

Avaliação de potencial inseticida e ecotoxicologia preditiva do composto N-{{(4'-[(E)-3-(4-fluorofenil)-1-(fenil)prop-2-en-1-ona]}acetamida

Anthony Barbosa Belarmino ¹*, Damião Sampaio de Sousa ², Francisco Rogênio da Silva Mendes ³,
Márcia Machado Marinho ⁴, Hélcio Silva dos Santos ⁵, Emmanuel Silva Marinho ⁶

¹Graduando em Química, Universidade Estadual do Ceará, Brasil. (*Autor correspondente: anthony.barbosa@aluno.uece.br)

²Graduando em Química, Universidade Estadual do Ceará, Brasil.

³Doutorado em Biotecnologia, Professor da Faculdade de Educação de Itapipoca, Brasil.

⁴Doutorado em Ciências Farmacêuticas, Professora da Faculdade de Educação, Ciências e Letras de Iguatu, Brasil.

⁵Doutorado em Química, Universidade Estadual do Vale do Acaraú, Brasil.

⁶Doutorado em Bioquímica, Professor da Faculdade de Filosofia Dom Aureliano Matos, Brasil.

Histórico do Artigo: Submetido em: 09/08/2022 – Revisado em: 12/09/2022 – Aceito em: 17/10/2022

RESUMO

As chalconas são moléculas orgânicas encontradas na natureza em diversas famílias de plantas e com relevância para o mercado químico-farmacológico. Não obstante, a molécula sintética N-{{(4'-[(E)-3-(4-fluorofenil)-1-(fenil)prop-2-en-1-ona]}acetamida (PAAPFBA) também contribui em tais preceito, pois apresenta em sua constituição, atividade ansiolítica e antioxidante. Dadas as potencialidades da PAAPFBA e seus atributos na contemporaneidade, o estudo tem por finalidade investigar em caráter *in silico* uma possível atividade inseticida e seus impactos sob as abelhas da espécie *Apis mellifera*, visto que, os insumos agrícolas industriais utilizados ocasionam detrimento destes organismos, assim como, impactos à saúde humana. A metodologia foi baseada em métodos QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) com ênfase nas plataformas InsectiPAD: Insecticide Physicochemical-properties Analysis Database[®] e BeeToxAI[®]. A partir da utilização desses métodos pode-se inferir que a chalcona PAAPFBA apresenta alto potencial inseticida e não ocasiona toxicidade aguda por via oral ou contato em abelhas do gênero *Apis mellifera* o que pode contribuir para que novas moléculas desta classe de compostos possam ser introduzidas no mercado agroindustrial. Todavia, ainda se faz necessário a incorporação de diversos ensaios em diferentes compartimentos ambientais (água, sedimento e solo) para investigar seus possíveis impactos nestes locais buscando a efetividade, segurança e saúde ambiental.

Palavras-Chaves: Atividade Inseticida, Chalcona, Ecotoxicologia, Toxicidade, Abelhas.

Evaluation of insecticidal potential and predictive ecotoxicology of the compound N-{{(4' - [(E)-3-(4-fluorophenyl)-1-(phenyl)prop-2-en-1-one]}acetamide

ABSTRACT

Chalcones are organic molecules found in nature in several plant families and with relevance to the chemical-pharmacological market. However, the synthetic molecule N-{{(4'-[(E)-3-(4-fluorophenyl)-1-(phenyl)prop-2-in-1-one]}acetamide (PAAPFBA) also contributes in such precept, because it presents in its constitution, anxiolytic and antioxidant activity. Given the potentialities of PAAPFBA and its attributes in contemporaneity, the study aims to investigate *in silico* a possible insecticidal activity and its impacts on the bees of the species *Apis mellifera*, since the industrial agricultural inputs used cause detriment to these organisms, as well as, impacts on human health. The methodology was based on QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) methods with emphasis on the InsectiPAD: Insecticide Physicochemical-properties Analysis Database[®] and BeeToxAI[®] platforms. From the use of these methods, it can be inferred that the chalcone PAAPFBA presents high insecticidal potential and does not cause acute toxicity by oral route or contact in bees of the genus *Apis mellifera*, which can contribute to the introduction of new molecules of this class of compounds in the agro-industrial market. However, it is still necessary to incorporate several tests in different environmental compartments (water, sediment and soil) to investigate its possible impacts on these sites seeking effectiveness, safety and environmental health.

Keywords: Insecticidal Activity, Chalcone, Ecotoxicology, Toxicity, Bees.

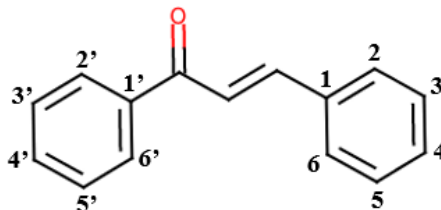
Belarmino, A. B, Sousa, D. S, Mendes, F. R. S, Marinho, M. M, Santos, H. S, Marinho, E. M (2023). Avaliação de potencial inseticida e ecotoxicologia preditiva do composto N-{{(4' -[(E)-3-(4-fluorofenil)-1-(fenil) prop-2-en-1-ona]}acetamida. *Revista Brasileira de Meio Ambiente*, v.11, n.1, p.78-86.



1. Introdução

As chalconas são caracterizadas em um sistema de carbonilas α e β -insaturados no qual são unidos por dois anéis aromáticos, além disso, são constituídos dos, de cadeia aberta e apresentam como estrutura básica 1,3-difenil-2-propen-1-ona (Figura 1) (Balsan et al., 2019).

Figura 1 – Estrutura básica da chalcona



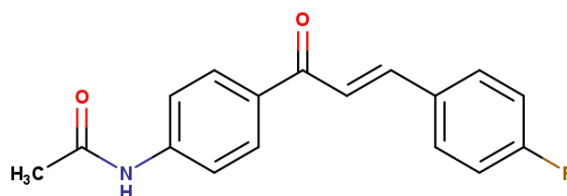
Fonte: Próprio autor.

Salienta-se que esses compostos são encontrados em plantas das famílias *Moraceae*, *Compositae* e *Leguminosae*, de forma abundante em produtos utilizados para o consumo humano tais como: grãos, flores, raízes, frutas, vinhos, chás, vegetais dentre outros. Em complemento, pode-se mencionar que as chalconas atribuem pigmentos às pétalas de algumas flores possibilitando a polinização e seu uso medicinal (Ferreira et al., 2018).

Em decorrência das abundantes metodologias de síntese, estrutura relativamente simples e diversas atividades biológicas como: anti-inflamatória, antioxidante e antinociceptiva, as chalconas possuem grande relevância para o mercado químico-farmacológico (Özdemir et al., 2015; Vanangumudi et al., 2017; Mohamad et al., 2010).

Nessa perspectiva, a chalcona N-{{4'-[(E)-3-3(4-fluorofenil)-1-(fenil)prop-2-em-1-ona]}acetamida (PAAPFBA) Figura 2, possui em sua estrutura dois hidrogênios na posição *para* dos anéis fenil substituídos pelo grupo acetamida ligado ao anel A e o átomo de flúor no anel B (Almeida-Neto, 2021; Ferreira et al., 2019).

Figura 2 – Estrutura da chalcona PAAPFBA



Fonte: Próprio autor.

Em estudos recentes, a chalcona N-{{4'-[(E)-3-3(4-fluorofenil)-1-(fenil)prop-2-em-1-ona]}acetamida (PAAPFBA) apresentou potencial atividade ansiolítica com atributos experimentais com a utilização do biomarcador *Danio rerio* (zebrafish) e antioxidante analisando as propriedades estruturais, espectroscópicas, ópticas não lineares e eletrônicas (Almeida-Neto et al., 2020; Ferreira et al., 2019).

Dadas as potencialidades da chalcona PAAPFBA por ser um composto sintético facilmente sintetizado aumentando assim, suas possibilidades de aplicações em vários contextos farmacológicos e na área ambiental podendo contribuir na avaliação ocupacional de compartimentos ambientais (água, solo e sedimento) e a saúde dos ecossistemas (organismos vivos).

Frente a isso, esse estudo tem por objetivo investigar em caráter *in silico* uma possível atividade inseticida e seus impactos sob o meio ambiente utilizando como biomarcador as abelhas da espécie *Apis mellifera*. Visto que, os insumos agrícolas industriais utilizados ocasionam danos a esses organismos, assim como, impactos à saúde humana.

2. Material e Métodos

2.1 InsectiPAD: Insecticide Physicochemical-properties Analysis Database[®]

A Plataforma web server InsectiPAD: Insecticide Physicochemical-properties Analysis Database[®] é um banco de dados que apenas fornecem informações sobre inseticidas, mas uma avaliação quantitativa e qualitativamente a semelhança com inseticidas de pequenas moléculas (Jian et al., 2019).

A análise qualitativa corresponde à avaliação de semelhança de inseticida pode ser investigada pelo radar de disponibilidade (faixa ideal para cada propriedade- área rosa) que estabelecem as seguintes propriedades $60 \leq MW \leq 500$ g/mol, $0,5 \leq ALogP \leq 4,5$, $nHBA \leq 5$, $nHBD \leq 2$, $nRotB \leq 9$ e $nAromBond \leq 14$ e histogramas em que de acordo com suas pontuações podem descrever a semelhança de inseticidas (quanto maior a pontuação, melhor a semelhança à inseticidas do composto) (Jian et al., 2019; Naresh et al., 2022).

Na avaliação quantitativa foram utilizadas funções para construir o gráfico de biodisponibilidade visando sua maior pontuação em semelhança com inseticida. As funções três funções parametrizadas correspondem: Estimativa quantitativa de semelhança com inseticida (QEI), probabilidade relativa do medicamento (RDL) e a função Gaussiana (GAU) (Jian et al., 2019).

A QEI é uma função que possui dois tipos de equações, na primeira (eq. 1), calcula-se as propriedades moleculares que descrevem o inseticida, através de seis propriedades moleculares que caracterizam o radar físico-químico.

$$f = o + a \times e^{-e^{\frac{x-b}{c}} - x - b/c} \quad (1)$$

Onde: Os coeficientes a, b, c e o foram calculados a partir da distribuição das propriedades inseticidas na qual o df_i (i = descritor molecular) é calculado por médias geométricas (eq. 2) (Bickerton e Richard, 2012; Avram et al., 2014).

$$QEX = e^{1/n \sum_{i=1}^n \ln df_i}, df_i > 0; QEX = 0, DFI \leq 0 \quad (2)$$

A função RDL avalia a diferença de propriedades físico-químicas entre um medicamento e não-medicamento, à medida que o valor aumenta, maior é a probabilidade do composto se tornar um medicamento.

$$d(x) = \frac{p(X=x|D)}{P(X=x|D')} \quad (3)$$

Onde: (P X|D) será a probabilidade da propriedade X, caso o composto for um medicamento. Da mesma forma, o composto que não é um medicamento, também pode-se calcular a propriedade X (eq. 3) (Yusof e Segall, 2013).

Salienta-se que o RDL é uma função de semelhança com medicamento, no entanto a análise será feita de forma complementar, pois o foco do estudo é a potencial atividade inseticida da PAAPFBA. Assim, para análise de comparação com o QEI, foram utilizadas as mesmas propriedades.

A função gaussiana se diferencia das outras equações por analisar mais propriedades físico-químicas

como MM, ALogP, nHBA, nHBD, área de superfície polar (PSA), número de anéis (nR), número de nitrogênios (nN), número de oxigênios (nO) e nRotB, como mostra a eq. 4 (Singh et al., 2012).

$$GAU = \sum_{i=1}^9 e^{-\left[\frac{x_i - \mu_i}{\sigma}\right]^2} \quad (4)$$

Onde: Xi representa as nove propriedades físico-químicas. Os parâmetros μ_i e σ representam o desvio padrão e a média de cada x. A função varia de 0 a 9, quanto maior a pontuação maior será a semelhança com o inseticida.

Para a predição de semelhanças entre moléculas indexadas na plataforma possui uma entrada que pode ser definida pelo usuário em que os compostos delimitados se dispõem de suas propriedades físico-químicas relacionadas aos radares de biodisponibilidade, histogramas de distribuição e pontuações de semelhanças com inseticidas (Mei et al., 2022).

2.2 BeeToxAI[®]

A toxicidade causada por substâncias químicas pode causar a extinção das abelhas ocasionando um desastre alimentar visto que, as abelhas são responsáveis pela polinização de diversas espécies agricultáveis como algodão, berinjela, abobrinha, maracujá-azedo dentre outras. Dessa forma, as avaliações das agências reguladoras estão propondo testes específicos de toxicidade aguda em abelhas, diante disso, a web servidor BeeTox[®] corresponde à uma alternativa integrativa aos testes em animais para a previsão de toxicidade aguda de produtos químicos em abelhas (Moreira-Filho et al., 2021). BeeTox[®] é uma plataforma QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) de inteligência artificial tem por finalidade avaliar a toxicidade aguda de produtos químicos em abelhas *Apis mellifera* no qual os modelos apresentam alto poder preditivo, sensibilidade e variação específica. Este apresenta uma interface intuitiva que permite ao usuário efetuar previsões de forma rápida e eficiente (Alves et al., 2018; Zheng; Andrade & Bajorath, 2021).

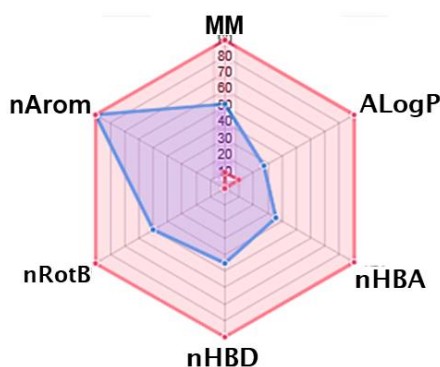
Salienta-se que os mapas de contribuição estabelecem a previsão de fragmentos que facilitam o contato agudo e toxicidade oral. Este modelo proporciona uma integração dos resultados previstos, auxiliando pesquisadores a propor novos estudos estruturais visando reduzir o potencial de toxicidade de substâncias químicas sob os agentes polinizadores (Alves et al., 2018).

3. Resultados e Discussão

3.1 InsectiPAD: Insecticide Physicochemical properties Analysis Database[®]

A análise qualitativa foi baseada nas propriedades físico-químicas ($60 \leq MW \leq 500$; $nNBA \leq 5$; $nHBD \leq 2$), lipofilicidade ($AlogP \leq 4,5$), flexibilidade ($nRotB \leq 9$) e fotoestabilidade ($Arom \leq 14$) para estabelecer semelhança do composto alvo (PAAPFBA) com os inseticidas incorporados no banco de dados do insectiPAD[®] utilizando como metodologia o gráfico físico-químico de semelhança e modelos estatísticos.

Figura 2 – Radar físico-químico da chalcona PAAPFBA



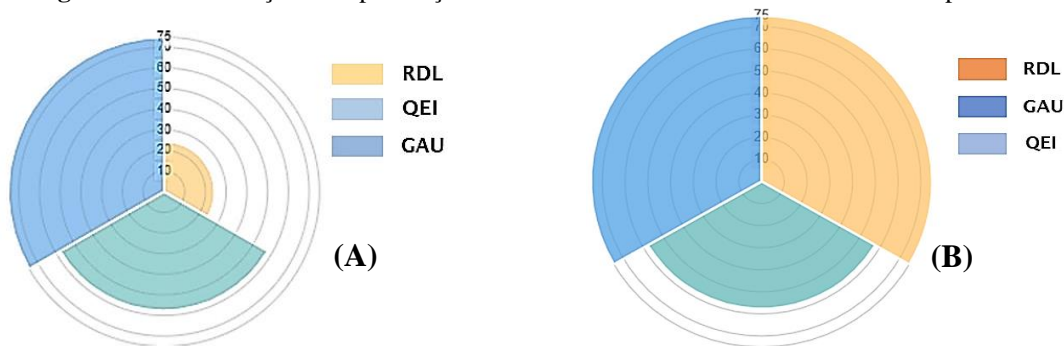
Fonte: Próprio autor.

Notas: MM: Massa Molecular; AlogP: coeficiente de partição octanol/água; nHBA: Número de ligação de aceitadores de H; nHBD: Número de ligações doadores de H; nROT: Número de ligações rotativas; nArom: Número de ligações aromáticas.

No radar físico-químico, a cor rosa é usada para delimitar a área em que a maioria dos inseticidas foram aprovadas e a cor azul mostra a região da molécula-alvo (PAAPFBA). A partir desse incremento assimilativo, pode-se estabelecer que o composto PAAPFBA possui propriedades físico-químicas, lipofilicidade, flexibilidade e fotoestabilidade que possibilitam uma possível atividade inseticida, pois se enquadra na região de inseticidas aprovados, contudo, convém observar que a PAAPFBA quase extrapolou a propriedade nArBond devido a presença de seus dois anéis aromáticos da molécula.

Na análise quantitativa utilizadas as funções: QEI, RDL e GAU para construir os gráficos de validação como método comparativo ao radar físico-químico.

Figura 4 – Classificações das pontuações de similaridade de inseticidas e outros compostos



Fonte: Próprio autor.

Notas: Estimativa quantitativa de semelhança com inseticida (QEI), probabilidade relativa do medicamento (RDL) e a função Gaussiana (GAU)

Na figura 4A, apresenta-se o gráfico que compara o potencial inseticida do composto em relação a outros inseticidas preestabelecidos na plataforma, pode-se constatar que as funções QEI e GAU ocupam parte bastante relevante do gráfico e seus valores numéricos acabam por reforçar tal preceito. A QEI descreve que sua medida de semelhança é estabelecida entre 0-1, ou seja, quanto mais próximo a 1 maior a probabilidade de se tornar um possível inseticida, a PAAPFBA apresentou com valor de QEI = 0.696, sendo

este um resultado bem avaliado como uma medida do potencial inseticida da chalcona (Bickerton e Richard, 2012; Avram et al., 2014). Todavia, a função gaussiana propõe em suas medidas um valor próximo a 9, indicando um potencial inseticida, a PAAPFBA mostrou resultado de 6.579 também denotando sua possível ação inseticida (Singh et al., 2012).

A figura 4B mostra um gráfico parecido, mas diferente em relação a figura 4A, ele mostra o potencial inseticida da molécula estudada comparada a outros compostos não inseticidas. Comparando os dois gráficos pode-se notar que a funções GAU e QEI mantiveram as mesmas pontuações nas duas figuras, enquanto o RDL na figura 5 apresenta uma elevada pontuação, mostrando que a PAAPFBA também apresenta potencial de fármaco. Como potencial protótipo de fármaco a PAAFBA apresentou atividades ansiolíticas e antioxidantes como mostrado na literatura (Almeida-Neto et al., 2020; Ferreira et al., 2019).

3.2 BeeToxAl[®]

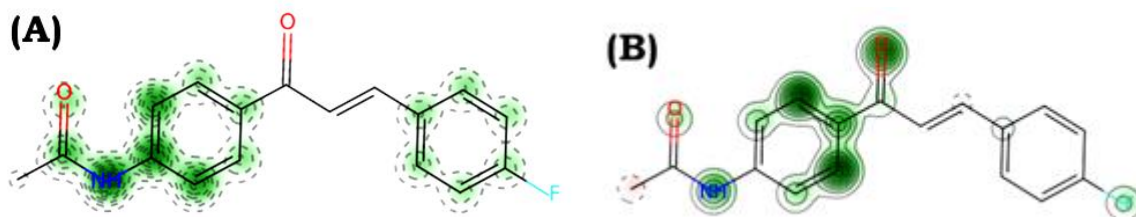
A toxicidade em abelhas pode ser ocasionada pela contaminação durante a coleta de pólen, néctar e água na qual muitas vezes estes organismos carregam o contaminante ambiental para a colmeia, conseqüentemente, induzindo efeitos subletais ou letais à toda comunidade da colônia (Banks et al., 2020; Thorbek et al., 2017).

Salienta-se que as abelhas podem ser expostas a resíduos de produtos químicos por contato direto durante a aplicação da substância química e indireto pelas superfícies de plantas, ingestão oral de água e/ou alimentos contaminados (USEPA, 2014).

Visando reduzir os ensaios experimentais demorados e caros, os modelos *in silico* correspondem à uma solução alternativa na triagem e estratégia de testes integrados para evitar testes em animais, assim como, reduzir custos e resíduos químicos (Cronin et al., 2013; Myatt et al., 2018).

Os métodos computacionais são baseados em que compostos compartilham uma similaridade estrutural (read-across) ou certas estruturas (alertas estruturais) em que apresentam uma maior probabilidade de compartilhar as mesmas respostas toxicológicas. Desse modo, modelos quantitativos de relação estrutura-atividade/toxicidade (QSAR/QSTR) podem estabelecer relações entre propriedades estruturais de compostos químicos e propriedades biológicas/toxicológicas correspondentes (Alves et al., 2016).

Figura 6- Mapas de contribuição da chalcona PAAPFBA



Fonte: Próprio autor.

Neste contexto, o BeeTox[®] apresenta uma interface gráfica com mapa para visualizar os fragmentos e átomos que podem contribuir para a toxicidade oral ou por contato. Os resultados do mapa de contribuição podem ser interpretados pela cor verde que corresponde toxicidade negativa ou vermelha indicando uma toxicidade positiva (Moreira-Filho et al., 2021; Neves et al., 2020; Riniker e Landrum, 2013).

Analisando a chalcona N-{{(4'-[(E)-3-(4-fluorofenil)-1-(fenil)prop-2-en-1-ona]}acetamida (PAAPFBA) percebe-se que o composto não ocasiona nenhuma resposta toxicológica por via oral com intervalo de confiança de 80%, apresentando como destaque os fragmentos grupo acetamida e fluorocetil (figura 3A) parâmetro calculado a partir do algoritmo *Random forest* que visa a criação de uma árvore de decisão aleatória, onde cada árvore consiste na escolha final do resultado. Da mesma forma, o composto em

estudo não apresenta resposta tóxica por contato utilizando o algoritmo *SVM* que corresponde aos métodos de aprendizado que analisa os dados e reconhecem padrões, usado para classificação e análise de regressão, delimitando um intervalo de confiança de 91%, destacando o fragmento N-(4-acetofenil) acetamida (cor verde), e possíveis fragmentos ativos pontuando carbono terminal e cadeia suscetível a ataques nucleofílicos (cor vermelha) figura 3B.

Nesse contexto, a chalcona do estudo não apresenta nenhum dano agudo as abelhas sejam por via oral ou contato com alta probabilidade de predição, destacando os fragmentos acetamida, fluorocetil e N-(4-acetofenil) acetamida. Assim, visando alternativas menos agressivas a saúde humana e meio ambiente mantendo à produção agroindustrial neste caso, pode-se delimitar a criação de rotas metabólicas alternativas para proteção ambiental, sobretudo, compreender os processos no qual atuam e suas consequências ao meio ambiente, facilitando o planejamento e o implemento de medidas corretivas.

4. Conclusão

As chalconas são moléculas que possuem diversas atividades biológicas, e conseqüentemente disseminadas no mercado químico-farmacológico contribuindo para popularização científica na qual influencia na contemporaneidade. Visto as propriedades farmacológicas das chalconas e em específico a N- $\{4'-(E)-3-(4\text{-fluorofenil})-1\text{-}(fenil)prop\text{-}2\text{-em-}1\text{-ona}\}$ acetamida (PAAPFBA). O estudo apresenta como inovação a introdução da presente chalcona ao mercado da agroindústria em que a partir da metodologia QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) pode-se identificar o potencial inseticida da chalcona PAAPFBA baseadas em modelos matemáticos e estatísticos, pontuando nestes métodos correlações com a atividade biológicas bem descritos na literatura, e a biossegurança para agentes polinizadores (abelhas *Apis mellífera*) causando nenhum dano agudo ou por via de contato o que pode contribuir a inserção desta classe compostos no ramo agroindustrial.

Compostos de origem natural e sintéticos podem contribuir para o desenvolvimento da agricultura e sociedade, dessa forma, o estudo visa contribuir para comunidade científica com vista ao avanço de novas tecnologias que possibilitam a saúde do meio ambiente. Assim, ainda são necessários ensaios *in situ*, *in vitro* e *in vivo* em diferentes compartimentos ambientais para a validação dos dados abordados neste estudo.

5. Agradecimentos

Universidade Estadual do Ceará – UECE pela consistência de trabalho no ensino, pesquisa e extensão, Grupo de Química Teórica e Eletroquímica (GQTE) pela construção de sujeitos ativos na pesquisa. À Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pela concessão de bolsas durante o percurso acadêmico. E aos demais autores pela contribuição, conhecimento e orientação.

6. Referências

Almeida Neto, F. W. D. Q. (2021). **Theoretical, structural and in silico analysis of aminochalcones derivatives with potential antioxidant and anti-SARS-CoV-2**. 152 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. Disponível em: < <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/61340> >. Acesso em: Jun, 2022.

Almeida-Neto, F. W. Q. et al. (2020). Characterization of the structural, spectroscopic, nonlinear optical, electronic properties and antioxidant activity of the N- $\{4'-(E)-3-(Fluorophenyl)-1-(phenyl)prop\text{-}2\text{-en-}1\text{-one}\}$ -acetamide. **Journal of Molecular Structure**, 1220, 128765.

- Alves, V. M. et al. (2016). Alarms about structural alerts. **Green Chemistry**, 18(16), 4348-4360.
- Alves, V. M. et al. (2018). Development of web and mobile applications for chemical toxicity prediction. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 29, 982-988.
- Avram, S et al. (2014). Quantitative estimation of pesticide-likeness for agrochemical discovery. **Journal of cheminformatics**, 6(1), 1-11.
- Balsan, J. D. et al. (2019). Desenvolvimento de metodologia de revelação de impressão digital latente com chalconas. **Química Nova**, 42, 845-850.
- Banks, J. E. et al. (2020). Lethal and sublethal effects of toxicants on bumble bee populations: a modelling approach. **Ecotoxicology**, 29(3), 237-245.
- Bickerton, G. Richard et al. (2012). Quantifying the chemical beauty of drugs. **Nature chemistry**, 4(2), 90-98.
- Cronin, M. T. D. An introduction to chemical grouping, categories and read-across to predict toxicity. **Chemical Toxicity Prediction**, 1-29.
- Ferreira, M. K. A. et al. (2019). Anxiolytic-like effect of chalcone N-{(4'-[(E)-3-(4-fluorophenyl)-1-(phenyl) prop-2-en-1-one]} acetamide on adult zebrafish (*Danio rerio*): Involvement of the GABAergic system. **Behavioural Brain Research**, 374, 111871.
- Ferreira, M. K. A. et al. (2018). Potencial farmacológico de chalconas: Uma breve revisão. **Revista Virtual de Química**, 10(5).
- Jia, C. Y., Wang, F., Hao, G. F., & Yang, G. F. (2019). InsectiPAD: A web tool dedicated to exploring physicochemical properties and evaluating insecticide-likeness of small molecules. **Journal of Chemical Information and Modeling**, 59(2), 630-635.
- Mei, L. C et al. (2022). Pesticide Informatics Platform (PIP): An International Platform for Pesticide Discovery, Residue, and Risk Evaluation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**.
- Mohamad, A. S. et al. (2010). Antinociceptive activity of a synthetic chalcone, flavokawin B on chemical and thermal models of nociception in mice. **European Journal of Pharmacology**, 647(1-3), 103-109.
- Moreira-Filho, J. T. et al. (2021). BeetoxAI: An artificial intelligence-based web app to assess acute toxicity of chemicals to honey bees. **Artificial Intelligence in the Life Sciences**, 1, 100013.
- Myatt, G. J. et al. (2018). In silico toxicology protocols. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, 96, 1-17.
- Naresh, P. et al. (2022). Larvicidal and histopathological efficacy of cinnamic acid analogues: A novel strategy to reduce the dengue vector competence. **RSC advances**, 12(16), 9793-9814.
- Neves, B. J. et al. (2020). Deep Learning-driven research for drug discovery: Tackling Malaria. **PLoS**

computational biology, 16(2), e1007025.

Özdemir, A et al. (2015). Synthesis and evaluation of new indole-based chalcones as potential antiinflammatory agents. **European journal of medicinal chemistry**, 89, 304-309.

Riniker, S.; Landrum, G. A. (2013). Similarity maps-a visualization strategy for molecular fingerprints and machine-learning methods. **Journal of cheminformatics**, 5(1), 1-7.

Singh, Narender et al. (2012). A physicochemical descriptor-based scoring scheme for effective and rapid filtering of kinase-like chemical space. **Journal of cheminformatics**, 4(1), 1-12.

Thorbeck, P. et al. (2017). Colony impact of pesticide - induced sublethal effects on honeybee workers: A simulation study using BEEHAVE. **Environmental toxicology and chemistry**, 36(3), 831-840.

USEPA **Environmental Protection Agency, Guidance for assessing pesticides risks to bees**, 2014. Disponível em: < <https://www.epa.gov/pollinator-protection/pollinator-risk-assessment-guidance> >. Acesso em: Jun, 2022.

Vanangamudi, G., Subramanian, M., & Thirunarayanan, G. (2017). Synthesis, spectral linearity, antimicrobial, antioxidant and insect antifeedant activities of some 2, 5-dimethyl-3-thienyl chalcones. **Arabian Journal of Chemistry**, 10, S1254-S1266.

Yusof, I.; Segall, M. D. (2013). Considering the impact drug-like properties have on the chance of success. **Drug Discovery Today**, 18(13-14), 659-666.

Zheng, M.; Andrade, C. H.; Bajorath, J. (2021). Introducing artificial intelligence in the life sciences. **Artificial Intelligence in the Life Sciences**, 1, 100001.