

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA – IQB**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA - PPGQB**

**DANYELLE CÂNDIDO SANTOS**

**AVALIAÇÃO ANTIOXIDANTE E INVESTIGAÇÃO BIOELETRÓQUÍMICA DE  
NITRONAS E DERIVADOS**

**MACEIÓ - AL**

**2022**

DANYELLE CÂNDIDO SANTOS

**AVALIAÇÃO ANTIOXIDANTE E INVESTIGAÇÃO BIOELETROQUÍMICA DE  
NITRONAS E DERIVADOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Marília Oliveira  
Fonseca Goulart

Coorientadora: Profa. Dra. Thaissa Lúcio Silva

MACEIÓ - AL

2022

**Catálogo na Fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S237a Santos, Danyelle Cândido.

Avaliação antioxidante e investigação bioeletroquímica de nitronas e derivados / Danyelle Cândido Santos. – 2022.

111 f. : il color.

Orientadora: Marília Oliveira Fonseca Goulart.

Coorientadora: Thaissa Lúcio Silva.

Dissertação (Mestrado em ciências) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 105-111.

1. Nitronas. 2. Nitroaromáticos. 3. Eletroquímica orgânica. 4. Voltametria. 5. Mecanismo redox. 6. Capacidade antioxidante. I. Título.

CDU: 66.095



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA**



BR 104 Km14, Campus A. C. Simões  
Cidade Universitária, Tabuleiro dos Martins  
57072-970, Maceió-AL, Brasil  
Fone: (82) 3214-1144  
Email: ppgqb.ufal@gmail.com

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Membros da Comissão Julgadora da Defesa de dissertação da mestranda Danyelle Cândido Santos intitulada: “Avaliação Antioxidante e Investigação Bioeletroquímica de Nitronas e Derivados”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas no dia 24 de fevereiro de 2022, às 9h, por meio de videoconferência pelo *Google Meet*.

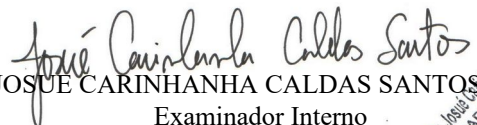
Maceió, 24 de fevereiro de 2022.

Comissão Examinadora:

  
Dr. AYRES GUIMARÃES DIAS, UERJ  
Examinador Externo à Instituição

Dra. THAISSA LUCIO SILVA, UFAL  
Coorientadora

Dra. JADRIANE DE ALMEIDA XAVIER, UFAL  
Examinadora Interna

  
Dr. JOSUÉ CARINHANHA CALDAS SANTOS, UFAL  
Examinador Interno

Prof. Dr. Josué Carinhanha Caldas Santos  
SIAPE: PPG-2018-01  
Reg. UFAL: 15384/2014

Dr. VINICIUS DEL COLLE, UFAL  
Examinador Interno

Dra. MARILIA OLIVEIRA FONSECA GOULART, UFAL  
Presidente

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por me guiar e proteger, por me conceder a oportunidade de estudar, e sempre estar ao meu lado me proporcionando sabedoria, fé e força.

Aos meus pais Fabiano e Diana, por todo amor, carinho, cuidado e educação que me deram, assim como pelo apoio e incentivo nos estudos.

Às minhas irmãzinhas Maria Fabiana e Maria Alice, por alegrarem meus dias, pelos momentos de brincadeiras e descontrações.

À minha vó Maria e meu tio Gilson, por sempre se fazerem presentes nos momentos importantes da minha vida, por acreditarem em mim, pelo incentivo e ajuda.

À minha orientadora professora Marília, exemplo de força, trabalho e dedicação, por todo incentivo, ajuda e correções importantes.

À minha coorientadora professora Thaissa que me acompanha há tantos anos, por me ensinar da melhor maneira, sempre com muita paciência e cuidado.

Aos amigos que fiz no mestrado. Jéssica, minha companheira nos trabalhos, provas e seminários, pela nossa amizade que foi muito importante nesses quase dois anos de mestrado. E ao Leandro, sempre disposto a ajudar, conversar e tirar dúvidas.

Ao meu amigo Igor Matheus, grande exemplo de caráter e determinação. Por todo apoio e incentivo, pelas músicas e conversas sempre interessantes.

Ao CNPq pela bolsa concedida durante o desenvolvimento deste trabalho e às agências financiadoras FAPEAL e CAPES pelo apoio financeiro ao grupo.

Ao professor Vinícius por ceder o laboratório de físico-química com toda a infraestrutura necessária para a realização dos experimentos.

Ao professor Adeílido pela ajuda com os experimentos de espectrofotometria no UV-Vis

À professora Jadriane pela ajuda com os experimentos de avaliação antioxidante.

Aos professores Ayres Guimarães Dias, Paulo Roberto Ribeiro Costa e Dra. Débora de Sousa dos Santos Costa pelas amostras e discussões.

Agradeço ainda a todos os meus professores e colegas com quem estudei, aprendi e convivi.

*“Só se vê bem com o coração, o essencial é invisível aos olhos.”*

(Trecho do livro "O pequeno príncipe" de Antoine de Saint-Exupéry).

## RESUMO

As nitronas são conhecidas por sua habilidade em capturar radicais e conseqüentemente, em caso de espécies reativas de oxigênio (EROs), em diminuir o estresse oxidativo tornando-se promissores antioxidantes sintéticos com elevado potencial terapêutico. Elas têm sido investigadas para o tratamento de diversas patologias, como o câncer, AVC, doenças de Parkinson e Alzheimer, inclusive doenças tropicais negligenciadas. Uma vez que o mecanismo molecular de ação biológica desse grupo de compostos ainda não está completamente elucidado, o presente trabalho investigou o comportamento eletroquímico, espectroeletroquímico e espectrofotométrico de nitronas sintéticas, seus derivados e precursores. Investigou-se as propriedades ópticas das nitronitronas, precursores e derivados usando a espectrofotometria no UV-Vis. Além disso, avaliou-se a capacidade antioxidante das mesmas, pelos métodos espectroscópicos de FRAP (poder antioxidante de redução de íons ferro) e capacidade antioxidante sequestradora frente ao radical DPPH<sup>•</sup> (2-2-difenil-1-picril-hidralazina) (%RSA). Voltamogramas cíclicos (VCs) e de pulso diferencial (VPDs), em eletrodo de carbono vítreo (ECV), foram registrados em meio aprótico (acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> 0,1 mol L<sup>-1</sup>), a fim de mimetizar os ambientes lipofílicos biológicos e obter dados sobre o mecanismo de redução, oxidação e análise dos intermediários eletrogerados, na perspectiva de contribuir para elucidção de seus mecanismos moleculares de ação biológica. Os padrões *p*-nitrobenzaldeído e 5-nitro-2-furaldeído foram estudados eletroquimicamente, nas mesmas condições. Todos os compostos estudados mostraram ser eletroquimicamente ativos em redução. As nitronas LQB-109 e LQB-123 apresentaram comportamento semelhante, com ondas de redução de natureza irreversível e potencial mais negativo que -2,0 V, relativo à redução da função nitrona. Já para os compostos LQB-569, LQB-303, LQB-484, LQB-304 e LQB-534 que possuem dupla função redox, isto é, grupos nitrona e nitro, observou-se picos característicos de ambos. Quando comparado aos padrões (compostos aromáticos que possuem somente o grupo nitrona ou somente o grupo nitro), nota-se que o grupo nitroaromático é o primeiro a sofrer uma redução monoeltrônica de natureza quase-reversível. A investigação espectroeletroquímica para a nitronitrona LQB-303 revelou o decréscimo da absorvência de algumas bandas de absorção e surgimento de novas, durante a aplicação dos potenciais catódicos, as quais sugerem a redução da nitronitrona e formação de seus produtos de redução. Na investigação da capacidade antioxidante, os valores de %RSA variaram entre 10,14 – 37,25% de inibição, enquanto os valores de FRAP variaram entre 126,86 - 196,84 mg de equivalentes de trolox (ET)/mol do composto. Na análise das propriedades ópticas destes compostos usando a espectroscopia no UV-Vis, todos os compostos apresentaram absorções na região do UV-Vis entre 190 - 900 nm. A fim de avaliar a reatividade e constatar a função doadora de elétrons das nitronas, foi investigada a interação entre a LQB-109 e a quinona DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona). O surgimento de novas bandas na região 400 – 600 nm, sugere a formação de complexo de transferência de carga. Métodos eletro- e espectroquímicos se mostraram adequados no estudo redox de nitronas, derivados e precursores e foram correlacionados a atividades leishmanicidas, principalmente para as nitronitronas LQB-303 e LQB-484, mais eletrofílicas, que foram significativamente leishmanicidas, com baixa toxicidade.

**Palavras-chave:** Nitronas. Nitroaromáticos. Eletroquímica orgânica. Voltametria cíclica. Mecanismo redox. Capacidade Antioxidante.

## ABSTRACT

Nitrones are known for their ability to capture radicals and consequently reduce, in case of reactive oxygen species (ROS), the oxidative stress, making them promising synthetic antioxidants with high therapeutic potential. They are being studied for the treatment of various pathologies, such as cancer, stroke, Parkinson's and Alzheimer's diseases, including neglected tropical diseases. Since the molecular mechanism of biological action of this group of compounds is not yet fully elucidated, the present work investigated the electrochemical, spectroelectrochemical and spectrophotometric behavior of synthetic nitrones, derivatives and precursors. In addition, their antioxidant capacity was evaluated by the spectroscopic methods FRAP and antioxidant capacity against the DPPH<sup>•</sup> radical (2,2-diphenyl-1-picryl-hydralazine) (%RSA). Cyclic (CVs) and differential pulse (DPVs) voltammograms on a glassy carbon electrode (GCE) were recorded in an aprotic medium (acetonitrile + 0.1 M TBAPF<sub>6</sub>) in order to mimic the lipophilic biological environments and obtain data on the mechanism of reduction, oxidation, analysis of electrogenerated intermediates, in the perspective of contributing to the elucidation of their molecular mechanisms of biological action. The *p*-nitrobenzaldehyde and 5-nitro-2-furaldehyde standards were studied electrochemically under the same conditions. All compounds studied showed to be electrochemically active in the cathodic region of the voltammograms. The LQB-109 and LQB-123 nitrones showed similar behavior, with irreversible reduction waves and a potential more negative than -2.0 V, relative to the nitrone reduction. As for the compounds LQB-569, LQB-303, LQB-484, LQB-304 and LQB-534 that have double redox function, that is, nitrone and nitro groups, reduction peaks characteristic of both were observed. When compared to the standards (compounds that have only the nitrone group or only the nitro group), it is noted that the nitroaromatic group is reduced first in a quase-reversible monoelectronic transfer. The spectroelectrochemical investigation for the nitronitron LQB-303 revealed a decrease in the absorbance of some absorption bands and the appearance of new ones, during the application of cathodic potentials, which suggest the reduction of the nitronitron and formation of its reduction products. In the investigation of the antioxidant capacity, the values %RSA for the DPPH<sup>•</sup> radical ranged from 10.14 - 37.25% inhibition, while the FRAP values ranged from 126.86 - 196, 84 mg trolox equivalent (TE)/mol of compound. In the analysis of the optical properties of these compounds using UV-Vis spectroscopy, all compounds showed absorption bands in the UV-Vis region, between 190 - 900 nm. In order to evaluate the reactivity and verify the electron donating function of nitrones, the interaction between LQB-109 and DDQ quinone (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) was investigated. The appearance of new bands in the region 400 - 600 nm suggests the formation of a charge transfer complex. Electro- and spectrochemical methods proved to be adequate in the redox study of nitrones, derivatives and precursors and were correlated with leishmanicidal activities, mainly for the more electrophilic nitronitrones LQB-303 and LQB-484, which were significantly leishmanicidal, with low toxicity.

**Keywords:** Nitrones. Nitroaromatics. Organic electrochemistry. Cyclic voltammetry. Redox mechanism. Antioxidant Capacity.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – (A) Estrutura química geral das nitronas. (B) Nitronas reportadas na literatura. ...	19
Figura 2 - Estresse oxidativo e sua relação com a sinalização redox. ....	24
Figura 3 - Reação de uma nitrona com uma espécie radicalar produzindo um aduto radicalar aminoaxil. ....	26
Figura 4 - Estrutura das drogas atuais utilizadas para o tratamento da doença de Chagas: Nifurtimox e Benzonidazol. ....	28
Figura 5 - Estruturas das nitronas derivadas do PBN: LQB-278 e LQB-123. ....	29
Figura 6- Estrutura da nitrona LQB-303. ....	30
Figura 7 - Medicamentos que contêm grupo nitro. ....	31
Figura 8 - Esquema de redução do nitrobenzeno. ....	33
Figura 9 - Principais mecanismos de ação dos nitroaromáticos. ....	34
Figura 10 – A dupla-face dos nitrocompostos: benéficos e/ou maléficos. ....	35
Figura 11 - Reação de redução do radical DPPH• por um antioxidante genérico (RH). ....	43
Figura 12 - Redução do complexo TPTZ (Fe(III)/Fe(II)). ....	44
Figura 13 – Voltamogramas cíclicos (VCs) na região catódica, para os compostos LQB-109 (I) e LQB-123 (II) em acetonitrila + TBAPF <sub>6</sub> (0,1 mol L <sup>-1</sup> ) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ , $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ . (A) 2 varreduras sucessivas, linha preta - primeira varredura, linha vermelha – segunda varredura. (B) Varreduras com potenciais de inversão. ....	49
Figura 14 – Possível mecanismo de redução para LQB-109 e LQB-123. ....	52
Figura 15 – Voltamogramas cíclicos (VCs) na região catódica, para os compostos 5-nitro-2-furaldeído (I) e LQB-303 (II) em acetonitrila + TBAPF <sub>6</sub> (0,1 mol L <sup>-1</sup> ) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ , $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ . (A) 2	

varreduras sucessivas, linha preta - primeira varredura, linha vermelha – segunda varredura. (B) Varreduras com potenciais de inversão. ....	53
Figura 16 – Possível mecanismo de redução para o 5-nitro-2-furaldeído. ....	54
Figura 17 – Estruturas de ressonância da nitronitrona LQB-303. ....	55
Figura 18 - Voltamogramas cíclicos (VCs) na região catódica, para os compostos 5-nitro-2-furaldeído (linha laranja), LQB-303 (linha verde) e LQB-109 (linha azul) em acetonitrila + TBAPF <sub>6</sub> (0,1 mol L <sup>-1</sup> ). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ , $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ .....	55
Figura 19 – Voltamogramas cíclicos (VCs) na região catódica, para os compostos p-nitrobenzaldeído (I) e LQB-569 (II) em acetonitrila + TBAPF <sub>6</sub> (0,1 mol L <sup>-1</sup> ) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ , $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ . (A) 2 varreduras sucessivas, linha preta - primeira varredura, linha vermelha – segunda varredura. (B) Varreduras com potenciais de inversão. ....	56
Figura 20 - Voltamogramas cíclicos (VCs) na região catódica, para os compostos LQB-569 (linha vermelha), LQB-109 (linha azul) e p-nitrobenzaldeído (linha preta) em acetonitrila + TBAPF <sub>6</sub> (0,1 mol L <sup>-1</sup> ). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ , $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ .....	57
Figura 21 – Possível mecanismo de redução para a LQB-569.....	58
Figura 22 – Voltamogramas cíclicos (VCs) na região catódica, para os compostos LQB-484, LQB-304 e LQB-534 em acetonitrila + TBAPF <sub>6</sub> (0,1 mol L <sup>-1</sup> ) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ , $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ . (A) 2 varreduras sucessivas, linha preta - primeira varredura, linha vermelha – segunda varredura. (B) Varreduras com potenciais de inversão. ....	59
Figura 23 – (A) Análise da corrente de pico (I), para a primeira onda de redução para os compostos estudados em função de $v^{1/2}$ . (B) Gráfico de potencial de pico para a primeira onda de redução em função do $\log v$ (acetonitrila/ TBAPF <sub>6</sub> 0,1 mol L <sup>-1</sup> ) para as diferentes nitronas.....	62
Figura 24 – Voltamogramas de pulso diferencial (VPDs) na região catódica para os compostos 5-nitro-2-furaldeído (I), p-nitrobenzaldeído (II), LQB-109 (III), LQB-123 (IV), LQB-303 (V), LQB-569 (VI), LQB-484 (VII), LQB-304 (VIII) e LQB-534 (IX) (linha preta), em acetonitrila + TBAPF <sub>6</sub> (0,1 mol L <sup>-1</sup> ) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 10 \text{ mV s}^{-1}$ , $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ .....	66

- Figura 25 – (—) Espectros iniciais na região UV-Vis em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub>, 0,1 mol L<sup>-1</sup>, (caminho óptico de 1 cm), dos compostos LQB-303, 5-nitro-2-furaldeído e LQB-109 (c = 1 mmol L<sup>-1</sup>). Experimentos espectroeletróquímicos, no eletrodo de trabalho de rede de Pt. (—) (—) Espectros na região do UV-Vis durante a redução para os compostos LQB-303 (faixa de varredura de 0 a -1,6 V) (A), 5-nitro-2-furaldeído (faixa de varredura de 0 a -2,0 V) (B) e LQB-109 (faixa de varredura de 0 a -2,3 V) (C), com a linha vermelha representando a varredura final. (—) (—) Espectros na região do UV-Vis obtidos durante a aplicação por 180 s do potencial de redução de -0,9 V (D), -1,5 V (E), -0,7 V (F), -1,1 V (G), -2,0 V (H) e -2,2 V (I), com a linha vermelha representando a varredura final. .... 70
- Figura 26 – (A) Voltamogramas cíclicos (VCs) na região anódica, para os compostos 5-nitro-2-furaldeído (I), p-nitrobenzaldeído (II) em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo,  $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$ , c = 1 mmol L<sup>-1</sup>. 2 varreduras sucessivas, linha preta - primeira varredura, linha vermelha – segunda varredura. (B) VPD nas mesmas condições,  $\nu = 10 \text{ mV s}^{-1}$ . .... 74
- Figura 27 – Voltamogramas cíclicos (VCs) na região anódica, para os compostos LQB-303 (I), LQB-569 (II), LQB-484 (III), LQB-304 (IV) e LQB-534 (V) em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo,  $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$ , c = 1 mmol L<sup>-1</sup>. (A) 2 varreduras sucessivas, linha preta - primeira varredura, linha vermelha – segunda varredura. (B) Varreduras com potenciais de inversão. .... 75
- Figura 28 – Voltamogramas cíclicos (VCs) na região anódica, para os compostos LQB-109 (I) e LQB-123 (II) em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo,  $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$ , c = 1 mmol L<sup>-1</sup>. (A) 2 varreduras sucessivas, linha preta - primeira varredura, linha vermelha – segunda varredura. (B) Varreduras com potenciais de inversão. .... 78
- Figura 29 – Voltamogramas de Pulso Diferencial (VPDs) na região anódica para os compostos LQB-109, LQB-123, LQB-303, LQB-569, LQB-484, LQB-304 e LQB-534 (linha preta) em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo,  $\nu = 10 \text{ mV s}^{-1}$ , c = 1 mmol L<sup>-1</sup>. .... 80
- Figura 30 – (—) Espectros iniciais na região UV-Vis em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> 0,1 mol L<sup>-1</sup> (caminho óptico de 1 cm), dos compostos LQB-303, 5-nitro-2-furaldeído e LQB-109 (c = 1 mmol L<sup>-1</sup>). Experimentos espectroeletróquímicos, no eletrodo de trabalho de rede de Pt. (—) (—) Espectros na região do UV-Vis durante a oxidação para os compostos LQB-303 (faixa de varredura de 0 a +1,8 V) (A), 5-nitro-2-furaldeído (faixa de varredura de 0 a +1,8 V) (B) e LQB-109 (faixa de varredura de 0 a +1,6 V) (C), com a linha vermelha representando a varredura final. (—) (—) Espectros na região do UV-Vis obtidos durante a aplicação por 180s do potencial de oxidação do 5-nitro-2-furaldeído de +1,8 V (D) e da LQB-109 de

+1,4 V (E) e +1,6 V (F), com a linha vermelha representando a varredura final.  
..... 82

Figura 31 – Possível mecanismo de oxidação para a nitronitrona LQB-303..... 84

Figura 32 – Espectros iniciais na região do UV-Vis para LQB-303 em (—) DMF, (—) acetonitrila, (—) etanol e (—) metanol,  $c = 1.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  (A),  $c = 5.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  (B),  $c = 1.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  (C),  $c = 5.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  (D),  $c = 1.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  (E), caminho óptico de 1 cm. .... 90

Figura 33 – Espectros iniciais na região do UV-Vis para LQB-303 em DMF (A), acetonitrila (B) e etanol (C), em diferentes concentrações: (—)  $c = 1.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 5.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 1.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 5.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 1.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , caminho óptico de 1 cm. .... 92

Figura 34 – Espectros na região do UV-Vis para LQB-109 (A), LQB-569 (B), LQB-304 (C) e 5-nitro-2-furaldeído (D) em acetonitrila, em diferentes concentrações: (—)  $c = 1.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 5.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 1.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 5.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 1.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , caminho óptico de 1 cm. .... 93

Figura 35 - Espectros na região do UV-Vis para LQB-303 (—), LQB-304 (—), LQB-569 (—), LQB-109 (—) e 5-nitro-2-furaldeído (—) acetonitrila (caminho óptico de 1 cm),  $c = 1.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ..... 94

Figura 36 – Espectros na região do UV-Vis para o DDQ, em acetonitrila, em diferentes concentrações: (—)  $c = 1.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 5.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 1.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 5.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 1.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , caminho óptico de 1 cm. ... 96

Figura 37 – (—) Espectros iniciais na região do UV-Vis para LQB-109 (A) e DDQ (B), em acetonitrila,  $c = 5.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , caminho óptico de 1 cm. Espectros em função do tempo: (—) 15 minutos, (—) 30 minutos e (—) 1 hora. .... 97

Figura 38 – (—) Espectros iniciais na região do UV-Vis para a interação entre LQB-109 e DDQ, em acetonitrila,  $c = 5.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , caminho óptico de 1 cm. Espectros em função do tempo: (—) 15 minutos, (—) 30 minutos, (—) 1 hora e (—) 2 horas (A). Espectros iniciais na região do UV-Vis para (—) DDQ, (—) LQB-109 e (—) DDQ + LQB-109, em acetonitrila,  $c = 5.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  (B)..... 98

Figura 39 – (—) Espectros iniciais na região do UV-Vis para a interação entre LQB-109 ( $c = 3,95.10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) e DDQ ( $c = 1,322.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ), em acetonitrila, caminho óptico de 1 cm. Espectros em função do tempo: (—) 10 minutos, (—) 20 minutos, (—)

30 minutos, (—) 40 minutos, (—) 50 minutos e (—) 60 minutos (A). Espectros em função do tempo: (—) 30 minutos, (—) 60 minutos (B). Espectros em função do tempo de desaeração: (—) 5 minutos, (—) 10 minutos (B)..... 99

Figura 40 – (—) Espectros iniciais na região do UV-Vis para a interação entre LQB-303 ( $c = 3,95 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) e DDQ ( $c = 1,322 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ), em acetonitrila, caminho óptico de 1 cm. Espectros em função do tempo: (—) 10 minutos, (—) 20 minutos, (—) 30 minutos, (—) 40 minutos, (—) 50 minutos e (—) 60 minutos (A). Espectros em função do tempo: (—) 30 minutos, (—) 60 minutos (B). Espectros em função do tempo de desaeração: (—) 5 minutos, (—) 10 minutos (B)..... 100

Figura 41 – (—) Espectros iniciais na região do UV-Vis para DDQ (A,  $c = 1 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ), LQB-303 (B,  $c = 3,95 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) e LQB-109 (C,  $c = 3,95 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ), em acetonitrila, caminho óptico de 1 cm. Espectros em função do tempo: (—) 10 minutos, (—) 20 minutos, (—) 30 minutos, (—) 40 minutos, (—) 50 minutos e (—) 60 minutos..... 101

Figura 42 – Espectros iniciais na região do UV-Vis para (—) LQB-303 ( $c = 3,95 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) e (—) DDQ ( $c = 1,322 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ) + LQB-303 ( $c = 1,322 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ), em acetonitrila (A). Espectros iniciais na região do UV-Vis para (—) DDQ ( $c = 1 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ), (—) LQB-109 ( $c = 3,95 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) e (—) DDQ + LQB-109 ( $c = 3,95 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ), em acetonitrila (B). Caminho óptico de 1 cm..... 102

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estruturas e códigos das nitronas e precursores estudados neste trabalho e um resumo geral dos experimentos realizados com cada uma delas. As diferentes cores relacionam-se aos diferentes conjuntos de experimentos realizados.....	38
Tabela 2 – Reagentes e solventes utilizados no presente trabalho. ....	40
Tabela 3 – Equipamentos utilizados no presente trabalho. ....	40
Tabela 4 – Principais parâmetros eletroquímicos em Voltametria Cíclica para os compostos 5-nitro-2-furaldeído, p-nitrobenzaldeído, LQB-109, LQB-123, LQB-303 e LQB-569 em acetonitrila + TBAPF <sub>6</sub> (0,1 mol L <sup>-1</sup> ). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ , $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ .....	51
Tabela 5 – Principais parâmetros eletroquímicos em Voltametria Cíclica para os compostos LQB-303, LQB-484, LQB-304 e LQB-534 em acetonitrila + TBAPF <sub>6</sub> (0,1 mol L <sup>-1</sup> ). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ , $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ . ....	60
Tabela 6 – Principais parâmetros eletroquímicos em Voltametria de Pulso Diferencial para os compostos 5-nitro-2-furaldeído, p-nitrobenzaldeído, LQB-109, LQB-123, LQB-303, LQB-569, LQB-484, LQB-304 e LQB-534 em acetonitrila + TBAPF <sub>6</sub> (0,1 mol L <sup>-1</sup> ). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 10 \text{ mV s}^{-1}$ , $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ . ....	67
Tabela 7 – Principais parâmetros eletroquímicos em Voltametria Cíclica para LQB-109, LQB-569, LQB-123, LQB-534, LQB-484, LQB-303 e LQB-304, em acetonitrila + TBAPF <sub>6</sub> (0,1 mol L <sup>-1</sup> ). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ , $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ . ....	77
Tabela 8 – Valores de %RSA obtidos para os compostos estudados. ....	86
Tabela 9 – Valores de capacidade antioxidante redutora de ferro obtidos para os compostos estudados. ....	87
Tabela 10 - Dados espectroscópicos na região do UV-Vis para a LQB-303 em DMF, acetonitrila, etanol e metanol, caminho óptico de 1 cm. ....	91
Tabela 11 - Razão de absorção banda 2/banda 1. ....	92

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente vascular cerebral
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrila
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DMF	Dimetilformamida
DMPO	5,5-Dimetil-1-pirrolina-N-óxido
DPPH <sup>•</sup>	2,2-Difenil-1-picril-hidralazina
DPPH-H	2,2-Difenil-picril-hidrazina
EPPN	<i>N</i> -Benzilideno-1-etoxicarbonil-1-metiletilamina N-óxido
EPR	<i>Electron Paramagnetic Resonance</i> = Ressonância de spin eletrônico
ERNs	Espécies Reativas de Nitrogênio
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FRAP	<i>Ferric Reducing Antioxidant Power</i> : poder antioxidante de redução de íons ferro
HOMO	<i>Highest occupied molecular orbital</i> : orbital molecular ocupado de maior energia
LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i> : Orbital molecular desocupado de menor energia
NXY-059	[( <i>tert</i> -butilimino)metil]-benzeno-1,3-dissulfonato <i>N</i> -óxido
ONOO <sup>-</sup>	Ânion peroxinitrito
PBN	Fenil- <i>N</i> - <i>tert</i> -butil nitrona
POBN	$\alpha$ -4-piridil-1-óxido- <i>N</i> - <i>tert</i> -butil nitrona
PPN	<i>N</i> -Benzilideno-1-dietoxifosforil-1-metiletilamina N-óxido
RO <sup>•</sup>	Radical alcóxila
ROO <sup>•</sup>	Radical peróxila
RSA	<i>Radical scavenging activity</i> = atividade sequestradora de radicais
TBAPF <sub>6</sub>	Hexafluorofosfato de tetrabutilamônio
TPTZ	2,4,6-Tris(2-piridil)-s-triazina
VC	Voltametria Cíclica
VCs	Voltamogramas Cíclicos
VPD	Voltametria de Pulso Diferencial
VPDs	Voltamogramas de Pulso Diferencial

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	16
<b>2.1 A eletroquímica molecular e suas contribuições para a química medicinal e biológica</b> .....	16
<b>2.2 Nitronas</b> .....	18
<b>2.3 Estresse oxidativo: definição, atuação no ambiente biológico e sua relação com as nitronas</b> .....	22
2.3.1 Nitronas como <i>spin traps</i> .....	25
<b>2.4 Nitronas como promissores candidatos a fármacos para o tratamento da doença de Chagas</b> .....	27
<b>2.5 Nitroaromáticos</b> .....	30
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	36
<b>3.1 Objetivo geral</b> .....	36
<b>3.2 Objetivos específicos</b> .....	36
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	37
<b>4.1 Reagentes, solvente e equipamentos</b> .....	37
<b>4.2 Estudos eletroquímicos</b> .....	41
4.2.1 Estudos em meio aprótico.....	41
4.2.2 Experimentos espectroeletroquímicos.....	42
<b>4.3 Avaliação da capacidade antioxidante frente ao radical DPPH'</b> .....	42
<b>4.4 Determinação da capacidade antioxidante redutora de ferro (FRAP)</b> .....	44
<b>4.5 Estudo das propriedades ópticas por espectroscopia no UV-Vis</b> .....	45
4.5.1 Estudo das propriedades ópticas de LQB-303, LQB-109, LQB-304, LQB-569 e 5-nitro-2-furaldeído por espectroscopia no UV-Vis.....	45
4.5.2 Estudo da interação entre DDQ e nitronas por espectrofotometria no UV-Vis.....	46
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	49
<b>5.1 Estudos eletroquímicos em meio aprótico</b> .....	49
5.1.1 Análises eletroquímicas por voltametria cíclica – Redução .....	49
5.1.2 Experimentos espectroeletroquímicos - redução .....	69
<b>5.2 Estudos eletroquímicos em meio aprótico - Oxidação</b> .....	73
5.2.1 Análises eletroquímicas por voltametria cíclica – Oxidação.....	73
5.2.2 Análises eletroquímicas por voltametria de pulso diferencial – Oxidação .....	79
5.2.3 Experimentos espectroeletroquímicos - Oxidação.....	81
<b>5.3 Avaliação da capacidade antioxidante</b> .....	85



5.3.1 Capacidade antioxidante frente ao radical DPPH* .....	85
5.3.2 Capacidade antioxidante redutora de ferro (FRAP).....	87
<b>6 Estudo das propriedades ópticas por espectrofotometria no UV-Vis .....</b>	<b>89</b>
6.1 Estudo das propriedades ópticas de LQB-303, LQB-109, LQB-304, LQB-569 e 5-nitro-2-furaldeído por espectrofotometria no UV-Vis.....	89
6.2 Avaliação da reatividade de nitronas frente o DDQ por espectrofotometria no UV-Vis ..	95
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>103</b>
<b>8 PERSPECTIVAS .....</b>	<b>104</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>105</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A eletroquímica é a área da química que estuda a relação entre fenômenos químicos e elétricos. Por meio da passagem de corrente elétrica, pesquisadores investigam os processos cinéticos e termodinâmicos nas espécies químicas envolvidas, além das alterações sofridas pelas mesmas ao participarem de reações de oxirredução por meio de transferências de elétrons, sem ou com reações químicas acopladas, com possibilidade de vários tipos de transferência de massa (BARD; FAULKNER, 2001; MONTEIRO; DOS SANTOS JÚNIOR; SUSSUCHI, 2020)

Em virtude da necessidade crescente em estudar e compreender os sistemas naturais, vê-se, então, a importância da eletroquímica molecular. Nessa área, os pesquisadores fazem investigações de compostos biologicamente promissores usando diferentes meios (hidrofílicos, lipofílicos, micelares, em membranas biomiméticas e outros), solventes com propriedades diversas, faixas de pH, teores variados de oxigênio na célula eletroquímica, a fim de diversificar os meios reacionais nos estudos *in vitro* (DE ABREU; DE FERRAZ; GOULART, 2002) e torna-los cada vez mais parecidos com os sistemas biológicos. Algumas contribuições da eletroquímica molecular para a química medicinal e biológica serão apresentadas no tópico 2.2.

Este trabalho propõe investigar os comportamentos eletroquímicos, espectroeletroquímicos, espectrofotométricos e antioxidantes de sete novas nitronas sintéticas, seus precursores e derivados. Nos tópicos 2.2-2.4 serão discutidos aspectos gerais sobre essa classe de compostos, suas relações com o estresse oxidativo e destacados exemplos que justificam sua relevância na química medicinal e farmacêutica. Uma vez que algumas são nitronitronas, é fundamental entender o papel da presença do grupo nitro, por isso os nitroaromáticos serão contemplados no tópico 2.5.

De modo geral, os estudos eletroquímicos serão realizados em meio aprótico para assemelhar-se as membranas biológicas, por meio das técnicas de voltametria cíclica e de pulso diferencial, a fim de obter parâmetros eletroquímicos que possam ser correlacionados com suas atividades biológicas. Os possíveis intermediários eletrogerados durante a redução e oxidação serão investigados e caracterizados por meio de espectroeletroquímica na região do ultravioleta visível. Essas nitronas serão avaliadas em relação a suas capacidades antioxidantes através dos ensaios FRAP (Ferric reducing/antioxidant power), e da percentagem de sequestro do radical 2,2-difenil-1-picril-hidralazina (DPPH<sup>•</sup>). Também serão investigadas suas propriedades ópticas e avaliada a reatividade entre nitronas e o DDQ, a fim de investigar a formação de complexos de transferência de carga, usando a espectrofotometria no UV-Vis.

Em conjunto, esses estudos visam obter dados sobre o mecanismo de redução e oxidação na perspectiva de corroborar, explicar ou prever os mecanismos moleculares de ação biológica desses compostos.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 A eletroquímica molecular e suas contribuições para a química medicinal e biológica**

Pesquisas em eletroquímica se destacam com aplicações em várias áreas, com utilização de uma ampla variedade de técnicas. Ela tem sido usada como ferramenta, por exemplo, para obter dados termodinâmicos e cinéticos de uma reação, estudar a taxa de decaimento de intermediários eletrogerados, como um íon radical, como também suas propriedades espectroscópicas, além de muitas outras. Medidas eletroquímicas apresentam como características importantes: rapidez nas detecções, elevada sensibilidade, baixo custo e seletividade (BARD; FAULKNER, 2001; MONTEIRO; DOS SANTOS JÚNIOR; SUSSUCHI, 2020).

Dessa maneira, a eficiência de técnicas eletroquímicas no estudo redox de compostos eletroativos decorre das vantagens proporcionadas pela eletroquímica, como a geração e identificação direta de metabólitos e espécies estáveis de maneira rápida, econômica e limpa (GAO; TENG, 2016). Os parâmetros eletroquímicos, como potenciais de redução e oxidação das espécies, obtidos a partir das análises eletroquímicas, podem ser correlacionados com as atividades biológicas e assumem importante papel no planejamento de compostos bioativos, uma vez que contribuem para a elucidação do mecanismo de ação molecular de novos fármacos (DE ABREU; DE FERRAZ; GOULART, 2002; PAIVA, 2016).

Dentre as técnicas eletroquímicas conhecidas destaca-se a Voltametria Cíclica (VC), uma técnica eletroquímica poderosa e popular comumente empregada na investigação dos processos de redução e oxidação de espécies químicas (ELGRISHI *et al.*, 2018), em uma ampla faixa de potencial (KISSINGER; HEINEMAN, 1983). Nas análises redox, é comum associar a VC a outras técnicas que contribuem na elucidação dos mecanismos reacionais, algumas delas são: o uso da eletroquímica em conjunto com a microfluídica; técnicas espectroscópicas, utilizadas na caracterização de intermediários eletrogerados (SILVA, 2017); como também o uso de biossensores eletroquímicos de DNA na investigação da interação dos compostos com o DNA (SOUZA, 2011).

Logo, diz-se que a eletroquímica busca mimetizar os sistemas biológicos, por meio do estudo das transformações de moléculas ocasionadas por transferências de elétrons realizadas de/para um eletrodo. O eletrodo, em contato com a solução contendo o solvente e o reagente, desempenha um papel essencialmente como “reservatório” de elétrons. Nesse sentido, algumas vantagens da eletroquímica molecular dizem respeito à aplicação de um potencial ao eletrodo ser uma maneira simples de ajustar a força eletromotriz da reação; como também, através do mesmo eletrodo, a corrente que flui permite obter dados cinéticos reacionais (SAVÉANT, 2008).

Assim, por meio da integração entre diversas técnicas (eletroquímicas, espectroscópicas e computacionais), a eletroquímica medicinal (eletroquímica associada à química medicinal) e suas interfaces mostram-se bastante úteis para a detecção, monitoramento e orientação de ações biológicas *in vivo* de novas moléculas, protótipos a fármacos, em direção a alvos desejados, cujos mecanismos eletroquímicos de ação frequentemente envolvem bioativação por meio de transferências de elétrons de fármacos redox-ativos, como também em seu metabolismo, liberação ao destino preciso e nas interações alvo-ligante. (SILVA *et al.*, 2020). Sendo assim, a enorme complexidade dos ambientes celulares, diversas vezes, impede a investigação *in situ* de toda a cadeia de processos que permeiam as aplicações terapêuticas dos fármacos. Ao mesmo tempo, as investigações eletroquímicas *ex-situ* de propriedades de fármacos e interações realizadas em diversos meios, unidos aos dados obtidos *in vivo* e *in vitro*, são relevantes na obtenção de informações úteis sobre esses processos.

São relevantes as aplicações e benefícios de estudos nos quais trabalham juntas Eletroquímica e Química Medicinal, com o intuito de auxiliar no planejamento, desenvolvimento e elucidação do mecanismo de ação molecular de compostos que possam se tornar fármacos seletivos e eficazes para o tratamento de diversas doenças (SILVA, 2017).

Silva e colaboradores (2019) investigaram a atividade eletroquímica de pterocarpanoquinonas nitradas e halogenadas, biologicamente ativas, por meio de técnicas eletroquímicas voltametria cíclica e de pulso diferencial e de espectroeletroquímica no UV-Vis. Os dados obtidos foram importantes para a compreensão de seus mecanismos de redução, reatividade com oxigênio e análise dos intermediários eletrogerados. Para os derivados halogenados, sugeriu-se a formação de quinonametídeos transientes, intermediários eletrofilicos relacionados à sua atividade. Para o nitroderivado, o aparecimento de uma nova banda de absorção no espectro de redução evidencia a formação do ânion radical nitro, gerando um dirradical diânion. Os dados computacionais foram relacionados aos experimentos

eletroquímicos. A formação de espécies reativas de oxigênio, espécies eletrofílicas e reatividade radicalar foram capazes de explicar parte do mecanismo de ação biológica desses compostos.

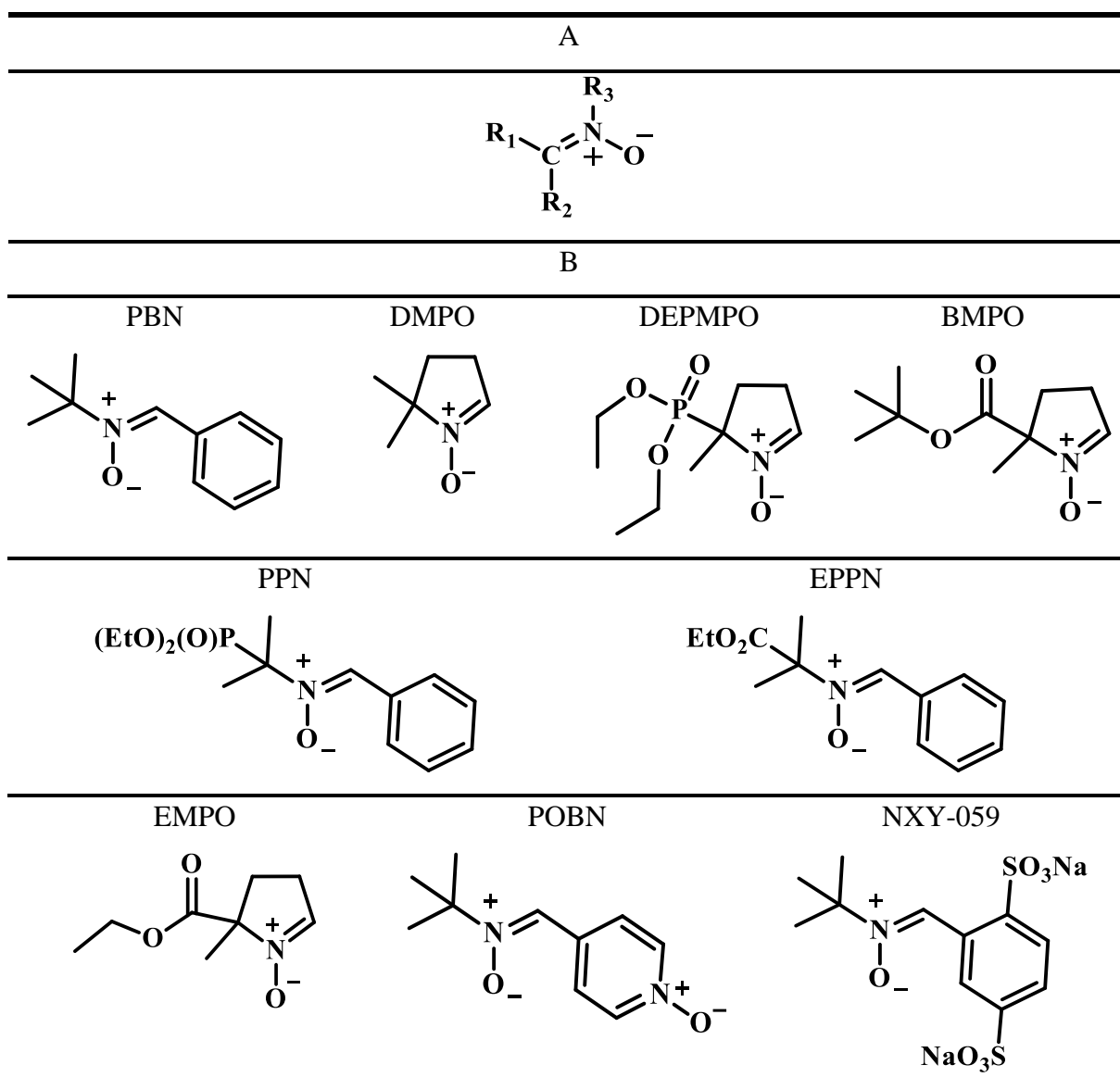
Guimarães e colaboradores (2020) relataram a síntese, avaliação eletroquímica e ensaio da atividade anticâncer de quatro híbridos de hidrazonas à base de naftoquinonas. Os estudos eletroquímicos realizados nos meios prótico e aprótico, por meio da técnica de voltametria cíclica revelaram perfil típico de autoprotoneação e clivagem redutiva dependente do meio. Nos estudos em linhagens de células cancerosas, dentre os compostos analisados, três deles mostraram-se ativos contra, pelo menos uma das linhagens de células cancerosas estudadas e dois desses compostos, os quais apresentaram maior eletrofílicidade, foram significativamente ativos e apresentaram baixa toxicidade. Esses resultados indicam esses compostos como fortes candidatos a protótipos de novos fármacos antineoplásicos, mais potentes e seletivos.

Desse modo, haja vista a diversidade de compostos biologicamente ativos estudados por métodos eletroquímicos, como alguns relatados anteriormente, nesse trabalho serão investigadas algumas moléculas da classe nitronas, assim como derivados e precursores.

## 2.2 Nitronas

Nitronas são um grupo funcional com estrutura química geral representada como:  $R_2-CR_1=NO-R_3$  (Figura 1) (VILLAMENA; DAS; NASH, 2012). As nitronas são materiais de partida acessíveis muito úteis na síntese orgânica seletiva, especialmente para a síntese de compostos nitrogenados biologicamente importantes. Como intermediários versáteis, as nitronas destacam-se em química orgânica na síntese de uma diversidade de compostos biologicamente ativos (SALEHZADEH; MASHHADIZADEH, 2019). O seu uso é relatado nas mais diversas reações, sejam reações com nucleófilos, radicais, funcionalização da ligação C-H, além das reações de cicloadição (MURAHASHI; IMADA, 2019).

Figura 1 – (A) Estrutura química geral das nitronas. (B) Nitronas reportadas na literatura.



Fonte: Autora, 2022 (Adaptado de BARRIGA *et al.*, 2010; DELETRAZ *et al.*, 2019; VILLAMENA; DAS; NASH, 2012).

O  $\alpha$ -fenil-*N*-*tert*-butil nitrona (PBN) (Figura 1) é uma das nitronas mais estudadas nos últimos anos, tendo sido sintetizada primeiramente em 1957 por Hawthorne e Strahm. No fim dos anos 1960 e 1970, Janzen e colaboradores começaram a usar o PBN em sistemas de captura de espécies radicalares, haja vista a capacidade do PBN em formar produtos estáveis ao reagir com essas espécies (FLOYD, 2006; FLOYD *et al.*, 2011).

Ao longo dos últimos 30 anos, o PBN tem sido extensivamente estudado. Tornou-se pioneiro na técnica de captura de espécies radicalares, *spin trapping*, o que ocasionou o uso generalizado do PBN na química analítica. Em sistemas bioquímicos e biológicos, o PBN mostrou potente atividade biológica em modelos experimentais, além de possuir baixa toxicidade, sendo um medicamento seguro (CUPELLO *et al.*, 2017; FLOYD *et al.*, 2002; FLOYD *et al.*, 2011). Na década de 1980, o PBN e o 5,5-dimetil-1-pirrolina-N-óxido (DMPO) (Figura 1), duas nitronas *spin traps* (armadilha de espécies radicalares) foram amplamente utilizadas na investigação de intermediários de espécies radicalares em sistemas biológicos (FLOYD *et al.*, 2002). Eficazes na captura de uma diversidade de radicais centrados em carbono (C), oxigênio (O), nitrogênio (N) e enxofre (S), as nitronas tornaram-se os *spin traps* mais populares para detecção *in vivo* e *in vitro* de radicais, devido à sua relativa hidrofiliabilidade e capacidade de atravessar membranas celulares, estabilidade e baixa toxicidade (FLOYD *et al.*, 2011; GOMEZ-MEJIBA; RAMIREZ, 2019).

Em 1986, foi proposta a utilização de nitronas como agentes terapêuticos potenciais para problemas de circulação, quando Novelli e colaboradores descobriram que o PBN prevenia e revertia lesões por choque traumático em ratos (ESCOBAR-PESO *et al.*, 2017).

Em 1988, o grupo de Floyd relatou a atividade neuroprotetora das nitronas. Já em 1998, o grupo de Cutler demonstrou que o PBN possuía atividade antienvhecimento. Devido à sua eficiência na captura de espécies radicalares, diversos experimentos mostraram potente atividade farmacológica das nitronas, e especialmente do PBN, em sistemas modelo para uma diversidade de condições patológicas relacionadas a espécies reativas de oxigênio (ERO ou ROS do inglês *Reactive Oxygen Species*), seja lesão cerebral, lesão renal, problemas na visão, danos neuronais, e outras doenças associadas ao envelhecimento (FLOYD *et al.*, 2002; VILLAMENA; DAS; NASH, 2012).

Foram demonstrados efeitos antineoplásicos de nitronas em linhagens de células cancerígenas humanas. Tanto PBN como seus derivados causaram apoptose seletiva das células dentro dos nódulos pré-neoplásicos. Foi também relatada a inibição de crescimento e a progressão tumoral em modelos de carcinoma hepatocelular, câncer cerebral e câncer de cólon. Esses resultados evidenciam a potente atividade anticâncer do PBN e nitronas derivadas. Porém, a base do mecanismo de sua atividade anticâncer ainda não é conhecida. Pode-se considerar a habilidade do PBN em capturar espécies radicalares como um possível mecanismo de ação, uma vez que em diversas doenças, como o câncer, há processos e lesões em tecidos que resultam na produção de espécies radicalares. Entretanto, evidências experimentais

sugerem que além da captura de espécies radicalares, outros mecanismos estejam envolvidos. Fatores como ação sobre enzimas de membrana importantes, e sua atuação como agente antiinflamatório podem contribuir para o aumento de sua atividade biológica. Além disso, PBN e DMPO apresentam propriedades de liberar óxido nítrico (NO), essa capacidade pode ser responsável por parte de suas propriedades farmacológicas (FLOYD *et al.*, 2011; MAIUOLO *et al.*, 2018; VILLAMENA; DAS; NASH, 2012).

PBN e nitronas derivadas mostraram diversas propriedades protetoras em modelos animais de doenças neurodegenerativas, em acidente vascular cerebral (AVC), doenças cardiovasculares e câncer. Durante muitos anos, os *spin traps* mais utilizados foram as nitronas acíclicas PBN,  $\alpha$ -4-piridil-1-óxido-N-*terc*-butil nitrona (POBN) (Figura 1), e a nitrona cíclica DMPO (Figura 1). Todavia, elas apresentam algumas desvantagens, como baixa solubilidade em água, sensibilidade ao ataque nucleofílico da água, reações de degradação e baixa estabilidade do aduto de *spin* formado, o qual, em questão de minutos, espontaneamente sofre conversão em água para o aduto do radical hidroxila. Em virtude disso, diversos compostos, especialmente derivados do PBN e do DMPO, com diferentes habilidades têm sido sintetizados e estudados nas últimas décadas a fim de melhorar suas atividades de captura de *spin* e biológicas, como DEPMPO, BMPO e EMPO (Figura 1). Tais compostos produzem adutos mais estáveis que não sofrem conversão a adutos de radical hidroxila na ausência de redutores (BARRIGA-GONZÁLEZ *et al.*, 2020; BARRIGA *et al.*, 2010; BESSON *et al.*, 2019; DELETRAZ *et al.*, 2019; OLIVEIRA, C. *et al.*, 2018; VILLAMENA; DAS; NASH, 2012).

Dentre os diversos derivados do PBN com propriedades de armadilha de *spin* reportados na literatura, excelentes resultados foram obtidos com *N*-benzilideno-1-dietoxifosforil-1-metiletilamina N-óxido (PPN) (Figura 1), um análogo fosforilado de PBN. Como também o *N*-benzilideno-1-etoxicarbonil-1-metiletilamina N-óxido (EPPN) (Figura 1), um análogo de éster de PBN. Estes derivados, que possuem um grupo retirador de elétrons na posição  $\alpha$  da função nitronil, demonstraram a captura eficiente do ânion radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), em meio aquoso com significativo aumento da estabilidade do aduto de superóxido formado (DELETRAZ *et al.*, 2019).

A partir do crescente interesse por parte dos pesquisadores em compostos *spin traps*, e consequente desenvolvimento de novos análogos do PBN e DMPO, algumas considerações podem ser realizadas: nitronas acíclicas, como análogos do PBN, geralmente são mais fáceis de serem sintetizadas, e por serem sólidas à temperatura ambiente, a recristalização permite a síntese de amostras com maior pureza, quando comparadas às nitronas cíclicas; por outro lado,



para os análogos cíclicos, derivados do DMPO, foram obtidos adutos mais estáveis, com tempo de meia vida mais longo, em relação a seus equivalentes acíclicos derivados do PBN. A maior estabilidade dos adutos obtidos a partir de nitronas cíclicas resulta em uma detecção mais eficiente. Logo, é crucial que a projeção de *spin traps* leve em consideração nitronas que possuam maior constante de velocidade de captura de espécies radicalares, a fim de obter compostos que gerem adutos mais estáveis, garantindo, assim, maior eficiência na detecção das espécies radicalares (DURAND *et al.*, 2017).

Nesse contexto destaca-se o [(*terc*butilimino)metil]-benzeno-1,3-disulfonato *N*-óxido (NXY-059) (Figura 1), derivado dissódico do PBN, como o primeiro agente neuroprotetor a chegar na fase III dos ensaios clínicos nos EUA para o tratamento de AVC agudo, e, portanto, a primeira nitrona testada em humanos (DELETRAZ *et al.*, 2019; ESCOBAR-PESO *et al.*, 2017). Esta nitrona foi sintetizada em meados de 1990 por cientistas da *Centaur Pharmaceuticals* e obtida através de estudos pré-clínicos de derrame isquêmico experimental. Obteve resultados positivos nas avaliações em diversos modelos de AVC, porém falhou em seu segundo ensaio clínico de fase III, sendo então considerado ineficiente para o tratamento de AVC (FLOYD *et al.*, 2011; PIOTROWSKA *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2016). Apesar desses resultados, como NXY-059 mostrou-se muito seguro para uso humano, esse composto foi avaliado para atividade anticâncer em ratos. Os resultados obtidos mostraram que NXY-059 possui potente atividade no tratamento de gliomas (FLOYD *et al.*, 2011).

### **2.3 Estresse oxidativo: definição, atuação no ambiente biológico e sua relação com as nitronas**

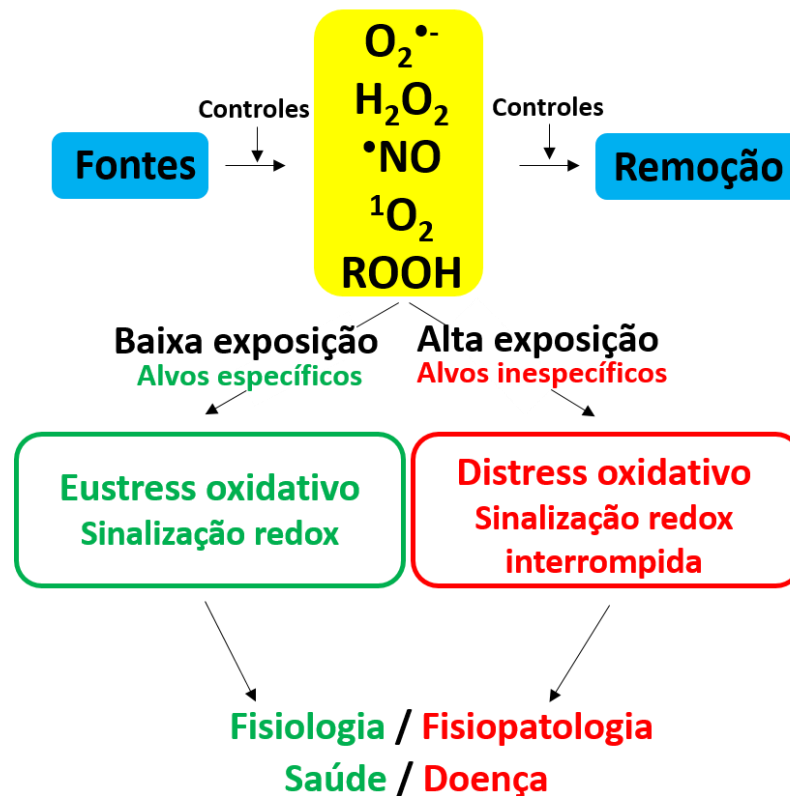
Espécies radicalares são átomos, moléculas ou entidades químicas que possuem elétrons desemparelhados em sua camada de valência, caracterizando-se por serem altamente instáveis, com poucas exceções, logo, muito reativos. As EROs e as espécies reativas de nitrogênio (ERN ou RNS do inglês *Reactive Nitrogen Species*) podem ser radicalares ou não radicalares. Alguns exemplos de EROs e ERNs são: ânion radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) e radicais hidroxila ( $HO^{\cdot}$ ), peroxila ( $ROO^{\cdot}$ ), alcoxila ( $RO^{\cdot}$ ) e óxido nítrico ( $^{\cdot}NO$ ) (GULCIN, 2020).

As EROs e ERNs são subprodutos metabólicos naturais do corpo humano. As EROs atuam em baixas ou moderadas concentrações e sua formação é crucial para a manutenção da homeostase celular. Elas atuam em diversos processos fisiológicos celulares, na defesa imunológica e nos processos de sinalização celular. Porém, quando se encontram em elevadas

concentrações, as EROs produzem vários efeitos adversos em macromoléculas como lipídios, carboidratos, proteínas e DNA, caracterizando situação de estresse oxidativo (GULCIN, 2020; JIMÉNEZ-ALMARZA *et al.*, 2019; LIGUORI *et al.*, 2018).

O estresse oxidativo pode ser definido como “um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes em favor dos oxidantes, levando a uma interrupção da sinalização e ao controle redox e / ou ao dano molecular ” (SIES; JONES, 2007). A partir da definição de estresse oxidativo, pode-se classificá-lo, de acordo com sua intensidade e compartimentalização, em *eustress* ou *distress*. O *eustress* é o estresse oxidativo “bom” ou fisiológico, utilizado para a sinalização redox, com abordagem em alvos específicos; já o *distress* é o estresse oxidativo “ruim”, cuja carga oxidativa é tóxica e danifica biomoléculas, essa dicotomia é retratada na Figura 2 (SIES, 2017, 2018). O “estresse oxidativo” é um conceito global em biologia e medicina redox e, desde a sua introdução, em 1985, tem despertado grande interesse de cientistas e estudiosos. Isto se deve, principalmente à enorme diversidade de processos oxidantes e antioxidantes que ocorrem simultaneamente nos diferentes órgãos e tecidos, decorrentes de processos normais e fisiopatológicos (SIES, 2020).

Figura 2 - Estresse oxidativo e sua relação com a sinalização redox.



Fonte: Autora, 2022 (Adaptado de SIES, 2017).

Os processos oxidantes decorrentes de situações de estresse oxidativo resultam em danos a biomoléculas, em especial ao DNA. Existe assim, uma multiplicidade de lesões associadas à oxidação do DNA, as quais implicam em mutagênese, carcinogênese, morte celular e envelhecimento precoce. Esses processos oxidativos, causados em especial por EROs levam a alterações na estrutura do DNA, como quebras de cadeia, oxidação de bases do DNA, sítios básicos e ligações cruzadas de DNA-proteína, o que pode resultar em mudança na função e fluxo de informação gênica. Diante disso, torna-se necessário que os danos ao DNA sejam reparados a fim de garantir a vida da célula (GOMEZ-MEJIBA; RAMIREZ, 2019).

Pode-se destacar então o papel fundamental desempenhado pelo estresse oxidativo no aparecimento e/ou progressão de diversas patologias, incluindo câncer, diabetes, aterosclerose, doenças cardiovasculares, e outros distúrbios metabólicos e neurológicos, sendo possivelmente o evento molecular mais importante que ocorre antes e depois do acidente vascular cerebral (AVC) (JIMÉNEZ-ALMARZA *et al.*, 2019; PIOTROWSKA *et al.*, 2019; PIZZINO *et al.*, 2017).

A partir disso pode-se destacar alguns pontos importantes. Observa-se a gravidade dessas enfermidades que afetam milhões de pessoas todo ano ao redor do mundo especialmente o AVC e diversas outras doenças neurodegenerativas; em combinação com os medicamentos utilizados para tratá-las os quais não possuem a capacidade de prevenir nem curar essas doenças e além disso, podem causar efeitos colaterais. Diante desse cenário evidencia-se a necessidade urgente de identificar, modular e manipular novos alvos terapêuticos que possam ser utilizados como protótipos candidatos a fármacos para o tratamento dessas patologias (CANCELA *et al.*, 2020).

Alguns compostos bioativos apresentam seu mecanismo de ação associado a propriedades antioxidantes. A avaliação da capacidade antioxidante de moléculas pode ser feita por meio de diversos métodos, como técnicas espectroscópicas. Em alguns desses métodos são utilizados radicais relativamente estáveis a fim de verificar a atividade sequestradora do composto frente a radicais, como o radical DPPH<sup>•</sup> (2-2-difenil-1-picril-hidralazina) (MAIUOLO *et al.*, 2018).

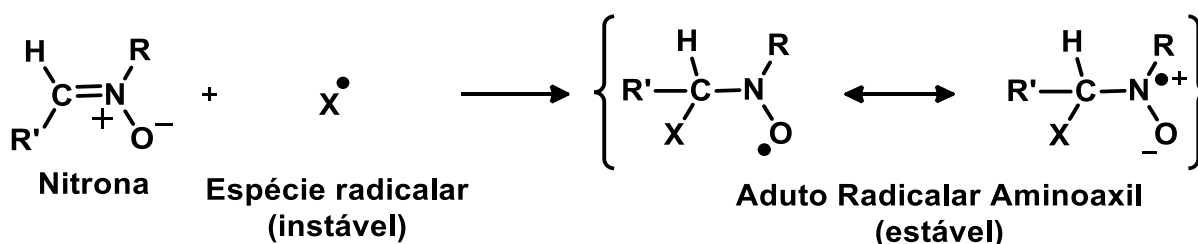
Nesse cenário, as nitronas, moléculas orgânicas amplamente conhecidas como armadilhas de radicais, surgiram como interessantes candidatos a fármacos para o tratamento de doenças relacionadas ao estresse oxidativo, como câncer, AVC e doenças neurodegenerativas, haja vista sua capacidade de prevenir danos decorrentes do estresse oxidativo em modelos *in vivo* e *in vitro* (CANCELA *et al.*, 2020; JIMÉNEZ-ALMARZA *et al.*, 2019). Assim, em virtude de seus efeitos antioxidantes e neuroprotetores, as nitronas se tornaram promissores antioxidantes sintéticos com elevado potencial terapêutico (DURAND *et al.*, 2017).

### 2.3.1 Nitronas como *spin traps*

A identificação e a quantificação, com segurança, de espécies oxidantes de vida curta é crucial na determinação de seu papel nas doenças humanas. Porém, a baixa estabilidade, e consequente alta reatividade das espécies radicalares, torna difícil sua detecção, caracterização e análise por meio da técnica de espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR, do inglês *electron paramagnetic resonance* ou ainda ESR, do inglês *electron spin resonance*). Há necessidade do uso de métodos analíticos indiretos, como a captura de espécies radicalares, na tentativa de estudar o comportamento e o papel fisiológico desempenhado pelas espécies radicalares (BARRIGA-GONZÁLEZ *et al.*, 2020).

Diante disso, as nitronas assumem papel de destaque, atuando como armadilhas de espécies radicalares, cujo mecanismo está relacionado à sua capacidade de interagir com radicais altamente reativos centrados em carbono e oxigênio (OLIVEIRA, C. *et al.*, 2018). Uma vez que ao reagir uma nitrona com uma espécie radicalar, forma-se como produto um aduto radicalar aminoaxil (Figura 3), espécie estabilizada por ressonância, com tempo de meia vida mais elevado, da ordem de minutos ou horas, capaz de ser detectado e caracterizado por espectroscopia EPR (DELETRAZ *et al.*, 2019; ESCOBAR-PESO *et al.*, 2017; OLIVEIRA, C. *et al.*, 2018). A espectroscopia EPR é uma ferramenta poderosa em estudos de sistemas químicos, biológicos e enzimáticos, pois permite a identificação de espécies paramagnéticas de maneira não invasiva. Seus espectros fornecem importantes informações sobre estrutura e propriedades eletrônicas das espécies detectadas. Desse modo, o uso da espectroscopia EPR em combinação com a técnica *spin trapping*, utilizando nitronas tem atraído o interesse de pesquisadores das ciências da vida por ser uma maneira confiável de detectar e caracterizar espécies radicalares (BESSON *et al.*, 2019).

Figura 3 - Reação de uma nitrona com uma espécie radicalar produzindo um aduto radicalar aminoaxil.



Fonte: Autora, 2022 (Adaptado de ESCOBAR-PESO *et al.*, 2017).

Em virtude de sua habilidade em capturar e estabilizar espécies radicalares, as nitronas se tornaram populares na química analítica, sendo usadas como sondas para a detecção indireta de espécies radicalares em sistemas químicos e biológicos. Isso também permitiu a caracterização de intermediários de espécies radicalares em muitos sistemas químicos onde tais intermediários estavam envolvidos; além da identificação de várias espécies radicalares biologicamente relevantes centrados no carbono, oxigênio ou enxofre (DELETRAZ *et al.*, 2019; FLOYD *et al.*, 2002; VILLAMENA; DAS; NASH, 2012).

Conforme citado anteriormente, DMPO e PBN (Figura 1) têm sido as armadilhas de spin mais comumente usadas. As nitronas do tipo DMPO mostraram melhores propriedades de captura de spin com espectros de EPR mais distintos, cinética mais rápida de captura e meia-

vida mais longa de seus adutos de spin, além de menor toxicidade do DMPO em comparação com o PBN. As nitronas do tipo PBN exibiram uma melhor distribuição nos tecidos e células e foram amplamente desenvolvidas como agentes terapêuticos promissores (DELETRAZ *et al.*, 2019; OLIVEIRA, C. *et al.*, 2018).

## **2.4 Nitronas como promissores candidatos a fármacos para o tratamento da doença de Chagas**

A doença de Chagas é uma das mais importantes doenças tropicais negligenciadas no mundo e afeta cerca de 7 milhões de pessoas, sendo responsável pela morte de aproximadamente 50.000 indivíduos por ano, principalmente na América Latina, onde é endêmica. A doença de Chagas é uma infecção causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), transmitida pelo inseto triatomíneo conhecidos como barbeiros (várias espécies de *Triatoma*), quando suas fezes contaminadas com o protozoário entram no local da picada do inseto (CUPELLO *et al.*, 2017; MACEDO *et al.*, 2021; RIBEIRO *et al.*, 2020; SANTOS *et al.*, 2020).

O *T. cruzi* é um parasita intracelular obrigatório, com complexo ciclo de vida, alternando entre três estágios principais de evolução, proliferativos: amastigotas (encontradas nas células de hospedeiros vertebrados) e epimastigotas (encontrados no intestino de hospedeiros invertebrados, os vetores) e um estágio não proliferativo principal: tripomastigotas sanguíneos (CUPELLO *et al.*, 2017; LIDANI *et al.*, 2019).

A infecção por *T. cruzi* na fase aguda geralmente é assintomática ou apresenta leves sintomas, porém, cerca de 30% dos infectados desenvolvem a fase crônica, na qual são observados graves distúrbios degenerativos em órgãos vitais, problemas neurológicos, cardíacos, digestivos (megacólon ou megaesôfago) ou cardiodigestivos e, nos casos mais graves cardiomegalia, que pode ocasionar insuficiência cardíaca e morte súbita (LIDANI *et al.*, 2019; MACEDO *et al.*, 2021; RIBEIRO *et al.*, 2020).

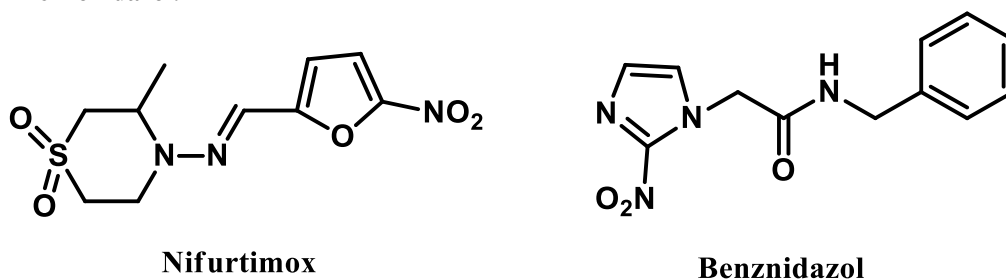
Antes restrita às Américas, a doença espalhou-se ao redor do mundo no último século, para áreas como Europa, Estados Unidos e Canadá, com o aumento do número de viagens e imigrações decorrentes da globalização (SANTOS *et al.*, 2020), causando um grande impacto econômico/social, devido à mortalidade prematura e à incapacidade progressiva gerada pela doença. Isso resulta em sobrecarga no sistema de saúde, seja pela necessidade de realizar

transplante de órgãos e medidas preventivas, ou ainda pelo acompanhamento e realização de exames de sangue (CUPELLO *et al.*, 2017).

A doença de Chagas atinge principalmente pessoas pobres e marginalizadas, menos de 10% dos infectados são diagnosticados e apenas cerca de 1% têm acesso ao tratamento adequado (CUPELLO *et al.*, 2017; MACEDO *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2020), evidenciando um preocupante cenário de saúde global.

Existem dois medicamentos nitro-heterocíclicos utilizados para a doença de Chagas, Benzonidazol e Nifurtimox, (Figura 4), os quais são insatisfatórios, particularmente ativos na fase aguda da doença, porém com baixa eficácia. Em adultos na fase crônica ensaios clínicos mostraram limitações, além de diversos efeitos colaterais tóxicos causados por ambos os fármacos, incluindo erupções cutâneas, náuseas e insuficiência renal e hepática, que geralmente levam à interrupção do tratamento (CUPELLO *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2020). “Há, portanto, uma necessidade clara de novas terapias seguras, eficazes e acessíveis para DC” (MACEDO *et al.*, 2021).

**Figura 4 - Estrutura das drogas atuais utilizadas para o tratamento da doença de Chagas: Nifurtimox e Benzonidazol.**



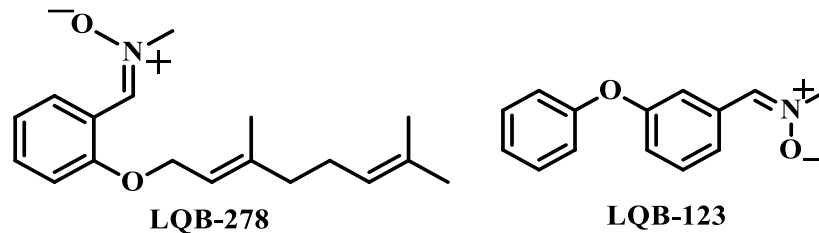
Fonte: Autora, 2022 (Adaptado de SANTOS *et al.*, 2020).

Diante desse cenário, vê-se a urgente necessidade de desenvolver novos compostos que possam ser utilizados para o tratamento da doença de Chagas. É nesse contexto que as nitronas se encontram como possíveis candidatos a fármacos.

A nitrona PBN (Figura 1) foi estudada contra o *T. cruzi*, pela administração oral em ratos chagásicos com infecções crônicas. Como resultado, constatou-se a preservação das funções cardíacas, aumento da função mitocondrial e redução do estresse oxidativo. Logo, sendo o PBN uma nitrona *spin trap*, deve-se atribuir seus efeitos benéficos contra a doença de Chagas, como consequência de sua habilidade de eliminar espécies radicalares (CUPELLO *et al.*, 2017; WEN *et al.*, 2010). Entretanto, para um derivado do PBN, a nitrona LQB-278 (Figura

5), para a qual se verificou atividade antileucêmica, seus efeitos não são resultantes da captura de espécies radiculares, mas sim, uma consequência da regulação positiva da expressão de p21 e apoptose (COSTA *et al.*, 2015). Logo, “a propriedade antioxidante pode não ser o único mecanismo de ação dessas moléculas” (CUPELLO *et al.*, 2017).

**Figura 5 - Estruturas das nitronas derivadas do PBN: LQB-278 e LQB-123.**



Fonte: Autora, 2022.

Wen e colaboradores (2010) estudaram a relevância da administração de PBN e benzonidazol, nos processos lesivos ocasionados por estresse oxidativo na disfunção cardíaca chagásica, em camundongos chagásicos com cardiomiopatia. Como resultado do tratamento combinado (PBN + Benzonidazol), relatou-se a diminuição dos níveis de EROs mitocondriais, preservação da eficiência da cadeia respiratória e do status energético, além de prevenção da disfunção ventricular esquerda. Porém, camundongos tratados apenas com PBN não mostraram redução no tempo de vida do parasita (CUPELLO *et al.*, 2017; MACEDO *et al.*, 2021; WEN *et al.*, 2010), evidenciando a necessidade de modificações estruturais na molécula do PBN a fim de aumentar seu efeito tripanocida.

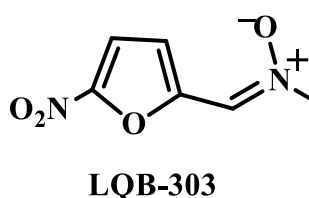
A partir disso foram desenvolvidos e estudados novos derivados de PBN. Com destaque para a *N*-metil nitrona, LQB-123 (Figura 5), que demonstrou atividade protetora contra o dano microvascular induzido em hamsters sendo tão ou mais ativa que as compostos e produtos de referência  $\alpha$ -tocoferol, cartilagem de tubarão e óleo de peixe (CUPELLO *et al.*, 2017; DIAS *et al.*, 2009; KIM *et al.*, 2007). LQB-123 também foi avaliada contra diversas formas biológicas de *T. cruzi*. Como resultados, foram demonstrados efeitos tripanocidas contra as formas proliferativa e infecciosa do *T. cruzi*, sem inibição da viabilidade celular, apresentando baixa citotoxicidade para células de mamíferos. Esses resultados indicaram a LQB-123 como um composto forte candidato para a realização de estudos *in vivo*, como também justifica futuros testes com novos análogos do PBN (CUPELLO *et al.*, 2017; MACEDO *et al.*, 2021).

Além da LQB-123, nitrona análoga do PBN foi avaliada contra o *T. cruzi*. Macedo e colaboradores (2021) investigaram a atividade da LQB-303 (Figura 6) contra amastigotas



intracelulares e extracelulares *in vitro*. LQB-303 apresentou efeito tripanocida. Observou-se que a nitrona reduziu o número de formas amastigotas de *T. cruzi* irreversivelmente, levando à lise do parasita, porém, não mostrou toxicidade às células hospedeiras. Em comparação com a LQB-123, a LQB-303 foi 63 vezes mais ativa que a primeira, exibindo alto índice de seletividade e baixa toxicidade. LQB-303 leva à diminuição da capacidade bioenergética específica de amastigotas, mas não influencia o metabolismo energético ou o crescimento da célula hospedeira (MACEDO *et al.*, 2021). Esses resultados tornam a LQB-303 um composto promissor para o tratamento da doença de Chagas.

**Figura 6- Estrutura da nitrona LQB-303.**



Fonte: Autora, 2022.

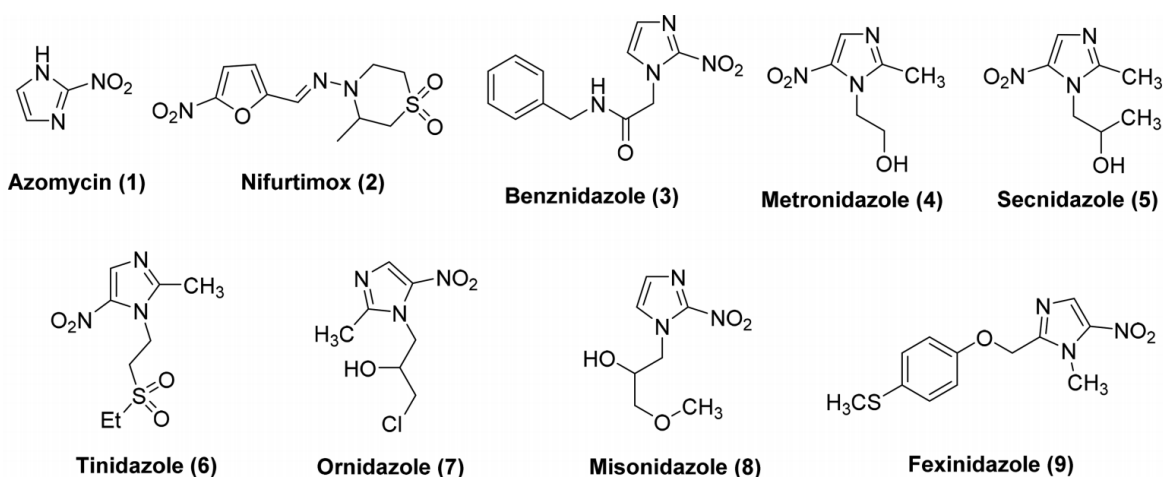
## 2.5 Nitroaromáticos

Além das nitronas, uma outra classe extremamente importante de compostos orgânicos eletroativos nitrogenados, são os nitroaromáticos. Eles se destacam desempenhando papéis fundamentais em diversas áreas, sendo usados como intermediários sintéticos, em tintas, cosméticos, pesticidas, fármacos, explosivos, aditivos para gasolina, inibidores de corrosão, entre outros (KUHN; VON ESCHWEGE; CONRADIE, 2012; TIWARI *et al.*, 2019).

Compostos nitro são encontrados na natureza, e podem ser isolados de plantas, fungos, bactérias e mamíferos (PARRY; NISHINO; SPAIN, 2011). Na química medicinal, foi relatado o uso de nitroaromáticos em fármacos, como agentes antineoplásicos, antibacterianos, antiparasitários, antivirais, fungicidas e tranquilizantes (Figura 7) (KUHN; VON ESCHWEGE; CONRADIE, 2012; NEPALI; LEE; LIOU, 2019). A atividade biológica desses fármacos, seja terapêutica ou tóxica, depende especialmente da redução do grupo nitro, estabilidade dos radicais e intermediários redox gerados, principalmente do ânion radical nitro, com componentes celulares (KUHN; VON ESCHWEGE; CONRADIE, 2012). Por ser um grupo eletrorretirador forte, o grupo nitro atrai a densidade eletrônica, criando sítios eletrofílicos nas moléculas e interage com nucleófilos biológicos presentes nos sistemas vivos, como proteínas,

aminoácidos, enzimas e ácidos nucleicos. Essa interação pode ocorrer por meio de adição nucleofílica, complexação molecular ou através de transferências eletrônicas, como oxidação ou redução, a fim de ocasionar mudanças biológicas desejadas ou indesejadas (NEPALI; LEE; LIOU, 2019; ZUMA; AUCAMP; N'DA, 2019).

**Figura 7 - Medicamentos que contêm grupo nitro.**



Fonte: NEPALI; LEE; LIOU (2019).

Devido à sua facilidade em reduzir, o grupo nitro é considerado único e versátil, sendo essencial para a atividade biológica (NEPALI; LEE; LIOU, 2019; XAVIER *et al.*, 2021). Ao sofrerem redução, nitrocompostos podem atuar como pró-fármacos devido à bioativação por redução enzimática, formando espécies reativas e por conseguinte induzindo efeitos biológicos. Pode-se então associar os efeitos terapêuticos de alguns compostos nitroaromáticos via ciclo redox de redução de um elétron por flavoenzimas ou pela alquilação do DNA ou outros nucleófilos celulares (NEPALI; LEE; LIOU, 2019). Desse modo, a investigação do comportamento eletroquímico fundamental em nível molecular de compostos nitroaromáticos e heteroaromáticos faz-se necessária em busca da compreensão de suas atividades biológicas e medicinais (XAVIER *et al.*, 2021).

Está relatado que a atividade tripanocida desses pró-fármacos está relacionada essencialmente à nitroredução. Como os parasitas, em especial o *T. cruzi*, possuem a defesa antioxidante menos ativa, são sensíveis ao estresse oxidativo. E uma vez que esses nitrocompostos ao sofrerem redução geram como produtos ânions radicais, os quais interferem no metabolismo do oxigênio, podem induzir o estresse oxidativo e causar danos ao parasita, o qual é deficiente em enzimas antioxidantes, necessárias para prevenir o estresse oxidativo. Como exemplo, a enzima tripanotona redutase sofre depleção a partir da ação dos ânions

radicais gerados na redução dos nitrocompostos, com conseqüente aumento da toxicidade para o *T. cruzi* (KOVACIC; SOMANATHAN, 2014).

Dois medicamentos importantes que possuem a atividade biológica relacionada à bioativação por redução enzimática são os nitroheterocíclicos Benzonidazol e Nifurtimox, exibidos na Figura 4. Ambos apresentam atividade contra o *T. Cruzi* sendo então utilizados no tratamento da doença de Chagas. O benzonidazol é um 2-nitroimidazol usado contra tripanossomíases. A ativação desse fármaco envolve uma enzima denominada nitroredutase, a qual catalisa a interação da enzima, com o agente redutor e o pró-fármaco. O benzonidazol é reduzido pela nitroredutase, gerando metabólitos altamente reativos. Os metabólitos redutores do benzonidazol são tóxicos ao parasita, podendo ocasionar efeitos deletérios, como danos ao DNA e depleção de tiol (KOVACIC; SOMANATHAN, 2014; NEPALI; LEE; LIOU, 2019). Já o nifurtimox tem como alvo o *T. brucei* e sua ação envolve reação catalisada por uma nitroredutase (KOVACIC; SOMANATHAN, 2014). Em *T. cruzi*, sugere-se que o nifurtimox é reduzido pela nitroredutase 1 (NRT1), por meio de uma via de transferência sequencial de dois elétrons, gerando os derivados nitroso e hidroxilamina correspondentes, metabólitos necessários para a toxicidade e atividade antiparasitária do nifurtimox (PACHECO *et al.*, 2021).

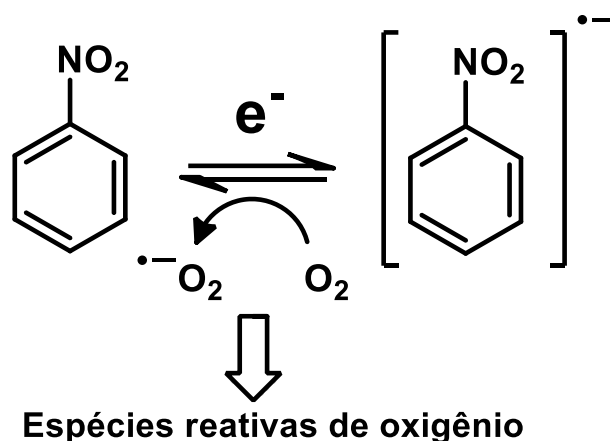
Nesse sentido, associa-se o mecanismo de ação dos nitroaromáticos à redução do grupo nitro e conseqüente geração de metabólitos, como ânion radical nitro, nitroso, hidroxilamina e amina. Esses metabólitos são tóxicos não apenas a bactérias e protozoários, como o *T. cruzi*, como também se mostram tóxicos aos humanos (KOVACIC; SOMANATHAN, 2014). Assim, apesar de suas diversas propriedades medicinais, fármacos contendo nitrocompostos podem induzir toxicidade severa, como mutagenicidade, carcinogenicidade, hepatotoxicidade e genotoxicidade, sendo em razão disso evitados em muitos casos (NEPALI; LEE; LIOU, 2019; XAVIER *et al.*, 2021). Apesar desses efeitos adversos, a toxicidade seletiva de compostos nitroaromáticos pode ser utilizada na quimioterapia, para o tratamento células tumorais e infecções bacterianas ou parasitárias, sem causar prejuízos ao organismo do hospedeiro e as células saudáveis. Em virtude disso, os químicos medicinais se esforçam no estudo da bioatividade dos nitroaromáticos e nitroheteroaromáticos, na tentativa de explorar e melhor compreender suas propriedades farmacológicas (NEPALI; LEE; LIOU, 2019).

O grupo nitro apresenta relativa facilidade em sofrer redução em nível molecular, cujas reações redox ocorrem com a quebra de ligações e podem formar sítios eletrofílicos localizados, altamente reativos. Dessa forma, faz-se necessário investigar o comportamento eletroquímico

de nitroaromáticos em nível molecular a fim de compreender suas atividades biológicas e medicinais (XAVIER *et al.*, 2021).

A redução de nitroaromáticos ocorre inicialmente, com a captura de um elétron pelo grupo nitroaromático. Em meio aprótico, esse se reduz de forma quase-reversível, gerando ânion radical nitro, este é reoxidado ao reagir com o oxigênio molecular e gera as EROs que podem provocar o estresse oxidativo através de uma série de reações (Figura 8). Sendo assim, essa via é responsável pelos efeitos tóxicos ou benéficos de nitrocompostos em alguns casos (XAVIER *et al.*, 2021).

**Figura 8 - Esquema de redução do nitrobenzeno.**

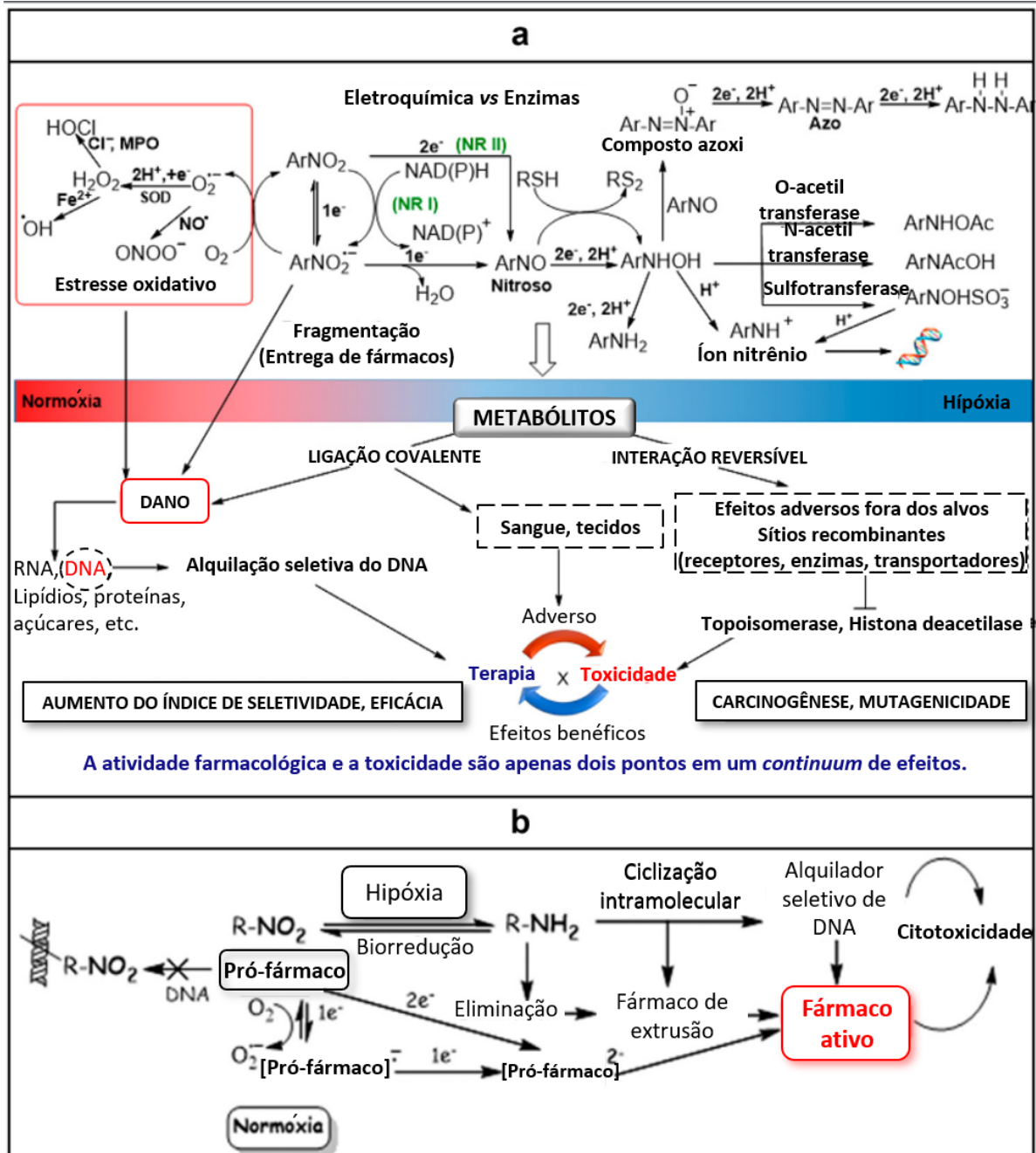


Fonte: Autora, 2022 (Adaptado de NEPALI, 2019).

A redução de nitroaromáticos depende da função cíclica presente na estrutura como também é influenciada pela natureza do solvente. A formação do ânion radical centrado no nitro foi confirmada por experimentos de EPR. Há estabilização por deslocalização da carga negativa ao longo do anel aromático. Já a presença de substituintes no anel aromático pode facilitar ou dificultar a redução do composto nitroaromático (KUHN, 2011). Substituintes eletrorretiradores (como  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}(\text{H})$ ,  $-\text{CO}(\text{CH}_3)$ ) diminuem a densidade eletrônica e facilitam a redução, enquanto substituintes eletrodoadores (como  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$  e  $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ), dificultam a redução. Com eletrorretiradores, há diminuição da energia do LUMO (Orbital molecular desocupado de menor energia, do inglês *lowest unoccupied molecular orbital*) e consequentemente facilitam a redução do nitroaromático (KUHN; VON ESCHWEGE; CONRADIE, 2012).

Assim, há uma variedade de mecanismos moleculares de ação dos nitroaromáticos que ainda não são totalmente compreendidos (XAVIER *et al.*, 2021). Na Figura 9 tem-se as vias comuns que podem ser complementares ou mistas.

Figura 9 - Principais mecanismos de ação dos nitroaromáticos.

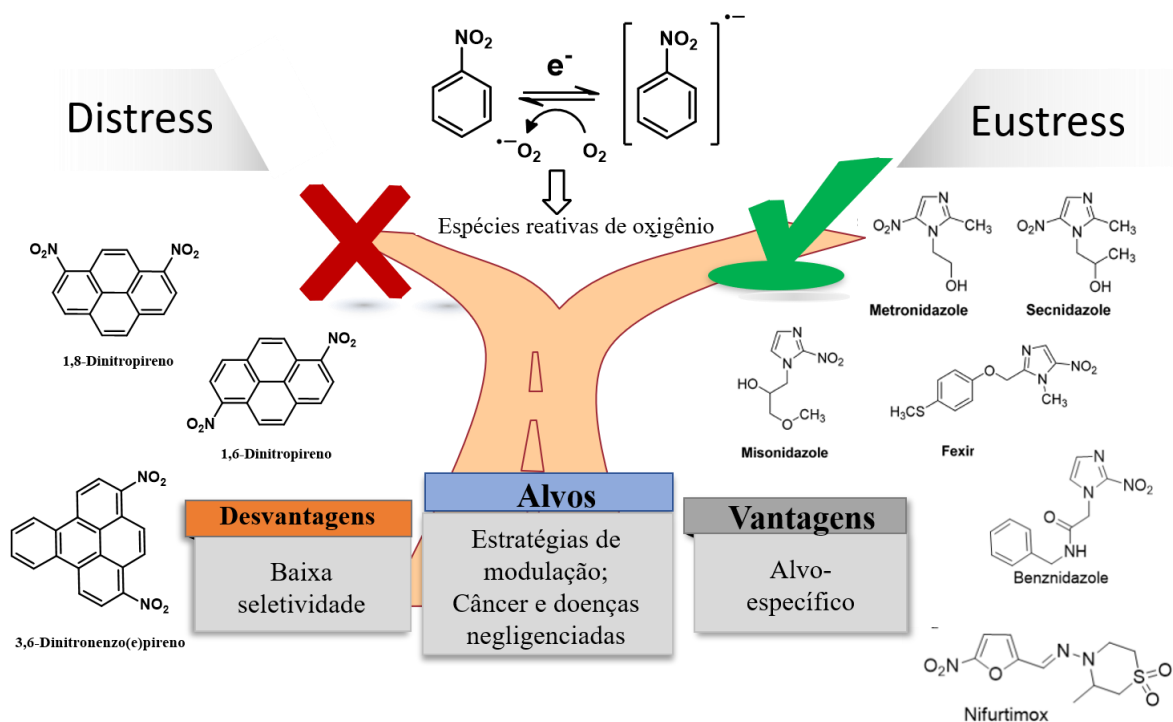


Fonte: Autora, 2022 (Adaptado de XAVIER *et al.*, 2021).

Há uma relação direta com as propriedades redox do grupo nitro e a estabilidade ou reatividade das espécies reduzidas geradas que podem reagir com alvos biológicos nucleofílicos, como proteínas, ácidos nucleicos, aminoácidos e enzimas com o intuito de induzir

alterações biológicas desejadas ou indesejadas (XAVIER *et al.*, 2021). Nesse sentido há questões contraditórias em relação ao grupo nitro, uma vez que ele pode ser considerado tanto um farmacóforo, ou parte de um farmacóforo como também um toxicóforo ou um alerta estrutural (Figura 10) (NEPALI; LEE; LIOU, 2019).

**Figura 10 – A dupla-face dos nitrocompostos: benéficos e/ou maléficos.**



Fonte: Autora, 2022.

Desse modo, haja vista a diversidade de compostos biologicamente ativos, especialmente nitronas e nitroaromáticos com variadas aplicações e propriedades, as análises que serão realizadas nesse estudo pretendem originar dados sobre o comportamento eletroquímico, espectroeletroquímico, espectrofotométrico e antioxidante de nitronas e derivados híbridos, em diferentes meios. Ao estudar esses compostos, espera-se fornecer dados que auxiliem no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, candidatos a protótipos de fármacos. Assim, esse e outros projetos de pesquisa, em conjunto, poderão contribuir na elucidação do mecanismo de ação molecular dos compostos, e então relacionar esses estudos *in vitro* com possíveis estudos *in vivo* a serem realizados futuramente.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Investigar o comportamento eletroquímico, espectroeletroquímico, espectrofotométrico e antioxidante de nitronas e derivados híbridos, por meio das técnicas de Voltametria Cíclica, de Pulso Diferencial e espectrofotometria para obter dados sobre o mecanismo de redução e oxidação na perspectiva de corroborar, explicar ou prever os mecanismos moleculares de ação biológica.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Investigar o comportamento eletroquímico de nitronitronas, precursores e derivados, em meio aprótico, por meio das técnicas de Voltametria Cíclica e de Pulso Diferencial, a fim de obter parâmetros eletroquímicos que possam ser correlacionados com as atividades biológicas apresentadas pelas nitronas;
- Investigar e caracterizar os possíveis intermediários eletrogerados durante a redução e oxidação por meio de espectroeletroquímica;
- Avaliar as capacidades antioxidantes das nitronas através dos ensaios FRAP (Ferric reducing/antioxidant power), e da percentagem de sequestro do radical DPPH<sup>•</sup>;
- Investigar as propriedades ópticas das nitronitronas, precursores e derivados usando a espectrofotometria no UV-Vis;
- Avaliar a reatividade de nitronas frente ao DDQ (2,3-Dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona) por espectrofotometria no UV-Vis, a fim de investigar suas atuações como doadoras de elétrons nos complexos de transferência de carga formados.

## 4 METODOLOGIA

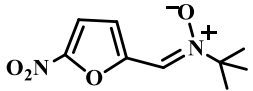
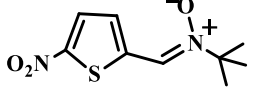
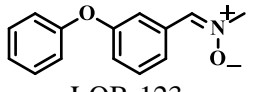
### 4.1 Reagentes, solvente e equipamentos

Os compostos estudados neste trabalho são nitronas, cinco delas são compostos nitroaromáticos (LQB-534, LQB-304, LQB-303, LQB-484 e LQB-569), chamados de nitronitronas, e seus precursores nitrados (5-nitro-2-furaldeído e *p*-nitrobenzaldeído) cujas estruturas encontram-se na Tabela 1. As nitronas e seus precursores foram planejadas e sintetizadas no Laboratório de Química Bioorgânica (LQB) no Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais (NPPN) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e gentilmente cedidas para estudos pelos professores Ayres Guimarães Dias da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e Paulo R. R. Costa da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Logo, a sigla de cada nitrona é proveniente do laboratório onde elas foram sintetizadas (LQB), seguido de um número que cada composto recebe de acordo com a cronologia de síntese (PACHECO *et al.*, 2021). Sua pureza foi atestada via cromatografia em camada delgada de sílica.



Tabela 1 – Estruturas e códigos das nitronas e precursores estudados neste trabalho e um resumo geral dos experimentos realizados com cada uma delas. As diferentes cores relacionam-se aos diferentes conjuntos de experimentos realizados.

Nitronas e precursores	Estudos eletroquímicos em meio aprótico		Estudos espectroeletroquímicos em meio aprótico		Avaliação da capacidade antioxidante		Estudo das propriedades ópticas por espectroscopia no UV-Vis			Estudo da interação com DDQ por espectroscopia no UV-Vis
	Redução (VC e VPD)	Oxidação (VC e VPD)	Redução	Oxidação	DPPH	FRAP	Tempo	Solvente	Concentração	
 5-nitro-2-furaldeído	X	X	X		X	X	X	X	X	
 LQB-109	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
 LQB-303	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
 LQB-304	X	X			X	X				
 LQB-569	X	X			X	X	X		X	
 p-nitrobenzaldeído	X	X			X	X				

 LQB-484	X	X			X	X				
 LQB-534	X	X			X	X				
 LQB-123	X	X			X	X				

Fonte: Autora, 2022.

Para o presente trabalho foram utilizados os seguintes reagentes e solventes de acordo com a Tabela 2.

**Tabela 2 – Reagentes e solventes utilizados no presente trabalho.**

<b>Reagentes e solventes</b>	<b>Marca</b>
2,3-Dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona (DDQ)	Sigma-Aldrich
2,4,6-tris (2-piridil)-5-triazina (TPTZ)	Sigma-Aldrich
Metanol	Merck KGaA
Acetato de sódio	CRQ Cromato ProdutosQuímicos Ltda
Acetona	Impex reagentes analíticos
Acetonitrila	Sigma-Aldrich
Ácido acético glacial	Labsynth – Ltda (São Paulo, Brasil)
Cloreto férrico	Vetec Química Fina Ltda (Brasil)
Etanol	Qhemis
Radical 2,2- difenil-1-picril-hidrazila (DPPH <sup>•</sup> )	Sigma-Aldrich
N-N-dimetilformamida (DMF)	Acros Organics <sup>TM</sup>

Fonte: Autora, 2022.

Os reagentes utilizados são de grau analítico e os tampões foram preparados utilizando água deionizada a partir de um sistema de purificação Milli-Q da Millipore Inc.

Na Tabela 3 encontram-se os equipamentos utilizados para a realização dos experimentos do presente trabalho.

**Tabela 3 – Equipamentos utilizados no presente trabalho.**

<b>Equipamento</b>	<b>Marca/Modelo</b>
Balança analítica	Shimadzu AUY-220
Espectrofotômetro de arranjo de diodos	Agilent Hewlett-Packard 8453A
Espectrofotômetro UV-Vis	Thermo scientific BioMate 3s
Leitor de microplacas	Infinite M Plex – TECAN
pHmetro	Phtek
Potenciostato/Galvanostato	Metrohm $\mu$ Autolab III
Potenciostato/Galvanostato	Metrohm Autolab PGSTAT

Fonte: Autora, 2022.

## 4.2 Estudos eletroquímicos

Estudos eletroquímicos foram realizados com eletrodo de carbono vítreo, a fim de avaliar o comportamento eletroquímico das amostras em meio aprótico. Os experimentos de voltametria cíclica foram realizados em uma célula convencional de três eletrodos, usando um  $\mu$ AutolabIII (FRA2) potenciostato/galvanostato, acoplado a um microcomputador com o software NOVA<sup>®</sup>. O eletrodo de trabalho foi de carbono vítreo (BAS, diâmetro = 3 mm), o eletrodo auxiliar foi um fio de platina espiralado, e o eletrodo de referência foi o sistema Ag/AgCl/Cl<sup>-</sup> (3 M). O eletrodo de carbono vítreo foi polido com alumina líquida de granulometria 3  $\mu$ m. Nos experimentos utilizando a técnica de voltametria cíclica, a velocidade de varredura variou de 20 a 500 mV s<sup>-1</sup>, enquanto em voltametria de pulso diferencial, a velocidade de varredura foi 10 mV s<sup>-1</sup>.

### 4.2.1 Estudos em meio aprótico

Estudos eletroquímicos de redução e oxidação foram realizados em meio aprótico, utilizando como eletrólito de suporte 3 mL de acetonitrila (CH<sub>3</sub>CN) e hexafluorofosfato de tetrabutilamônio (TBAPF<sub>6</sub>, 0,1 mol L<sup>-1</sup>). Já nos estudos com CH<sub>3</sub>CN, a cela eletroquímica foi vedada com Parafilm M<sup>®</sup> antes de iniciar os experimentos e a solução foi desaerada com nitrogênio, porém, a fim de evitar a evaporação do solvente, durante 3 minutos, a solução foi desaerada em fluxo baixo utilizando uma mangueira que permaneceu durante todo o experimento conectada a saída do gás. Em seguida, aumentou-se o fluxo do gás nitrogênio e a solução foi desaerada por mais um minuto. O gás foi deixado na superfície da solução e foram realizadas as varreduras em VC e VPD, nas faixas de potencial determinadas, somente com o eletrólito de suporte antes de adicionar o analito. Calculou-se a quantidade da amostra que deveria ser adicionada à solução a fim de resultar em uma concentração de 1 mmol L<sup>-1</sup>. Em seguida retirou-se uma pequena alíquota da solução para solubilizar a amostra. A alíquota contendo a amostra solubilizada foi adicionada ao resto da solução e então o gás foi deixado na solução durante 1 minuto. Logo em seguida foram realizadas varreduras em VC nas mesmas faixas utilizadas com o eletrólito de suporte.

#### 4.2.2 Experimentos espectroeletróquímicos

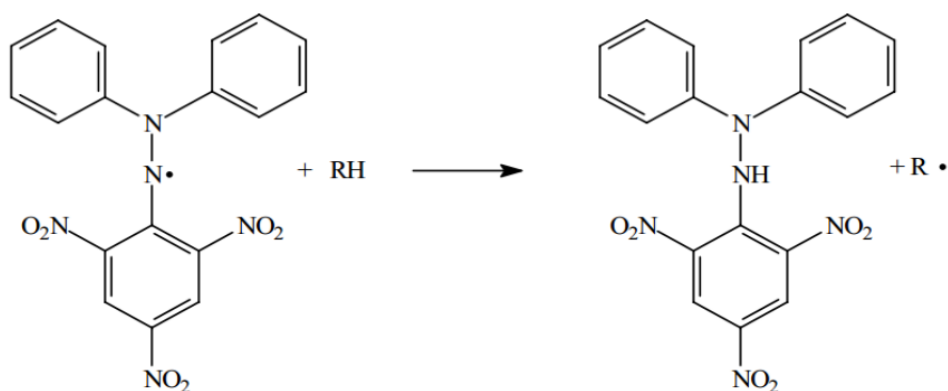
Experimentos espectroeletróquímicos foram realizados em uma cubeta de quartzo de camada fina (comprimento de caminho óptico, 1 mm, BASi), adaptada para a eletroquímica, com um arranjo de três eletrodos, sendo uma rede de platina (Pt) como eletrodo de trabalho, um fio de Pt como contra-eletrodo e o eletrodo de referência foi o sistema Ag/AgCl/Cl<sup>-</sup> (3 M). A célula foi conectada a um potenciostato/galvanostato PGSTAT da Metrohm Autolab, e os espectros foram registrados usando um espectrofotômetro de arranjo de diodos (Hewlett-Packard 8453A). A célula eletroquímica foi vedada com Parafilm M<sup>®</sup> antes de iniciar os experimentos, a fim de evitar a evaporação do solvente, e a solução foi desaerada com nitrogênio em fluxo baixo. O gás foi deixado na superfície da solução e foram realizadas as medidas dos “brancos” somente com o eletrólito de suporte e o solvente (CH<sub>3</sub>CN + TBAPF<sub>6</sub> 0,1 mol L<sup>-1</sup>) antes de adicionar o analito. Calculou-se a quantidade da amostra que deveria ser adicionada à solução a fim de resultar em uma concentração de 1 mmol L<sup>-1</sup>. Em seguida adicionou-se a amostra e foram realizadas as medidas espectroeletróquímicas, cujos espectros de absorção foram obtidos na faixa de comprimento de onda de 190 a 1100 nm durante a varredura nas faixas de redução e oxidação dos estudos eletroquímicos, e durante a aplicação por 180 s dos potenciais dos picos catódicos e anódicos, também obtidos nos estudos eletroquímicos.

#### 4.3 Avaliação da capacidade antioxidante frente ao radical DPPH<sup>•</sup>

A determinação da capacidade antioxidante das nitronas e seus compostos estruturalmente relacionados foi realizada de acordo com Sánchez-Moreno, Larrauri e Saura-Calixto (1999), com algumas modificações.

Esse método consiste na avaliação da capacidade sequestradora do radical 2-2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH<sup>•</sup>). A molécula de DPPH<sup>•</sup> é um radical considerado relativamente estável, uma vez que apresenta um elétron desemparelhado em sua estrutura, o qual se deslocaliza por toda a molécula, assim como pelo efeito captodativo, conferindo a esta uma coloração púrpura. Este absorve no comprimento de onda de 516 nm (OLIVEIRA, 2015). Em presença de um antioxidante ou de uma espécie radicalar (R<sup>•</sup>), o DPPH<sup>•</sup> é reduzido e forma o 2-2-difenil-picril-hidrazina (DPPH-H) (Figura 11), de coloração amarela. Isto resulta no desaparecimento da banda de absorção, a qual pode ser monitorada pelo decréscimo da absorvência (OLIVEIRA, 2015).

Figura 11 - Reação de redução do radical DPPH<sup>•</sup> por um antioxidante genérico (RH).



Fonte: DUREJA; DHIMAN, 2012.

O método consistiu no preparo da solução de DPPH<sup>•</sup> na concentração de 40 µg mL<sup>-1</sup>, via solubilização de 1 mg de DPPH<sup>•</sup> em metanol. Em seguida transferiu-se a solução para um balão volumétrico de 25 mL e completou-se a solução com metanol P.A.

Foram preparadas soluções das amostras em tubos eppendorf nas concentrações de 250, 500, 1000, 1500, 2000 e 3000 µmol L<sup>-1</sup>, solubilizadas em etanol P.A. Em seguida, as microplacas foram preparadas com as misturas reacionais com o uso de 30 µL das soluções de cada amostra mais 270 µL da solução metanólica de DPPH<sup>•</sup>, a fim de que as soluções apresentem um volume final de 300 µL e as seguintes concentrações: 25, 50, 100, 150, 200 e 300 µmol L<sup>-1</sup>. Para o “branco” utilizou-se 30 µL de metanol P.A. Como controle positivo utilizou-se 270 µL de DPPH<sup>•</sup>. As microplacas foram colocadas no espectrofotômetro, uma amostra por vez, e então realizou-se as medidas de absorvência a 516 nm. Todas as medidas foram realizadas em triplicata.

A porcentagem de atividade sequestradora de radicais (RSA, do inglês *radical scavenging activity*) para 30 minutos de reação foi calculada através da Equação 1.

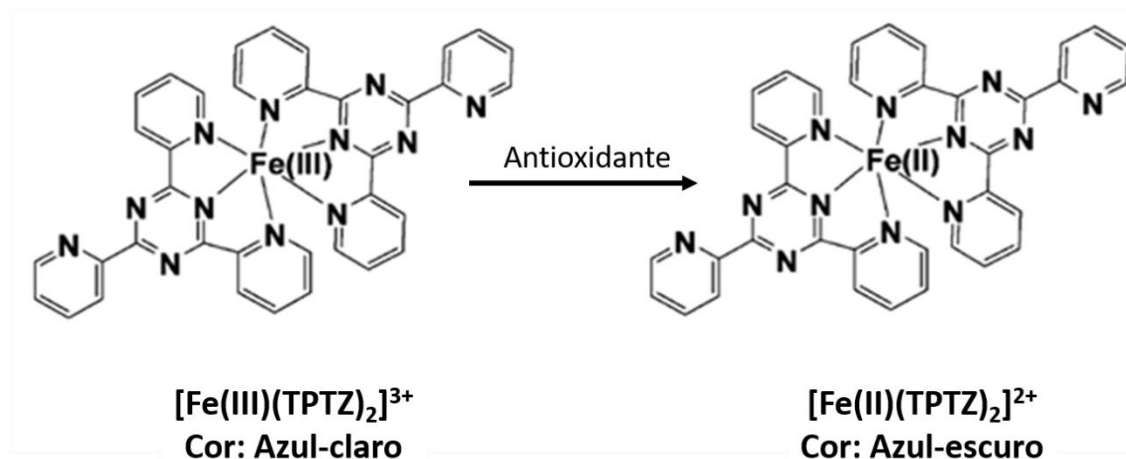
$$\%RSA = (1 - A_C/A_D) \times 100 \quad \text{Equação 1}$$

Onde  $A_C$  é a absorvência da solução em determinada concentração em 30 min de reação, e  $A_D$  é a absorvência da solução de DPPH<sup>•</sup>.

#### 4.4 Determinação da capacidade antioxidante redutora de ferro (FRAP)

A determinação da capacidade antioxidante redutora de ferro (FRAP, do inglês *Ferric Reducing Antioxidant Power*) das amostras foi realizada de acordo com Benzie e Strain (1996) com algumas modificações. O método baseou-se na medida direta da habilidade dos compostos antioxidantes em reduzirem em meio ácido (pH 3,6), o complexo de Fe(III)/TPTZ (2,4,6-tris(2-piridil)-s-triazina)  $[\text{Fe(III)(TPTZ)}_2]^{3+}$ , de coloração azul-clara, para formar o complexo de Fe(II)  $[\text{Fe(II)(TPTZ)}_2]^{2+}$ , de coloração azul-escuro, com absorção máxima em 595 nm (Figura 12) (BENZIE; STRAIN, 1996).

Figura 12 - Redução do complexo TPTZ (Fe(III)/Fe(II)).



Fonte: Autora, 2022 (Adaptado de HUANG; OU; PRIOR, 2005).

Inicialmente foram preparadas as soluções necessárias para o preparo do reagente FRAP. Preparou-se a solução tampão em valor de pH de 3,6 via solubilização de 1,6 mL de ácido acético em 0,31 g de acetato de sódio. Completou-se a solução com água deionizada até atingir um volume de 100 mL. Em seguida, mediu-se o valor do pH da solução tampão, o qual foi igual a 3,6. Foi preparada uma solução de HCl na concentração de 40 mmol L<sup>-1</sup>, para isso, retirou-se uma alíquota de 167 µL de HCl 37% e adicionou-se água deionizada até completar o volume de 50 mL. Preparou-se 25 mL da solução de TPTZ na concentração de 10 mmol L<sup>-1</sup> com a solubilização de 78,08 mg de TPTZ em HCl 40 mmol L<sup>-1</sup>. Também foi preparada a solução de cloreto férrico por meio da solubilização de 0,1351 g de cloreto férrico em 25 mL de água deionizada. O reagente FRAP foi então preparado através da mistura de 50 mL de tampão acetato (0,3 mol L<sup>-1</sup>, pH 3,6), 5 mL da solução de TPTZ (10 mol L<sup>-1</sup> em HCl 40 mmol L<sup>-1</sup>) e 5 mL da solução de cloreto férrico (FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O, 20 mol L<sup>-1</sup>).

Foram preparadas soluções etanólicas das amostras em tubos eppendorf na concentração de  $1000 \mu\text{mol L}^{-1}$ . Em tubos de ensaio, adicionou-se  $90 \mu\text{L}$  de cada solução das amostras, a fim de obter soluções cuja concentração final fosse de  $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ , acrescentou-se  $270 \mu\text{L}$  de etanol P.A. e misturou-se com  $2,7 \text{ mL}$  do reagente FRAP, preparado somente no momento da análise. Em seguida, os tubos foram tampados e levados ao banho-maria a  $37^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. Realizou-se então a medida da absorvência em espectrofotômetro UV-Vis (Agilent 8453) a  $595 \text{ nm}$ . O branco foi realizado com  $2,7 \text{ mL}$  do reagente FRAP a fim de calibrar o equipamento.

Utilizou-se trolox como padrão, e os resultados foram expressos em equivalentes de trolox (ET)/ mol do composto.

#### **4.5 Estudo das propriedades ópticas por espectroscopia no UV-Vis**

##### **4.5.1 Estudo das propriedades ópticas de LQB-303, LQB-109, LQB-304, LQB-569 e 5-nitro-2-furaldeído por espectroscopia no UV-Vis**

A espectroscopia no UV-Vis foi realizada na faixa de comprimento  $190$  a  $900 \text{ nm}$  que corresponde à absorção da radiação na região ultravioleta e visível do espectro.

Os experimentos de espectrofotometria no UV-Vis foram realizados em uma cubeta de quartzo de camada fina (comprimento de caminho óptico,  $1 \text{ mm}$ , BASi). Os espectros foram registrados usando um espectrofotômetro UV-Vis Thermo Scientific BioMate 3s.

Inicialmente foram realizados estudos para avaliar o efeito do solvente no perfil espectrofotométrico da nitronitrona LQB-303. Para a realização dos experimentos foram utilizados os solventes: dimetilformamida (DMF), acetonitrila, etanol e metanol. Realizou-se a medida do branco com  $2,5 \text{ mL}$  do solvente. Em seguida, preparou-se  $1 \text{ mL}$  de solução estoque da amostra LQB-303, na concentração de  $2,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ . Dessa solução estoque, retirou-se uma alíquota de  $100 \mu\text{L}$  e adicionou-se a  $2400 \mu\text{L}$  do solvente, a fim de se obter uma solução de concentração  $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  na cubeta. Foram realizadas as medidas de absorvência na faixa de comprimento de onda de  $190$  a  $900 \text{ nm}$ . Realizou-se o mesmo procedimento com os diferentes solventes. Antes de realizar as medidas, todas as soluções foram protegidas da luz com papel alumínio, a fim de evitar fotodegradação.

Posteriormente, foram realizados estudos de estabilidade, variando-se a concentração do analito a fim de avaliar o efeito da concentração no perfil espectrofotométrico da LQB-303, nos diferentes solventes: DMF, acetonitrila e etanol. Para isso, inicialmente realizou-se a



medida do branco com 2,5 mL do solvente. Em seguida preparou-se 1 mL de solução estoque da LQB-303, na concentração  $2,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ . Retirou-se uma alíquota de 100  $\mu\text{L}$  da solução estoque e adicionou-se a 2400  $\mu\text{L}$  do solvente a fim de resultar em uma solução de concentração  $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  na cubeta, em seguida, foram realizadas as medidas espectrofotométricas na faixa de comprimento de onda de 190 a 900 nm. Após isso, retirou-se alíquotas da solução de concentração  $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , completou-se com solvente e preparou-se quatro soluções em concentrações menores:  $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $5 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  e  $1 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ . Foram realizadas as medidas de absorvência em cada concentração, na faixa de comprimento de onda de 190 a 900 nm. Realizou-se o mesmo procedimento com os diferentes solventes. Antes de realizar as medidas, todas as soluções foram protegidas da luz com papel alumínio, a fim de evitar fotodegradação.

Além da LQB-303, também foram realizados estudos de absorvência em acetonitrila variando a concentração dos compostos LQB-109, LQB-569, LQB-304 e 5-nitro-2-furaldeído a fim de conhecer seus perfis espectrofotométricos. Primeiramente foram realizados estudos com os compostos LQB-569, LQB-304 e 5-nitro-2-furaldeído. Para isso, inicialmente realizou-se a medida do branco com 2,5 mL do solvente. Em seguida preparou-se 1 mL de solução estoque da LQB-303, na concentração  $2,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ . Dessa solução, retirou-se uma alíquota de 180  $\mu\text{L}$  e adicionou-se a 4320  $\mu\text{L}$  de acetonitrila, a fim de resultar em 4,5 mL de solução na concentração  $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , a concentração mais elevada a ser avaliada. A partir dessa solução, retirou-se alíquotas, completou-se com solvente e preparou-se quatro soluções em concentrações menores:  $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $5 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  e  $1 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ . Foram realizadas as medidas de absorvência em cada uma das cinco concentrações, na faixa de comprimento de onda de 190 a 900 nm. Realizou-se o mesmo procedimento com os três compostos. Antes de realizar as medidas, todas as soluções foram protegidas da luz com papel alumínio, a fim de evitar fotodegradação.

#### 4.5.2 Estudo da interação entre DDQ e nitronas por espectrofotometria no UV-Vis

O estudo da interação entre 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) e as nitronas LQB-109 e LQB-303 por espectrofotometria no UV-Vis foi realizado de acordo com Pandeewaran e Elango (2008), com algumas modificações.

Inicialmente foram realizados estudos espectrofotométricos no UV-Vis em acetonitrila variando-se a concentração do analito, a fim de conhecer os perfis espectrofotométricos da LQB-109, LQB-303 e do DDQ. O estudo do perfil da LQB-303 já havia sido realizado, então

em seguida foram realizados estudos com a LQB-109 e o DDQ. Para isso, inicialmente realizou-se a medida do branco com 2,5 mL do solvente. Em seguida preparou-se 1 mL de solução estoque de cada analito, na concentração  $2,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ . Dessa solução, retirou-se uma alíquota de 220  $\mu\text{L}$  e adicionou-se a 5280  $\mu\text{L}$  de acetonitrila, a fim de resultar em 5,5 mL de solução na concentração  $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , a concentração mais elevada a ser avaliada. Em seguida, dessa solução retirou-se alíquotas, completou-se com solvente e preparou-se quatro soluções em concentrações menores:  $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $5 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  e  $1 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ . Foram realizadas as medidas de absorvência em cada uma das cinco concentrações, na faixa de comprimento de onda de 190 a 900 nm. Realizou-se o mesmo procedimento com a LQB-109 e o DDQ. Antes de realizar as medidas, todas as soluções foram protegidas da luz com papel alumínio, a fim de evitar fotodegradação.

A fim de avaliar a estabilidade do DDQ e da LQB-109, foram realizadas medidas de absorvência de cada composto em acetonitrila, na concentração  $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ . Para isso, foram realizadas as medidas de absorção na faixa 190 a 900 nm, no início (0 minutos), após 20, 30 e 60 minutos.

Realizou-se o estudo da interação entre o DDQ e a LQB-109. Para isso, a partir da solução de cada composto, cuja concentração era  $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , retirou-se alíquotas de 1250  $\mu\text{L}$  e misturou-se, resultando em 2,5 mL de solução de interação na concentração  $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ . Foram realizadas as medidas espectrofotométricas na faixa de comprimento de onda de 190 a 900 nm de acordo com o tempo de interação: 0 minutos (momento inicial), 15 minutos, 30 minutos, 1 hora e 2 horas de interação.

Após avaliar a interação entre DDQ e LQB-109 na mesma concentração, realizou-se o estudo da interação entre o DDQ e as nitronas em concentrações diferentes. Primeiramente realizou-se esse estudo com DDQ e LQB-109. Para isso, preparou-se as soluções dos compostos. Para o DDQ foi preparada solução estoque na concentração  $2,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  e desta, retirou-se uma alíquota de 132,2  $\mu\text{L}$  a fim resultar em concentração final de  $1,322 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  na cubeta. Já para a LQB-109, cuja concentração final deve ser mais elevada, não foi preparada solução estoque, então calculou-se a massa necessária para resultar na concentração final de  $3,95 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ , a amostra foi pesada, solubilizada em 1 mL de acetonitrila e transferida para a cubeta que continha a solução de LQB-109. Completou-se a solução com 1367,8  $\mu\text{L}$  de solvente, a fim de resultar em solução final com volume de 2,5 mL e realizou-se as medidas espectrofotométricas, na faixa de comprimento de onda de 190 a 900 nm de acordo com o tempo de interação: 0 minutos (momento inicial), 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 40 minutos, 50 minutos e 1 hora de interação. Ao final dos 60 minutos de interação, avaliou-se

a influência do oxigênio na interação entre DDQ e LQB-109. Para isso, desaerou-se a solução com gás nitrogênio durante cinco minutos com fluxo baixo de gás, a fim de evitar a evaporação do solvente, realizou-se a medida espectrofotométrica; retirou-se a cubeta com a solução do espectrofotômetro, desaerou-se a solução por mais dez minutos e realizou-se outra medida de absorção na faixa 190 a 900 nm. Repetiu-se o procedimento para o estudo da interação entre DDQ e a nitronitrona LQB-303. Antes de realizar as medidas, todas as soluções foram protegidas da luz com papel alumínio, a fim de evitar fotodegradação.

Como os estudos de avaliação dos perfis espectrofotométricos da LQB-109 e LQB-303 não haviam sido realizados na concentração utilizada no estudo de interação entre as nitronas e o DDQ, realizou-se as medidas de absorvência da LQB-303 e LQB-109 em acetonitrila, na concentração de  $3,95 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ . Os estudos foram realizados na faixa de comprimento de 190 a 900 nm, de acordo com o tempo: 0 minutos (momento inicial), 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 40 minutos, 50 minutos e 60 minutos, a fim de avaliar a estabilidade dos compostos. Antes de realizar as medidas, todas as soluções foram protegidas da luz com papel alumínio, a fim de evitar fotodegradação.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

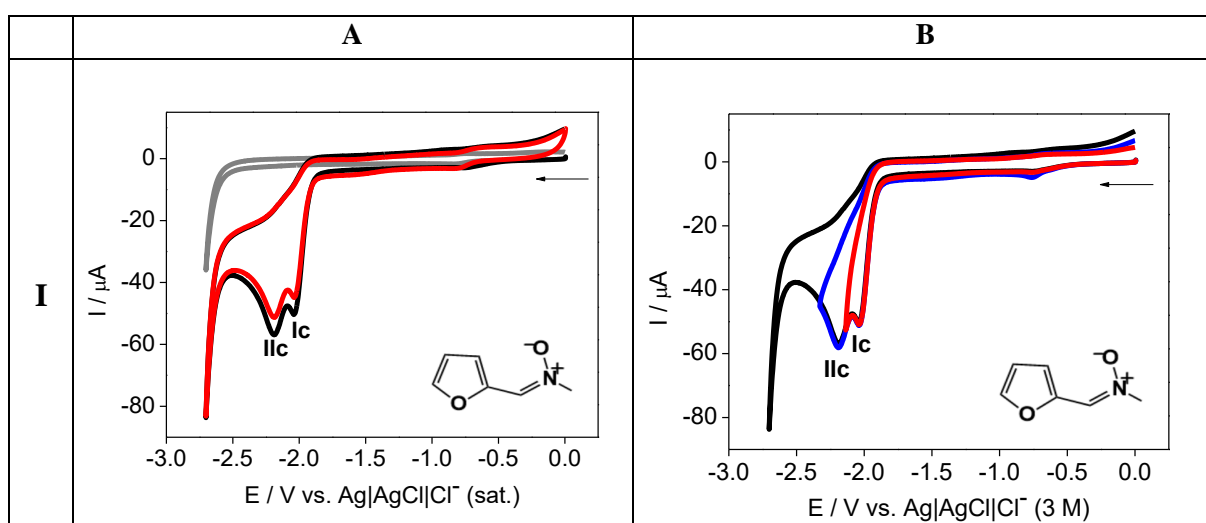
### 5.1 Estudos eletroquímicos em meio aprótico

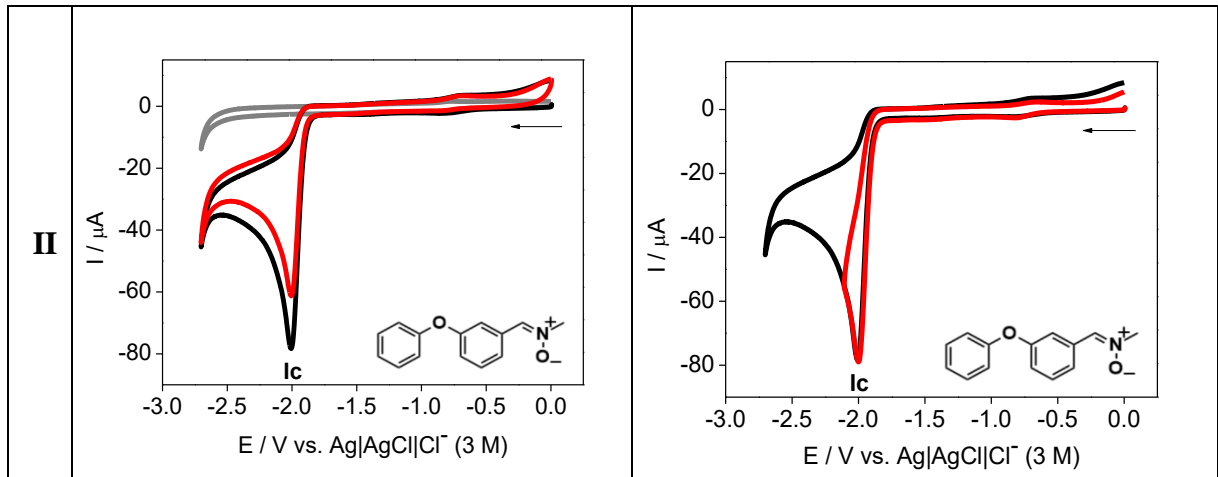
Neste trabalho, o comportamento redox de nitronas substituídas de interesse biológico, com destaque para as nitronitronas foi investigado por voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial. Os voltamogramas foram registrados em meio aprótico (acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub>), a fim de mimetizar ambientes lipofílicos das membranas biológicas.

#### 5.1.1 Análises eletroquímicas por voltametria cíclica – Redução

Dentre os compostos estudados nesse trabalho dois não apresentam o grupo nitro, são as nitronas LQB-109 (Figura 13, I) e LQB-123 (Figura 13, II). Ambas apresentaram perfis eletroquímicos semelhantes com ondas de redução de natureza irreversível, correspondentes à redução da função nitrona. O voltamograma cíclico para a nitrona LQB-109 (Figura 13, I A e B) apresentou duas ondas catódicas, I<sub>c</sub> e II<sub>c</sub>, em potenciais muito próximos, enquanto para LQB-123, o VC exibiu uma única onda catódica (I<sub>c</sub>) (Figura 13, II A e B) em potencial bastante próximo à primeira onda da LQB-109, como se observa na Tabela 4.

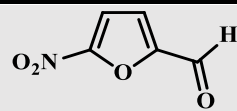
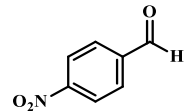
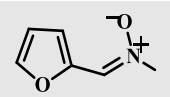
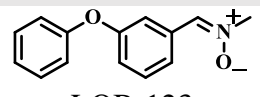
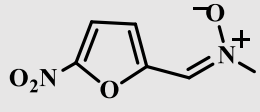
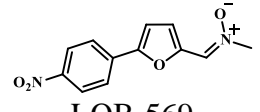
**Figura 13** – Voltamogramas cíclicos (VCs) na região catódica, para os compostos LQB-109 (I) e LQB-123 (II) em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo,  $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ ,  $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ . (A) 2 varreduras sucessivas, linha preta - primeira varredura, linha vermelha – segunda varredura. (B) Varreduras com potenciais de inversão.





Fonte: Autora, 2022.

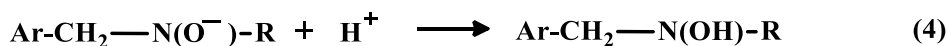
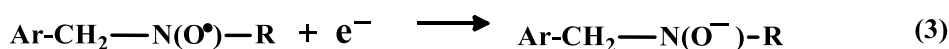
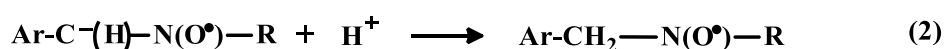
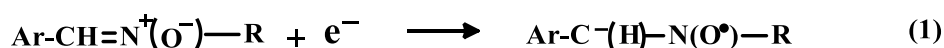
Tabela 4 – Principais parâmetros eletroquímicos em Voltametria Cíclica para os compostos 5-nitro-2-furaldeído, *p*-nitrobenzaldeído, LQB-109, LQB-123, LQB-303 e LQB-569 em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>). Eletrodo de carbono vítreo,  $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$ ,  $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ .

Composto	$E_{pIc}$ (V)	$E_{pIa}$ (V)	$\Delta E_p$ (mV)	$E_{pIIc}$ (V)	$E_{pIIa}$ (V)	$E_{pIIa'}$ (V)	$E_{pIIa''}$ (V)	$E_{pIIIc}$ (V)	$E_{pIIIa}$ (V)	$E_{pIVc}$ (V)
 5-nitro-2-furaldeído	-0,688	-0,590	98	-1,123	-1,027	-	-	-1,893	-1,767	-
 <i>p</i> -nitrobenzaldeído	-0,815	-0,737	78	-1,194	-1,071	-0,883	-0,480	-1,702	-	-2,340
 LQB-109	-2,037	-	-	-2,188	-	-	-	-	-	-
 LQB-123	-2,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
 LQB-303	-0,870	-0,798	72	-1,486	-0,570	-0,389	-	-	-	-
 LQB-569	-0,995	-0,926	69	-1,417	-1,076	-0,681	-	-2,080	-	-

Fonte: Autora, 2022.

Para LQB-109 e LQB-123, a redução está relacionada à captura de um elétron pela nitrona (Figura 14, Equação 1). Em virtude da elevada basicidade do ânion radical eletrogerado, pode ocorrer protonação a partir de água residual ou sais de amônio dissolvidos (Figura 14, Equação 2). Em seguida, é realizada outra transferência eletrônica, (Figura 14, Equação 3), formando o ânion, que provavelmente sofre protonação (Figura 14, Equação 4, resultando na respectiva hidroxilamina, que aparenta ser instável nesse caso (ROSSELIN *et al.*, 2016). A partir dos voltamogramas da Figura 13, I pode-se então associar que para a LQB-109 a redução da nitrona ocorre em duas etapas, são duas transferências monoeletrônicas, Ic e IIc, em potenciais próximos. Já para a nitrona LQB-123 a redução da função nitroaromática ocorre seguindo o mesmo mecanismo, porém a partir de uma transferência bieletrônica (Ic) (Figura 13, II).

**Figura 14 – Possível mecanismo de redução para LQB-109 e LQB-123.**

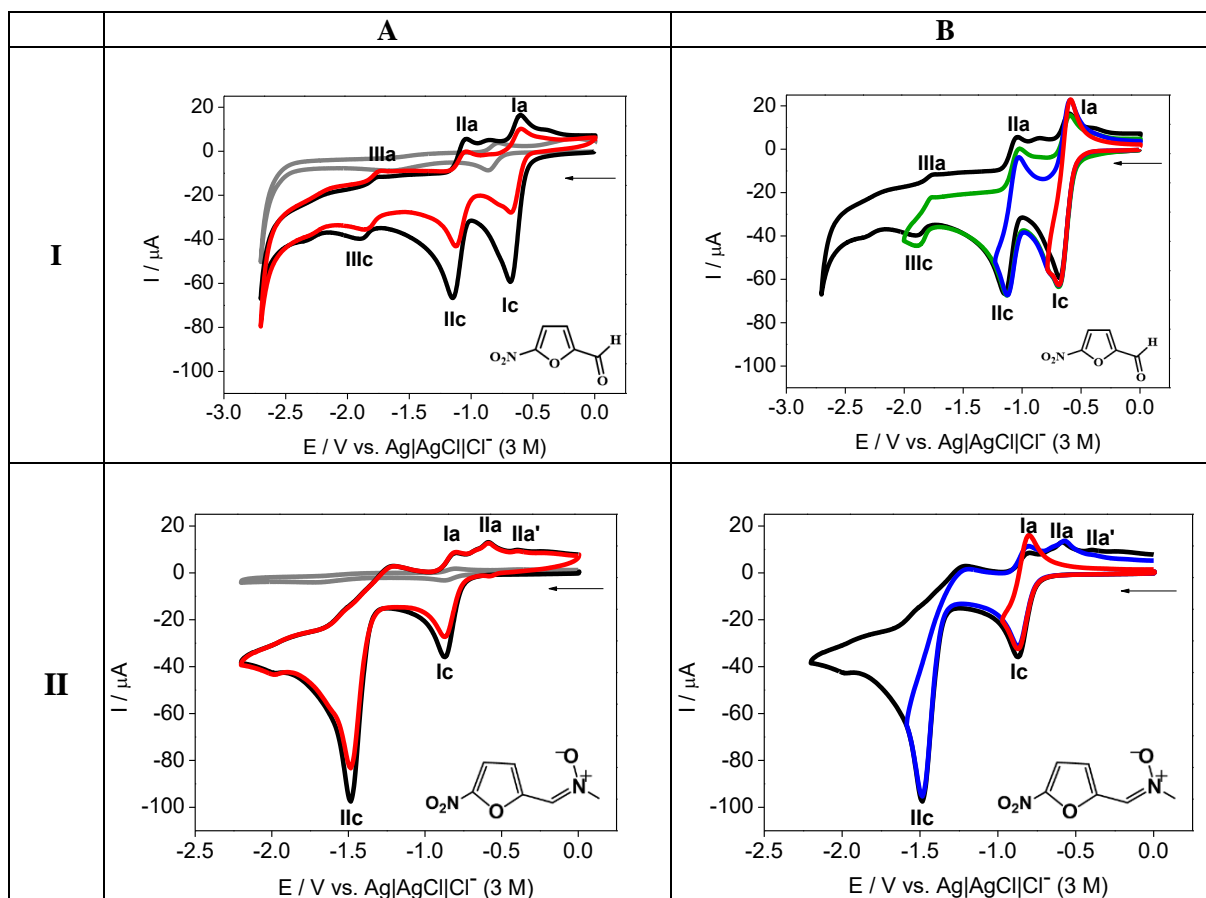


Fonte: ROSSELIN *et al.*, 2016.

Uma vez que são conhecidas as potencialidades, sobretudo terapêuticas, das duas classes importantes de compostos estudados nesse trabalho: nitronas e nitroaromáticos, buscou-se unir esses dois grupos farmacofóricos distintos em uma mesma molécula com o intuito de ampliar suas potencialidades e resultar em substâncias denominadas nitronitronas, como as que serão investigadas a seguir: LQB-303, LQB-304, LQB-304, LQB-534 e LQB-569.

A nitronitrona LQB-303 possui em sua estrutura dois grupos funcionais eletroativos: o grupo nitro e o grupo nitrona, ambos ligados ao anel furânico. Pode-se então relacionar seu perfil eletroquímico (Figura 15, II) aos perfis dos seus compostos estruturalmente relacionados 5-nitro-2-furaldeído (Figura 15, I), um aldeído nitroaromático, e LQB-109 (Figura 13, I), o qual possui o grupo nitrona como substituinte do anel furânico.

**Figura 15** – Voltamogramas cíclicos (VCs) na região catódica, para os compostos 5-nitro-2-furaldeído (I) e LQB-303 (II) em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo,  $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ ,  $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ . (A) 2 varreduras sucessivas, linha preta - primeira varredura, linha vermelha – segunda varredura. (B) Varreduras com potenciais de inversão.



Fonte: Autora, 2022.

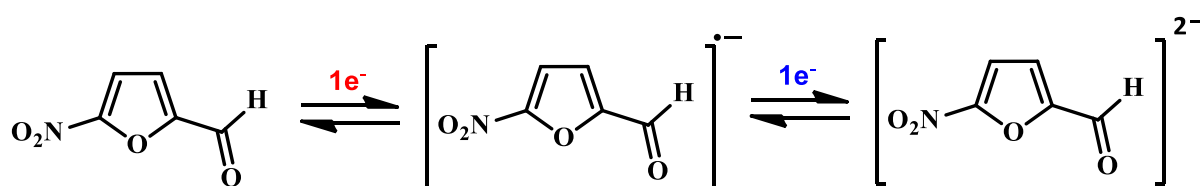
O voltamograma cíclico para a nitronitrona LQB-303 exibe um perfil com duas ondas catódicas, Ic e IIc (Figura 15, II, A). A primeira onda, Ic, apresenta onda correlata no ciclo reverso de potencial, Ia, evidenciando sua natureza quase-reversível, enquanto a segunda onda, IIc, possui duas ondas correlatas na oxidação, IIa e IIa', como observado na Figura 15, II, B.

O 5-nitro-2-furaldeído é precursor da LQB-303. Para este nitroaromático, o voltamograma cíclico exibe um perfil com três ondas catódicas (Figura 15, I). O grupo nitroaromático é reduzido, com pico bem definido, Ic, em uma transferência quase-reversível de um elétron, gerando ânion radical nitro, seguido por sua onda correlata de oxidação, Ia, cujo  $\Delta E_p$  é 98 mV (Tabela 4). Em seguida, evidencia-se uma segunda onda, IIc, relativa à segunda transferência monoelétrica, relativa à formação do diânion, também em um sistema quase-reversível (DE ABREU; DE FERRAZ; GOULART, 2002; KUHN; VON ESCHWEGE; CONRADIE, 2012; STRADINS; GAVARS; BAUMANE, 1983). Uma terceira onda discreta é observada, IIIc, seguida de sua contraparte anódica, IIIa (Figura 15, I, B). O possível



mecanismo de redução do 5-nitro-2-furaldeído em meio aprótico encontra-se na Figura 16, o qual evidencia a captura de um elétron pelo grupo nitro, levando à formação do ânion radical nitro, este se reduz e forma o diânion. A redução do grupo nitro apresenta-se como importante para seu mecanismo de ação antiparasitário, que embora não seja totalmente compreendido, certamente envolve ativação por meio da redução do grupo nitro (PACHECO *et al.*, 2021).

**Figura 16 – Possível mecanismo de redução para o 5-nitro-2-furaldeído.**



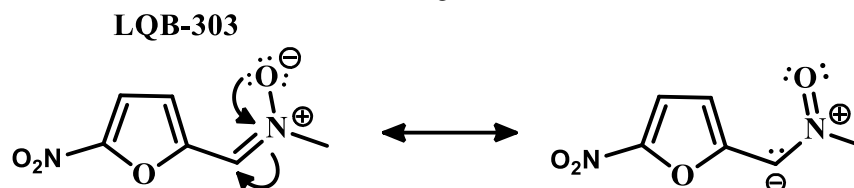
Fonte: Autora, 2022 (Adaptado de STRADINS; GAVARS; BAUMANE, 1983).

Os valores de potencial muito negativos obtidos (Tabela 4) indicam que a redução da nitrona ocorre com maior dificuldade em relação ao grupo nitro, evidenciando a maior eletrofilicidade do grupo nitro em relação a nitrona, uma vez que os valores de potencial da primeira e segunda ondas para a LQB-303 e para o 5-nitro-2-furaldeído, foram consideravelmente menores (Tabela 4).

Desse modo, pode-se comparar os perfis voltamétricos dos precursores com o perfil voltamétrico da nitronitrona LQB-303 (Figura 15, II), a fim de melhor analisar seu comportamento eletroquímico. Ao julgar pela análise dos perfis dos compostos estruturalmente relacionados 5-nitro-2-furaldeído e LQB-109 relatados anteriormente, para a LQB-303 (Figura 15, II) pode-se atribuir a primeira onda catódica ( $I_c$ ) à redução da porção nitroaromática, gerando ânion radical, por meio de uma transferência monoelétrônica, assim como observado para o 5-nitro-2-furaldeído (Figura 15, I). Porém, essa primeira onda de redução ocorre em potencial mais negativo ( $E_{pIc} = -0,870$  V) quando comparada ao precursor aldeído nitroaromático ( $E_{pIc} = -0,688$  V) (Tabela 4).

A maior dificuldade de redução do grupo nitro na nitronitrona LQB-303 quando comparado ao 5-nitro-2-furaldeído pode ser explicada pelas estruturas de ressonância da LQB-303 (Figura 17), essas estruturas de ressonância com deslocalização da carga na nitrona resultam em menor efeito indutivo eletrorretirador da nitrona em relação ao grupo aldeído do 5-nitro-2-furaldeído. Conseqüentemente, sendo um grupo mais eletrorretirador, o aldeído atrai para si a densidade eletrônica da molécula e facilita a redução do grupo nitro.

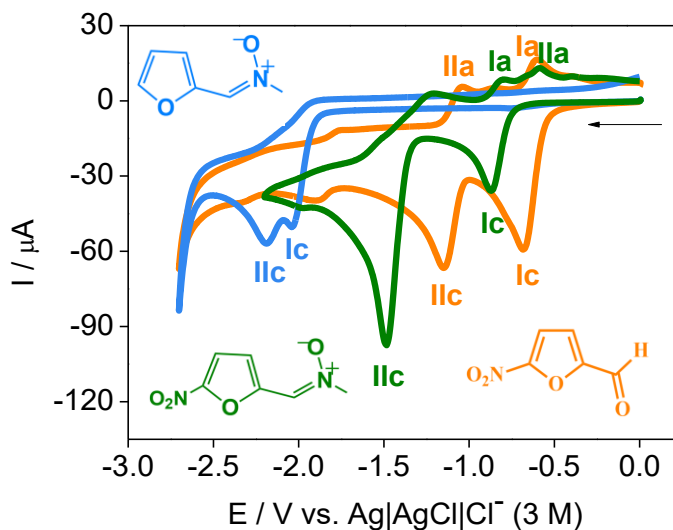
Figura 17 – Estruturas de ressonância da nitronitrona LQB-303.



Fonte: Autora, 2022.

Já a segunda onda catódica (IIc) apresenta intensidade de corrente elevada (Figura 18, linha verde), superior aos valores encontrados para os precursores, e potencial intermediário ( $E_{pIc} = -1,486$  V) entre os potenciais da segunda redução do 5-nitro-2-furaldeído ( $E_{pIc} = -1,123$  V) e da primeira onda de redução da LQB-109 ( $E_{pIc} = -2,037$  V). Isso tudo sugere que duas reações eletroquímicas podem estar ocorrendo na segunda onda catódica da nitronitrona LQB-303: redução da nitrona; como também a uma redução adicional do ânion radical nitro, gerando o diânion, assim como relatado para o precursor 5-nitro-2-furaldeído.

Figura 18 - Voltamogramas cíclicos (VCs) na região catódica, para os compostos 5-nitro-2-furaldeído (linha laranja), LQB-303 (linha verde) e LQB-109 (linha azul) em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>). Eletrodo de carbono vítreo,  $v = 100$  mV s<sup>-1</sup>,  $c = 1$  mmol L<sup>-1</sup>.

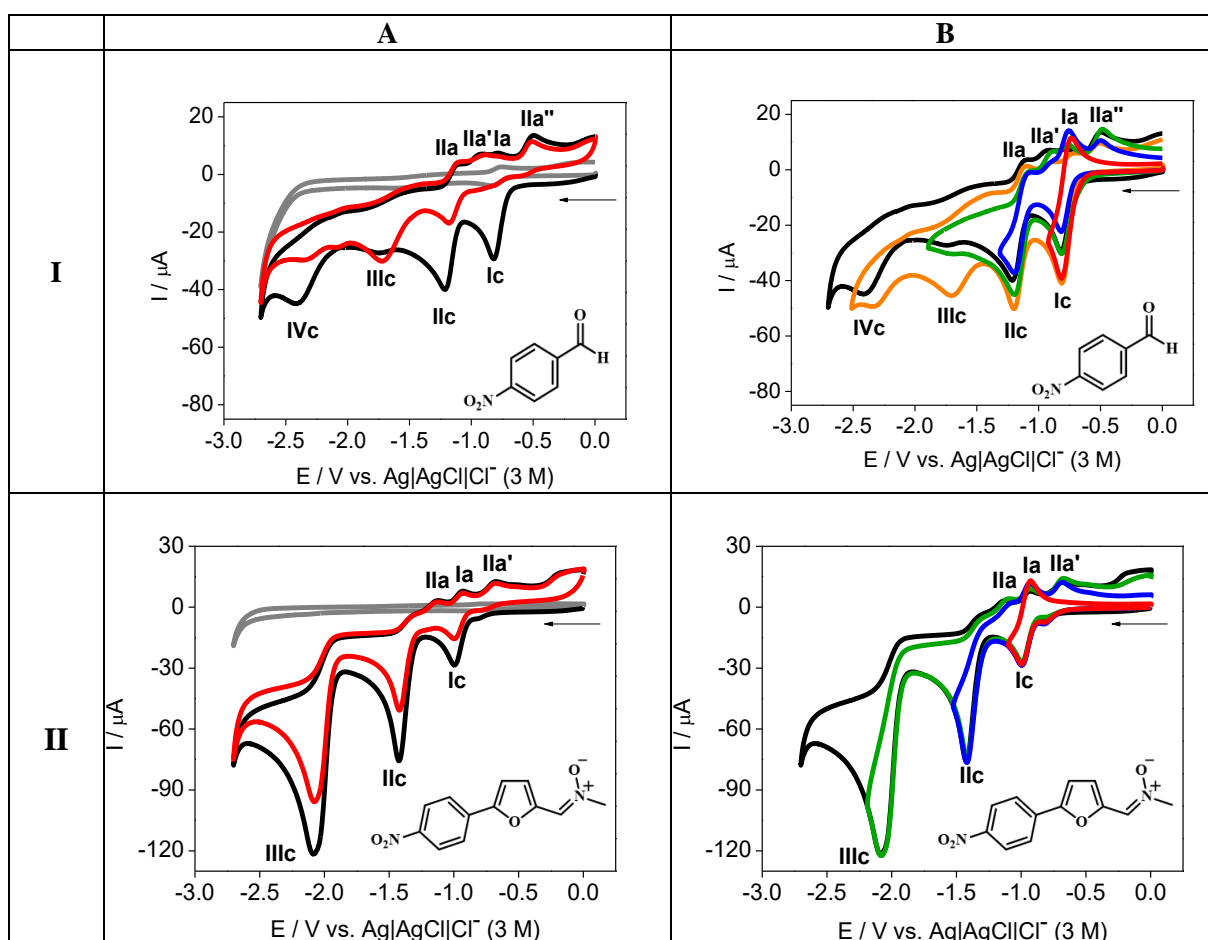


Fonte: Autora, 2022.

Além da nitronitrona LQB-303 que possui dois grupos redox, analisou-se o perfil eletroquímico de outra nitronitrona, denominada LQB-569 (Figura 19, II), a qual também possui as duas funções nitro e nitrona. Porém, diferente da LQB-303 (Figura 15, II) que possui

apenas um anel furânico em sua estrutura, a LQB-569 apresenta dois anéis aromáticos em sua estrutura, um anel furânico diretamente ligado à função nitrona e um anel benzênico nitrado. Assim, na tentativa de melhor analisar seu comportamento eletroquímico, inicialmente foram analisados os perfis eletroquímicos do nitrobenzeno, *p*-nitrobenzaldeído (Figura 19, I) e da nitrona LQB-109, já apresentada (Figura 13, I).

**Figura 19** – Voltamogramas cíclicos (VCs) na região catódica, para os compostos *p*-nitrobenzaldeído (I) e LQB-569 (II) em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo,  $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$ ,  $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ . (A) 2 varreduras sucessivas, linha preta - primeira varredura, linha vermelha - segunda varredura. (B) Varreduras com potenciais de inversão.



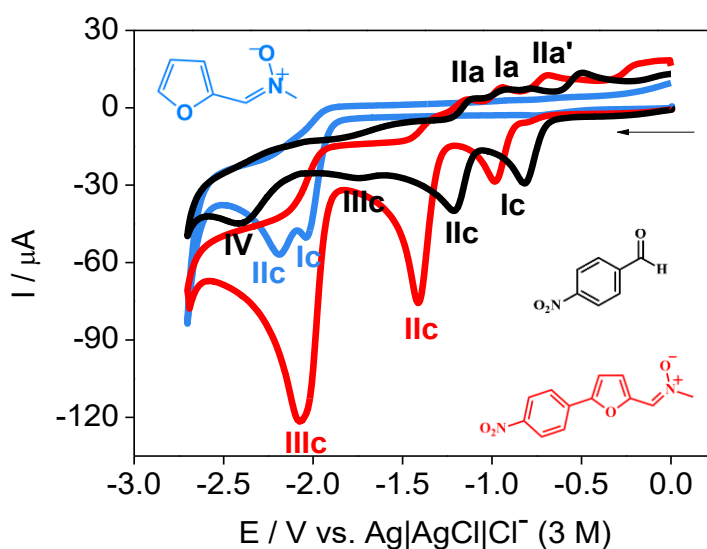
Fonte: Autora, 2022.

O *p*-nitrobenzaldeído (Figura 19, I) exibe perfil eletroquímico similar ao 5-nitro-2-furaldeído apresentado anteriormente (Figura 15, I e Figura 18). O grupo nitroaromático é reduzido primeiro, em Ic, em uma transferência quase-reversível de um elétron, gerando o ânion radical nitro, seguido por sua onda correlata de oxidação no ciclo reverso de potencial, Ia, cujo  $\Delta E_p$  é 78 mV. Duas ondas adicionais, menos proeminentes e de natureza irreversível, IIIc e

IVc, são observadas nos voltamogramas (Figura 19, I, A e B) e, podem estar relacionadas à redução do grupo aldeído aromático.

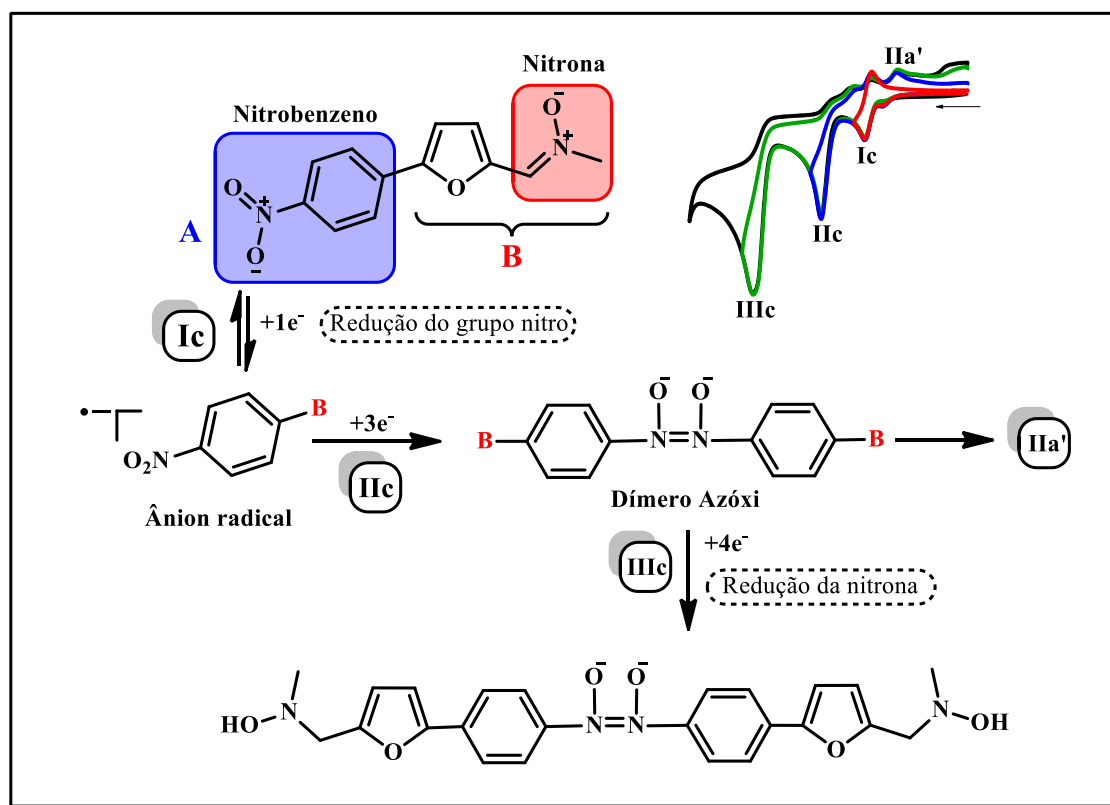
Como a LQB-569 possui dois grupos funcionais eletroativos (grupo nitrona e grupo nitro), a porção da molécula que possui o nitrobenzeno se assemelha ao *p*-nitrobenzaldeído, enquanto a porção que possui a nitrona ligada ao anel furânico pode ser relacionada à LQB-109. Para a LQB-569 o perfil voltamétrico apresenta três ondas catódicas (Figura 19, II), as duas primeiras, Ic e IIc, em potenciais próximos às duas primeiras ondas (Ic e IIc) observadas no VC do *p*-nitrobenzaldeído (Figura 20, linha preta); e uma terceira onda, IIIc, em potencial muito próximo às duas ondas catódicas do VC da LQB-109 (Figura 20, linha azul). A partir disso, pode-se analisar o comportamento voltamétrico da LQB-569, em relação a LQB-109. A diferença nas intensidades das correntes 1:3:4 e os perfis anódicos indicam mecanismos mais complexos. A formação de azoxiaromáticos díméricos a partir de grupos nitrosoaromáticos eletrogerados é registrada na literatura, o que permitiria sugerir um mecanismo, envolvendo a redução das nitronas diméricas. Um provável esquema mecanístico pode ser sugerido para a LQB-569 (Figura 21).

**Figura 20 - Voltamogramas cíclicos (VCs) na região catódica, para os compostos LQB-569 (linha vermelha), LQB-109 (linha azul) e *p*-nitrobenzaldeído (linha preta) em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>). Eletrodo de carbono vítreo,  $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$ ,  $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ .**



Fonte: Autora, 2022.

Figura 21 – Possível mecanismo de redução para a LQB-569.

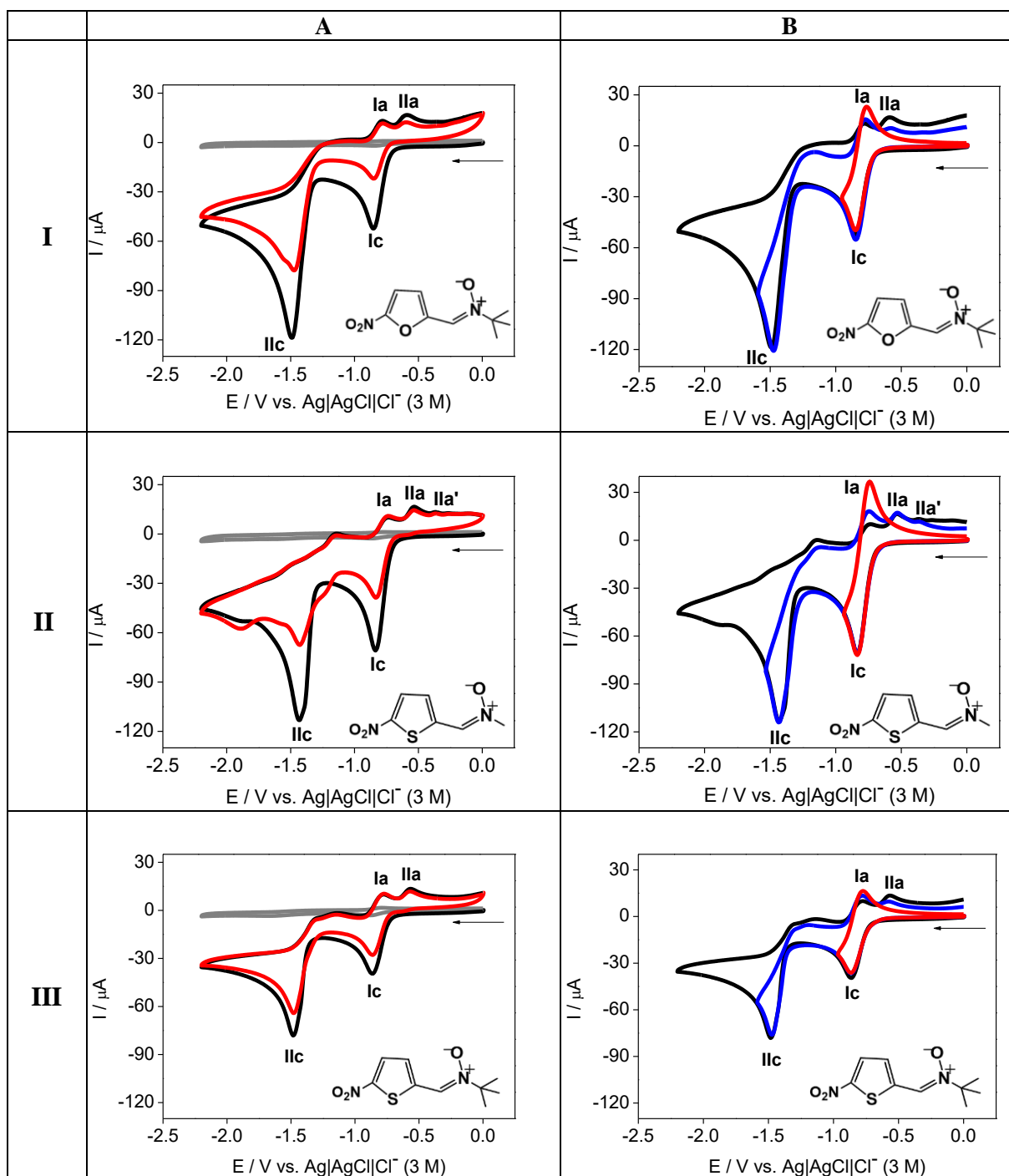


Fonte: Autora, 2022.

Assim como observado para o *p*-nitrobenzaldeído (Figura 19, I), o voltamograma cíclico da LQB-569 (Figura 19, II) exibe a primeira onda catódica (Ic) relativa à redução da porção nitroaromática, gerando ânion radical, com transferência quase-reversível de um elétron, haja vista a presença de onda correlata de oxidação (Ia) no ciclo reverso de potencial (Figura 19, II, B), cujo  $\Delta E_p = 69$  mV (Tabela 4). Essa primeira redução ocorre em potencial mais negativo ( $E_{pIc} = -0,995$  V) que o observado para o *p*-nitrobenzaldeído ( $E_{pIc} = -0,815$  V). Um segundo pico em potencial ainda mais negativo ( $E_{pIIc} = -1,417$  V) é observado e pode estar relacionado a redução trieletrônica do ânion radical nitro até a formação de azoxiaromáticos dimericos. IIc apresentou elevada intensidade de corrente (1:3 em relação a Ic) e duas ondas anódicas (IIa e IIa') na inversão do potencial, o que reforça a presença dos dímeros (KUHN; VON ESCHWEGE; CONRADIE, 2012). Em seguida, aparece uma terceira onda, IIIc, também com elevada intensidade de corrente (1:4 em relação a Ic), porém de natureza irreversível, e potencial bastante próximo aos potenciais observados nas ondas de redução da nitrona LQB-109, sugerindo então a redução (4 elétrons e 4 prótons) da função nitrona no dímero a hidroxilamina (Figura 21).

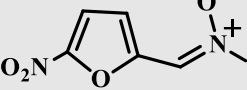
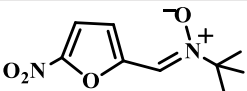
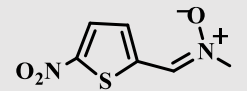
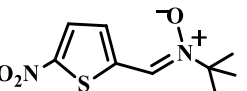
A seguir serão analisados os perfis eletroquímicos das nitronitronas que possuem apenas um anel aromático em sua estrutura. LQB-303 e LQB-484 possuem anel furânico e LQB-304 e LQB-534 apresentam anel tiofênico (Figura 22).

**Figura 22** – Voltamogramas cíclicos (VCs) na região catódica, para os compostos LQB-484, LQB-304 e LQB-534 em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo,  $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$ ,  $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ . (A) 2 varreduras sucessivas, linha preta - primeira varredura, linha vermelha - segunda varredura. (B) Varreduras com potenciais de inversão.



Fonte: Autora, 2022.

**Tabela 5 – Principais parâmetros eletroquímicos em Voltametria Cíclica para os compostos LQB-303, LQB-484, LQB-304 e LQB-534 em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>). Eletrodo de carbono vítreo,  $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$ ,  $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ .**

Composto	$E_{pIc}$ (V)	$E_{pIIa}$ (V)	$\Delta E_p$ (mV)	$E_{pIIc}$ (V)	$E_{pIIa}$ (V)	$E_{pIIa}'$ (V)
 LQB-303	-0,870	-0,798	72	-1,486	-0,570	-0,389
 LQB-484	-0,849	-0,765	84	-1,474	-0,578	-
 LQB-304	-0,834	-0,740	94	-1,433	-0,530	-0,363
 LQB-534	-0,864	-0,773	91	-1,472	-0,577	-

Fonte: Autora, 2022.

Os quatro compostos apresentam perfis voltamétricos similares, como se observa nos voltamogramas das Figuras 16 (II) e 22, nos quais se evidencia a presença de duas ondas catódicas, Ic e IIc. A primeira onda é relativa à redução da função nitroaromática, com transferência de um elétron (KUHN; VON ESCHWEGE; CONRADIE, 2012; STRADINS; GAVARS; BAUMANE, 1983). A análise dos potenciais de inversão mostra que essa primeira redução é de natureza quase-reversível cujos valores de  $\Delta E_p$  estão entre 72 e 94 mV para os quatro compostos, como se observa na Tabela 5.

Por comparação com o perfil do precursor 5-nitro-2-furaldeído (Figura 16, I), para os quatro compostos supracitados, a primeira onda (Ic), embora em potenciais mais negativos (Tabela 5), sugere-se que decorre da redução do grupo nitro, gerando ânion radical. Essa diferença de potencial pode estar relacionada ao fato do grupo aldeído no 5-nitro-2-furaldeído estabilizar melhor o ânion radical eletrogerado do que o grupo nitrona. Pode-se então relacionar a estabilidade do ânion radical nitro formado com o potencial redox do composto (PACHECO *et al.*, 2021).

Porém, diferente do 5-nitro-2-furaldeído, observando a estrutura dos quatro compostos em discussão, os quais possuem duas funções redox (grupo nitro e nitrona), a segunda onda

(IIc), deve estar relacionada à redução da nitrona que foi facilitada pela presença do grupo nitro (em comparação, por exemplo, com a LQB-109, que possui apenas a função nitrona). Observa-se, ainda, maiores intensidades de corrente, o que pode sugerir que uma outra reação eletroquímica pode estar acontecendo, isto é, a redução do ânion radical gerado na primeira onda em uma transferência monoelétrica (KUHNS; VON ESCHWEGE; CONRADIE, 2012; STRADINS; GAVARS; BAUMANE, 1983). Logo, o pico de redução IIc pode estar relacionado a um processo misto: a redução da nitrona como também uma redução adicional do ânion radical nitro, gerando seus produtos de redução.

Os dois compostos que possuem metil como substituinte da nitrona, LQB-303 e LQB-304, diferenciam-se apenas pelo heteroátomo do anel, daí os potenciais de redução da primeira (Ic) e segunda ondas (IIc) são próximos, sendo a LQB-304, que possui anel tiofênico, mais facilmente reduzida, apresentando potenciais de picos catódicos menos negativos em comparação a LQB-303. Logo, a presença do átomo de enxofre no anel aromático pode ter facilitado a redução da LQB-304. Após a varredura catódica, LQB-303 e LQB-304 exibiram três ondas anódicas no ciclo reverso, Ia, IIa e IIa', (Figuras 16, II e 22, II). LQB-303 e LQB-304 apresentaram valores próximos de potenciais dos picos, porém, assim como observado para as ondas catódicas, LQB-304 mostrou potenciais um pouco menos negativos que LQB-303.

LQB-534 e LQB-484 possuem grupos *terc*-butil ligados a nitrona, diferenciam-se pelo heteroátomo do anel, ambos apresentaram duas ondas de redução em potenciais semelhantes. E, após a inversão de potencial apenas duas ondas anódicas de baixa intensidade são observadas, Ia e IIa (Figura 22, I e III). Como observa-se melhor na Figura 22, I e III, B, onde a linha vermelha mostra a primeira onda catódica (Ic) seguida por sua contraparte anódica (Ia), e a linha azul mostra a segunda onda de redução (IIc), seguida por uma onda catódica (IIa) para os dois compostos com grupo *terc*-butil.

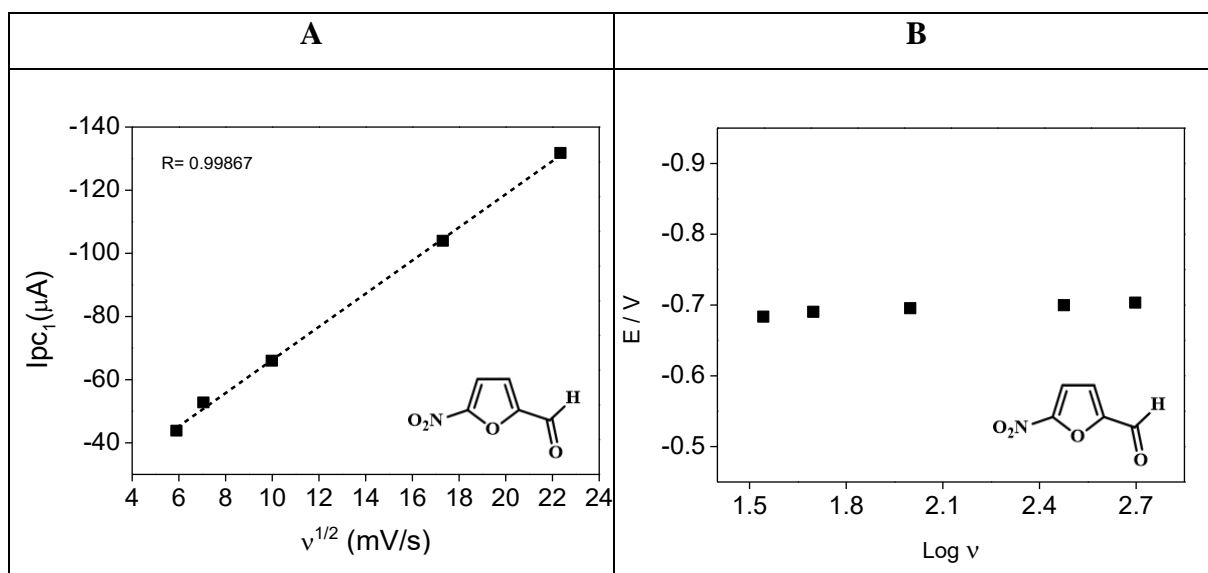
Os dois compostos que possuem nitrotiofeno, LQB-534 e LQB-304 exibem semelhanças em seus perfis, exceto em varreduras sucessivas. Para a LQB-534, a segunda varredura ocorre praticamente sem mudanças em relação a primeira, como vê-se ao comparar a linha preta com a linha vermelha (Figura 22, III), entretanto, LQB-304 revela um perfil de redução distinto na segunda varredura (Figura 22, II, linha vermelha). Isso pode estar relacionado ao substituinte ligado a nitrona, para a LQB-534 a presença do grupo *terc*-butil ligado a nitrona parece estabilizar o composto, o que não seria observado para a LQB-304 que possui grupo substituinte metil. Esse substituinte *terc*-butil da LQB-534, realiza o efeito indutivo doador de elétrons, repelindo a adição de elétrons, torna a redução mais difícil, levando a potenciais mais negativos, quando comparado a LQB-304, a qual possui grupo metil e reduz

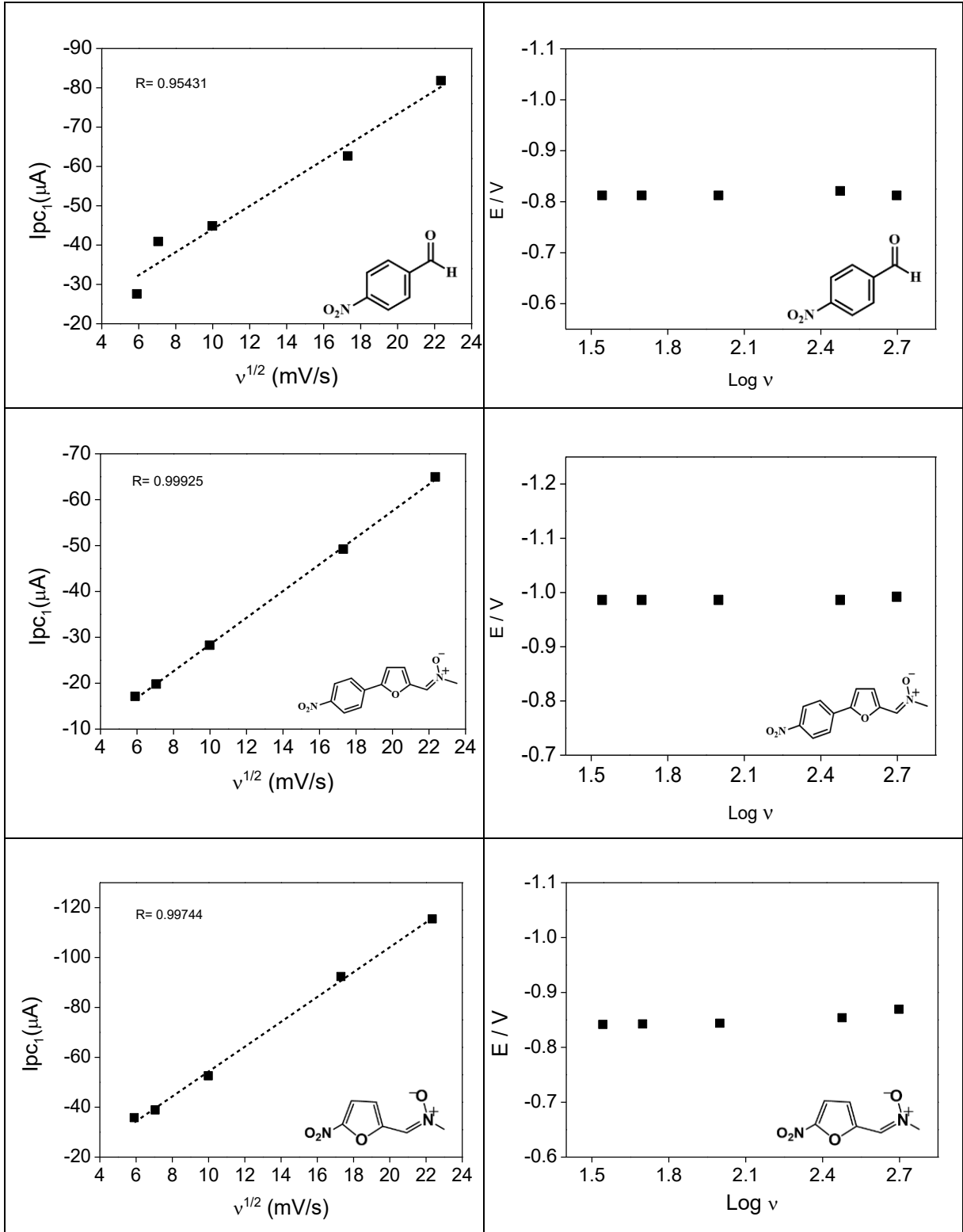


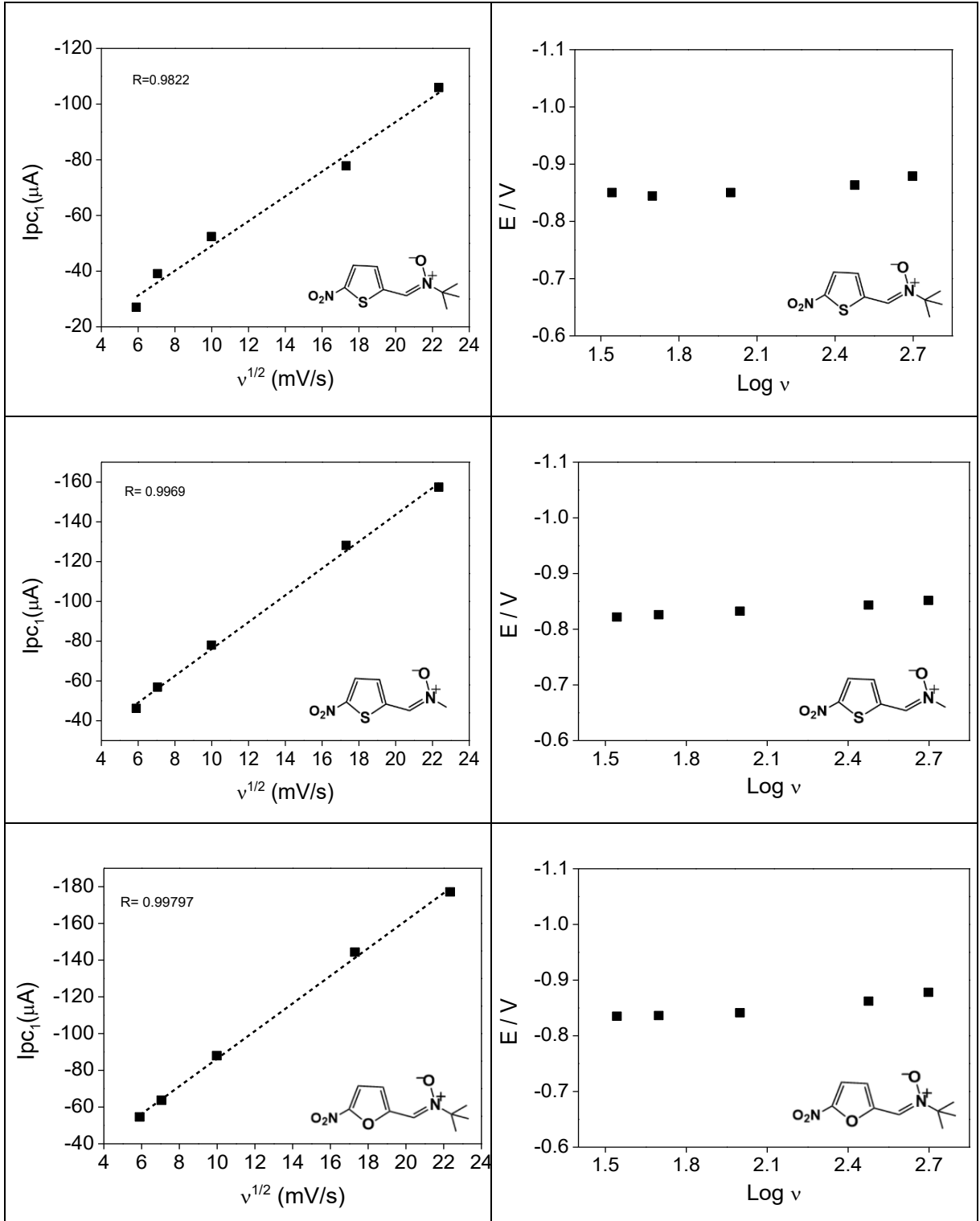
com maior facilidade (ROSSELIN *et al.*, 2016). Isso pode ser observado através da análise dos valores de potenciais de redução para os dois compostos, disponíveis na Tabela 1. Enquanto a LQB-304 apresenta  $E_{pIc} = -0,834V$  e  $E_{pIIc} = -1,433V$ , a LQB-534 possui valores um pouco mais negativos para as duas ondas:  $E_{pIc} = -0,864V$  e  $E_{pIIc} = -1,472V$ .

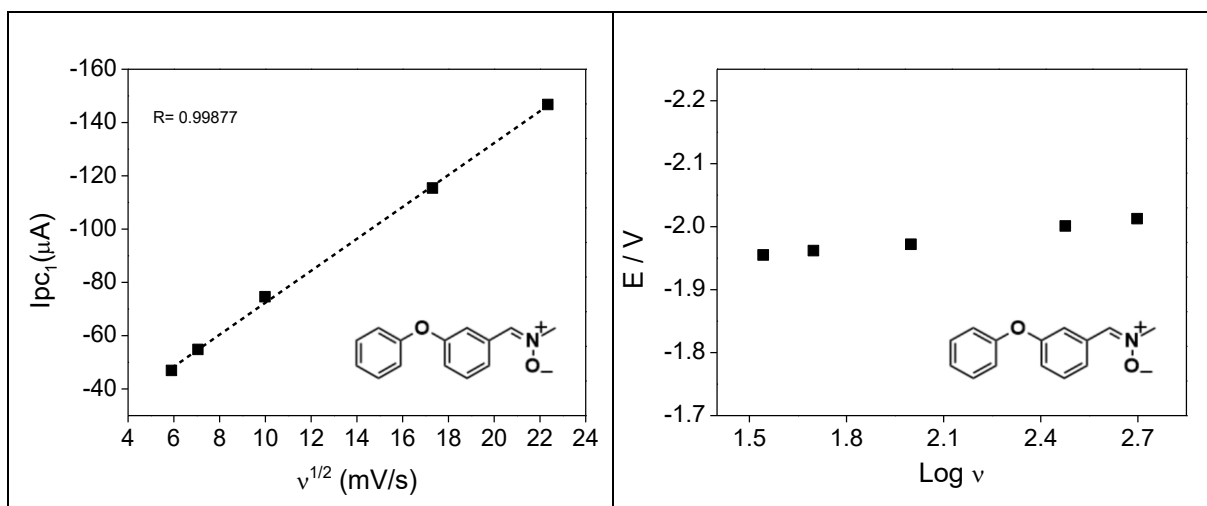
A partir do estudo voltamétrico foram obtidos os valores de intensidade de corrente para a primeira onda de redução ( $I_c$ ) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ( $I_{pc1}$  vs.  $v^{1/2}$ ). Nos gráficos de todos os compostos observa-se linearidade dos pontos (Figura 23, A), isso indica que o transporte de massa da solução à superfície do eletrodo é de natureza difusional (BARD; FAULKNER, 2001). Já nos gráficos de potencial de pico para a primeira onda ( $I_c$ ) em função do logaritmo da velocidade de varredura ( $E_{pIc}$  vs.  $\log v$ ) (Figura 23, B), observa-se que os potenciais dos picos permanecem praticamente constantes com o aumento da velocidade. Logo, os potenciais da primeira onda catódica independem da velocidade de varredura (BARD; FAULKNER, 2001). Além disso, a linearidade dos pontos em conjunto com a presença de onda reversa, para os compostos nitrados, indicam que o primeiro processo de redução, do grupo nitro, é de natureza quase-reversível (SOUZA, 2011).

**Figura 23** – (A) Análise da corrente de pico ( $I$ ), para a primeira onda de redução para os compostos estudados em função de  $v^{1/2}$ . (B) Gráfico de potencial de pico para a primeira onda de redução em função do  $\log v$  (acetonitrila/ TBAPF<sub>6</sub> 0,1 mol L<sup>-1</sup>) para as diferentes nitronas.









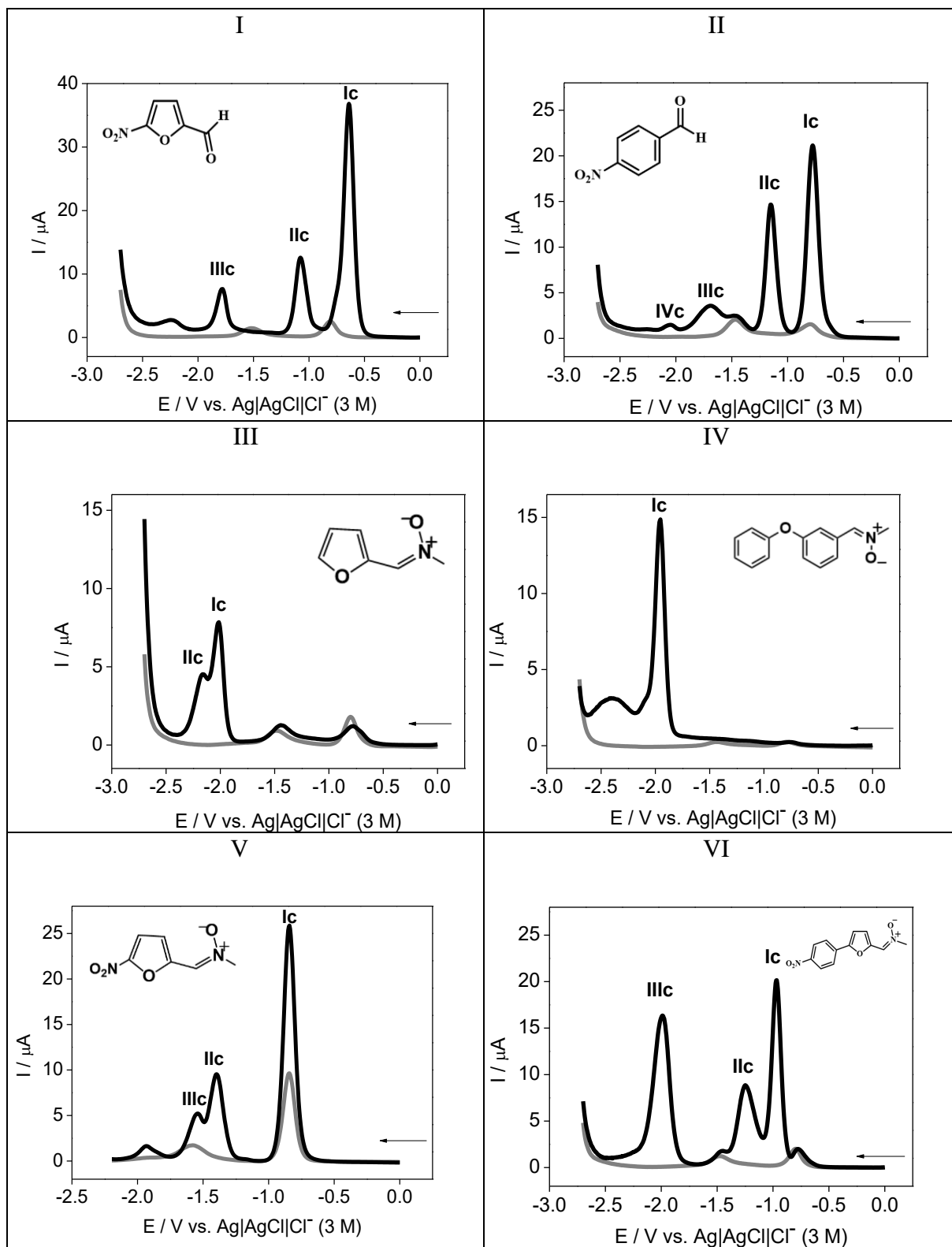
Fonte: Autora, 2022.

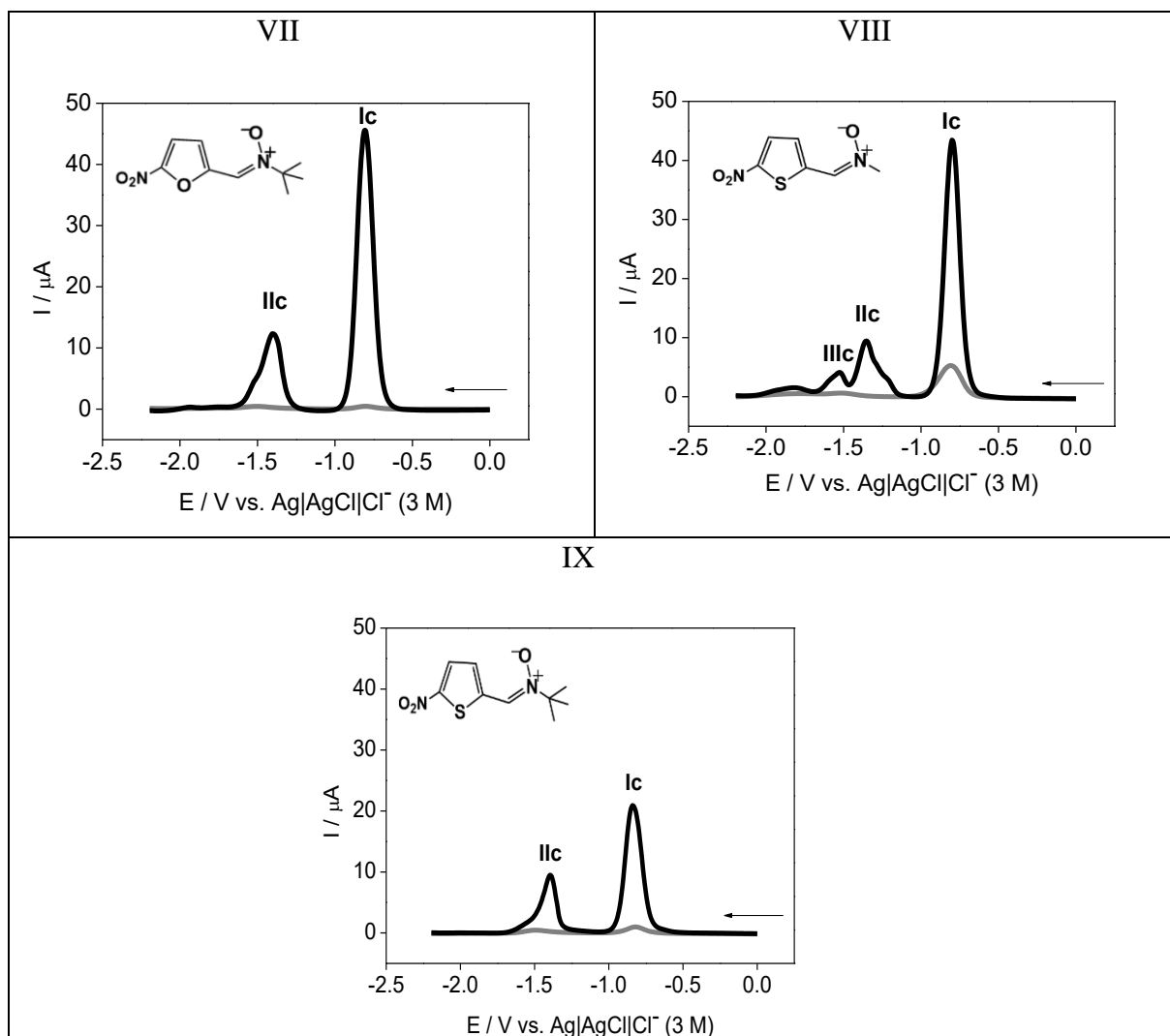
### 5.1.2 Análises eletroquímicas por voltametria de pulso diferencial – Redução

Além da voltametria cíclica, uma técnica mais sensível, a voltametria de pulso diferencial, foi utilizada para confirmar os perfis voltamétricos dos compostos. Pode-se observar que todos os compostos estudados apresentaram voltamogramas de pulso diferencial (VPDs) com perfis semelhantes aos observados nos voltamogramas cíclicos mostrados anteriormente (Figuras 13, 15, 19 e 22).

Inicialmente, para a nitrona LQB-109 verifica-se a presença de duas ondas catódicas ( $I_c$  e  $II_c$ ) (Figura 24, III) em potenciais bastante próximos (Tabela 6), relativas à redução da nitrona; já para a nitrona LQB-123 observou-se apenas uma onda catódica ( $I_c$ ), também relacionada à redução da função nitrona.

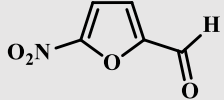
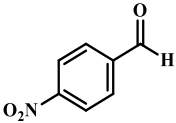
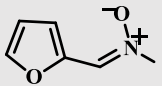
Figura 24 – Voltamogramas de pulso diferencial (VPDs) na região catódica para os compostos 5-nitro-2-furaldeído (I), *p*-nitrobenzaldeído (II), LQB-109 (III), LQB-123 (IV), LQB-303 (V), LQB-569 (VI), LQB-484 (VII), LQB-304 (VIII) e LQB-534 (IX) (linha preta), em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo,  $v = 10 \text{ mV s}^{-1}$ ,  $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ .





Fonte: Autora, 2022.

**Tabela 6 – Principais parâmetros eletroquímicos em Voltametria de Pulso Diferencial para os compostos 5-nitro-2-furaldeído, *p*-nitrobenzaldeído, LQB-109, LQB-123, LQB-303, LQB-569, LQB-484, LQB-304 e LQB-534 em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>). Eletrodo de carbono vítreo,  $\nu = 10 \text{ mV s}^{-1}$ ,  $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ .**

Composto	<i>EpIc</i> (V)	<i>EpIIc</i> (V)	<i>EpIIIc</i> (V)	<i>EpIVc</i> (V)
 5-nitro-2-furaldeído	-0,640	-1,076	-1,780	-
 <i>p</i> -nitrobenzaldeído	-0,773	-1,150	-1,690	-2,048
 LQB-109	-2,015	-2,162	-	-

	-1,955	-	-	-
LQB-123				
	-0,842	-1,397	-	-
LQB-303				
	-0,969	-1,248	-1,989	-
LQB-569				
	-0,807	-1,401	-	-
LQB-484				
	-0,798	-1,353	-	-
LQB-304				
	-0,840	-1,394	-	-
LQB-534				

Fonte: Autora, 2022.

A nitronitrona LQB-303 exibe duas ondas principais: Ic, mais intensa, e IIc com menor intensidade de corrente (Figura 24, V), assim como observado no respectivo VC (Figura 15, II). No VPD do seu precursor estrutural, o 5-nitro-2-furaldeído, observa-se a redução do grupo nitro a partir da presença de três ondas catódicas, a primeira, Ic, de maior intensidade, seguidas por IIc e IIIc menos intensas.

O VPD registrado (Figura 24, VI) confirma a presença de três ondas catódicas bem definidas para a LQB-569. Sendo Ic bem definida, mais intensa; em potencial próximo aparece IIc menos intensa; já a terceira onda, IIIc, mostrou-se com maior intensidade de corrente e em potencial menor que -2V (Tabela 6). Enquanto para o precursor estrutural *p*-nitrobenzaldeído, seu perfil voltamétrico em VPD exibe quatro ondas catódicas (Figura 24, II), as duas primeiras, Ic e IIc, com maior intensidade de corrente, IIIc com uma intensidade menor, e IVc apresentou-se muito discreta, relativas à redução da função nitroaromática. Então, observa-se que a LQB-569 apresenta perfil eletroquímico em VPD distinto do precursor estrutural LQB-109, o qual como já relatado, exibe um comportamento com duas ondas catódicas bem próximas (Ic e IIc) em potenciais bastante negativos (Figura 24, III, Tabela 6), diferente ao observado para a LQB-569, assim como relatado anteriormente em VC.

Nos VPDs registrados para as demais nitronitronas LQB-484, LQB-534 e LQB-304 (Figura 24, VII – IX), assim como relatado para a LQB-303, todas as nitronitronas exibiram perfis semelhantes aos obtidos em VC (Figuras 15, II e 22 I-III), cujos voltamogramas apresentaram duas ondas principais:  $I_c$  com elevada intensidade de corrente, e  $I_{lc}$  um pouco menos intensa. Dessa maneira, foram observados perfis semelhantes para os compostos nas duas técnicas eletroquímicas: VC e VPD.

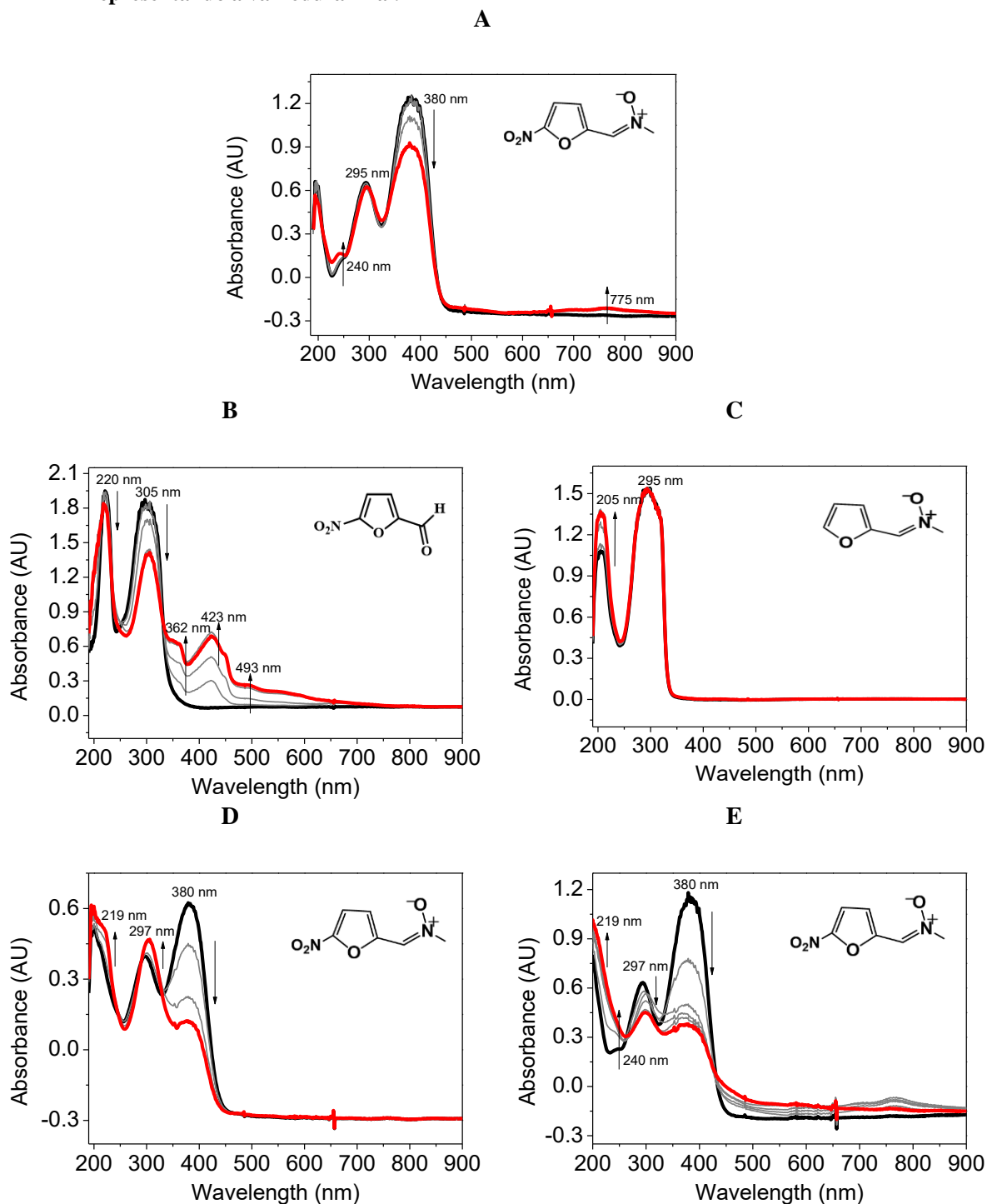
### 5.1.2 Experimentos espectroeletroquímicos - redução

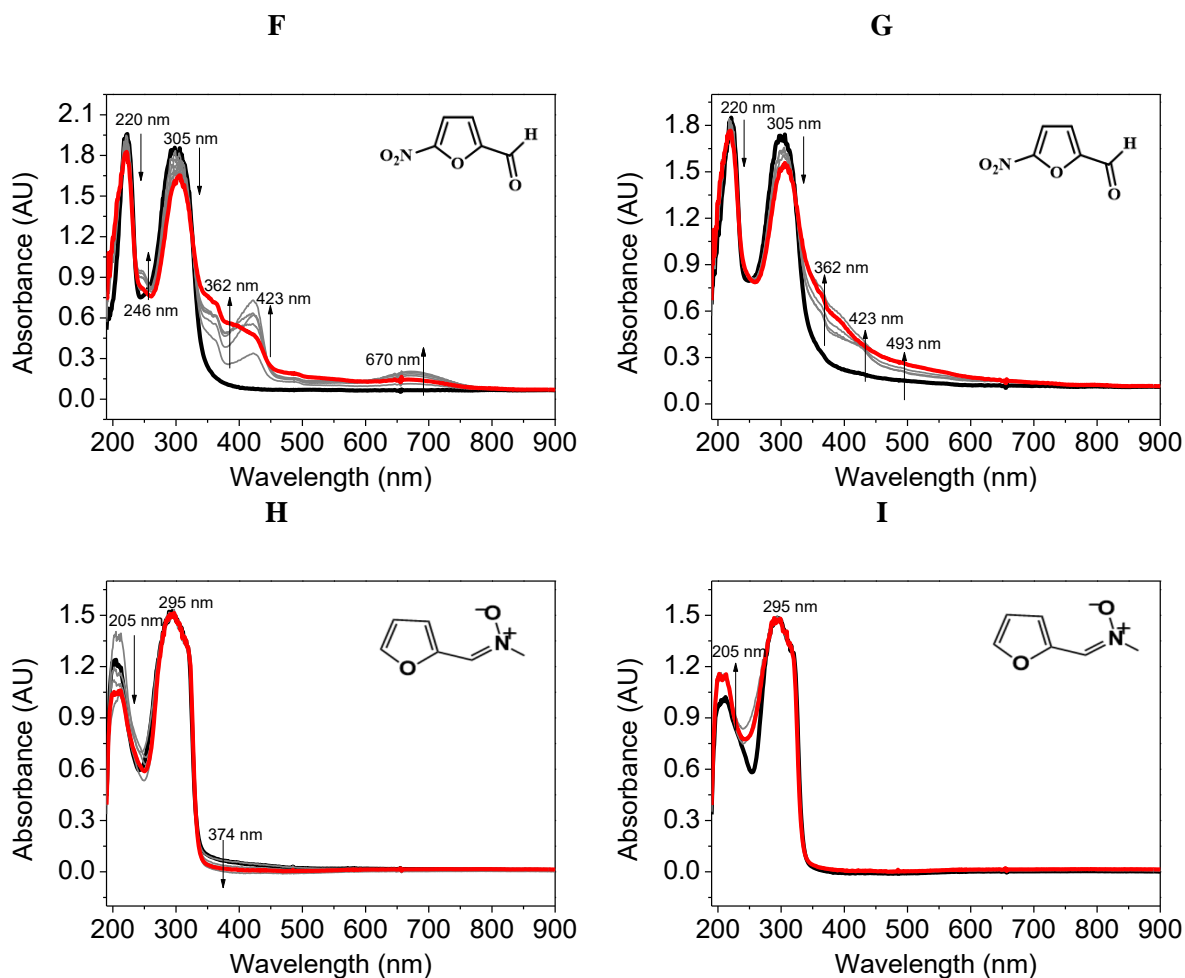
A fim de confirmar o mecanismo de redução proposto a partir dos perfis voltamétricos obtidos, bem como esclarecer as mudanças estruturais das espécies eletrogeradas após redução, o composto LQB-303 e seus precursores foram analisadas por meio da técnica de espectroeletroquímica na região do UV-Vis, em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub>, 0,1 mol L<sup>-1</sup>, utilizando o modo cinético de coleta de espectros do espectrofotômetro. Os espectros na região do UV-Vis foram registrados durante a redução da amostra em concentração de 1,0 mmol L<sup>-1</sup>.

O espectro de absorção da LQB-303 (Figura 25, A, linha preta) exibe duas bandas de absorção principais: um pico de intensidade elevada em 380 nm e outro de maior energia, porém menor intensidade em 295 nm. Uma banda de menor intensidade é observada em 240 nm.



Figura 25 – (—) Espectros iniciais na região UV-Vis em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub>, 0,1 mol L<sup>-1</sup>, (caminho óptico de 1 cm), dos compostos LQB-303, 5-nitro-2-furaldeído e LQB-109 (c = 1 mmol L<sup>-1</sup>). Experimentos espectroeletroquímicos, no eletrodo de trabalho de rede de Pt. (—) (—) Espectros na região do UV-Vis durante a redução para os compostos LQB-303 (faixa de varredura de 0 a -1,6 V) (A), 5-nitro-2-furaldeído (faixa de varredura de 0 a -2,0 V) (B) e LQB-109 (faixa de varredura de 0 a -2,3 V) (C), com a linha vermelha representando a varredura final. (—) (—) Espectros na região do UV-Vis obtidos durante a aplicação por 180 s do potencial de redução de -0,9 V (D), -1,5 V (E), -0,7 V (F), -1,1 V (G), -2,0 V (H) e -2,2 V (I), com a linha vermelha representando a varredura final.





Fonte: Autora, 2022.

Enquanto o precursor 5-nitro-2-furaldeído exhibe um espectro inicial com duas bandas (Figura 25, B, linha preta), sendo uma de mais alta energia e absorção máxima em 220 nm, seguida por uma segunda onda em 305 nm. Já a nitrona LQB-109 também exhibe um perfil espectroeletróquímico inicial com duas bandas de absorção (Figura 25, C, linha preta), a primeira de maior energia, em 205 nm, relativa a transições  $\pi$ - $\pi^*$ , seguida por uma segunda com absorção máxima em 295 nm, assim como observado para a LQB-303. As duas bandas podem ser associadas à função nitrona, assim como relatado por Kubota e colaboradores (1963).

A Figura 25A ilustra a variação dos espectros de absorção de UV-Vis conforme o potencial do eletrodo de trabalho é varrido no sentido catódico. A redução da LQB-303 no potencial 0 a -1,6V provocou um aumento na intensidade da onda em 240 nm, diminuição na intensidade da banda de absorção em 380 nm, seguidas de uma cauda em 775 nm. Enquanto a banda em 295 nm não sofreu modificações.

Já nos espectros da LQB-303 obtidos a partir da aplicação por 180 s dos potenciais de redução da primeira (-0,9 V) (Figura 25, D) e segunda ondas (-1,5 V) (Figura 25, E) catódicas

observadas nos estudos eletroquímicos, pode-se verificar que a banda localizada em 380 sofre decaimento bastante acentuado. Já o ombro em 219 nm e a banda em 297 nm, durante a aplicação dos dois potenciais de redução, sofrem deslocamento batocrômico; as duas bandas aumentam de intensidade ao aplicar-se o primeiro potencial de redução (-0,9 V). Durante a aplicação do potencial de redução mais negativo (-1,5 V), observa-se aumento do ombro em 219 nm, aparecimento de um ombro em 240 nm e redução de intensidade da segunda banda, em 297 nm, decorrente da redução da função nitrona. A redução das bandas em 297 e 380 nm e aparecimento dos ombros em 219 e 240 nm sugerem respectivamente a redução dos grupos funcionais eletroativos da molécula e formação de seus produtos de redução.

Em contraste, o 5-nitro-2-furaldeído exibe um perfil espectroeletróquímico marcadamente diferente na redução (Figura 25, B). Ao longo da redução, na faixa de 0 a -2,0V, observa-se leve diminuição de intensidade da banda em 220 nm, decorrente da redução do grupo nitro; elevada redução da intensidade da segunda banda, em 305 nm, seguidas pelo aparecimento de um ombro em 362 nm, uma banda em 423 nm e uma cauda em 493 nm, o aparecimento de novos ombros de absorção sugere e a formação dos produtos de redução do grupo nitro.

Já os espectros obtidos a partir da aplicação do potencial -0,7 V (Figura 25, F) relativo à primeira onda catódica observada nos estudos em voltametria cíclica, mostram comportamento semelhante. Pode-se considerar a absorção em 305 nm a porção nitro da molécula, e sua posterior diminuição e deslocamento batocrômico como consequência da redução desse grupo. O aparecimento do ombro em 362 nm, uma banda em 246 nm e outra em 423 nm indicam a formação de novas espécies, provavelmente a formação dos produtos de redução do grupo nitro, entre eles o ânion radical nitro, de modo semelhante ao observado por Núñez-Vergara e colaboradores (2000) nos espectros UV-Vis da nitrofurantóina.

Diferente dos compostos nitrados, durante a redução, na faixa de 0 a -2,3 V, os espectros da LQB-109 (Figura 25, C) mostram apenas um aumento de intensidade da primeira banda, em 205 nm. A segunda banda, com absorção em 295 nm, não sofreu modificações, conforme observado para LQB-303 (Figura 25, A). Como também, não foi observado o surgimento de novas bandas. Assim, é possível associar a redução da banda em 205 nm à redução da nitrona, conforme observado nos espectros registrados tanto na varredura de 0 a -2,3V (Figura 25, C), como também nos espectros obtidos durante a aplicação do potencial -2,0 V, relativo à primeira onda catódica (Figura 25, H) dos estudos eletroquímicos. Já durante a aplicação do potencial da segunda onda, observa-se que o espectro inicial (Figura 25, I, linha preta) possui a mesma

intensidade de absorvência que o espectro final do gráfico relativo à aplicação do primeiro potencial (Figura 25, H, linha vermelha). Logo, durante a aplicação do segundo potencial, o aumento da intensidade de absorção da primeira banda, em 205 nm (Figura 25, I, linha vermelha) corresponde a regeneração do composto inicial.

Pacheco e colaboradores (2021) avaliaram a atividade leishmanicida de algumas nitronitronas. Como resultado, LQB-303 e LQB-484 mostraram-se os compostos mais promissores. LQB-303 apresentou potente atividade leishmanicida e excelente bioseletividade. Nos estudos das nitronitronas contra *Leishmania amazonenses* (*L. amazonenses*) destacou-se a necessidade da presença de ambos os grupos eletroativos (nitro e nitrona) para obter potente atividade biológica e baixa toxicidade. Como também, haja vista que o mecanismo de ação dos compostos nitroaromáticos em nível molecular ainda não está completamente elucidado, os autores destacam que certamente envolve ativação através da redução do grupo nitro (PACHECO, *et al.*, 2021), seguido pela formação do intermediário ânion radical, como demonstrado anteriormente através dos estudos eletroquímicos e espectroeletroquímicos.

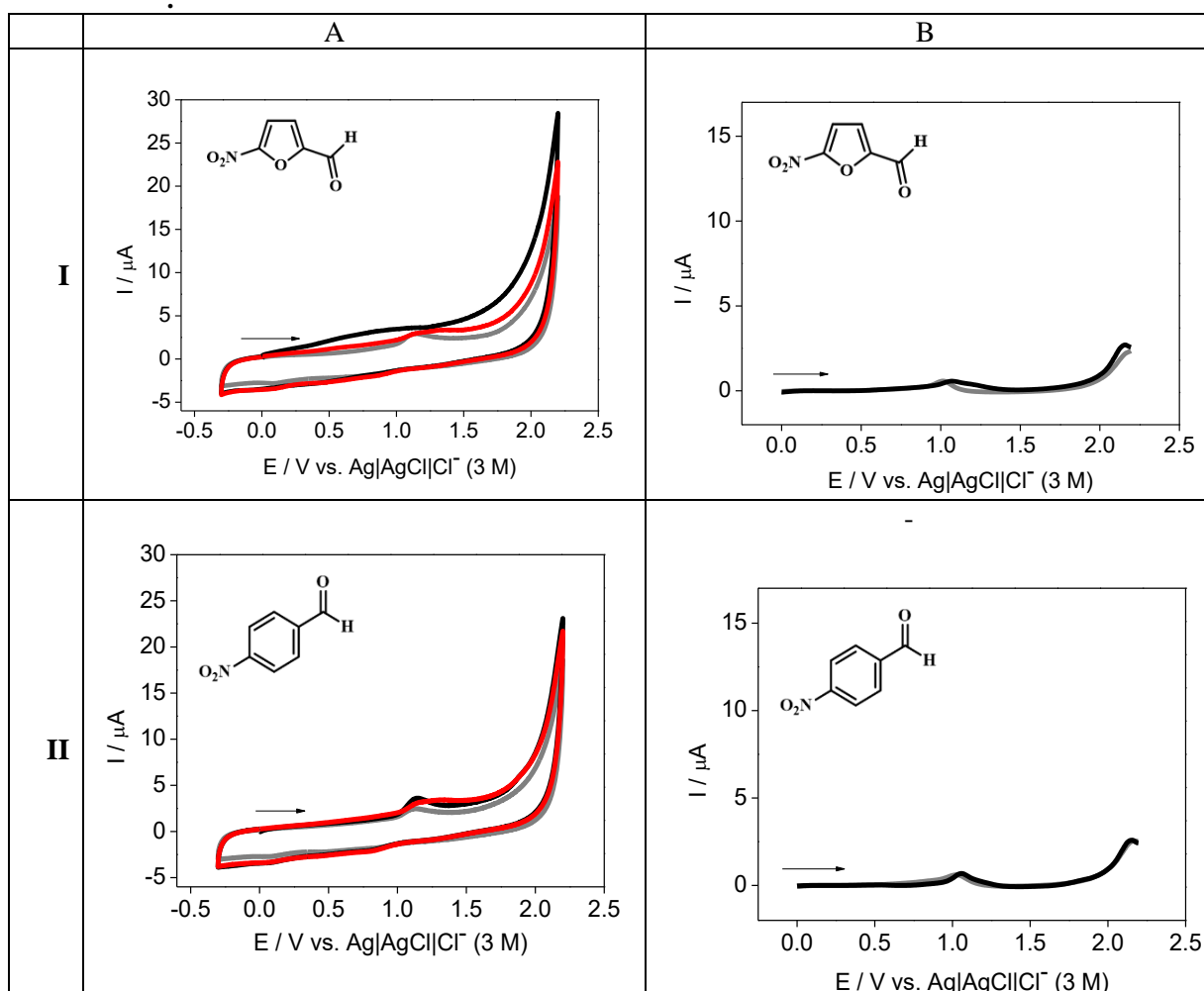
## 5.2 Estudos eletroquímicos em meio aprótico - Oxidação

O comportamento redox de nitronas substituídas e seus precursores (aldeídos nitroaromáticos, derivados de tiofeno e furano), foi estudado no sentido anódico, na faixa de 0 a +2.2 V por voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial. Os voltamogramas foram registrados em meio aprótico (acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub>), a fim de mimetizar ambientes lipofílicos das membranas biológicas.

### 5.2.1 Análises eletroquímicas por voltametria cíclica – Oxidação

Nos VCs obtidos para os compostos estudados, os perfis voltamétricos dos precursores nitroaromáticos 5-nitro-2-furaldeído e *p*-nitrobenzaldeído não exibiram picos de oxidação, o que pode ser observado nos voltamogramas cíclicos (Figura 26, A) e nos voltamogramas de pulso diferencial (Figura 26, B), registrados. Logo, na faixa 0 a +2,2 V não ocorre oxidação do grupo nitroaromático.

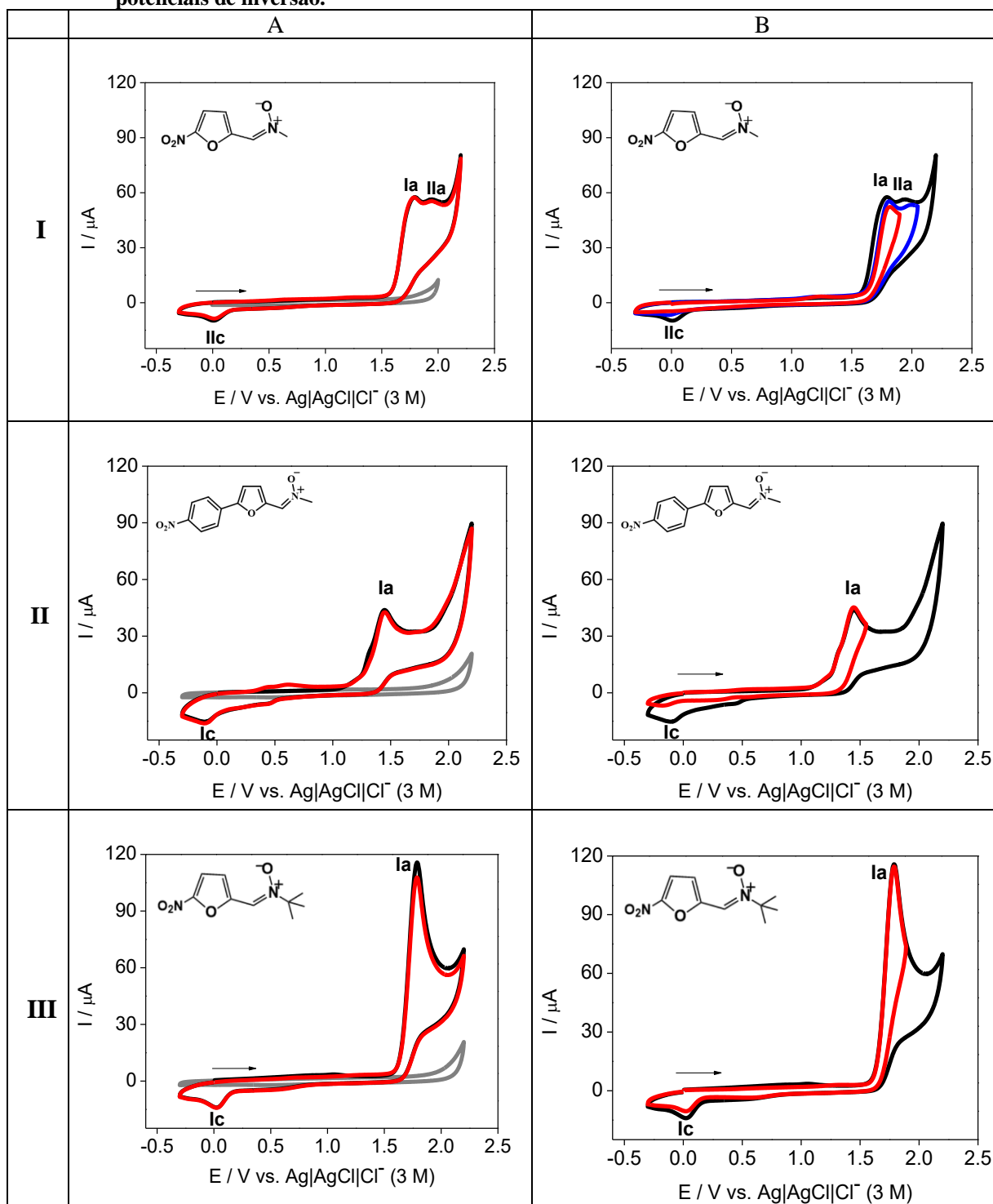
Figura 26 – (A) Voltamogramas cíclicos (VCs) na região anódica, para os compostos 5-nitro-2-furaldeído (I), *p*-nitrobenzaldeído (II) em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo,  $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$ ,  $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ . 2 varreduras sucessivas, linha preta - primeira varredura, linha vermelha – segunda varredura. (B) VPD nas mesmas condições,  $\nu = 10 \text{ mV s}^{-1}$ .

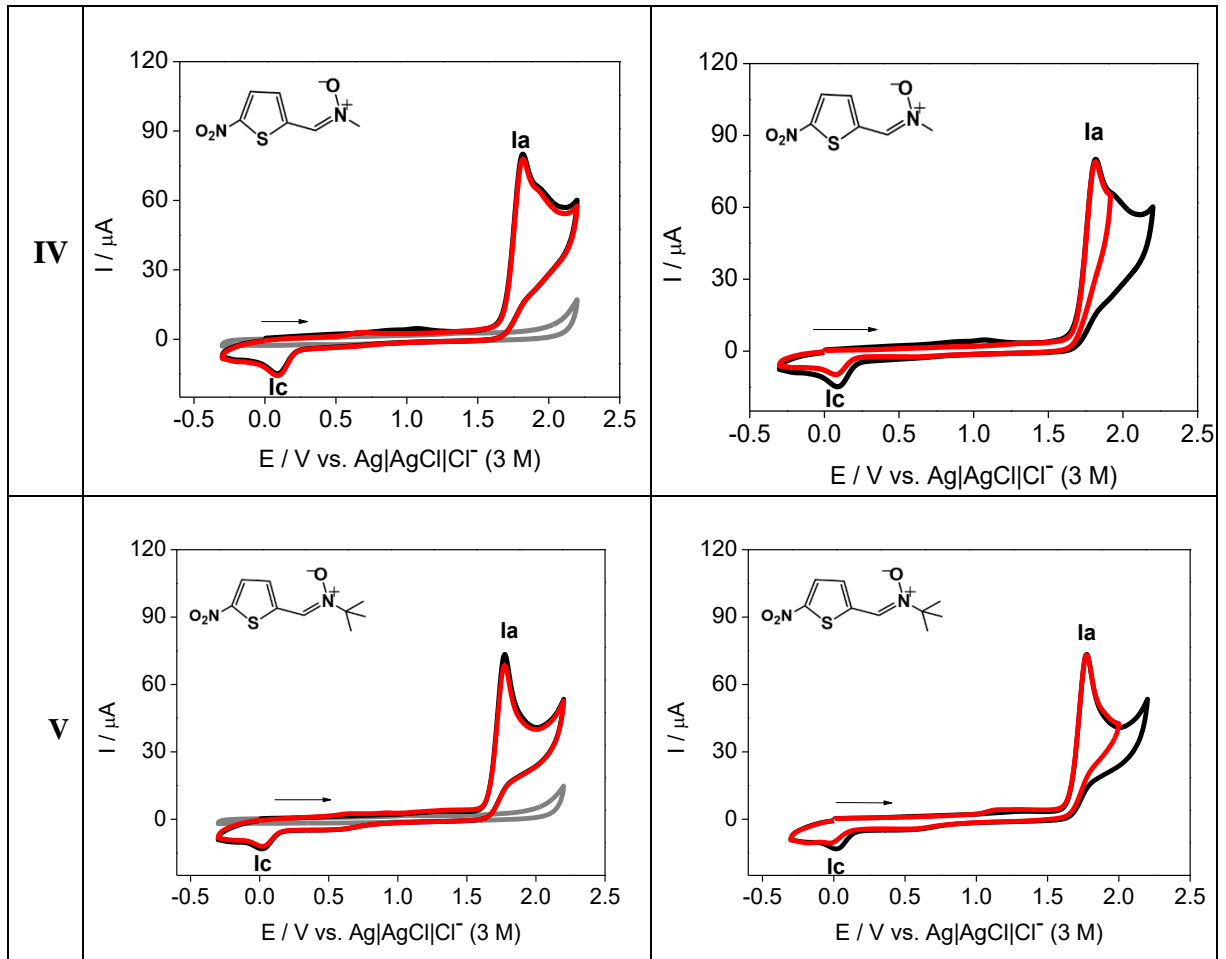


Fonte: Autora, 2022.

Para os demais compostos, os voltamogramas registrados no sentido anódico exibiram ondas de oxidação (Figura 27). As nitronitronas, LQB-569, LQB-484, LQB-534 e LQB-304 exibiram uma onda de oxidação (Ia) de alta intensidade e, no ciclo reverso uma onda de redução (Ic) de baixa intensidade foi observada. Com exceção da LQB-303, que apresentou duas ondas de oxidação, Ia e IIa, em potenciais próximos, e uma onda de redução na contraparte catódica, IIa, de baixa intensidade. LQB-569 possui dois anéis aromáticos em sua estrutura e apresentou menor potencial de oxidação (Tabela 7), os demais compostos que possuem um anel furânico ou tiofênico apresentaram potenciais semelhantes e um pouco mais elevados que o da LQB-569.

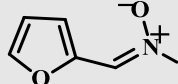
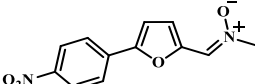
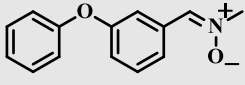
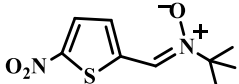
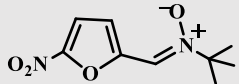
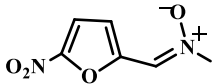
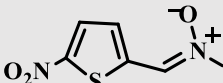
Figura 27 – Voltamogramas cíclicos (VCs) na região anódica, para os compostos LQB-303 (I), LQB-569 (II), LQB-484 (III), LQB-304 (IV) e LQB-534 (V) em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo,  $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$ ,  $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ . (A) 2 varreduras sucessivas, linha preta - primeira varredura, linha vermelha – segunda varredura. (B) Varreduras com potenciais de inversão.





Fonte: Autora, 2022.

Tabela 7 – Principais parâmetros eletroquímicos em Voltametria Cíclica para LQB-109, LQB-569, LQB-123, LQB-534, LQB-484, LQB-303 e LQB-304, em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>). Eletrodo de carbono vítreo,  $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ ,  $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ .

Composto	EpIa (V)	EpIIa (V)	EpIIIa (V)	EpIc (V)	EpIIc (V)
 LQB-109	+1,325	+1,526	-	-	-
 LQB-569	+1,446	-	-	-0,152	-
 LQB-123	+1,452	+1,765	+2,052	-	-
 LQB-534	+1,774	-	-	-0,026	-
 LQB-484	+1,788	-	-	+0,026	-
 LQB-303	+1,816	+2,000	-	-	-0,026
 LQB-304	+1,817	-	-	+0,078	-

Fonte: Autora, 2022.

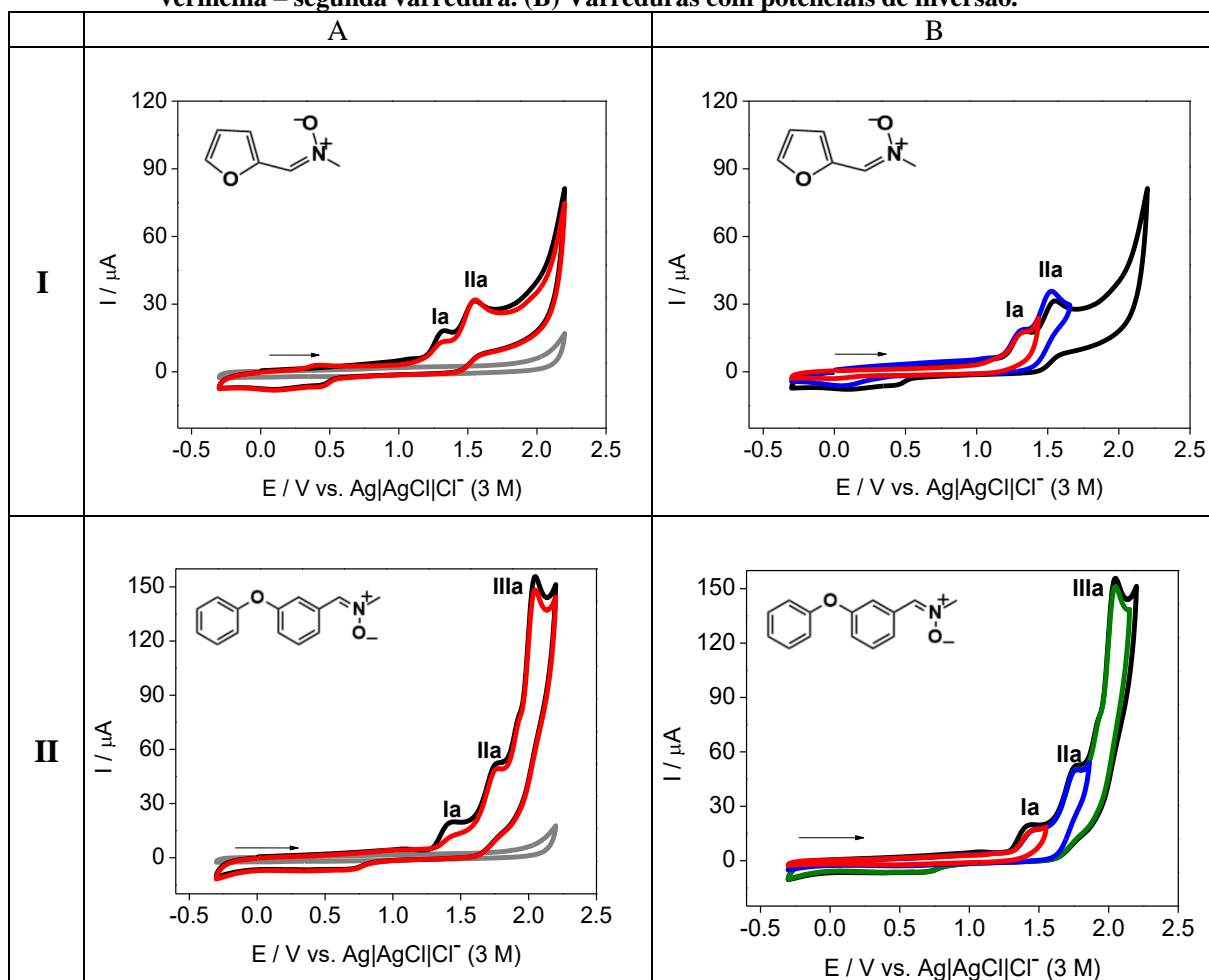
A partir dos valores da Tabela 7 verifica-se a influência do grupo substituinte na oxidação das nitronitrona LQB-303, LQB-304, LQB-534 e LQB-484. Dentre estas, LQB-534 e LQB-484 possuem menores potenciais de oxidação que as outras duas nitronitrona, o que está relacionado à presença do grupo *terc*-butil em suas estruturas, por ser um grupo eletrodoador, o *terc*-butil aumenta a energia do HOMO e conseqüentemente facilita a oxidação das nitronas, quando comparado ao grupo metil, que não apresenta efeito eletrodoador como o *terc*-butil. Como conseqüência, as nitronitronas metiladas LQB-303 e LQB-304 oxidam com maior dificuldade que LQB-534 e LQB-484.

Dentre as nitronas estudadas, LQB-109 e LQB-123, compostos não nitrados, apresentaram duas (Ia e IIa) e três ondas (Ia, IIa e IIIa) de oxidação irreversíveis (Figura 28, I e II), respectivamente, e não apresentaram ondas de redução no ciclo reverso. Logo, pode-se



associar o pico de redução no ciclo reverso à presença do grupo nitro na estrutura, pois os compostos nitrados exibiram pico de redução, após o processo de oxidação, enquanto os não nitrados não apresentaram pico de redução.

**Figura 28 – Voltamogramas cíclicos (VCs) na região anódica, para os compostos LQB-109 (I) e LQB-123 (II) em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo,  $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$ ,  $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ . (A) 2 varreduras sucessivas, linha preta - primeira varredura, linha vermelha – segunda varredura. (B) Varreduras com potenciais de inversão.**



Fonte: Autora, 2022.

Ao comparar os perfis voltamétricos das nitronas, LQB-569, LQB-484, LQB-303, LQB-534, LQB-304, LQB-109 e LQB-123, com seus precursores, 5-nitro-2-furaldeído e *p*-nitrobenzaldeído, associa-se à nitrona a função que sofre oxidação, com aparecimento dos picos nos voltamogramas no sentido anódico, uma vez que os precursores possuem apenas o grupo nitro em sua estrutura e não exibiram picos de oxidação nos voltamogramas registrados (Figura 26, I, II). Logo, na faixa 0 a +2,2 V não ocorre a oxidação da função nitroaromática, mas sim a oxidação da nitrona.

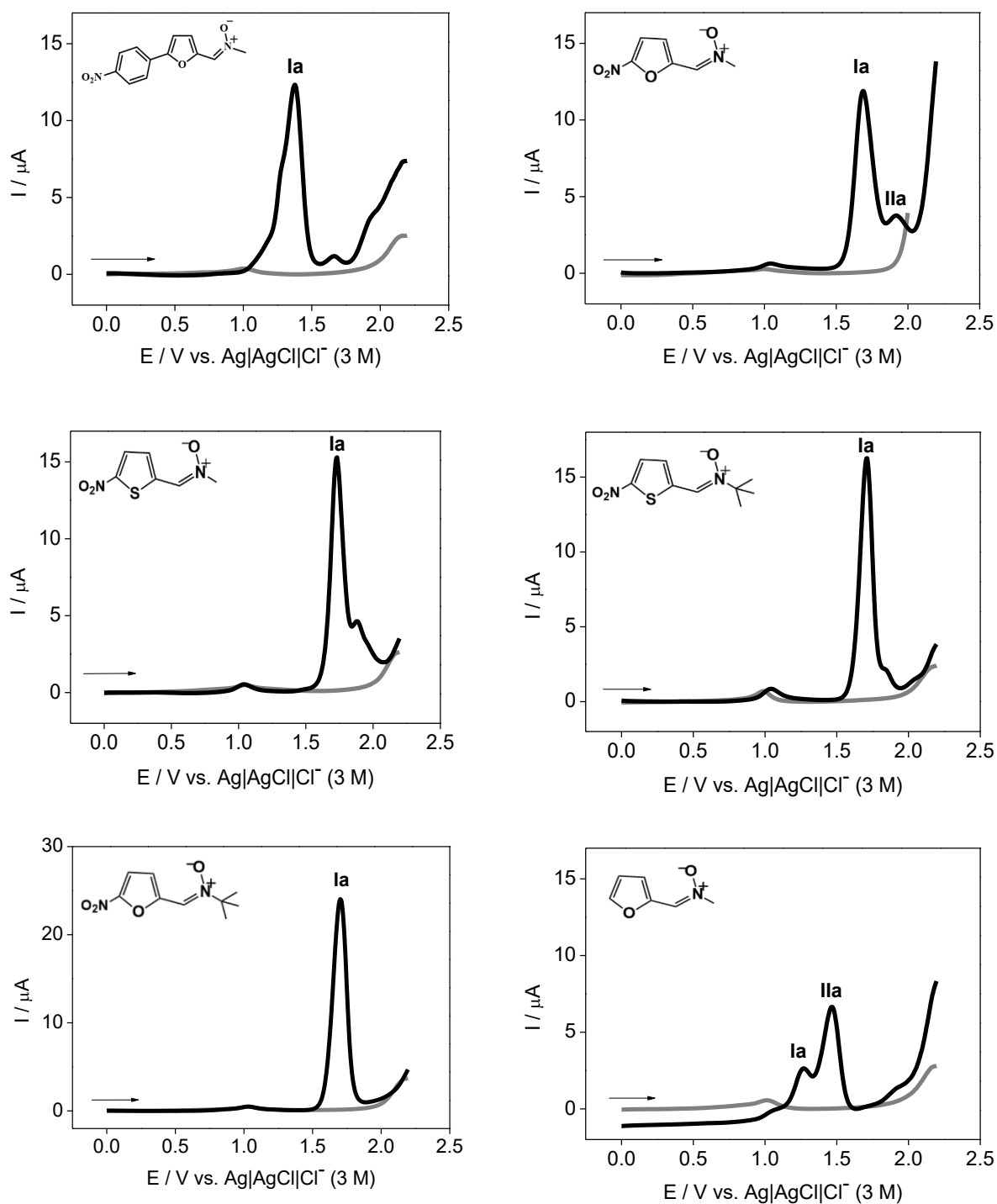
Pode-se ainda analisar o efeito do grupo nitro na oxidação. LQB-109 e LQB-123, sendo compostos não nitrados apresentaram menores valores de potencial de oxidação (EpIa, Tabela 7), quando comparados aos valores obtidos para as nitronitronas, os quais foram superiores. Portanto, pode-se considerar que o grupo nitro dificulta a oxidação da nitrona, uma vez que ele é um grupo eletrorretirador, logo, a presença de grupo eletrorretirador na molécula reduz a energia do HOMO e conseqüentemente dificulta a oxidação do composto nitroaromático. Para a nitronitrona LQB-569, a qual possui dois anéis aromáticos em sua estrutura, observa-se um baixo potencial de oxidação e próximo daqueles encontrados para as nitronas LQB-109 e LQB-123, isso sugere que a presença dos dois anéis aromáticos mantém o grupo nitro mais distante da função que será oxidada, a nitrona, logo, essa distância faz com que o nitro não exerça esse efeito de dificultar a oxidação da nitrona (KUHN; VON ESCHWEGE; CONRADIE, 2012).

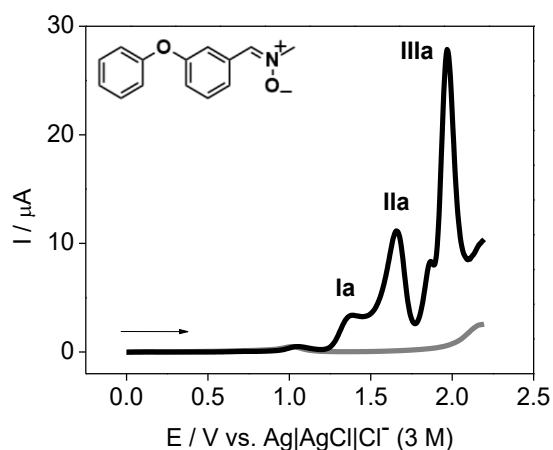
Para todos os voltamogramas das Figuras 27, A e 28, A, ao comparar a linha preta que representa a primeira varredura com a linha vermelha que corresponde à segunda varredura, nenhuma modificação em varreduras sucessivas é observada. Logo, produtos de oxidação estáveis parecem ter sido formados.

### 5.2.2 Análises eletroquímicas por voltametria de pulso diferencial – Oxidação

VPDs no sentido anódico foram registrados para confirmar os perfis voltamétricos das nitronas. A Figura 29 mostra que os perfis das nitronas em voltametria de pulso diferencial foram semelhantes aos observados em voltametria cíclica (Figuras 27 e 28). Os compostos LQB-569, LQB-484, LQB-534, LQB-304, exibiram uma onda de oxidação, Ia, de alta intensidade de corrente, LQB-303 exibiu a primeira onda de oxidação, Ia, com alta intensidade, e uma segunda onda, IIa, menos proeminente. Para os compostos não nitrados, LQB-109 e LQB-123, observou-se duas e três ondas, respectivamente. Para LQB-109, Ia mostrou-se discreta e IIa mais intensa, LQB-123 apresentou as três ondas em potenciais próximos, sendo Ia a menos intensa e IIIa a de maior intensidade.

**Figura 29 – Voltamogramas de Pulso Diferencial (VPDs) na região anódica para os compostos LQB-109, LQB-123, LQB-303, LQB-569, LQB-484, LQB-304 e LQB-534 (linha preta) em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> (0,1 mol L<sup>-1</sup>) (linha cinza). Eletrodo de carbono vítreo,  $v = 10 \text{ mV s}^{-1}$ ,  $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ .**





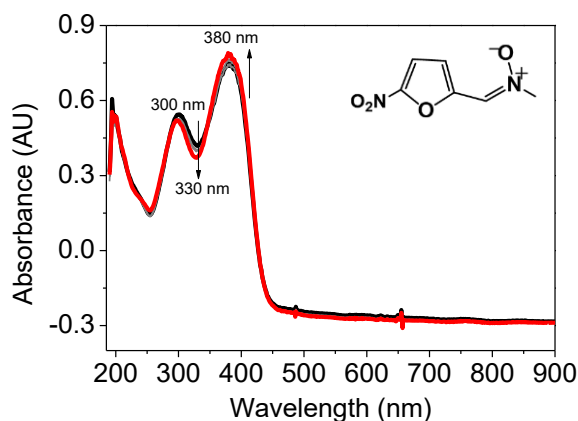
Fonte: Autora, 2022.

### 5.2.3 Experimentos espectroeletroquímicos - Oxidação

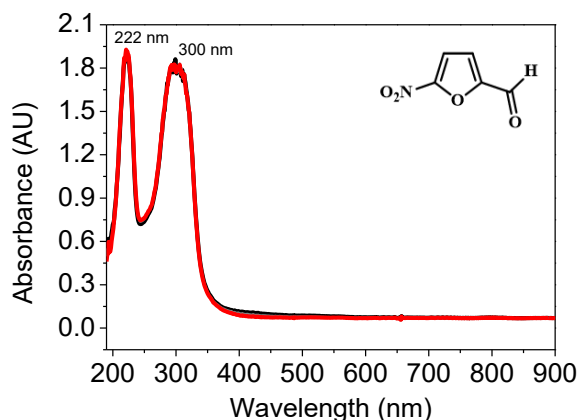
A fim de confirmar o mecanismo de transferência de elétrons, as mudanças estruturais das espécies eletrogeradas após a oxidação foram analisadas por meio da técnica de espectroeletroquímica na região do UV-Vis, em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub>, 0,1 mol L<sup>-1</sup>, utilizando o modo cinético de coleta de espectros do espectrofotômetro. Os espectros na região do UV-Vis foram registrados durante a redução de 1,0 mmol L<sup>-1</sup> de amostra. Os espectros iniciais (Figura 30, linha preta) foram registrados e praticamente não ocorreram mudanças com relação aos registrados anteriormente nos estudos espectroeletroquímicos de redução (Figura 25).

Figura 30 – (—) Espectros iniciais na região UV-Vis em acetonitrila + TBAPF<sub>6</sub> 0,1 mol L<sup>-1</sup> (caminho óptico de 1 cm), dos compostos LQB-303, 5-nitro-2-furaldeído e LQB-109 (*c* = 1 mmol L<sup>-1</sup>). Experimentos espectroeletroquímicos, no eletrodo de trabalho de rede de Pt. (—) (—) Espectros na região do UV-Vis durante a oxidação para os compostos LQB-303 (faixa de varredura de 0 a +1,8 V) (A), 5-nitro-2-furaldeído (faixa de varredura de 0 a +1,8 V) (B) e LQB-109 (faixa de varredura de 0 a +1,6 V) (C), com a linha vermelha representando a varredura final. (—) (—) Espectros na região do UV-Vis obtidos durante a aplicação por 180s do potencial de oxidação do 5-nitro-2-furaldeído de +1,8 V (D) e da LQB-109 de +1,4 V (E) e +1,6 V (F), com a linha vermelha representando a varredura final.

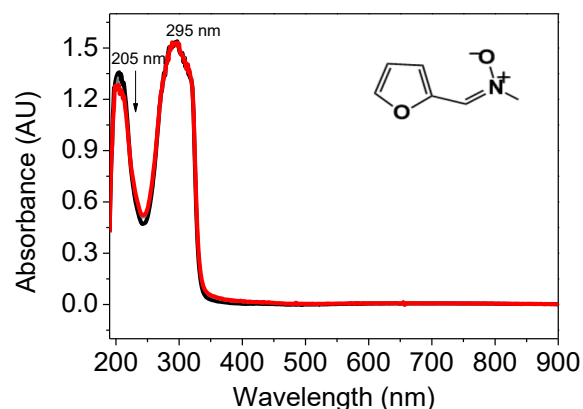
A



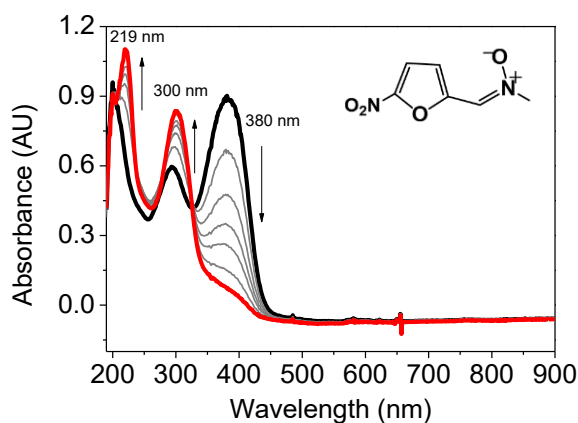
B

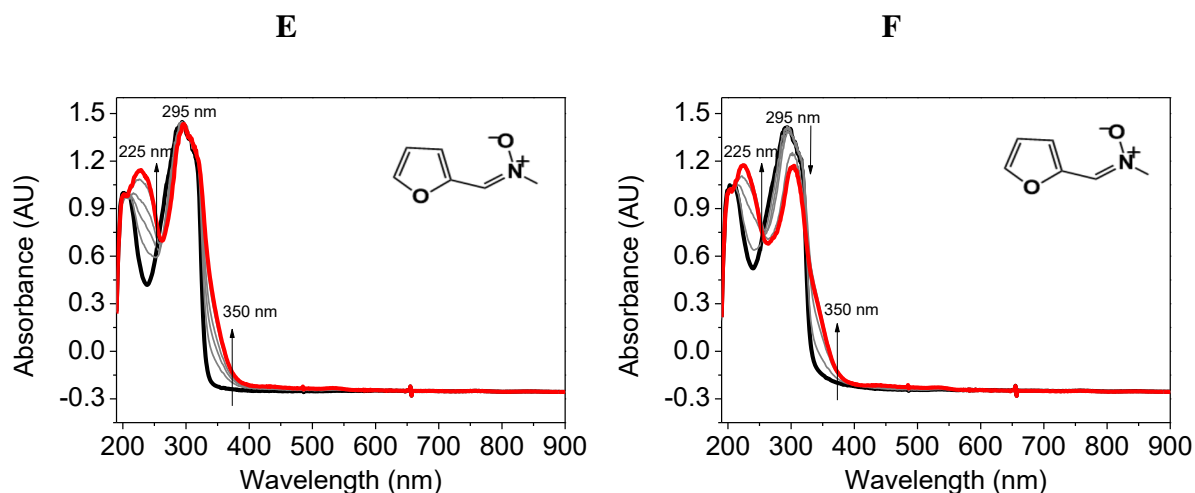


C



D





Fonte: Autora, 2022.

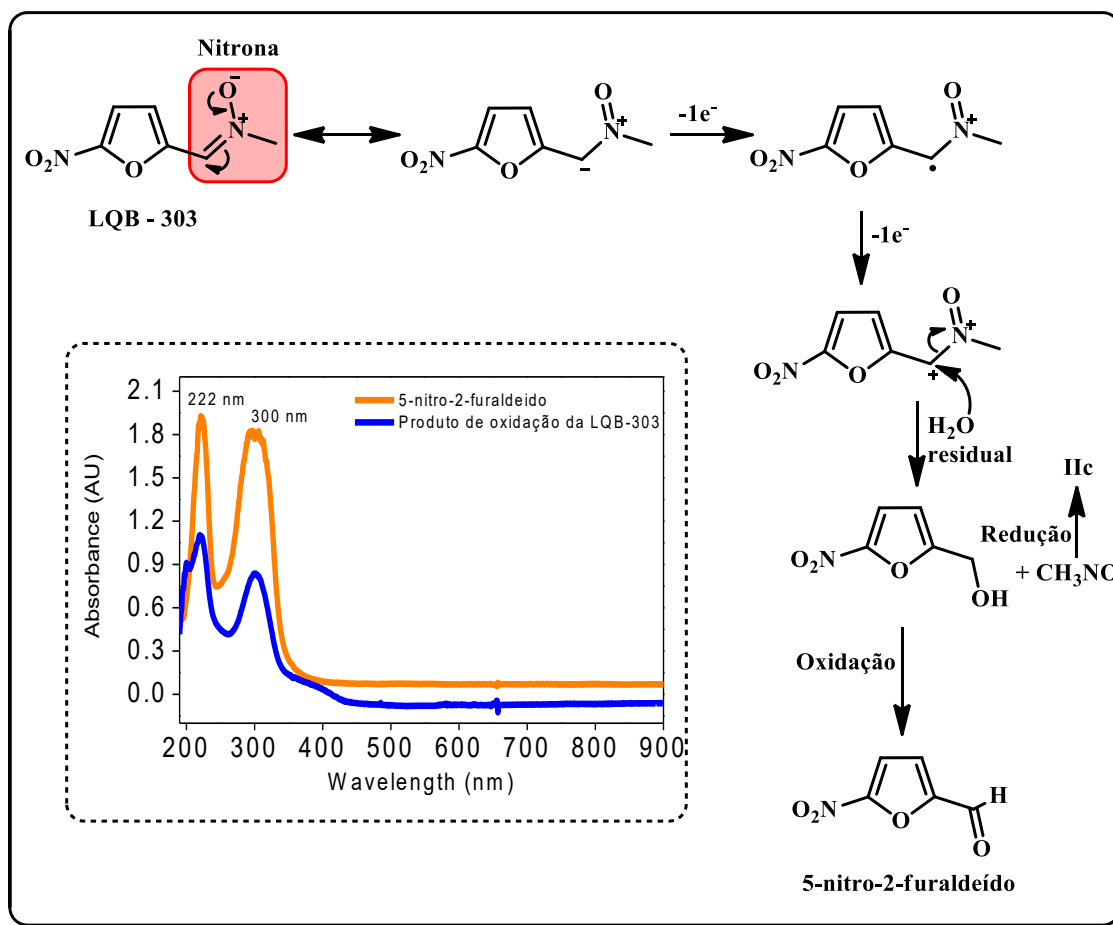
O espectro de absorção da LQB-303 (Figura 30, A, linha preta), exibe duas bandas principais de absorção: um pico de intensidade elevada em 380 nm e outro de maior energia, porém de menor intensidade em 300 nm. O precursor 5-nitro-2-furaldeído exibe um espectro inicial com duas bandas (Figura 30, B, linha preta), sendo uma de mais alta energia e absorção máxima em 222 nm, seguida por uma segunda onda em 300 nm, de intensidade um pouco menor. Já a nitrona LQB-109 também exibe um perfil espectroeletróquímico inicial com duas bandas de absorção (Figura 30, C, linha preta), a primeira e com maior energia, em 205 nm, relacionada a transições  $\pi$ - $\pi^*$ , e uma segunda banda com absorção máxima em 295 nm. As duas bandas podem ser associadas a função nitrona, do mesmo modo como relatado por Kubota e colaboradores (1963).

A Figura 30, A ilustra a variação dos espectros de absorção de UV-Vis conforme o potencial do eletrodo de trabalho é varrido no sentido anódico. A oxidação da LQB-303 no potencial 0 a +1,8V provocou uma redução discreta na intensidade da onda em 300 nm, e leve aumento na intensidade da banda de absorção em 380 nm.

Por outro lado, os espectros registrados durante a aplicação do potencial de oxidação da primeira onda catódica de oxidação (+1,8V) (obtida a partir dos estudos eletroquímicos realizados anteriormente) demonstraram intensas modificações no perfil espectroeletróquímico da LQB-303 (Figura 30, D). Observou-se redução substancial e quase desaparecimento da banda em 380 nm, aparecimento de uma nova banda em 220 nm, como também o aumento da intensidade da banda em 300 nm. Pode-se associar a redução da onda em 380 nm à oxidação da nitrona e o aparecimento da nova banda em 220 nm a geração de novas espécies, ou a quebra da nitrona, regenerando o aldeído. Afirma-se que houve oxidação da nitrona, formando o radical e a seguir o cátion e não do grupo nitroaromático, haja vista que nos espectros do 5-nitro-2-

furaldeído registrados durante a varredura no sentido anódico, faixa de 0 a +1,8V, não foram observadas variações nos espectros registrados, logo, não ocorreu alteração estrutural, seja por oxidação do grupo nitro ou uma quebra. Portanto, para as duas nitronas, LQB-303 e LQB-109, pode-se afirmar que ocorreu oxidação da porção nitrona, com possível formação do aldeído de partida, como esquematizado na Figura 31.

**Figura 31 – Possível mecanismo de oxidação para a nitronitrona LQB-303.**



Fonte: Autora, 2022.

De maneira semelhante ao observado para a LQB-303, nos espectros registrados durante a varredura no sentido anódico, de 0 a +1,6V, para a LQB-109 observou-se uma leve redução da intensidade da banda em 205 nm. Já nos espectros registrados durante a aplicação dos potenciais dos picos anódicos, +1,4V (Figura 30, E) e +1,6V (Figura 30, F), ocorreram maiores modificações no perfil espectroeletróquímico da LQB-109. Houve o aparecimento de uma nova banda em 225 nm, próxima à banda observada para a LQB-303 (220 nm), o aparecimento de um ombro em 350 nm e, durante aplicação do segundo potencial, houve também leve redução e deslocamento batocrômico da onda em 295 nm. Logo, a redução da banda em 295 nm pode

estar relacionada a oxidação da nitrona, e as novas bandas que surgiram são os produtos gerados a partir da oxidação da nitrona LQB-109. Uma definição completa do mecanismo exige realização de eletrólises e caracterização dos produtos formados.

### 5.3 Avaliação da capacidade antioxidante

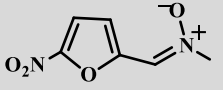
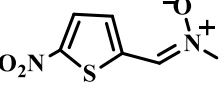
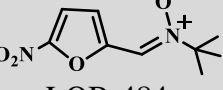
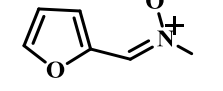
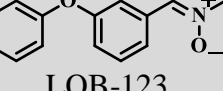
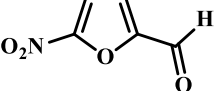
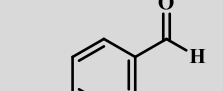
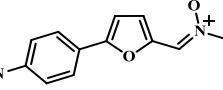
Não há um procedimento metodológico universal para a avaliação da capacidade antioxidante *in vitro* de compostos biologicamente ativos. Logo, é necessário fazer uso de diferentes ensaios no estudo da capacidade antioxidante, com diversos fundamentos, espécies ativas e mecanismos de ação (NIKI, 2010). Dessa maneira, nesse trabalho foram realizados os ensaios de DPPH<sup>•</sup> e FRAP, a fim de avaliar a capacidade antioxidante das amostras em estudo. O método de DPPH<sup>•</sup> foi escolhido por ser um método simples, com condições experimentais amenas, cujos reagentes necessários são apenas DPPH<sup>•</sup> e a substância antioxidante em estudo sendo muito relatado na literatura (SIRIVIBULKOVIT; NOUANTHAVONG; SAMEENOI, 2018). Já o ensaio FRAP investiga o poder redutor dos compostos, logo como o poder antioxidante dos compostos está relacionado com sua habilidade antioxidante, utilizou-se este método a fim de avaliar o poder redutor dos compostos em análise (FERRAZ *et al.*, 2017). O ensaio FRAP destaca-se pela alta precisão e sensibilidade na avaliação da atividade antioxidante (APAK; CAPANOGLU; SHAHIDI, 2018). Sua execução é simples, rápida, de baixo custo, não exige equipamentos muito especializados e utiliza reagentes estáveis e com baixa toxicidade (APAK; CAPANOGLU; SHAHIDI, 2018).

#### 5.3.1 Capacidade antioxidante frente ao radical DPPH<sup>•</sup>

Foram obtidos os valores de porcentagem de atividade sequestradora de radicais (%RAS), de acordo com a concentração da amostra, para o sequestro do radical DPPH<sup>•</sup> para os compostos estudados, os valores obtidos encontram-se na Tabela 8.



Tabela 8 – Valores de %RSA obtidos para os compostos estudados.

Composto	25	50	100	150	200	300	Média
	$\mu\text{mol L}^{-1}$	$\mu\text{mol L}^{-1}$	$\mu\text{mol L}^{-1}$	$\mu\text{mol L}^{-1}$	$\mu\text{mol L}^{-1}$	$\mu\text{mol L}^{-1}$	$\mu\text{mol L}^{-1}$
RAS %							
 LQB-303	18,62 ± 0,96	18,04 ± 0,88	20,88 ± 1,98	20,84 ± 1,44	21,50 ± 1,21	23,61 ± 0,57	20,58 ± 2,02
 LQB-304	22,74 ± 0,91	22,67 ± 1,01	22,43 ± 1,07	22,93 ± 1,34	22,71 ± 0,80	23,49 ± 1,52	22,83 ± 0,36
 LQB-484	23,07 ± 2,01	22,28 ± 0,83	22,01 ± 0,63	22,18 ± 0,96	21,14 ± 1,36	22,91 ± 1,30	22,27 ± 0,69
 LQB-109	35,13 ± 3,84	35,08 ± 4,01	35,56 ± 4,59	37,09 ± 3,76	36,73 ± ± 3,88	37,25 ± 3,88	36,35 ± 0,89
 LQB-123	19,00 ± 8,22	18,32 ± 9,15	17,98 ± 5,92	18,51 ± 6,16	16,73 ± 8,94	18,89 ± 8,07	18,24 ± 0,83
 5-nitro-2-furaldeído	10,14 ± 0,60	11,32 ± 0,53	10,11 ± 2,03	13,24 ± 0,60	11,80 ± 2,01	11,84 ± 1,68	12,58 ± 1,30
 <i>p</i> -nitrobenzaldeído	20,64 ± 0,75	21,91 ± 2,47	20,10 ± 1,00	20,52 ± 0,53	20,62 ± 0,79	21,86 ± 2,71	20,94 ± 0,76
 LQB-569	23,26 ± 1,43	24,40 ± 2,47	22,37 ± 1,91	22,69 ± 1,92	21,64 ± 1,36	27,81 ± 8,12	22,66 ± 0,89

Fonte: Autora, 2022.

Conforme demonstrado na Tabela 8, os valores de %RAS obtidos para todos os compostos foram entre 10,14 – 37,25%, ou seja, os compostos estudados apresentam baixa capacidade de sequestro do DPPH<sup>•</sup>, mas com valores comparáveis aos valores da literatura (FERRAZ *et al.*, 2017; MARANO *et al.*, 2021). O 5-nitro-2-furaldeído o composto que apresentou a menor capacidade antioxidante, e a nitrona LQB-109 apresentou a maior capacidade antioxidante dentro os compostos estudados. Observa-se então que a presença do grupo nitro, sendo um grupo eletrorretirador, reduz a percentagem de sequestro do radical

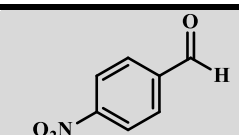
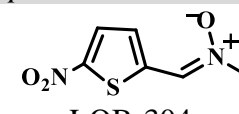
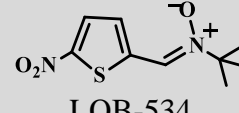
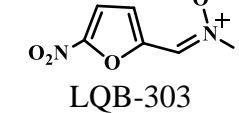
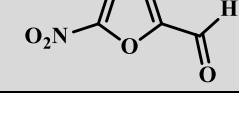
DPPH<sup>•</sup>, como no 5-nitro-2-furaldeído. Enquanto a LQB-109, um composto não nitrado, não apresenta o efeito eletrorretirador do grupo nitro, logo, possui a maior capacidade antioxidante dentre os compostos analisados.

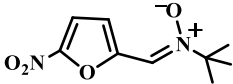
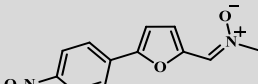
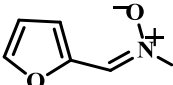
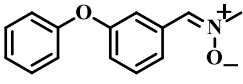
Jiménez-Almarza e colaboradores (2019) avaliaram a capacidade antioxidante da nitrona PBN ( $c = 100 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) frente ao radical DPPH<sup>•</sup>, como resultado, o PBN apresentou valor de porcentagem de captura do radical DPPH<sup>•</sup> igual a 12%, logo, os compostos estudados nesse trabalho apresentam valores comparáveis aos da literatura, além de possuírem maior capacidade antioxidante em comparação ao PBN.

### 5.3.2 Capacidade antioxidante redutora de ferro (FRAP)

As nitronitronas e seus precursores foram investigados em relação a capacidade antioxidante através da redução de Ferro (III). Os resultados foram obtidos em mg de equivalente Trolox (mg ET) por mol do composto estudado e variaram entre 126,86 - 196,84 mg de ET/mol do composto. Os valores expressos na Tabela 9 mostram que os valores obtidos para o ensaio FRAP variaram de 126,86 a 196,84 mg de ET/mol do composto. Dentre os compostos estudados, o nitroaromático *p*-nitrobenzaldeído obteve o menor poder redutor de Ferro (III), e a nitronitrona LQB-123 apresentou o maior poder redutor de Ferro.

**Tabela 9 – Valores de capacidade antioxidante redutora de ferro obtidos para os compostos estudados.**

Composto	mg de ET/mol do composto
 <i>p</i> -nitrobenzaldeído	126,86 ± 6,93
 LQB-304	133,68 ± 7,11
 LQB-534	136,68 ± 2,36
 LQB-303	140,71 ± 9,61
 LQB-123	145,44 ± 7,94

5-nitro-2-furaldeído	
 LQB-484	151,91 ± 8,51
 LQB-569	162,94 ± 21,05
 LQB-109	165,65 ± 6,21
 LQB-123	196,84 ± 11,90

Fonte: Autora, 2022.

Assim, ao analisar os valores da Tabela 9, pode-se observar que os compostos nitrados apresentaram menores valores de capacidade antioxidante no ensaio FRAP, enquanto as nitronas LQB-123 e LQB-109, compostos não nitrados, obtiveram os melhores resultados para redução de Ferro (III). Isso pode ser explicado pelo grupo nitro exercer efeito eletrorretirador, logo, grupos eletrorretiradores diminuem a energia do HOMO e, conseqüentemente se oxidam com mais dificuldade. Uma vez que na redução do Ferro (III) ocorre a oxidação desses compostos, aqueles que apresentam grupo nitro em sua estrutura possuem menor capacidade de sofrer oxidação e, portanto, de reduzir o Ferro (III). Isso explica os menores valores de capacidade antioxidante para os compostos nitrados.

Como na nitronitrona LQB-569, o grupo nitro encontra-se distante da função nitrona, devido à presença dos dois anéis aromáticos em sua estrutura, ele não exerce o efeito eletrorretirador na função nitrona, logo, não dificulta sua oxidação, por isso seus valores de redução do Ferro (III) estão próximos aos obtidos para as nitronas LQB-109 e LQB-123.

Como as nitronas são conhecidas por sua capacidade antioxidante, os resultados obtidos acerca do poder redutor de Ferro confirmaram a maior capacidade antioxidante das nitronas, em relação aos seus derivados nitrados.

Pode-se então relacionar os potenciais de oxidação dos compostos com suas atividades antioxidantes. Ao realizar os estudos eletroquímicos de oxidação, observa-se que compostos que apresentam somente o grupo nitro (5-nitro-2-furaldeído e *p*-nitrobenzaldeído) não sofrem

oxidação, pois não apresentaram pico em seus voltamogramas. Já nos compostos que apresentam a nitrona, observa-se a oxidação dessa função. Na Tabela 7, observa-se menores potenciais de oxidação para compostos não nitrados, eles oxidam com maior facilidade quando comparados aos compostos nitrados. Da mesma maneira como observado nos estudos de avaliação capacidade antioxidante realizados (capacidade antioxidante redutora de ferro (FRAP) e frente ao radical DPPH<sup>\*</sup>). No ensaio de captação do radical DPPH<sup>\*</sup> o 5-nitro-2-furaldeído apresentou menor capacidade antioxidante, enquanto a nitrona não nitrada LQB-109 apresentou a maior capacidade antioxidante frente ao radical DPPH<sup>\*</sup> (Tabela 8). Já no ensaio FRAP o nitroaromático *p*-nitrobenzaldeído apresentou o menor poder redutor de ferro, ao passo que a nitrona LQB-123 foi o composto que apresentou a maior capacidade redutora de ferro. Portanto, pode-se considerar que o grupo nitro dificulta a oxidação da nitrona, e consequentemente, reduz a atividade antioxidante dos compostos. Haja vista que quanto maior a facilidade de oxidação, ou seja, menores os potenciais dos picos de oxidação, maior a capacidade antioxidante dos compostos.

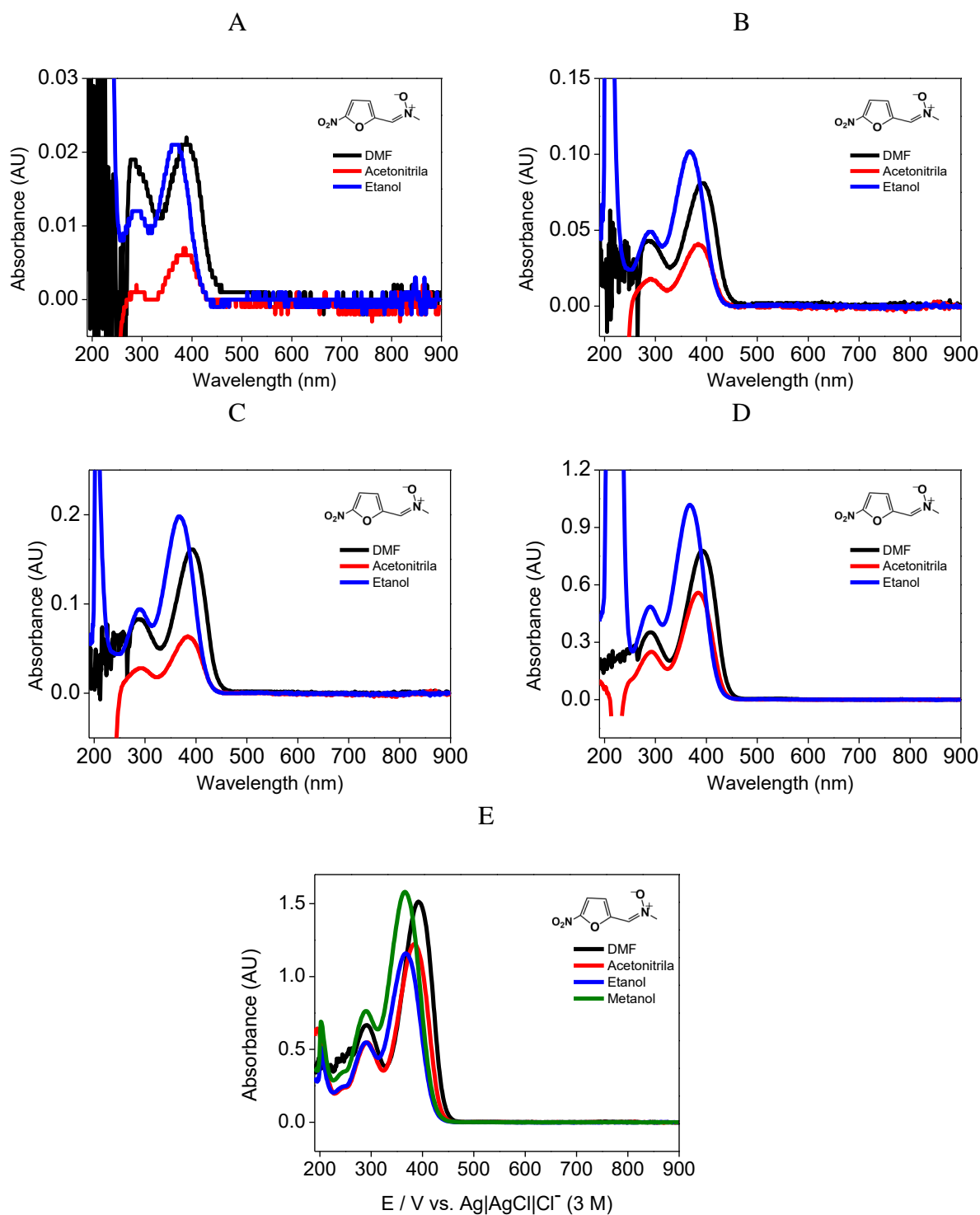
## **6 Estudo das propriedades ópticas por espectrofotometria no UV-Vis**

### **6.1 Estudo das propriedades ópticas de LQB-303, LQB-109, LQB-304, LQB-569 e 5-nitro-2-furaldeído por espectrofotometria no UV-Vis**

As propriedades ópticas das nitronitronas e seus derivados foram investigadas através das medidas de absorvência dos compostos, em diferentes solventes e em diferentes concentrações, na faixa de comprimento de onda de 190 a 900 nm.

Para a nitronitrona LQB-303, os espectros de absorção foram registrados em diferentes solventes: DMF, acetonitrila, etanol e metanol (Figura 32). Nos quatro solventes, os espectros da LQB-303 exibem duas bandas de absorção principais, em comprimentos de onda próximos: uma banda de maior intensidade em comprimentos de onda superiores a 367 nm e outra banda mais energética, porém com menor intensidade de corrente, próxima a 290 nm. Os valores de comprimentos de onda obtidos em cada solvente encontram-se na Tabela 10.

Figura 32 – Espectros iniciais na região do UV-Vis para LQB-303 em (—) DMF, (—) acetonitrila, (—) etanol e (—) metanol,  $c = 1.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  (A),  $c = 5.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  (B),  $c = 1.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  (C),  $c = 5.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  (D),  $c = 1.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  (E), caminho óptico de 1 cm.



Fonte: Autora, 2022.

**Tabela 10 - Dados espectroscópicos na região do UV-Vis para a LQB-303 em DMF, acetonitrila, etanol e metanol, caminho óptico de 1 cm.**

Concentração	1.10 <sup>-6</sup> mol L <sup>-1</sup>		5.10 <sup>-6</sup> mol L <sup>-1</sup>		1.10 <sup>-5</sup> mol L <sup>-1</sup>		5.10 <sup>-5</sup> mol L <sup>-1</sup>		1.10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup>	
	λ <sup>1</sup> /nm	λ <sup>2</sup> /nm	λ <sup>1</sup> /nm	λ <sup>2</sup> /nm	λ <sup>1</sup> /nm	λ <sup>2</sup> /nm	λ <sup>1</sup> /nm	λ <sup>2</sup> /nm	λ <sup>1</sup> /nm	λ <sup>2</sup> /nm
DMF	281	389	287	392	287	392	290	392	292	392
Acetonitrila	291	385	289	384	292	384	292	384	293	384
Etanol	289	367	290	368	289	367	289	367	289	367
Metanol	*	*	*	*	*	*	*	*	289	365

\* Estudo não realizado.

Fonte: Autora, 2022.

Desse modo, investigou-se o efeito do solvente no perfil espectrofotométrico da LQB-303 em cinco concentrações diferentes: 1.10<sup>-6</sup> mol L<sup>-1</sup>, 5.10<sup>-6</sup> mol L<sup>-1</sup>, 1.10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup>, 5.10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> e 1.10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> (Figura 32). Os solventes: DMF, acetonitrila e etanol foram utilizados nas quatro menores concentrações; já na concentração 1.10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> além dos solventes anteriores, foi utilizado também metanol. Como resultado, em todos os espectros registrados observou-se manutenção do perfil espectrofotométrico da LQB-303 ao variar o solvente, com a presença das duas bandas principais de absorção e apenas pequenas variações nos comprimentos de onda das bandas. Conforme observa-se na Figura 32, ao comparar os espectros registrados numa mesma concentração, variando o solvente. Logo, ao comparar os espectros, independente da concentração avaliada, percebe-se que a mudança de solvente não ocasionou grandes modificações no perfil espectrofotométrico da LQB-303.

Analisou-se a influência da concentração na razão da absorção entre a segunda e a primeira banda, para cada solvente utilizado. Como resultado, nos estudos feitos em DMF observa-se aumento gradual na razão de absorção entre as duas bandas, conforme aumenta-se a concentração utilizada (Tabela 11). De maneira semelhante, em etanol, a razão absorção banda 2/banda 1 mostrou tendência de aumento conforme a concentração da solução aumentava. Já em acetonitrila não houve uma correção linear entre a razão de absorção entre as bandas, apenas pequenas variações entre as concentrações. (Tabela 11).

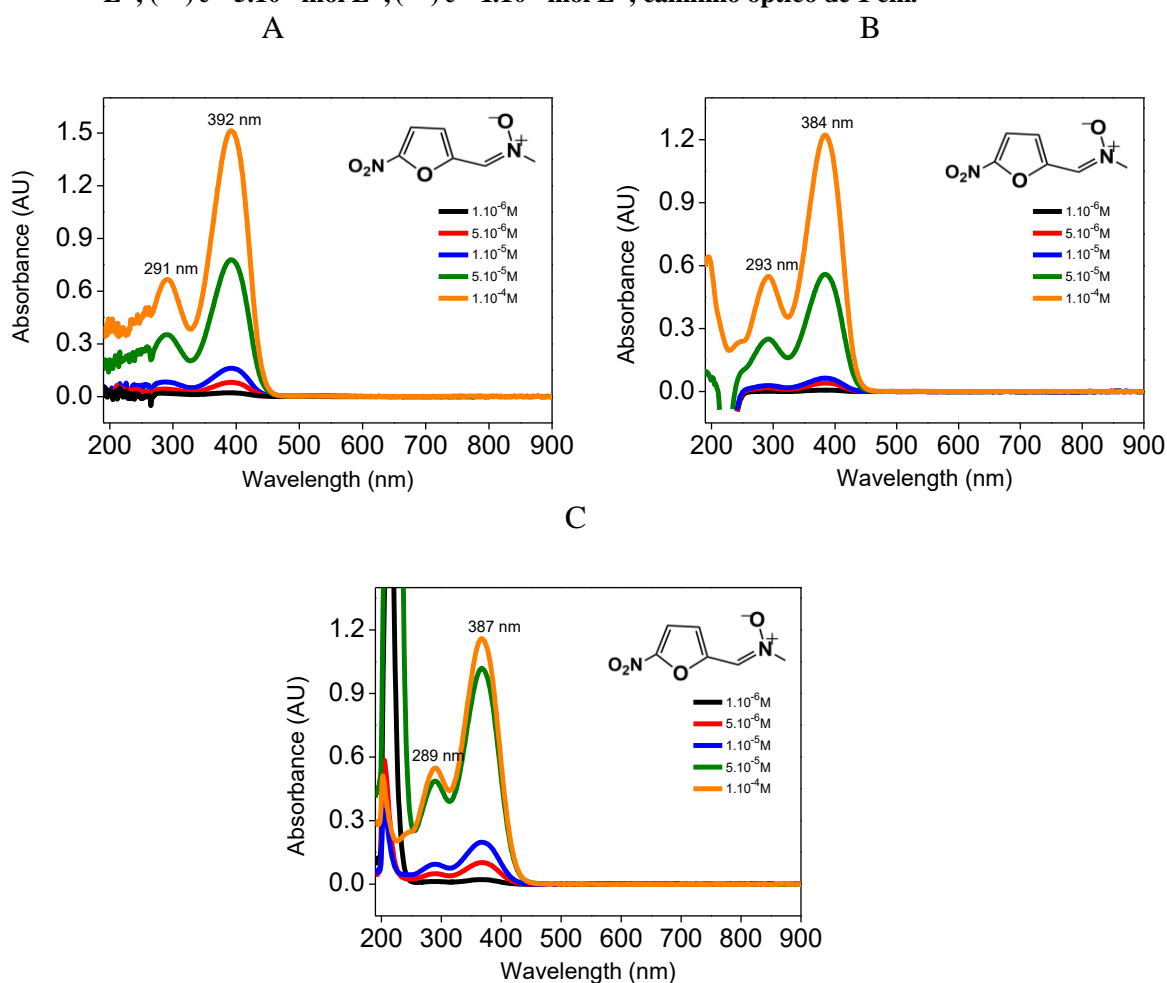
Tabela 11 - Razão de absorção banda 2/banda 1.

Solvente	$1.10^{-6}$ mol L <sup>-1</sup>	$5.10^{-6}$ mol L <sup>-1</sup>	$1.10^{-5}$ mol L <sup>-1</sup>	$5.10^{-5}$ mol L <sup>-1</sup>	$1.10^{-4}$ mol L <sup>-1</sup>
DMF	2.11111	3.07273	4.11385	4.82851	5.42631
Acetonitrila	3.31863	4.70205	4.36232	4.88368	4.27039
Etanol	4.5	4.94937	4.88782	5.08214	5.12557

Fonte: Autora, 2022.

Utilizando os solventes DMF, acetonitrila e etanol avaliou-se, em cada solvente, o efeito da concentração no perfil espectrofotométrico da LQB-303. Foram utilizadas cinco concentrações diferentes:  $1.10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup>,  $5.10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup>,  $1.10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>,  $5.10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup> e  $1.10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>. Ao analisar os espectros na Figura 33 observa-se, nos três solventes utilizados, o aumento da absorvência das duas bandas conforme aumenta-se a concentração da amostra.

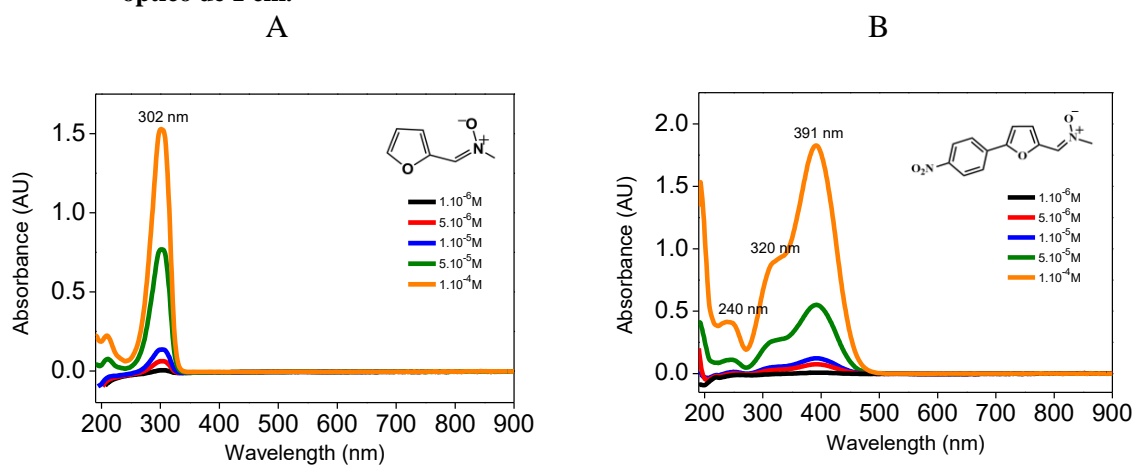
Figura 33 – Espectros iniciais na região do UV-Vis para LQB-303 em DMF (A), acetonitrila (B) e etanol (C), em diferentes concentrações: (—)  $c = 1.10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup>, (—)  $c = 5.10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup>, (—)  $c = 1.10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>, (—)  $c = 5.10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>, (—)  $c = 1.10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>, caminho óptico de 1 cm.



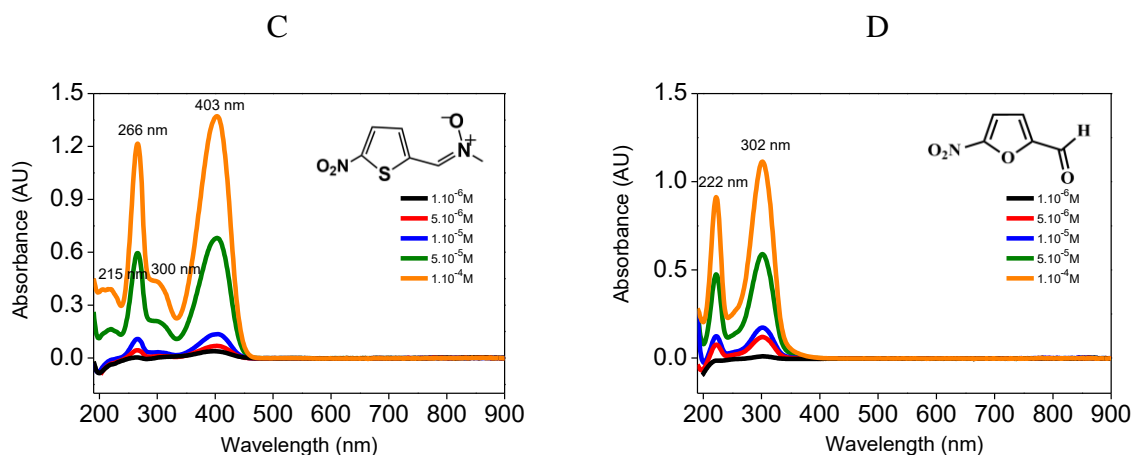
Fonte: Autora, 2022.

Também foram investigados os perfis espectrofotométricos dos compostos LQB-109, LQB-569, LQB-304 e 5-nitro-2-furaldeído, em acetonitrila. Para todos os compostos, os perfis exibiram pelo menos uma banda de absorção de maior intensidade. Os espectros de absorção da nitrona LQB-109 apresentam uma única banda de absorção, em comprimento de onda de 302 nm (Figura 34, A). Já a LQB-569 que apresenta tanto o grupo nitro, como a função nitrona e dois anéis aromáticos em sua estrutura, possui uma banda de maior intensidade de absorção, em 391 nm e dois ombros, com maior energia, porém menor intensidade, em 240 e 320 nm (Figura 34, B). A nitronitrona LQB-304, difere da LQB-303 apenas pelo heteroátomo do anel e, nos espectros de absorção do derivado tiofênico (LQB-304) observa-se a presença de duas bandas principais de absorção (Figura 34, C), da mesma maneira ao que foi relatado com o derivado furânico (LQB-303, Figura 32), porém, diferente desta, o perfil espectrofotométrico da LQB-304 possui ainda dois ombros de absorção de baixa intensidade em 215 e 300 nm. Diferente das anteriores, o 5-nitro-2-furaldeído apresenta espectro de absorção com apenas duas bandas de elevada intensidade, em 222 e 302 nm (Figura 34, D).

**Figura 34 – Espectros na região do UV-Vis para LQB-109 (A), LQB-569 (B), LQB-304 (C) e 5-nitro-2-furaldeído (D) em acetonitrila, em diferentes concentrações: (—)  $c = 1.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 5.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 1.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 5.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 1.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , caminho óptico de 1 cm.**





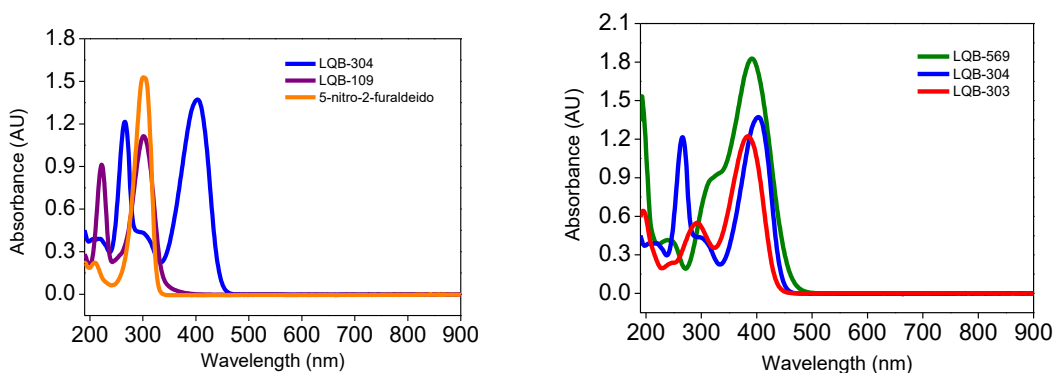


Fonte: Autora, 2022.

Investigou-se o efeito da concentração nos espectros de absorção dos compostos: LQB-109, LQB-569, LQB-304 e 5-nitro-2-furaldeído. Foram utilizadas cinco concentrações diferentes:  $1.10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup>,  $5.10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup>,  $1.10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>,  $5.10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup> e  $1.10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>. Como resultado, assim como relatado nos espectros da LQB-303 (Figura 33), observa-se para todos os compostos um aumento da intensidade da absorvência das bandas conforme aumenta-se a concentração do analito (Figura 34).

Pode-se observar que ao comparar os perfis espectrofotométricos das nitronitronas LQB-303, LQB-304 e 5-nitro-2-furaldeído (Figura 35), observa-se que todas apresentam em comum uma banda de elevada intensidade em comprimento de onda de cerca de 400 nm, a qual não está presente nos espectros do nitroheteroaromático 5-nitro-2-furaldeído e da nitrona LQB-109. Assim como foi observado nos estudos espectroeletróquímicos realizados com a LQB-303 (Figura 33). Logo, pode-se associar essa banda próxima de 400 nm resultante da presença dos dois grupos funcionais: nitro e nitrona.

**Figura 35 - Espectros na região do UV-Vis para LQB-303 (—), LQB-304 (—), LQB-569 (—), LQB-109 (—) e 5-nitro-2-furaldeído (—) acetônitrila (caminho óptico de 1 cm),  $c = 1.10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>.**



Fonte: Autora, 2022.

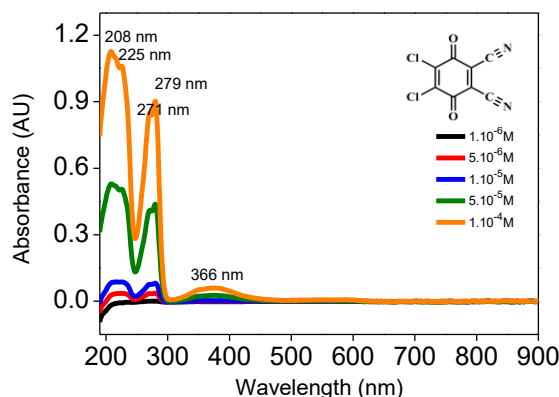
## 6.2 Avaliação da reatividade de nitronas frente o DDQ por espectrofotometria no UV-Vis

Os complexos de transferência de carga são formados a partir da reação entre doadores (agem como base de Lewis) contendo heteroátomos e aceptores de elétrons (agem como ácidos de Lewis), particularmente as quinonas, como o DDQ. Pesquisadores estudam esse tipo de interação a fim de quantificar moléculas doadoras, como diversos fármacos, além de melhor compreender os mecanismos de ação de compostos biologicamente ativos. Os complexos de transferência de carga apresentam alta absorvidade molar. Uma característica comum em seus espectros é a presença de bandas de absorção na faixa do visível, em comprimentos de onda nos quais doador e acceptor não absorvem. Essas bandas de absorção decorrem de transições eletrônicas a partir do doador (HOMO) para um orbital do acceptor (LUMO). (BERTO *et al.*, 2015; CALATAYUD; ZAMORA, 2019; MOHAMED *et al.*, 2017). Tem sido relatado na literatura a formação de complexo de transferência de carga entre nitronas e aceptores de elétrons, como o DDQ (NOUR-EL-DIN, 1985).

Diante disso, foi estudada a interação entre as nitronas LQB-109 e LQB-303 com o DDQ, a fim de verificar se ocorre a formação de um complexo de transferência de carga entre LQB-109 e LQB-303 que apresentam o grupo nitrona e poderiam atuar como doadores de elétrons, e o DDQ o qual é um acceptor de elétrons.

Para investigar a interação entre DDQ e LQB-109 foi necessário, primeiro, conhecer os perfis espectrofotométricos dos dois compostos. Assim, foram realizadas as medidas de absorção do DDQ e da LQB-109 em acetonitrila na faixa de comprimento de onda de 190 a 900 nm. Como os dois compostos possuem grupos funcionais diferentes em suas estruturas, os espectros registados não apresentaram semelhanças em suas bandas. A LQB-109 apresentou apenas uma banda de elevada intensidade em 302 nm, como já relatado (Figuras 34, A). Já o DDQ apresentou perfil com duas bandas de absorção principais, de elevada intensidade, em 208 e 279 nm (Figura 36). Observa-se ainda que cada banda é composta por um ombro de intensidade um pouco menor, como observado em 225 e 271 nm. Uma “cauda” pouco energética e com baixa intensidade de absorção aparece em 366 nm.

**Figura 36** – Espectros na região do UV-Vis para o DDQ, em acetonitrila, em diferentes concentrações: (—)  $c = 1.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 5.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 1.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 5.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , (—)  $c = 1.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ , caminho óptico de 1 cm.

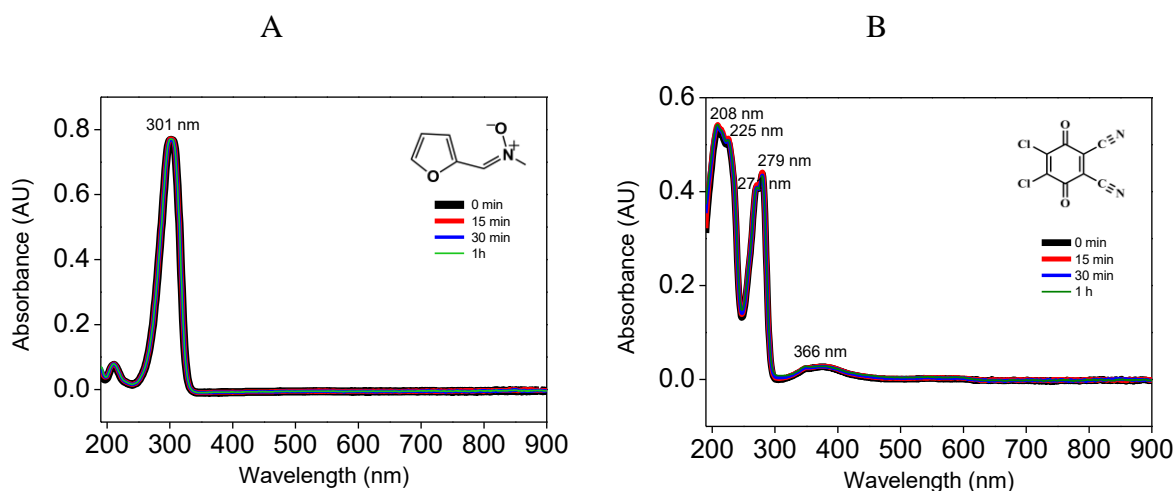


Fonte: Autora, 2022.

Foi investigado o efeito da concentração nos espectros de absorção do DDQ e da LQB-109. Foram utilizadas cinco concentrações diferentes:  $1.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $5.10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $1.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $5.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  e  $1.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ . Como relatado anteriormente com a LQB-109 e os demais compostos, (Figura 34), observa-se aumento da intensidade de absorvência das bandas dos espectros do DDQ conforme aumenta-se a sua concentração (Figura 36).

A estabilidade do DDQ e da LQB-109 foram avaliadas, em acetonitrila, na faixa de comprimento de onda de 190 a 900 nm. A Figura 37 mostra os espectros registrados em função do tempo. Pode-se observar que não ocorreram mudanças nas bandas, nem na intensidade de absorção nem comprimento de onda, resultando em sobreposição dos espectros. Logo, conclui-se que tanto DDQ como LQB-109 são compostos estáveis em acetonitrila pois não foram observadas modificações em seus perfis espectrofotométricos.

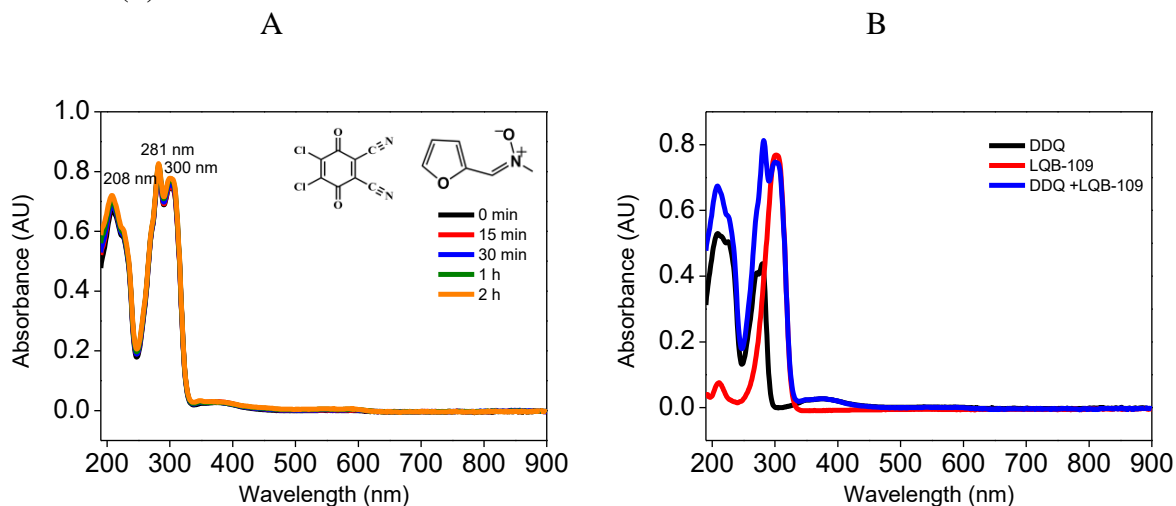
**Figura 37** – (—) Espectros iniciais na região do UV-Vis para LQB-109 (A) e DDQ (B), em acetonitrila,  $c = 5 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , caminho óptico de 1 cm. Espectros em função do tempo: (—) 15 minutos, (—) 30 minutos e (—) 1 hora.



Fonte: Autora, 2022.

A fim de investigar a interação entre DDQ e a nitrona LQB-109, preparou-se uma solução contendo DDQ e LQB-109, na proporção 1:1, concentração  $5 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  e foram realizadas as medidas de absorvência, na faixa de 190 a 900 nm, de acordo com o tempo. Os espectros resultantes exibem três bandas principais de absorção, em 208, 281 e 300 nm, com intensidades próximas (Figura 38, A). Ao comparar os espectros de absorção da interação entre DDQ e LQB-109 (Figura 38, B, linha azul), com os espectros obtidos pelos compostos isolados (Figura 36, B, linhas preta e vermelha), percebe-se que as bandas que apareceram nos espectros da interação estão em comprimentos de onda bastante próximos aos que já foram obtidos com os compostos isolados na mesma concentração (Figura 37). Como também, não houve surgimento de novas bandas em comprimentos de onda que os compostos isolados não absorvem. Tudo isso sugere que, no estudo realizado, não foi possível formar o complexo de transferência de carga entre a nitrona LQB-109 e o aceptor de elétrons DDQ.

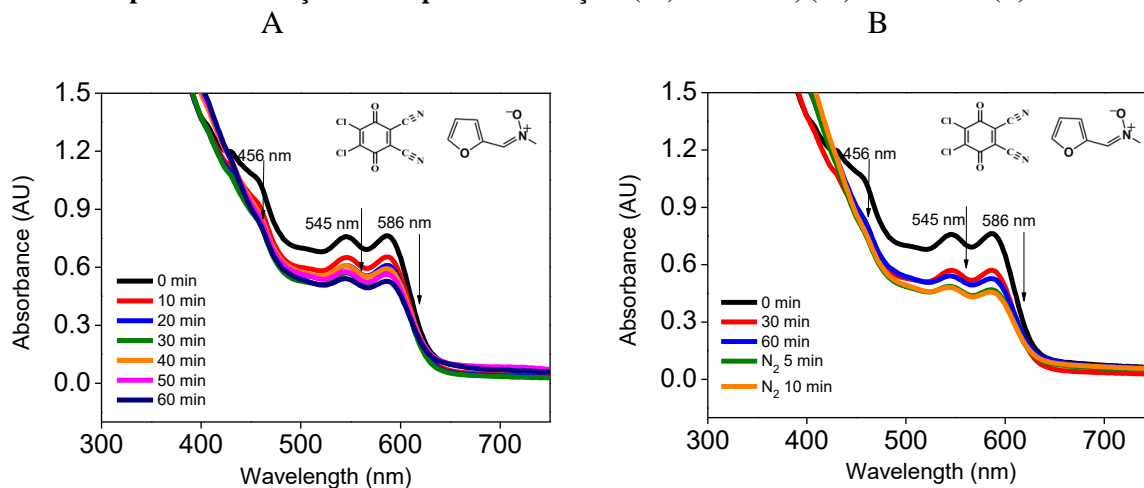
**Figura 38** – (—) Espectros iniciais na região do UV-Vis para a interação entre LQB-109 e DDQ, em acetonitrila,  $c = 5.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , caminho óptico de 1 cm. Espectros em função do tempo: (—) 15 minutos, (—) 30 minutos, (—) 1 hora e (—) 2 horas (A). Espectros iniciais na região do UV-Vis para (—) DDQ, (—) LQB-109 e (—) DDQ + LQB-109, em acetonitrila,  $c = 5.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  (B).



Fonte: Autora, 2022.

Haja vista que não foi possível observar a interação entre DDQ e LQB-109, com formação do complexo de transferência de carga, nos espectros de absorção obtidos ao utilizar a mistura reacional com os dois compostos na concentração  $5.10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , preparou-se uma solução contendo DDQ em menor concentração ( $1,322.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ) e LQB-109 em concentração mais elevada ( $3,95.10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) e foram realizadas as medidas de absorvência, na faixa de comprimento de onda de 190 a 900 nm, de acordo com o tempo de interação. Como resultado, nos espectros de absorção observou-se o aparecimento de duas bandas com baixa intensidade de absorvência em 545 e 586 nm, e um ombro mais energético em 456 nm (Figura 39). Logo, uma vez que, tanto LQB-109 como DDQ, isolados, não apresentam qualquer absorção considerável na faixa de 400 a 600 nm, (Figuras 36 e 37), pode-se atribuir que as bandas de absorção presentes nessa região espectral são resultantes da interação entre DDQ e LQB-109 com a formação, possivelmente, de um complexo de transferência de carga, assim como já foi relatado por Berto e colaboradores (2015) e Pandeeswaran e Elango (2008) que investigaram a interação entre diferentes fármacos e o DDQ.

**Figura 39** – (—) Espectros iniciais na região do UV-Vis para a interação entre LQB-109 ( $c = 3,95 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) e DDQ ( $c = 1,322 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ), em acetonitrila, caminho óptico de 1 cm. Espectros em função do tempo: (—) 10 minutos, (—) 20 minutos, (—) 30 minutos, (—) 40 minutos, (—) 50 minutos e (—) 60 minutos (A). Espectros em função do tempo: (—) 30 minutos, (—) 60 minutos (B). Espectros em função do tempo de desaeração: (—) 5 minutos, (—) 10 minutos (B).



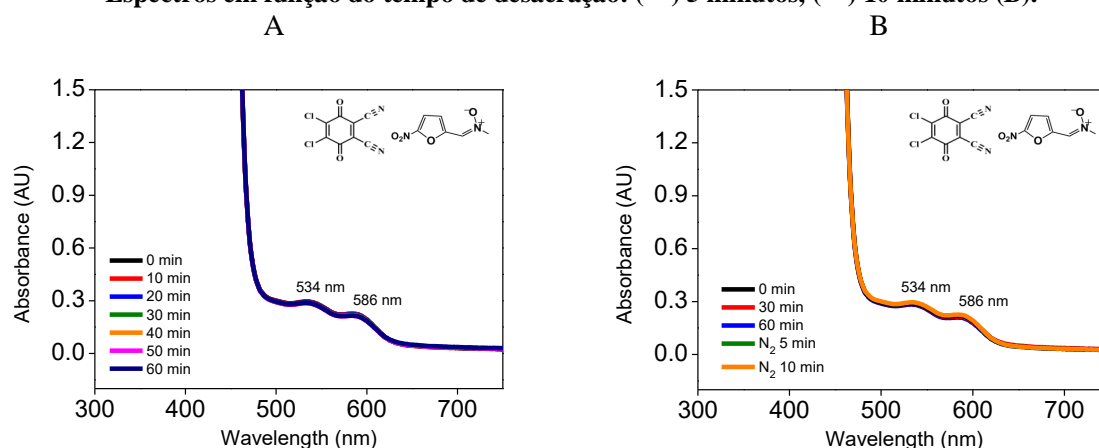
Fonte: Autora, 2022.

As medidas de absorvência foram realizadas a cada 10 minutos, durante 1 hora. Desse modo, ao analisar a Figura 39, observa-se diminuição gradual da intensidade de absorção das bandas em comprimentos de onda de 545 e 586 nm e praticamente o desaparecimento do ombro em 456 nm. O que revela a diminuição do complexo de transferência de carga com o passar do tempo. Assim como Pandeewaran e Elango (2008) já haviam relatado sobre os complexos de transferência de carga serem dependentes do tempo, com conseqüente redução de intensidade de bandas de absorção na região de 400-600 nm. Os pesquisadores relataram que o complexo de transferência de carga formado entre o fármaco e o DDQ gera um intermediário iônico, com características espectrais de íon radical. Com o passar do tempo, esse intermediário radical pode ser consumido através de uma reação química irreversível, e como resultado observa-se a redução das bandas nas regiões espectrais de 400 a 600 nm. Da mesma maneira como observado nos espectros obtidos a partir da interação entre DDQ e LQB-109 (Figura 39, A).

Após 60 minutos de interação, avaliou-se a influência do oxigênio na interação entre DDQ e LQB-109. Como resultado, os espectros obtidos após a desaeração da solução com gás nitrogênio, durante 5 e 10 minutos, não apresentaram grandes modificações, apenas redução da intensidade de absorção das bandas (Figura 39, B), do mesmo modo como já havia sido relatado com os espectros registrados, sem desaeração, durante os 60 minutos iniciais de interação. Logo, infere-se que a presença de oxigênio na solução não interfere no complexo de transferência de carga.

Após verificar a existência de um complexo de transferência de carga entre a nitrona LQB-109 e o DDQ, foi realizado o mesmo estudo com a nitronitrona LQB-303 e o DDQ, a fim de verificar se pode ser formado um complexo de transferência de carga entre DDQ e uma nitronitrona. Para isso, preparou-se uma solução contendo DDQ em menor concentração ( $1,322 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ) e LQB-303 em concentração mais elevada ( $3,95 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) e foram realizadas as medidas de absorvência, na faixa de comprimento de onda de 190 a 900 nm, de acordo com o tempo de interação, da mesma maneira como realizado anteriormente com a LQB-109 e o DDQ. Como resultado, nos espectros de absorção observou-se o aparecimento de duas bandas de absorção em 534 e 586 nm com intensidade de absorvência muito baixa, menor do que o observado nos espectros de interação entre LQB-109 e o DDQ (Figura 40).

**Figura 40** – (—) Espectros iniciais na região do UV-Vis para a interação entre LQB-303 ( $c = 3,95 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) e DDQ ( $c = 1,322 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ), em acetonitrila, caminho óptico de 1 cm. Espectros em função do tempo: (—) 10 minutos, (—) 20 minutos, (—) 30 minutos, (—) 40 minutos, (—) 50 minutos e (—) 60 minutos (A). Espectros em função do tempo: (—) 30 minutos, (—) 60 minutos (B). Espectros em função do tempo de desaeração: (—) 5 minutos, (—) 10 minutos (B).



Fonte: Autora, 2022.

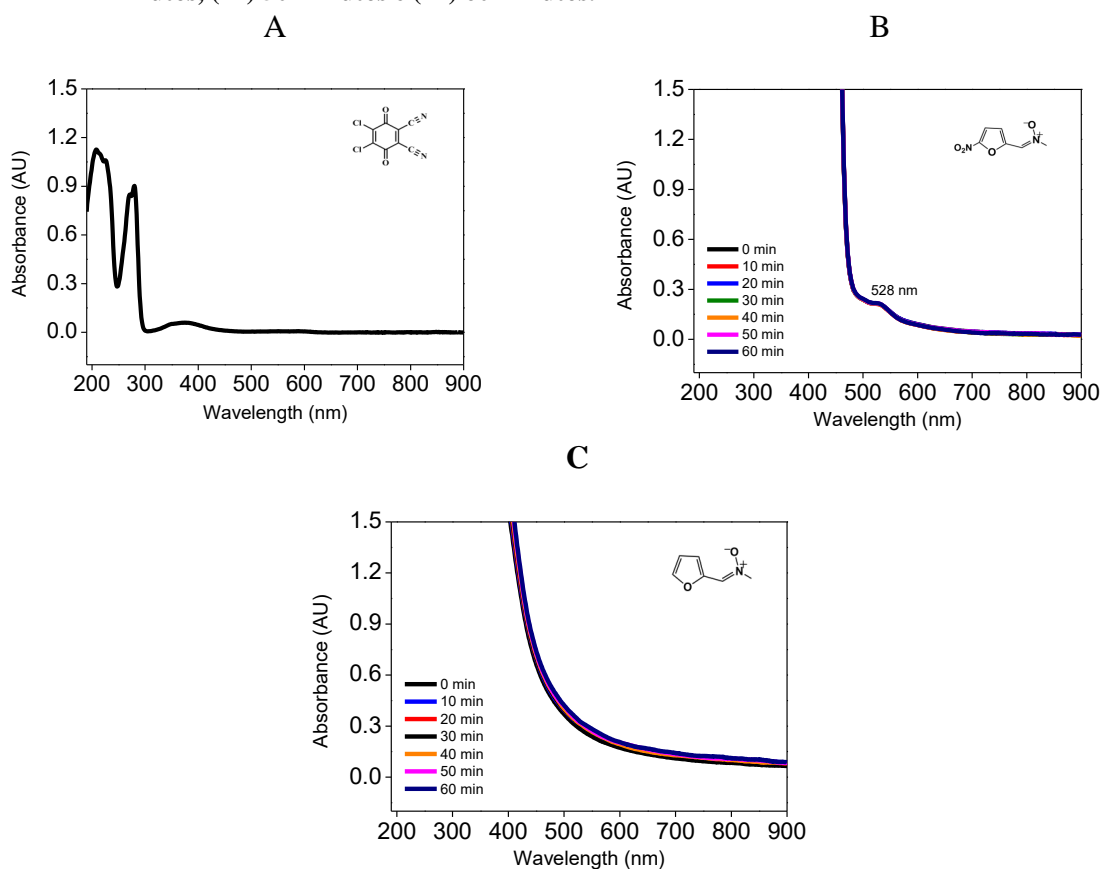
As medidas de absorvência foram realizadas a cada 10 minutos, durante 60 minutos. Desse modo, ao analisar a Figura 40, A, observa-se que não ocorreram modificações nos espectros de absorção ao longo do tempo, seja em intensidade ou comprimento de onda das bandas. Diferente do observado com os espectros de interação de LQB-109 e DDQ (Figura 39, A), nos quais relatou-se diminuição gradual de intensidade das bandas.

Após 60 minutos de interação, avaliou-se a influência do oxigênio na interação entre DDQ e LQB-303. Como resultado, os espectros obtidos após a desaeração da solução com gás nitrogênio, durante 5 e 10 minutos, não apresentaram modificações, nem redução da intensidade de absorção das bandas do mesmo modo como já havia sido relatado com os espectros

registrados, sem desaeração, durante os 60 minutos iniciais de interação. Logo, infere-se que a presença de oxigênio na solução não interfere nos espectros de absorção de LQB-303 + DDQ.

A fim de melhor comparar os espectros obtidos a partir dos estudos de interação da LQB-109 + DDQ e LQB-303 + DDQ, é necessário observar os espectros dos compostos isolados na faixa de 400 a 650 nm na mesma concentração utilizada no estudo da interação. Ao observar os espectros do DDQ e da LQB-109 (Figura 41, A e C) não foi observada a presença de nenhuma banda de absorção para os dois compostos na faixa de 400 a 650 nm. Enquanto nos espectros registrados para a LQB-303 (Figura 41, B) nessa mesma faixa de comprimento observa-se uma banda de intensidade muito baixa em 528 nm, semelhante a uma das bandas observadas nos espectros de interação entre LQB-303 e o DDQ (Figura 40). Essa banda não pôde ser observada nos espectros registrados inicialmente para a LQB-303 em virtude de possuir baixa intensidade e terem sido utilizadas concentrações menores nos estudos anteriores.

**Figura 41** – (—) Espectros iniciais na região do UV-Vis para DDQ (A,  $c = 1.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ), LQB-303 (B,  $c = 3,95.10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) e LQB-109 (C,  $c = 3,95.10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ), em acetonitrila, caminho óptico de 1 cm. Espectros em função do tempo: (—) 10 minutos, (—) 20 minutos, (—) 30 minutos, (—) 40 minutos, (—) 50 minutos e (—) 60 minutos.

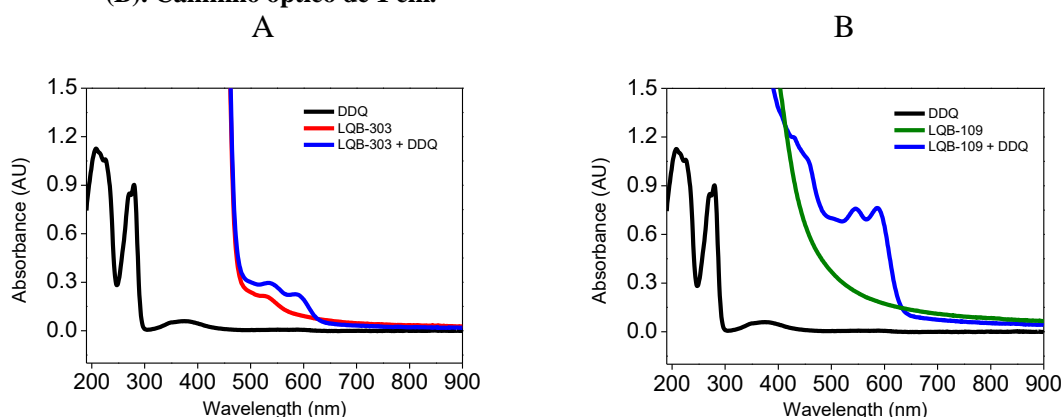


Fonte: Autora, 2022.



Na Figura 42 observa-se melhor os espectros dos compostos isolados em comparação com os espectros de interação. Para o DDQ e LQB-109 não são observadas ondas na região de comprimento de onda de 400 a 650 nm (Figura 42, linha preta e preta), logo as bandas observadas no espectro de absorção de interação são relativas à formação de um complexo de transferência de carga (Figura 42, A, linha azul). Enquanto para a LQB-303 a onda de absorção menos energética (Figura 42, linha vermelha) aparece em intensidade um pouco menor, porém em comprimento de onda (228 nm) bastante próximo da primeira banda formada a partir da interação entre os dois compostos (234 nm). Pode-se então relacionar a presença dessa primeira banda no espectro de absorção da LQB-303 + DDQ característica do perfil espectrofotométrico da nitronitrona LQB-303 em elevada concentração, não sendo proveniente, portanto, de interação entre os dois compostos com formação de um complexo de transferência de carga.

**Figura 42** – Espectros iniciais na região do UV-Vis para (—) DDQ ( $c = 1.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ), (—) LQB-303 ( $c = 3,95.10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) e (—) DDQ ( $c = 1,322.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ) + LQB-303 ( $c = 1,322.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ), em acetonitrila (A). Espectros iniciais na região do UV-Vis para (—) DDQ ( $c = 1.10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ), (—) LQB-109 ( $c = 3,95.10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) e (—) DDQ + LQB-109 ( $c = 3,95.10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ), em acetonitrila (B). Caminho óptico de 1 cm.



Fonte: Autora, 2022.

Observa-se então que foram obtidos resultados diferentes nos estudos de interação entre LQB-109 e o DDQ (Figura 42, B, linha azul) em relação ao observado entre LQB-303 e o DDQ (Figura 42, A, linha azul). Haja vista que a interação entre a nitrona LQB-109 e o DDQ resultou na formação de um complexo de transferência de carga, porém, o mesmo não foi observado com a nitronitrona LQB-303 e o DDQ. Isso pode ser explicado pelos efeitos mesomérico e indutivo exercidos pelo grupo nitro, os quais reduzem a basicidade do anel aromático e diminuem, conseqüentemente, o caráter doador da nitrona, impossibilitando-a de formar complexos de transferência de carga com aceptores de elétrons como o DDQ. O mesmo efeito foi relatado por Nour-el-Din e Mourad (1982) ao estudarem a formação de complexos de transferência de carga entre nitronas e compostos aceptores de elétrons.

## 7 CONCLUSÃO

Esse estudo traçou o perfil oxidorreduutivo de sete nitronas e seus precursores *p*-nitrobenzaldeído e 5-nitro-2-furaldeído. Todas apresentaram atividade eletroquímica nas faixas catódicas dos voltamogramas. Em meio aprótico, observou-se a redução da nitrona, enquanto que a eletroquímica dos compostos portadores do grupo nitro foi controlada pela redução dessa função e levou a produtos instáveis. Os potenciais de redução bastante negativos para as nitronas LQB-109 e LQB-123 revelam a maior dificuldade de redução da função nitrona em comparação ao grupo nitro.

A investigação espectroeletroquímica para a nitronitrona LQB-303 revelou o surgimento de novas bandas de absorção durante a aplicação dos potenciais catódicos, as quais sugerem a formação do ânion radical nitro e a redução da nitrona. A aplicação dos potenciais anódicos não mostrou mudanças nos espectros para o 5-nitro-2-furaldeído. Enquanto o surgimento de novas bandas nos espectros da nitrona LQB-109 e da nitronitrona LQB-303, evidenciam que a oxidação não ocorre no grupo nitroaromático, mas sim na função nitrona.

Na análise das propriedades ópticas destes compostos usando a espectroscopia no UV-Vis todos os compostos apresentaram absorções na região do UV-Vis entre 190 - 900 nm. A interação entre DDQ e LQB-109 revelou o surgimento de novas bandas na região 400 - 600 nm sugerindo a formação de um complexo de transferência de carga.

As nitronitronas e seus precursores foram investigados em relação a capacidade antioxidante. Tanto no ensaio da atividade sequestradora frente ao radical DPPH<sup>•</sup> quanto em relação a capacidade redutora de Ferro das amostras (FRAP), observou-se a redução do poder antioxidante dos compostos nitrados, quando comparados aos não nitrados.

Técnicas eletroquímicas se mostraram úteis na obtenção de dados relativos ao comportamento redox das nitronitronas e seus precursores nitrados e foram correlacionados a atividades leishmanicidas, principalmente para as nitronitronas LQB-303 e LQB-484, que foram significativamente leishmanicidas, com baixa toxicidade.

## 8 PERSPECTIVAS

- Continuar os estudos eletroquímicos (eletrólise);
- Realizar experimentos de espectroeletroquímica com a LQB-569;
- Investigar o comportamento eletroquímico de nitronas, em meio prático, por meio das técnicas de Voltametria Cíclica e Voltametria de Pulso Diferencial;
- Estudar a interação das nitronas com alvos biológicos, tais como o DNA utilizando biossensor eletroquímico.

## REFERÊNCIAS

APAK, Resat; CAPANOGLU, Esra; SHAHIDI, Fereidoon. **Measurement of Antioxidant Activity and Capacity: Recent Trends and Applications**. 1. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2018.

BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications**. 2. ed. New York: John Wiley & Sons, 2001.

BARRIGA-GONZÁLEZ, G. *et al.* Synthesis and evaluation of new heteroaryl nitrones with spin trap properties. **RSC Advances**, [s. l.], v. 10, n. 66, p. 40127–40135, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1039/d0ra07720h>

BARRIGA, Germán *et al.* New heteroaryl nitrones with spin trap properties: Identification of a 4-furoxanyl derivative with excellent properties to be used in biological systems. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 795–802, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.11.053>

BENZIE, Iris F.F.; STRAIN, J.J. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of “Antioxidant Power”: The FRAP Assay. **Analytical Biochemistry**, [s. l.], v. 239, n. 1, p. 70–76, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>

BERTO, Silvia *et al.* Charge-transfer complexes of 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone with amino molecules in polar solvents. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [s. l.], v. 149, p. 75–82, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.04.044>

BESSION, Eric *et al.* Embedding cyclic nitron in mesoporous silica particles for EPR spin trapping of superoxide and other radicals. **Analyst**, [s. l.], v. 144, n. 14, p. 4194–4203, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9an00468h>

CALATAYUD, J. Martínez; ZAMORA, L. Lahuerta. Spectrophotometry | pharmaceutical applications. **Encyclopedia of Analytical Science**, [s. l.], n. June, p. 249–262, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.00507-2>

CANCELA, Saira *et al.* Neuroprotective effects of novel nitrones: In vitro and in silico studies. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 871, n. 172926, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172926>

COSTA, Débora S.S. *et al.* Synthesis of N-methylarylnitrones derived from alkyloxybenzaldehydes and antineoplastic effect on human cancer cell lines. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 23, n. 9, p. 2053–2061, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.03.014>

CUPELLO, Mauricio Peixoto *et al.* Mutagenic and Cytotoxicity LQB 123 Profile: Safety and Tripanocidal Effect of a Phenyl-t-Butylnitron Derivative. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2017, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/2483652>

DE ABREU, Fabiane C.; DE FERRAZ, Patrícia A.L.; GOULART, Marília O.F. Some applications of electrochemistry in biomedical chemistry. Emphasis on the correlation of

electrochemical and bioactive properties. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 19–35, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0103-50532002000100004>

DE OLIVEIRA, Alane Cabral *et al.* Vegetals as natural sources of antioxidants. **Quimica Nova**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 689–702, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-40422009000300013>

DELETRAZ, Anaís *et al.* Reactivities of MeO-substituted PBN-type nitrones. **New Journal of Chemistry**, [s. l.], v. 43, n. 39, p. 15754–15762, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9nj03805a>

DIAS, Ayres G. *et al.* N-tert-Butyl and N-methyl nitrones derived from aromatic aldehydes inhibit macromolecular permeability increase induced by ischemia/reperfusion in hamsters. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 3995–3998, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.04.004>

DURAND, Grégory *et al.*  $\alpha$ -Phenyl-N-cyclohexyl Nitrones: Preparation and Use as Spin-Traps. **Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 82, n. 1, p. 135–142, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02262>

DUREJA, Anamika Gupta; DHIMAN, Kunal. Free radical scavenging potential and total phenolic and flavonoid content of *Ziziphus mauritiana* and *Ziziphus nummularia* fruit extracts. **International Journal of Green Pharmacy**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 187–192, 2012. DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-8258.104929>

ELGRISHI, Noémie *et al.* A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. **Journal of Chemical Education**, [s. l.], v. 95, n. 2, p. 197–206, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.7b00361>

ESCOBAR-PESO, Alejandro *et al.* Nitrones, Old Fellows for New Therapies in Ischemic Stroke. In: LAPCHAK, Paul A.; ZHANG, John H. (org.). **Neuroprotective Therapy for Stroke and Ischemic Disease**. Switzerland: Springer, Cham, 2017. p. 251–283. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45345-3\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45345-3_9)

FERRAZ, Mariana *et al.* Synthesis, Antimicrobial, and Antioxidant Activities of Chalcogen-Containing Nitron Derivatives from (R)-citronellal. **Medicines**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 39, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicines4020039>

FLOYD, Robert A *et al.* Anti-Cancer Activity of Nitrones and Observations on Mechanism of Action. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 11, p. 373–379, 2011.

FLOYD, Robert A. *et al.* Nitrones as neuroprotectants and antiaging drugs. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [s. l.], v. 959, p. 321–329, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02103.x>

FLOYD, Robert A. Nitrones as therapeutics in age-related diseases. **Aging Cell**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 51–57, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2006.00189.x>

GAO, Lixia; TENG, Yong. Exploiting plug-and-play electrochemistry for drug discovery. **Future Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. 567–577, 2016. DOI:

<https://doi.org/10.4155/fmc.16.8>

GOMES, Ana *et al.* 2-Styrylchromones: Novel strong scavengers of reactive oxygen and nitrogen species. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 15, n. 18, p. 6027–6036, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.06.046>

GOMEZ-MEJIBA, Sandra E.; RAMIREZ, Dario C. Trapping of DNA radicals with the nitron spin trap 5,5-dimethyl-1-pyrroline N-oxide and genotoxic damage: Recent advances using the immuno-spin trapping technology. **Mutation Research - Reviews in Mutation Research**, [s. l.], v. 782, n. June, p. 108283, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.108283>

GUIMARÃES, Délis Galvão *et al.* Naphthoquinone-based hydrazone hybrids: synthesis and potent activity against cancer cell lines. **Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 16, p. 945–955, 2020. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573406416666200817164308>

GULCIN, İlhami. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. **Archives of Toxicology**, [s. l.], v. 94, n. 3, p. 651–715, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>

HUANG, Dejian; OU, Boxin; PRIOR, Ronald L. The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s. l.], v. 53, n. 6, p. 1841–1856, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf030723c>

JIMÉNEZ-ALMARZA, Alicia *et al.* Synthesis, neuroprotective and antioxidant capacity of PBN-related indanonitrones. **Bioorganic Chemistry**, [s. l.], v. 86, p. 445–451, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.071>

KIM, Sothea *et al.*  $\alpha$ -Phenyl-N-tert-butyl nitron (PBN) derivatives: Synthesis and protective action against microvascular damages induced by ischemia/reperfusion. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 15, n. 10, p. 3572–3578, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.02.033>

KISSINGER, Peter T.; HEINEMAN, William R. Cyclic voltammetry. **Journal of Chemical Education**, [s. l.], v. 60, n. 9, p. 702–706, 1983. DOI: <https://doi.org/10.1021/ed060p702>

KOVACIC, Peter; SOMANATHAN, Ratnasamy. Nitroaromatic compounds: Environmental toxicity, carcinogenicity, mutagenicity, therapy and mechanism. **Journal of Applied Toxicology**, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 810–824, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1002/jat.2980>

KUBOTA, Tanekazu; YAMAKAWA, Masumi; AKAZAWA, Hideko. The Electronic Spectra of Nitrones and the Solvent Effect on Them. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, [s. l.], v. 36, n. 12, p. 1552–1563, 1963. DOI: <https://doi.org/10.1246/bcsj.36.1552>

KUHN, Annemarie; VON ESCHWEGE, Karel G.; CONRADIE, Jeanet. Reduction potentials of para-substituted nitrobenzenes-an infrared, nuclear magnetic resonance, and density functional theory study. **Journal of Physical Organic Chemistry**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 58–68, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/poc.1868>

LIDANI, Kárita Cláudia Freitas *et al.* Chagas disease: From discovery to a worldwide health

problem. **Journal of Physical Oceanography**, [s. l.], v. 49, n. 6, p. 1–13, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00166>

LIGUORI, Ilaria *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases. **Clinical Interventions in Aging**, [s. l.], v. 13, p. 757–772, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>

MACEDO, Carolina Machado *et al.* The Potent Trypanocidal Effect of LQB303, a Novel Redox-Active Phenyl-Tert-Butyl-Nitron Derivate That Causes Mitochondrial Collapse in *Trypanosoma cruzi*. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 12, n. 617504, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.617504>

MAIUOLO, Loredana *et al.* Antiproliferative activity of novel isatinyl/indanyl nitrones (INs) as potential spin trapping agents of free radical intermediates. **MedChemComm**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 299–304, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1039/c7md00537g>

MARANO, Stefania *et al.* Insights into the Antioxidant Mechanism of Newly Synthesized Benzoxazinic Nitrones: In Vitro and In Silico Studies with DPPH Model Radical. **Antioxidants**, [s. l.], v. 10, n. 8, p. 1224, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10081224>

MOHAMED, Gehad G. *et al.* Melatonin charge transfer complex with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone: Molecular structure, DFT studies, thermal analyses, evaluation of biological activity and utility for determination of melatonin in pure and dosage forms. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [s. l.], v. 182, p. 143–159, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.03.068>

MONTEIRO, Michael Douglas S.; DOS SANTOS JÚNIOR, José Carlos; SUSSUCHI, Eliana Midori. Electrochemistry: Modified electrodes and their potentialities. **Revista Virtual de Química**, [s. l.], v. 12, n. 5, p. 1145–1160, 2020. DOI: <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200092>

MURAHASHI, Shun Ichi; IMADA, Yasushi. Synthesis and Transformations of Nitrones for Organic Synthesis. review-article. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 119, n. 7, p. 4684–4716, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00476>

NEPALI, Kunal; LEE, Hsueh Yun; LIOU, Jing Ping. Nitro-Group-Containing Drugs. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 62, n. 6, p. 2851–2893, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00147>

NIKI, Etsuo. Assessment of antioxidant capacity in vitro and in vivo. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 49, n. 4, p. 503–515, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.016>

NOUR-EL-DIN, Ahmed M. Charge-transfer complexes of nitrones-IV. Molecular complexes of N-alkyl nitrones with z-acceptors. **Spectrochimica Acta**, [s. l.], v. 4, n. 5, p. 721–724, 1985.

NOUR-EL-DIN, Ahmed M.; MOURAD, Aboul-fetouh E.  $\pi$ - $\pi$  molecular complexes of nitrones with tetracyanoethylene and 1,4-benzoquinones. **Bull. SOC. Chim. Belg.**, [s. l.], v. 91, n. 6, p. 539–546, 1982.

NÚÑEZ-VERGARA, Luis J. *et al.* Electrochemical, UV-Visible and EPR studies on nitrofurantoin: Nitro radical anion generation and its interaction with glutathione. **Free Radical Research**, [s. l.], v. 32, n. 5, p. 399–409, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1080/10715760000300401>

OLIVEIRA, MÔNICA BEZERRA SANTOS. **Avaliação da capacidade antioxidante e perfil químico de extratos etanólicos da fibra da casca de coco (Cocos nucifera L. (PALMAE))**. 2015. - Dissertação (Mestrado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, [s. l.], 2015.

OLIVEIRA, Catarina *et al.* NO and HNO donors, nitrones, and nitroxides: Past, present, and future. **Medicinal Research Reviews**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 1159–1187, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/med.21461>

PACHECO, Juliana da Silva *et al.* Monocyclic Nitro-heteroaryl Nitrones with Dual Mechanism of Activation: Synthesis and Antileishmanial Activity. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 12, n. 9, p. 1405–1412, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.1c00193>

PAIVA, Yen Galdino de. **Eletroquímica medicinal de quinonas: integração entre eletroquímica, atividades biológicas, interação com DNA e métodos computacionais**. 226 f. 2016. - Tese (doutorado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, [s. l.], 2016.

PANDEESWARAN, M.; ELANGO, K. P. Spectroscopic and kinetic studies on the interaction of ketoconazole and povidone drugs with DDQ. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [s. l.], v. 69, n. 4, p. 1082–1088, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2007.06.007>

PARRY, Ronald; NISHINO, Shirley; SPAIN, Jim. Naturally-occurring nitro compounds. **Natural Product Reports**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 152–167, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1039/c0np00024h>

PIOTROWSKA, Dorota G. *et al.* Synthesis and Neuroprotective Properties of N-Substituted C-Dialkoxyphosphorylated Nitrones. **ACS Omega**, [s. l.], v. 4, n. 5, p. 8581–8587, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00189>

PIZZINO, Gabriele *et al.* Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2017, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>

RIBEIRO, Vanessa *et al.* Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, [s. l.], v. 12, p. 7–17, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2019.11.004>

ROSSELIN, Marie *et al.* Electrochemical and Spin-Trapping Properties of para-substituted  $\alpha$ -Phenyl-N-tert-butyl Nitrones. **Electrochimica Acta**, [s. l.], v. 193, p. 231–239, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2016.02.038>



SALEHZADEH, Hamid; MASHHADIZADEH, Mohammad Hossein. Nitron synthesis via pair electrochemical coupling of Nitro-Compounds with Benzyl Alcohol Derivatives. **Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 84, n. 14, p. 9307–9312, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00736>

SÁNCHEZ-MORENO, Concepción; A. LARRAURI, José; SAURA-CALIXTO, Fulgencio. Free radical scavenging capacity and inhibition of lipid oxidation of wines, grape juices and related polyphenolic constituents. **Food Research International**, [s. l.], v. 32, n. 6, p. 407–412, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0963-9969\(99\)00097-6](https://doi.org/10.1016/S0963-9969(99)00097-6)

SANTOS, Soraya Silva *et al.* Searching for drugs for Chagas disease, leishmaniasis and schistosomiasis: a review. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s. l.], v. 55, n. 4, p. 105906, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105906>

SAVÉANT, Jean Michel. Introduction: Molecular and biomolecular electrochemistry. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 108, n. 7, p. 2111–2112, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr8004026>

SIES, Helmut. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. **Redox Biology**, [s. l.], v. 11, p. 613–619, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.035>

SIES, Helmut. On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development. **Current Opinion in Toxicology**, [s. l.], v. 7, n. 2018, p. 122–126, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2018.01.002>

SIES, Helmut. Oxidative stress: Concept and some practical aspects. **Antioxidants**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 1–6, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>

SIES, Helmut; JONES, Dean P. Oxidative stress. *In*: FINK, G (org.). **Encyclopedia of Stress**. 2. ed. Amsterdam: Elsevier, 2007. p. 45–48.

SILVA, Thaissa L. *et al.* Decorating BODIPY with Electron-Withdrawing NO Group: Spectroelectrochemical Consequences and Computational Investigation. **ChemElectroChem**, [s. l.], v. 8, n. 15, p. 2921–2934, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/celec.202100609>

SILVA, Thaissa L. *et al.* Medicinal electrochemistry of halogenated and nitrated pterocarpanquinones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s. l.], v. 30, n. 11, p. 2438–2451, 2019. DOI: <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190161>

SILVA, Thaissa L. *et al.* Quinone-based molecular electrochemistry and their contributions to medicinal chemistry: A look at the present and future. **Current Opinion in Electrochemistry**, [s. l.], v. 24, p. 79–87, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2020.06.011>

SILVA, Thaissa Lúcio. **Contribuições da eletroquímica molecular para a química medicinal: o caso das quinonas híbridas calcogenadas e halogenadas**. 121 f. 2017. - Tese (Doutorado em Química e Biotecnologia) - Instituto de Química e Biotecnologia, Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, [s. l.], 2017.

SIRIVIBULKOVIT, Kitima; NOUANTHAVONG, Souksanh; SAMEENOI, Yupaporn. Paper-based DPPH Assay for Antioxidant Activity Analysis. **Analytical Sciences**, [s. l.], v. 34, n. 7, p. 795–800, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2116/analsci.18P014>

SOUZA, Antonio Albuquerque D E. **Estudos Bioeletroquímicos De Nitroquinonas Estudos Bioeletroquímicos De Nitroquinonas**. 2011. - Tese (doutorado em Química e Biotecnologia) - Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió - AL, [s. l.], 2011.

STRADINS, J.; GAVARS, R.; BAUMANE, L. Intermediate products of electrochemical reduction of nitrofurans in aprotic media. **Electrochimica Acta**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 495–500, 1983. DOI: [https://doi.org/10.1016/0013-4686\(83\)85033-6](https://doi.org/10.1016/0013-4686(83)85033-6)

TIWARI, Jyoti *et al.* Environmental persistence, hazard, and mitigation challenges of nitroaromatic compounds. **Environmental Science and Pollution Research**, [s. l.], v. 26, n. 28, p. 28650–28667, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06043-8>

VILLAMENA, Frederick A.; DAS, Amlan; NASH, Kevin M. Potential implication of the chemical properties and bioactivity of nitron spin traps for therapeutics. **Future Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 4, n. 9, p. 1171–1207, 2012. DOI: <https://doi.org/10.4155/fmc.12.74>

WEN, Jian Jun *et al.* Phenyl- $\alpha$ -tert-butyl-nitron and Benzonidazole Treatment Controlled the Mitochondrial Oxidative Stress and Evolution of Cardiomyopathy in Chronic Chagasic Rats. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 55, n. 22, p. 2499–2508, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.030>

XAVIER, Jadriane A. *et al.* Unveiling the relevance of the redox character of nitroaromatic and nitroheteroaromatic compounds as potential medicines. **Current Opinion in Electrochemistry**, [s. l.], v. 29, n. 100740, p. 1–10, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2021.100740>

ZHANG, Zaijun *et al.* Tetramethylpyrazine nitron, a multifunctional neuroprotective agent for ischemic stroke therapy. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 6, n. October, p. 1–10, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep37148>

ZUMA, Nonkululeko H.; AUCAMP, Janine; N'DA, David D. An update on derivatisation and repurposing of clinical nitrofurans drugs. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 140, n. 105092, p. 1–13, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105092>