portanto, são os compostos mais solúveis em meio orgânico. Já os compostos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 16, 19, 23, 25, 26, 35, 41 e 42 apresentam o menor coeficiente de partição (0,000), sendo, portanto os mais solúveis em meio aquoso. Nota-se que os compostos 41 e 42 são os compostos que apresentam dupla solubilidade, isto é, estão situados tanto no grupo dos meios orgânico e aquoso.

TABELA 10 – Valores dos coeficientes de partição para os radicais R1 e R3 em cada estrutura.

Nome dos compostos	LogPR1	LogPR3
XANTINA (1)	0,000	0,000
1-METILXANTINA (2)	1,090	0,000
3-METILXANTINA (3)	0,000	1,090
7-METILXANTINA (4)	0,000	0,000
1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA) (5)	1,090	1,090
1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA) (6)	1,090	0,000
3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA) (7)	0,000	1,090
1,3,7-TRIMETILXANTINA (8)	1,090	1,090
1-ETILXANTINA (Xt 101) (9)	1,300	0,000
3-ETILXANTINA (NY 457) (10)	0,000	1,300
1-ETIL-3-METILXANTINA (11)	1,300	1,090
1,3-DIETILXANTINA (Xt 023) (12)	1,300	1,300
1-PROPILXANTINA (Xt 102) (13)	1,690	0,000
3-PROPILXANTINA (EMPROFILINA) (14)	0,000	1,690
1-PROPIL-3-METILXANTINA (Xt 055) (15)	1,690	1,090
3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 016) (16)	0,000	1,690
1,7-DIMETIL-3-PROPILXANTINA (Xt 017) (17)	1,090	1,690
1-ETIL-3-PROPILXANTINA (Xt 015) (18)	1,300	1,690
3-PROPIL-7-ETILXANTINA (Xt 018) (19)	0,000	1,690
1-METIL-3-PROPIL-7-ETILXANTINA (Xt 074) (20)	1,090	1,690
1-ETIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 071) (21)	1,300	1,690
1,3-DIPROPILXANTINA (Xt 043) (22)	1,690	1,690
3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 019) (23)	0,000	1,690
1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075) (24)	1,090	1,690
1-BUTILXANTINA (Xt 103) (25)	2,090	0,000
3-BUTILXANTINA (NY 466) (26)	0,000	2,090
1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056) (27)	2,090	1,090
1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011) (28)	1,090	2,090
1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060) (29)	2,090	1,300
1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031) (30)	1,300	2,090

TABELA 11 – (Continuação) Valores dos coeficientes de partição para os radicais R1 e R3 em cada estrutura.

Nome dos compostos	LogPR1	LogPR3
1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047) (31)	1,690	2,090
1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073) (32)	2,090	1,690
1-METIL-3-PROPIL-7-BUTILXANTINA (Xt 077) (33)	1,090	1,690
1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048) (34)	2,090	2,090
1-PENTILXANTINA (Xt 104) (35)	2,490	0,000
1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061) (37)	2,490	1,300
1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066) (38)	1,300	2,490
1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078) (39)	2,490	1,690
1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049) (40)	2,490	2,090
1-HEXILXANTINA (Xt 105) (41)	2,880	0,000
3-HEXILXANTINA (Xt 040) (42)	0,000	2,880
1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069) (43)	1,090	2,880
1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062) (44)	2,880	1,300
1-ETIL-3-HEXILXANTINA (Xt 070) (45)	1,300	2,880
1-HEXIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 079) (46)	2,880	1,690
1-HEXIL-3-BUTILXANTINA (Xt 050) (47)	2,880	2,090

Contudo, pode-se retratar que a afinidade de uma droga entre o meio aquoso e lipídico é uma importante propriedade relacionada com a atividade da droga devido à sua direta relação com os fenômenos de transporte, absorção, distribuição e metabolismo.

4.2.3 Área (Å²)

A forma ou a configuração estérica de uma molécula tem um profundo efeito sobre as propriedades físico-químicas e da atividade biológica. Estes efeitos estéricos são influenciados por dois fenômenos químicos. O primeiro, chamado de efeito substituinte, advém de efeitos de grupos de átomos sobre a reatividade de uma parte da molécula. Este efeito geralmente se manifesta como uma influência repulsiva ao ataque do reagente ao sítio reativo. O segundo são as interações moleculares, onde certo grau de complementaridade deva ser necessário para que a reação ocorra. O reconhecimento entre moléculas é governado principalmente pela forma de cada uma delas. Portanto, a área molar (Tabelas 12 e 13) é de extrema importância para a interação fármaco-receptor e, conseqüentemente, para o desenvolvimento da atividade anticancerígena.

Um fato curioso para uma possível interação fármaco-receptor seria estabelecer a afinidade e a especificidade de cada estrutura ao seu referido sítio de ação, de modo que, cada estrutura pode apresentar forças intermoleculares (eletrostáticas, de dispersão, hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e ligações covalentes) diferentes, sendo estas importantes para exercer o seu efeito farmacológico (atividade anticancerígena para o tumor de pele); além de verificar

quais são os sítios de ação, isto é, se são enzimas, proteínas ou até mesmo receptores relacionados ao DNA ou RNA.

TABELA 12 – Valores da área de cada estrutura em angstrom quadrado.

Nome dos compostos	Å²
XANTINA (1)	279,280
1-METILXANTINA (2)	237,910
3-METILXANTINA (3)	312,950
7-METILXANTINA (4)	312,160
1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA) (5)	337,610
1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA) (6)	337,410
3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA) (7)	338,020
1,3,7-TRIMETILXANTINA (8)	359,080
1-ETILXANTINA (Xt 101) (9)	324,400
3-ETILXANTINA (NY 457) (10)	333,100
1-ETIL-3-METILXANTINA (11)	357,710
1,3-DIETILXANTINA (Xt 023) (12)	381,560
1-PROPILXANTINA (Xt 102) (13)	352,530
3-PROPILXANTINA (EMPROFILINA) (14)	365,850
1-PROPIL-3-METILXANTINA (Xt 055) (15)	385,950
3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 016) (16)	386,590
1,7-DIMETIL-3-PROPILXANTINA (Xt 017) (17)	408,070
1-ETIL-3-PROPILXANTINA (Xt 015) (18)	411,240
3-PROPIL-7-ETILXANTINA (Xt 018) (19)	416,400
1-METIL-3-PROPIL-7-ETILXANTINA (Xt 074) (20)	436,890
1-ETIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 071) (21)	435,580
1,3-DIPROPILXANTINA (Xt 043) (22)	449,480
3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 019) (23)	443,480
1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075) (24)	468,480
1-BUTILXANTINA (Xt 103) (25)	388,340
3-BUTILXANTINA (NY 466) (26)	394,490
1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056) (27)	422,660
1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011) (28)	422,640
1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060) (29)	445,610
1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031) (30)	446,060
1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047) (31)	477,600
1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073) (32)	497,550
1-METIL-3-PROPIL-7-BUTILXANTINA (Xt 077) (33)	501,810
1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048) (34)	508,490
1-PENTILXANTINA (Xt 104) (35)	415,930
1-PENTIL-3-METILXANTINA (Xt 057) (36)	448,660
1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061) (37)	476,800
1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066) (38)	476,660
1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078) (39)	533,340
1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049) (40)	541,210
1-HEXILXANTINA (Xt 105) (41)	450,970
3-HEXILXANTINA (Xt 040) (42)	459,510
1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069) (43)	484,200

TABELA 13 – (Continuação) Valores da área de cada estrutura em angstrom quadrado.

Nome dos compostos	Å²
1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062) (44)	510,740
1-ETIL-3-HEXILXANTINA (Xt 070) (45)	511,200
1-HEXIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 079) (46)	564,570
1-HEXIL-3-BUTILXANTINA (Xt 050) (47)	573,650

4.3 CONCLUSÃO

A metodologia computacional utilizada foi empregada com sucesso. De tal maneira que os resultados obtidos com a aplicação dos descritores quânticos para as moléculas derivadas da cafeína com atividade antineoplásica para o tumor de pele, apresentaram excelente resultado. Assim, esta metodologia se mostra promissora como ferramenta para aplicação no design de novas drogas com potencial para serem farmacologicamente ativas. Isso representa uma enorme economia de tempo e custo para que uma droga seja desenvolvida e colocada para uso clínico.

A análise dos descritores e os estudos de SAR sugerem que efeitos estéricos podem apresentar uma forte influência sobre a atividade observada. Portanto, pode-se sugerir um estudo para a interação com o sitio de ação (fármaco-receptor).

As análises estatísticas de PCA e HCA mostraram que a área, dR1, dR3, LogPR1 e LogPR3 fornecem valiosa informação e tem uma função significativa sobre a atividade anticancerígena, portanto, são responsáveis pela separação entre derivados ativos e inativos.

Como perspectivas futuras sugerem-se o desenho de novos análogos da cafeína levando em consideração os descritores selecionados para síntese, análises biológicas e toxicológicas para produzir novos medicamentos que sejam potencialmente mais ativos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J. R. C. de. **Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade**/José Ricardo Chamhum de Almeida. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. p15-21.

ANDREONI, W. **Persp. Drug Discov. Design** 1998, 9-11, 161.

ARMMINGS, S. R.; TRIPP, M. K; HERMANN, N. B. Approaches to the prevention and control of skin cancer. **Cancer Metastasis Rev.** 1997. Sep – Dec; 16(3-4): 309-322.

ASHIARA, H. Purine metabolism and the biosynthes of caffeine in Maté Leaves. **Phytochemistry**, v. 33, n. 6, p. 1427-1430, 1993.

BARNETT, G.; TRSIC, M.; WILLETTE, R. G. **Quasar**. Maryland, NIDA, 1978. 487p. (NIDA Research monograph series, 22)

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction. **J. Chem, Phys.** 96: 2155, 1992.

BECKE, A. D. **Phys. Rev. A: At., Mol., Opt., Phys.** 1988, 38, 3098-3100.

BECK, B. CLARK, T. **Persp Drug discov. Design** 1998, 9-11, 131.

BERGFELD, W. F. The aging skin. *Int J Fertil womens Med.* 1997. Mar – Apr; 42(2): 57-66.

BORGES, E. G. **Estudo da Relação estrutura química e Atividade biológica em compostos anti-úlcera**. Campinas Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual de Campinas, 207p. 1998

BORSTEL, R. W. Biological effects of caffeine. *Metabolism. Food Technol.*, p. 40-47, sep. 1983.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2007. 94p.

BRUNS, R. E.; FAIGLE, J. F. G. **Quim. Nov.** v.84, p.84-99, 1985.

CARBÓ-DÓRCA, R.; AMAT, L.; BESALÚ, E.; ROBERT, D. **J. Mol. Struct. – THEOCHEM** 2000, 504, 181.

COOLEY, W. W.; LOHNES, P. R. **Multivariate data analysis**. New York, John Willey, 1972. 364p.

COSTA, M. C. A.; **Relação entre a estrutura química de Neoglicanas e a sua atividade anti-Leishmaniose, envolvendo cálculo de Solvatação**. Campinas, Tese (Doutorado)- Universidade Estadual de Campinas, 183p, 1998.

- CRUCIANI, G.; CLEMENTI, S.; PASTOR, M. **Persp. Drug Discov. Design** 1998, 12-14, 71.
- DANIELSSON, A.; CATO, I.; CARMAN, R.; RAHM, L. 1999. Spatial clustering of metals in the sediments of the Skagerrak/Kattegat, **Applied Geochemistry**, 14:689-706.
- DIAMOND, S. Caffeine as an analgesic adjuvant in the treatment of headache. **Headache. Headache quarterly-current treatment and research**, v. 10, n. 2, p. 119-125, 1999.
- DUNN III, W. J.; HOPFINGER, A. J.. **Persp. Drug Discov. Design** 1998, 12-14, 167.
- EINSIGHT, Version 3.0, Infometrix: Seattle, WA, 1991.
- FEINBERG, M. **Anal. Chim. Acta**. V. 191, p.75-85. 1986.
- FREDHOLM, B. B.; BATTIG, K.; HOLMÉN, J.; NEHLIG, A.; ZVARTAU, E. E. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. **Pharmacological Reviews**, v. 51, n. 1, p. 83-133, 1999.
- GARRIDO, L. T. **Câncer de pele**. Copyright by MDSI editora médica e científica LTDA. 2003.
- GAUSS VIEW 3.0. Gaussian, Inc. Carnegie Office Park-Building 6 Pittsburgh PA15106. USA, 2003.
- GOLOBOÈANIN, D. D.; ŠKRIBAE, B. D.; MILJEVIAE, N. R. 2004. Principal component analysis for soil contamination with PAHs. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, 72:219-223.
- GOODWIN; MERCER, E. I. **Introduction to plant biochemistry**. Oxford: Pergamon, 1975.
- GUNNARSON, O.; LUNDQVIST, I. B. Exchange and correlation in atoms, molecules and solids by the spin density functional formalism. **Phys. Rev. B**. 13: 4274, 1976.
- HARRIS, R. J. **A primer of multivariate statistics**. New York, Academic Press, 1975. 332p.
- HYPER CHEM. Release 7.0 for Windows. Hypercube, Inc. Publication HC70-00-02-00. January, 2002.
- KARELSON, M.; LOBANOV, V.S.; KATRITZKY, A.R. **Chem. Reviews** 1996, 96, 1027.
- KOHN, W.; HOHENBERG, P. Inhomogeneous Electron Gas. **Phys. Rev.**, 136: 864, 1964.
- KOHN, W.; SHAM, L. J. **Phys. Rev. A: At., Mol., Opt. Phys.** 1965, 140, 1133-1138.
- KOROLKOVAS, A.; BUCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**, 1982. Ed. Guanabara Dois: Rio de Janeiro.
- 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, 1988.

- MANLY, B. F. L. **Multivariate statistical methods**. New York, Chapman and Hall, 1986. 159p.
- MARTIN, Y. C. Persp. **Drug Discov. Design** 1998, 12-14, 3.
- MARTIN, R.H. Relationship between risk factors, knowledge and preventive behaviour relevant to skin cancer in general practice patients in south Australia. **Br J Gen Pract.** 1995. Jul; 45 (396): 365-367.
- MASSART, D. L. **Chemometrics tutorials**. Amsterdam, Elsevier, 1990. 427p.
- MATI, K.; LABONOV, V.S. Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. **Journal American Chemical Society**. v.96.p.1027-1043,1996.
- MICROSOFT OFFICE 2007. Microsoft Corporation USA.
- MOITA NETO, J. M.; MOITA, G. C. 1998. Uma introdução à análise exploratória de dados multivariados. **Química Nova**, 21(4): 467-469.
- MONTANARI, C. A.; BOLZANI, V. S. **Quim. Nova** 2001, 24 (1), 105.
- NETO, B. B.; SACARMINO, I. S.; BRUNS, R. E. **Planejamento e otimização de experimentos**. Campinas, UNICAMP, 1995. 299p.
- OLIVEIRA, M. de P. A. de. **Expressão de genes da biossíntese de cafeína em frutos e endospermas de *Coffea arabica*: sem cafeína**. Dissertação apresentada ao Instituto Agrônomo de Pós-Graduação. (IAC). Campinas – SP, 2007.
- OTTO, M. 1999. **Chemometrics and computer application in analytical chemistry**. Weinheim, New York, 314p.
- PARR, R. G.; YANG, W. **Density Functional Theory**. New York: Oxford University Press Inc., 1989
- PDR GENERICS. 4 ed. **Montvale**: Medical Economics, 1998.
- PERDEW, J. P.; WANG Y. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. **Phys. Rev. B.** 33:8822, 1986.
- PERDEW, J. P.; KURTH, S.; ZUPAN, A.; BLAHA, P. **Phys. Rev. Lett.** 1999, 82, 2544-2547.
- PERDEW, J. P.; WANG, Y. Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy. **Phys. Rev. B.** 45: 13244, 1992.
- PRESS, S. J. **Applied multivariate statistics**. New York, Holt, Rinehart and Winston, 1972, 345p.
- REYNOLDS, J. E. F. (ed.) **Martindale – The extra pharmacopeia**. 30.ed. London: Pharmaceutical, 1993.

ROBERTS, H. R.; BARONE, J. J. Biological effects of caffeine. History and use. **Food Technol.**, p. 33-39, set., 1983.

ROGOZIN, E. A.; LEE, K. W.; KANG, N. J.; YU, H.; NOMURA, M.; MIYAMOTO, K. I.; CONNEY, A. H.; BODE, A. M.; DONG, Z. Inhibitory effects of caffeine analogues on neoplastic transformation: structure-activity relationship. **Carcinogenesis**, v. 29, n. 6, p. 1228-1234, 2008.

ROSEMBERG, C.; MAYER, J. Á; ECKHARDT, L. Skin cancer education; A national survey of YMCAs. **J Community Health**. 1997. Oct; 22(5): 373-385.

RHODES, A. R. Public education and cancer of the skin. **What the people need to Know about melanoma and non-melanoma skin cancer?** *Cancer* 1995; 75: 613-636.

SAWYNOK, J. Pharmacological rationale for the clinical use caffeine. **Drugs**, v. 49, n. 1, p. 37-50, 1995.

SHARAF, M. A.; FAIGLE, D. L.; KOLWALSKI, B. R. **Chemometrics**. New York, John Wiley, 1986. 332p.

SILVERMAN, R. B.; **The Organic chemistry of drug Design and Drug Action**. Academic Press Inc.; USA, 1992.

SOUVIGNIER, S. T. MAYER, J. Á; ECKHARDT, L. Educating the public about skin cancer prevention: A role for pharmacists. **J. Clin Pharm Ther**. 1996. Dec; 21(6): 399-406.

STAROVEROV, V. N.; SCUSERIA, G. E.; TAO, J. PERDEW, J. P. **J. Chem. Phys.** 2003, 119, 12129-12137.

STEFANOVICH, V. The xanthines. **Drug News Perspec.**, v. 2, n. 2, p. 82-88, 1989.

SUZUKI, T.; ASHIARA, H.; WALLER, R. Purine and purine alkaloid metabolism in *Camellia* and *Coffea* plants. **Phytochemistry**, v. 31, n. 8, p. 2575-2584, 1992.

VENDRAME, R.; BRAGA, R. S.; TAKAHATA, Y.; GALVÃO, D. S. **J. Mol. Struct (THEOCHEM)**, 529, 253 (2001).

VOSKO, S. H.; WILK, L.; NUSAIR, M. **Can. J. Phys.** 1980, 58, 1200-1211.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Skin cancer**, 51p, 2009.

YÜDEL, Y.; DEMIR, C. 2004. Principal component analysis and cluster analysis for the characterization of marbles by capillary electrophoresis. **Talanta**, 63, 451

ANEXO 1

	Moléculas	A_1,2,10	A_7,1,6	A_1,6,8	A_5,6,8	A_6,5,4	A_4,3,12	D_7,1,2,10
1	XANTINA	130,709	123,216	116,452	114,754	119,484	126,596	0,000
2	1-METILXANTINA	130,139	123,767	118,392	115,923	121,129	127,062	0,000
3	3-METILXANTINA	131,630	122,388	116,294	114,165	115,814	126,543	0,000
4	7-METILXANTINA	132,201	121,491	115,890	114,483	114,399	126,767	0,000
5	1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA)	130,983	123,034	118,209	115,308	117,520	127,182	0,000
6	1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA)	131,705	122,141	118,148	115,298	116,147	127,357	0,000
7	3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA)	131,798	121,788	116,132	114,197	115,682	126,313	0,000
8	1,3,7-TRIMETILXANTINA	132,102	121,184	115,624	117,390	116,483	126,213	-0,012
9	1-ETILXANTINA (Xt 101)	130,303	123,344	117,338	117,124	121,008	127,072	-1,279
10	3-ETILXANTINA (NY 457)	131,740	122,373	116,240	114,049	115,729	126,286	0,240
11	1-ETIL-3-METILXANTINA	131,139	122,701	117,257	116,389	117,406	127,200	-0,202
12	1,3-DIETILXANTINA (Xt 023)	131,217	122,689	117,118	116,399	117,312	126,966	0,225
13	1-PROPIPXANTINA (Xt 102)	130,299	123,364	117,347	117,145	121,022	127,076	-1,252
14	3-PROPIPXANTINA (EMPROFILINA)	131,739	122,377	116,238	114,039	115,723	126,271	0,285
15	1-PROPI-3-METILXANTINA (Xt 055)	131,430	122,683	117,040	116,297	117,067	126,656	0,047
16	3-PROPI-7-METILXANTINA (Xt 016)	131,875	121,776	116,064	114,096	115,602	126,068	0,188
17	1,7-DIMETIL-3-PROPIPXANTINA (Xt 017)	131,335	122,421	118,042	115,220	117,301	126,619	0,102
18	1-ETIL-3-PROPIPXANTINA (Xt 015)	131,201	122,716	117,173	116,354	117,342	126,969	-0,256
19	3-PROPI-7-ETILXANTINA (Xt 018)	132,058	121,598	116,023	114,123	115,536	125,945	1,183
20	1-METIL-3-PROPI-7-ETILXANTINA (Xt 074)	131,536	122,269	118,092	115,168	117,252	126,493	-0,877
21	1-ETIL-3-PROPI-7-METILXANTINA (Xt 071)	131,735	121,877	117,161	116,217	117,146	126,529	-0,168
22	1,3-DIPROPIPXANTINA (Xt 043)	131,228	122,691	117,115	116,413	117,316	126,949	0,068
23	3,7-DIPROPIPXANTINA (Xt 019)	132,033	121,602	116,034	114,110	115,551	125,964	-0,762

Moléculas	A_1,2,10	A_7,1,6	A_1,6,8	A_5,6,8	A_6,5,4	A_4,3,12	D_7,1,2,10
24 1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075)	131,501	122,269	118,086	115,178	117,263	126,511	-0,898
25 1-BUTILXANTINA (Xt 103)	130,298	123,354	117,326	117,166	121,016	127,083	-1,335
26 3-BUTILXANTINA (NY 466)	131,742	122,376	116,240	114,049	115,731	126,276	0,298
27 1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056)	131,421	122,680	117,020	116,320	117,066	126,663	-0,059
28 1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011)	131,050	123,040	118,090	115,296	117,455	126,951	0,302
29 1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060)	131,210	122,707	117,174	116,361	117,332	126,971	-0,119
30 1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031)	131,210	122,714	117,180	116,356	117,349	126,972	-0,193
31 1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047)	131,220	122,701	117,136	116,408	117,328	126,956	0,331
32 1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073)	131,473	122,085	117,111	116,317	117,197	126,655	-0,149
33 1-METIL-3-PROPIL-7-BUTILXANTINA (Xt 077)	131,513	122,258	118,088	115,171	117,258	126,508	-0,827
34 1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048)	131,222	122,688	117,108	116,428	117,322	126,960	0,403
35 1-PENTILXANTINA (Xt 104)	130,303	123,358	117,325	117,155	121,014	127,082	1,374
36 1-PENTIL-3-METILXANTINA (Xt 057)	131,149	122,678	117,200	116,459	117,398	127,202	-0,156
37 1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061)	131,232	122,688	117,083	116,457	117,315	126,958	0,341
38 1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066)	131,204	122,704	117,180	116,355	117,356	126,980	0,158
39 1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078)	131,751	121,858	117,092	116,282	117,119	126,526	0,224
40 1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049)	131,223	122,701	117,123	116,405	117,325	126,964	0,085
41 1-HEXILXANTINA (Xt 105)	130,305	123,367	117,328	117,138	121,022	127,079	1,408
42 3-HEXILXANTINA (Xt 040)	131,726	122,379	116,244	114,040	115,727	126,290	-0,207
43 1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069)	131,046	123,039	118,102	115,296	117,460	126,962	0,300
44 1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062)	131,236	122,686	117,097	116,428	117,314	126,955	0,088
45 1-ETIL-3-HEXILXANTINA (Xt 070)	131,209	122,697	117,169	116,374	117,355	126,983	0,176
46 1-HEXIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 079)	131,486	122,064	117,040	116,389	117,187	126,651	-0,357
47 1-HEXIL-3-BUTILXANTINA (Xt 050)	131,213	122,726	117,183	116,343	117,337	126,952	-0,164

Moléculas	D 13,11,12,3	D_ 4,5,6,8	HOMO-I	HOMO	LUMO	LUMO+1	Gap
1 XANTINA	180,000	180,000	-0,327	-0,317	-0,191	-0,067	-0,126
2 1-METILXANTINA	180,000	180,000	-0,316	-0,309	-0,185	-0,061	-0,124
3 3-METILXANTINA	180,000	180,000	-0,280	-0,241	-0,055	-0,022	-0,186
4 7-METILXANTINA	180,000	180,000	-0,281	-0,244	-0,055	-0,020	-0,189
5 1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA)	180,000	180,000	-0,275	-0,236	-0,050	-0,020	-0,186
6 1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA)	180,000	180,000	-0,276	-0,239	-0,050	-0,018	-0,189
7 3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA)	180,000	180,000	-0,276	-0,236	-0,050	-0,018	-0,186
8 1,3,7-TRIMETILXANTINA	-179,993	-179,976	-0,273	-0,231	-0,049	-0,016	-0,182
9 1-ETILXANTINA (Xt 101)	179,921	179,365	-0,313	-0,307	-0,183	-0,060	-0,124
10 3-ETILXANTINA (NY 457)	-179,995	-179,762	-0,279	-0,240	-0,054	-0,022	-0,186
11 1-ETIL-3-METILXANTINA	179,926	-179,937	-0,274	-0,235	-0,050	-0,020	-0,185
12 1,3-DIETILXANTINA (Xt 023)	-179,920	-179,651	-0,273	-0,234	-0,049	-0,019	-0,185
13 1-PROPILOXANTINA (Xt 102)	179,944	179,376	-0,309	-0,306	-0,183	-0,059	-0,123
14 3-PROPILOXANTINA (EMPROFILINA)	-179,987	-179,822	-0,278	-0,239	-0,054	-0,022	-0,185
15 1-PROPILO-3-METILXANTINA (Xt 055)	-179,903	179,803	-0,274	-0,235	-0,050	-0,020	-0,185
16 3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 016)	179,990	-179,809	-0,275	-0,234	-0,050	-0,018	-0,184
17 1,7-DIETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 017)	-179,989	-179,505	-0,271	-0,230	-0,045	-0,016	-0,185
18 1-ETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 015)	179,907	179,844	-0,273	-0,234	-0,049	-0,019	-0,185
19 3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 018)	179,812	-179,583	-0,275	-0,233	-0,049	-0,016	-0,184
20 1-METIL-3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 074)	-179,806	-179,781	-0,271	-0,229	-0,045	-0,015	-0,184
21 1-ETIL-3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 071)	179,865	179,675	-0,271	-0,228	-0,047	-0,015	-0,181
22 1,3-DIPROPILOXANTINA (Xt 043)	179,927	-179,174	-0,273	-0,233	-0,048	-0,019	-0,185
23 3,7-DIPROPILOXANTINA (Xt 019)	-179,796	179,910	-0,275	-0,232	-0,049	-0,016	-0,183

Moléculas	D 13,11,12,3	D_ 4,5,6,8	HOMO-I	HOMO	LUMO	LUMO+1	Gap
24 1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075)	-179,821	-179,854	-0,270	-0,228	-0,044	-0,014	-0,184
25 1-BUTILXANTINA (Xt 103)	179,970	179,072	-0,308	-0,306	-0,183	-0,059	-0,123
26 3-BUTILXANTINA (NY 466)	-179,988	-179,806	-0,278	-0,239	-0,054	-0,022	-0,185
27 1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056)	179,921	-179,778	-0,274	-0,235	-0,050	-0,020	-0,185
28 1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011)	179,995	-179,595	-0,274	-0,234	-0,049	-0,019	-0,185
29 1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060)	-179,922	179,202	-0,273	-0,234	-0,049	-0,019	-0,185
30 1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031)	179,903	179,726	-0,273	-0,233	-0,049	-0,019	-0,184
31 1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047)	-179,915	-179,821	-0,272	-0,233	-0,048	-0,019	-0,185
32 1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073)	179,904	179,810	-0,269	-0,228	-0,044	-0,016	-0,184
33 1-METIL-3-PROPIL-7-BUTILXANTINA (Xt 077)	-179,851	-179,794	-0,270	-0,228	-0,044	-0,014	-0,184
34 1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048)	-179,950	-179,737	-0,272	-0,233	-0,048	-0,019	-0,185
35 1-PENTILXANTINA (Xt 104)	-179,988	-179,245	-0,307	-0,306	-0,183	-0,059	-0,123
36 1-PENTIL-3-METILXANTINA (Xt 057)	179,938	-179,708	-0,273	-0,235	-0,049	-0,020	-0,186
37 1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061)	-179,924	-179,863	-0,273	-0,234	-0,049	-0,019	-0,185
38 1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066)	-179,915	-179,967	-0,272	-0,233	0,049	-0,019	-0,282
39 1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078)	179,889	-179,291	-0,270	-0,228	-0,046	-0,015	-0,182
40 1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049)	179,921	-179,600	-0,272	-0,233	-0,048	-0,019	-0,185
41 1-HEXILXANTINA (Xt 105)	-179,955	-179,827	-0,306	-0,305	-0,182	-0,059	-0,123
42 3-HEXILXANTINA (Xt 040)	179,973	179,761	-0,278	-0,239	-0,054	-0,022	-0,185
43 1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069)	179,978	-179,595	-0,274	-0,234	-0,049	-0,019	-0,185
44 1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062)	179,919	-179,373	-0,273	-0,234	-0,049	-0,019	-0,185
45 1-ETIL-3-HEXILXANTINA (Xt 070)	-179,927	179,880	-0,272	-0,233	-0,048	-0,019	-0,185
46 1-HEXIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 079)	179,912	179,866	-0,269	-0,228	-0,044	-0,016	-0,184
47 1-HEXIL-3-BUTILXANTINA (Xt 050)	179,883	179,096	-0,272	-0,233	-0,048	-0,019	-0,185

Moléculas	Eletronegatividade	Dureza	Momento de Dipolo	d_1,2	d_2,3	d_3,4	d_4,5
1 XANTINA	0,254	0,063	1,771	1,485	1,497	1,278	1,431
2 1-METILXANTINA	0,247	0,062	1,416	1,483	1,488	1,276	1,434
3 3-METILXANTINA	0,148	0,093	4,448	1,435	1,384	1,380	1,391
4 7-METILXANTINA	0,150	0,095	4,974	1,438	1,385	1,377	1,387
5 1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA)	0,143	0,093	3,623	1,432	1,380	1,376	1,392
6 1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA)	0,145	0,095	4,302	1,436	1,381	1,373	1,387
7 3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA)	0,143	0,093	4,811	1,436	1,387	1,381	1,389
8 1,3,7-TRIMETILXANTINA	0,140	0,091	3,968	1,433	1,382	1,376	1,393
9 1-ETILXANTINA (Xt 101)	0,245	0,062	1,414	1,483	1,487	1,276	1,435
10 3-ETILXANTINA (NY 457)	0,147	0,093	4,409	1,435	1,384	1,380	1,392
11 1-ETIL-3-METILXANTINA	0,143	0,093	3,477	1,432	1,380	1,376	1,393
12 1,3-DIETILXANTINA (Xt 023)	0,142	0,093	3,423	1,431	1,379	1,376	1,394
13 1-PROPILOXANTINA (Xt 102)	0,245	0,062	1,442	1,483	1,487	1,276	1,435
14 3-PROPILOXANTINA (EMPROFILINA)	0,147	0,093	4,409	1,435	1,384	1,380	1,392
15 1-PROPILO-3-METILXANTINA (Xt 055)	0,143	0,093	3,416	1,431	1,379	1,375	1,396
16 3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 016)	0,142	0,092	4,731	1,435	1,387	1,381	1,391
17 1,7-DIMETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 017)	0,138	0,093	3,965	1,433	1,383	1,376	1,392
18 1-ETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 015)	0,142	0,093	3,401	1,431	1,379	1,376	1,394
19 3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 018)	0,141	0,092	4,716	1,435	1,388	1,381	1,390
20 1-METIL-3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 074)	0,137	0,092	3,942	1,433	1,384	1,376	1,391
21 1-ETIL-3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 071)	0,138	0,091	3,758	1,434	1,383	1,377	1,391
22 1,3-DIPROPILOXANTINA (Xt 043)	0,141	0,093	3,395	1,431	1,379	1,376	1,394
23 3,7-DIPROPILOXANTINA (Xt 019)	0,141	0,092	4,694	1,435	1,388	1,381	1,390

Moléculas	Eletronegatividade	Dureza	Momento de Dipolo	d_1,2	d_2,3	d_3,4	d_4,5
24 1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075)	0,136	0,092	3,948	1,433	1,384	1,377	1,391
25 1-BUTILXANTINA (Xt 103)	0,245	0,062	1,471	1,483	1,487	1,276	1,435
26 3-BUTILXANTINA (NY 466)	0,147	0,093	4,401	1,435	1,384	1,380	1,392
27 1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056)	0,143	0,093	3,362	1,431	1,379	1,375	1,396
28 1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011)	0,142	0,093	3,543	1,431	1,380	1,376	1,394
29 1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060)	0,142	0,093	3,341	1,431	1,379	1,376	1,394
30 1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031)	0,141	0,092	3,394	1,431	1,380	1,376	1,394
31 1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047)	0,141	0,093	3,372	1,431	1,379	1,376	1,394
32 1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073)	0,136	0,092	3,763	1,433	1,383	1,377	1,392
33 1-METIL-3-PROPIL-7-BUTILXANTINA (Xt 077)	0,136	0,092	3,980	1,433	1,384	1,377	1,391
34 1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048)	0,141	0,093	3,315	1,431	1,379	1,376	1,394
35 1-PENTILXANTINA (Xt 104)	0,245	0,062	1,485	1,483	1,487	1,276	1,435
36 1-PENTIL-3-METILXANTINA (Xt 057)	0,142	0,093	3,424	1,432	1,380	1,376	1,393
37 1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061)	0,142	0,093	3,368	1,431	1,379	1,376	1,394
38 1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066)	0,092	0,141	3,378	1,431	1,380	1,376	1,394
39 1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078)	0,137	0,091	3,735	1,434	1,383	1,377	1,391
40 1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049)	0,141	0,093	3,361	1,431	1,379	1,376	1,394
41 1-HEXILXANTINA (Xt 105)	0,244	0,062	1,503	1,483	1,487	1,276	1,435
42 3-HEXILXANTINA (Xt 040)	0,147	0,093	4,402	1,435	1,384	1,380	1,392
43 1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069)	0,142	0,093	3,529	1,431	1,380	1,376	1,393
44 1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062)	0,142	0,093	3,333	1,431	1,379	1,376	1,394
45 1-ETIL-3-HEXILXANTINA (Xt 070)	0,141	0,093	3,377	1,431	1,380	1,376	1,394
46 1-HEXIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 079)	0,136	0,092	3,753	1,433	1,383	1,377	1,393
47 1-HEXIL-3-BUTILXANTINA (Xt 050)	0,141	0,093	3,302	1,431	1,379	1,376	1,394

	Moléculas	d_5,6	d_6,1	d_1,7	d_5,9	d_6,8	d_2,10	d_10,11
1	XANTINA	1,410	1,395	1,213	1,210	1,015	1,285	1,456
2	1-METILXANTINA	1,417	1,403	1,216	1,212	1,474	1,286	1,456
3	3-METILXANTINA	1,401	1,406	1,227	1,223	1,014	1,382	1,358
4	7-METILXANTINA	1,400	1,411	1,227	1,221	1,014	1,388	1,357
5	1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA)	1,409	1,416	1,230	1,225	1,469	1,382	1,358
6	1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA)	1,407	1,422	1,230	1,224	1,469	1,389	1,357
7	3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA)	1,401	1,407	1,229	1,224	1,014	1,387	1,356
8	1,3,7-TRIMETILXANTINA	1,413	1,413	1,233	1,226	1,470	1,388	1,357
9	1-ETILXANTINA (Xt 101)	1,417	1,401	1,217	1,213	1,484	1,286	1,456
10	3-ETILXANTINA (NY 457)	1,402	1,406	1,227	1,224	1,014	1,382	1,358
11	1-ETIL-3-METILXANTINA	1,410	1,415	1,231	1,226	1,479	1,382	1,358
12	1,3-DIETILXANTINA (Xt 023)	1,411	1,414	1,231	1,226	1,479	1,382	1,359
13	1-PROPILOXANTINA (Xt 102)	1,417	1,401	1,217	1,213	1,483	1,286	1,456
14	3-PROPILOXANTINA (EMPROFILINA)	1,402	1,406	1,227	1,224	1,014	1,382	1,358
15	1-PROPILO-3-METILXANTINA (Xt 055)	1,411	1,415	1,230	1,226	1,478	1,382	1,359
16	3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 016)	1,401	1,407	1,229	1,224	1,014	1,387	1,356
17	1,7-DIMETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 017)	1,409	1,417	1,232	1,226	1,469	1,388	1,357
18	1-ETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 015)	1,411	1,414	1,231	1,226	1,479	1,382	1,359
19	3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 018)	1,400	1,406	1,230	1,225	1,014	1,388	1,356
20	1-METIL-3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 074)	1,409	1,417	1,233	1,227	1,469	1,390	1,356
21	1-ETIL-3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 071)	1,411	1,415	1,233	1,227	1,479	1,389	1,357
22	1,3-DIPROPILOXANTINA (Xt 043)	1,412	1,414	1,231	1,226	1,477	1,382	1,359
23	3,7-DIPROPILOXANTINA (Xt 019)	1,401	1,406	1,230	1,225	1,014	1,388	1,356

Moléculas	d_5,6	d_6,1	d_1,7	d_5,9	d_6,8	d_2,10	d_10,11
24 1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075)	1,409	1,417	1,233	1,227	1,469	1,390	1,356
25 1-BUTILXANTINA (Xt 103)	1,417	1,401	1,217	1,213	1,483	1,286	1,456
26 3-BUTILXANTINA (NY 466)	1,402	1,406	1,227	1,224	1,014	1,382	1,358
27 1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056)	1,412	1,415	1,231	1,226	1,478	1,382	1,359
28 1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011)	1,410	1,416	1,230	1,226	1,469	1,382	1,359
29 1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060)	1,411	1,414	1,231	1,226	1,478	1,382	1,359
30 1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031)	1,411	1,414	1,231	1,226	1,479	1,382	1,359
31 1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047)	1,412	1,415	1,231	1,226	1,477	1,382	1,359
32 1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073)	1,410	1,416	1,232	1,227	1,477	1,388	1,357
33 1-METIL-3-PROPIL-7-BUTILXANTINA (Xt 077)	1,409	1,417	1,233	1,227	1,469	1,390	1,356
34 1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048)	1,412	1,414	1,231	1,227	1,478	1,382	1,359
35 1-PENTILXANTINA (Xt 104)	1,417	1,401	1,217	1,213	1,483	1,286	1,456
36 1-PENTIL-3-METILXANTINA (Xt 057)	1,411	1,414	1,231	1,226	1,478	1,382	1,358
37 1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061)	1,412	1,414	1,231	1,226	1,478	1,382	1,359
38 1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066)	1,411	1,414	1,231	1,227	1,479	1,382	1,359
39 1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078)	1,411	1,414	1,233	1,227	1,478	1,389	1,357
40 1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049)	1,412	1,414	1,231	1,226	1,478	1,382	1,359
41 1-HEXILXANTINA (Xt 105)	1,417	1,401	1,217	1,213	1,483	1,286	1,456
42 3-HEXILXANTINA (Xt 040)	1,402	1,406	1,227	1,224	1,014	1,382	1,358
43 1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069)	1,410	1,416	1,230	1,226	1,469	1,382	1,359
44 1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062)	1,411	1,414	1,231	1,226	1,478	1,382	1,359
45 1-ETIL-3-HEXILXANTINA (Xt 070)	1,411	1,414	1,231	1,227	1,479	1,382	1,359
46 1-HEXIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 079)	1,410	1,416	1,232	1,227	1,477	1,388	1,357
47 1-HEXIL-3-BUTILXANTINA (Xt 050)	1,412	1,414	1,231	1,227	1,478	1,382	1,359

	Moléculas	d _{11,12}	d _{12,3}	d _{11,13}	A(ANGSTON) ²	Volume (ANGSTON) ³	LogP	Refratibilidade (ANGSTON) ³
1	XANTINA	1,292	1,409	1,084	279,280	400,320	0,600	33,540
2	1-METILXANTINA	1,292	1,410	1,084	237,910	449,610	0,850	38,430
3	3-METILXANTINA	1,329	1,363	1,081	312,950	464,560	-1,560	36,610
4	7-METILXANTINA	1,333	1,355	1,081	312,160	466,450	-1,560	36,610
5	1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA)	1,329	1,364	1,081	337,610	513,040	-1,310	41,510
6	1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA)	1,333	1,356	1,081	337,410	514,940	-1,310	41,510
7	3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA)	1,332	1,358	1,081	338,020	515,170	-1,680	44,450
8	1,3,7-TRIMETILXANTINA	1,332	1,360	1,082	359,080	561,020	-1,070	46,410
9	1-ETILXANTINA (Xt 101)	1,292	1,411	1,084	324,400	499,620	1,190	43,180
10	3-ETILXANTINA (NY 457)	1,329	1,364	1,081	333,100	516,150	-1,390	41,290
11	1-ETIL-3-METILXANTINA	1,329	1,364	1,081	357,710	563,490	-0,970	46,260
12	1,3-DIETILXANTINA (Xt 023)	1,329	1,365	1,081	381,560	614,020	-0,630	51,010
13	1-PROPIPXANTINA (Xt 102)	1,292	1,411	1,084	352,530	553,510	1,660	47,710
14	3-PROPIPXANTINA (EMPROFILINA)	1,329	1,364	1,081	365,850	569,870	-0,920	45,810
15	1-PROPI-3-METILXANTINA (Xt 055)	1,329	1,364	1,081	385,950	618,790	-0,680	50,710
16	3-PROPI-7-METILXANTINA (Xt 016)	1,332	1,359	1,082	386,590	620,630	-0,870	53,720
17	1,7-DIETIL-3-PROPIPXANTINA (Xt 017)	1,332	1,360	1,082	408,070	667,630	-0,260	55,680
18	1-ETIL-3-PROPIPXANTINA (Xt 015)	1,329	1,365	1,081	411,240	669,640	-0,160	55,530
19	3-PROPI-7-ETILXANTINA (Xt 018)	1,332	1,359	1,082	416,400	670,020	-0,520	58,470
20	1-METIL-3-PROPI-7-ETILXANTINA (Xt 074)	1,332	1,360	1,082	436,890	718,250	0,090	60,430
21	1-ETIL-3-PROPI-7-METILXANTINA (Xt 071)	1,332	1,360	1,082	435,580	716,810	0,090	60,430
22	1,3-DIPROPIPXANTINA (Xt 043)	1,329	1,365	1,081	449,480	722,750	0,310	60,050
23	3,7-DIPROPIPXANTINA (Xt 019)	1,332	1,359	1,082	443,480	723,890	-0,060	62,990

Moléculas	d _{11,12}	d _{12,3}	d _{11,13}	A(ANGSTON) ²	Volume (ANGSTON) ³	LogP	Refratibilidade (ANGSTON) ³
24 1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075)	1,332	1,360	1,082	468,480	771,780	0,550	64,950
25 1-BUTILXANTINA (Xt 103)	1,292	1,411	1,084	388,340	607,780	2,050	52,310
26 3-BUTILXANTINA (NY 466)	1,329	1,364	1,081	394,490	624,060	-0,530	50,410
27 1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056)	1,329	1,364	1,081	422,660	672,470	-0,280	55,310
28 1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011)	1,329	1,365	1,081	422,640	671,830	-0,110	55,380
29 1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060)	1,329	1,365	1,081	445,610	723,260	0,240	60,130
30 1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031)	1,329	1,365	1,081	446,060	722,420	0,240	60,130
31 1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047)	1,329	1,365	1,081	477,600	777,290	0,700	64,660
32 1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073)	1,332	1,360	1,082	497,550	827,480	0,950	69,550
33 1-METIL-3-PROPIL-7-BUTILXANTINA (Xt 077)	1,332	1,360	1,082	501,810	826,850	0,950	69,550
34 1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048)	1,329	1,365	1,081	508,490	831,560	1,100	69,260
35 1-PENTILXANTINA (Xt 104)	1,292	1,411	1,084	415,930	662,760	2,450	56,910
36 1-PENTIL-3-METILXANTINA (Xt 057)	1,329	1,364	1,081	448,660	726,220	0,290	59,980
37 1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061)	1,329	1,365	1,081	476,800	779,280	0,630	64,730
38 1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066)	1,329	1,365	1,081	476,660	777,490	0,630	64,730
39 1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078)	1,332	1,360	1,082	533,340	881,510	1,350	74,150
40 1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049)	1,329	1,365	1,081	541,210	885,750	1,500	73,860
41 1-HEXILXANTINA (Xt 105)	1,292	1,411	1,084	450,970	716,190	2,850	61,510
42 3-HEXILXANTINA (Xt 040)	1,329	1,364	1,081	459,510	731,960	0,260	59,610
43 1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069)	1,329	1,365	1,081	484,200	782,460	0,690	64,590
44 1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062)	1,329	1,365	1,081	510,740	832,490	1,030	69,330
45 1-ETIL-3-HEXILXANTINA (Xt 070)	1,329	1,365	1,081	511,200	831,780	1,030	69,330
46 1-HEXIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 079)	1,332	1,360	1,082	564,570	938,280	1,740	78,750
47 1-HEXIL-3-BUTILXANTINA (Xt 050)	1,329	1,365	1,081	573,650	939,710	1,890	78,460

	Moléculas	Polarizabilidade	Massa (uma)	C1	C2	C3	C4	C5
1	XANTINA	71,799	150,100	0,701	0,069	0,770	-0,602	0,910
2	1-METILXANTINA	80,458	164,120	0,567	0,071	0,737	-0,581	0,781
3	3-METILXANTINA	80,946	166,140	0,698	-0,226	0,520	-0,376	0,758
4	7-METILXANTINA	81,128	166,140	0,732	-0,324	0,627	-0,691	0,828
5	1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA)	89,397	180,170	0,580	-0,252	0,501	-0,395	0,658
6	1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA)	89,556	180,170	0,638	-0,367	0,637	-0,730	0,760
7	3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA)	90,476	180,170	0,735	-0,318	0,470	-0,326	0,752
8	1,3,7-TRIMETILXANTINA	98,886	194,190	0,629	-0,373	0,496	-0,296	0,592
9	1-ETILXANTINA (Xt 101)	88,595	178,150	0,628	0,066	0,764	-0,606	0,849
10	3-ETILXANTINA (NY 457)	89,304	180,170	0,731	-0,264	0,601	-0,521	0,811
11	1-ETIL-3-METILXANTINA	97,464	194,190	0,639	-0,249	0,523	-0,394	0,707
12	1,3-DIETILXANTINA (Xt 023)	105,873	208,220	0,659	-0,282	0,622	-0,569	0,770
13	1-PROPILOXANTINA (Xt 102)	96,850	192,180	0,642	0,064	0,765	-0,613	0,870
14	3-PROPILOXANTINA (EMPROFILINA)	97,716	194,190	0,702	-0,230	0,594	-0,513	0,812
15	1-PROPILO-3-METILXANTINA (Xt 055)	105,737	208,220	0,666	-0,269	0,564	-0,370	0,703
16	3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 016)	114,167	208,220	0,768	-0,355	0,553	-0,469	0,816
17	1,7-DIETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 017)	114,333	222,250	0,668	-0,401	0,585	-0,554	0,742
18	1-ETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 015)	114,333	225,250	0,664	-0,272	0,626	-0,588	0,794
19	3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 018)	115,771	222,250	0,750	-0,344	0,603	-0,512	0,835
20	1-METIL-3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 074)	124,293	236,270	0,637	-0,351	0,581	-0,536	0,737
21	1-ETIL-3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 071)	124,073	236,270	0,725	-0,406	0,601	-0,546	0,795
22	1,3-DIPROPILOXANTINA (Xt 043)	122,533	236,270	0,673	-0,281	0,638	-0,593	0,792
23	3,7-DIPROPILOXANTINA (Xt 019)	124,436	236,270	0,767	-0,372	0,619	-0,499	0,820

	Moléculas	Polarizabilidade	Massa (uma)	C1	C2	C3	C4	C5
24	1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075)	132,914	250,300	0,642	-0,398	0,621	-0,562	0,723
25	1-BUTILXANTINA (Xt 103)	105,020	206,200	0,632	0,056	0,764	-0,607	0,838
26	3-BUTILXANTINA (NY 466)	105,943	208,220	0,714	-0,239	0,579	-0,461	0,797
27	1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056)	113,890	222,250	0,648	-0,279	0,552	-0,356	0,668
28	1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011)	114,409	222,250	0,590	-0,255	0,571	-0,499	0,699
29	1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060)	122,229	236,270	0,680	-0,302	0,641	-0,598	0,792
30	1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031)	122,571	236,270	0,669	-0,274	0,608	-0,525	0,776
31	1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047)	130,850	250,300	0,689	-0,291	0,610	-0,508	0,777
32	1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073)	140,376	264,330	0,713	-0,417	0,609	-0,544	0,757
33	1-METIL-3-PROPIL-7-BUTILXANTINA (Xt 077)	141,182	264,330	0,651	-0,424	0,600	-0,534	0,727
34	1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048)	139,015	264,330	0,665	-0,301	0,598	-0,505	0,735
35	1-PENTILXANTINA (Xt 104)	113,255	220,230	0,623	0,076	0,754	-0,605	0,851
36	1-PENTIL-3-METILXANTINA (Xt 057)	122,142	236,270	0,631	-0,243	0,534	-0,404	0,710
37	1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061)	130,591	250,300	0,659	-0,270	0,618	-0,579	0,793
38	1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066)	130,863	250,300	0,691	-0,296	0,624	-0,580	0,797
39	1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078)	148,668	278,350	0,684	-0,398	0,599	-0,542	0,769
40	1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049)	147,098	278,350	0,667	-0,279	0,600	-0,527	0,765
41	1-HEXILXANTINA (Xt 105)	121,389	234,260	0,630	0,071	0,761	-0,609	0,855
42	3-HEXILXANTINA (Xt 040)	122,348	236,270	0,709	-0,235	0,572	-0,474	0,790
43	1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069)	130,869	250,300	0,610	-0,279	0,602	-0,580	0,732
44	1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062)	138,638	264,330	0,679	-0,287	0,616	-0,569	0,772
45	1-ETIL-3-HEXILXANTINA (Xt 070)	139,032	264,330	0,676	-0,288	0,618	-0,585	0,786
46	1-HEXIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 079)	156,809	292,380	0,720	-0,393	0,581	-0,539	0,775
47	1-HEXIL-3-BUTILXANTINA (Xt 050)	155,481	292,380	0,665	-0,286	0,611	-0,516	0,764

	Moléculas	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
1	XANTINA	-0,840	-0,449	0,418	-0,467	-0,505	0,604	-0,651
2	1-METILXANTINA	-0,453	-0,415	0,066	-0,432	-0,497	0,604	-0,643
3	3-METILXANTINA	-0,757	-0,530	0,400	-0,545	-0,327	0,237	-0,519
4	7-METILXANTINA	-0,728	-0,538	0,381	-0,565	0,031	0,148	-0,570
5	1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA)	-0,373	-0,494	0,016	-0,516	-0,264	0,201	-0,498
6	1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA)	-0,380	-0,501	-0,012	-0,546	0,073	0,135	-0,565
7	3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA)	-0,765	-0,543	0,398	-0,548	0,076	0,119	-0,504
8	1,3,7-TRIMETILXANTINA	-0,367	-0,513	0,016	-0,485	0,088	0,146	-0,534
9	1-ETILXANTINA (Xt 101)	-0,623	-0,428	0,304	-0,440	-0,506	0,603	-0,652
10	3-ETILXANTINA (NY 457)	-0,775	-0,535	0,395	-0,549	-0,340	0,261	-0,540
11	1-ETIL-3-METILXANTINA	-0,543	-0,504	0,297	-0,516	-0,294	0,231	-0,522
12	1,3-DIETILXANTINA (Xt 023)	-0,548	-0,507	0,277	-0,512	-0,306	0,238	-0,543
13	1-PROPILOXANTINA (Xt 102)	-0,650	-0,431	0,201	-0,445	-0,505	0,595	-0,647
14	3-PROPILOXANTINA (EMPROFILINA)	-0,767	-0,529	0,395	-0,550	-0,349	0,250	-0,540
15	1-PROPILO-3-METILXANTINA (Xt 055)	0,571	-0,506	0,186	-0,501	-0,318	0,266	-0,560
16	3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 016)	-0,789	-0,548	0,395	-0,553	0,065	0,139	-0,526
17	1,7-DIMETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 017)	-0,421	-0,512	0,000	-0,524	0,116	0,118	-0,520
18	1-ETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 015)	-0,570	-0,509	0,274	-0,517	-0,314	0,238	-0,543
19	3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 018)	-0,786	-0,531	0,391	-0,556	-0,062	0,178	-0,546
20	1-METIL-3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 074)	-0,425	-0,490	0,032	-0,525	-0,040	0,172	-0,540
21	1-ETIL-3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 071)	-0,584	-0,517	0,246	-0,520	0,046	0,147	-0,532
22	1,3-DIPROPILOXANTINA (Xt 043)	-0,562	-0,511	0,128	-0,515	-0,323	0,252	-0,552
23	3,7-DIPROPILOXANTINA (Xt 019)	-0,784	-0,537	0,389	-0,551	-0,038	0,191	-0,560

	Moléculas	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
24	1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075)	-0,395	-0,493	-0,009	-0,521	0,024	0,154	-0,548
25	1-BUTILXANTINA (Xt 103)	-0,581	-0,429	0,125	-0,434	-0,502	0,600	-0,648
26	3-BUTILXANTINA (NY 466)	-0,771	-0,532	0,396	-0,544	-0,348	0,256	-0,532
27	1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056)	-0,488	-0,501	0,097	-0,491	-0,304	0,271	-0,560
28	1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011)	-0,389	-0,497	0,012	-0,511	-0,291	0,221	-0,520
29	1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060)	-0,529	-0,511	0,089	-0,512	-0,298	0,228	-0,542
30	1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031)	-0,577	-0,510	0,290	-0,510	-0,310	0,237	-0,537
31	1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047)	-0,587	-0,515	0,161	-0,510	-0,308	0,245	-0,539
32	1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073)	-0,508	-0,517	0,077	-0,510	0,102	0,123	-0,534
33	1-METIL-3-PROPIL-7-BUTILXANTINA (Xt 077)	-0,403	-0,491	0,008	-0,524	0,115	0,134	-0,539
34	1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048)	-0,493	-0,509	0,064	-0,500	-0,282	0,215	-0,527
35	1-PENTILXANTINA (Xt 104)	-0,620	-0,425	0,230	-0,438	-0,509	0,607	-0,650
36	1-PENTIL-3-METILXANTINA (Xt 057)	-0,537	-0,498	0,216	-0,512	-0,313	0,250	-0,534
37	1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061)	-0,563	-0,505	0,195	-0,511	-0,305	0,238	-0,541
38	1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066)	-0,582	-0,516	0,273	-0,512	-0,305	0,231	-0,535
39	1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078)	-0,517	-0,504	0,136	-0,512	0,052	0,142	-0,530
40	1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049)	-0,556	-0,507	0,187	-0,503	-0,300	0,227	-0,532
41	1-HEXILXANTINA (Xt 105)	-0,629	-0,426	0,198	-0,438	-0,512	0,613	-0,654
42	3-HEXILXANTINA (Xt 040)	-0,760	-0,532	0,392	-0,542	-0,344	0,257	-0,534
43	1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069)	-0,400	-0,501	0,005	-0,518	-0,287	0,219	-0,523
44	1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062)	-0,563	-0,510	0,170	-0,508	-0,306	0,236	-0,540
45	1-ETIL-3-HEXILXANTINA (Xt 070)	-0,573	-0,512	0,276	-0,511	-0,295	0,225	-0,533
46	1-HEXIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 079)	-0,557	-0,517	0,128	-0,513	0,089	0,134	-0,531
47	1-HEXIL-3-BUTILXANTINA (Xt 050)	-0,558	-0,506	0,192	-0,505	-0,307	0,243	-0,540

	Moléculas	C13	O_1,2	O_2,3	O_3,4	O_4,5	O_5,6	O_6,1
1	XANTINA	0,041	0,985	0,979	1,731	1,024	1,043	1,081
2	1-METILXANTINA	0,036	0,990	0,984	1,732	1,026	1,030	1,071
3	3-METILXANTINA	0,105	1,099	1,377	1,081	1,065	1,070	1,051
4	7-METILXANTINA	0,133	1,104	1,368	1,090	1,081	1,067	1,047
5	1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA)	0,108	1,108	0,034	1,084	1,069	1,055	1,039
6	1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA)	0,130	1,112	1,367	1,093	1,085	1,054	1,035
7	3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA)	0,130	1,106	1,366	1,079	1,068	1,070	1,052
8	1,3,7-TRIMETILXANTINA	0,113	1,113	1,365	1,079	1,076	1,053	1,045
9	1-ETILXANTINA (Xt 101)	0,037	0,991	0,985	1,731	1,026	1,033	1,074
10	3-ETILXANTINA (NY 457)	0,097	1,099	1,378	1,081	1,067	1,071	1,051
11	1-ETIL-3-METILXANTINA	0,102	1,107	1,376	1,083	1,070	1,057	1,041
12	1,3-DIETILXANTINA (Xt 023)	0,102	1,107	1,377	1,083	1,072	1,058	1,041
13	1-PROPILOXANTINA (Xt 102)	0,040	0,991	0,985	1,731	1,026	1,032	1,074
14	3-PROPILOXANTINA (EMPROFILINA)	0,103	1,099	1,378	1,081	1,067	1,071	1,051
15	1-PROPILO-3-METILXANTINA (Xt 055)	0,096	1,106	1,377	1,082	1,070	1,058	1,040
16	3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 016)	0,123	1,106	1,367	1,079	1,069	1,071	1,052
17	1,7-DIMETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 017)	0,123	1,115	1,365	1,082	1,072	1,057	1,039
18	1-ETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 015)	0,103	1,107	1,376	1,083	1,072	1,058	1,041
19	3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 018)	0,120	1,109	1,364	1,079	1,070	1,070	1,054
20	1-METIL-3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 074)	0,116	1,118	1,363	1,082	1,074	1,056	1,041
21	1-ETIL-3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 071)	0,115	1,116	1,364	1,080	1,076	1,056	1,046
22	1,3-DIPROPILOXANTINA (Xt 043)	0,099	1,107	1,377	1,083	1,072	1,057	1,041
23	3,7-DIPROPILOXANTINA (Xt 019)	0,117	1,109	1,364	1,079	1,070	1,070	1,054

Moléculas	C13	O_1,2	O_2,3	O_3,4	O_4,5	O_5,6	O_6,1
24 1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075)	0,123	1,118	1,363	1,082	1,074	1,056	1,041
25 1-BUTILXANTINA (Xt 103)	0,037	0,991	0,985	1,732	1,025	1,033	1,074
26 3-BUTILXANTINA (NY 466)	0,099	1,099	1,378	1,081	1,067	1,071	1,051
27 1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056)	0,092	1,106	1,377	1,082	1,070	1,058	1,040
28 1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011)	0,104	1,108	1,376	1,084	1,071	1,056	1,039
29 1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060)	0,105	1,107	1,377	1,083	1,072	1,058	1,041
30 1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031)	0,103	1,107	1,376	1,083	1,072	1,058	1,041
31 1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047)	0,099	1,107	1,377	1,083	1,072	1,057	1,041
32 1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073)	0,125	1,114	1,366	1,082	1,074	1,058	1,041
33 1-METIL-3-PROPIL-7-BUTILXANTINA (Xt 077)	0,125	1,118	1,363	1,082	1,074	1,056	1,041
34 1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048)	0,108	1,107	1,376	1,083	1,072	1,057	1,041
35 1-PENTILXANTINA (Xt 104)	0,035	0,991	0,985	1,732	1,025	1,033	1,074
36 1-PENTIL-3-METILXANTINA (Xt 057)	0,098	1,107	1,376	1,083	1,070	1,057	1,041
37 1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061)	0,101	1,107	1,377	1,083	1,072	1,057	1,041
38 1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066)	0,104	1,108	1,376	1,083	1,072	1,058	1,041
39 1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078)	0,114	1,115	1,364	1,080	1,076	1,055	1,046
40 1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049)	0,105	1,107	1,377	1,083	1,072	1,057	1,041
41 1-HEXILXANTINA (Xt 105)	0,033	0,991	0,985	1,732	1,025	1,033	1,075
42 3-HEXILXANTINA (Xt 040)	0,099	1,099	1,378	1,081	1,067	1,071	1,051
43 1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069)	0,105	1,108	1,376	1,084	1,071	1,056	1,039
44 1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062)	0,103	1,107	1,377	1,083	1,072	1,057	1,041
45 1-ETIL-3-HEXILXANTINA (Xt 070)	0,105	1,108	1,376	1,083	1,072	1,058	1,041
46 1-HEXIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 079)	0,122	1,114	1,366	1,082	1,074	1,058	1,041
47 1-HEXIL-3-BUTILXANTINA (Xt 050)	0,099	1,107	1,377	1,083	1,072	1,057	1,041

	Moléculas	O_1,7	O_5,9	O_6,8	O_2,10	O_10,11	O_11,12	O_12,3
1	XANTINA	1,747	1,749	0,757	1,771	1,030	1,759	1,091
2	1-METILXANTINA	1,728	1,737	0,928	1,765	1,032	1,760	1,088
3	3-METILXANTINA	1,653	1,649	0,765	1,116	1,264	1,492	1,289
4	7-METILXANTINA	1,651	1,661	0,766	1,097	1,256	1,471	0,045
5	1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA)	1,633	1,637	0,937	1,115	1,264	1,493	0,043
6	1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA)	1,633	1,648	0,937	1,095	1,255	1,473	1,306
7	3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA)	1,643	1,647	0,766	1,097	1,256	1,470	1,302
8	1,3,7-TRIMETILXANTINA	1,619	1,626	0,936	1,101	1,253	1,477	1,299
9	1-ETILXANTINA (Xt 101)	1,724	1,732	0,908	1,764	1,032	1,759	1,087
10	3-ETILXANTINA (NY 457)	1,653	1,643	0,765	1,117	1,263	1,494	1,288
11	1-ETIL-3-METILXANTINA	1,632	1,631	0,918	1,115	1,263	1,494	1,285
12	1,3-DIETILXANTINA (Xt 023)	1,632	1,626	0,918	1,116	1,262	1,495	1,284
13	1-PROPILOXANTINA (Xt 102)	1,724	1,732	0,912	1,764	1,032	1,759	1,087
14	3-PROPILOXANTINA (EMPROFILINA)	1,652	1,643	0,765	1,117	1,263	1,494	1,288
15	1-PROPILO-3-METILXANTINA (Xt 055)	1,633	1,628	0,922	1,117	1,261	1,495	1,287
16	3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 016)	1,643	1,641	0,766	1,097	1,255	1,472	1,300
17	1,7-DIMETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 017)	1,624	1,630	0,937	1,095	1,255	1,473	1,296
18	1-ETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 015)	1,632	1,626	0,918	1,115	1,262	1,495	1,284
19	3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 018)	1,634	1,640	0,766	1,097	1,259	1,469	1,302
20	1-METIL-3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 074)	1,615	1,629	0,937	1,095	1,258	1,471	1,298
21	1-ETIL-3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 071)	1,612	1,623	0,918	1,098	1,254	1,476	1,297
22	1,3-DIPROPILOXANTINA (Xt 043)	1,631	1,626	0,922	1,115	1,262	1,495	1,284
23	3,7-DIPROPILOXANTINA (Xt 019)	1,634	1,640	0,766	1,097	1,258	1,469	1,302

Moléculas	O_1,7	O_5,9	O_6,8	O_2,10	O_10,11	O_11,12	O_12,3
24 1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075)	1,615	1,629	0,937	1,095	1,257	1,471	1,298
25 1-BUTILXANTINA (Xt 103)	1,724	1,732	0,913	1,763	1,033	1,759	1,087
26 3-BUTILXANTINA (NY 466)	1,652	1,643	0,765	1,117	1,263	1,494	1,288
27 1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056)	1,633	1,628	0,922	1,117	1,261	1,495	1,287
28 1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011)	1,633	1,632	0,937	1,115	1,263	1,495	1,284
29 1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060)	1,631	1,626	0,923	1,116	1,262	1,495	1,284
30 1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031)	1,631	1,626	0,918	1,115	1,262	1,495	1,284
31 1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047)	1,631	1,626	0,922	1,115	1,262	1,495	1,284
32 1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073)	1,623	1,623	0,923	1,095	1,254	1,473	1,296
33 1-METIL-3-PROPIL-7-BUTILXANTINA (Xt 077)	1,615	1,629	0,937	1,095	1,258	1,470	1,298
34 1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048)	1,631	1,625	0,923	1,115	1,262	1,495	1,284
35 1-PENTILXANTINA (Xt 104)	1,724	1,732	0,912	1,763	1,033	1,759	1,087
36 1-PENTIL-3-METILXANTINA (Xt 057)	1,631	1,631	0,923	1,115	1,263	1,494	1,285
37 1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061)	1,631	1,626	0,923	1,116	1,262	1,495	1,284
38 1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066)	1,631	1,625	0,918	1,115	1,262	1,495	1,284
39 1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078)	1,611	1,623	0,923	1,098	1,254	1,476	1,296
40 1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049)	1,631	1,625	0,923	1,115	1,262	1,495	1,284
41 1-HEXILXANTINA (Xt 105)	1,724	1,731	0,912	1,763	1,033	1,759	1,087
42 3-HEXILXANTINA (Xt 040)	1,652	1,643	0,765	1,117	1,263	1,494	1,287
43 1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069)	1,632	1,632	0,937	1,115	1,263	1,495	1,284
44 1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062)	1,631	1,626	0,923	1,116	1,262	1,495	1,284
45 1-ETIL-3-HEXILXANTINA (Xt 070)	1,631	1,625	0,918	1,115	1,262	1,495	1,284
46 1-HEXIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 079)	1,622	1,623	0,923	1,095	1,254	1,473	1,296
47 1-HEXIL-3-BUTILXANTINA (Xt 050)	1,631	1,625	0,923	1,115	1,262	1,495	1,284

	Moléculas	O_11,13	dR1	dR3	dR7	LogPRI	LogPR3	LogPR7
1	XANTINA	0,904	1,015	0	0,000	0	0	0,000
2	1-METILXANTINA	0,905	2,109	0	0,000	1,09	0	0,000
3	3-METILXANTINA	0,912	1,014	2,105	1,010	0	1,09	0,000
4	7-METILXANTINA	0,913	1,014	1,011	2,103	0	0	1,090
5	1,3-DIMETILXANTINA (TEOFILINA)	0,913	2,108	2,106	1,010	1,09	1,09	0,000
6	1,7-DIMETILXANTINA (PARAXANTINA)	0,913	2,108	1,011	2,103	1,09	0	1,090
7	3,7-DIMETILXANTINA (TEOBROMINA)	0,913	1,014	2,105	2,103	0	1,09	1,090
8	1,3,7-TRIMETILXANTINA	0,914	2,106	2,104	2,107	1,09	1,09	1,090
9	1-ETILXANTINA (Xt 101)	0,905	3,439	0	0,000	1,3	0	0,000
10	3-ETILXANTINA (NY 457)	0,912	1,014	3,434	1,010	0	1,3	0,000
11	1-ETIL-3-METILXANTINA	0,913	3,437	2,075	1,010	1,3	1,09	0,000
12	1,3-DIETILXANTINA (Xt 023)	0,913	3,437	3,434	1,010	1,3	1,3	0,000
13	1-PROPILOXANTINA (Xt 102)	0,905	4,677	0	0,000	1,69	0	0,000
14	3-PROPILOXANTINA (EMPROFILINA)	0,912	1,014	4,673	1,010	0	1,69	0,000
15	1-PROPILO-3-METILXANTINA (Xt 055)	0,913	4,677	2,105	1,010	1,69	1,09	0,000
16	3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 016)	0,913	1,014	4,673	2,103	0	1,69	1,090
17	1,7-DIMETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 017)	0,914	2,108	4,673	2,103	1,09	1,69	1,090
18	1-ETIL-3-PROPILOXANTINA (Xt 015)	0,913	3,438	4,673	1,010	1,3	1,69	0,000
19	3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 018)	0,913	1,014	4,673	3,429	0	1,69	1,300
20	1-METIL-3-PROPILO-7-ETILXANTINA (Xt 074)	0,913	2,108	4,673	3,429	1,09	1,69	1,300
21	1-ETIL-3-PROPILO-7-METILXANTINA (Xt 071)	0,914	3,438	4,674	2,107	1,3	1,69	1,090
22	1,3-DIPROPILOXANTINA (Xt 043)	0,913	4,677	4,674	1,010	1,69	1,69	0,000
23	3,7-DIPROPILOXANTINA (Xt 019)	0,913	1,014	4,673	4,668	0	1,69	1,690

Moléculas	O_11,13	dR1	dR3	dR7	LogPRI	LogPR3	LogPR7
24 1-METIL-3,7-DIPROPILXANTINA (Xt 075)	0,913	2,108	4,674	4,668	1,09	1,69	1,690
25 1-BUTILXANTINA (Xt 103)	0,905	5,986	0	0,000	2,09	0	0,000
26 3-BUTILXANTINA (NY 466)	0,913	1,014	5,982	1,010	0	2,09	0,000
27 1-BUTIL-3-METILXANTINA (Xt 056)	0,913	5,985	2,105	1,010	2,09	1,09	0,000
28 1-METIL-3-BUTILXANTINA (Xt 011)	0,913	2,108	5,982	1,010	1,09	2,09	0,000
29 1-BUTIL-3-ETILXANTINA (Xt 060)	0,913	5,985	3,435	1,010	2,09	1,3	0,000
30 1-ETIL-3-BUTILXANTINA (Xt 031)	0,913	3,438	5,982	1,010	1,3	2,09	0,000
31 1-PROPIL-3-BUTILXANTINA (Xt 047)	0,913	4,676	5,981	1,010	1,69	2,09	0,000
32 1-BUTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 073)	0,914	5,986	4,674	2,103	2,09	1,69	1,090
33 1-METIL-3-PROPIL-7-BUTILXANTINA (Xt 077)	0,913	2,108	4,673	5,977	1,09	1,69	2,090
34 1,3-DIBUTILXANTINA (Xt 048)	0,913	5,984	5,981	1,010	2,09	2,09	0,000
35 1-PENTILXANTINA (Xt 104)	0,905	7,245	0	0,000	2,49	0	0,000
36 1-PENTIL-3-METILXANTINA (Xt 057)	0,913	7,245	2,107	1,010	2,49	1,09	0,000
37 1-PENTIL-3-ETILXANTINA (Xt 061)	0,913	7,245	3,434	1,010	2,49	1,3	0,000
38 1-ETIL-3-PENTILXANTINA (Xt 066)	0,913	3,438	7,242	1,010	1,3	2,49	0,000
39 1-PENTIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 078)	0,914	7,246	4,674	2,107	2,49	1,69	1,090
40 1-PENTIL-3-BUTILXANTINA (Xt 049)	0,913	7,245	5,982	1,010	2,49	2,09	0,000
41 1-HEXILXANTINA (Xt 105)	0,905	8,544	0	0,000	2,88	0	0,000
42 3-HEXILXANTINA (Xt 040)	0,913	1,014	8,541	1,010	0	2,88	0,000
43 1-METIL-3-HEXILXANTINA (Xt 069)	0,913	2,109	8,542	1,010	1,09	2,88	0,000
44 1-HEXIL-3-ETILXANTINA (Xt 062)	0,913	8,546	3,435	1,010	2,88	1,3	0,000
45 1-ETIL-3-HEXILXANTINA (Xt 070)	0,913	3,438	8,541	1,010	1,3	2,88	0,000
46 1-HEXIL-3-PROPIL-7-METILXANTINA (Xt 079)	0,914	8,546	4,674	2,104	2,88	1,69	1,090
47 1-HEXIL-3-BUTILXANTINA (Xt 050)	0,913	8,544	5,983	1,010	2,88	2,09	0,000

Propriedades	Média Inativas	Média Ativas	Variância Inativas	Variância Ativas	Peso de Fisher
A_1,2,10	131,2940276	131,3083567	0,400125641	0,038445381	0,000468163
A_7,1,6	122,5255734	122,559135	0,451086712	0,091142071	0,002077311
A_1,6,8	117,0249845	117,1901706	0,686184887	0,153626653	0,032491145
A_5,6,8	115,5361928	116,1267244	1,393982106	0,411405549	0,193159442
A_6,5,4	117,52487	117,221885	4,248173691	0,145359698	0,020894324
A_4,3,12	126,6824169	126,8551944	0,162448224	0,052537264	0,138856261
D_7,1,2,10	-0,049938966	5E-06	0,460509441	0,093115834	0,004505574
D_13,11,12,3	31,03826414	39,98577944	32538,64734	32582,26988	0,001229375
D_4,5,6,8	-6,168501379	-39,92126889	33427,56254	32476,00496	0,017286611
HOMO-1	-0,283862069	-0,272222222	0,000284552	4,18301E-06	0,46924051
HOMO	-0,252482759	-0,232555556	0,001033116	8,26144E-06	0,381315648
LUMO	-0,082310345	-0,0425	0,003436079	0,000526971	0,399910118
LUMO+1	-0,028655172	-0,018388889	0,000342234	3,6634E-06	0,30470475
Gap	-0,170172414	-0,190055556	0,000714005	0,000527232	0,318504316
Eletronegatividade	0,167396552	0,137527778	0,002056096	0,000135808	0,407017657
Dureza	0,085086207	0,095027778	0,000178501	0,000131808	0,318504316
Momento de Dipolo	3,455886207	3,52905	1,475125941	0,08565787	0,003429649
d_1,2	1,445539655	1,431908333	0,00046823	8,76356E-07	0,396099909
d_2,3	1,408415517	1,380511111	0,002137398	3,05792E-06	0,363780381
d_3,4	1,353045517	1,376156111	0,001942807	1,02405E-06	0,27476645
d_4,5	1,402006552	1,393403889	0,000348681	1,0995E-06	0,211578059
d_5,6	1,408782069	1,410514444	3,68494E-05	5,34612E-06	0,071124187
d_6,1	1,409294138	1,41427	4,40157E-05	4,75402E-06	0,507676178
d_1,7	1,226646552	1,231021111	4,03429E-05	1,39547E-06	0,458493999

Propriedades	Média Inativas	Média Ativas	Variância Inativas	Variância Ativas	Peso de Fisher
d_5,9	1,221991379	1,226403333	3,30535E-05	4,42612E-07	0,581122482
d_6,8	1,316746207	1,451098889	0,050040911	0,011923922	0,291304636
d_2,10	1,361234483	1,383607222	0,001875397	8,17667E-06	0,26573923
d_10,11	1,381202069	1,358177222	0,001838443	7,68574E-07	0,288245033
d_11,12	1,321271724	1,329612778	0,00028857	1,66612E-06	0,239712738
d_12,3	1,373384138	1,364002778	0,000458556	4,39213E-06	0,190107523
d_11,13	1,081754828	1,080908889	1,4238E-06	1,40469E-07	0,457474635
A(ANGSTON)2	376,457931	494,8411111	2972,179303	1575,071552	3,081989047
Volume (ANGSTON)3	597,7344828	807,6966667	9279,214554	5048,009094	3,076947757
LogP	-0,120344828	0,862777778	1,493617734	0,266644771	0,549082909
Refratibilidade (ANGSTON)3	49,96793103	67,26944444	75,464217	39,02459379	2,614599315
Polarizabilidade	103,5313813	135,6274778	249,5099239	129,600189	2,717309235
Massa (uma)	203,0003448	258,0922222	678,865632	352,3841007	2,943142537
C1	0,669079655	0,673922389	0,003003125	0,000726239	0,006288491
C2	-0,219083517	-0,307991444	0,0298271	0,0033365085	0,238147004
C3	0,619411034	0,604541167	0,008174581	0,000595921	0,025210984
C4	-0,516829379	-0,538947167	0,011781852	0,002348718	0,034619729
C5	0,776960621	0,767122278	0,005123766	0,000656291	0,016746029
C6	-0,559732379	-0,545978222	0,071131914	0,005818097	0,002458438
C7	-0,495591379	-0,509481722	0,001727996	7,76355E-05	0,106855475
C8	0,224637724	0,165952111	0,024843622	0,01020638	0,098259656
C9	-0,508310207	-0,512735444	0,001848486	8,00024E-05	0,010154444
C10	-0,228075621	-0,217963389	0,05064411	0,028936561	0,001284951

Propriedades	Média Inativas	Média Ativas	Variância Inativas	Variância Ativas	Peso de Fisher
C11	0,29465569	0,213169111	0,033559	0,002056655	0,186436626
C12	-0,564318448	-0,535711111	0,002648673	4,26681E-05	0,304078791
C13	0,093530034	0,106584444	0,001166954	7,92285E-05	0,136751723
O_1,2	1,079486207	1,108688889	0,002659564	1,80058E-05	0,318496505
O_2,3	1,231217241	1,373877778	0,081088231	2,59854E-05	0,250905817
O_3,4	1,23892069	1,082655556	0,079944455	1,08614E-06	0,305442826
O_4,5	1,060358621	1,072088889	0,000422095	3,45046E-06	0,323348073
O_5,6	1,055155172	1,057894444	0,000192305	1,09158E-05	0,036923356
O_6,1	1,05232069	1,041766667	0,000196327	7,52235E-06	0,546419076
O_1,7	1,656948276	1,629383333	0,001789023	7,08709E-05	0,408531874
O_5,9	1,660031034	1,626883333	0,00193152	2,15097E-05	0,562597715
O_6,8	0,869206897	0,914805556	0,006034	0,001417248	0,279045581
O_2,10	1,265334483	1,111072222	0,082301742	7,07845E-05	0,288892986
O_10,11	1,204465517	1,2606	0,009819497	1,07812E-05	0,320548434
O_11,12	1,549713793	1,490111111	0,014572427	8,8034E-05	0,242317054
O_12,3	1,157355172	1,286844444	0,10296798	2,94979E-05	0,162794973
O_11,13	0,910972414	0,912972222	1,32942E-05	1,31536E-07	0,297877915
dR1	2,803689655	5,415	4,209031507	5,754233176	0,684408367
dR3	2,676482759	5,475277778	4,17489983	3,509155036	1,019416662
dR7	1,449413793	1,468388889	1,728084394	1,440224487	0,000113642
LogPR1	0,970689655	1,907222222	0,699028079	0,615962418	0,666995884
LogPR3	1,02137931	1,945555556	0,567305172	0,313473203	0,969712423
LogPR7	0,469310345	0,297777778	0,393628079	0,372724183	0,038394121