

INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA

THAISSA LÚCIO SILVA

CONTRIBUIÇÕES DA ELETROQUÍMICA MOLECULAR PARA A QUÍMICA MEDICINAL: O CASO DAS QUINONAS HÍBRIDAS CALCOGENADAS E HALOGENADAS

Universidade Federal de Alagoas

Campus A. C. Simões Tabuleiro do Martins 57072-970 - Maceió-AL

THAISSA LÚCIO SILVA

CONTRIBUIÇÕES DA ELETROQUÍMICA MOLECULAR PARA A QUÍMICA MEDICINAL: O CASO DAS QUINONAS HÍBRIDAS CALCOGENADAS E HALOGENADAS

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Marília O. F. Goulart

Catalogação na fonte Universidade Federal de Alagoas – UFAL Biblioteca Campus de Arapiraca - BCA Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário Responsável: Márcio Thiago dos Santos Albuquerque

S586c Silva, Thaissa Lúcio.

Contribuições da eletroquímica molecular para a química medicinal: o caso das quinonas híbridas calcogenadas e halogenadas / Thaissa Lúcio Silva. – 2017. 121 f.: il.

Orientadora: Marília O. F. Goulart Tese (doutorado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2017.

Bibliografia: f. 100-111.

1. Eletroquímica molecular. 2. Voltametria cíclica. 3. Quinonas. 4. Mecanismo redox. I. Título

CDU: 544.6:615.011



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 Tese da Doutoranda THAISSA LUCIO SILVA intitulada: "CONTRIBUIÇÕES DA ELETROQUÍMICA MOLECULAR PARA A QUÍMICA MEDICINAL: O CASO DAS QUINONAS HÍBRIDAS CALCOGENADAS E HALOGENADAS", apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas no dia 04 de agosto de 2017, às 09h, na Sala de Aulas do PPGQB/IQB.

COMISSÃO JULGADORA

Profa. Dra. Marília Oliveira Fonseca Goulart Orientadora (PPGQB/IQB/UFAL)

Monio, Albuquerque de Saza Prof. Dr. Antonio Albuquerque de Souza (IFAL) wer up rof. Dr. Eufrânio Nunes da Silva Júnio (UFMG) Prof. Dr. Dimas José da Paz Lima

(PPGQB/IQB/UFAL)

Foliane Coxico de Ala Eddan

Profa. Dra. Fabiane Caxico de Abreu Galdino (PPGQB/IQB/UFAL)

- ♥ Aos meus pais, José Rosival e Vânia Lúcio
- ♥ Ao meu irmão Rodrigo Lúcio
- ♥ Ao meu esposo Alexandre Pereira

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter-me concedido paz, saúde, inteligência e força para concretizar este trabalho.

Aos meus pais, pelo amor imensurável que não me deixou desistir, pelo apoio incondicional e por me ensinarem a trilhar o caminho da perseverança, da garra e da fé.

Ao meu irmão Rodrigo, meu maior exemplo de coragem e determinação.

Ao meu esposo Alexandre, por todo amor, carinho, apoio, compreensão e por ter sempre as palavras mais otimistas em todos os momentos.

Aos meus familiares e amigos por fazerem parte da minha história seja na luta, seja na vitória.

À Antônia Tavares e família, pela estadia em Maceió, durante esses anos de pósgraduação.

À minha orientadora, professora Dra. Marília Goulart, pela orientação, incentivo, por partilhar conhecimentos e experiências, por não ter medido esforços para a realização deste trabalho, proporcionando, inclusive, parcerias relevantes. Seu exemplo de amor e dedicação à ciência nos encoraja e anima. Não encontro palavras para expressar toda minha gratidão.

Aos professores do IQB, especialmente aos que tive a oportunidade de cursar suas disciplinas, trabalhar em artigos e trocar experiências de modo geral.

Ao querido Aldy, um grande profissional que exerce suas atividades de modo singular, esbanjando simpatia e alegria. Obrigada por sempre nos socorrer!

À Cida e ao Jovem por nunca nos deixar faltar calorosos "bons dias" durante esses anos.

Ao Anderson, secretário do PPGQB, por cuidar com zelo, dedicação e profissionalismo de toda a parte burocrática, fundamental para a concretização dos nossos sonhos.

Aos meus amigos professores da Universidade Federal de Alagoas – Campus Arapiraca - especialmente à Laura e ao Vinicius que são meus eternos incentivadores e conselheiros.

Aos professores Paulo Roberto Costa (UFRJ), Chaquip Netto (UFRJ), Eufrânio Nunes (UFMG) e Antônio Braga (UFSC) pela síntese e gentil concessão das amostras trabalhadas na presente tese.

Aos amigos do Laboratório de Eletroquímica/UFAL pelos momentos de estudo, discussões científicas, alegrias e descontração.

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

A todos, o meu MUITO OBRIGADA!

"Foi o tempo que dedicaste a tua rosa que a fez tão importante."

(Trecho de "O Pequeno Príncipe, Antonie de Saint-Exupéry)

RESUMO

A eletroquímica molecular tem se mostrado muito útil para caracterizar reações redox e decifrar mecanismos reacionais associados à transferência de elétrons. Relaciona-se fortemente com a medicina redox. Neste estudo, investigou-se o comportamento eletroquímico de quinonas híbridas, tais como pterocarpanoquinonas e selenoquinonas, em meios prótico e aprótico, na ausência e presença de oxigênio, a fim de obter dados sobre seus mecanismos de redução e oxidação, reatividade com oxigênio, análise da estabilidade dos intermediários eletrogerados e interações com alvos biológicos importantes, como os tióis e o DNA. Em medidas típicas, os voltamogramas cíclicos (VCs) foram registrados em meio aprótico (DMF + TBABF₆), para se assemelhar ao ambiente lipofílico, típico de membranas celulares. Por outro lado, o meio prótico mimetiza regiões hidrofílicas das matrizes biológicas. Este trabalho descreve dois casos de investigações farmacoeletroquímicas bem-sucedidas. No primeiro caso, investigou-se o comportamento eletroquímico da LQB-118, uma pterocarpanoquinona antitumoral e parasiticida, com mecanismos de ação relacionados à formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e interação com DNA, entre outros. Estudou-se também as pterocarpanoquinonas derivadas da LQB-118, mais precisamente seus derivados clorado, bromado e nitrado. O voltamograma cíclico (VC) para a LQB-118, em meio aprótico, exibe, pelo menos, quatro ondas catódicas. As duas primeiras são relacionadas com a redução habitual de quinonas. A presença de ondas adicionais sugere a quebra de anel heterocíclico e a geração de sistemas redutíveis adicionais. Investigação espectroeletroquímica revelou o surgimento de novas bandas de absorção, as quais sugerem a formação do quinonametídeo (QM) transiente. O QM foi capturado com tiofenol. Além disso, experimentos eletroquímicos foram realizados na presença e na ausência de oxigênio para verificar a reatividade com oxigênio, após a redução de LQB-118 e seus derivados, com resultados positivos. Estudos com o sensor de ssDNA, em solução, mostrou interação positiva com LQB-118 e seus produtos eletrogerados. A interação de LQB-118 com CT-DNA também foi evidenciada através da técnica de quenching de fluorescência. No segundo caso, a voltametria cíclica foi utilizada para investigar o comportamento eletroquímico de selenoquinonas antitumorais. Os perfis obtidos confirmam a presença de dois centros redox individuais. Todos os compostos mostraram atividade eletroquímica nas regiões anódica e catódica dos VCs. Estudou-se também o comportamento dos compostos em meio prótico e foi observada a formação de selenóxidos. Métodos eletroquímicos se mostraram adequados para prever rearranjos estruturais, formação de adutos, geração de espécies reativas de oxigênio, no caso de pterocarpanquinonas e para explorar caminhos redox *in vitro* das outras séries, correlacionando-se aos estudos *in vivo*.

Palavras - chave: Eletroquímica molecular. Voltametria cíclica. Quinonas. Mecanismo redox.

ABSTRACT

Molecular electrochemistry has proved to be very useful for characterizing redox reactions and deciphering chemical reaction mechanisms that are associated with electron transfer. It correlates strongly with redox-based medicine. In this study, we investigated the electrochemical behavior of pterocarpanquinones and selenoquinones, in protic and aprotic media, in the absence and presence of oxygen, in order to obtain data regarding their reduction mechanisms, reactivity with oxygen, the analysis of the stability of the electrogenerated intermediates and interactions with biological targets, like DNA. In typical measurements, CVs were recorded in aprotic medium (DMF + TBAPF₆) to resemble the cell membrane environment. On the other hand, protic medium mimics the hydrophilic regions of the biological matrixes. This work shows cases of successful pharmacoelectrochemical investigations. In the first case, we investigate the electrochemical behavior of LOB-118, a pterocarpanquinone, which is anticancer and parasiticidal, with biological mechanisms of action related to the formation of ROS and interaction with DNA, among others. The cyclic voltammogram (VC) for LQB-118 in aprotic medium exhibits, at least, four waves. The first two are related to the usual reduction of quinones. The presence of additional waves suggests the clivage of the heterocyclic rings and the generation of additional reducible systems. A spectroelectrochemical investigation revealed the appearance of new absorption bands, which suggest the formation of the transient quinonamethide (QM). The QM was captured with thiophenol. In addition, electrochemical experiments were performed in the presence and absence of oxygen to verify the reactivity with oxygen, after the reduction of LQB-118 and its derivatives, with positive results. Studies with the ssDNA biosensor in solution showed positive interaction with LQB-118 and its electrogenerated products. The interaction of LQB-118 with CT-DNA was also evidenced by the fluorescence quenching technique. In the second case, CV was used to investigate the electrochemical behaviour of the antitumor selenoquinones. The obtained profiles confirmed the presence of two individual redox centres. All the compounds had shown electrochemical activity in the cathodic and anodic portions of the CVs. We also studied the behaviour of the compounds in protic medium. Electrochemical methods do well to predict the mechanism for adduct formation, structural rearrangement, generation of reactive oxigen species of pterocarpanquinones and appear well-adapted to explore redox pathways of all the compounds in vitro to be correlated to in vivo studies.

Key words: Molecular electrochemistry. Cyclic voltammetry. Quinones. Redox mechanism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Exemplos de quinonas biologicamente importantes23
Figura 2 - Redução de quinonas (Q) via 1 e 2 elétrons, gerando semiquinonas (Q \cdot) e
hidroquinonas (QH ₂), respectivamente25
Figura 3 - Ciclo redox, produção de metabólitos e bioativação de quinonas28
Figura 4 - Esquema de uma biocélula a combustível enzimática, utilizando um bioânodo e um
biocátodo baseado em transferência de elétrons direta
Figura 5 - Quinonas, arte e beleza. (A) Henna (Lawsonia inermis L., família Lythraceae). (B)
Exemplo de aplicação da Henna para tingir cabelos. (C) Estrutura da lausona (2-
hidroxi-1,4-naftoquinona), uma naftoquinona presente na Henna. (D) Chamada de
Mehndi, a arte milenar de pintura corporal usa os grafismos de henna para, além de
enfeitar a mulher indiana no dia do seu casamento, protegê-la e trazer boa sorte na
vida nova que se inicia
Figura 6 - Estruturas das pterocarpanoquinonas
Figura 7 - Modelos que explicam como a modulação redox de um estado redox intracelular pré-
existente pode resultar em citotoxicidade seletiva contra células cancerosas ricas
em EROs. Os fármacos podem aumentar o estresse oxidativo em células normais
(cenário A) e células cancerosas (cenário B), porém apenas as células cancerosas,
que já estão mais próximas do limite redox crítico para a indução da apoptose, são
mortas (cenários B e C). O aumento do estresse oxidativo pode ser causado por
agentes geradores de EROs ou por inibidores de enzimas antioxidantes. Tais
abordagens não são suficientes, uma vez que não consideram a presença de EROs
pré-existentes para gerar benefícios. Em contraste, os catalisadores redox, como
certos miméticos de superóxido dismutase, podem converter EROs pré-existentes
em células cancerígenas em radicais altamente prejudiciais (cenário D). Outros
catalisadores, como os miméticos da glutationa peroxidase, não alteram o equilíbrio
redox pré-existente ou a composição de EROs, mas facilitam as reações de EROs e
posteriormente desencadeiam processos apoptóticos nas células cancerosas
(cenário E). (Antiox = antioxidantes; Ox = oxidantes)
Figura 8 - Estruturas químicas de organocalcogênios com atividade antitumoral42
Figura 9 - Quinonas estudadas por Bhasin e colaboradores (2013) com potencial anticâncer.43

- Figura 15 (---) Espectro na região do UV-VIS inicial em DMF + TBAPF₆ 0,1 mol L⁻¹ (caminho óptico de 1 cm), da LQB-118 (c = 2,5 mmol L⁻¹). Experimentos espectroeletroquímicos. (····) Espectro na região do UV-VIS durante a redução de LQB-118, Epapl. -1.1 V.

Figura 17 - Atribuição dos valores de carbono do derivado tiolado de LQB-118.59

- Figura 19 Possíveis mecanismos de redução. (A) Para LQB-118. (B) Para CQ. Possíveis etapas de protonação não foram incluídas. Em azul, quinonametídeos (QM).61
- Figura 20 VC para LQB-118, em DMF + TBAP (0.1 mol L⁻¹), ECV, v = 50 mV s⁻¹, direção catódica. (A) Análise da primeira onda da LQB-118, em presença de oxigênio,

- Figura 23 Espectros de fluorescência, em tampão Triz-HCl (NaCl 50 mmol L⁻¹, Triz-HCl 5 mmol L⁻¹, pH 7.2) e etanol 5% (v/v). Espectro de emissão do brometo de etídio (BE) e CT-DNA em tampão Triz-HCl (NaCl 50 mM, Triz–HCl 5 mM, pH 7.2) em etanol 5% (v/v)) na presença de: 0 (■), 5 (■), 15 (■), 20 (■), 25 (■), 30 (■), 35 (■) e45 (■) µmol L⁻¹ de LQB-118. A seta indicada a mudança na intensidade de emissão com o aumento da concentração de LQB-118. Insert: Intensidade de fluorescência do BE com a adição de LQB-118. *c*(EB) = 10 µmol L⁻¹......67
- Figura 24 Gráficos Stern–Volmer de quenching de fluorescência do BE-CT-DNA por LQB-118 em diferentes temperaturas (■) 298 K; (■) 305 K; (■) 310 K, (λ_{em} = 590 nm).
- Figura 25 Gráfico do log [(F₀-F)/F] vs log [LQB-118] (λ_{em.}= 590 nm) em três temperaturas (K). (■) 298 K; (■) 305 K; (■) 310 K......68

- Figura 29 Voltamogramas de pulso diferencial para LQB-118 e seus derivados (c = 1 mmol L^{-1}) em DMF/TBAPF₆ (0,1 mol L^{-1}). Eletrodo de carbono vítreo, v = 5 mV s⁻¹. .76
- Figura 31 Espectros na região do UV-VIS em DMF + TBAPF₆ 0,1 mol L⁻¹ (caminho óptico de 1 cm), da LQB-151 ($c = 1,0 \text{ mmol } \text{L}^{-1}$) aplicando o potencial de condicionamento de-1,1 V durante o intervalo de tempo de 30 a 600 s na presença de hexanotiol..78
- Figura 32 Possível mecanismo de redução para a LQB-151. (B) Para CQ. Possíveis etapas de protonação não foram incluídas. Em azul, quinonametídeo (QM)......79
- Figura 33 (-) Espectro na região do UV-VIS inicial em DMF + TBAPF₆ 0,1 mol L⁻¹ (caminho óptico de 1 cm), da LQB-149 (nitro) (c = 1,0 mmol L⁻¹). Experimentos espectroeletroquímicos. (---) Espectros na região do UV-VIS durante a redução (faixa de varredura de 0 a -1,5 V em eletrodo de Pt) de LQB-149......80

- Figura 36 Voltamogramas cíclicos (VC) do composto ENSJ305 (p- ϕ OMe) em DMF + TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹). Eletrodo de carbono vítreo, v = 100 mV s⁻¹. (c = 1 mmol L⁻¹). (A) Linha preta corresponde à redução e linha vermelha corresponde à oxidação.

(B) Varredura sucessivas na faixa de potencial de +1,7 V a -2,5 V. (C) VC catódico com os potenciais de inversão. (D) VC anódico com os potenciais de inversão...85

Figura 40 - Proposta de mecanismo redox para as calcogenoquinonas.94

- Figura 42 Voltamogramas cíclicos (VC) de quatro calcogenoquinonas representativas do grupo em tampão fosfato pH 7,4 + 20% etanol. Eletrodo de carbono vítreo, v = 100 mV s⁻¹,(c = 0,1 mmol L⁻¹)......96
- Figura 43 Voltamograma cíclico (VC) do composto ENSJ302 (p- ϕ Me), em tampão fosfato pH 7,4 + 20% etanol. Eletrodo de carbono vítreo, v = 100 mV s⁻¹,(I = 0,1 mmol L⁻¹). Linha preta corresponde à redução e linha vermelha corresponde à oxidação. 97

LISTA DE TABELAS

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Eletroquímica molecular: tendências e perspectivas	16
1.2 Quinonas: entre o clássico e o inovador	21
1.3 Quinonas híbridas	33
1.1.1 Pterocarpanoquinonas	33
1.1.2 Calcogenoquinonas	39
2 OBJETIVOS	46
2.1Geral	46
2.2 Objetivos Específicos	46
3 EXPERIMENTAL	47
3.1 Reagentes e solventes	47
3.2 Estudos Eletroquímicos	48
3.2.1 Estudos em meio aprótico	49
3.2.2 Estudos em meio aprótico em presença de oxigênio	49
3.2.3 Estudos em meio prótico	49
3.2.4 Estudo da interação da LQB-118 com dsDNA via fluorescência	50
3.2.5 Estudos da interação da LQB-118 com DNA por Voltametria de Pulso Diferencial	50
(VPD)	50
3.2.5.1Preparação da solução tampão acetato	50
3.2.5.2 Preparação do gel de dsDNA	50
3.2.5.3 Preparação e condicionamento do biossensor de dsDNA	51
3.2.5.4 Preparo da solução de ssDNA pelo método ácido-base	51
3.2.5.5 Estudo da interação da LQB-118 com ssDNA	51
3.2.6 Procedimento para tioalquilação redutiva da LQB-118 usando tiofenol como	50
nucleófilo	52
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
4.1 Estudo eletroquímico de pterocarpanoquinonas	53
4.1.1 O caso da pterocarpanoquinona LQB-118 e sua precursora, a	53
1 1 1 Análises eletroquímicas	53
4 1 1 2 Experimentos espectroeletroquímiços	55
T.1.1.2 Experimentos espectiveletroquímicos	57

4.1.1.3 Comprovação química da presença do quinonametídeo	59
4.1.1.4 Reatividade com oxigênio	62
4.1.1.5 Experimentos eletroquímicos em meio prótico	64
4.1.1.6 Investigação da interação com DNA	64
4.1.1.6.1 Estudos em biosensor de DNA	64
4.1.1.6.2 Estudos de quenching de fluorescência e cálculos de parâmetros termodinâmicos	66
4.1.2 O caso das pterocarpanoquinonas halogenadas (LQB-150 e LQB-151) e da nitropterocarpanoquinona (LQB-149)	70
4.1.2.1 Estudos eletroquímicos em meio aprótico	70
4.1.2.2 Estudos espectroeletroquímicos em meio aprótico	77
4.1.2.3 Estudos eletroquímicos em meio aprótico em presença de oxigênio	81
4.2 Estudo eletroquímico de calcogenoquinonas e selenetos por voltametria cíclica	84
4.2.1 Estudos eletroquímicos das calcogenoquinonas em meio aprótico	84
4.2.2 Estudos eletroquímicos das calcogenoquinonas em meio prótico	95
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	98
6 PERSPECTIVAS DE TRABALHOS FUTUROS	99
REFERÊNCIAS	100
ANEXO 1 – ARTIGOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS	112
ANEXO 2 – CURRÍCULO LATTES	114

1 INTRODUÇÃO

1.1 Eletroquímica molecular: tendências e perspectivas

A eletroquímica é a área da química que estuda a interação entre fenômenos elétricos e químicos (BARD; FAULKNER, 2001). À luz desta clássica definição, evidencia-se que a eletroquímica encontra espaço para atuar em vários campos das ciências, sendo frequentemente definida como uma área central e de conexão, uma vez que muitos processos relevantes, para a nossa existência no passado, presente e no futuro, são altamente dependentes de processos de transferência de elétrons.

A ciência da eletroquímica relaciona-se à transferência de elétrons, que ocorre, majoritariamente, na interface solução/eletrodo. Eletroquímica tem papel fundamental em uma variedade de áreas fundamentais e aplicadas, envolvendo processos biológicos relevantes, explorando a síntese e a reatividade de compostos inorgânicos, orgânicos e organometálicos, em investigações em nanoescala, corrosão, tecnologias industriais para conversão e estocagem de energia, e em química bioanalítica, entre outras aplicações (CIOBANU et al., 2007). A superfície do eletrodo, por si só, pode ser usada, como uma fonte ou um escoador de energia variável.

A eletroquímica molecular se refere à transformação de moléculas iniciada por transferência de elétrons a partir ou para um eletrodo e/ou pelo uso de moléculas dispersas em solução ou adsorvidas ou covalentemente ligadas à superfície do eletrodo, para acelerar e otimizar uma reação eletroquímica. Como em muitos outros domínios da físico-química, as motivações dos estudos contemporâneos da eletroquímica molecular estão direcionadas aos sistemas naturais, no sentido de compreendê-los, imitá-los ou explorá-los (SAVÉANT, 2008).

De fato, a eletroquímica tem um papel singular para a compreensão de uma grande variedade de fenômenos ambientais, industriais, tais como em corrosão (GENTIL, 2011) e biológicos, tais como nos processos vitais, além de atuar fortemente em tecnologias clássicas e inovadoras, como por exemplo, baterias (HUANG et al., 2017), dispositivos eletrocrômicos (ALMEIDA et al., 2017), máquinas moleculares baseadas em reações redox (PILLI et al., 2017), sensores eletroanalíticos (SILVA et al., 2017), (bio)células a combustível (BARENDRECHT, 1993; COSNIER et al., 2016; MAURIN; ROBERT, 2016; RASMUSSEN; ABDELLAOUI; MINTEER, 2016;), galvanoplastia de metais (SCISCENKO et al., 2016), catálise (MAURIN et al., 2016), auxiliando na compreensão desses fenômenos, entre outros.

Embora toda essa aplicabilidade seja de grande valia, a ênfase principal que será dada ao longo deste trabalho diz respeito às aplicações da eletroquímica molecular nas ciências da vida (CLAUSMEYER; SCHUHMANN, 2016; DE PAIVA et al., 2015) e suas consequentes e relevantes contribuições para a Química Medicinal e Biológica.

Do ponto de vista biológico, a transferência de elétrons é fundamental para a compreensão de processos essenciais tais como a respiração celular e a fotossíntese (LIU et al., 2017). Esses e vários outros processos são governados ou estimulados por reações oxidorredutivas, as quais garantem funções vitais e a integridade celular (HILLARD et al., 2008).

Uma indagação antiga, todavia conveniente e importante é feita e respondida por Dryhurst, 1977 em seu livro Electrochemistry of Biological Molecules: "O que os estudos eletroquímicos podem dizer sobre a transferência de elétrons em nível biológico e processos relacionados?" (DRYHURST, 1997, grifo nosso). Primeiramente, a autora destaca algumas semelhanças entre um processo biológico e um processo eletroquímico. A priori considera-se que tanto o processo eletroquímico quanto a transferência de elétrons biológica são reações que podem ocorrer envolvendo transferência eletrônica heterogênea. Eletroquimicamente, o processo acontece, na maioria das vezes, na interface eletrodo-solução; biologicamente, ele ocorre na interface molécula biológica alvo-solução, por exemplo, na interface enzima (sítio ativo)-solução. Além disso, ambos podem acontecer em valores de pH semelhantes, forças iônicas similares e eletrólitos inertes e a temperatura pode ser a corporal. Ambos os processos podem ocorrer efetivamente sob condições não-aquosas; biologicamente nas membranas e eletroquimicamente, em solvente aprótico, em micelas, em miméticos de enzimas ou em condições aquosas, tamponadas ou não, mimetizando o citoplasma celular ou outras matrizes biológicas. Ambos os tipos de reações normalmente ocorrem em temperaturas muito similares. Ambos, um eletrodo e o sítio ativo da enzima, por exemplo, podem ser orientados especificamente, com efeitos de forças intermoleculares, antes de ocorrer o processo de transferência de elétrons (DRYHURST, 1997).

Ademais, a eletroquímica fornece ferramentas que são capazes de medir atividades redox através do controle preciso dos potenciais e medidas de corrente com alta sensibilidade. As respostas eletroquímicas podem ser obtidas em ampla escala de tempo que variam de nanosegundos (AMATORE; MAISONHAUTE, 2005) a minutos; os eletrodos (de nano a macro) e instrumentos para análise eletroquímica podem ser baratos e portáteis (LIU et al., 2017) e as quantidades de solventes e amostras necessárias para as medidas são relativamente baixas, quando em comparação com outros métodos biofísicos habituais.

É comum a utilização de eletrodos sólidos baseados em materiais de carbono, visto que eles apresentam vantagens peculiares, tais como, ampla janela de potencial, baixa corrente de fundo, são economicamente viáveis, são quimicamente inertes e adequados para vários experimentos de eletroanálise (FANJUL-BOLADO et al., 2008).

Uma desvantagem associada à aplicação da eletroquímica na química medicinal e biológica em experimentos *in vivo* é que as medidas eletroquímicas podem ser invasivas devido à necessidade de contato direto para permitir a troca de elétrons através da interface eletrodo-solução. Essa limitação tem sido um desafio para vários grupos de pesquisas que se dedicam a desenvolver estratégias que permitam a análise eletroquímica no sítio biológico.

Herlem e colaboradores (2015) mostraram que ultramicroeletrodos podem ser extremamente úteis, pois eles permitem que eventos biológicos fundamentais sejam monitorados em tempo real, em nível de célula única (HERLEM et al., 2015), o que é uma realidade nos dias atuais (CLAUSMEYER; SCHUHMANN, 2016; REN et al. 2017). É relevante destacar o uso de nanoeletrodos inseridos para detectar atividades no cérebro (JORFI et al., 2015; KITA; WIGHTMAN, 2008; LEE et al., 2016).

Neste trabalho, os objetos de estudo são moléculas de interesse biológico, fármacos e/ou candidatos a protótipos de fármacos. Por essa razão, fala-se em eletroquímica molecular, conforme afirmação de Savéant, 2016: "**Moléculas para eletroquímica! Eletroquímica para moléculas!**"(grifo nosso). Uma ampla variedade de princípios ativos, extraídos de plantas ou sintetizados possui capacidade de transferência de elétrons, o que lhes permite gerar espécies reativas de oxigênio ou ser considerados como agentes alquilantes de macromoléculas de importância fisiológica, via processos biorredutivos ou bio-oxidativos (DE ABREU et al., 2002, DE PAIVA et al., 2015), por isso a importância de estudá-los eletroquimicamente.

Em relação aos parâmetros eletroquímicos, os potenciais de redução ou de oxidação de algumas substâncias, que são obtidos por meio de técnicas eletroquímicas, podem fornecer informações sobre a viabilidade dos processos de transferência de elétrons (TE) *in vivo* ou *in vitro*. Algumas correlações já divulgadas na literatura entre *E*pc (potencial de redução catódico), E_m (potencial em meia altura de onda) ou E_{redox} (potencial redox), (Epc + Epa)/2 (para sistemas reversíveis) ou *E*pc-*E*pc/2 (para sistemas irreversíveis), e atividades biológicas (DE ABREU et al., 2002; DE PAIVA et al., 2015) demonstram a relevância de estudos eletroquímicos como ferramentas úteis que ajudam na elucidação do mecanismo de ação de fármacos e no planejamento de compostos biologicamente ativos.

Dentre as diversas técnicas eletroquímicas existentes, a técnica mais comumente utilizada para adquirir informações qualitativas e quantitativas sobre os processos eletroquímicos é a voltametria cíclica. A eficiência desta técnica está na sua habilidade em fornecer, rapidamente, informações sobre as reações de transferência de elétrons, sobre a termodinâmica de processos redox, sobre a cinética de reações heterogêneas de transferência de elétrons, a possibilidade de investigar a reatividade química das espécies eletrogeradas e reações químicas acopladas, a processos adsortivos, cinéticos ou difusionais, além de auxiliar na elucidação do mecanismo eletródico em ação (BRETT; BRETT, 1996; BARD; FAULKNER, 2001).

Dessa forma, a eletroquímica molecular, principalmente através da voltametria cíclica, tem contribuído significativamente no desenvolvimento e compreensão dos mecanismos de ação de potenciais fármacos que são ativos via biorredução e/ou biooxidação e, portanto, são capazes de causar alterações no ambiente redox das células-alvo e desencadear a morte celular (HILLARD et al., 2008; DE PAIVA et al., 2015). Ao fazer um estudo eletroquímico *in vitro* de um protótipo de fármaco tenta-se obter dados para desvendar o mecanismo redox do mesmo, identificando possíveis intermediários eletrogerados. Para que se tenha uma ampla e completa visão do mecanismo molecular de ação biológica, mimetiza-se o ambiente biológico, embora o estudo em tempo real e em células ou organelas seja mais adequado à realidade *in vivo*.

Hillard e colaboradores (2008) destacam a importância e necessidade de imitar as condições biológicas, ao mesmo tempo em que asseguram que esta não é uma tarefa fácil, uma vez que todas as células contêm ambas as regiões, hidrofílicas (por exemplo citoplasma) e lipofílicas (por exemplo, retículo endoplasmático, membranas, sítios ativos de enzimas). A eletroquímica permite a modelagem de uma multiplicidade de meios biológicos. Há possibilidade de utilização de diferentes valores de pH, diferentes teores de oxigênio na cela eletroquímica e solventes com diversas propriedades físico-químicas (HILLARD et al., 2008). Por exemplo, é comum a realização de tais estudos tanto em meio aquoso, isto é, meio prótico para assemelhar-se às porções hidrofílicas; quanto em meio aprótico ou micelar, para assemelhar-se às porções hidrofóbicas. Em casos mais simples, há tendência similar entre os processos de redução / oxidação em solução aquosa e meio aprótico (DE ABREU et al., 2002).

Recentemente, Amatore e colaboradores (2017) mostraram como as abordagens eletroquímica, química e biológica atuam em conjunto para viabilizar a identificação de intermediários envolvidos no metabolismo de metalomoléculas bioativas, uma questão essencial para o desenvolvimento de medicamentos bioinorgânicos mais ativos. Os autores consideraram os métodos eletroquímicos como ferramentas essenciais para as investigações mecanísticas de complexos metalocênicos. Através da voltametria cíclica, por exemplo, foi possível monitorar a formação e evolução de radicais e cátions transitórios envolvidos na biooxidação desses compostos e estabelecidos como principais espécies ativas in vivo (AMATORE et al., 2017).

Outro ponto fundamental a ser considerado pelos pesquisadores que utilizam a eletroquímica como ferramenta para elucidar o mecanismo molecular de ação biológica, diz respeito ao fato de que a eletroquímica é útil para fornecer informações termodinâmicas e cinéticas de diversos processos eletroquímicos.

É importante enfatizar que a cinética eletródica é influenciada não apenas pela própria reação eletródica como também pelo transporte de espécies para e do interior da solução. A difusão é o movimento de íons ou espécies neutras devido à existência de gradientes de potencial químico ou gradientes de concentração. Em um sistema eletroquímico, o fenômeno de difusão pode aparecer como consequência da reação eletródica. Como a reação ocorre apenas na interface eletrodo/solução e consome o reagente na mesma região, sua concentração tornase menor quando comparada àquela do interior da solução. Quanto maior a corrente, maior será o consumo de reagente e, portanto, maior será o decréscimo da concentração até que, no limite, para corrente muito elevada, a concentração superficial tenderá a zero. Em tais circunstâncias, o fenômeno difusional, que é consequência dos gradientes de concentração, pode controlar o processo.

Além da difusão, mais dois processos de transferência de massa entre a solução e a superfície do eletrodo podem ocorrer. Um desses processos é a migração de partículas carregadas por ação de um campo elétrico. O outro é a convecção, um processo mecânico, que ocorre devido à movimentação da solução (usando-se um agitador magnético e uma barra magnética, por exemplo). O processo de migração é minimizado pela adição de um eletrólito inerte (eletrólito de suporte) à solução, em uma concentração pelo menos 100 vezes maior do que a da substância eletroativa. Esse eletrólito não interfere na reação eletródica e transporta quase toda a corrente na cela, eliminando problemas de resistência da solução e minimizando potenciais de resistência do potencial total da cela. O processo de convecção pode ser eliminado mantendo-se a solução em repouso. Assim, apenas o processo de difusão será responsável pelo transporte de massa (DE PAULA, 2006).

A eletroquímica, porém, nem sempre é capaz de identificar molecularmente, com precisão, os intermediários eletrogerados, bem como as mudanças estruturais que acompanham os eventos redox. Outras técnicas devem ser associadas. Em termos de praticidade, eficiência e rapidez, nas últimas duas décadas, as técnicas espectroeletroquímicas (ou seja, a associação simultânea de métodos espectroscópicos com eletroquímicos) foram exploradas em diversas aplicações, desde química inorgânica e orgânica até bioquímica. Tais combinações de técnicas

eletroquímicas e espectroscópicas contribuíram para a elucidação dos mecanismos de reação de transferência de elétrons e para a compreensão de estados moleculares fundamentais nas interfaces. As experiências espectroeletroquímicas são frequentemente usadas para caracterizar estruturalmente um estado redox intermediário, além de serem mais rápidas que a eletrólise, por exemplo (KEYES; FORSTER, 2007). No campo da pesquisa sobre diversas patologias, especialmente o câncer, as principais contribuições são as que combinam métodos eletroquímicos e espectroscópicos, em particular os utilizados para analisar radicais (por exemplo, a espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica, ESR) (HILLARD et al., 2008).

Por tudo isso, evidencia-se que há uma interface benéfica entre a eletroquímica e as ciências da vida. A capacidade de unir os conhecimentos sobre estrutura e reatividade de compostos orgânicos com os conhecimentos obtidos por meio dos parâmetros eletroquímicos tem se tornado cada vez mais útil para o estudo e desenvolvimento de fármacos bioativos por redução ou oxidação, especialmente para doenças como o câncer, mal de Alzeimer, diabetes, hipertensão, entre outros.

O planejamento, desenvolvimento, caracterização e elucidação do mecanismo molecular de ação de moléculas redox-seletivas tem se mostrado uma área promissora, mas, ainda com muitos desafios a serem vencidos (WONDRAK, 2009; CASAS et al., 2015; SIES; BERNDT; JONES, 2017). É a Eletroquímica e a Química Medicinal contribuindo para o desenvolvimento de importantes pesquisas no campo das ciências da vida. Nota-se, portanto, que as aplicações e benefícios destes estudos para a sociedade são relevantes, razão pela qual se tem observado um aumento significativo, em todo o mundo, no número de pesquisadores e estudantes vinculados a este ramo da ciência.

Neste trabalho, investiga-se a atividade redox de uma série de quinonas ativas, uma vez que o espectro de atividades biológicas que esses compostos podem exibir é consideravelmente grande, principalmente devido à sua natureza dupla, atuando ora como antioxidante, ora como pró-oxidante.

1.2 Quinonas: entre o clássico e o inovador

Quinonas são estruturalmente formadas por grupos carbonila α , β -insaturados conjugados em anéis de seis membros e são produtos de oxidação de dois elétrons de 1,2- e 1,4difenóis aromáticos (KUMAGAI et al., 2012). Com um mesmo tipo de anel, dependendo das disposições relativas das carbonilas, pode-se ter diferentes quinonas. Quando as carbonilas são vizinhas, têm-se a forma isomérica 1,2 ou *orto*-quinona, por outro lado, quando há uma dupla ligação entre as carbonilas têm-se o isômero 1,4 ou *para*-quinona (Tabela 1). Estudos experimentais mostram que estas formas isoméricas diferem consideravelmente em suas atividades físicas, químicas e biológicas, bem como nas suas propriedades farmacológicas (DA SILVA; FERREIRA; DE SOUZA, 2003; DA SILVA; FERREIRA, 2016).

De acordo com o sistema aromático a qual estão relacionadas, as quinonas podem ser chamadas de benzoquinonas, as quais contêm um anel benzênico; naftoquinonas cujo sistema aromático é um anel naftalênico e as antraquinonas que possuem um anel antracênico linear ou angular (Tabela 1) (DA SILVA; FERREIRA; DE SOUZA, 2003; RAJENDRAN, 2016).

Tabela 1 – Classificação das quinonas.



Fonte: Autora, 2017.

As quinonas têm sido amplamente estudadas devido às suas propriedades peculiares e papéis bioquímicos e fisiológicos relevantes. Elas são amplamente distribuídas na natureza, podendo ser encontradas em plantas, líquens, fungos, bactérias e insetos. Possuem aplicações em diversos processos redox e por isso participam de processos bioquímicos vitais para plantas e animais, tais como a fotossíntese, a respiração, a coagulação do sangue, a carboxilação do glutamato nas células, entre outros (KISHIKAWA; KURODA, 2014; LU et al., 2013; RAJENDRAN, 2016; SILVA; FERREIRA, 2016).

Ubiquinonas e plastoquinonas (benzoquinonas) (Figura 1), por exemplo, são reconhecidas como participantes na cadeia de transporte de elétrons. A plastoquinona está envolvida nas reações fotossintéticas, enquanto a ubiquinona funciona como carreadora de elétrons na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, sendo fundamental na respiração celular e produção de energia aeróbia. A vitamina K desempenha um papel benéfico na coagulação do sangue, metabolismo e crescimento dos ossos (KISHIKAWA; KURODA, 2014; SILVA; FERREIRA, 2016).

Além destes papéis biológicos, as quinonas têm diversificada aplicação clínica e industrial. Na quimioterapia do câncer, por exemplo, elas são consideradas o segundo grupo mais importante (ABREU et. al., 2002). A doxorrubicina (Figura 1), uma antraquinona, tem sido amplamente utilizada no tratamento de tumores malignos e, ainda, derivados de antraquinona representam uma grande classe de corantes e pigmentos (KISHIKAWA; KURODA, 2014).

Figura 1 - Exemplos de quinonas biologicamente importantes.



Fonte: Autora, 2017.

Apesar dos vários efeitos benéficos acima mencionados, quinonas também são consideradas como uma classe de toxinas que podem causar uma variedade de efeitos nocivos

sobre as células vivas, incluindo a citotoxicidade aguda, imunotoxicidade e carcinogênese (BOLTON et al., 2000; KISHIKAWA; KURODA, 2014). É justamente esse comportamento duplo (pró-oxidante *versus* antioxidante) que confere a essa classe de compostos uma peculiaridade de grande interesse para os pesquisadores, especialmente na Química Medicinal.

Em estudos farmacológicos, as quinonas apresentam variadas e potentes atividades biológicas tais como laxante, antineoplásica, mutagênica, anti-inflamatória, antioxidante, antiviral, antifúngica, antibacteriana, antileishmania, tripanocida, protozoocida, antimalária, moluscicida (MARTINÉZ; BENITO, 2005; EL-NAJJAR et al., 2011; BERNARDO et al., 2011; KUMAGAI et al., 2012; SUTO et al., 2015; CARNEIRO et al., 2016; JARDIM et al., 2016; JANECZKO et al., 2016; DA SILVA; FERREIRA, 2016; NISHIYAMA et al., 2017; DE ARAUJO et al., 2017).

As naftoquinonas são consideradas privilegiadas na Química Medicinal (PINTO; DE CASTRO, 2009; HOOK; MILLS; SHERIDAN, 2014) e tem se destacado principalmente devido aos seus efeitos na indução da apoptose de células cancerígenas (ZAGOTTO et al., 2011; REDAELLI et al., 2015; DA CRUZ et al., 2016) e na sua ação tripanocida (PINTO; DE CASTRO, 2009; DA SILVA et al., 2013; DIOGO et al., 2013; JARDIM et al., 2016; OGINDO et al., 2016). Nota-se, portanto, que o número de pesquisas relacionadas às naftoquinonas aumentou bastante nos últimos anos, bem como o potencial de análises e derivados sintéticos (REDAELI et al., 2015; VIEIRA et al., 2015; DA SILVA; FERREIRA, 2016; DA CRUZ et al., 2016; GONTIJO et al., 2016).

Esta diversidade de atividades farmacológicas está diretamente associada ao comportamento redox das quinonas no ambiente celular. No meio biológico, elas podem ser metabolizadas após redução monoeletrônica originando o ânion radical semiquinona (Q⁻), ou através de redução bieletrônica para formar hidroquinonas, como mostrado na figura 2.

A redução monoeletrônica é catalisada por enzimas redutases como NADPH citocromo P-450 redutase, tendo como mediador redox a flavina dinucleotídeo (FAD); citocromo b5 redutase ou NADPH ubiquinona oxidoredutase. Dependendo do potencial de redução da quinona, este processo pode ser cineticamente facilitado ou dificultado. Em condições aeróbias, as semiquinonas reduzem o oxigênio molecular ao ânion radical superóxido (O_2^{\bullet}) (Figura 2), o qual desencadeará uma série de reações importantes para se chegar na condição de estresse oxidativo.





Fonte: Autora, 2017 (Adaptado de ABREU et al., 2002; EL-NAJJAR et al., 2011).

Na presença da enzima superóxido dismutase (SOD), o O_2^{\bullet} é transformado em peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Apesar do H₂O₂ não ser um radical livre, é uma substância muito reativa, podendo, também, promover a oxidação de algumas biomoléculas. Além disso, o ânion-radical superóxido por catálise com metais de transição (reação de Fenton), ou por reação com H₂O₂ (reação de Harber-Weiss), gera HO[•] no interior da célula. Vale salientar que HO[•] e H₂O₂ são os principais responsáveis pelo estresse oxidativo celular e a adição do radical hidroxila (HO[•]) na dupla hélice do DNA é muito rápida, provocando danos irreversíveis (DA SILVA; FERREIRA; DE SOUZA, 2003; EL-NAJJAR, 2011; ENSAFI et al., 2016).

Já a redução bieletrônica é catalisada por oxidorredutases como a NAD(P)H: quinona oxidorredutase (NQO1) formando hidroquinonas (QH₂), relativamente mais estáveis (Figura 4) (DA SILVA; FERREIRA; DE SOUZA, 2003; KUMAGAI et al., 2012). A facilidade de redução das quinonas por um ou dois elétrons pode ser explicada pelo fato de transformar sistemas não-aromáticos em aromáticos (DE ABREU; FERRAZ; GOULART, 2000).

A compreensão de como as quinonas são metabolizadas *in vivo* é fundamental para se conhecer os mecanismos de ação desses compostos. De modo geral, os principais mecanismos de ação dos fármacos estão relacionados a interações diretas com o DNA, à inibição da topoisomerase e à geração de espécies reativas de oxigênio (CARVAJAL et al., 2011; FARIAS et al., 2014).

Compostos quinonóides apresentam duas propriedades que são essenciais para a compreensão de seus efeitos em sistemas biológicos (KUMAGAI et al., 2012). Por um lado, eles podem agir como pró-oxidante transferindo elétrons de um substrato biológico para o oxigênio, gerando espécies reativas de oxigênio (EROs) e, assim, induzindo o estresse oxidativo nas células. Em células cancerígenas, esse desequilíbrio redox pode promover diversas

alterações, que culminam em apoptose. Alternativamente, a ativação pode acontecer via redução de dois elétrons, a qual pode ser seguida por sua inativação por glucoronidação e/ou sulfonação ou pela conversão da hidroquinona em intermediários alquilantes, os chamados quinonametídios (HILLARD et al., 2008; CAO; PENG, 2014).

Por outro lado, quinonas podem ser submetidas ao ataque de nucleófilos devido ao seu caráter eletrofílico (EL-NAJJAR et al., 2011; KUMAGAY et al., 2012). A maioria das reações de quinonas com nucleófilos ocorre por adição de Michael resultando na formação de tioéteres de hidroquinonas, também chamados de adutos de Michael (MONKS et al., 1992; PERLINGER et al., 2002; YADAV et al., 2007). Como aceptores de Michael, as quinonas formam ligações covalentes com nucleófilos tiólicos celulares, como a glutationa, ou com resíduos de cisteína de proteínas levando a alterações no equilíbrio de tióis nas células, interferindo no processo de regulação celular e/ou promovendo a alquilação de proteínas (MONKS et al., 1992; BOLTON et al., 2000).

Portanto, a citotoxicidade das quinonas pode ser benéfica ou deletéria, por vários mecanismos, tais como ciclagem redox, arilação, intercalação na dupla hélice do DNA, geração de sítios radicalares específicos, inibição do transporte de elétrons da cadeia respiratória mitocondrial, desacoplamento da fosforilação oxidativa, inibição enzimática, peroxidação lipídica, entre outros. Em todos estes casos, o mecanismo de ação, *in vivo*, requer a biorredução das quinonas como a primeira etapa de ativação (MONKS et al., 1992; MONKS; JONES, 2002; DE ABREU et al., 2002; DE PAIVA et al., 2015).

Os potenciais mecanismos citotóxicos de quinonas são mostrados na figura 3, os quais abrangem a geração de estresse oxidativo/nitrosativo (escrito em azul), as espécies reativas mais representativas e as rotas seletivas de sua geração ou interconversão. Radicais semiquinona (SQ⁻) são gerados por auto-oxidação ou redução enzimática da quinona, como, por exemplo, pela citocromo P450 ou por outra quinona redutase, representada por NAD(P)H: quinona oxidorredutase 1 (NQO1). Radicais fenoxila (PhO⁻) são produzidos a partir da tirosina e outros metabólitos fenólicos e xenobióticos. Radicais centrados em carbono e nitrogênio são também mostrados. A reação de Fenton pode ocorrer, na presença de íons metálicos, com consequente dano molecular. Alquilação biorredutiva ocorre por meio da geração de intermediários eletrofílicos (escrito em roxo). A complexação com metais, também pode produzir efeitos tóxicos ou benéficos, dependendo do local (escrito em vermelho). A quinona em si é um eletrófilo, que sofre adição de Michael por vários endobióticos nucleofílicos, tendo como destino final a excreção ou a toxicidade (escrito em verde). Notavelmente, devido à versatilidade das vias de bioativação das quinonas, é crescente o interesse em fármacos, especialmente os anticancerígenos, que contenham a porção quinona. No entanto, há um desafio a ser enfrentado no que diz respeito à aplicação desses compostos na clínica. Muitas quinonas são ativas, porém apresentam baixos índices de seletividade. Um exemplo clássico é a doxorrubicina. O uso bem-sucedido da doxorrubicina no tratamento do câncer é reconhecidamente dificultado por sua toxicidade, como supressão hematopoiética, náuseas, vômitos e principalmente sua cardiotoxicidade (ZUCCHI; DANESI, 2003; OCTAVIA et al., 2012). Faz-se necessário, portanto, a busca de estratégias que visem o desenvolvimento de fármacos eficientes, mas também seletivos.

Sabe-se que algumas células cancerosas exibem um estado redox anormal associado ao aumento dos níveis de EROs e alterações nos sistemas de defesa antioxidante. Essa sensibilidade diferencial entre as células cancerígenas e as células normais vem sendo explorada e pode ter importantes aplicações clínicas.

Verrax e colaboradores (2011) sugerem o uso de compostos moduladores redox como uma abordagem terapêutica para direcionar o fármaco aos tumores, minimizando suas possíveis atuações maléficas em células sadias. Esta estratégia considerada inovadora consiste na indução de estresse oxidativo pelo uso de uma combinação de ascorbato de sódio (vitamina C) e uma quinona (por exemplo, vitamina K3). Um ciclo redox é iniciado pela transferência de elétrons do ascorbato para a quinona, reduzindo-a. Em condições aeróbias, ocorre a rápida reoxidação da semiquinona para a sua forma de quinona original com a consequente geração de espécies reativas de oxigênio (EROs). A estratégia tem sido considerada eficiente, pois a combinação de vitamina C e uma quinona submetida a um ciclo redox leva ao estresse oxidativo que mata células cancerosas de forma seletiva. Ademais, o estresse oxidativo inibe fortemente a glicólise levando a uma falha energética em tais células.

Esses fatos confirmam a eficácia dessa estratégia combinada para matar células cancerosas e a importância deste estudo para aplicações clínicas (VERAX et al., 2011; VERRAX, 2009; BECK et al., 2009; VERAX et al., 2007; ROGINSKY, 1999).

Figura 3 - Ciclo redox, produção de metabólitos e bioativação de quinonas.



Fonte: Autora, 2017 (Adaptado de DE PAIVA et al., 2015).

Os mecanismos moleculares da morte celular induzida pela associação de ascorbato e quinona ainda não foram completamente elucidados, mas sua administração *in vivo* produziu os seguintes efeitos: inibição do crescimento do tumor em camundongos; potencialização seletiva da quimioterapia e da radioterapia; sensibilização de tumores resistentes a alguns fármacos (VERRAX, 2004).

Mais recentemente, Kviecinski e colaboradores (2012) demonstraram que a juglona pode prejudicar a proliferação de células tumorais e a mobilidade celular tumoral através de mecanismo redox e que esses efeitos são melhorados na presença de ascorbato. O ascorbato, isoladamente, não prejudicou a proliferação celular, mas sua associação com a juglona levou a um estado de morte clonogênica. Os autores evidenciam que a juglona mata as células por um mecanismo semelhante à necrose, inibindo a proliferação celular e a motilidade das células e tais efeitos são reforçados na presença de ascorbato (KVIECINSKI et al., 2012).

Calderon e colaboradores (2013) ao avaliar os efeitos de fenilaminonaftoquinonas isoladas e associadas com o ascorbato no crescimento de células cancerígenas e na senescência celular concluiu que há um aumento significativo na inibição da proliferação das referidas células na presença de ascorbato. Neste caso específico, o estudo relata que o mecanismo de ação envolve um fenótipo de câncer senescente, que provoca mudanças nas vias de sinalização MAPK (proteínas quinases ativadas por mitógenos) e prejudica a função celular, levando à morte celular necrótica (FELIPE et al., 2013).

Esse estudos sugerem fortemente que a alteração do estado redox das células cancerígenas pelas combinações de quinonas redox-ativas e doses farmacológicas de ascorbato constitui uma abordagem interessante para potencializar a quimioterapia (VERRAX et al., 2011).

A aplicabilidade das quinonas não se restringe à química medicinal e biológica. Essas moléculas possuem aplicações em diversos processos redox, inclusive na fabricação de produtos químicos industriais e em reações de oxidação para síntese orgânica. Embora as quinonas sejam mais comumente usadas como reagentes estequiométricos, o seu uso como catalisadores para a oxidação seletiva de moléculas orgânicas tem se difundido.

Os catalisadores quinônicos podem ser divididos em duas famílias gerais: quinonas de alto potencial, tais como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) e cloranil; e catalisadores de *o*-quinona remanescentes dos cofatores de *o*-quinona encontrados em aminas oxidases de cobre e enzimas relacionadas. DDQ é a quinona de alto potencial de redução mais amplamente utilizada, e geralmente medeia as reações de transferência de hidreto (WENDLANDT; STAHL, 2015).

Recentemente, diversos grupos de pesquisas tem se dedicado a explorar catalisadores à base de quinonas como alternativas aos catalisadores à base de metal para a desidrogenação de aminas. Verificou-se que o uso de quinonas permite a produção eficiente e seletiva de iminas sob condições brandas e "verdes" de reação (WENDLANDT; STAHL, 2014). Goriya, Kim e Oh (2016) obtiveram sucesso na oxidação aeróbia de aminas a iminas usando um catalisador *o*-naftoquinônico. O sistema catalítico formado pela quinona e acetato de cobre II possibilitou a síntese de iminas a partir de benzilaminas com bons rendimentos (GORIYA; KIM; OH, 2016).

Uma outra interessante e inovadora aplicação das quinonas diz respeito ao seu uso como catalisadores em biocélulas a combustível. Biocélulas a combustível são um subconjunto de células de combustível, onde os catalisadores no cátodo e/ou no ânodo são de origem biológica. Esse biocatalisador pode ser uma célula viva (células de combustível microbianas) ou um componente biológico subcelular (biocélulas de combustível enzimáticas ou mitocondriais) (MINTEER, 2012).

As células a combustível enzimáticas são dispositivos que utilizam enzimas em seus ânodos (e comumente em seus cátodos) para facilitar a produção de energia elétrica a partir de combustíveis como açúcares e álcoois (MINTEER, 2012; MILTON et al., 2015; COSNIER et al., 2016; ABDELLAOUI et al., 2016; RASMUSSEN; ABDELLAOUI; MINTEER, 2016). A primeira descrição de uma biocélula a combustível utilizando enzimas isoladas na superfície de um eletrodo data de 1964, quando Yahiro e colaboradores mostraram a produção de corrente elétrica utilizando a enzima glicose oxidase na catálise da glicose (YAHIRO et al., 1964). Desde então, observa-se um crescente aumento no número de publicações na área, o que demonstra o interesse cada vez maior de pesquisadores por este tema.

A figura 4 mostra um exemplo comum do dispositivo bioeletrônico que é uma biocélula a combustível enzimática. Como se pode observar, as biocélulas a combustível enzimáticas são mais complexas do que as células a combustível tradicionais, porque normalmente o potencial de circuito aberto é significativamente inferior ao potencial teórico dos potenciais redox do cofator, dos potenciais redox da enzima e dos potenciais redox do mediador (RASMUSSEN; ABDELLAOUI; MINTEER, 2016).



Figura 4 - Esquema de uma biocélula a combustível enzimática, utilizando um bioânodo e um biocátodo baseado em transferência de elétrons direta.

Fonte: Autora, 2017 (Adaptado de RASMUSSEN; ABDELLAOUI; MINTEER, 2016).

Entre as moléculas que estão sendo utilizadas como mediador de transferência de elétrons em biocélulas, as naftoquinonas tem se destacado (MILTON et al., 2015; ABDELLAOUI et al., 2016). Os sistemas de bioânodos também foram investigados com base em quinonas como alternativas promissoras para mediar a transferência de elétrons da glicose oxidase para o eletrodo (COSNIER et al., 2016). Cosnier e colaboradores relataram a primeira fixação da glicose oxidase em discos de nanotubos de carbono usando naftoquinonas e observaram um aumento de 7 vezes nas densidades de corrente catalítica (COSNIER et al., 2016).

No campo da arte e beleza as quinonas também se destacam. Recentemente, Jyotshna e colaboradores (2017) tem desenvolvido métodos para quantificar e avaliar a qualidade da henna para fins cosméticos, tais como tintura de cabelos, sobrancelhas e pinturas corporais. As investigações fitoquímicas revelaram mais de uma centena de metabolitos secundários de diversos produtos naturais, entre eles naftoquinonas. Tatuar-se com henna é uma das muitas tradições que marcam os costumes religiosos na Índia. Em 1997, Bakkali e colaboradores (1997) já haviam demonstrado que a henna de origem marroquina aclimatizada na Bélgica e na Mauritânia tinha cerca de dez vezes mais lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) do que as amostras indianas (Figura 5).

Figura 5 - Quinonas, arte e beleza. (A) Henna (*Lawsonia inermis L.*, família Lythraceae). (B) Exemplo de aplicação da Henna para tingir cabelos. (C) Estrutura da lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona), uma naftoquinona presente na Henna. (D) Chamada de Mehndi, a arte milenar de pintura corporal usa os grafismos de henna para, além de enfeitar a mulher indiana no dia do seu casamento, protegê-la e trazer boa sorte na vida nova que se inicia.



Fonte: Autora, 2017.

Por tudo isso, é evidente a potencialidade das quinonas nos mais diversos segmentos: protótipos candidatos a fármacos, modulação redox, catalisadores redox, (bio)células a combustíveis, antioxidantes e pró-oxidantes, corantes e pigmentos, entre outras. Os pesquisadores têm demonstrado que o estudo desses compostos clássicos continua sendo uma área promissora e que há sempre novas ideias, estratégias e desafios para serem explorados.

No que se segue será enfatizada a importância de quinonas, resultantes de hibridização molecular e suas contribuições especialmente para a Química Medicinal.

1.3 Quinonas híbridas

A busca por fármacos cada vez mais eficazes e seletivos tem levado pesquisadores a sintetizar novos compostos com grupos farmacofóricos reconhecidamente ativos, tais como as quinonas, e/ou promover mudanças estruturais em compostos cuja atividade biológica já é conhecida a fim de intensificá-la (FERREIRA, 2013).

Um planejamento racional é relevante para a síntese de possíveis candidatos a fármacos. A escolha dos grupos ativos, bem como dos substituintes é crucial, pois é isso que vai determinar as atividades farmacológicas, além disso, a relação estrutura/atividade contribui significativamente para a compreensão do mecanismo de ação destes compostos.

Os objetos de estudo do presente trabalho são as chamadas quinonas híbridas, moléculas resultantes de combinações moleculares que possuem em comum a porção quinonódica. Destacaremos pterocarpanoquinonas, que possuem a porção quinoídica acoplada a um resíduo de pterocarpano; as calcogenoquinonas, as quais possuem calcogênios como segundo grupo eletroativo. Todas elas são promissores grupos de moléculas bioativas que têm se destacado como protótipos candidatos a fármacos.

1.1.1 Pterocarpanoquinonas

Pterocarpanoquinonas são compostos resultantes da hibridação molecular de naftoquinonas, estruturalmente relacionadas ao lapachol, e pterocarpanos naturais. Como pode ser visto na figura 6, elas mantém as características estruturais de grupos farmacofórios distintos, ambos com relevantes atividades farmacológicas (NETTO et al., 2010; PORTES et al., 2012; DE MORAES et al., 2015).

A pterocarpanoquinona denominada de LQB-118 foi sintetizada através de uma reação de oxiarilação catalisada por paládio e transformada em seus derivados por meio de reações de substituição eletrofílica no anel D, uma vez que este é muito mais reativo que o anel A, o qual se encontra desativado devido à conjugação com os grupos carbonílicos do anel quinonoídico (NETTO et al., 2010; DE MORAES et al., 2015).

Vários estudos mostram que a LQB-118 foi a pterocarpanoquinona mais ativa da série com relevantes atividades antineoplásica em linhagens de células humanas, como pulmão e próstata, antiparasitária em *Leishmania amazonensis* e *Toxoplasma Gondii* e ainda anti-inflamatória (BUARQUE et al., 2011; CUNHA-JÚNIOR et al., 2011; PORTES et al., 2012;

RIBEIRO et al., 2013; MARTINO et al., 2014; CUNHA-JÚNIOR et al., 2016; RIÇA et al., 2016).

Figura 6 - Estruturas das pterocarpanoquinonas.



Fonte: Autora, 2017 (Adaptado de NETTO et al., 2010).

O mecanismo de ação destas pterocarpanoquinonas ainda não está completamente definido, acredita-se que a porção *para*-quinona presente pode participar do ciclo redox na célula, agindo como um precursor de ERO e levando ao estresse oxidativo. Alternativamente, LQB-118 e seus derivados podem ser ativos *in situ* por redução, formando intermediários conjugados, os quais são poderosos agentes alquilantes do DNA (MAIA et al., 2011).

A atividade antitumoral das pterocarpanoquinonas (Figura 6) foi avaliada frente a diversas linhagens de células cancerígenas. Na tabela 2 são apresentados os resultados obtidos para atividade antineoplásica em termos de valores de IC₅₀ (concentração necessária para inibir o crescimento celular em 50%) (NETTO et al., 2010; BUARQUE et al., 2011).

Netto e colaboradores (2010) avaliou a eficiência desses compostos em linhagens de células leucêmicas humanas do tipo K562 e HL-60 (NETTO et al., 2010). As células K562, provenientes de leucemia mielóide crônica, contém níveis elevados de glutationa intracelular (GSH) e por isso são resistentes a apoptose induzida pelo estresse oxidativo, enquanto que as oriundas de uma leucemia pró-mielocítica, HL-60, apresentam baixos níveis de defesa antioxidante sendo sensíveis ao estresse oxidativo (CHAU et al., 1998).
De modo geral, constata-se que esses novos compostos são tão ativos quanto o LQB-79 e a mitomicina C, usados como controle positivo. A adição dos substituintes halogenados e do grupo nitro diminui a atividade antitumoral em células K562, já em HL-60, sensíveis ao estresse oxidativo, a presença do grupo nitroaromático, eletroatraente, conferiu uma melhora relevante na atividade antineoplásica (NETTO et al., 2010).

Em estudo posterior, Buarque e colaboradores (2011) dedicaram-se a avaliar a atividade antineoplásica das pterocarpanoquinonas LQB-118 e LQB-149 em cinco linhagens de células humanas, a saber: leucemia (HL-60 e K562), câncer de cólon (HCT-8), gliobastoma (SF-295) e melanoma (MDA-MB435), tendo, nesse caso, a doxorrubicina como controle positivo (Tabela 2). Constatou-se que a LQB-118 foi a mais promissora, apresentando atividade em todas as linhagens estudadas. No caso da LQB-149, a presença do grupo nitroaromático interferiu significativamente na atividade biológica e evidenciou-se uma perda na atividade em todas as linhagens celulares, principalmente em células de melanoma (MDA-MB435), onde o valor de IC₅₀ foi 17,4 μ M (Tabela 2).

Devido a sua potencialidade, a atividade antineoplásica da LQB-118 também foi avaliada nas linhagens de células leucêmicas humanas Lucena-1, Raji, Jurkat e Daudi (Tabela 2). Lucena-1 é constituída de células multirresistentes derivadas da linhagem K562, apresentando superexpressão da proteína transportadora ABCB1 ou glicoproteína-P. Jurkat consiste em uma linhagem de linfócitos T leucêmicos com níveis elevados de expressão de Bcl-2, uma proteína reguladora antiapoptótica. O composto LQB-118 apresentou IC₅₀ da ordem de 3μ M para as linhagens Lucena-1, Raji e Daudi; e IC₅₀ igual a 6,77 μ M para a linhagem Jurkat (NETTO et al., 2010; BUARQUE et al., 2011).

A pterocarpanoquinona LQB-118 é, ainda, ativa contra a linhagem de células pequenas de câncer de pulmão (GLC-4), e, em menor medida, contra as linhagens de células não pequenas de câncer de pulmão (A-549 e H-460) (Tabela 2) (NETTO et al., 2010; SILVA et al., 2015) e também induz a morte celular programada de células de câncer de próstata (MARTINO et al., 2014).

Deste modo, o efeito antineoplásico observado nas linhagens celulares sensíveis ao estresse oxidativo, por exemplo HL-60, Raji e Daudi, poderia ser associado ao mecanismo de ação via estresse oxidativo. No entanto, as linhagens celulares Jurkat, K562 e Lucena-1 são resistentes ao estresse oxidativo e, pelo menos nestes casos, um mecanismo de ação alternativo deve estar operando, a exemplo da ativação biorredutiva (NETTO et al., 2010). A primeira evidência experimental para esta via metabólica foi descrita por Brimble; Nairn (2000), através

da redução do *o*-metil éter da kalafungina por ditionito de sódio na presença de nucleófilos de enxofre, levando à incorporação desses nucleófilos (BRIMBLE; NAIRN, 2000).

Além disso, avaliou-se a biosseletividade dos compostos LQB-118 e LQB-149 através do estudo do efeito tóxico sobre as células PBMC humanas ativadas por fito-hemaglutinina (PHA) (BUARQUE et al., 2011) e os resultados mostram que a LQB-118 foi a mais seletiva (Tabela 2).

Composto	K562	HL-60	Lucena-1	Raji	Jurkart	Daudi	A-549	H-460	GLC-4	HCT-8	SF-295	MDA-MB435	PBMCs
LQB-118 (padrão)	1,67	2,00	2,75	3,32	6,77	3,10	11,21	12,86	5,17	2,60	3,60	2,30	>20
LQB-149 (nitro)	3,48	0,40	-	-	-	-	-	-	-	8,30	8,90	17,40	8,6
LQB-150 (bromo)	5,70	4,87	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LQB-151(cloro)	6,77	4,87	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LQB-79 (natural)	2,95	2,10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mitomicina C	0,47	NR*	2,75	-	-	0,45	-	-	-	-	-	-	4,03
Doxorrubicina	1,67	0,04	-	-	-	-	-	-	-	0,02	-	0,96	-

Tabela 2 – Atividade antineoplásica das pterocarpanoquinonas em diversas linhagens de células cancerígenas (IC50 em µM).

Fonte: Adaptado de NETTO et al., 2010; BUARQUE et al., 2011.

Tabela 3 - Atividade leismanicida das pterocarpanoquinonas nas formas promastigota e amastigota da *L. amazonensis* e toxicidade para células MJ774 (macrófagos murinos) (IC₅₀ em μM).

Formas	LQB-118	LQB-149	Pentamidina
Promastigota	1,73	1,07	2,20
Amastigota	1,45	1,85	1,50
MJ774	18,50	12,1	70,0
MJ774/amastigota	12,7	6,5	46,0

Fonte: BUARQUE et al., 2011.

LQB-118 reduziu significativamente a liberação de TNF- α no ambiente neoplásico (NETTO et al., 2010). O TNF- α , fator de necrose tumoral, é uma citocina que age como mediador inflamatório e é um fator endógeno responsável pelo crescimento tumoral (LUO et al., 2004). Isso significa que essa pterocarpanoquinona pode atuar em neoplasias malignas causando diretamente a morte das células tumorais ou indiretamente, inibindo o ambiente inflamatório propício para o desenvolvimento do tumor (NETTO et al., 2010).

Portes e colaboradores (2012), realizaram testes *in vitro* para verificar a eficácia da LQB-118 contra a proliferação de *Toxoplasma gondii*, o agente da toxoplasmose. Os parasitas tratados apresentaram significativa inibição do crescimento intracelular após 24 h de contato com o fármaco e relevante decréscimo das lesões superficiais. A toxicidade do composto LQB-118 contra este parasita intracelular ocorre em concentrações na escala micromolar. O mecanismo de ação contra *Toxoplasma gondii* ainda não é conhecido. Sugere-se que as mudanças morfológicas sejam oriundas do estresse oxidativo desencadeado pela pterocarpanoquinona, o que conduz à morte dos parasitas. É mais um protótipo promissor contra a toxoplasmose (PORTES et al., 2012).

Pterocarpanquinonas LQB-118 e LQB-149 foram mais ativas para a forma amastigota de *Leishmania amazonensis* (Tabela 3, BUARQUE et al., 2011). Adicionalmente, Ribeiro e colaboradores (2013) determinaram o mecanismo de morte celular induzido pela LQB-118 em *Leishmania amazonensis*. A LQB-118 induz a produção de espécies reativas de oxigênio sobre promastigotas de *L. amazonensis*, tendo a mitocôndria como seu alvo mais provável. A produção de EROs induz a despolarização do potencial de membrana mitocondrial dos parasitos e a possível liberação de citocromo c e ativação de caspases no citoplasma. As formas promastigotas tratadas com LQB-118 apresentam-se arredondadas, menores e exibem condensação da cromatina nuclear. O tratamento com LQB-118 induz nos parasitos a exposição de fosfatidilserina no lado externo da membrana plasmática e fragmentação no DNA. Em macrófagos infectados, a LQB-118 reduz significativamente a carga parasitária, possivelmente desencadeando, nas amastigotas, o processo de morte celular por apoptose, tendo sido observada a fragmentação do DNA nessas formas de *Leishmania*.

Em 2016, Cunha-Júnior e colaboradores confirmaram a eficiência da LQB-118 no tratamento de diversas formas clínicas de leishmaniose através de estudos *in vivo* com ratos. Uma análise toxicológica I não mostrou alteração nos parâmetros clínicos, bioquímicos ou hematológicos. Histologicamente, todos os órgãos analisados eram normais, com exceção do fígado, onde pontos focais de necrose foram observados em doses de tratamento 5 vezes superiores à dose terapêutica. Assim, pode-se afirmar que a LQB-118 não apresenta sinais

relevantes de toxicidade em doses terapêuticas e mostra-se adequada para o desenvolvimento de medicamentos para tratamento oral da leishmaniose (CUNHA-JÚNIOR et al., 2016).

1.1.2 Calcogenoquinonas

Os calcogênios oxigênio, enxofre e selênio desempenham uma ampla variedade de funções biológicas e por isso são essenciais à vida (JACOB et al., 2003; IWAOKA; ARAI, 2013). Eles também são constituintes de boa parte dos grupos funcionais presentes em biomoléculas que participam de reações redox *in vivo* (JACOB et al., 2003).

Neste trabalho será dada ênfase aos compostos com selênio. O elemento selênio está localizado no mesmo grupo do enxofre na tabela periódica, e, portanto, existem semelhanças, mas também diferenças marcantes entre esses dois elementos em termos de química e bioquímica. O selênio é um micronutriente essencial para a nossa vida e está presente principalmente como selenocisteína, selenometionina (JACOB et al., 2003). Além disso, o selênio é um elemento único na química orgânica que tem potenciais redox mais baixos do que o enxofre, tornando os compostos organosselenados atraentes em aplicações para catalisadores redox (IWAOKA; ARAI, 2013).

Os compostos organosselenados são amplamente estudados devido às suas atividades biológicas reconhecidas, tais como antioxidante, antitumoral, antimicrobiana, anti-hipertensiva, antineurodegenerativa e antiviral (SORIANO-GARCÍA, 2004; NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004; SHAABAN et al., 2015; VIEIRA et al., 2015). Vários mecanismos foram propostos sobre a atividade anticancerígena desses compostos, como a proteção antioxidante por selenoenzimas, inibição específica do crescimento de células tumorais por metabolitos de Se, modulação do ciclo celular e apoptose, e efeitos no reparo do DNA, mas o modo específico de ação ainda não é totalmente compreendido (VIEIRA et al., 2015).

Nos últimos anos, houve um interesse crescente por compostos que contêm selênio com potenciais propriedades de "modulação redox". Esse interesse baseia-se no fato de que muitas doenças humanas estão associadas com os danos causados pelo estresse oxidativo (JAMIER; BA; JACOB, 2010; DOERING et al., 2012). De modo geral, os metabólitos secundários com propriedades pró-oxidantes e moduladoras redox formam uma classe heterogênea de compostos estruturalmente diversos. Eles são conhecidos por afetar a homeostase redox intracelular aumentando de forma seletiva os níveis de EROs e consequentemente induzindo a apoptose em células-alvo (JACOB; JAMIER; BA, 2011).

A figura 7 apresenta um esquema que explica como os compostos que atuam via modulação redox podem ser atrativos para o desenvolvimento de fármacos antitumorais. Alguns compostos utilizados como anticancerígenos podem aumentar o estresse oxidativo tanto em células normais (Figura 7, A) quanto em células cancerosas (Figura 7, B). Sabe-se que os níveis de EROs diferem consideravelmente em células cancerosas e em células saudáveis, sendo mais pronunciados em células cancerosas ou pelo aumento nos níveis de EROs ou pela inibição do sistema de defesa antioxidante. Com isso, apenas as células cancerosas, que já estão mais próximas do limite redox crítico são destruídas por apoptose (Figura 7, B e C). Essa abordagem exemplifica a atuação de fármacos seletivos, porém ainda é limitada, pois não considera a pré-existência de EROs como via para indução à apoptose. Nessa etapa, podem atuar catalisadores redox, que imitam, por exemplo, o papel da enzima superóxido dismutase e podem converter EROs pré-existentes em radicais altamente prejudiciais para células cancerígenas, como o radical hidroxila. Além disso, outros catalisadores com finalidades semelhantes à da glutationa peroxidase (GPx), não alteram o equilíbrio redox pré-existente ou a composição de EROs, mas facilitam as reações para geração destes, aumentando ainda mais seus níveis intracelulares e também desencadeando morte celular (Figura 7, E) (JACOB; JAMIER; BA, 2011).

Os moduladores redox baseados em calcogênios atraíram considerável atenção como agentes anticancerígenos (DU et al., 2014). Certos catalisadores redox que contêm quinonas e calcogênios têm mostrado uma importância considerável com atividade contra células cancerígenas e outros alvos biológicos (JARDIM et al., 2015).

Como o nome sugere, calcogenoquinonas são moléculas resultantes da hibridização molecular que visa combinar dois centros redox individuais com a finalidade de permitir que elas participem de um amplo espectro de reações redox (FRY et. al., 2005). A estratégia empregada baseia-se em uma combinação de uma porção pró-oxidante, geradora de EROs, como as quinonas, com uma porção antioxidante, sequestradora de EROs, como os calcogênios (JAMIER; BA; JACOB, 2010; VIEIRA et al., 2015).

Esta abordagem foi bem-sucedida. Ao combinar uma unidade geradora de EROs com um centro catalítico tipo GPx, verificou-se um aumento na atividade anticancerígena em culturas de células, em comparação com os catalisadores que continham apenas o calcogênio (JAMIER; BA; JACOB, 2010). Jacob e colaboradores (2005) destacaram a importância da atuação das calcogenoquinonas como catalisadores redox para causar a morte celular seletiva em certas células cancerosas, que proliferam em condições de estresse oxidativo (FRY et al., 2005). Figura 7 - Modelos que explicam como a modulação redox de um estado redox intracelular pré-existente pode resultar em citotoxicidade seletiva contra células cancerosas ricas em EROs. Os fármacos podem aumentar o estresse oxidativo em células normais (cenário A) e células cancerosas (cenário B), porém apenas as células cancerosas, que já estão mais próximas do limite redox crítico para a indução da apoptose, são mortas (cenários B e C). O aumento do estresse oxidativo pode ser causado por agentes geradores de EROs ou por inibidores de enzimas antioxidantes. Tais abordagens não são suficientes, uma vez que não consideram a presença de EROs pré-existentes para gerar benefícios. Em contraste, os catalisadores redox, como certos miméticos de superóxido dismutase, podem converter EROs pré-existentes em células cancerígenas em radicais altamente prejudiciais (cenário D). Outros catalisadores, como os miméticos da glutationa peroxidase, não alteram o equilíbrio redox pré-existente ou a composição de EROs, mas facilitam as reações de EROs e posteriormente desencadeiam processos apoptóticos nas células cancerosas (cenário E). (Antiox = antioxidantes; Ox = oxidantes).



Fonte: Autora, 2017 (Adaptado de JACOB; JAMIER; BA, 2011).

Portanto, a presença de dois ou mais centros redox independentes é uma abordagem promissora e elegante que inclui a química sintética e a biologia molecular para o design de potenciais fármacos catalíticos (FRY et al., 2005). Adicionalmente, as pesquisas de Jacob e colaboradores têm demonstrado a potente atividade antitumoral de quinonas contendo calcogênios (Figura 8) capazes de imitar a atividade enzimática da enzima GPx (JAMIER; BA; JACOB, 2010; DOERING et al., 2012).

De modo semelhante, Vieira e colaboradores (2015) descreveram um método rápido, quimicamente verde e eficiente para sintetizar pela primeira vez uma série de derivados de β lapachona contendo selênio e enxofre. A estratégia mostrou-se promissora, visto que todos os compostos foram moderadamente e/ou altamente ativos contra linhagens de células cancerosas e alguns deles apresentaram índice de seletividade maior do que o da doxorrubicina, um medicamento usado clinicamente contra vários tipos de câncer (VIEIRA et al., 2015).



Figura 8 - Estruturas químicas de organocalcogênios com atividade antitumoral.

Fonte: DOERING et al., 2012.

Tendo em vista o sucesso da estratégia, posteriormente, Da Cruz e colaboradores (2016) descreveram a síntese de quinze novas quinonas contendo selênio, as quais se mostraram mais ativas que as quinonas precursoras. Foram identificados compostos com valores de IC₅₀ inferiores a 0,3 μ M, indicando que eram mais potentes que a β-lapachona ou a doxorrubicina (DA CRUZ et al., 2016).

Em 2013, Bhasin e colaboradores exploraram o potencial anti-câncer frente às linhagens DU-145, MDA-MB- 231, HT-29, de quinonas tioladas sendo que as mesmas apresentaram IC_{50} = 1,6-9,7 µM, valores menores que as quinonas precursoras (plumbagina e juglona). Além disso, as mesmas mostraram ser inibidoras da STAT 3, uma proteína pertencente à família das STATs ("signal transducers and activators of transcription" transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição), que são fatores de transcrição ativados por tirosina-quinases em resposta a diversas citocinas e receptores de fatores de crescimento. A STAT3 controla processos celulares como a proliferação e a sobrevivência celular e são fundamentais para a progressão do tumor (Figura 9).



Figura 9 - Quinonas estudadas por Bhasin e colaboradores (2013) com potencial anticâncer.

Fonte: Autora, 2017 (Adaptado de BHASIN et al., 2013).

Os mesmos autores sintetizaram e testaram outros compostos com múltiplos centros redox especialmente direcionados para os tipos de câncer cujo ambiente exibe naturalmente um estado de estresse oxidativo como é o caso dos cânceres de próstata e mama. Os níveis de EROs destas células, quando comparado aos das células saudáveis, está muito próximo ao limiar crítico redox que induz apoptose. Os múltiplos centros redox são uma estratégia para esses tipos tumorais mais agressivos ou resistentes. Os compostos foram testados frente a 58 linhagens de células cancerígenas. Todos os compostos avaliados exibiram uma citotoxicidade notável contra as linhagens de células cancerígenas, exibindo valores de IG₅₀ (concentração necessária do composto para obter 50% na redução de células viáveis) em faixa micromolar.

A via apoptótica mediada pelo estresse oxidativo relacionado ao Retículo Endoplasmático (RE) ou às mitocôndrias ou ambas as vias podem ser ativadas quando um certo nível de EROs está presente. Estas vias apoptóticas dependem da ativação de caspases, em particular, caspases 3 e 7, para desencandear o processo. Verificou-se que compostos mais relevantes biologicamente ativaram essas caspases em células A-431 após 24 h de exposição. Disfunções mitocondriais e indução de apoptose estão relacionadas à redução dos níveis de glutationa e redução da quimiorresistência. Os compostos **a**, **b**, **c** e **d** da **figura 10**, numa concentração de 5 μ M, causaram uma redução dos nível de GSH intracelular em câncer de mama (MCF-7) em 46%, 59%, 62%, e 76%, respectivamente.





Fonte: Autora, 2017 (adaptado de BHASIN et al., 2013).

Além da pronunciada atividade antitumoral, Jacob e colaboradores (2012) confirmaram que os compostos contendo selênio e telúrio também têm potencial considerável no campo das doenças inflamatórias. Esse é mais um estudo relevante e oferece amplas oportunidades para futuras investigações interdisciplinares no campo da química e bioquímica de selênio e telúrio, modulação redox e design anti-inflamatório inovador (DOERING et al., 2012).

Mais recentemente, Silva Júnior e colaboradores (2015) descreveram a síntese, a avaliação da atividade tripanocida e os estudos eletroquímicos de uma série de compostos contendo a porção quinona e selênio. Novamente, a estratégia de sintetizar uma ampla variedade de catalisadores multifuncionais com dois ou até mais centros redox combinados para induzir o estresse oxidativo, mostrou-se eficaz. Esta pesquisa apresentou uma contribuição importante para a descoberta de novos medicamentos para combater o *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas (JARDIM et al., 2015).

No estudo das calcogenoquinonas, a eletroquímica, mais precisamente a técnica de voltametria cíclica, tem sido utilizada tanto para confirmar a presença dos dois centros redox, quanto para fornecer informações sobre os processos de oxidação e redução em que essas moléculas podem participar, tanto *in vitro* como *in vivo* (FRY et al., 2005). Por essa razão, uma

parte deste trabalho será dedicada ao estudo eletroquímico de selenoquinonas, em meio prótico e aprótico, com o objetivo de fornecer dados relevantes para elucidação do mecanismo de ação molecular desses compostos promissores.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Investigar o comportamento eletroquímico e espectroeletroquímico de quinonas resultantes de combinações moleculares, farmacologicamente ativas e obter dados sobre o mecanismo de redução e oxidação, reatividade com oxigênio e interação com alvos biológicos importantes, na perspectiva de corroborar, explicar ou prever o mecanismo molecular de ação biológica.

2.2 Objetivos Específicos

Investigar o comportamento eletroquímico de pterocarpanoquinonas e calcogenoquinonas, em meios prótico e aprótico, por meio das técnicas de voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial, visando a obtenção de parâmetros eletroquímicos que possam ser correlacionados com as atividades biológicas;

Investigar e caracterizar intermediários eletrogerados por meio de espectroeletroquímica;

Avaliar a reatividade de quinonas híbridas, após redução, frente ao oxigênio a fim de obter informações úteis para o esclarecimento da atividade biológica desses compostos, tais como citotóxica e antiparasitária;

Estudar a interação da pterocarpanoquinona LQB-118 com DNA, utilizando biossensor eletroquímico e a técnica de *quenching* de fluorescência;

Realizar estudos farmacoeletroquímicos de quinonas escolhidas.

3 EXPERIMENTAL

3.1 Reagentes e solventes

As amostras estudadas neste trabalho são quinonas híbridas, as quais foram organizadas em dois grupos (Tabela 4).

Tabela 4 - Estruturas das quinonas estudadas no presente trabalho.



Fonte: Autora, 2017.

As pterocarpanoquinonas (tabela 4, grupo 1) foram planejadas e sintetizadas no Laboratório de Química Bioorgânica no Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro e gentilmente cedidas pelos professores Dr. Paulo Roberto Ribeiro Costa (UFRJ) e Dr. Chaquip D. Netto (UFRJ). As respectivas sínteses já se encontram descritas na literatura (NETTO et al., 2010).

As selenoquinonas (tabela 4, grupo 2) cuja descrição das respectivas sínteses também pode ser encontrada na literatura (VIEIRA et al, 2015) foram planejadas e sintetizadas no Laboratório de Síntese Orgânica da Universidade Federal de Minas Gerais e cordialmente cedidas para os estudos eletroquímicos pelo professor Dr. Eufrânio Nunes da Silva Júnior (UFMG).

Para os estudos eletroquímicos, em biossensor de DNA e para os estudos de fluorescência, o ácido desoxirribonucleico de fita dupla (dsDNA) do tipo I, altamente polimerizado de "calf thymus" (timo de bezerro, com as seguintes especificações: 6,2% de Na⁺ e 13% (v/v) de H₂O, dessecado e armazenado a 8°C) e o brometo de etídio (BE)foram obtidos da Sigma-Aldrich.

N,*N*-dimetilformamida (DMF) extra seco foram adquiridos da Acros OrganicsTM.

Hidróxido de sódio (NaOH), fosfato de sódio monobásico (NaH₂PO₄), fosfato de sódio dibásico (Na₂HPO₄), brometo de tetrabutilamônio (TBABr), etanol (EtOH), acetato de sódio, ácido acético foram adquiridos da Vetec Química Fina Ltda (Rio de Janeiro, Brasil).

Os eletrólitos de suporte perclorato de tetrabutilamônio (TBAP) e hexafluorofosfato de tetrabutilamônio (TBAPF₆), para o meio aprótico, foram obtidos da Sigma-Aldrich, recristalizados em etanol e secos à pressão reduzida e à temperatura de 60 °C.

Todos os reagentes químicos utilizados foram de grau analítico. Todas as soluções foram preparadas em água ultrapura (18,2 MΩ.cm) de um sistema de purificação Milli-Q da Millipore Inc.

3.2 Estudos Eletroquímicos

As medidas eletroquímicas foram realizadas em um potenciostato/galvanostato PGSTAT da Metrohm Autolab[®] em um sistema de três eletrodos. Como eletrodo de trabalho utilizou-se eletrodo de carbono vítreo (BAS, diâmetro 1,6 cm) ou eletrodo de platina (BAS, diâmetro 1,6 cm); como eletrodo auxiliar foi utilizado um fio de platina espiralado e, como eletrodo de referência foi utilizado o sistema Ag|AgCl|Cl⁻ (saturado). O eletrodo de carbono vítreo foi polido com alumina sólida (3 μ m). Em experimentos onde se utilizou a técnica de voltametria cíclica, variou-se a velocidade de varredura de 10 a 500 mV s⁻¹ nas direções anódicas e catódicas, enquanto que em voltametria de pulso diferencial a velocidade de varredura foi de 5 mV s⁻¹.

As medidas foram realizadas à temperatura ambiente (25 ± 1 °C). O tratamento posterior dos gráficos foi realizado por meio do programa Origin 8.0.

3.2.1 Estudos em meio aprótico

O estudo eletroquímico em meio aprótico foi realizado, utilizando como eletrólito de suporte, a solução de *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) e hexafluorofosfato de tetrabutilamônio (TBAPF₆, 0,1 mol L⁻¹).

3.2.2 Estudos em meio aprótico em presença de oxigênio

Análises eletroquímicas em meio aprótico (DMF + TBAPF₆ 0,1 mol L⁻¹) foram realizadas em presença e ausência de oxigênio para verificar a reatividade frente ao oxigênio, antes e após redução da LQB-118 e seus derivados. Analisaram-se os parâmetros eletroquímicos, como potencial e corrente de pico para a primeira onda de redução. Cada composto foi adicionado ao eletrólito suporte e a solução foi desaerada com argônio antes das medidas por voltametria cíclica, por 10 minutos. O oxigênio foi então borbulhado na cela e sua concentração foi monitorada com oxímetro (Digimed DM-4). Voltamogramas cíclicos foram registrados em diferentes concentrações de oxigênio.

A constante catalítica aparente (k_{app}) para a reação com oxigênio foi determinada a partir da equação 1 descrita por Bard e Faulkner (1990), como se segue:

$$Ipc = \frac{I_{pR}}{I_{pO}} = \frac{k.R.T.[O_2]}{n.F.v}$$
 Eq. 1

Onde, Ip_c = corrente catalítica; Ip_c/Ip_o = corrente normalizada; $k[O_2] = k_{app}$ é a constante catalítica aparente (s⁻¹); v = velocidade de varredura (V s⁻¹); n = número de elétron; F = constante de Faraday (96485 C mol⁻¹) T = temperatura (298 K); R = 8,314 J mol⁻¹ K⁻¹.

3.2.3 Estudos em meio prótico

Para a realização das análises eletroquímicas, em meio prótico, foi usado como eletrólito suporte. uma solução tampão fosfato (pH 7,4, força iônica 0,2 mol L⁻¹). Este foi preparado, utilizando-se fosfato de sódio monobásico (NaH₂PO₄) e fosfato de sódio dibásico (Na₂HPO₄),

dissolvidos em água ultrapura. O valor de pH da solução foi determinado pelo pH-metro modelo Quimis Q400A.

3.2.4 Estudo da interação da LQB-118 com dsDNA via fluorescência

As medidas de fluorescência foram realizadas em um espectrofluorímetro RF-5301 PC (Shimadzu, Japão) equipado com um banho termostático e uma cubeta de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm. Nos estudos de ligação competitiva, as concentrações de CT-DNA e brometo de etídio (BE) foram mantidas constantes em 10 µmol L⁻¹, enquanto a concentração de LQB-118 variou de 0 até 45 µmol L⁻¹ em três temperaturas diferentes (298, 305 e 310 K). BE mostra um aumento na intensidade de emissão de fluorescência devido à sua ligação intercalativa ao CT-DNA (BE-CT-DNA).O comprimento de onda de excitação foi 545 nm e a emissão foi observada entre 560 e 750 nm. A interação competitiva entre a LQB-118 e o complexo BE ligado ao CT-DNA, em tampão Triz-HCl (NaCl 50 mmol L⁻¹, Triz-HCl 5 mmol L⁻¹, pH 7,2) em etanol 5% (v/v) é evidenciada pela diminuição da intensidade de emissão a 590 nm. As alterações na intensidade de fluorescência do complexo BE-CT-DNA foram medidas em função da concentração de LQB-118.

3.2.5 Estudos da interação da LQB-118 com DNA por Voltametria de Pulso Diferencial (VPD)

3.2.5.1 Preparação da solução tampão acetato

A solução tampão acetato $(0,075 \text{ mol } L^{-1})$ foi preparada por meio da mistura das soluções de ácido acético (HOAc) 1,0 mol L^{-1} e acetato de sódio (NaOAc) 1,0 mol L^{-1} , cuidadosamente preparadas com água ultrapura, fervida para garantir a ausência de microorganismos que possam causar danos à molécula de DNA. Obteve-se um pH final de 4,5, faixa ótima para análises em biossensor de DNA.

3.2.5.2 Preparação do gel de dsDNA

O gel de dsDNA foi preparado após solubilização de 12,0 mg de dsDNA em 1,0 mL de tampão acetato pH 4,5, e submetidos à refrigeração por 48 h, para completa formação do gel de DNA.

3.2.5.3 Preparação e condicionamento do biossensor de dsDNA

Após completa formação do gel, 10 µL do mesmo foram colocados sobre o eletrodo de carbono vítreo, anteriormente polido com alumina e condicionado eletroquimicamente para assegurar a imobilização do dsDNA. Este condicionamento foi realizado por meio da técnica de Voltametria de Pulso Diferencial (VPD), varrendo-se uma faixa de potencial (0 a +1,4 V) em velocidade de 5,0 mV s⁻¹ em um mínimo de três ciclos até completa estabilização da superfície eletródica (organização da dupla camada elétrica). Uma vez executado esse procedimento, o eletrodo se encontra polarizado positivamente, permitindo assim interações eletrostáticas entre este e os grupos fosfato do dsDNA. O gel sobre o eletrodo foi seco com um leve fluxo de nitrogênio para formar um filme e disposto para os estudos de VPD.

O eletrodo com filme de dsDNA foi imerso em uma solução tampão acetato pH 4,5 e varrido na faixa de potencial de 0 a +1,4 V. Simultaneamente, um outro eletrodo com filme de dsDNA foi imerso em uma solução contendo LQB-118 ($c = 2.10^{-5} \text{ mol } \text{L}^{-1}$), e depois foi exposto para análise voltamétrica.

3.2.5.4 Preparo da solução de ssDNA pelo método ácido-base

O dsDNA (3,0 mg) foi desnaturado pela adição de 1,0 mL de ácido clorídrico (1,0 mol L^{-1}) e aquecimento durante 1 h a 100 °C, em banho-maria até solubilização. Em seguida, para neutralização do meio, foi adicionado 1,0 mL de solução de NaOH (1,0 mol L^{-1}), completando-se o volume para 10,0 mL com tampão acetato (pH 4,5), para a finalização do procedimento.

3.2.5.5 Estudo da interação da LQB-118 com ssDNA

Inicialmente, fez-se a varredura anódica de potencial (0 a +1,4 V) em VPD a 5 mVs⁻¹ da solução de ssDNA, para se conhecer o perfil voltamétrico da solução de ssDNA. Após obter as correntes máximas relativas à oxidação da guanina e adenina, observou-se o efeito da adição das substâncias avaliadas nas correntes de pico das bases. Foi adicionada uma alíquota de LQB-118, a partir de uma solução estoque em etanol (1.10^{-3} mol L⁻¹), de tal modo que a concentração da mesma na cela eletroquímica foi de 1.10^{-4} mol L⁻¹.

3.2.6 Procedimento para tioalquilação redutiva da LQB-118 usando tiofenol como nucleófilo

Uma solução de LQB-118 (24 mg, 0,080 mmol) em 1:1 THF-MeOH (8,0 mL) e tampão Trizma (pH 7,4; 2,8 mL) foi desgaseificada durante 15 minutos com argônio. A esta solução, adicionou-se ditionito de sódio (aproximadamente 1 equiv.) para reduzir a quinona à hidroquinona e, em seguida, adicionou-se tiofenol em 1:1 THF-MEOH desgaseificado como nucleófilo (4 equiv.). A solução foi agitada, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio e a reação foi monitorizada periodicamente por cromatografia em camada fina (do inglês, TLC) tendo como eluente Hexano/Acetato de etila 7: 3. Após a extração da mistura com acetato de etila (2 x 30 mL), a fase orgânica foi lavada com água (2 x 20 mL) e seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna (silica gel, Hex/EtOAc 7,0: 3,0) para dar o composto tioalquilado (18,7 mg), como um sólido cor de laranja (0,045 mmol, 57%), com os seguintes dados espectrais.



Produto tioalquilado

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (dt, J = 1.59 Hz, J = 7.30 Hz, 2H), 7.68-7.60 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 1.17 Hz, J = 7.74 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 1.51 Hz, J = 7.77 Hz, 1H), 6.67 (td, J = 1.02 Hz, J = 7.62 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 0.97 Hz, J = 7.99 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.94 (dd, J = 3.37 Hz, J = 11.71 Hz, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.68 (t, J = 1.90 Hz, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 182.7 (C₀), 179.3 (C₀), 155.0 (C), 153.0 (C), 134.4 (C), 134.4 (CH), 133.4 (2CH), 133.3 (CH), 132.2 (C), 130.9 (C), 129.0 (2 CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 126.9 (CH), 126.5 (CH), 125.7 (C), 121.1 (CH), 119.2 (C), 115.3 (CH), 67.1 (CH₂), 41.6 (CH), 36.3 (CH).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Estudo eletroquímico de pterocarpanoquinonas

4.1.1 O caso da pterocarpanoquinona LQB-118 e sua precursora, a cromenoquinona

O comportamento eletroquímico, em redução, de uma pterocarpanoquinona bioativa, designada como LQB-118, e sua precursora, a cromenoquinona (CQ) foi investigado em meios prótico e aprótico, com a finalidade de elucidar seu mecanismo de redução, a reatividade com o oxigênio e a interação com alvos biológicos importantes, tais como DNA. A espectroeletroquímica com detecção no UV/Vis foi utilizada para esclarecer o mecanismo proposto.

4.1.1.1 Análises eletroquímicas

Inicialmente, LQB-118 foi estudada eletroquimicamente, em meio aprótico, DMF + TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹), utilizando eletrodo de carbono vítreo. Os VCs para LQB-118, nessas condições (Figuras 11A, 11B) mostraram, pelo menos, 4 ondas catódicas (o mesmo número de picos obtidos em VPD, Figura 21C) e 5 ondas anódicas (Figuras 11A e B, Tabela 5), com característica eletroquímica inalterada na segunda varredura (Figura 11B).

Os dois primeiros sistemas redox sucessivos de um elétron cada (Ic/Ia, IIc/IIa) se assemelham ao comportamento de redução típico da porção quinona, em meio aprótico. O primeiro par redox, Ic/Ia, é reversível e tem natureza difusional e está relacionado à redução da quinona (representada por Q) para gerar a semiquinona (Q^{• -}, pico Ic). A semiquinona é, por sua vez, reoxidada à quinona original Q (pico Ia). A segunda transferência de elétrons (IIc/IIa) é quase reversível e corresponde à redução da semiquinona para a espécie diânion quinônico, com características diamagnéticas (Q²⁻).

A presença de ondas catódicas adicionais (IIIc, IVc) sugerem a quebra dos anéis heterocíclicos e a geração de sistemas redutíveis adicionais. A onda II'a também é inesperada e aparece durante a inversão de potencial após IIc (linha em azul, Figura 11A).

Figura 11 - (A) Voltammogramas cíclicos (VCs) para a LQB-118 (1 mmol L⁻¹) em DMF + TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹). (B) Varreduras sucessivas. (C) Voltamograma de pulso diferencial (VPD), nas mesmas condições. Eletrodo de carbono vítreo, v = 100 mV s⁻¹.



Fonte: Autora, 2017.

Como o perfil eletroquímico é muito complexo, é útil começar com a cromenoquinona, um precursor da LQB-118, com anéis similares (B e C, como pode ser visto nas estruturas das figuras 11 e 12). O VC para a CQ, nas mesmas condições em que foram feitas as análises para LQB-118, é mostrado na figura 12.

Como mostrado anteriormente, o par redox Ic/Ia está relacionado à transferência reversível de um elétron, com transporte de massa de natureza difusional. Este fato pode ser evidenciado pelo teste diagnóstico, onde se observa um aumento linear da corrente de pico catódica em função da raiz quadrada da velocidade de varredura. A presença das ondas IIIc e IVc também é inesperada. A banda IIa, relacionada à oxidação do diânion (CQ²⁻), é larga, mal definida e relacionada à esperada isomerização *orto/para*-quinona, causada pela abertura e rearranjo do anel di-hidropirânico (C) (BRIMBLE; NAIRN, 2001; SKIBO, 2009). As ondas IIIc e IVc estão relacionadas à redução dos produtos eletrogerados após rearranjo. Com pode

ser visto ao comparar as figuras 11 e 12, LQB-118 tem um perfil semelhante e podemos sugerir que a redução ocorre nos anéis B/C da LQB-118 (Figura 11).

Figura 12 - (A) Voltammogramas cíclicos (VCs) para a cromenoquinona (1 mmol L⁻¹) em DMF + TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹). (B) Varreduras sucessivas. (C) Voltamograma de pulso diferencial (VPD), nas mesmas condições. Eletrodo de carbono vítreo, v = 100 mV s⁻¹.



Fonte: Autora, 2017.

Tabela 5 - Principais parâmetros eletroquímicos em VC (2 primeiras linhas) e VPD (últimas linhas) da LQB-118 e cromenquinona (CQ) (c = 1 mmol L⁻¹), em DMF + TBAPF₆, 0,1 mol L⁻¹, v = 100 mV s⁻¹.

Composto	EpIc	EpIIc	EpIIIc	EpIVc	EpIa	<i>E</i> pII'a	EpIIa	EpIIIa	<i>E</i> pIVa
	(V)	(V)	(V)	(V)	(V)	(V)	(V)	(V)	(V)
LQB-118	-0.624	-1.119	-1.303	-1.688	-0.548	-0.757	-0.992	-1.211	-1.564
CQ	-0.612	-1.145	-1.382	-1.683	-0.531	-	-1.045	-	-
LQB-118	-0.570	-1.032	-1.244	-1.616	-	-	-	-	-
CQ	-0.546	-1.006	-1.608	-	-	-	-	-	-

Fonte: Autora, 2017.

A presença de II'a deve ser destacada (Figura 11, tabela 5). Este pico anódico está relacionado ao pico catódico IIc (Q^{2-}), como mostrado através dos experimentos, usando o potencial de inversão (Figura 11A). Em uma tentativa de intensificar esse pico e provar sua existência e dependência de IIc, um potencial de condicionamento, em Ep = -1,1 V, foi aplicado à solução de LQB-118, em diferentes tempos (60 s e 120 s) e, em seguida, as varreduras sucessivas foram realizadas em um intervalo de potencial limitado, de -0,9 V para -1,1 V (Figura 13). Uma vez que o intermediário eletrogerado não é suficientemente estável, observouse uma diminuição da corrente de pico anódica, após um tempo de condicionamento mais longo.

Figura 13 - Voltamogramas cíclicos para a LQB-118 (1 mmol L⁻¹), ECV, em DMF + TBABF₆, 0,1 mol L⁻¹, a 100 mV s⁻¹. (A) Aplicação de potencial em -1,1 V, usando diferentes tipos de condicionamento (---) 60 s e (----) 120 s, direção anódica, mostrando o aumento do pico II'a.



Fonte: Autora, 2017.

Estudos eletroquímicos realizados na presença de anidrido acético anidro, foram úteis para capturar radicais aniônicos e/ou ânions e levaram a uma mudança significativa nos voltamogramas. Observa-se uma diminuição de todas as ondas anódicas, principalmente para Ia e desaparecimento completo da onda II'a. O VC se torna menos complexo (Figura 14), com a presença de uma onda catódica, em -1,9 V, relacionada à redução irreversível do acetato de hidroquinona formado, relacionado à quebra a da função éster.

Figura 14 - Voltamogramas cíclicos para a LQB-118 (1 mmol L⁻¹), ECV, em DMF + TBABF₆, 0,1 mol L⁻¹, a 100 mV s⁻¹. Adição de anidrido acético à solução, com diminuição da corrente de Ia e desaparecimento de II'a (linha vermelha).



Fonte: Autora, 2017.

4.1.1.2 Experimentos espectroeletroquímicos

Para confirmar o mecanismo de transferência de elétrons das amostras supracitadas, as mudanças estruturais das espécies eletrogeradas após redução tanto da CQ, quanto da LQB-118 foram analisadas através da técnica de espectroeletroquímica no UV-VIS, em DMF + TBABF₆, 0,1 mol L⁻¹, utilizando o modo cinético de coleta de espectros do espectrofotômetro.

Os espectros na região do UV-VIS foram registrados durante a redução de 2,5 mmol L⁻¹ de LQB-118 ou CQ, em uma cela eletroquímica de camada fina e opticamente transparente (o comprimento do caminho óptico é de 1 cm). Conforme mostrado na Figura 25, antes da redução, a LQB-118 exibiu as transições eletrônicas π - π * e n- π * características dos anéis naftoquinônicos em 276 e 331 nm. Ao aplicar o potencial de -0,6 V, referente à primeira redução monoeletrônica, nenhuma alteração no espectro UV-VIS ocorreu, no entanto, ao aplicar o potencial de -1,1 V, relacionado à formação do diânion quinônico modificações significativas foram evidentes.

A Figura 15 mostra que a banda em 276 nm sofre um deslocamento hipsocrômico (276 nm a 262 nm) e a de 331 nm diminui significativamente. Novas bandas apareceram em 400 nm e 470 nm e uma cauda, a 600 nm. As últimas três bandas foram atribuídas às bandas de absorção do quinonametídeo (QM) eletrogerado, de forma semelhante ao relatado após a fotodegradação de quinonas (MOORE; CZERNIAK, 1981; BARKER, DIAO, WAN, 1997; SKIBO, 2001). Não houve alteração de cor durante o processo de redução.

Figura 15 - (---) Espectro na região do UV-VIS inicial em DMF + TBAPF₆ 0,1 mol L⁻¹ (caminho óptico de 1 cm), da LQB-118 (c = 2,5 mmol L⁻¹). Experimentos espectroeletroquímicos. (····) Espectro na região do UV-VIS durante a redução de LQB-118, Ep_{apl.} -1.1 V.



Fonte: Autora, 2017.

A cromenoquinona, em relação à LQB-118, também mostra as transições eletrônicas π - π * e n- π * caraterísticas de anéis naftoquinônicos em 288 nm e 337 nm, deslocado para o vermelho, devido a presença da ligação dupla (Figura 16). Após a redução, próximo ao potencial da segunda onda, no eletrodo de Pt (-0,7 V), surgiram novas bandas (410 nm, 505 nm, 640 nm). A cor da solução mudou de laranja claro para um marrom persistente. As bandas são mais largas do que no primeiro caso (Figura 16 vs Figura 15).

Figura 16 - (---) Espectro na região do UV-VIS inicial em DMF + TBAPF₆ 0,1 mol L⁻¹ (caminho óptico de 1 cm), da cromenoquinona (c = 2,5 mmol L⁻¹). Experimentos espectroeletroquímicos. (····) Espectro na região do UV-VIS durante a redução da CQ, em -0,7 V



Fonte: Autora, 2017.

Ao comparar os espectros das figuras 15 e 16, observa-se um resultado diferente para as duas quinonas (LQB-118 e cromenoquinona). Este fato poderia evidenciar o papel dos anéis D e E (Figura 11) presentes na LQB-118 e ausentes na cromenoquinona, conforme mostrado anteriormente por Costa e colaboradores, após redução química da LQB-118 e captura com tiofenol (NETTO et al., 2010). O QM transiente é resultante da quebra redutiva (a partir da hidroquinona), em um processo 2 e⁻/2 H⁺.

4.1.1.3 Comprovação química da presença do quinonametídeo

Após a redução da LQB-118, ocorre rearranjo estrutural, fornecendo um aceptor de Michael, que foi capturado por tióis (NETTO et.al., 2010; BUARQUE et al., 2011). Diferentemente do convencional, as reações de adição de Michael em QM, levam à aromatização do anel cicloexadieno.

A redução química homogênea, a partir de reação com ditionito de sódio, relatada anteriormente (NETTO et al., 2010) foi repetida. A caracterização estrutural completa do composto tiolado foi realizada por meio de RMN ¹H e RMN 1³C.incluindo espectros bidimensionais. A atribuição da maioria dos carbonos foi baseada em HSQC e HMBC, como mostrado na figura 17.





Fonte: Autora, 2017.

O espectro no UV-VIS do composto tiolado, apresentou bandas em 277 nm e 334 nm (Figura 18A). Seu VC é mostrado na figura 18B, em comparação com a quinona original. Como

mostrado, a naftoquinona tiofenólica, apresenta dois sistemas redox principais (Ic, IIc) e um anódico largo, em potencial mais positivo, relacionado à oxidação do fenolato.





Fonte: Autora, 2017.

Os resultados, em conjunto, permitem propor o mecanismo de redução representados na Figura 19, mostrando os QMs intermediários, destacados em azul.

A evidência da formação *in situ* do QM, após redução eletroquímica da LQB-118 (Figura 19A) é uma prova adicional para a compreensão do mecanismo molecular de ação biológica do referido composto (NETTO et al., 2010; BUARQUE et al., 2011; CUNHA-JÚNIOR et al., 2011; MAIA et al., 2011; PORTES et al., 2012; RIBEIRO et al., 2013; MARTINO et al., 2014; SILVA et al., 2015; CUNHA-JÚNIOR et al., 2016; SALUSTIANO et al., 2016; RIÇA et al., 2016).

Uma alquilação biorredutiva semelhante foi proposta anteriormente por Moore e Czeniak (1981) para mitomicina C, que contém uma funcionalidade de quinona latente, após redução por NQO1 (redução de dois elétrons). A ativação redutiva das mitomicinas fornece seletividade em tumores sólidos, pois isso é favorecida no ambiente privado de oxigênio de células tumorais e inibida pelo ambiente rico em oxigênio de tecidos saudáveis (SARTORELLI et al., 1994).





Fonte: Autora, 2017.

Toteva e Richard (2011) publicaram uma revisão sobre a eliminação redutiva levando ao QM e, usando naftoquinonas, Wellington (2015) mostrou a importância desse mecanismo em química medicinal. No entanto, não foram mostradas evidências eletroquímicas, como no presente caso.

Brimble e Nairn (2000) propuseram um caminho semelhante, para kalafungina, uma quinona natural, usando redução homogênea (BRIMBLE; NAIRN, 2000) e investigação teórica, na presença de DNA (HUME; REYNISSON; BRIMBLE,2012)

A participação do QM também foi definitivamente e elegantemente comprovada na oxidação de ferrocifenóis antitumorais (DE PAIVA et al., 2015), por eletroquímica (HAMELS et al., 2009; MESSINA et al., 2012), utilizando métodos *in vitro* (microssomas hepáticos contendo as principais enzimas responsáveis pelo metabolismo dos xenobióticos) e comparação com amostras autênticas dos QM (HAMELS et al., 2009).

A presente investigação espectroelectroquímica na região do UV-VIS pode revelar a geração *in situ* de QM, o que é relevante, uma vez que, muitas vezes, provas moleculares advém, somente, da análise de produtos resultantes de ataques nucleofílicos ou eletrocíclicos a partir de QM (BRIMBLE; NAIRN, 2000), ou são simulações computacionais (ANDREWS et al., 1993; HUME; REYNISSON; BRIMBLE, 2012), sem comprovação real.

Ao levar em consideração os dados experimentais de VC, espectroelectroquímica UV-VIS, eletrólise, redução química seguida de adição de tiofenol e efeitos de anidrido acético no VC, está claro que o processo de transferência de elétrons da LQB-118, em DMF + 0,1 mol L⁻ ¹ TBABF₆ corresponde ao esquema exibido na figura 19A.

4.1.1.4 Reatividade com oxigênio

A investigação eletroquímica foi realizada em meio aprótico, na ausência e presença de oxigênio, para mimetizar um dos mecanismos mais importantes de ação molecular das quinonas: a geração, após a redução e a transferência de elétrons para oxigênio, de EROs (DE ABREU et al., 2002; HALLIWELL, 2007; FERREIRA et al., 2013). O uso do meio aprótico é justificado. Em primeiro lugar, devido à instabilidade dos ânions radicais superóxido em meio prótico (SONG; BUETTNER, 2010; AUGUSTO et al., 2011; FERREIRA et al., 2013), em segundo lugar, pela necessidade de mimetizar o ambiente da membrana da célula (ANTUNES et al., 1996) e, em terceiro lugar, por que este meio permite a transferência de elétrons monoeletrônica, gerando a semiquinona (DE ABREU et al., 2002; HILLARD et al., 2008; DE PAIVA et al., 2015), somente possível, na ausência de prótons.

A eletroquímica fornece informações termodinâmicas e cinéticas significativas da reação do radical semiquinona gerado após uma transferência de elétrons monoeletrônica com oxigênio para formar o ânion radical superóxido (GOULART et al., 2003; GOULART et al., 2004; FERREIRA et al., 2013).

Após a redução da LQB-118, experimentos eletroquímicos foram realizados na presença e ausência de oxigênio para verificar a reatividade com o oxigênio, com resultados positivos

(Figura 20A). Os perfis voltamétricos permitem evidenciar que os produtos da eletrorredução de LQB118, na primeira onda, reagem com oxigênio.

Figura 20 - VC para LQB-118, em DMF + TBAP (0.1 mol L⁻¹), ECV, ν = 50 mV s⁻¹, direção catódica. (A) Análise da primeira onda da LQB-118, em presença de oxigênio, mostrando o sistema redox do O₂ (insert, linha azul). Faixa de potencial: de +0,5 V a -1,5 V. (B) VC em ausência (---) e em presença (---) de diferentes concentrações de oxigênio. Faixa de potencial: de 0,5 V a -0,7 V. Insert: Porção linear de Ip_R/Ip₀ em função da concentração de oxigênio e (C) Esquema do mecanismo de redução eletroquímico-catalítico (EC'), com regeneração da quinona original.



Fonte: Autora, 2017.

A adição de O_2 ao sistema provocou mudanças voltamétricas notáveis. Esses efeitos incluem um aumento na intensidade da primeira onda catódica Ic (Figura 20B), relacionada à geração da semiquinona, sendo dependente da concentração de O_2 e do desaparecimento da onda anódica correspondente Ia (Figura 20B), juntamente com ligeira mudança na posição do primeiro potencial de pico de redução (*E*pIc) para potenciais mais positivos, como observado anteriormente para orto e para-quinonas (GOULART et al., 2003; GOULART et al., 2004; FERREIRA et al., 2013).

Após a introdução de O_2 , o complexo sistema de redução da LQB-118 simplifica-se, provando a natureza catalítica do processo de transferência de elétrons ao oxigênio. Também é útil enfatizar que a reação com O_2 é reversível e não causa modificação estrutural. Este fato foi provado por desaeração com nitrogênio e recuperação do perfil redox original da LQB-118 (figura não mostrada).

4.1.1.5 Experimentos eletroquímicos em meio prótico

As análises eletroquímicas também foram realizadas em meio prótico, para mimetizar as porções hidrofílicas dos sistemas biológicos, principalmente a interação com CT-DNA que só pode ser avaliada em solventes próticos, com pequenas quantidades de solventes orgânicos. O VC exibe o par esperado de ondas em -0,351 V (Ic) e -0,281 V (Ia), com características de adsorção (Figura 21A), com base no aumento linear de Ic com a velocidade de varredura (figura não mostrada). A VPD mostra a presença de um pico catódico e um anódico (Figura 21B).

Figura 21 - (A) VC da LQB-118 (0,1 mmol L⁻¹) em meio aquoso etanólico (20%), tampão fosfato pH 7,4. ECV, v = 100 mV s⁻¹. (B) VPD da LQB-118 (0,1 mmol L⁻¹) em meio aquoso etanólico (20%), tampão acetato pH 4,5. ECV, v = 5 mV s⁻¹. Em preto redução, em vermelho, oxidação.



Fonte: Autora, 2017.

4.1.1.6 Investigação da interação com DNA

As análises eletroquímicas (DE VASCONCELLOS et al., 2016) e as análises espectrofotométricas (DA SILVA et al., 2013), entre outros métodos, podem ser úteis para a compreensão da interação entre fármacos anticancerígenos e DNA.

4.1.1.6.1 Estudos em biosensor de DNA

Estudos com biossensor de CT-DNA (FERREIRA et al., 2013; DE VASCONCELOS et al., 2016), em meio aquoso tamponado mostraram leve interação entre LQB-118 e seu

produto de redução com CT-DNA após 15 minutos de contato (figura não mostrada). O comportamento foi diferente na presença de ssDNA, em solução, onde a diminuição da intensidades de corrente dos picos anódicos foram observadas, juntamente com as mudanças nos valores de potenciais anódicos (Figura 22), em ambas as condições, ou seja, com LQB-118 original (Figura 32B) e com seu produto de redução (Figura 22A). Em ambos os casos, os picos anódicos dos resíduos de guanosina e adenosina sofreram diminuição. Em termos biológicos, a fragmentação do DNA foi evidenciada para *Leishmania amazonensis* (RIBEIRO et al., 2013).

Figura 22 - Meio aquoso etanólico (20%), tampão acetato (0,1 mol L⁻¹) pH 4,5, ECV, I = 5 mV s⁻¹. (A) (__)
VPD do sensor de ssDNA na ausência de LQB-118. (__) VPD do sensor de ssDNA na presença de LQB-118 (0,1 mmol L⁻¹) com pré-redução em Eap = -0,17 V, durante 120 s. (---) VPD dosensor de ssDNA na presença de LQB-118 (0,1 mmol L⁻¹), após 15 min de contato. (B) (__)
DPV do sensor de ssDNA na ausência de LQB-118, c = 0,1 mmol L⁻¹. (__) DPV do sensor de ssDNA na presença de LQB-118 (0,1 mmol L⁻¹) após 15 min de contato (__) VPD do sensor de ssDNA na presença de LQB-118 (0,1 mmol L⁻¹), após 30 min de contato. LQB-118 em ECV (verde).



Fonte: Autora, 2017.

Para obter maiores evidências da interação da LQB-118 com CT-DNA, foram realizadas experiências adicionais, utilizando espectroscopia no UV-VIS e fluorimetria.

Experimentos de absorção na região do UV-VIS, em presença de CT-DNA, são eficazes para detectar a força de ligação e o modo de ligação do composto com o CT-DNA. Quando um composto interage com CT-DNA, as mudanças na absorvância e nas posições das bandas devem ocorrer (ZHU et al., 2014) No entanto, no presente caso, a sobreposição das bandas do CT-DNA e LQB-118, impediu a realização dos experimentos A fluorimetria foi usada a seguir.

O "quenching" (dissipação ou extinção) de fluorescência refere-se a qualquer processo no qual a intensidade de fluorescência de um dado fluoróforo diminui após a adição de um "quencher" de fluorescência. É bem estabelecido que o mecanismo de "quenching" (dissipação) de fluorescência pode ser classificado como dinâmico ou estático, também pode ser distinguido pela sua dependência da temperatura (CUI et al., 2004). Sabe-se, ainda, que o brometo de etídio é um intercalador clássico, tendo sido frequentemente usado como sonda para verificar interações moleculares com o DNA (HEGDE; PRASHANTH; SEETHARAMAPPA, 2012; SHAHABADI; MAGHSUDI, 2013).

4.1.1.6.2 Estudos de quenching de fluorescência e cálculos de parâmetros termodinâmicos

Inicialmente, a figura 23 mostra os espectros de emissão do complexo BE-CT-DNA na presença de várias concentrações de LQB-118. Observa-se uma diminuição regular da intensidade de fluorescência, indicando que o BE é deslocado dos seus sítios de ligação ao DNA, os quais são substituídos por LQB-118, sugerindo que a LQB-118 interage com CT-DNA, por intercalação.

A extensão do quenching de fluorescência do BE ligado ao DNA foi utilizada para determinar a extensão da ligação entre a LQB-118 e o CT-DNA. O possível mecanismo de *quenching* pode ser esclarecido usando a equação Stern-Volmer (2):

em que F_0 e F são as intensidades de fluorescência na ausência e presença do composto avaliado, [Q] é a concentração do composto e K_{SV} é a inclinação obtida pelo ajuste linear entre F_0/F vs [Q] (Figura 24). Figura 23 – Espectros de fluorescência, em tampão Triz-HCl (NaCl 50 mmol L⁻¹, Triz-HCl 5 mmol L⁻¹, pH 7.2) e etanol 5% (v/v). Espectro de emissão do brometo de etídio (BE) e CT-DNA em tampão Triz-HCl (NaCl 50 mM, Triz–HCl 5 mM, pH 7.2) em etanol 5% (v/v)) na presença de: 0 (m), 5 (m), 15 (m), 20 (m), 25 (m), 30 (m), 35 (m) e45 (m) µmol L⁻¹ de LQB-118. A seta indicada a mudança na intensidade de emissão com o aumento da concentração de LQB-118. Insert: Intensidade de fluorescência do BE com a adição de LQB-118. c(EB) = 10 µmol L⁻¹.



Fonte: Autora, 2017.

Figura 24 – Gráficos Stern–Volmer de quenching de fluorescência do BE-CT-DNA por LQB-118 em diferentes temperaturas (**■**) 298 K; (**■**) 305 K; (**■**) 310 K, ($\lambda_{em} = 590$ nm).



Fonte: Autora, 2017.

Os valores da constante de ligação (*K*a) e o número de sítios de ligação (n) foram calculados usando a equação de Scatchard (3):

$$\log \frac{(F_0 - F)}{F} = \log K_a + n \log[Q]$$
 Eq. 3

onde *K*a é o antilog da intercepção e *n* é a inclinação obtida a partir da relação linear entre log $[(F_0 - F) / F]$ vs [Q] (Figura 25).



Figura 25 - Gráfico do log [(F₀-F)/F] vs log [LQB-118] (λ_{em.}= 590 nm) em três temperaturas (K). (■) 298 K; (■) 305 K; (■) 310 K.

Fonte: Autora, 2017.



Tabela 6 - A constante de quenching Stern-Volmer (Ksv), constante de ligação (Ka), número de sítios deligação (n) para a ligação competitiva entre BE ligado ao CT-DNA e LQB-118.

<i>T</i> (K)	$K_{\rm sv}$ (L mol ⁻¹) × 10 ³	${}^{a}\mathbf{R}^{2}$	$K_{\rm a}$ (L mol ⁻¹) × 10 ³	п	^b R ²
298	4.474	0.9925	4.259	1.000	0.9943
305	4.891	0.9972	2.233	0.922	0.9952
310	5.322	0.9908	1.830	0.889	0.9945

^aR é o coeficiente determinado para valores de K_{sv} .

^bR é o coeficiente determinado para valores de K_a

Fonte: Autora, 2017.

A fim de elucidar a interação de LQB-118 com DNA, os parâmetros termodinâmicos foram calculados. O gráfico de ln*K*a versus 1/T permite a determinação de ΔH e ΔS , obtidos a partir das inclinações e intercepções, respectivamente usando a equação de Van't Hoff (4):

$$\ln K_a = \frac{-\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R}$$
 Eq. 4

onde R é a constante dos gases (8,314 J mol⁻¹ K⁻¹). Foram utilizadas três temperaturas diferentes: 298, 305 e 310 K. Se a temperatura não variar significativamente, a mudança de entalpia pode ser considerada como uma constante. Com base nas constantes de ligação a diferentes temperaturas, a energia livre do complexo LQB-DNA pode ser estimada (Tabela 7, Eq. 5) pelas seguintes equações:

$$\Delta G = -RT lnK = \Delta H - T \Delta S$$
 Eq. 5

<i>T</i> (K)	$\Delta H (\mathrm{KJ \ mol^{-1}})$	$\Delta S (\mathbf{J} \mathbf{mol}^{-1} \mathbf{K}^{-1})$	$\Delta G (\text{KJ mol}^{-1})$	^c R ²
298	-55.188	-116.039	-20.608	0.928
305	-55.188	-116.039	-19.796	0.928
310	-55.188	-116.039	-19.215	0.928

Tabela 7 – Parâmetros termodinâmicos para a interação do CT-DNA com LQB-118 em três temperaturas.

^cR é o coeficiente determinado para os parâmetros termodinâmicos.

Fonte: Autora, 2017.

De acordo com os dados termodinâmicos, o modelo de interação entre um composto e uma biomolécula pode ser: (1) ΔH > 0 e ΔS > 0, forças hidrofóbicas; (2) interações $\Delta H < 0$ e ΔS < 0, van der Waals e ligações de hidrogénio; (3) $\Delta H < 0$ e $\Delta S > 0$, interações eletrostáticas (SHAHABADI; MAGHSUDI, 2013). Os valores correspondentes de ΔG , ΔH e ΔS estão listados na Tabela 10. O valor de ΔG no caso da LQB-118 é negativo, o que indica a espontaneidade da sua ligação com o DNA. A formação do complexo LQB-118-CT-DNA é favorecida entalpicamente ($\Delta H < 0$), enquanto sua entropia é desfavorável ($\Delta S < 0$). Portanto, as interações de van der Waals e as ligações de hidrogênio são provavelmente as principais forças na ligação de LQB-118 e CT-DNA, confirmando o modo de intercalação, estabilizado por essas forças (DE VASCONCELLOS et al., 2016; HEGDE; PRASHANTH; SEETHARAMAPPA, 2012; SHAHABADI; MAGHSUDI, 2013). Como esperado, a porção quinona interage através da ligação de hidrogênio com as nucleobases (DE VASCONCELLOS et al., 2016).

Portanto, os estudos eletroquímicos de LQB-118, em meio aprótico, revelaram que o mecanismo de redução é complexo, com ondas adicionais, relacionadas a mudanças estruturais.

A interação positiva com o oxigênio pode ser comparada à geração de EROs e explica, em parte, a ação citotóxica desta quinona em diversas linhagens de células cancerígenas estudadas e como agente leishmanicida.

A formação de quinonametídeos (QMs) é clara a partir da redução, seguida de rearranjo e clivagem heterocíclica dos anéis. Estes são intermediários eletrofílicos, capazes de reagir com grupos nucleofílicos em biomacromoléculas celulares, como lipídios, proteínas e DNA, como sugerido pelos resultados com ssDNA. A LQB-118 não reduzida também é capaz de interagir com CT-DNA, e a interação é provada, pela intercalação, que pode levar ao dano do DNA.

LQB-118 se destaca como uma molécula antitumoral promissora ou molécula líder para o design de novos fármacos com efeitos toxicológicos menores.

4.1.2 O caso das pterocarpanoquinonas halogenadas (LQB-150 e LQB-151) e da nitropterocarpanoquinona (LQB-149)

4.1.2.1 Estudos eletroquímicos em meio aprótico

Assim como a LQB-118, seus derivados apresentam uma porção quinonoídica (Tabela 4, Grupo 1). Espera-se, portanto que seus perfis voltamétricos evidenciem a presença desse grupo funcional eletroativo. O voltamograma cíclico para LQB-118 em meio aprótico (Figura 11) é novamente mostrado para possibilitar a comparação com seus derivados (Figuras 26 e 27), os quais também apresentam um comportamento eletroquímico complexo, com ondas adicionais relacionadas a mudanças estruturais. Mais uma vez, a espectroeletroquímica foi utilizada para caracterizar os intermediários eletrogerados e elucidar o mecanismo de redução dos referidos compostos.

O composto LQB-118 (padrão) apresenta quatro ondas catódicas, sendo a primeira referente à formação da semiquinona, a segunda corresponde ao diânion quinônico (Figura 26, A) e as ondas adicionais referentes à formação de intermediários transientes quinonametídeos, como mostrado no item anterior.

A comparação entre os perfis voltamétricos das pterocarpanoquinonas LQB-118, LQB-150 e LQB-151 mostra similaridade entre as quatro ondas principais (Ic - IVc) (Figura 27). Os derivados halogenados apresentam um ombro extra, mal definida, de intensidade baixa, designada como I'c (Figura 26 C e D e Figura 27 marcado em azul claro) intermediária entre o primeiro e o segundo processo redox. Uma possível explicação para este ombro seria uma adsorção, facilitando a redução da segunda onda.


Figura 26 - Voltamogramas cíclicos para LQB-118 (A), LQB-149 (B), LQB-150 (C) e LQB-151 (D) (c = 1 mmol L⁻¹) em DMF/TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹). Eletrodo de carbono vítreo, v = 100 mV s⁻¹.

Fonte: Autora, 2017.

Para o derivado LQB-149 que possui tanto a função quinona quanto o grupo nitro, como eletroativos, o voltamograma mostra uma maior complexidade, evidenciando a presença de cinco ondas de redução (Ic-Vc) e quatro ondas de oxidação mal definidas (Figura 26, B). Uma onda de natureza quase - reversível (IIc, -0,787 V) subsequente à primeira onda de redução (Ic, -0,579 V, formação da semiquinona), ausente nas demais substâncias (Figura 27 – marcado em azul), é compatível com a redução do grupo nitro, gerando, provavelmente, um diânion-biradical, relatado, em sistemas semelhantes, no caso, *orto*-quinonas substituídas com grupos nitroanilina não conjugados (ARMENDÁRIZ-VIDALES et al., 2014) e em recente tese de doutoramento (DE PAIVA, 2017). A última onda de redução, de natureza irreversivel (Vc, - 2,116 V), de maior intensidade de corrente, também ausente nas demais substâncias (Figura 27 – marcado em amarelo), é relacionada à redução continuada do ânion radical nitro. Um

considerável alargamento dos picos pode ser resultado da sobreposição de ondas, referentes à associação da redução da nitroquinona com outros eventos químicos.





Fonte: Autora, 2017.

Em todos os casos, conforme testes diagnósticos (ΔEp), o primeiro processo de redução (Ic) mostrou característica de quase-reversibilidade, onde a primeira onda catódica é acompanhada da correspondente onda de oxidação, de intensidade de corrente correspondente à onda de redução. A diferença entre os potenciais de pico catódico e anódico para as pterocarpanoquinonas foi de 68-96 mV, para a velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹, sendo o radical semiquinônico susceptível a reações químicas posteriores à sua formação.

O segundo processo de redução (IIc), relacionado à formação do diânion hidroquinônico apresentou menor característica de reversibilidade, sendo observado um sinal anódico correspondente (IIa), de baixa intensidade de corrente quando comparado a Ia (Figura 26). Essa menor reversibilidade do intermediário diânion quinônico decorre de sua maior basicidade, sendo, portanto mais reativo que a semiquinona, o que o torna mais susceptível a reações químicas acopladas à sua eletrogeração, como protonação, dimerização ou desproporcionamento. A presença do sinal anódico, designado II'a, evidente tanto no composto padrão (LQB-118), quanto nos derivados halogenados, deve ser destacada (Figura 26). II'a está relacionado ao pico IIc e, como mostrado para a LQB-188, está relacionado a oxidação do fenolato resultante da quebra do anel heterocíclico.

A partir do estudo voltamétrico também foram obtidos os valores de intensidade de corrente para a primeira onda de redução em função da raiz quadrada da velocidade de varredura (Ip_{Ic} vs. v^{1/2}). A linearidade dos pontos mostra que o transporte de massa através da solução até a superfície eletródica para todos os compostos estudados, é de natureza difusional (Figura 28A). Além da presença do pico reverso, a análise do potencial de redução da primeira onda em função do log da velocidade de varredura (*E*p_{Ic} *vs.* log *v*), indica que a primeira etapa de redução é de natureza quase reversível (Figura 28B) (DE SOUZA, 2011).

Grupos substituintes em moléculas eletroativas podem causar várias mudanças no comportamento eletroquímico. De maneira geral, grupos retiradores de elétrons diminuem a densidade eletrônica no sistema quinônico, resultando em um deslocamento no potencial de pico para valores mais positivos, ou seja, facilitam o processo de redução. Por outro lado, os grupos doadores de elétrons aumentam a densidade eletrônica resultando em deslocamento de potencial de pico catódico para potenciais mais negativos, isto é, dificultam o processo de redução (MONKS; JONES, 2002; SARAPUU et al., 2010).

Figura 28 - A) Análise da corrente de pico (Ipc1), para a primeira onda de redução para LQB-118 e seus derivados em função de v^{1/2}. B) Gráfico de potencial de pico de primeira onda de redução em função do log v (DMF/TBAPF₆ 0,1mol L⁻¹) para as diferentes pterocarpanoquinonas.





Fonte: Autora, 2017.

Em termos de orbital molecular, os substituintes eletroatraentes diminuem a energia do LUMO (Orbital Molecular Desocupado de Mais Baixa Energia), tornando a transferência de elétrons do eletrodo para a substância eletroativa, em um processo de redução, mais fácil. Já para os substituintes eletrodoadores, ocorre o contrário, há um aumento da energia do LUMO, fato que dificulta o processo de transferência de elétrons para esse orbital (ZUMAN et al., 1967).

No presente caso, todos os compostos apresentam substituintes eletroatraentes, e, apesar de estarem ligados ao anel aromático que está separado da porção quinonóide por dois heterociclos não conjugados, apresentaram potenciais menos negativos, quando comparado ao composto padrão não-substituído (LQB-118).

Além da voltametria cíclica, a técnica de voltametria de pulso diferencial foi utilizada para confirmar os perfis voltamétricos das pterocarpanoquinonas, principalmente a existência dos ombros catódicos entre o primeiro e o segundo processo de redução nos derivados halogenados. A comparação entre os picos torna-se também mais direta e de mais fácil visualização.

A figura 29 mostra que os resultados obtidos em voltametria de pulso diferencial foram similares aos observados em voltametria cíclica. Assim como a LQB-118 (padrão), os derivados halogenados apresentaram quatro ondas principais, diferenciando-se do composto padrão, basicamente, pela presença de ombro intermediário a Ic e IIc (Figura 29 - marcado em azul claro).

O voltamograma de pulso diferencial para a pterocarpanoquinona LQB-149 (nitro) em meio aprótico também é representado por cinco ondas de redução. As ondas Ic e IIc são correspondentes à redução monoeletrônica em sequência da função quinona e da função nitro.

A onda IVc, representada por um pico bem definido e agudo de alta intensidade de corrente corresponde à redução estendida do ânion radical nitro (Figura 29). A tabela 4 mostra os potenciais de redução para a LQB-118 e seus derivados em VPD.





Fonte: Autora, 2017.

Composto	Ic (V)	IIc(V)	IIIc(V)	IVc(V)	Vc(V)
LQB-118	-0,567	-1,036	-1,251	-1,615	-
LQB-149	-0,532	-0,721	-1,146	-1,649	-1,952
LQB-150	-0,547	-0,923	-1,216	-1,584	-
LQB-151	-0,542	-0,899	-1,133	-1,542	-

Tabela 8 -Potenciais de redução para LQB-118 e seus derivados em voltametria de pulso diferencial.
Eletrodo de carbono vítreo, E vs. Ag|AgCl|Cl⁻ (sat.), $v = 5 \text{ mV s}^{-1}$.

Fonte: Autora, 2017.

4.1.2.2 Estudos espectroeletroquímicos em meio aprótico

Tanto a voltametria cíclica quanto a voltametria de pulso diferencial mostraram similaridade entre o comportamento eletroquímico da LQB-118 (padrão) e os derivados halogenados LQB-150 e LQB-151 (Figuras 27 e 29). No caso da LQB-118, o mecanismo de redução proposto mostra a formação de intermediários quinonametídeos, os quais foram evidenciados por espectroeletroquímica no UV-VIS e, em seguida, confirmados através da captura com tiofenol.

De forma análoga, para confirmar o mecanismo de transferência de elétrons dos derivados halogenados, as mudanças estruturais das espécies eletrogeradas após redução foram também analisadas através da técnica de espectroeletroquímica no UV-VIS, em DMF + TBABF₆, 0,1 mol L⁻¹, 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⁻¹ de LQB-151, em uma cubeta de quartzo adaptada para comportar os três eletrodos (o comprimento do caminho óptico é de 1 cm).

Conforme mostrado na Figura 30A, antes da redução, a LQB-151 apresentou as transições eletrônicas π - π * e n- π * características dos anéis naftoquinônicos em 280 e 330 nm. Durante a varredura catódica na faixa de potencial de 0 a -1,5 V, alterações significativas no espectro UV-VIS ocorreram, o que é indicativo de modificações estruturais. A Figura 30B mostra que a banda em 280 nm sofre um deslocamento hipsocrômico (280 nm a 274 nm). Novas bandas apareceram em 397 nm e 480 nm, seguidas de uma cauda em 607 nm. De maneira similar à LQB-118, essas três bandas foram atribuídas às bandas de absorção do QM eletrogerado (MOORE; CZERNIAK, 1981; BARKER, DIAO, WAN, 1997; SKIBO, 2001).

Figura 30 - (A) Espectro na região do UV-VIS inicial em DMF + TBAPF₆ 0,1 mol L⁻¹ (caminho óptico de 1 cm), da LQB-151 (c = 1,0 mmol L⁻¹). Experimentos espectroeletroquímicos. (B) Espectros na região do UV-VIS durante a redução (faixa de varredura de 0 a -1,5 V em eletrodo de Pt) de LQB-151.



Fonte: Autora, 2017.

Para confirmar a ocorrência do quinonametídeo eletrogerado, a espectroeletroquímica da redução de LQB-151 foi realizada, *in situ*, na presença de hexanotiol. Esse tiol foi escolhido devido à simplificação no seu espectro UV-VIS, uma vez que as bandas relativas ao sistema aromático estariam ausentes. Neste caso, aplicou-se o potencial de -1,1 V, referente à segunda onda catódica e observou-se que nos primeiros 180 s, as bandas de absorção do QM (Figura 31, linha rosa) são evidenciadas e após este tempo de contato, constata-se uma significativa diminuição das referidas bandas o que é um forte indício de que após a redução e na presença do hexanotiol, ocorre a captura do QM, devido à tioalquilação redutiva da LQB-151, conforme mostrado quimicamente para a LQB-118.

Figura 31 - Espectros na região do UV-VIS em DMF + TBAPF₆ 0,1 mol L⁻¹ (caminho óptico de 1 cm), da LQB-151 (c = 1,0 mmol L⁻¹) aplicando o potencial de condicionamento de-1,1 V durante o intervalo de tempo de 30 a 600 s na presença de hexanotiol.



Fonte: Autora, 2017.

Os resultados eletroquímicos e espectroeletroquímicos permitem propor o mecanismo de redução para o derivado halogenado LQB-151 (Figura 32).

Figura 32 – Possível mecanismo de redução para a LQB-151. (B) Para CQ. Possíveis etapas de protonação não foram incluídas. Em azul, quinonametídeo (QM).



Fonte: Autora, 2017.

Para a nitroquinona LQB-149, os experimentos espectroeletroquímicos foram realizados nas mesmas condições (DMF + TBABF₆, 0,1 mol L⁻¹) e os espectros de absorção no UV-VIS obtidos mostraram-se consideravelmente diferentes quando comparados ao composto padrão (LQB-118) e aos derivados halogenados. Este fato já era esperado uma vez que o perfil voltamétrico obtido para a LQB-149 mostrou diferenças consideráveis em relação aos demais derivados (Figuras 27 e 29).

Antes da redução, a LQB-149 (nitro) apresentou as transições eletrônicas π - π * e n- π * características dos anéis naftoquinônicos, em 279 e 326 nm. Durante a varredura na direção catódica (0 a -1,5 V) observa-se que estas bandas diminuem significativamente e surge uma nova banda de absorção em 432 nm (Figura 33). Um fato importante para ser destacado é que os espectros da redução da nitroquinona não apresentam as bandas de absorção características de quinonametídeos, sugerindo que não há quebra dos anéis heterocíclicos e o mecanismo proposto para a LQB-149 mostra a redução do grupo nitro e a geração de hidroxilamina (Figura 34).

Figura 33 - (-) Espectro na região do UV-VIS inicial em DMF + TBAPF₆ 0,1 mol L⁻¹ (caminho óptico de 1 cm), da LQB-149 (nitro) (c = 1,0 mmol L⁻¹). Experimentos espectroeletroquímicos. (---) Espectros na região do UV-VIS durante a redução (faixa de varredura de 0 a -1,5 V em eletrodo de Pt) de LQB-149.



Fonte: Autora, 2017.

Figura 34 – Possível mecanismo de redução para a LQB-149. Em vermelho, redução da quinona e em azul redução do grupo nitro. As etapas possíveis de protonação não foram incluídas.



Fonte: Autora, 2017.

4.1.2.3 Estudos eletroquímicos em meio aprótico em presença de oxigênio

Dentre os mecanismos de ação propostos para a LQB-118 e seus derivados, um dos mais estudados é o da transferência de elétrons seguido de estresse oxidativo (TE/EO) (MAIA et al., 2011; NETTO et al., 2010; RIBEIRO et al., 2013). Como já mencionado, a porção *para*quinona presente na estrutura da LQB-118 e seus derivados pode ser reduzida à semiquinona, a qual pode transferir um elétron para o oxigênio molecular. O ânion radical superóxido resultante pode ser transformado em peróxido de hidrogênio e radical hidroxila, os quais iniciam uma cascata de eventos que levam ao estresse oxidativo (DA SILVA; FERREIRA; DE SOUZA, 2003; MAIA et al., 2011; NETTO et al., 2010).

Estudos demonstram que a atividade antineoplásica desses compostos em linhagens de células cancerígenas como HL-60, Raji e Daudi, pode estar associada a esse mecanismo de ação, uma vez que estas células são muito sensíveis ao estresse oxidativo (NETTO et al., 2010). Além disso, já foi demonstrado que a atividade leishmanicida apresentada por estas pterocarpanoquinonas está relacionada com a indução à produção de EROs. Desse modo, o estresse oxidativo é acompanhado por uma perda do potencial da membrana mitocondrial $(\Delta \psi_m)$ e fragmentação do DNA, desencadeando a morte celular do parasito por apoptose pela via mitocondrial, de maneira seletiva (RIBEIRO et al., 2013).

Tendo em vista o relevante papel do oxigênio na produção de ERO, bem como no processo de ciclagem redox com quinonas e nitroaromáticos, a pterocarpanoquinona LQB-118 e seus derivados foram avaliadas quanto à sua reatividade frente ao oxigênio. A verificação da produção de EROs eletroquimicamente pode contribuir para a obtenção de informações úteis que possam esclarecer a atividade citotóxica e antiparasitária desses compostos.

As análises por voltametria cíclica em presença de oxigênio foram realizadas em solvente não aquoso, porque tanto o ânion radical superóxido quanto seu ácido conjugado, o radical hidroperoxila, são instáveis em água e em outros solventes próticos. Dessa forma, nesse caso, o melhor modelo para o estudo do ambiente da membrana celular, onde ocorre o processo de peroxidação lipídica é o meio aprótico, devido à estabilidade dos ânions radicais gerados no processo de redução de quinonas (HILLARD et al., 2008; SONG; BUETTNER, 2010). Neste meio, a redução heterogênea (na superfície do eletrodo) do oxigênio ao ânion radical superóxido ocorre em potencial em torno de -0,8 V vs. Ag|AgCl|Cl⁻ (DE SOUZA, 2011; FERREIRA, 2013)

Na Figura 35A, pode-se observar que o perfil eletroquímico para a primeira onda catódica, em ausência de oxigênio é consideravelmente alterado após a adição sucessiva de oxigênio à cela eletroquímica. Quando em presença de oxigênio, o primeiro potencial de

redução das pterocarpanoquinonas estudadas sofre um deslocamento para valores mais positivos. Observa-se ainda que a corrente de pico catódico aumenta em proporção direta à adição de oxigênio, com consequente desaparecimento da onda de oxidação, evidenciando que os ânions radicais formados a partir da redução de LQB-118 e de seus derivados interagem com oxigênio em mecanismo eletroquímico (reversível) - químico catalítico (ErC'), gerando o ânion radical superóxido e regenerando o grupo quinona (SONG; BUETTNER, 2010), como mostrado na figura 30 para a LQB-118.

Sabendo-se que a solubilidade máxima de oxigênio em DMF a 25° C é 1,85 mmol L⁻¹, por meio dos valores de corrente obtidos em diferentes concentrações de oxigênio traçou-se o gráfico de $I_{PR} / I_{PO} vs$. [O₂] (Figura 35B), o qual permitiu determinar a constante de velocidade aparente (k_{ap}) entre a semiquinona (Q^{•-}) eletrogerada com o oxigênio. As constantes aparentes de velocidade obtidas e a ordem de reatividade observada foram as seguintes: LQB-118 (0,17 s⁻¹) > LQB-150 (0,13 s⁻¹) = LQB-151 (0,13 s⁻¹) > LQB-149 (0,08 s⁻¹).

A LQB-118 (padrão) apresentou constante catalítica aparente de reatividade frente ao oxigênio de 0,17 s⁻¹. Quando se adiciona ao anel aromático D, o grupo nitro (LQB-149), observa-se uma diminuição da reatividade frente ao oxigênio (0,08 s⁻¹). Vale salientar que não há conjugação entre as duas partes da molécula. Já com a adição de halogênios ao anel aromático D, observa-se que as pterocarpanoquinonas bromada (LQB-150) e clorada (LQB-151) apresentam a segunda maior reatividade (0,13 s⁻¹).

Os presentes resultados sugerem a geração de espécies reativas de oxigênio, podendo ser comparados às evidências farmacológicas para a LQB-118 e seus derivados (MAIA et al., 2011; NETTO et al., 2010; RIBEIRO et al., 2013), em que a morte celular de linhagens de células cancerosas e promastigotas de *Leishmania amanzonensis* foi induzida por meio da geração de ERO, como descrito anteriormente.

Figura 35 - (Esquerda) Voltamogramas Cíclicos para LQB-118 e seus derivados em DMF/TBAP (0,1 mol L^{-1}), eletrodo de carbono vítreo, em ausência de oxigênio (vermelho) e em presença de diferentes concentrações de oxigênio; v = 50 mV s⁻¹. (Direita) Porção linear de Ip_R / Ip₀ em função da concentração de oxigênio para cálculo da constante aparente de reatividade.



Fonte: Autora, 2017.

4.2 Estudo eletroquímico de calcogenoquinonas e selenetos por voltametria cíclica

Dentre os vários métodos eletroquímicos, a voltametria cíclica tem se mostrado uma técnica experimentalmente simples e precisa para aquisição quantitativa de dados cinéticos e termodinâmicos que auxiliam na elucidação do mecanismo de ação de fármacos ou até mesmo pode colaborar no planejamento de compostos biologicamente ativos. É uma das principais técnicas utilizadas no estudo eletroquímico de uma infinidade de compostos, inclusive quinonas, em meios aprótico e prótico (WANG et al., 2010; JIMÉNEZ-ALONSO et al., 2011; MA et al., 2011; DE SOUZA, 2011).

Muitos tipos de patologias, inclusive o câncer, são associados ao estresse oxidativo (GILL; PISKOUNOVA; MORRISON, 2017). Por essa razão, é cada vez mais crescente o interesse em agentes terapêuticos que viabilizem a modulação do estado redox intracelular (SHAABAN et al., 2012). Certos catalisadores redox que contêm quinonas e calcogênios, chamados de compostos multifuncionais, mostraram resultados consideráveis quando testados em células cancerosas e outros alvos biológicos (FRY et al., 2005; SHAABAN et al., 2012; DOERING et al., 2012). A associação de dois centros redox é uma estratégia que visa a ampliação do espectro de ação desses compostos e a eletroquímica é uma ferramenta relevante no estudo dos mesmos.

Entre os compostos multifuncionais investigados, as quinonas hibridizadas com calcogênios foram consideradas muito promissoras.

No presente caso, a voltametria cíclica foi utilizada para investigar o comportamento eletroquímico de 7 selenoquinonas e 1 tio-substituída, recentemente reportadas como compostos anticancerígenos.

Os perfis obtidos confirmaram a presença dos dois centros redox individuais. Todos os compostos apresentaram atividade eletroquímica nas regiões catódica e anódica dos voltamogramas cíclicos.

O possível mecanismo redox das selenoquinonas foi proposto.

O mecanismo redox proposto neste trabalho é uma ferramenta importante na elucidação do mecanismo de ação molecular de selenoquinonas.

4.2.1 Estudos eletroquímicos das calcogenoquinonas em meio aprótico

Voltamogramas cíclicos (VCs) foram registrados em meio aprótico (DMF + TBAPF₆, $0,1 \text{ mol } L^{-1}$) a fim de mimetizar o ambiente das membranas biológicas. Todos os compostos

estudados apresentaram atividade eletroquímica nas faixas catódicas e anódicas dos VCs. Realizou-se a análise dos comportamentos eletroquímicos na faixa de varredura de + 0,5 V a -3,0 V. Nesta região observou-se principalmente a redução da porção quinonoídica, ao passo que a oxidação compreendeu a faixa de varredura de -0,5 V até +1,7 V onde foi possível analisar a oxidação da porção calcogenada: selênio ou enxofre.

O perfil voltamétrico da selenoquinona denominada ENSJ305 (p-φOMe) é mostrado na figura 36 e é representativo do grupo.

Os potenciais de picos catódicos e anódicos de cada quinona estudada estão listados na tabela 9.

Figura 36 - Voltamogramas cíclicos (VC) do composto ENSJ305 (p-φOMe) em DMF + TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹). Eletrodo de carbono vítreo, v = 100 mV s⁻¹. (c = 1 mmol L⁻¹). (A) Linha preta corresponde à redução e linha vermelha corresponde à oxidação. (B) Varredura sucessivas na faixa de potencial de +1,7 V a -2,5 V. (C) VC catódico com os potenciais de inversão. (D) VC anódico com os potenciais de inversão.



Fonte: Autora, 2017.

Amostras	- <i>E</i> pIc (V)	-ЕрІа (V)	ΔE_1 (mV)	-EpIIc (V)	-EpIIa (V)	$\frac{\Delta E_2}{(\mathrm{mV})}$	-EpIIIc (V)	-EpI'a (V)	EpIVa (V)	-EpIVc (V)	EpIV'a (V)	EpVa (V)
ENSJ 301	0,662	0,566	96	1,123	0,939	184	-	0,214	1,233	0,080	0,386	-
m-¢CF3												
ENSJ 302	0,655	0,566	89	1,061	0,923	138	-	0,211	1,131	0,133	0,371	-
р-фМе												
ENSJ 303	0,674	0,584	90	1,154	0,937	217	-	0,247	1,137	0,100	0,309	-
n-Bu												
ENSJ 304	0,658	0,554	104	1,140	1,028	112	2,582	0,168	1,163	0,039	0,301	-
p-¢Cl												
ENSJ 305	0,668	0,580	88	1,140	0,945	195	2,810	-	1,252	0,046	0,328	1,534
р-фОМе												
ENSJ 307	0,650	0,554	96	1,080	0,915	165	-	0,166	Ν	Ν	Ν	Ν
S-p- \$ Me												
ENSJ 311	0,,644	0,,542	102	1,,098	0,,913	185	2,354	0,132	1,198	0,066	0,337	-
p-øBr												
ENSJ 312	0,655	0,548	107	1,134	1,269	135	-	0,167	Ν	Ν	Ν	Ν
φ												

Tabela 9 - Principais parâmetros eletroquímicos para as selenoquinonas analisadas (Tabela 4) em DMF + TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹). Eletrodo de carbono vítreo, v= 100 mV s⁻¹, c = 1 mmol L⁻¹.

Fonte: Autora, 2017.

Todos os voltamogramas exibem um perfil similar na região catódica: pelo menos dois pares de ondas (Ic / Ia, IIc / IIa) (Figura 14). Alguns dos compostos têm ondas adicionais, devido a efeitos de substituintes. Como esperado para os compostos quinonóides, os perfis gerais de todos os compostos são semelhantes aos relatados para outras quinonas.

Em meio aprótico, quinonas podem sofrer dois processos de redução de um elétron cada. O primeiro processo está relacionado ao par redox quinona (Q) / semiquinona (Q^{•-}), enquanto que o segundo processo está relacionado ao par redox semiquinona (Q^{•-}) / diânion quinônico (Q²⁻), representado por um par de picos geralmente mais largo e mal definido, devido ao possível desproporcionamento (Figura 37) (WANG et al., 2010; MA et al., 2011).

Figura 37 - Voltamogramas cíclicos (VCs), na região catódica, de todos os compostos estudados em DMF + TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹). Eletrodo de carbono vítreo, v = 100 mV s⁻¹, (c = 1 mmol L⁻¹). (A) Varreduras sucessivas. (B) Varreduras com potenciais de inversão.







Fonte: Autora, 2017.

O primeiro processo de redução (Ic) mostrou características de quase-reversibilidade, onde a primeira onda catódica é acompanhada da correspondente onda de oxidação (Ia), de intensidade de corrente correspondente à onda de redução. A diferença entre os potenciais de pico catódico e anódico (ΔE_1) para as quinonas foi de 88-107 mV (Tabela 9) para a velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹, sendo o radical semiquinônico suscetível a reações químicas posteriores à sua formação.

Os valores de Ep_{Ic} variaram de -0.644 V até -0.674 V (Tabela 9). Como a unidade de Se-fenil é acoplada, sem conjugação à fração da quinona, há apenas uma pequena mudança no potencial de redução, sendo a derivada bromada (ENSJ311; p- ϕ Br), a mais fácil de reduzir, enquanto o derivado com a porção alifática (ENSJ303; nBu) sofre redução em potenciais mais negativos.

O segundo processo de redução (IIc), relacionado à formação do diânion quinônico apresentou menor característica de reversibilidade (Tabela 5; ΔE_2 variou de 112 a 217 mV). A menor reversibilidade do intermediário diânion quinônico decorre de sua maior basicidade, sendo, portanto mais reativo que a semiquinona, o que o torna mais suscetível a reações químicas acopladas após eletrogeração, como protonação, dimerização ou desproporcionamento.

Os valores de intensidade de corrente obtidos a partir do estudo voltamétrico em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($Ip_{Ic} vs. v^{1/2}$) para a primeira onda de redução, demonstraram que o transporte de massa através da solução até a superfície eletródica, é de natureza difusional. A análise do potencial de redução de primeira onda em função do log da velocidade de varredura ($Ep_{Ic} vs. \log v$), juntamente com a presença do pico reverso indica que a primeira etapa de redução é de natureza quase-reversível, conforme testes diagnósticos definidos em literatura específica (SOUTHAMPTON ELECTROCHEMISTRY GROUP; DE SOUZA, 2011).

Em seguida, encontram-se os gráficos de intensidade de corrente em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($Ip_{Ic} vs. v^{1/2}$) e da análise do potencial de redução de primeira onda em função do log da velocidade de varredura ($Ep_{Ic} vs. \log v$) para cada calcogenoquinona estudada (Figura 38).

Figura 38 - A) Análise da corrente de pico (Ip_{c1}), para a primeira onda de redução para as calcogenoquinonas em função de $v^{1/2}$. B) Gráfico de potencial de pico de primeira onda de redução em função do log v (DMF/TBAPF₆0,1 mol L⁻¹) para as diferentes calcogenoquinonas.







Fonte: Autora, 2017.

Na região anódica, aparece um pico irreversível (IVa), com uma intensidade de corrente duplicada em relação à redução da quinona. Em um caso especial (ENSJ305; p- ϕ OMe), evidencia-se um pico anódico adicional em potencial mais positivo (Va). Em todos os casos (Figura 39), no ciclo reverso, observa-se uma onda de redução, próxima a 0 V (IVc) e na varredura sucessiva, observa-se que o produto reduzido formado pode ser reoxidado (IV'a).

A maioria das calcogenoquinonas exibiu apenas um pico de oxidação irreversível (IVa) entre +1,126 V e +1,252 V vs. Ag/AgCl/Cl⁻ (Tabela 9). A ocorrência desse pico para os compostos organocalcogenados já foi reportado por Giles e colaboradores (2001). A oxidação eletroquímica esquematizada a seguir, segue um mecanismo geral do tipo eletroquímicoquímico, no qual o cátion radical centrado no Se, eletrogerado, sofre desprotonação e pode ser submetido a uma ruptura irreversível da ligação carbono-calcogênio (IIIc), de modo semelhante ao descrito por France e colaboradores (2004), para os compostos glicosilcalcogênios.



Figura 39 - Voltamogramas cíclicos anódicos (VCs) de todos os compostos estudados em DMF + TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹). Eletrodo de carbono vítreo, v = 100 mV s⁻¹. (c = 1 mmol L⁻¹).

Fonte: Autora, 2017.

Após a ruptura da ligação carbono-calcogênio, sugere-se a formação da quinona correspondente que sofre redução no ciclo reverso em potenciais próximos a zero (Figura 39), juntamente com a formação do radical de selênio, que reage ainda mais, formando intermediários de selênio que podem seguir várias vias, conforme mecanismo proposto na figura 40, similar ao mecanismo de ação biológica proposto por Vieira, 2015 e colaboradores.



Figura 40 - Proposta de mecanismo redox para as calcogenoquinonas.

Fonte: Autora, 2017.

Para provar o mecanismo proposto, especialmente no que diz respeito à oxidação do selênio, estudou-se moléculas mais simples cuja porção eletroativa seria apenas o selênio. O perfil voltamétrico dos selenetos na região catódica (Figura 41, C) também apresenta um pico intenso, o qual nas calcogenoquinonas foi chamado IIIc, e está relacionado à quebra da ligação C-Se, após captura de 2 elétrons, gerando o respectivo seleneto, que se oxida em IIIa. Na varredura anódica (Figura 41, A e B), também se observa um pico relativo à formação do cátion radical centrado no selênio, que se reduz em seguida, fato comprovado pelo surgimento do pico reverso em potenciais negativos.

Figura 41 - Voltamogramas cíclicos (VCs) de selenetos aromáticos, em DMF + TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹). Eletrodo de carbono vítreo, v = 100 mV s⁻¹, (c = 1 mmol L⁻¹). (A) Varreduras sucessivas; (B) Potenciais de inversão; (C) Perfis combinados de redução e oxidação.



Fonte: Autora, 2017.

4.2.2 Estudos eletroquímicos das calcogenoquinonas em meio prótico

Os dois centros redox na tio- e selenoquinonas foram confirmados e analisados por voltametria cíclica, em meio prótico. Este meio se assemelha às regiões hidrofílicas das matrizes biológicas (DE PAIVA et al., 2015). Conforme já mencionado, os compostos em questão exibiram uma combinação de dois comportamentos redox distintos, referentes à porção quinona e ao substituinte calcogênio.

Devido à dificuldade de solubilização dos compostos em meio aquoso, optou-se por trabalhar em concentração relativamente baixa dos mesmos (0,1 mmol L^{-1}), utilizando etanol (20%) como co-solvente para garantir a completa solubilização das quinonas.

Em pH 7,4, mimetizando-se o pH fisiológico, já está bem estabelecido que quinonas sofrem redução bieletrônica em uma única etapa, formando hidroquinonas. As calcogenoquinonas estudadas apresentaram um par redox (*Epa*₁ e *Epc*₁) na região catódica

associado à formação da hidroquinona com características quase reversíveis (Tabela 10), e transporte de massa de natureza adsortiva (Figura 42).

Amostras	-Epc1 (V)	-Epa1 (V)	$\Delta E_{1}(\mathrm{mV})$	Epa ₂ (V)
ENSJ 301 (m-\phiCF3)	0,263	0,205	58	1,445
ENSJ 302 (р-фМе)	0,288	0,215	73	1,362
ENSJ 303 (n-Bu)	0,269	0,223	46	1,316
ENSJ 304 (p-¢Cl)	0,284	0,189	95	1,460
ENSJ 311 (p-\pr)	0,273	0,209	64	1,336
ENSJ 312 (\$)	0,260	0,221	39	0,707

Tabela 10 - Principais parâmetros eletroquímicos para as selenoquinonas analisadas (Tabela 5) em tampão fosfato, pH 7,4; 20% etanol. Eletrodo de carbono vítreo, v = 100 mV s⁻¹,(c = 0,1 mmol L⁻¹).

Fonte: Autora, 2017.

Figura 42 - Voltamogramas cíclicos (VC) de quatro calcogenoquinonas representativas do grupo em tampão fosfato pH 7,4 + 20% etanol. Eletrodo de carbono vítreo, v = 100 mV s⁻¹,(c = 0,1 mmol L⁻¹).



Fonte: Autora, 2017.

Na faixa de oxidação, foi observado um pico anódico intenso irreversível (*E*pa₂) entre +0,707 V e +1,460 V (Tabela 10), relacionado à oxidação do substituinte calcogenado, o qual pode ser atribuído à formação de selenóxidos (Figura 43) (MÉNDEZ-ALBORES et al., 2015).





Fonte: Autora, 2017.

Os resultados eletroquímicos aqui apresentados confirmaram a presença de dois sistemas redox distintos, tanto em meio prótico, quanto em meio aprótico. A análise dos intermediários eletrogerados é importantes para a compreensão do mecanismo de ação biológica de tais compostos. Este trabalho deve ser visto como um incentivo para investigações subsequentes, incluindo a química sintética e a biologia celular.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho mostrou a benéfica e promissora relação existente entre a Química Medicinal e Biológica e a Eletroquímica Molecular. Os casos de investigação farmacoeletroquímica aqui estudados revelam que a compreensão do mecanismo eletroquímico de transferência de elétrons *in vitro* e a obtenção dos parâmetros termodinâmicos e cinéticos são úteis à compreensão de vários processos que podem ocorrer em nível biológico. Este é um ponto fundamental para o desenvolvimento de moléculas bioativas, candidatas a protótipos de novos fármacos.

Os perfis voltamétricos obtidos para selenoquinonas confirmaram a presença de dois centros redox individuais, um com natureza antioxidante e outro pró-oxidante, levando a um importante equilíbrio. Por apresentarem dois centros redox, com compensação interna da reatividade, as selenoquinonas representam promissores protótipos no desenvolvimento de fármacos anticâncer.

Os estudos eletroquímicos de pterocarpanoquinonas, em meio aprótico, revelaram que o mecanismo de redução é complexo, com ondas adicionais, relacionadas à quebra do anel heterocíclico e à formação de intermediários quinonametídeos.

Experimentos eletroquímicos revelaram transferência eletrônica homogênea na presença de oxigênio, com geração de ânion radical superóxido.

LQB-118 não reduzida interage com ssDNA em solução. Ela, bem como os seus intermediários eletrogerados, foram capazes de diminuir a intensidade dos picos referentes à oxidação dos resíduos de guanosina e adenosina, presentes no ssDNA, o que é indicativo de interação positiva com o ssDNA. Investigação fluorimétrica indicou interação por ligação de hidrogênio.

Os resultados reunidos explicam em parte os efeitos citotóxicos e parasiticidas relatados para LQB118.

Em geral, os métodos eletroquímicos são muito úteis para prever o mecanismo de formação de adutos e a ocorrência de rearranjo estrutural de compostos semelhantes a estes e parecem bem adaptadas para explorar as vias redox *in vitro* e correlacioná-las a estudos *in vivo*. Uma vantagem adicional associada à eletroquímica está relacionada ao fato de que ela permite acompanhar a quebra redutiva *in situ*, a caracterização dos intermediários eletrogerados, via técnicas hifenadas, o cálculo do número de elétrons transferidos e mimetiza as experiências *in vitro* e *in vivo*.

6 PERSPECTIVAS DE TRABALHOS FUTUROS

- ✓ Determinar com detalhes o mecanismo redox das quinonas híbridas estudadas por meio de eletrólises, ESR, espectroeletroquímica (UV-VIS e fluorescência) e cálculos teóricos.
- Explorar o potencial das quinonas em outras áreas, como por exemplo na geração de energia por meio das biocélulas a combustível.
- ✓ Avaliar a ação contra topoisomerases em mitocôndrias.

REFERÊNCIAS

ABDELLAOUI et al. NAD-dependent dehydrogenase bioelectrocatalysis: the ability of a naphthoquinone redox polymer to regenerate NAD. **Chemical Communications**, v. 52, p. 1147-1150, 2016.

ALMEIDA et al. A magenta polypyrrole derivatised with Methyl Red azo dye: synthesis and spectroelectrochemical characterisation. **Electrochimica Acta**, v. 240, p. 239–249, 2017.

AMATORE; MAISONHAUTE. When Voltammetry Reaches Nanoseconds. American Chemical Society, 2005.

AMATORE; LABBÉ; BURIEZ. Molecular electrochemistry: A central method to understand the metabolic activation of therapeutic agents. The example of metallocifen anti-cancer drug candidates. **Current Opinion in Electrochemistry**, v. 2, p. 7-12, 2017.

ANDREWS, P. A. et al. Proc. Am. Assoc. Cancer Res., v. 24, p. 246, 1983.

ARMENDARIZ-VIDALES, G. et al. Nature of electrogenerated intermediates in nitrosubstituted nor-β-lapachones: the structure of radical species during successive electron transfer in multiredox centers. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, p. 5201-5208, 2014.

AUGUSTO, O; Miyamoto, S. Oxygen Radicals and Related Species. In: Principles of Free Radical Biomedicine. (Eds.: K. Pantopoulos, H. M. Schipper). **Nova Science Publishers, Inc**. v. 1, p. 1-23, 2011.

BAKKALI, A. T. et al. Lawsone accumulation in normal and transformed cultures of henna, *Lawsonia inermis*. **Plant Cell, Tissue and Organ Culture**, *v*. 51, p. 83–87, 1997.

BARD; FAULKNER. Electrochemical methods: fundamentals and applications. 2ed, 2001.

BARKER, B; DIAO, L.; WAN, P. J. Photochem. Photobiol. A: Chem., v. 104, p. 91-96, 1967.

BECK et al. Menadione reduction by pharmacological doses of ascorbate induces on oxidative stress that kills breast cancer cells. **International Journal of Toxocology**, v. 28, p. 33-42, 2009.

BERNARDO, P. H. A. et al. Synthesis and potent cytotoxic activity of 8-and 9anilinophenanthridine-7,10-diones. **Tetrahedron Letters**, v. 52, p. 92-94, 2011.

BHASIN, D. et al. Anticancer activity and SAR studies of substituted 1,4- naphthoquinones. **Bioorg Med Chem.**, v. 21(15), p. 4662–4669, 2013.

BOLTON, J. L. et al. Role of Quinones in Toxicology. **Chemical Research in Toxicology**, v. 13, p. 135-160, 2000.

BRETT, A. M. O.; BRETT, C. M. A. **Electroquímica Princípios, Métodos e Aplicações**. Livraria Almedina, Reimpressão 1996, p. 298-299.

BRIMBLE, M. A.; NAIRN, M. R. Reductive thioalkylation of a pyranonaphthoquinone. **Journal Chemical Society**, Perkin Trans. v. 1, p. 317–322, 2000.

BUARQUE, C. D. Pterocarpanquinones, aza-pterocarpanquinone and derivatives: Synthesis, antineoplasic activity on human malignant cell lines and antileishmanial activity on Leishmania amazonensis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 6885–6891, 2011.

CAO; PENG. Exploiting endogenous cellular process to generate quinone methides in vivo. **Current Organic Chemistry**, v. 18, p. 70-85, 2014.

CARNEIRO et al. Synthesis and antimalarial activity of quinones and structurally-related oxirane derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 108, p. 134-140, 2016.

CASAS, A. I. et al. Reactive Oxygen-Related Diseases:Therapeutic Targets and Emerging Clinical Indications. **Antioxidants & Redox signaling**, v. 23, p. 1171 – 1185, 2015.

CHAU, Y. et al. Involvement of hydrogen peroxide in topoisomerase inhibitor b-lapachoneinduced apoptosis and differentiation in human leukemia cells. **Free Radical Biology & Medicine**, vol. 24, p. 660–670, 1998.

CIOBANU, M. et al. Handbook of Electrochemistry, 2007, p. 3–29.

CLAUSMEYER; SCHUHMANN. Nanoelectrodes: Applications in electrocatalysis, singlecell analysis and high-resolution electrochemical imaging. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 79, p. 46-59, 2016. COSNIER et al. Recent advances on enzymatic glucose/oxygen and hydrogen/oxygen biofuel cells: Achievements and limitations. **Journal of Power Sources**, v. 325, p. 252-263, 2016.

CUI, F. L. et al. Bioorg. Med. Chem., v. 12, p. 151-157, 2004.

CUNHA-JÚNIOR, E. F. Effectiveness of the local or oral delivery of the novel naphthopterocarpanquinone LQB-118 against cutaneous leishmaniasis. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, p. 1555–1559, 2011.

CUNHA-JUNIOR, E. F. et al. Preclinical Studies Evaluating Subacute Toxicity and Therapeutic Efficacy of LQB-118 in Experimental Visceral Leishmaniasis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, p. 3794 – 3801, 2016, 60, 3794.

DA CRUZ, E, H, G et al. Synthesis and antitumor activity of selenium-containing quinonebased triazoles possessing two redox centres, and their mechanistic insights. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 122, p. 1-16, 2016.

DA SILVA, A. O. et al. Synthesis and biological activity against Trypanosoma cruzi of substituted 1,4-naphthoquinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 51-56, 2013.

DA SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 407-416, 2003.

DA SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F. Natural Naphthoquinones with Great Importance in Medicinal Chemistry. **Current Organic Synthesis**, v. 13, p. 334-371, 2016.

DE ABREU, F. C.; FERRAZ, P. A. L.; GOULART, M. O. F.; Some applications of electrochemistry in biomedical chemistry. Emphasis on the correlation electrochemical and bioactive properties. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 13, p. 19-35, 2002.

DE ARAÚJO, M. V. et al. Evaluation on the leishmanicidal activity of 2-N,N-dialkylamino-1,4-naphthoquinone derivatives. **Experimental Parasitology**, v. 176, p. 46-51, 2017.

DE MORAES, P. F. et al. Ligand-Free Palladium-Catalyzed Oxyarylationof Dihydronaphthalenes and Chromenequinone with ortho-Iodophenols and 3-iodolawsone in PEG-400: An Efficient Synthesis of 5-Carbapterocarpans and Pterocarpanquinones. **Synhtesis**, v. 47, p. 3505-, 2015. DE PAIVA, Y. G. et al. Electrochemically Driven Supramolecular Interaction of Quinones and Ferrocifens: An Example of Redox Activation of Bioactive Compounds. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 136-162, 2015.

DE PAULA, F.S. **Estudo bioeletroquímico de compostos eletrobioativos:** Relação estrutura - eletroatividade e utilização de biossensor de DNA no estudo de agentes intercalantes de DNA. 2006. 146 p. Tese de Doutorado, Química Analítica, Universidade Federal de Alagoas, Maceió – AL, 25 de agosto de 2006.

DE SOUZA, A. A. **Estudos bioeletroquímicos de nitroquinonas derivadas da** *nor*-βlapachona. 2011. 164 p. Tese de doutorado, Química Orgânica, Universidade Federal de Alagoas, Maceió – AL, 15 de julho de 2011.

DE VASCONCELOS, M. C. et al. Electrochemical, spectroscopic and pharmacological approaches toward the understanding of biflorin DNA damage effects. **J. Electroanal. Chem.** v. 765, p. 168–178, 2016.

DIOGO, E. B. T. et al. Synthesis and anti-Trypanosoma cruzi activity of naphthoquinonecontaining triazoles: Electrochemical studies on the effects of the quinoidal moiety. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 6337-6348, 2013.

DOERING, M. et al. Selenium- and tellurium-containing redox modulators with distinct activity against macrophages: possible implications for the treatment of inflammatory diseases. **Tetrahedron**, v. 68, p. 10577-10585, 2012.

DRYHURST, Electrochemistry of Biological Molecules, 1997.

EL-NAJJAR, N. et al. The chemical and biological activities of quinones: overview and implications in analytical detection. **Phytochemistry Research**, v. 10, p. 353–370, 2011.

ENSAFI, A. A. et al. Electrochemical study of quinone redox cycling: A novel application of DNA-based biosensors for monitoring biochemical reactions. **Bioelectrochemistry**, v. 111, p. 15-22, 2016.

FANJUL-BOLADO, P. et al. Electrochemical characterization of screen-printed and conventional carbon paste electrodes. **Electrochimica Acta**, v. 53, p. 3635-3642, 2008.

FARIAS, M. S. et al. Substituted 3-acyl-2-phenylamino-1,4-naphthoquinones intercalate into DNA and cause genotoxicity through the increased generation of reactive oxygen species culminating in cell death. **Molecular Medicine Reports**, v. 10, p. 405-410, 2014.

FELIPE, K. B. et al. Antiproliferative effects of phenylaminonaphthoquinones are increased by ascorbate and associated with the appearance of a senescent phenotype in human bladder cancer cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 433, p. 573-578, 2013.

FERREIRA, F. R. Emprego de técnicas avançadas em estudos bioeletroquímicos de substâncias de interesse biológico. 2013. 151 p. Tese de doutorado, Físico-Química - Universidade Federal de Alagoas, 23 de janeiro de 2013.

FRANCE, R. R. et al. Selective activation of glycosyl donors utilising electrochemical techniques: a study of the thermodynamic oxidation potentials of a range of chalcoglycosides. **Org. Biomol. Chem.**, v. 2, p. 2188 – 2194, 2004.

FRY, F. H. et al. Multifunctional redox catalysts as selective enhancers of oxidative stress. **Org. Biomol. Chem**, v. 3, p. 2579-2587, 2005.

GENTIL, V. Corrosão. 4ª ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2003.

GILES, G. I. et al. Electrochemistry of chalcogen compounds: prediction of antioxidant activity. **Chem. Commun.**, p. 2490–2491, 2001.

GILL, J. G.; PISKOUNOVA, E.; MORRISON, S. J. Cancer, Oxidative Stress, and Metastasis. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. v. 81, p. 163-175, 2017.

GONTIJO, T. B. et al. Novel fluorescent lapachone-based BODIPY: synthesis, computational and electrochemical aspects, and subcellular localisation of a potent antitumour hybrid quinone. **Chemical Communications**, v. 52, p. 13281-13284, 2016.

HAMELS, D; et al. Angew. Chem. Int. Ed. v. 121, p. 9288 –9290, 2009.

HEGDE, A. H.; PRASHANTH, S. N.; SEETHARAMAPPA, J. J. Pharm. Biomed. Anal., v. 63, p. 40-46, 2012.

HERLEM, G. et al. Electrochemistry of pertechnetate on ultramicroelectrode: A new quality control for radiopharmaceuticals manufactured at hospital in nuclear medicine. **Electrochemistry Communications**, v. 51, p. 76-80, 2015.

HALLIWELL, B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? **Biochem. J.** v. 401, p. 1-11, 2007.

HILLARD, E. A. et al. Electrochemical parameters and techniques in drug development, with an emphasis on quinones and related compounds. **Chemical Communications**, p. 2612-2628, 2008.

HUANG, S. et al. Electrochemical synthesis of Li-Mo-O compounds as novel and high performance anode materials for lithium-ion batteries. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 712, p. 555-559, 2017.

HUME, P. A.; BRIMBLE, M. A.; REYNISSON, J. The Bioreductive Alkylation of DNA by Kalafungin. A Theoretical Investigation. **Australian Journal of Chemistry**, v. 65, p. 402–408, 2012.

IWAOKA, M; ARAI, K. From Sulfur to Selenium. A New Research Arena in Chemical Biology and Biological Chemistry. **Current Chemical Biology**, v. 7, p. 2-24, 2013.

JACOB, C. et al. Sulfur and Selenium: The Role of Oxidation State in Protein Structure and Function. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 42, p. 4742-4758, 2003.

JANECZKO, M. et al. New family of antimicrobial agents derived from 1,4 naphthoquinone. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 124, p. 1019-1025, 2016.

JARDIM, G. A. M. et al. On the investigation of hybrid quinones: synthesis, electrochemical studies and evaluation of trypanocidal activity. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 5, p. 78047-78060, 2015.

JARDIM, G. A. M. et al. Naphthoquinone-based chalcone hybrids and derivatives: synthesis and potent activity against cancer cell lines. **Med. Chem. Commun.**, v. 6, p. 120-130, 2015.

JARDIM, G. A. M. et al. Rhodium-catalyzed C-H bond activation for the synthesis of quinonoid compounds: Significant Anti-Trypanosoma cruzi activities and electrochemical studies of functionalized quinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 136, p. 406-419, 2017.

JAMIER, V; BA, L. A.; JACOB, C. Selenium- and Tellurium-Containing Multifunctional Redox Agents as Biochemical Redox Modulators with Selective Cytotoxicity. **Chem. Eur. J.**, v. 16, p. 10920 – 10928, 2010.

JIMÉNEZ-ALONSO, S. Electronic and Cytotoxic Properties of 2-Amino-naphtho[2,3b]furan-4,9-diones. **Journal Organic Chemistry**, v. 76, p. 1634-1643, 2011. JORFI, M. et al. Progress towards biocompatible intracortical microelectrodes for neural interfacing applications. **J. Neural Eng**, v. 12, p. 1-45, 2015.

JYOTSHNA et al. Validated method for quality assessment of henna (Lawsonia inermisL.) leaves after postharvest blanching and its cosmetic application. **Industrial Crops and Products**, v. 95, p. 33–42, 2017.

KASSAB, A; PIWOWAR, A. Cell oxidant stress delivery and cell dysfunction onset in type 2 diabetes. **Biochimie**, v. 94, p. 1837-1848, 2012.

KISHIKAWA, N.; KURODA, N. Analytical techniques for the determination of biologically active quinones in biological and environmental samples. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 87, p. 261–270, 2014.

KITA, J. M.; WIGHTMAN, R. M. Microelectrodes for studying neurobiology. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 12, p. 491–496, 2008.

KUMAGAI, Y. et.al. The Chemical Biology of Naphthoquinones and Its Environmental Implications. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. v. 52, p. 221-247, 2012.

KVIECINSKI, M. R. et al. Inhibition of cell proliferation and migration by oxidative stress from ascorbate-driven juglone redox cycling in human bladder-derived T24 cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 421, p. 268–273, 2012.

LEE, J. H. et al. Soft implantable microelectrodes for future medicine: prosthetics, neural signal recording and neuromodulation. **Lab Chip**, v. 16, p. 959–976, 2016.

LIU, Y. et al. Electrochemistry for bio-device molecular communication: The potential to characterize, analyze and actuate biological systems. **Nano Communication Networks**, v. 11 p. 76–89, 2017.

LU, J. Quinones Derived from Plant Secondary Metabolites as Anti-cancer Agents. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, v. 13, p. 456-463, 2013.

LUO, J. et al. Inhibition of NF- $_kB$ in cancer cells converts inflammation induced tumor growth mediated by TNF_ to TRAIL-mediated tumor regression. **Cancer Cell**, v. 6, p. 297-305, 2004.
MAIA R.C., et al. LQB-118, a pterocarpanquinone structurally related to lapachol [2 hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-1,4-naphthoquinone]: a novel class of agent with high apoptotic effect in chronic myeloid leukemia cells. **Investigational New Drugs**. v. 29, p. 1143–1155, 2011.

MARTINEZ, M. J. A; BENITO, P. B. Biological activity of quinones. Natural Products Chemistry, v. 30, p. 303–366, 2005.

MARTINO, T. et al. The pterocarpanquinone LQB-118 inhibits tumor cell proliferation by downregulation of c-Myc and cyclins D1 and B1 mRNA and upregulation of p21 cell cycle inhibitor expression. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v.22, p. 3115-3122, 2014.

MAURIN, A; ROBERT, M. Noncovalent Immobilization of a Molecular Iron-Based Electrocatalyst on Carbon Electrodes for Selective, Efficient CO₂-to-CO Conversion in Water. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 138, p. 2492-2495, 2016.

MÉNDEZ-ALBORES, E. et al. Role of water in the formation of sulfoxide and sulfone derivatives during the electrochemical oxidation of dibenzothiophene in acetonitrile. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 751, p. 7–14, 2015.

MESSINA, P. et al. Chem. Eur. J. v. 18, p.6581 – 6587, 2012.

MILTON, R. D. et al. Rational design of quinones for high power density biofuel cells. **Chem. Sci.**, v. 6, p. 4867–4875, 2015.

MINTEER, S. D. et al. New materials for biological fuel cells. **Materials Today**, v. 15, p. 166-173, 2012.

MONKS, T. J. et al. Quinone Chemistry and Toxicity. **Toxicology and applied Pharmacology**, v. 112, p. 2-16, 1992.

MONKS, T. J; JONES, D. C. The Metabolism and Toxicity of Quinones, Quinonimines, Quinone Methides, and Quinone-Thioethers. **Current Drug Metabolism**, v. 3, p.425–438, 2002.

MOORE; CZERNIAK. Naturally occurring quinones as potential bioreductive alkylating agents. **Med Res Rev**, v. 1, p. 249-280, 1981.

MURPHY, M. P. How mitochondria produce reactive oxygen species. **Biochemical J**ournal, v. 417, p. 1–13, 2009.

NETTO, C. D. et al. New pterocarpanquinones: Synthesis, antineoplasic activity on cultured human malignant cell lines and TNF- α modulation in human PBMC cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** v. 18, p. 1610–1616, 2010.

NISHIYAMA, T. et al. Concise synthesis and antiproliferative activity evaluation of ellipticine quinone and its analogs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 136, p. 1-13, 2017.

OCTAVIA, Y. et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 52, p. 1213–1225, 2012.

OGINDO, C. O. et al. Novel drug design for Chagas disease via targeting Trypanosoma cruzi tubulin: Homology modeling and binding pocket prediction on Trypanosoma cruzi tubulin polymerization inhibition by naphthoquinone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 24, p. 3849–3855, 2016.

PERLINGER, J. A. et al. Addition of Hydrogen Sulfide to Juglone. **Environmental Science and Technology**, v. 36, 2663–2669, 2002.

PINTO, A. V.; DE CASTRO, S. L. The Trypanocidal Activity of Naphthoquinones: A Review. **Molecules**, v. 14, p. 4570-4590, 2009.

PORTES, J. A. et al. A new type of pterocarpanquinone that affects Toxoplasma gondii tachyzoites in vitro. **Veterinary Parasitology**, v.186, p. 261–269, 2012.

RAJENDRAN, M. Photodiagnosis Photodynamic Ther., v. 13, p. 175-187, 2016.

RASMUSSEN, M; ABDELLAOUI, S; MINTEER, S. D. Enzymatic biofuel cells: 30 years of critical advancements. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 76, p. 91–102, 2016.

REDAELLI, M. et al. New naphthoquinone derivatives against glioma cells. **European** Journal of Medicinal Chemistry, v. 96, p. 458-466, 2015.

REN, Q. et al. Real-time in vitro detection of cellular H2O2under camptothecinstress using horseradish peroxidase, ionic liquid, and carbonnanotube-modified carbon fiber ultramicroelectrode. **Sensors and Actuators B**, v. 245, p. 615–621, 2017.

RIBEIRO, G. A. et. al. LQB-118, an orally active pterocarpanquinone, induces selective oxidative stress and apoptosis in Leishmania amazonensis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 3, p. 1–11, 2013.

RIÇA, I. G. et al. Anti-Inflammatory Properties of Pterocarpanquinone LQB-118 in Mice. **Bioorg Med Chem.**, v. 24(18), p. 4415-4423, 2016.

ROGINSKY, V. A.; BARSUKOVA, T. K.; STEGMANN, H. B. Kinetics of redox interaction between substituted quinones and ascorbate under aerobic conditions. **Chemico-Biological Interactions**, v. 121, p. 177–197, 1999.

SAVEANT, J. Introduction: Molecular and Biomolecular Electrochemistry. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 7, 2008.

SAVEANT, J. Molecular Electrochemistry: Recent Trends and Upcoming Challenges. **ChemElectroChem**, v. 3, p. 1967 – 1977, 2016.

SCISCENKO, I. et al. Determination of a typical additive in zinc electroplating baths. **Microchemical Journal**, v. 127, p. 226–230, 2016.

SHAABAN, S. et al. Organoselenocyanates and symmetrical diselenides redox modulators: Design, synthesis and biological evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 190-201, 2015.

SHAHABADI, N; MAGHSUDI, M. Dyes and Pigments, v. 96, p.377-382, 2013.

SIES, H; BERNDT, C.; JONES, D. P. Oxidative Stress. Annu. Rev. Biochem. v. 86, p. 715-748, 2017.

SKIBO, E. B. in Quinone Methides, vol. 1 (Ed. S. E. Rokita), John Wiley & Sons, New Jersey, p. 217-268, 2009.

SONG, Y., BUETTNER G. R. Thermodynamic and kinetic considerations for the reaction of semiquinone radicals to form superoxide and hydrogen peroxide. **Free Radical and Biological Medicine**, v. 49, p. 919-962, 2010.

SORIANO-GARCÍA, M. Organoselenium Compounds as Potential Therapeutic and Chemopreventive Agents: A Review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 1657-1669, 2004.

SOUTHAMPTON ELECTROCHEMISTRY GROUP. Instrumental Methods in Electrochemistry. Edited by Southampton Electrochemistry Group. 2001.

SUTO Y. et al. Synthesis and biological evaluation of quinones derived from natural product komaroviquinone as anti-Trypanosoma cruzi agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** Letters, v. 25, p. 2967–2971, 2015.

TOTEVA, M. M.RICHARD, J. P. The generation and reactions of quinone methides. In Adv. Phys. Org. Chem. Elsevier Inc., v. 45, p. 63-67, 2011.

VERRAX, J. et al. Ascorbate potentiates the cytotoxicity of menadione leading to an oxidative stress that kills cancer cells by a non-apoptotic caspase-3 independent form of cell death. **Apoptosis**, v. 9, p. 223–233, 2004.

VERRAX, J. et al. Role of glycolysis inhibition and poly(ADP-ribose) polymerase activation in necrotic-like cell death caused by ascorbate/menadione-induced oxidative stress in K562 human chronic myelogenous leukemic cells. **Int. J. Cancer**, v. 120, p. 1192–1197, 2007.

VERRAX, J. et al. In Situ Modulation of Oxidative Stress: A Novel and Efficient Strategy to Kill Cancer Cells. **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 1821-1830, 2009.

VERRAX, J. et al. Redox-Active Quinones and Ascorbate: An Innovative Cancer Therapy That Exploits the Vulnerability of Cancer Cells to Oxidative Stress. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 213-221, 2011.

VIEIRA, A. A. et al. Hybrid compounds with two redox centres: Modular synthesis of chalcogen-containing lapachones and studies on their antitumor activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, p. 254-265, 2015.

WANG, Y. et al. The electrochemical reduction of 1,4-benzoquinone in 1-ethyl-3methylimidazolium bis(trifluoromethane-sulfonyl)-imide, [C₂mim][NTf₂]: A voltammetric study of the comproportionation between benzoquinone and the benzoquinone dianion. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 648, p. 134-142, 2010.

WELLINGTON, K., RSC Adv., v. 5, p. 20309-20338, 2015.

WENDLANDT, A. E.; STAHL, S. S. Bioinspired Aerobic Oxidation of Secondary Amines and Nitrogen Heterocycles with a Bifunctional Quinone Catalyst. **J Am Chem Soc**., v. 136, p. 506-512, 2014.

WENDLANDT, A. E.; STAHL, S. S. Quinone-Catalyzed Selective Oxidation of Organic Molecules. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 54, p. 14638 – 14658, 2015.

YADAV, J. S. et al. Organic synthesis in water: Green protocol for the conjugate addition of thiols to *p*-quinones. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, v. 274, p. 116–119, 2007.

YAHIRO, A. T.; LEE, S. M.; KIMBLE, D. O. Bioelectrochemistry I. Enzyme utilizing biofuel cell studies. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 88, p. 375-383, 1964.

ZAGOTTO, G. et al. 8-Hydroxynaphthalene-1,4-dione derivative as novel compound for glioma treatment. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 2079–2082, 2011.

ZHU, J. et al., Spectrochimica Acta Part A: Mol. Biomol. **Spectroscopy**, v. 124, 78–83, 2014. ZUCCHI, R.; DANESI, R. Cardiac Toxicity of Antineoplastic Anthracyclines. **Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents**, v. 3, p. 151-171, 2003.

ZUMAN, P.; **Substituent effects in Organic Polarography**; Plenum Press: New York, v. 273, p. 46-48, 1967.

ANEXO 1 – ARTIGOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

1. MOREIRA, DIOGO R. M.; DE SÁ, MATHEUS S.; MACEDO, TAÍS S.; MENEZES, MARIA N.; REYS, JOSÉ RUI M.; SANTANA, ANTÔNIO E. G.; **SILVA, THAISSA L.**; MAIA, GABRIELA L. A.; BARBOSA-FILHO, JOSÉ M.; CAMARA, CELSO A.; DA SILVA, TANIA M. S.; DA SILVA, KATIA N.; GUIMARAES, ELISALVA T.; DOS SANTOS, RICARDO R.; GOULART, MARÍLIA O. F.; SOARES, MILENA B. P.

Evaluation of naphthoquinones identified the acetylated isolapachol as a potent and selective antiplasmodium agent. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* (Print)., v.28, p.1 - 7, 2014.

2. JARDIM, GUILHERME A. M.; REIS, WALLACE J.; RIBEIRO, MATHEUS F.; OTTONI, FLAVIANO M.; ALVES, RICARDO J.; **SILVA, THAISSA L.**; GOULART, MARILIA O. F.; BRAGA, ANTONIO L.; MENNA-BARRETO, RUBEM F. S.; SALOMÃO, KELLY; DE CASTRO, SOLANGE L.; DA SILVA JÚNIOR, EUFRÂNIO N.

On the investigation of hybrid quinones: synthesis, electrochemical studies and evaluation of trypanocidal activity. *RSC Advances: an international journal to further the chemical sciences.*, v.5, p.78047 - 78060, 2015.

3. DE PAIVA, YEN; ROCHA FERREIRA, FABRICIA; **SILVA, THAISSA**; LABBE, ERIC; BURIEZ, OLIVIER; AMATORE, CHRISTIAN; FONSECA GOULART, MARILIA

Electrochemically Driven Supramolecular Interaction of Quinones and Ferrocifens: An Example of Redox Activation of Bioactive Compounds. *Current Topics in Medicinal Chemistry* (Print)., v.15, p.136 - 162, 2015.

4. GOULART, M. O. F.; **SILVA, T. L.**; XAVIER, J. A.; FERREIRA, F. R.; GONTIJO V; FREITAS, R. P.

Lipoic acid-derived amides: synthesis, electrochemical studies, antioxidant and anti-glycation activities. *Journal of International Society of Antioxidants in Nutrition & Health.*, v.3, p.1312 - 1313, 2016.

5. GONTIJO, TALITA B.; DE FREITAS, ROSSIMIRIAM P.; DE LIMA, GUILHERME F.; DE REZENDE, LUCAS C. D.; PEDROSA, LEANDRO F.; **SILVA, THAISSA L.**; F. GOULART, MARILIA O.; CAVALCANTI, BRUNO C.; PESSOA, CLAUDIA; BRUNO, MARINA P.; CORRÊA, JOSÉ R.; EMERY, FLAVIO S.; DA SILVA JÚNIOR, EUFRÂNIO N.

Novel fluorescent lapachone-based BODIPY: synthesis, computational and electrochemical aspects, and subcellular localisation of a potent antitumour hybrid quinone. *Chemical Communications* (London. 1996. Print)., v.52, p.13281 - 13284, 2016.

6. **SILVA, THAISSA LUCIO**; FERREIRA, FABRICIA ROCHA; VASCONCELOS, CAMILA CALADO; DA SILVA, ROSANNY CHRISTHINNY; LIMA, DIMAS JOSÉDA PAZ; COSTA, PAULO ROBERTO R; NETTO, CHAQUIP D; GOULART, MARILIA OLIVEIRA FONSECA

ROS release, alkylating ability and DNA interaction of a pterocarpanquinone: a test case for electrochemistry. *ChemElectroChem.*, v.3, p.1 - 13, 2016.

7. JARDIM, GUILHERME A.M.; **SILVA, THAISSA L.**; GOULART, MARILIA O.F.; DE SIMONE, CARLOS A.; BARBOSA, JULIANA M.C.; SALOMÃO, KELLY; DE CASTRO, SOLANGE L.; BOWER, JOHN F.; DA SILVA JÚNIOR, EUFRÂNIO N.

Rhodium-catalyzed C-H bond activation for the synthesis of quinonoid compounds: Significant Anti- Trypanosoma cruzi activities and electrochemical studies of functionalized quinones. *European Journal Of Medicinal Chemistry.*, v.136, p.406 - 419, 2017.

ANEXO 2 – CURRÍCULO LATTES

Thaissa Lúcio Silva Curriculum Vitae

Dados pessoaisNomeThaissa Lúcio SilvaFiliaçãoJóse Rosival da Silva e Vania Lucio BarbosaNascimento05/10/1989 - Arapiraca/AL - BrasilCarteira de Identidade30618630 SJDS - AL - 18/10/2007CPF071.891.154-71

Formação acadêmica/titulação

2014	Doutorado em Química e Biotecnologia. Universidade Federal de Alagoas, UFAL, Maceio, Brasil Orientador: Marília Oliveira Fonseca Goulart Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
2012 - 2014	Mestrado em Química e Biotecnologia. Universidade Federal de Alagoas, UFAL, Maceio, Brasil Título: Avaliação de substâncias de interesse biológico com propriedades anti e pró-oxidantes, Ano de obtenção: 2014 Orientador: Marília Oliveira Fonseca Goulart Co-orientador: Fabrícia da Rocha Ferreira Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
2008 - 2012	Graduação em Química. Universidade Federal de Alagoas - Campus Arapiraca, UFAL, Brasil Título: O teatro como mediador na educação química para alunos do ensino fundamental Orientador: Prof ^a . Dr ^a . Laura Cristiane de Souza Bolsista do(a): Secretaria de Educação Superior do Ministério da Educação
Formação com	plementar

2017 - 2017 Curso de curta duração em Estado da arte em Ressonância Magnética Nuclear e Espectrometria de Massas. (Carga horária: 6h). Sociedade Brasileira de Química, SBQ, Sao Paulo, Brasil

2014 - 2014 Curso de curta duração em Escrita científica: produção de artigos de alto im. (Carga horária: 6h).
Sociedade Brasileira de Química, SBQ, São Paulo, Brasil

2013 - 2013	Curso de curta duração em Síntese de Fármacos: da Química Medicinal à Industr. (Carga horária: 6h). Sociedade Brasileira de Química, SBQ, São Paulo, Brasil
2013 - 2013	Curso de curta duração em Curso de Especiação Dinâmica de Metais. (Carga horária: 8h). Universidade Federal de Alagoas, UFAL, Maceió, Brasil
2007 - 2007	Curso de curta duração em Intel - Educar. (Carga horária: 40h). SENAI - Departamento Regional de Alagoas, SENAI/DR/AL, Maceió, Brasil

Atuação profissional

1. Colégio Alternativa Ensino LTDA - ME - ALTERNATIVA

Vínculo institucional

2008 - 2010	Vínculo: Celetista formal, Enquadramento funcional: Professora,
	Carga horária: 20, Regime: Parcial

2. Ministério da Educação - MEC

Vínculo institucional

2010 - 2012	Vínculo: Acadêmico, Enquadramento funcional: Bolsista, Carga
	horária: 20, Regime: Parcial

3. Universidade Estadual de Alagoas - UNEAL

Vínculo institucional

2008 - 2009 Vínculo: Estagiário, Enquadramento funcional: Estagiário, Carga horária: 20, Regime: Parcial

Atividades

04/2008 - 06/2009 Estágio, Curso de Licenciatura em Química

Estágio: Estágio realizado na Universidade Estadual de Alagoas, no curso de Química, caracterizado como de interesse curricular sem vinculo empregatício de acordo com a Lei 6494/77 e o Decreto

4. Universidade Federal de Alagoas - UFAL

87.49782

Vínculo institucional

2014 - Atual Vínculo: Bolsista, Enquadramento funcional: Doutoranda, Regime: Parcial
2009 - 2011 Vínculo: Acadêmico, Enquadramento funcional: Bolsista, Carga horária: 20

Atividades

08/2014 - Atual Pesquisa e Desenvolvimento, Instituto de Química e Biotecnologia Linhas de pesquisa: Eletroquímica orgânica

5. Universidade Federal de Alagoas - Campus Arapiraca - UFAL

Vínculo institucional

2016 - Atual Vínculo: Celetista, Enquadramento funcional: Professora, Carga horária: 20, Regime: Parcial

6. Governo do Estado de Alagoas - GOVERNO/AL

Vínculo institucional

2014 - 2017 Vínculo: Servidor público , Enquadramento funcional: Professora da Educação Básica , Carga horária: 20, Regime: Parcial

7. Fundação Apolônio Salles de Desenvolvimento Educacional - FADURPE

Vínculo institucional

2008 - 2009 Vínculo: Bolsista, Enquadramento funcional: Estagiária , Carga horária: 20, Regime: Parcial

Linhas de pesquisa

1. Eletroquímica orgânica

Objetivos: Investigar o mecanismo de ativação redox de novos compostos híbridos biologicamente ativos obtidos de combinações moleculares e com relevância biológica e farmacológica como as quinonas sintéticas e compostos multifuncionais, os quais são protótipos candidatos a fármacos especialmente para o tratamento de doenças crônicas, como o câncer. Considerando que a eletroquímica pode contribuir para elucidação dos seus mecanismos moleculares de ação, busca-se descrever o comportamento eletroquímico de quinonas e derivados, potencialmente pró-oxidantes, com utilização de técnicas eletroquímicas não destrutivas em meios aquoso e não

aquoso, a fim de mimetizar o ambiente biológico com suas partes hidrofílicas e hidrofóbicas, além de obter dados sobre o mecanismo de redução, reatividade com oxigênio e interação com alvos biológicos importantes, como o DNA. Almeja-se trabalhar direta e indiretamente com a ciência molecular para o entendimento da ciência da vida.

Projetos

Projetos de pesqu	iisa
2010 - 2012	Programa de Educação Tutorial - PET
	Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa
Integrantes: Thai	ssa Lúcio Silva; Vinicius Del Colle (Responsável)
Projeto de extens	ao
2009 - 2011	Reciclagem cidadã: um dever de todos
	Situação: Concluído Natureza: Projeto de extensão
Integrantes: Thai	ssa Lúcio Silva (Responsável); Rafael Saraiva Nunes
2009 - 2009	Preparação para as Olimpíadas de Física, Matemática e Química Situação: Concluído Natureza: Projeto de extensão
Integrantes: Thai	ssa Lúcio Silva (Responsável);

Áreas de atuação

1.	Síntese Orgânica
2.	Eletroquímica

Prêmios e títulos

2017	Adicional de Excelência Acadêmica - Programa de Apoio à Excelência Acadêmica, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas
2015	Premiação pela autoria do trabalho: Investigação eletroquímica de selenoquinonas biologicamente ativas: uma contribuição para a Química Medicinal, Instituto de Química e Biotecnologia da UFAL - Maceió-AL.
2011	Excelência Acadêmica pela autoria do trabalho: "Olimpíadas escolares: uma proposta dinâmica e motivadora para o ensino de Química"., Universidade Federal de Alagoas
2010	Execelência Acadêmica pela autoria do trabalho: "Desenvolvimento de um sofware para atividades lúdicas e sua aplicação no ensino aprendizagem da tabela periódica"., Universidade Federal de Alagoas
2006	Prêmio Maria das Neves de Poesia - Edição 2006, Prefeitura de Arapiraca,

Secretária de Cultura e Turismo e Academia Arapiraquense de Letras e Artes

2006 Título Ubiranice Cruz da Hora, Academia Arapiraquense de Letras e Artes - ACALA

Producão

Produção bibliográfica Artigos completos publicados em periódicos

1. JARDIM, GUILHERME A. M.; REIS, WALLACE J.; RIBEIRO, MATHEUS F.; OTTONI, FLAVIANO M.; ALVES, RICARDO J.; **SILVA, THAISSA L.**; GOULART, MARILIA O. F.; BRAGA, ANTONIO L.; MENNA-BARRETO, RUBEM F. S.; SALOMÃO, KELLY; DE CASTRO, SOLANGE L.; DA SILVA JÚNIOR, EUFRÂNIO N.

On the investigation of hybrid quinones: synthesis, electrochemical studies and evaluation of trypanocidal activity. RSC Advances: an international journal to further the chemical sciences. , v.5, p.78047 - 78060, 2015.

2. DE PAIVA, YEN; ROCHA FERREIRA, FABRICIA; **SILVA, THAISSA**; LABBE, ERIC; BURIEZ, OLIVIER; AMATORE, CHRISTIAN; FONSECA GOULART, MARILIA Electrochemically Driven Supramolecular Interaction of Quinones and Ferrocifens: An Example of Redox Activation of Bioactive Compounds. Current Topics in Medicinal Chemistry (Print)., v.15, p.136 - 162, 2015.

3. MOREIRA, DIOGO R. M.; DE SÁ, MATHEUS S.; MACEDO, TAÍS S.; MENEZES, MARIA N.; REYS, JOSÉ RUI M.; SANTANA, ANTÔNIO E. G.; **SILVA, THAISSA L.**; MAIA, GABRIELA L. A.; BARBOSA-FILHO, JOSÉ M.; CAMARA, CELSO A.; DA SILVA, TANIA M. S.; DA SILVA, KATIA N.; GUIMARAES, ELISALVA T.; DOS SANTOS, RICARDO R.; GOULART, MARÍLIA O. F.; SOARES, MILENA B. P.

Evaluation of naphthoquinones identified the acetylated isolapachol as a potent and selective antiplasmodium agent. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry (Print). , v.28, p.1 - 7, 2014.

4. JARDIM, GUILHERME A.M.; **SILVA, THAISSA L.**; GOULART, MARILIA O.F.; DE SIMONE, CARLOS A.; BARBOSA, JULIANA M.C.; SALOMÃO, KELLY; DE CASTRO, SOLANGE L.; BOWER, JOHN F.; DA SILVA JÚNIOR, EUFRÂNIO N.

Rhodium-catalyzed C-H bond activation for the synthesis of quinonoid compounds: Significant Anti- Trypanosoma cruzi activities and electrochemical studies of functionalized quinones. EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., v.136, p.406 - 419, 2017.

5. GOULART, M. O. F.; SILVA, T. L.; XAVIER, J. A.; FERREIRA, F. R.; GONTIJO V; FREITAS, R. P.

Lipoic acid-derived amides: synthesis, electrochemical studies, antioxidant and anti-glycation activities. Journal of International Society of Antioxidants in Nutrition & Health., v.3, p.1312 - 1313, 2016.

6. GONTIJO, TALITA B.; DE FREITAS, ROSSIMIRIAM P.; DE LIMA, GUILHERME F.;

DE REZENDE, LUCAS C. D.; PEDROSA, LEANDRO F.; **SILVA, THAISSA L.**; F. GOULART, MARILIA O.; CAVALCANTI, BRUNO C.; PESSOA, CLAUDIA; BRUNO, MARINA P.; CORRÊA, JOSÉ R.; EMERY, FLAVIO S.; DA SILVA JÚNIOR, EUFRÂNIO N.

Novel fluorescent lapachone-based BODIPY: synthesis, computational and electrochemical aspects, and subcellular localisation of a potent antitumour hybrid quinone. Chemical Communications (London. 1996. Print). , v.52, p.13281 - 13284, 2016.

7. **SILVA, THAISSA LUCIO**; FERREIRA, FABRICIA ROCHA; VASCONCELOS, CAMILA CALADO; DA SILVA, ROSANNY CHRISTHINNY; LIMA, DIMAS JOSÉDA PAZ; COSTA, PAULO ROBERTO R; NETTO, CHAQUIP D; GOULART, MARILIA OLIVEIRA FONSECA

ROS release, alkylating ability and DNA interaction of a pterocarpanquinone: a test case for electrochemistry. ChemElectroChem., v.3, p.1 - 13, 2016.

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1. VASCONCELOS, C. C.; DA SILVA, ROSANNY CHRISTHINNY; XAVIER, A. F.; FERREIRA, F. R.; COSTA, P. R. R.; NETTO, C. D.; **SILVA, THAISSA L.**

ROS Release and Alkylating Ability of Pterocarpanquinones: Electrochemistry meets Medicinal Chemistry In: 67th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry, 2016, The Hague, The Netherlands.

67th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry., 2016.

2. SILVA, T. L.; VASCONCELOS, C. C.; FERREIRA, F. R.; COSTA, P. R. R.; NETTO, C. D.; GOULART, M. O. F.

Estudos bioeletroquímicos da pterocarpanoquinona LQB-118 In: 37ª REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 2014, Natal.

http://www.sbq.org.br/37ra/cdrom/trabalhos.htm. 2014.

3. GOULART, M. O. F.; SILVA, T. L.; FERREIRA, F. R.; VASCONCELOS, C. C.; NETTO, C. D.; COSTA, P. R. R.

The Yin-Yang Nature of Quinones: the case of the biologically active pterocarpanquinones In: MicroEchem 2014: First Summer School in Molecular Electrochemistry, 2014, San Juan del Rio, Queretaro.

Book of Abstracts. , 2014.

4. SILVA, T. L.

Análise da interação entre juglona e cisteína via espectrofotometria na região do UV-vis e via eletroquímica In: 36^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2013, Águas de Lindóia.

Anais da 36ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química., 2013.

5. SILVA, T. L.; NUNES, R. S.

Estudo comparativo da aplicação de projetos de educação ambiental nas escolas públicas e particulares do município de Arapiraca/AL In: 4º Congresso Norte-Nordeste de Química, 2011, Natal.

RESUMOS DO IV CNNQ/II ENNEQ DE 11 A 14 DE 2011 - CAMPUS (UFRN)., 2011.

6. SILVA, T. L.; BARBOSA, AMAURY FRANKLIM BENVINDO; NUNES, R. S. Reciclativa: o despertar da consciência socioambiental. In: 4º Congresso Norte-Nordeste de Química, 2011, Natal.

RESUMOS DO IV CNNQ/II ENNEQ DE 11 A 14 DE 2011 - CAMPUS (UFRN)., 2011.

7. SILVA, T. L.; COLLE, Vinicius Del; BARBOSA, AMAURY FRANKLIM BENVINDO Softwares Educativos: Uma Alternativa Facilitadora do Processo de Ensino e Aprendizagem da Química In: 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011, Florianópolis-SC.

Livro Resumo da 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química., 2011.

8. SILVA, T. L.

Desenvolvimento de um software para atividades lúdicas e sua aplicação no ensino aprendizagem da tabela periódica In: VII Congresso Acadêmico da Universidade Federal de Alagoas, 2010, Arapiraca.

Congresso Acadêmico 2010 - Excelência acadêmica com inclusão social. Maceió-AL: EdUFAL, 2010. v.7.

9. SILVA, T. L.

Experimentos temáticos: uma proposta integradora numa perspectiva motivadora para o ensino de Química In: VII Congresso Acadêmico da Universidade Federal de Alagoas, 2010, Arapiraca.

Congresso Acadêmico 2010 - Excelência acadêmica com inclusão social., 2010. v.7.

10. SILVA, T. L.

Reciclagem cidadã: um dever de todos In: VII Congresso Acadêmico da Universidade Federal de Alagoas, 2010, Arapiraca.

Congresso Acadêmico 2010 - Excelência Acadêmica com Inclusão Social. Maceió-AL: EdUFAL, 2010. v.7.

11. SILVA, T. L.

Uso de plantas medicinais In: VII Congresso Acadêmico da Universidade Federal de Alagoas, 2010, Arapiraca.

Congresso Acadêmico 2010 - Excelência acadêmica com inclusão social. Maceió-AL: EdUFAL, 2010. v.7.

Orientações e Supervisões

Orientações e supervisões concluídas

Trabalhos de conclusão de curso de graduação

1. Deebyean Carla Teixeira Alves dos Santos. **Diagnóstico sobre o Ensino de Química em Escolas Públicas de Arapiraca**. 2017. Curso (Química Licenciatura) - Universidade Federal de Alagoas - Campus Arapiraca

Orientações e supervisões em andamento

Iniciação científica

1. André Felippe de Almeida Xavier. **Estudos eletroquímicos de quinonas híbridas**. 2015. Iniciação científica (Química) - Universidade Federal de Alagoas

Bancas Participação em banca de comissões julgadoras

Outra

1. Membro examinador da seleção 2016.1 do Programa de Educação Tutorial - PET do curso de Química Licenciatura da Universidade Federal de Alagoas, 2016 Universidade Federal de Alagoas - Campus Arapiraca

Totais de produção

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódico	
Trabalhos publicados em anais de eventos	11
Apresentações de trabalhos (Congresso)	7
Apresentações de trabalhos (Simpósio)	2
Apresentações de trabalhos (Outra)	1
Produção técnica	
Curso de curta duração ministrado (extensão)	2
Orientações	
Orientação concluída (trabalho de conclusão de curso de graduação)	1
Orientação em andamento (iniciação científica)	1
Eventos	
Participações em eventos (congresso)	7
Participações em eventos (simpósio)	.4
Participações em eventos (oficina)	2
Participações em eventos (encontro)	5
Participações em eventos (outra)	2
Organização de evento (congresso)	1
Organização de evento (outro)	1
Participação em banca de comissões julgadoras (outra)	1