

Investigação teórica das propriedades estruturais e eletrônicas do flavonoide quercetina e seus análogos (luteolina, kaempferol, galangin, crisina, apigenina e taxifolina) usando o Método semiempirico RM1.

Theoretical investigation of the structural and electronic properties of the flavonoid quercetin and its analogues (luteolin, kaempferol, galangin, chrysin, apigenin and taxifolin) using the RM1 semi-empirical method.

Jenekelle Ferreira dos Santos¹, Rebeca Oliveira Gonçalves¹ e Rodrigo Veiga Tenório de Albuquerque^{1*}

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), Departamento de Ciências e Tecnologias (DCT),
Campus Universitário de Jequié, Jequié-Ba, Brasil, CEP 45208-191.

E-mail: rvtalbuquerque@uesb.edu.br

Resumo

Neste trabalho, as propriedades eletrônicas e estruturais de diversos flavonoides foram calculadas usando o método semiempírico RM1. Algumas propriedades eletrônicas foram calculadas como (i) energias e a morfologia dos orbitais HOMO/LUMO, (ii) o *momentum* de dipolo e (iii) os descritores globais de reatividade química como potencial de ionização, afinidade eletrônica, eletronegatividade, potencial químico, dureza e moleza eletrônica, e eletrofilicidade para as moléculas. Os resultados mostraram que a presença ou ausência dos grupos hidroxila em posições características dos compostos flavonoides, afetam de forma significativa as propriedades eletrônicas das moléculas. Os resultados mostraram que a quercetina e a crisina apresentaram o menor e o maior “*gap*” de energia, respectivamente, indicando que a presença dos grupos hidroxila aumentam significativamente a densidade eletrônica molecular, promovendo modificações em indicadores globais de reatividade, fazendo com que quanto maior a presença de grupos hidroxila na estrutura do flavonoide promove a formação de uma molécula com menor dureza eletrônica, indicando com isso, uma possível habilidade em reagir com núcleos em reações diversas. Nesse contexto, o método quântico escolhido mostrou-se bastante apropriado para a descrição teórica de propriedades eletrônicas para os flavonoides estudados nesse trabalho, sendo possível identificar que diferenças estruturais levam a mudanças nas propriedades eletrônicas nesses compostos.

Palavras-chave: Química quântica computacional, RM1, flavonoides, quercetina, descritores globais.

Abstract

In this work, the electronic and structural properties of several flavonoids have been calculated by using the semi-empirical RM1 method. Some electronic properties such as (i) energies and morphology of HOMO/LUMO orbitals, (ii) dipole momentum and (iii) global descriptors of chemical reactivity such as ionization potential, electron affinity, electronegativity, chemical potential, hardness and electronic softness, and electrophilicity for molecules were calculated. The results showed that the presence or absence of hydroxyl groups in characteristic positions of flavonoid compounds significantly affect the electronic properties of the molecules. The results showed that quercetin and chrysin had the smallest and the largest energy gap, respectively, indicating that the presence of hydroxyl groups significantly increases molecular electronic density, promoting changes in global reactivity descriptors, meaning that the greater the presence of hydroxyl groups in the flavonoid structure promotes the formation of a molecule with lower electronic hardness, thus indicating a possible ability to react with a nucleophile in different reactions. In this context, the chosen quantum method proved to be quite appropriate for the theoretical description of electronic properties for the flavonoids studied in this work, making it possible to identify which structural differences lead to changes in the electronic properties of these compounds.

Keywords: Computational Quantum Chemistry, RM1, flavonoids, quercetina, global descriptors.

Introdução

A modelagem molecular, que consiste no uso da química computacional e de técnicas de visualização gráfica para a investigação de propriedades estruturais e eletrônicas de inúmeros sistemas, é uma excelente ferramenta para o estudo e planejamento de compostos que possuam propriedades bioativas.^[1] Desse modo, o uso apropriado de métodos computacionais de estrutura eletrônica pode ser um aliado importante para a descrição detalhada da estrutura, das interações inter e intramoleculares e, se for o caso, das reações químicas entre um determinado bioligante e uma biomacromolécula.^[2]

Dentre os métodos utilizados na modelagem molecular, estão os métodos quânticos *ab initio*, semi-empíricos e os baseados na teoria do funcional da densidade (DFT). Os métodos *ab initio* usam o hamiltoniano apropriado e não usam dados experimentais, como informações complementares que não sejam as constantes físicas fundamentais, consistem na resolução da equação de Schrödinger a partir de um determinado conjunto de funções de base e aproximações apropriadas. Por outro lado, os métodos semi-empíricos utilizam um hamiltoniano simplificado e parâmetros ajustados à partir de dados experimentais ou resultados de cálculos *ab initio* e mais algumas simplificações teóricas que “pouparam” alguns cálculos, como a negligência de integrais para economizar ‘tempo de máquina’ e também reduzir a quantidade de memória requerida. A qualidade dos métodos semi-empíricos está associada às

aproximações teóricas que os geram e da amplitude e qualidade das informações utilizadas para parametrização.^[3-5]

Na década de 1980 foram desenvolvidos os métodos semiempíricos AM1 (Austin Model 1)^[5] e o PM3 (Parametric Model 3)^[6], os quais são frequentemente aplicados para cálculos de propriedades químicas como, geometrias de equilíbrio (*groundstate*), calores de formação e de reação, momentos de dipolo, potenciais de ionização, distâncias interatômicas e diversas outras propriedades. Ambos os métodos incorporam aproximações semelhantes, mas diferem nas suas parametrizações. Em 2006 o grupo do Prof. Alfredo Mayall Simas publicou o RM1 (Recife Model 1)^[7], com o propósito de produzir um modelo semi-empírico mais elaborado, uma reparametrização mais robusta do modelo AM1. O RM1 possui a mesma estrutura algébrica do AM1 e apresenta o mesmo número de parâmetros. Ao manter a mesma formulação matemática, a sua implementação em softwares que já possuíam o AM1 torna-se mais fácil. Atualmente, o RM1 conta com parâmetros para 10 elementos químicos: H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br e I, onde os primeiros quatro elementos englobam a maioria das moléculas importantes para a química orgânica, e com o acréscimo do S e P e dos halogênios o modelo expande sua abrangência para pesquisas com moléculas de interesse biológico, garantindo a modelagem na área dos fármacos.^[2,8]

Considerando compostos com grandes potenciais biológicos e fármacos em geral, a quercetina (3,5,7,3'-4'-pentahidroxi flavona) é o principal flavonoide presente na dieta humana, comumente encontrado em frutas e vegetais, sendo seu consumo diário cerca de 95% do total dos flavonoides ingeridos. A quercetina tem chamado atenção da comunidade científica nas últimas décadas devido às suas propriedades terapêuticas, destacando-se o potencial antioxidante, anticarcinogênico e seus efeitos protetores aos sistemas renal, cardiovascular e hepático.^[9] A ação anticâncer desse composto foi comprovada através da sua atuação na enzima FoxO1.^[10] Em estudo recente, a quercetina foi comparada com seus análogos estruturais luteolina, kaempferol e taxifolina e foi verificado que as diferenças estruturais dessas moléculas afetam, de forma significativa, a ação biológica das mesmas.^[11] Dessa forma, o estudo sobre a relação estrutura-atividade da quercetina e seus análogos visando à identificação dos grupos funcionais na molécula que são responsáveis pela ação farmacológica torna-se de suma importância para a compreensão da interação desses compostos com o seu receptor e consequentemente sua atividade biológica.^[2,12]

Nesse contexto, compreendendo o grande potencial farmacológico da quercetina e o fato de que, diferenças estruturais em moléculas com estruturas químicas análogas podem afetar, de forma significativa, as suas propriedades eletrônicas e consequentemente a sua bioatividade, o objetivo deste trabalho foi utilizar o método semi-empírico de modelagem molecular, RM1, para obter as propriedades estruturais e eletrônicas da quercetina e de alguns de seus análogos mais importantes, como: luteolina, kaempferol, galangin, crisina, apigenina e taxifolina (Figura 1) para um estudo comparativo entre esses compostos.

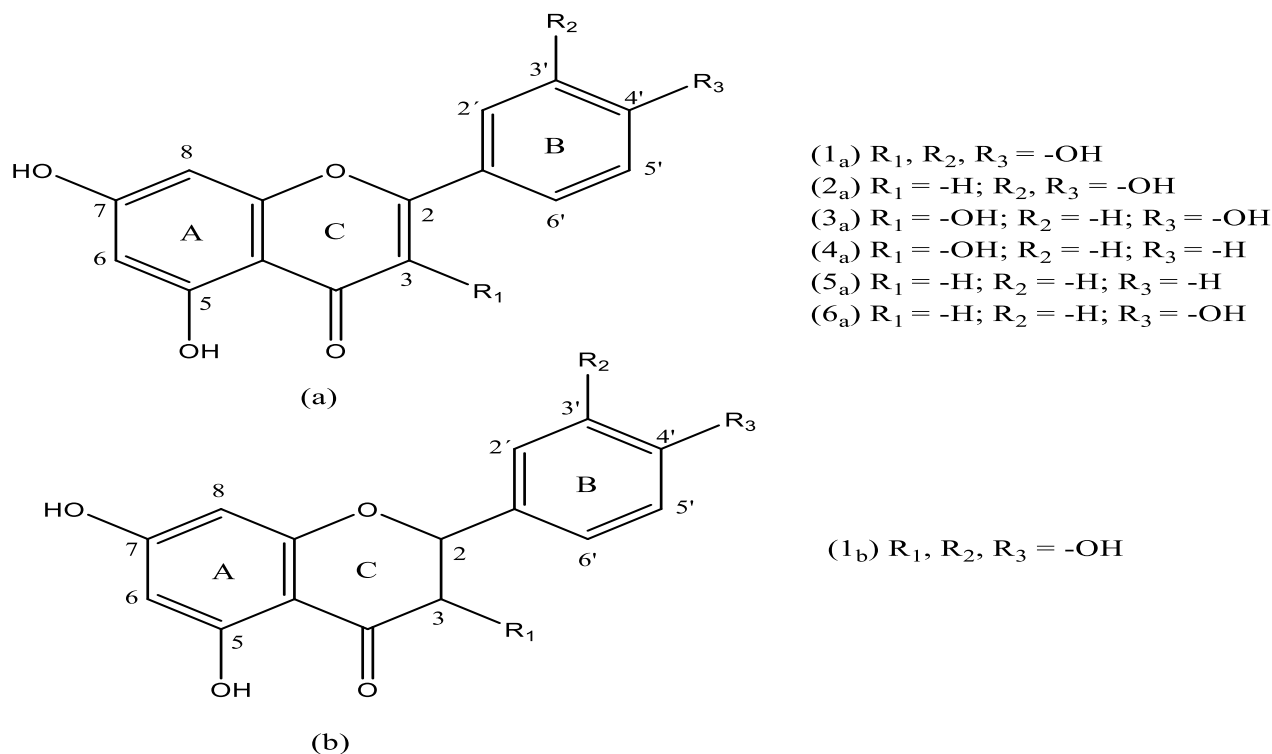


Figura 1: Estrutura da quercetina (1_a), luteolina (2_a), kaempferol (3_a), galangin (4_a), crisina (5_a), apigenina (6_a) e taxifolina (1_b)

Parte Experimental (Modelo Computacional)

Neste trabalho, todos os cálculos foram realizados usando o software MOPAC 2016^[13], em um computador pessoal HP (Hewlett-Packard) equipado com processador de 2 núcleos CORE i5VPRO e 6 Gb de memória RAM. Em uma primeira etapa, foram construídos os arquivos de entrada, ou seja, as estruturas moleculares das moléculas quercetina, luteolina, kaempferol, galangin, crisina, apigenina e taxifolina em 3D, considerando a disposição espacial de todos os átomos constituintes em um sistema de coordenadas cartesianas (xyz) a partir do SOFTWARE AVOGADRO.^[14] Após essa etapa, foram construídos os arquivos de entrada (*input file*) com os códigos apropriados para os cálculos das propriedades estruturais e eletrônicas de interesse. Primeiramente foi realizado um cálculo de otimização da disposição espacial desses átomos visando à obtenção de uma estrutura molecular com menor energia global (*groundstate*) para cada composto. A partir das estruturas obtidas, foi realizado um novo cálculo visando à obtenção dos modos de frequências vibracionais, com a intenção de verificar se a estrutura obtida na primeira etapa possuía realmente um mínimo energético, o que pode ser verificado pela ausência de modos vibracionais com frequências negativas (frequências imaginárias). Neste trabalho, foram calculadas diversas propriedades eletrônicas tais como: as energias dos orbitais de fronteira HOMO/LUMO, propriedades elétricas, estabilidade cinética e descritores de reatividade química, como

dureza e suavidade, de uma molécula. Em todos os casos, foi aplicado o método semiempírico de estrutura eletrônica, usando, para os cálculos o hamiltoniano RM1 (Recife Model 1), considerando que todas as moléculas se encontram no vácuo. Para a visualização das propriedades moleculares calculadas foi utilizado o software ChemCraft 1.8.

Resultados e discussão

Conforme descrito na seção dos métodos computacionais, todas as estruturas das moléculas estudadas nesse trabalho foram otimizadas usando o método semiempírico e o hamiltoniano RM1. A partir dos resultados obtidos foi possível observar que as estruturas moleculares otimizadas da quercetina, luteolina, kaempferol, galangin, crisina, apigenina e taxifolina apresentaram um mínimo global de energia, o que foi confirmado pela ausência de frequências imaginárias nos espectros vibracionais na região do infravermelho.

A Figura 2 apresenta as estruturas moleculares otimizadas e os perfis morfológicos dos orbitais de fronteira HOMO/LUMO para as moléculas da quercetina Figura 2(a) e da taxifolina Figura 2(b), respectivamente. Os resultados mostraram que a ausência da dupla ligação central entre o anel central (anel C) e o anel aromático (anel B), na taxifolina, leva a uma torção da estrutura molecular e a perda da planaridade da molécula. No caso do restante das moléculas, as quais possuem o sistema conjugado na região central, a planaridade foi mantida, resultados semelhantes foram encontrados na literatura^[14], os quais avaliaram as propriedades ácido-base e ópticas da quercetina e de algumas substâncias análogas.

Nesse contexto, descrever satisfatoriamente as características estruturais de um sistema é de grande importância, não só porque as propriedades eletrônicas obtidas dependem parametricamente das posições relativas de cada átomo na molécula, mas também porque estas características em si, muitas vezes, permitem compreender/prever fenômenos físicos associados ao sistema de interesse. Neste sentido, o perfil morfológico dos orbitais eletrônicos em uma molécula desempenha papel fundamental na elucidação da localização dos sítios reativos, que podem sofrer ataques eletrofílicos e nucleofílicos, pois nessas regiões são encontrados os elétrons de maior energia em uma molécula^[15].

A análise dos perfis morfológicos do orbital HOMO para as moléculas estudadas mostrou que a densidade eletrônica está distribuída em torno do sistema de ligações duplas (sistema π “ π ”) nas moléculas da quercetina, kaempferol, luteolina, crisina, apigenina e galangin. Por questão de simplicidade, apresentamos somente os perfis calculados para a molécula da quercetina e da taxifolina, essa última por possui características bastante peculiares quando comparada as demais moléculas. Observa-se que a ausência da dupla ligação no anel central (anel C) na molécula da taxifolina altera, de forma significativa, o perfil morfológico do orbital HOMO nessa molécula, sendo que toda a densidade eletrônica passou a estar distribuída em torno do anel B. Considerando o orbital LUMO, observou-se que nas moléculas da quercetina, kaempferol, luteolina, crisina, apigenina e galangin, a distribuição eletrônica

passou a se localizar em torno de certos átomos no sistema molecular e não tão deslocalizado como o perfil observado para o orbital HOMO. Na taxifolina, a densidade eletrônica no orbital LUMO deslocou-se do anel para o anel A.

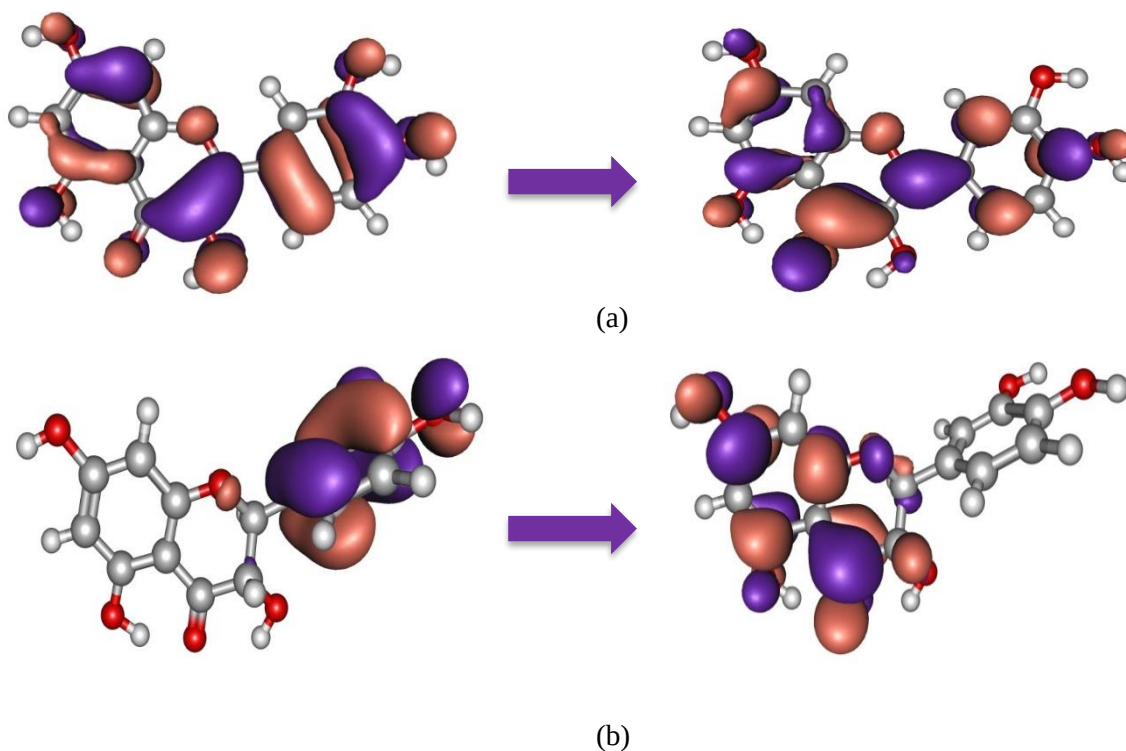


Figura 2: Estruturas moleculares otimizadas e os perfis morfológicos dos orbitais de fronteira HOMO (esquerda) e LUMO (direita) para as moléculas da quercetina (a) e taxifolina (b), respectivamente.

Observa-se experimentalmente que moléculas que possuem altos valores de energia para o orbital HOMO possuem uma forte capacidade de doar elétrons, sendo assim, bastante susceptíveis a ataques eletrofílicos. De forma complementar, a energia do orbital LUMO relaciona-se a afinidade eletrônica e a susceptibilidade a ataques nucleofílicos. A diferença entre as energias dos orbitais HOMO e LUMO é chamada de barreira de energia “*energy gap*”, sendo um importante indicador de estabilidade e da reatividade molecular e os valores calculados para as moléculas estudadas são mostrados na Tabela 1. Moléculas com baixo valor de Energy Gap tendem a apresentar maior reatividade química, enquanto moléculas com alto valor de GAP indicam maior estabilidade e com isso, baixa reatividade em reações químicas.

Tabela1: Valores de energia dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO para os compostos estudados

	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	Gap (eV)
Quercetina	- 8,632	-0,848	7,784
Kaempferol	-8,998	-0,832	8,167
Galangin	-8,789	-0,802	7,987
Luteolina	- 8,613	-0,810	7,803
Apeginina	- 9,027	- 0,742	8,285
Crisina	-9,106	-0,757	8,349
Taxifolina	- 8,867	- 0,531	8,337

Os resultados obtidos mostraram que a substituição dos grupos hidroxila nas posições 3' e 4' no anel aromático B, bem como na posição 3, entre os átomos de carbono insaturado no anel de 6 membros (anel C) por átomos de hidrogênio afetou, tanto os autovalores para os níveis HOMO-LUMO quanto os GAP de energia entre esses orbitais, indicando, com isso, uma forte influência da estrutura desses flavonoides nas propriedades eletrônicas de cada composto.

Tendo a molécula da quercetina como ponto de partida, visto que a mesma possui três grupos hidroxilas, duas no anel aromático B e outra ligado aos átomos de carbono C2 e C3, pode ser observado que a retirada da hidroxila nas posições 3' (kaempferol) e 4' (galangin) promoveram um aumento no bandgap de 7,78 eV (quercetina), para 7,98 eV (galangin) e 8,17 eV para o kaempferol, respectivamente. Considerando o nível da teoria (método semiempírico RM1) utilizado nesse trabalho, a manutenção das duas hidroxilas no anel B e a substituição da hidroxila por um átomo de carbono na insaturação C2-C3, não promoveu um aumento tão significativo dessa propriedade na molécula da luteolina, em relação a quercetina. Observou-se também que nas duas moléculas sem hidroxilação no anel B, galangin e crisina, a ausência da hidroxila nos carbonos C2-C3 promove uma maior estabilidade molecular, observado pelos valores de bandgap calculados, 7,98 eV e 8,35 eV, respectivamente.

Encontra-se bem documentado na literatura que o cálculo dos descritores moleculares desempenha um papel extremamente importante na elucidação de diversas propriedades de uma determinada substância, como a reatividade global e a seletividade local^[16,17]. A Tabela 2 apresenta os principais descritores moleculares que foram calculados para o conjunto de moléculas estudadas nesse trabalho, sendo a metodologia proposta por Tjalling Koopmann^[18] em 1934 que descreve o potencial de ionização (I) e a afinidade eletrônica (A) são obtidos diretamente das energias dos orbitais HOMO e LUMO, a saber, $-E_{\text{HOMO}} \cong I$, e $-E_{\text{LUMO}} \cong A$. Tomando essas energias como ponto de partida, podem ser desenvolvidas e calculadas outras propriedades tais como o conceito de dureza (η), o qual está relacionado

com a reatividade de um composto e é uma propriedade que mede a extensão da reatividade química na qual a adição de uma carga estabiliza o sistema, em termos de dureza química, uma grande lacuna HOMO-LUMO pode indicar uma molécula “dura” e é relacionado a moléculas mais estáveis, enquanto uma pequena lacuna indica uma molécula “mole” e está relacionada a uma molécula mais reativa. Outro descritor importante é o índice de eletrofilicidade (ω), que mede a natureza eletrofílica de uma molécula. Por outro lado, o potencial químico (μ) descreve a tendência de perda dos elétrons de um sistema em equilíbrio para outro com um valor mais baixo de μ . Em geral, um alto valor de η e um baixo valor μ podem ser associados com uma maior estabilidade do composto. A eletronegatividade (χ) é o poder de atrair elétrons que é igual ao negativo do potencial químico.^[19]

$$\eta = \frac{(I-A)}{2} \quad (1)$$

$$\omega = \frac{(\mu^2)}{2\eta} \quad (2)$$

$$\mu = \frac{-(I+A)}{2} \quad (3)$$

$$\chi = \frac{(I+A)}{2} \quad (4)$$

Tabela 2: Descritores moleculares globais para as quatro moléculas calculados pelo Teorema de Koopmann

	I	A	χ	μ	η	σ	ω
Quercetina	8,632	0,840	4,736	-4,736	3,896	0,257	2,879
Kaempferol	8,613	0,810	4,712	-4,712	3,902	0,256	2,845
Galagin	8,789	0,802	4,796	-4,796	3,994	0,250	2,879
Luteolina	8,999	0,832	4,916	-4,916	4,084	0,245	2,959
Apegenina	9,027	0,742	4,885	-4,885	4,143	0,241	2,880
Crisina	9,106	0,757	4,932	-4,932	4,175	0,240	2,913
Taxifolina	8,867	0,530	4,699	-4,699	4,169	0,240	2,648

Legenda: I= potencial de ionização; A= afinidade eletrônica; χ = eletronegatividade; μ = potencial químico; η = dureza eletrônica; ω = índice de eletrofilicidade; σ = moleza global

Os resultados mostraram que as moléculas da quercetina e do kaempferol apresentam os menores potenciais de ionização, e afinidades eletrônicas bem maiores do que a molécula da taxifolina e bastante próximos da luteolina e galangin. De forma geral, o potencial de ionização e a afinidade eletrônica são importantes parâmetros para analisar a reatividade como nucleófilo das estruturas químicas, no qual os maiores valores de HOMO e os menores valores de LUMO e I representam facilidade para doar elétrons. Assim, através desses parâmetros é possível indicar quais compostos serão mais eficazes nos sítios ativos, atuando como sequestradores de radicais livres.

No que se refere ao conceito de dureza química, uma “molécula dura” mostra-se mais estável, ou seja, possui uma maior resistência a qualquer tipo de polarização (deformação) de sua nuvem eletrônica. Conforme observado na Tabela 3, a taxifolina e a crisina apresentaram os maiores valores de dureza eletrônica (η), sendo as moléculas mais estáveis dentre os compostos estudados, o que pode estar relacionado a perda do sistema central com a ligação dupla conjugada ou dos grupos hidroxilas, no caso da crisina. De forma complementar, a quercetina mostra ser a molécula que apresenta o menor valor para esse parâmetro, seguido de perto pelo kaempferol. Seguindo um raciocínio inverso, a “moleza molecular” o qual é calculado pelo recíproco do valor da dureza ($\sigma = 1/\eta$) mostra que a molécula da quercetina é a “mais mole”, ou seja, apresenta uma maior tendência na deformação da sua nuvem eletrônica. O índice de eletrofilicidade (ω) é um critério que permite classificar eletrófilos em ordem de reatividade é um parâmetro que permite a classificação de moléculas orgânicas como fortes $\omega > 1,5\text{eV}$; moderadas $0,8 < \omega < 1,5\text{eV}$ e eletrófilos marginais $\omega < 0,8\text{eV}$. Dentro desse parâmetro, todas as moléculas presentes nesse estudo podem ser classificadas dentro desse critério como fortes, mas observa-se que a taxifolina apresentou um valor mais baixo para esse parâmetro.

Considerações Finais

Como conclusão, podemos destacar que o método Semiempírico, usando o hamiltoniano RM1, aplicado nesses estudos, foi adequado para a obtenção de diversas propriedades eletrônicas para as moléculas de flavonoides estudadas nesse trabalho. Nesse contexto, foi possível identificar que existem diferenças significativas nas propriedades eletrônicas desses flavonoides devido, principalmente, as mudanças estruturais nessas moléculas a partir da presença de grupos hidroxila em posições específicas nos compostos estudados.

Referências

- [1] GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D. Modelagem Molecular de Fármacos. **Revista Processos Químicos**, v. 2, n. 4, p. 24-36, 1 jul. 2008.
- [2] SANT, Carlos Mauricio R. et al. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: Uma introdução. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 1, p. 49-57, 2009.
- [3] Leal, RC, Moita Neto, JM, Lima, FDCA, & Feitosa, CM (2010). A química quântica e a compreensão das idéias de química orgânica. *Química Nova* , 33 (5), 1211-1215.
- [4] Stewart, J. J. P.; Otimização de parâmetros para métodos semi-empíricos II. **J. Comput. Chem.** 1989, 10, 209.
- [5] DEWAR, MS, ZOEBISCH, E., HEALY, E., & STEWART, JP (1985). AM1: um novo modelo molecular de mecânica quântica de propósito geral. *Journal of the American Chemical Society* , 107 (13), 3902-3909.

- [6] Stewart, J. J. P. *J Comput Chem* 1989, 10, 209.
- [7] Rocha, G. B., Freire, R. O., Simas, A. M., & Stewart, J. J. P. (2006). RM1: A reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I. **Journal of Computational Chemistry**, 27(10), 1101–1111. doi:10.1002/jcc.20425.
- [8] RAMOS, Caroline Andresa do Carmo de Lima. **O modelo RM1 para Boro e Selênio**. 2016. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.
- [9] Behling, E. V., SENDÃO, M. C., FRANCESCATO, H. D. C., ANTUNES, L. M. G., & BIANCHI, M. D. L. P. (2008). Flavonóide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. *Alimentos e Nutrição Araraquara*, 15(3), 285-292.
- [10] Huang, CY, Chan, CY, Chou, IT, Lien, CH, Hung, HC e Lee, MF (2013). A quercetina induz a parada do crescimento através da ativação do fator de transcrição FOXO1 em células de câncer oral com super expressão de EGFR. **O Jornal de bioquímica nutricional** , 24 (9), 1596-1603.
- [11] Loke, WM, Proudfoot, JM, Stewart, S., McKinley, AJ, Needs, PW, Kroon, PA, ... & Croft, KD (2008). A transformação metabólica tem um efeito profundo na atividade anti-inflamatória de flavonóides como a quercetina: falta de associação entre atividade antioxidante e inibitória da lipoxigenase. **Biochemical pharmacology** , 75 (5), 1045-1053.
- [12] Barreiro, EJ, Rodrigues, CR, Albuquerque, MG, Sant'Anna, CMRD, & Alencastro, RBD (1997). Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. **Química nova** , 20 , 300-310.
- [13] MOPAC2016, J.J.P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA.
- [14] Biler, M., Biedermann, D., Valentová, K., Křen, V., & Kubala, M. (2017). Quercetina e seus análogos: propriedades ópticas e ácido-básicas. *Física Chem. Chem. Phys.*, 19(39), 26870–26879. doi:10.1039/c7cp03845c.
- [15] Bora, A., Avram, S., Crisan, L., Halip, L., Curpan, R., Pacureanu, L., & Ciucanu, I. (2015). Investigações teóricas da quercetina e seus análogos como agentes anticancerígenos. *Rev. Roum. Chim* , 60 (2-3), 175-181.
- [16] VIJAYARAJ, R.; SUBRAMANIAN, V.; CHATTARAJ, PK Comparação de descritores de reatividade global calculados usando vários funcionais de densidade: uma perspectiva QSAR. **Jornal de teoria química e computação** , v. 5, n. 10, pág. 2744-2753, 2009.
- [17] Parthasarathi, R., Subramanian, V., Roy, DR e Chattaraj, PK (2004). Índice de eletrofilicidade como possível descritor de atividade biológica. **Química bioorgânica e medicinal** , 12 (21), 5533-5543.
- [18] Koopmans, Tjalling (1934). "Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den einzelnen Elektronen eines Atoms". *Physica*. 1 (1–6): 104–113.
- [19] Errol Lewars, *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, 2nd edition, Springer, New York, 2011.