



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
CURSO DE QUÍMICA – LICENCIATURA



ANDRÉ FELIPPE DE ALMEIDA XAVIER

**ANÁLISE ELETROQUÍMICA DE QUINONAS BIOATIVAS: O CASO DAS
SELENOQUINONAS**

MACEIÓ – ALAGOAS

2021

ANDRÉ FELIPPE DE ALMEIDA XAVIER

**ANÁLISE ELETROQUÍMICA DE QUINONAS BIOATIVAS: O CASO DAS
SELENOQUINONAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Química Licenciatura da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), como exigência final para obtenção do título de licenciatura em Química.

Orientadora: Dra. Marília Oliveira Fonseca Goulart

Co-orientadora: Thaissa Lúcio Silva

Maceió-AL

2021

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

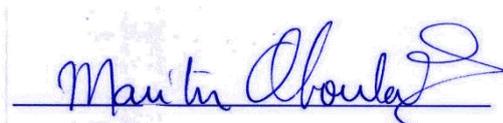
- X3a Xavier, André Felipe de Almeida.
Análise eletroquímica de quinonas bioativas: o caso das selenoquinonas /
André Felipe de Almeida Xavier. – 2021.
42 f. : il., figs. e tabs. color.
- Orientadora: Marília Oliveira Fonseca Goulart.
Coorientadora: Thaissa Lúcio Silva.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Química: Licenciatura)
– Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia.
Maceió, 2021.
- Bibliografia: f. 40-42.
1. Eletroquímica. 2. Quinonas. 3. Selenoquinonas. I. Título.
- CDU: 544.6

Folha de Aprovação

ANDRÉ FELIPPE DE ALMEIDA XAVIER

ANÁLISE ELETROQUÍMICA DE QUINONAS BIOATIVAS: O CASO DAS SELENOQUINONAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Química Licenciatura da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), como exigência final para obtenção do título de licenciatura em Química e aprovado no dia 01/02/2021.



Dr^a Marília Oliveira Fonseca Goulart (Orientadora)



Dr^a Thaíssa Lucio Silva (Co-orientadora)

Banca examinadora:



Dr^a Francine Santos De Paula (1^o avaliador)



Dr^a Fabrícia Da Rocha Ferreira (2^o avaliador)



Dr^a Andresa K. A. De Almeida (3^o avaliador)

Dedico esta, bem como todas as minhas demais conquistas, aos meus pais André e Jadja, e toda minha família. Aos meus Amigos, Andresa, Diogo e Helder, pelo incentivo apoio e preocupação, que fizeram-me acreditar que era capaz de concluir esta etapa de vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a minha família, especialmente aos meus Pais, Luiz André Xavier e Jadja de Almeida Xavier, por todos os ensinamentos diários e dedicação para minha formação como cidadão e esforço para me oferecer a melhor educação. Aos meus irmãos, em especial a minha irmã Jadriane que sempre me incentivou em minha jornada acadêmica.

A todos os meus amigos que conquistei durante todo o curso de graduação, Diogo, Helder, Andresa, Thaissa, Felipe, Tauane, Dave, Gustavo, Glen, Jamerson, Amylly, Gabriele, Paula, Aline, Ricardo, Nicholas, e a todos os demais, agradeço pelos momentos de estudo, alegria, descontração e por toda amizade e incentivo. E a meu grande amigo de longa data Matheus Lucena, por toda amizade e apoio.

A minha orientadora Prof^a Dra. Marília Oliveira Fonseca Goulart, pela orientação, incentivo, atenção, esforço e por partilhar conhecimentos e experiências.

A todo corpo docente do curso por todos os ensinamentos e dedicação, especialmente aos professores que ministraram as disciplinas em que tive a oportunidade de cursar.

Ao Aldy um grande profissional, que sempre nos socorre e se coloca sempre disponível para ajudar em qualquer que seja a situação.

Aos demais colegas que de alguma forma contribuíram para minha formação.

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

RESUMO

Muitos tipos de patologias estão associadas ao estresse oxidativo, inclusive o câncer. Por esta razão, é cada vez mais crescente o interesse em agentes terapêuticos que viabilizem a modulação do estado redox intracelular. Certos catalisadores redox que contêm quinonas e calcogênios, chamados de compostos multifuncionais, mostram resultados consideráveis quando testados em células cancerosas e outros alvos biológicos. 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 importante no estudo dos mesmos. A quimioterapia disponível para o tratamento do câncer apresenta elevada toxicidade e, portanto, efeitos colaterais severos. Faz-se necessário, a busca de estratégias que visem o desenvolvimento de fármacos eficientes, mas também seletivos. No presente trabalho foram estudadas 7 selenoquinonas, as análises eletroquímicas foram realizadas por meio da técnica de voltametria cíclica (VC), em um sistema de três eletrodos, em meio prótico (tampão fosfato pH7,4 + 20% etanol) e aprótico (DMF + TBAPF₆). Com os dados obtidos através dos voltamogramas obtidos, foi possível propor um mecanismo de redução e oxidação para os compostos estudados, e dessa forma contribuir para elucidação do mecanismo molecular de ação biológica.

Palavras chave: Eletroquímica, Quinonas, Organoselenados, Selenoquinonas

ABSTRACT

Many types of pathologies are associated with oxidative stress, including cancer. For this reason, there is an increasing interest in therapeutic agents that enable the modulation of the intracellular redox state. Certain redox catalysts that contain quinones and chalcogens, called multifunctional compounds, show considerable results when tested on cancer cells and other biological targets. The association of two redox centers is a strategy that aims to expand the spectrum of action of these compounds and electrochemistry is an important tool in their study. The chemotherapy available for the treatment of cancer has high toxicity and, therefore, severe side effects. It is necessary to search for strategies that aim at the development of efficient, but also selective, drugs. In the present work, 7 selenoquinones were studied, electrochemical analyzes were performed using the cyclic voltammetry (VC) technique, in a three electrode system, in a protic (phosphate buffer pH7.4 + 20% ethanol) and aprotic (DMF + TBAPF6). With the data obtained through the voltammograms obtained, it was possible to propose a reduction and oxidation mechanism for the studied compounds, and thus contribute to elucidating the molecular mechanism of biological action.

Keywords: Electrochemistry, Quinones, Organoselenates, Selenoquinones

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Possibilidades do uso da eletroquímica em química medicinal.....	11
Figura 2 - Benzoquinonas, naftoquinonas e antraquinonas, respectivamente.....	12
Figura 3 - Ubiquinonas e plastoquinonas participantes na cadeia de transporte de elétrons nos processos de fotossíntese e respiração.....	12
Figura 4 - Fitomenadiona ou vitamina K, uma naftoquinona.....	13
Figura 5 - Aplicações de quinonas e precursores em várias áreas, com ênfase em Ciências da saúde (em vermelho). Estruturas para orto-quinonas (o-Q), para-quinonas (p-Q), iminoquinonoes (IQ), complexos metálicos de quinonas (QMetal), azoquinonas (AzQ), fenóis e catecóis (Ph(OH) ₂).....	13
Figura 6 - Doxorubicina um atual fármaco amplamente utilizado no tratamento de vários tipos de câncer.....	14
Figura 7 - A dupla face das quinonas: benéficas e/ou maléficas. Importância da modulação.....	15
Figura 8 - Principais mecanismos de ação biológica de quinonas.....	16
Figura 9 - Ciclo redox da menadiona conduzido por ascorbato.....	17
Figura 10 - Estruturas do lapachol e da β-lapachona.....	18
Figura 11 - Redução de quinonas (Q) via 1 e 2 elétrons, gerando semiquinonas (Q•-) e hidroquinonas (QH ₂), respectivamente.....	20
Figura 12 - Esquema da cela eletroquímica utilizada para as análises.....	24
Figura 13 - Voltamogramas cíclicos (VC) do composto ENSJ305 (p-OMe) em DMF + TBAPF-6 (0,1 mol L-1). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$. ($c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$). (A) Linha preta corresponde à redução e linha vermelha corresponde à oxidação. (B) Varreduras 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.....	27
Figura 14 - Voltamogramas cíclicos (VCs), na região catódica, de todos os compostos estudados em DMF + TBAPF6 (0,1 mol L-1). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$, ($c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$). (A) Varreduras sucessivas. (B) Varreduras com potenciais de inversão.....	29
Figura 15 - Voltamogramas cíclicos anódicos (VCs) de todos os compostos estudados em DMF + TBAPF6 (0,1 mol L-1). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$. ($c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$).....	32
Figura 16 - Proposta de mecanismo redox para as calcogenoquinonas.....	34

- Figura 17** - Voltamogramas cíclicos (VCs) de selenetos aromáticos, em DMF + TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$, ($c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$). (A) Varreduras sucessivas; (B) Potenciais de inversão; (C) Perfis combinados de redução e oxidação.....35
- Figura 18** - Voltamogramas cíclicos (VC) de quatro calcogenoquinonas representativas do grupo em tampão fosfato pH 7,4 + 20% etanol. Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$, ($c = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$).....36
- Figura 19** - Voltamograma cíclico (VC) do composto ENSJ302 (p-□Me), em tampão fosfato pH 7,4 + 20% etanol. Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$, ($I = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$). Linha preta corresponde à redução e linha vermelha corresponde à oxidação.....37

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Principais parâmetros eletroquímicos para as selenoquinonas analisadas em DMF + TBAPF6 (0,1 mol L⁻¹). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$, $c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$28
- Tabela 2** - Principais parâmetros eletroquímicos para as selenoquinonas analisadas (Tabela 1) em tampão fosfato, pH 7,4; 20% etanol. Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$, ($c = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$).....37

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 Eletroquímica Molecular e Medicinal.....	10
1.2 Quinonas.....	11
1.3 Selenoquinonas.....	20
2 OBJETIVOS.....	22
2.1 Objetivo geral.....	22
2.2 Objetivos específicos.....	22
3 ETODOLOGIA.....	23
3.1 Reagentes e solventes.....	23
3.2 Estudos Eletroquímicos.....	23
3.1.1 Limpeza Padrão do Eletrodo de Carbono Vítreo.....	24
3.1.2 Meio aprótico.....	24
3.1.3 Meio prótico.....	25
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	26
4.1 Estudo eletroquímico em meio aprótico.....	26
4.2 Estudo eletroquímico em meio prótico.....	35
5 CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

A vida é baseada em uma série de interações moleculares e o processo redox é essencial neste processo, com atuação fundamental na geração *in vivo* de energia, no metabolismo de fármacos e muitas outras funções. As reações redox envolvem a troca de elétrons entre dois ou mais sistemas ou ainda dentro de uma molécula ou um sistema supramolecular.

A eletroquímica é a ciência que estuda a fundo o fenômeno de transferência de elétrons, em seus aspectos teóricos e aplicados, a partir de um eletrodo para uma espécie química em solução, ou de uma espécie química para um eletrodo, em diferentes situações.

Os métodos eletroquímicos são inovadores, poderosos, relativamente simples e úteis na caracterização e *design* de agentes moduladores redox (HILLARD et al., 2008; SILVA, T. L et al., 2020), sendo uma ferramenta alternativa/complementar para estudar o metabolismo e a toxicidade medicamentos, em fases iniciais, imitando o metabolismo da fase I, por exemplo, o metabolismo oxidativo mediado por CYP450, ou a biorredução, por uma série de enzimas (BAL; BANKS; JONES, 2019; FUCHIGAMI, H. et al., 2020).

As reações redox podem ser controladas com precisão, as correntes podem ser medidas com alta sensibilidade, e são fornecidos parâmetros cinéticos moleculares e termodinâmicos, que podem estar relacionados com a atividade biológica de compostos em células vivas, podendo ser adaptado para explorar as vias redox *in vitro* e relacioná-lo com os estudos *in vivo*. Desta forma, os métodos eletroquímicos são muito relevantes no campo da medicina redox. (DE PAIVA et al., 2019; LIU et al., 2017).

A compreensão do metabolismo *in vivo* em humanos ou animais é de importância crucial para a descoberta e desenvolvimento de medicamentos, em farmacologia clínica, em toxicologia e terapêutica (LIU et al., 2017).

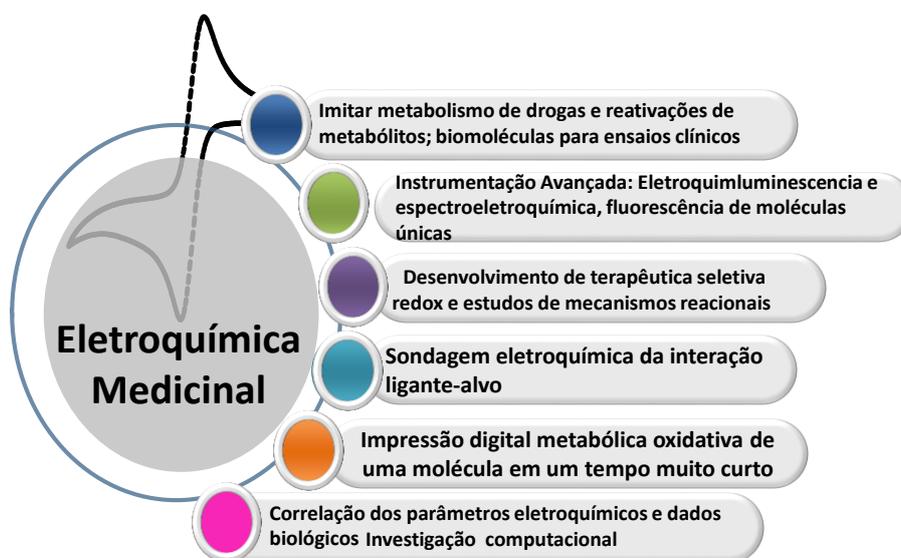
1.1 Eletroquímica Molecular e Medicinal

A eletroquímica molecular está intimamente ligada à transferência de elétrons e reações químicas, particularmente nos processos relacionados à interface eletrodo/solução, uma vez que reações que são desencadeadas pela transferência de elétrons do eletrodo governam o destino das moléculas que são oxidadas ou reduzidas (JARDIM et al., 2015).

Os estudos atuais em eletroquímica, como em muitos outros domínios da físico-química, estão cada vez mais voltados para os sistemas naturais a fim de compreendê-los, imita-los ou explorá-los (SAVÉANT; CONSTENTIN, 2019).

A utilização de técnicas eletroquímicas como voltametria cíclica (VC) tanto em meio aprótico quanto prótico, misto ou micelar, mostra-se muito útil para caracterizar transferências de elétrons e decifrar mecanismos de reações eletródicas e químicas associados à transferência de elétrons, com investigação da correlação com dados de atividades biológicas, quando baseadas em processos redox. (JARDIM et al., 2015) (Figura 1).

Figura 1: Possibilidades do uso da eletroquímica em química medicinal.

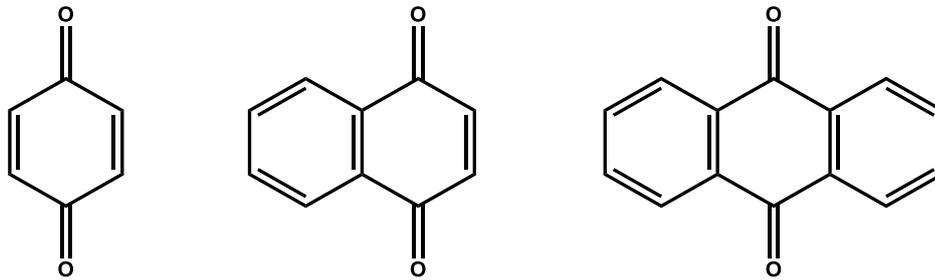


Fonte: Adaptado de SILVA et al., 2020.

1.2 Quinonas

O termo quinona faz referência a uma classe de compostos orgânicos com uma estrutura de anel de seis membros, e com dois grupos carbonila, adjacentes ou separados por um grupo vinileno. Essa classe é dividida em três categorias principais: benzoquinonas, naftoquinonas e antraquinonas, respectivamente exemplificadas na Figura 2 (EL-MAGHRABEY et al., 2021; LÓPEZ et al., 2015).

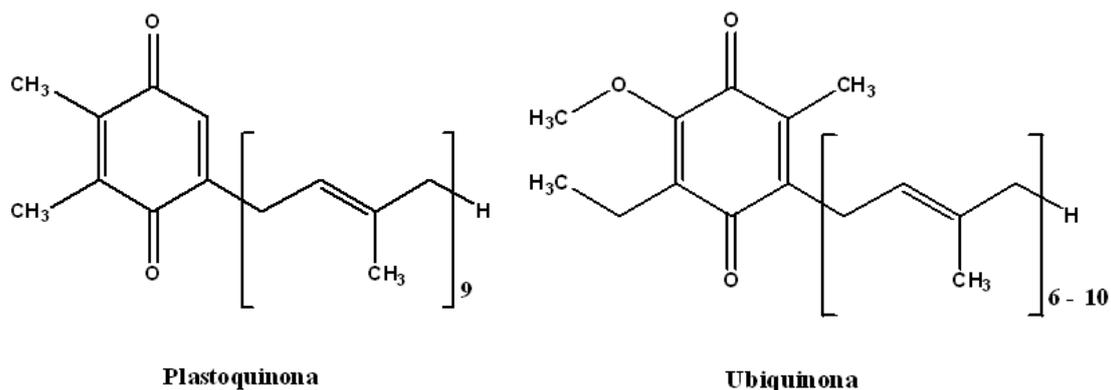
Figura 2 – Benzoquinonas, naftoquinonas e antraquinonas, respectivamente.



Fonte: Autor deste TCC, 2021.

As quinonas estão presentes na natureza, inclusive em tecidos animais e vegetais, em fungos, bactérias e insetos. Desempenham importante papel no ciclo respiratório, na cadeia de transporte de elétrons, na coagulação do sangue e na carboxilação do glutamato das células. Entre as bioquinonas (biomoléculas), a ubiquinona, de ocorrência onipresente, atua como um transportador de elétrons na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, que é essencial para a respiração celular e produção de energia (fotossíntese), em seres vivos (EL-MAGHRABEY et al., 2021; DA SILVA; FERREIRA, 2016) (Figura 3).

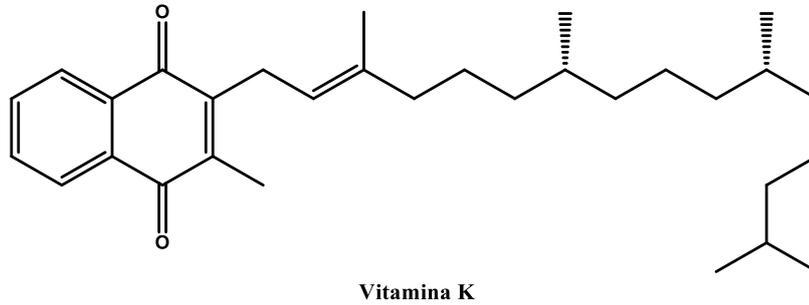
Figura 3 - Ubiquinonas e plastoquinonas participantes na cadeia de transporte de elétrons nos processos de fotossíntese e respiração.



Fonte: Autor deste TCC, 2021.

A vitamina K representada na Figura 4, uma naftoquinona, atua no controle da coagulação do sangue. Outro exemplo é sua aplicabilidade como protetora para plantas e insetos, como os besouros que emitem um spray composto de benzoquinonas e oxigênio para combater predadores (DA SILVA; FERREIRA, 2016).

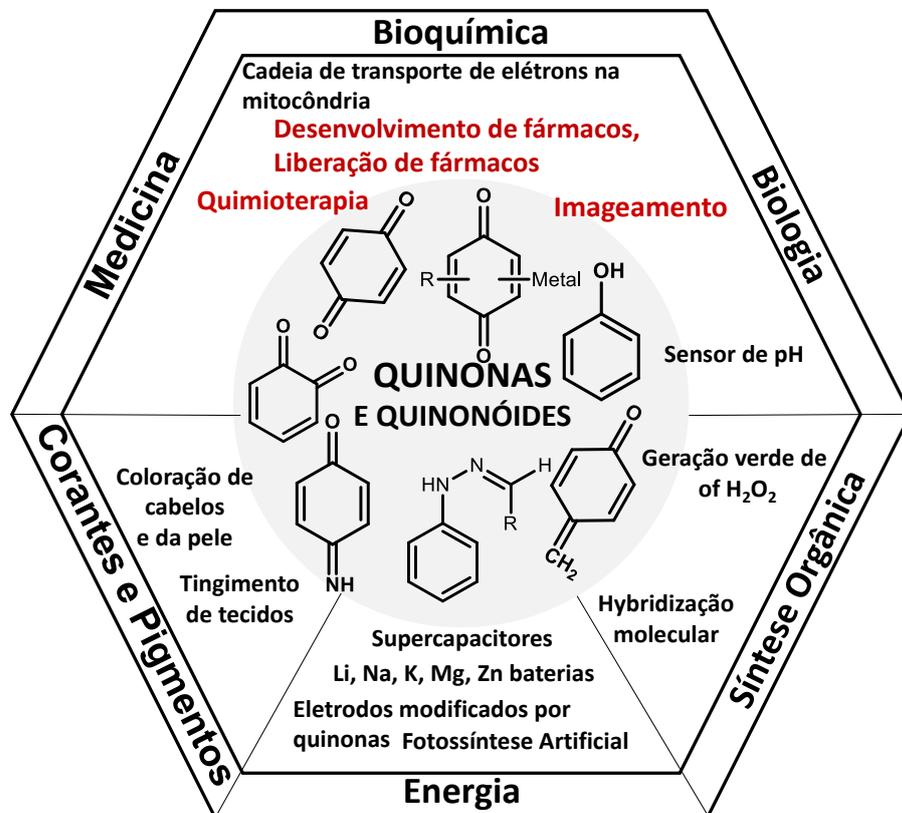
Figura 4 – Fitomenadiona ou vitamina K, uma naftoquinona.



Fonte: Autor deste TCC, 2021.

Além destes papéis biológicos, as quinonas têm sido usadas em aplicações industriais e em práticas clínicas (Figura 5), e, mais recentemente em baterias (SILVA et al., 2020).

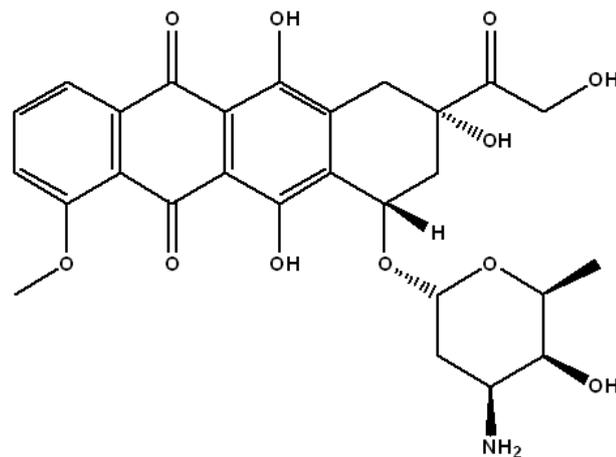
Figura 5- Aplicações de quinonas e precursores em várias áreas, com ênfase em Ciências da saúde (em vermelho). Estruturas para *orto*-quinonas (o-Q), *para*-quinonas (p-Q), iminoquinonaes (IQ), complexos metálicos de quinonas (QMetal), azoquinonas (AzQ), fenóis e catecóis (Ph(OH)₂).



Fonte: Adaptado de SILVA et al., 2020.

Neste contexto, destaca-se a doxorubicina, ilustrada na Figura 6, que é derivada de uma antraquinona e vem sendo amplamente usada no tratamento de tumores malignos (KISHIKAWA; KURODA, 2014; DA SILVA; FERREIRA, 2016).

Figura 6 – Doxorubicina um atual fármaco amplamente utilizado no tratamento de vários tipos de câncer.



Doxorubicina

Fonte: Autor deste TCC, 2021.

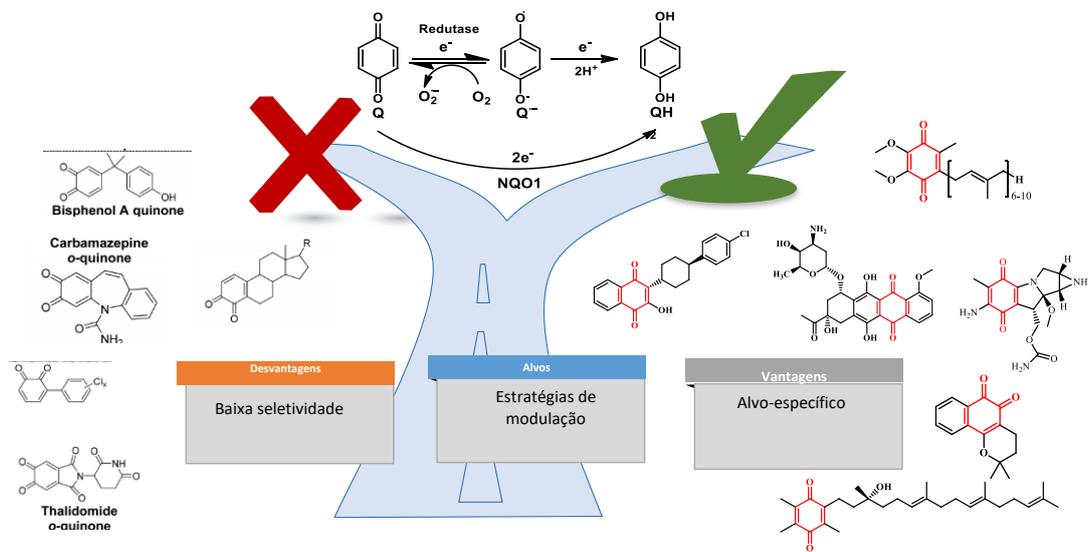
A doxorubicina é um agente quimioterápico bem estabelecido e eficaz no tratamento de vários tipos de câncer, como mama, ovário, pulmão, bexiga, leucemia entre outros. Porém seu uso tem sido dificultado devido à sua toxicidade, o que acarreta efeitos colaterais leves e graves. Um dos efeitos colaterais é a cardiotoxicidade, com incidência em torno de 11% dos pacientes. Estudos indicaram que a cardiomiopatia relacionada ao fármaco apresenta mau prognóstico e quando a doença cardíaca congestiva se desenvolve, a taxa de mortalidade seria de cerca de 50% (MOHAMMADI; ARABI; ALIBOLANDI, 2020).

Além das quinonas, compostos quinonoídicos (iminoquinonas, quinonametídeos, hidrazonas) e seus complexos metálicos e alguns precursores (fenóis) representam compostos importantes *per si* ou após metabolismo, que pode criar uma variedade de efeitos benéficos/maléficos *in vivo* (BOLTON; DUNLAP, 2017; BOLTON; DUNLAP; DIETZ, 2018).

A versatilidade dessa classe de compostos permite que sejam amplamente sintetizadas e estudadas, destacando a obtenção destas substâncias na ação inibitória da enzima transcriptase reversa do vírus HIV-1 (retrovírus causador da AIDS), bem como na atividade anticancerígena, leishmanicida, antimalárica, tripanocida, microbicida e antifúngica. A daunorrubicina e

doxorubicina estão entre os compostos anticâncer clinicamente mais importantes, e disponíveis no mercado, em que o grupo funcional quinona é considerado parte essencial para a atividade biológica. Por outro lado, além das atividades benéficas e importantes das quinonas nos sistemas biológicos, elas têm outra face tóxica (DA SILVA; FERREIRA, 2016; EL-MAGHRABEY et al., 2021) (Figura 7).

Figura 7 – A dupla face das quinonas: benéficas e/ou maléficas. Importância da modulação.

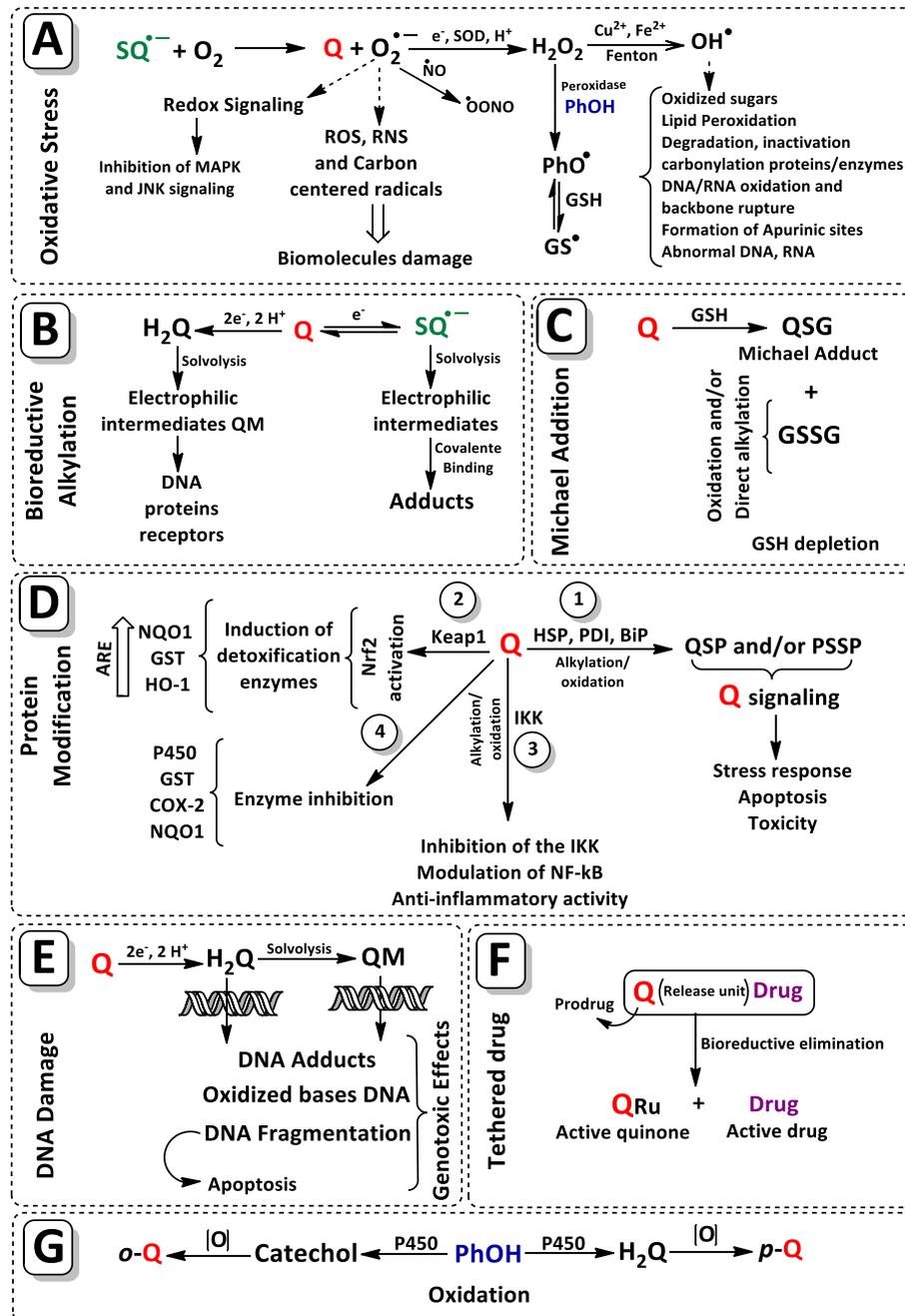


Fonte: Autor deste TCC, 2021.

Entre os alvos farmacológicos relacionados a doenças importantes supracitadas, merecem destaque a ação dessas quinonas em doença de chagas, causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) e o câncer. O mecanismo de ação das quinonas envolve a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) induzida pela biorredução de quinonas por enzimas específicas. Uma vez que as EROs são tóxicas ao *T. cruzi*, sendo capaz de provocar a apoptose e/ou reagirem com enzimas de topoisomerase em células cancerígenas (DA SILVA; FERREIRA, 2016; JARDIM et al., 2015).

No contexto do câncer, a citotoxicidade das quinonas está especialmente relacionada com a geração de EROs e alquilação de proteínas cruciais bem como de ácidos nucleicos que provocam dano celular, levando à apoptose (VIEIRA et al., 2015) (Figura 8).

Figura 8 – Principais mecanismos de ação biológica de quinonas.

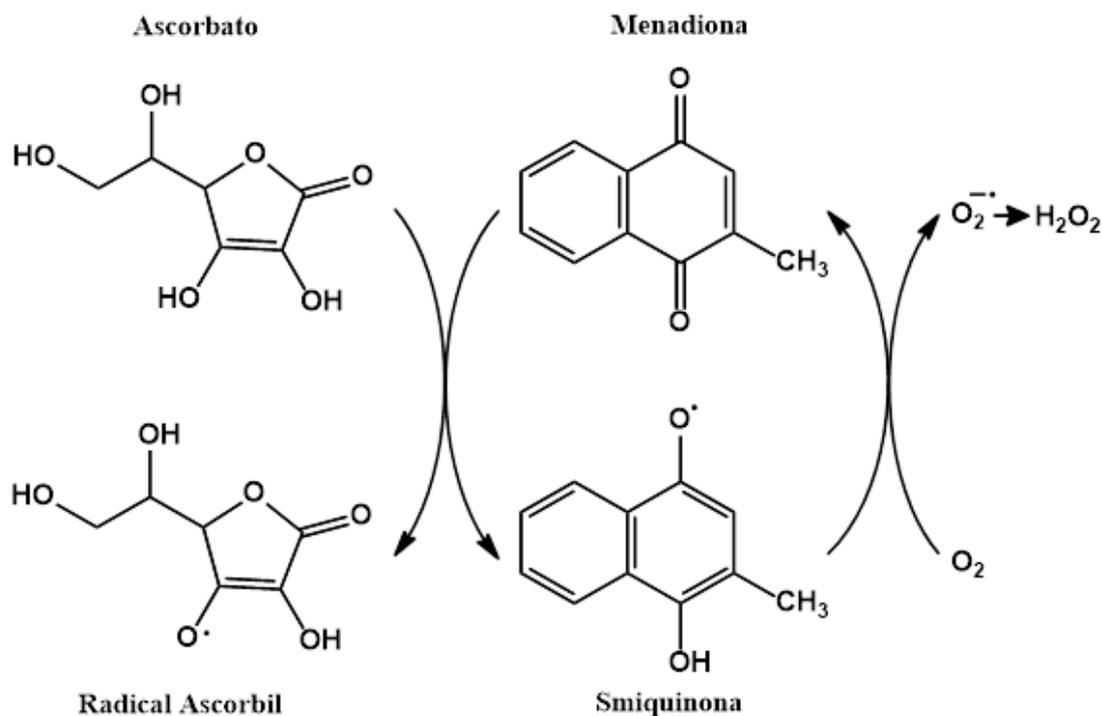


Legenda: ARE: antioxidant response element; BiP: binding immunoglobulin protein; COX-2: cyclooxygenase-2; GSH: glutathione; GST: glutathione S-transferase; HO-1: heme oxygenase-1; HSP: heat shock protein; IKK: IκB kinase; JNK: c-Jun N-terminal kinase; Keap1: kelch-like ECH-associated protein 1; MAPK: mitogen-activated protein kinase; Nf-κB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; Nrf2: NF-E2-related factor 2; NQO1: NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1; P450: cytochrome P450; PDI: protein disulfide isomerase; RNS: reactive nitrogen species; ROS: reactive oxygen species; SOD: superoxide dismutase.

Fonte: Adaptado de (DE PAIVA, 2015; BOLTON; DUNLAP, 2017; BOLTON et al., 2018; SILVA et al., 2020)

Desta forma, compostos moduladores redox representam uma abordagem terapêutica interessante, sua particularidade bioquímica pode ser usada para atingir tumores de forma mais seletiva. Tendo isto em mente, Verrax e seus colaboradores (2011) combinaram a ação da vitamina C (ascorbato) e a menadiona (uma naftoquinona), esta estratégia consiste na indução do estresse oxidativo pela redução da quinona através da troca de elétrons com o ascorbato, gerando a semiquinona que na presença de oxigênio reage gerando EROs (Figura 9), que induz a morte de vários tipos células cancerígenas (VERRAX et al., 2011).

Figura 9 – Ciclo redox da menadiona conduzido por ascorbato.



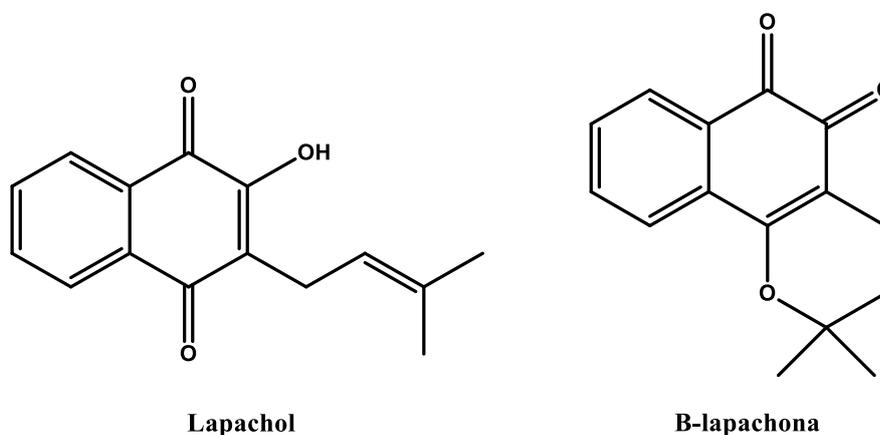
Fonte: Autor deste TCC, 2021.

As naftoquinonas, por sua vez, podem ser consideradas uma classe especial, pois apresentam atividades biológicas contra várias doenças, em especial no tratamento do câncer, e possuem propriedades únicas, como por exemplo, suas características como oxidantes e eletrófilos (DE CASTRO; EMERY; JUNIOR, 2013; VIEIRA et al., 2015).

Uma naftoquinona de ocorrência natural, o lapachol mostrado na Figura 10, tem sido amplamente estudado devido às suas importantes atividades biológicas, como por exemplo, sua atividade tripanocida, leishmanicida e antitumoral (VIEIRA et al., 2015). São encontrados em árvores da família das Bignoniaceae, conhecida popularmente no Brasil como Ipês (VIEIRA et al., 2015). Destaca-se, também, a β -lapachona (Figura 10), substância muito promissora e

importante, derivada do lapachol, devido ao seu potencial biológico, sendo utilizada como protótipo para a síntese de novas moléculas bioativas (JÚNIOR et al., 2019).

Figura 10 – Estruturas do lapachol e da β -lapachona.



Fonte: Autor deste TCC, 2021.

A citotoxicidade das quinonas tem seu mecanismo atribuído à sua facilidade de redução, ou seja, sua capacidade de atuar como agente oxidante, ou desidrogenantes (EL-NAJJAR et al., 2011). De acordo com a literatura, em meio biológico, as quinonas podem sofrer redução em duas etapas monoelétrônicas, originando o ânion radical semiquinona ($Q^{\cdot-}$) na primeira etapa, e em sequência, na segunda etapa, a espécie hidroquinona (QH_2), ou em uma única etapa bielettrônica, gerando, após protonação, diretamente a hidroquinona (QH_2) (JÚNIOR et al., 2019; SONG; BUETTNER, 2010). Em organismos vivos, a redução monoelétrica pode ser catalisada por flavoenzimas usando o NADPH como doador de elétrons (ENSAFI et al., 2016). Algumas das enzimas que catalisam a redução via um elétron são a NADPH-citocromo P450 redutase, NADH-ubiquinona oxidoreductase e NADH-citocromo b_5 , produzindo $Q^{\cdot-}$ na primeira etapa e na segunda etapa a QH_2 (ENSAFI et al., 2016; EL-NAJJAR et al., 2011; DE CASTRO; EMERY; JUNIOR, 2013).

Quando na presença de oxigênio (O_2) a $Q^{\cdot-}$ e QH_2 são oxidadas, regenerando a quinona de origem, enquanto o O_2 é reduzido ao ânion radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) (Figuras 7, 10). A maior parte das $Q^{\cdot-}$ rapidamente reage com o O_2 gerando o $O_2^{\cdot-}$, deste modo, a redução monoelétrica das quinonas pode produzir grandes quantidades de $O_2^{\cdot-}$ (ENSAFI et al., 2016).

A geração do ânion radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) marca o início de uma cascata de reações que leva à geração de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e do radical hidroxila ($\cdot OH$), espécies que coletivamente são chamadas de EROs, e que podem reagir diretamente com DNA, lipídios e

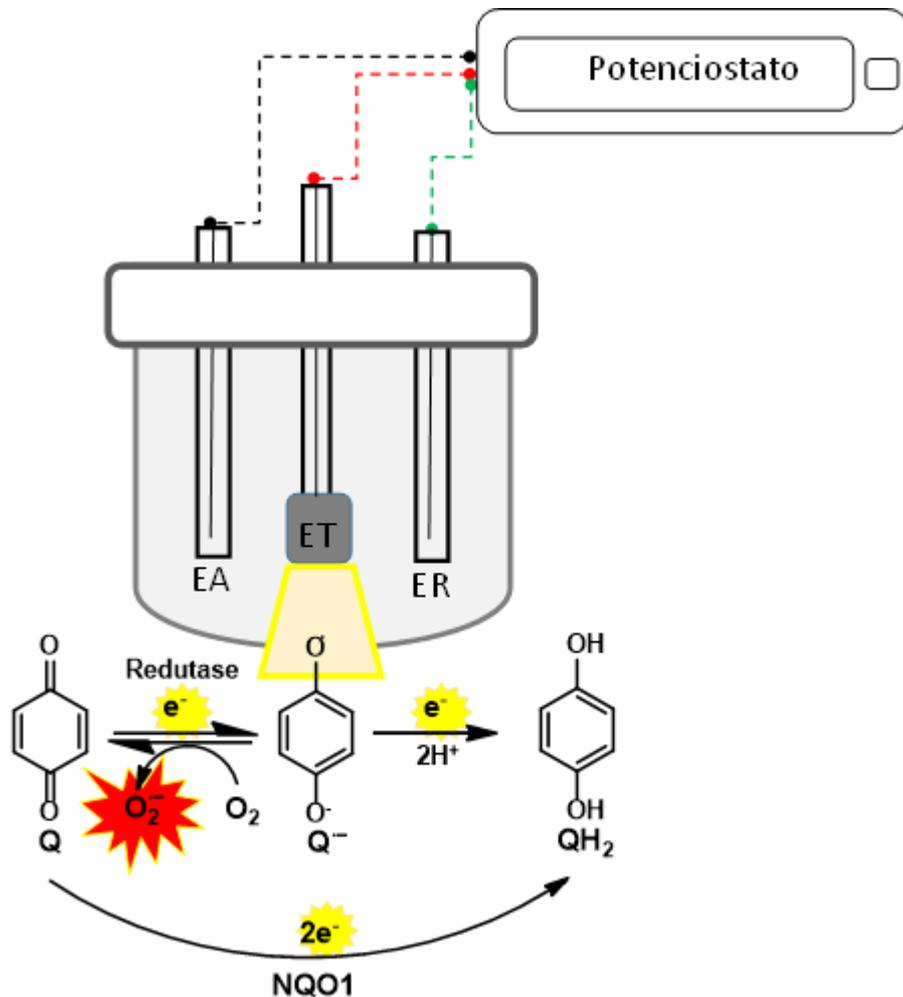
proteínas, levando a danos celulares (ENSAFI et al., 2016; DE CASTRO; EMERY; JUNIOR, 2013, SILVA et al., 2020).

A Figura 11 mostra ainda uma rota alternativa de ação mecanística da quinona que é através da redução bieletrônica para formar hidroquinonas em uma única etapa (FERREIRA et al., 2013). A redução bieletrônica é catalisada pela enzima NAD(P)H quinona acceptora oxidoreductase (NQO1) para produzir hidroquinona (ENSAFI et al., 2016; DE CASTRO; EMERY; JUNIOR, 2013). Uma das propriedades químicas importantes das quinonas é a capacidade de sofrer oxirredução reversível sem mudança em sua estrutura. Desta forma, a tríade constituída pelas espécies quinona / semiquinona / hidroquinona ($Q / SQ^{\cdot-} / QH_2$) é um importante componente em sistema redox na biologia, pois é vital na transferência de elétrons através de células e tecidos (SONG; BUETTNER, 2010).

Mesmo possuindo vários efeitos benéficos, as quinonas são consideradas uma classe de toxinas, com uma variedade de efeitos perigosos para células vivas (Figura 7). Por exemplo, as quinonas atuam como gerador de EROs, o que pode induzir vários tipos de danos oxidativos, como a peroxidação lipídica (KISHIKAWA; KURODA, 2014). Esse comportamento duplo, ora agindo como pró-oxidante, ora como antioxidante tem atraído o interesse de pesquisadores, em especial da química medicinal.

A busca por compreensão dos mecanismos moleculares de processos redox biológicos revelou a necessidade de uma abordagem multidisciplinar na qual a eletroquímica desempenha um papel central. Há interesse crescente sobre compostos eletroativos no sentido de aumentar ou modular suas atividades, evitando resultados indesejáveis, projetando drogas mais eficazes e seletivas (SILVA et al., 2020).

Figura 11 - Redução de quinonas (Q) via 1 e 2 elétrons, gerando semiquinonas (Q^{•-}) e hidroquinonas (QH₂), respectivamente.



Fonte: Autor deste TCC, 2021.

1.3 Selenoquinonas

Nas últimas quatro décadas o selênio (Se) ou selenocompostos veem sendo estudados por seus efeitos quimiopreventivos contra o câncer. Devido à ação anti-oxidante desse calcogênio, através da suplementação direta ou indireta, observa-se o aumento da defesa celular contra o estresse oxidativo. Consequentemente, vem atraindo interesse da comunidade científica levando a descoberta de moléculas biologicamente ativas com propriedades antitumorais. (GANDIN et al., 2018; JARDIM et al., 2015).

Além disso, os compostos contendo selênio detêm reconhecidas atividades biológicas contra várias doenças importantes, incluindo diabetes, Alzheimer, acidentes vasculares cerebrais, e atividade antitumoral com seletividade significativa. Em relação à atividade

anticancerígena dos compostos organosselenados, têm sido propostos vários mecanismos de ação biológica, como a proteção antioxidante por selenoenzimas, inibição específica do crescimento de células antitumorais por metabolitos de selênio, modulação do ciclo celular e apoptose, e efeitos no reparo do DNA, mas de modo específico, o mecanismo de ação ainda não é totalmente compreendido (VIEIRA et al., 2015).

Os compostos organosselenados apresentam efeitos citotóxicos, atuando como pró-oxidantes que alteram a homeostase celular. Assim, em busca de otimizar as características relacionadas à seletividade, especificidade e eficácia, bem como para diminuir a sua toxicidade, vários novos compostos orgânicos de Se foram sintetizados, tendo como exemplo, as selenoquinonas (GANDIN et al., 2018; DE SOUZA, D. et al., 2015; PANG et al., 2017), que possuem atividade antibacteriana, antifúngica, antitumoral, e propriedade de modulação redox (JARDIM et al., 2015).

Além disso, o que torna estes compostos propensos a possíveis fármacos para tratamento de câncer e outras doenças relacionadas ao estresse oxidativo, é seu efeito duplo, ora agindo como antioxidante em células normais, ora como pró-oxidante em células expostas ao estresse oxidativo, pois seu mecanismo de ação depende do meio (DE PAIVA et al., 2019).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar o comportamento eletroquímico de selenoquinonas biologicamente ativas e correlacionar dados eletroquímicos com aqueles de atividade biológica.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar o perfil eletroquímico das selenoquinonas, em meios prótico e aprótico, por meio da técnica de Voltametria Cíclica (VC).
- Obter dados sobre o mecanismo de redução e oxidação, e dessa forma, contribuir para elucidação do mecanismo molecular de ação biológica.

3METODOLOGIA

3.1 Reagentes e solventes

As selenoquinonas 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).

Ferricianeto de potássio ($K_3[Fe(CN)_6]$), ferrocianeto de potássio ($K_4[Fe(CN)_6].3H_2O$) e cloreto de potássio (KCl), fosfato de sódio monobásico (NaH_2PO_4), dibásico (Na_2HPO_4) e carbonato de sódio foram adquiridos da Vetec Química Fina Ltda. (Rio de Janeiro, Brasil). O hexafluorofosfato de tetrabutílamônio (TBAPF₆), para o meio aprótico, foi obtido da Sigma-Aldrich.

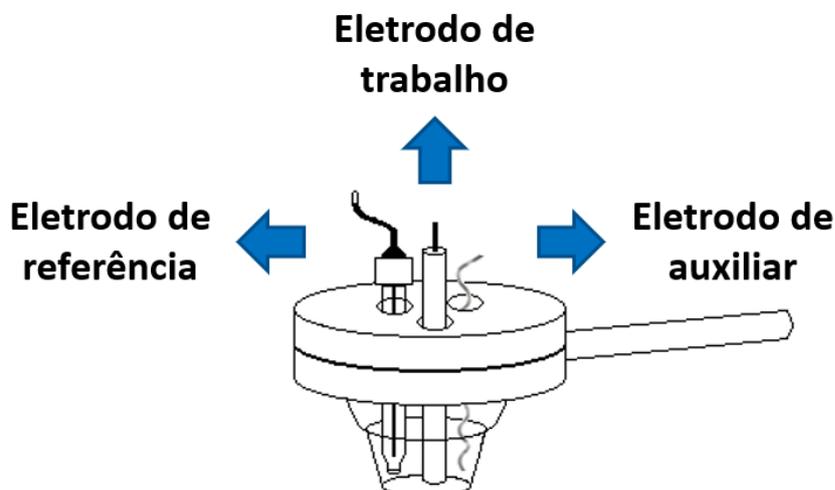
Devido a presença de umidade no hexafluorofosfato de tetrabutílamônio (TBAPF₆), que é um interferente em meio aprótico, sendo assim necessária à sua purificação. Por este motivo foi realizada a recristalização com etanol a quente, posteriormente foi devidamente filtrado e seco.

O solvente N,N-dimetilformamida (DMF) foi adquirido da Acros Organics com 99,8%, extra seco AcroSeal® (New Jersey, Estados Unidos). Todos os reagentes químicos utilizados foram de grau analítico. Todas as soluções foram preparadas em água ultrapura a partir de um sistema de purificação Milli-Q da Millipore Inc. Para a medição do pH das soluções tamponadas utilizou-se o pHmetro da Quimis.

3.2 Estudos Eletroquímicos

As análises eletroquímicas foram realizadas em um sistema de três eletrodos (eletrodos de trabalho, auxiliar e referência). Utilizou-se como eletrodo de trabalho, o carbono vítreo (BAS, diâmetro 3 mm), como eletrodo de referência Ag|AgCl|Cl⁻ (3 mol L⁻¹) em um tubo com capilar de Luggin e vycor em sua extremidade, e como eletrodo auxiliar, um fio de platina (Figura 12).

Figura 12: Esquema da cela eletroquímica utilizada para as análises.



Fonte: Autor deste TCC, 2021.

3.2.1 Limpeza Padrão do Eletrodo de Carbono Vítreo

A limpeza do eletrodo de carbono vítreo foi realizada utilizando uma base de polimento com alumina ($0,3 \mu\text{m}$) e, posteriormente, lavado com água deionizada e imerso em acetona, sendo levado ao ultrassom por 30 s para a remoção de partículas residuais.

Para a verificação da área eletroativa do eletrodo, foram realizados testes em solução de $(\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]/(\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot 3\text{H}_2\text{O})$ 1 mmol L^{-1} em KCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, através de voltametria cíclica, na faixa de potencial de $0,3 \text{ V}$ a $-0,6 \text{ V}$ vs eletrodo de referência $\text{Ag}|\text{AgCl}|\text{Cl}^-$ (3 mol L^{-1}) com velocidade de varredura de $0,1 \text{ V s}^{-1}$.

3.2.2 Meio Aprótico

Para os estudos em meio aprótico utilizou-se o solvente orgânico N,N -dimetilformamida (DMF) adquirido da Acros Organics extra seco e, portanto, não necessitou ser destilado.

O eletrólito suporte (TBABF_6 $0,1 \text{ mol L}^{-1}$), foi devidamente purificado. Para sua purificação procedeu-se da seguinte forma: 60 g de TBABF_6 foram solubilizadas em etanol puro absoluto a quente ($60 \text{ }^\circ\text{C}$) e, em seguida a solução foi resfriada à temperatura ambiente até completa cristalização. Posteriormente, o produto foi filtrado à vácuo e, uma segunda cristalização, em etanol, foi realizada a fim de eliminar possíveis impurezas. Por fim, o TBABF_6 recristalizado foi seco sob pressão reduzida a 60°C .

A análise da qualidade do solvente (DMF) foi realizada na presença do eletrólito suporte (TBABF₆) por voltametria cíclica, a fim de verificar o domínio eletroquímico possível de ser aplicado a cada ensaio, como descrito a seguir: Para os ensaios em meio aprótico, a massa equivalente a 0,1 mol L⁻¹ do eletrólito suporte (TBABF₆) foi solubilizada em DMF e desaerado com Argônio (Ar) durante 5 minutos, para a remoção do oxigênio, pois o oxigênio seria um interferente, podendo ainda reagir com a amostra estudada. Transcorrido este tempo, realizou-se o registro do branco por voltametria cíclica a 100 mV s⁻¹. Posteriormente, a massa correspondente a 1 mmol L⁻¹ do composto em análise foi dissolvida na solução contendo o eletrólito suporte, desaerada e submetida à análise voltamétrica. As selenoquinonas foram submetidos à análise voltamétrica em meio aprótico, sendo as massas determinadas com precisão de centésimo de mg, em balança analítica, momentos antes de cada execução experimental.

3.2.3 Meio prótico

Para o estudo eletroquímico em meio prótico utilizou-se a solução de tampão fosfato (pH 7,4, força iônica 0,2 mol L⁻¹) para mimetizar as regiões hidrofílicas das matrizes biológicas. 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.

As soluções foram desaeradas com Argônio durante 5 minutos e, em todos os casos, iniciou-se com o registro do perfil voltamétrico do eletrólito suporte, seguido das análises das soluções de trabalho.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

No presente trabalho, a Voltametria Cíclica (VC) foi utilizada para investigar o perfil eletroquímico de 7 selenoquinonas, recentemente reportadas como anticancerígenas.

Os perfis obtidos confirmaram a presença de dois centros redox individuais. Todos os compostos apresentaram atividade eletroquímica nas regiões catódica e anódica. E com os dados obtidos foi possível propor um mecanismo redox para as selenoquinonas estudadas.

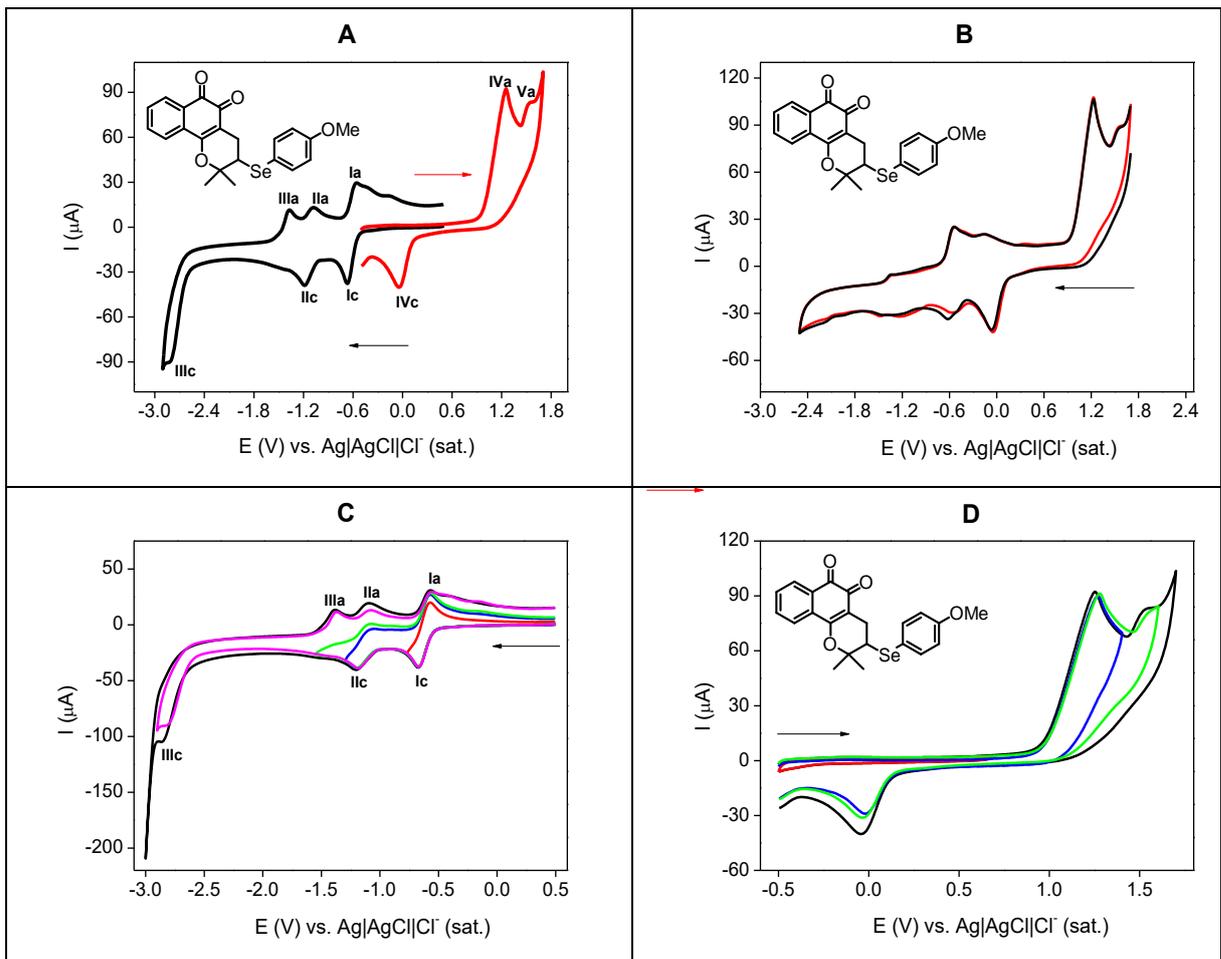
4.1 Estudo eletroquímico em meio aprótico

Os estudos em meio aprótico (DMF + TBAPF₆, 0,1 mol L⁻¹) foram realizados a fim de mimetizar o ambiente das membranas biológicas. Em todos os compostos estudados foi observada atividade eletroquímica nas faixas catódicas e anódicas dos VCs. Para a análise dos comportamentos eletroquímicos, na redução, a faixa de varredura foi de +0,5 V a -3,0 V, e na oxidação foi de -0,5 V até +1,7 V. Na faixa de redução observou-se principalmente a redução da porção quinonoídica, enquanto na faixa de oxidação foi possível analisar a oxidação da porção calcogenada, no caso, o selênio.

Como representante do grupo temos o perfil voltamétrico da selenoquinona denominada ENSJ305 (p-φOMe) que é apresentado na Figura 13.

Os potenciais de picos catódicos e anódicos de cada quinona estudada estão listados na tabela 1.

Figura 13 - Voltamogramas cíclicos (VC) do composto ENSJ305 (p-OMe) em DMF + TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹). Eletrodo de carbono vítreo, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$. ($c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$). (A) Linha preta corresponde à redução e linha vermelha corresponde à oxidação. (B) Varreduras 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: Autor deste TCC, 2021.

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

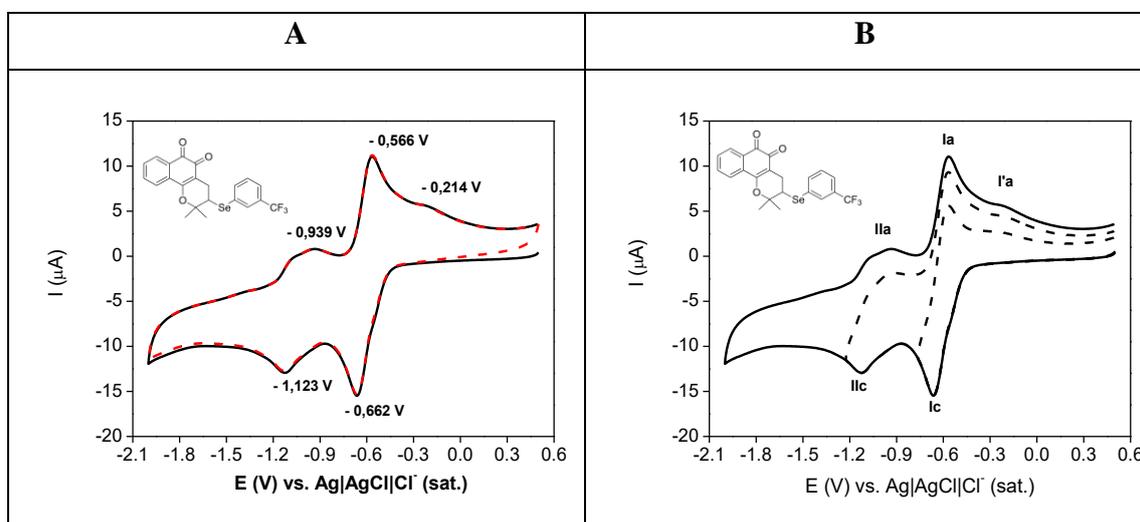
Amostras	$-E_{pIc}$ (V)	$-E_{pIa}$ (V)	ΔE_1 (mV)	$-E_{pIIc}$ (V)	$-E_{pIIa}$ (V)	ΔE_2 (mV)	$-E_{pIIIc}$ (V)	$-E_{pI'a}$ (V)	E_{pIVa} (V)	$-E_{pIVc}$ (V)	$E_{pIV'a}$ (V)	E_{pVa} (V)
ENSJ 301 m-ϕCF₃	0,662	0,566	96	1,123	0,939	184	-	0,214	1,233	0,080	0,386	-
ENSJ 302 p-ϕMe	0,655	0,566	89	1,061	0,923	138	-	0,211	1,131	0,133	0,371	-
ENSJ 303 n-Bu	0,674	0,584	90	1,154	0,937	217	-	0,247	1,137	0,100	0,309	-
ENSJ 304 p-ϕCl	0,658	0,554	104	1,140	1,028	112	2,582	0,168	1,163	0,039	0,301	-
ENSJ 305 p-ϕOMe	0,668	0,580	88	1,140	0,945	195	2,810	-	1,252	0,046	0,328	1,534
ENSJ 311 p-ϕBr	0,644	0,542	102	1,098	0,913	185	2,354	0,132	1,198	0,066	0,337	-
ENSJ 312 ϕ	0,655	0,548	107	1,134	1,269	135	-	0,167	-	-	-	-

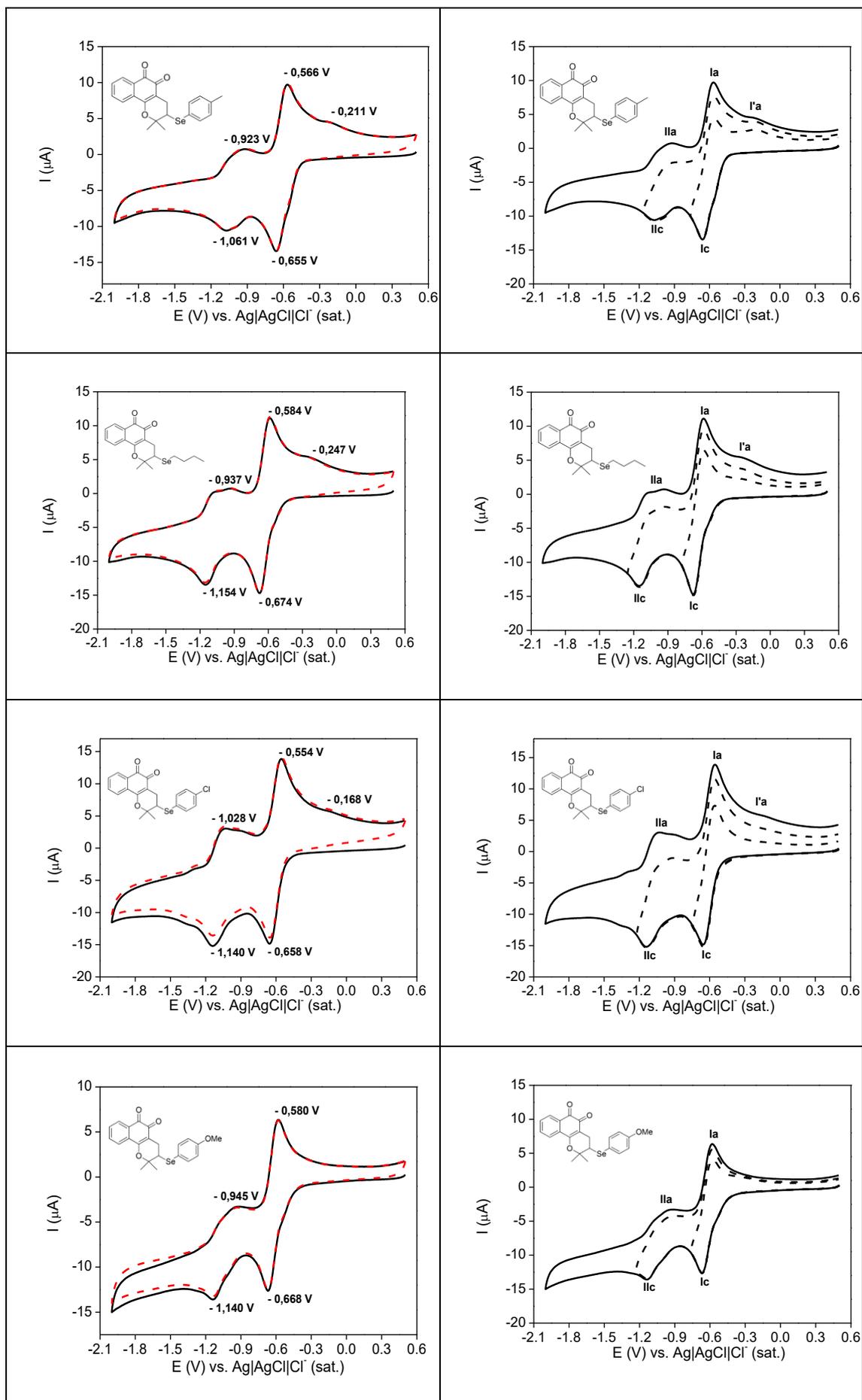
Fonte: Autor deste TCC, 2021.

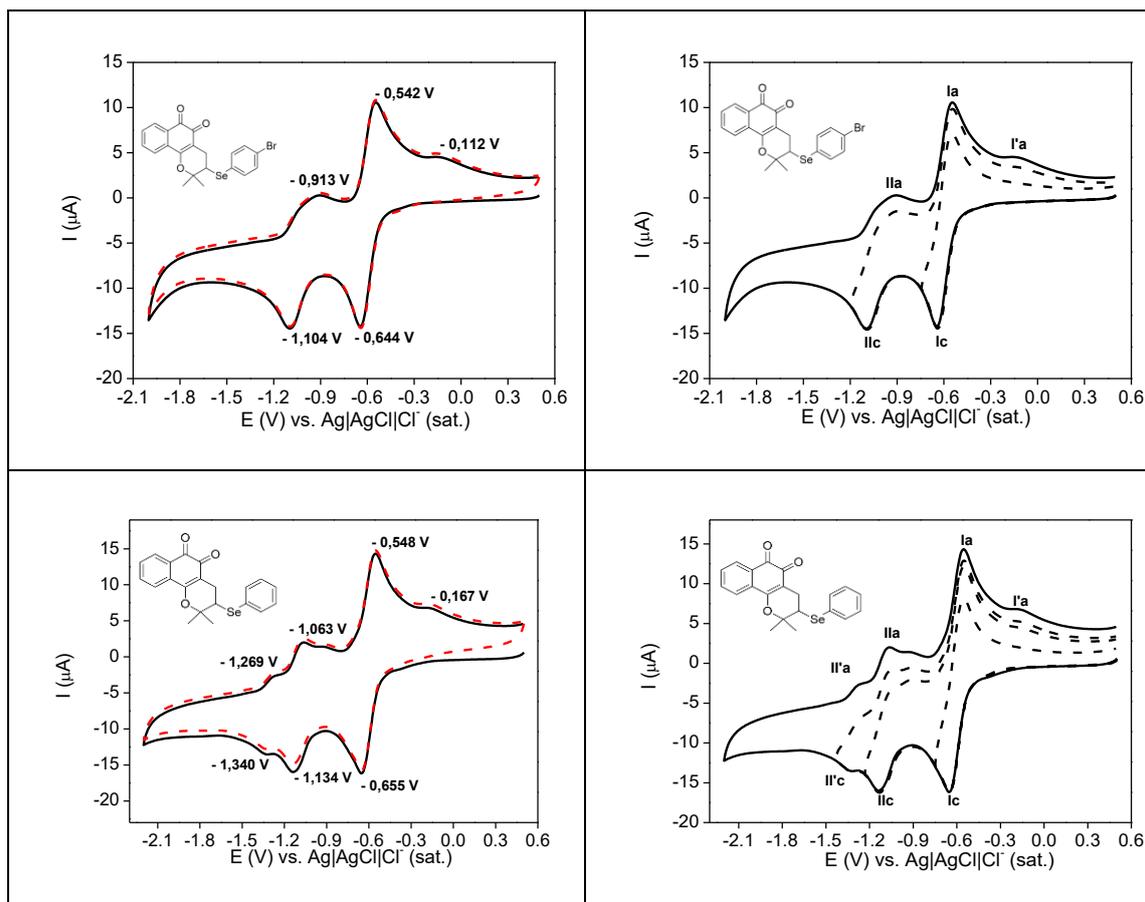
Como já esperado para as selenoquinonas, os perfis de VC são semelhantes aos relatados para outras quinonas. Foi observado em todos os voltamogramas um perfil similar na região catódica: pelo menos dois pares de ondas (Ic / Ia, IIc / IIa) (Figura 14), os quais estão relacionados à redução da porção quinona em duas etapas monoelétrônicas para originar respectivamente a semiquinona e o diânion quinônico. IIIc está relacionado à quebra da ligação C-Se, após captura de 2 elétrons, gerando o respectivo seleneto, que se oxida em IIIa (Figura 13).

Em meio aprótico, as quinonas podem ser reduzidas em duas etapas de um elétron cada. A primeira etapa está relacionada ao par redox quinona (Q) / semiquinona (Q^{•-}), enquanto a segunda etapa está relacionada 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 13) (WANG et al., 2010; MA et al., 2011).

Figura 14 - Voltamogramas cíclicos (VCs), na região catódica, de todos os compostos estudados em DMF + TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹). Eletrodo de carbono vítreo, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$, ($c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$). (A) Varreduras sucessivas. (B) Varreduras com potenciais de inversão.







Fonte: Autor deste TCC, 2021.

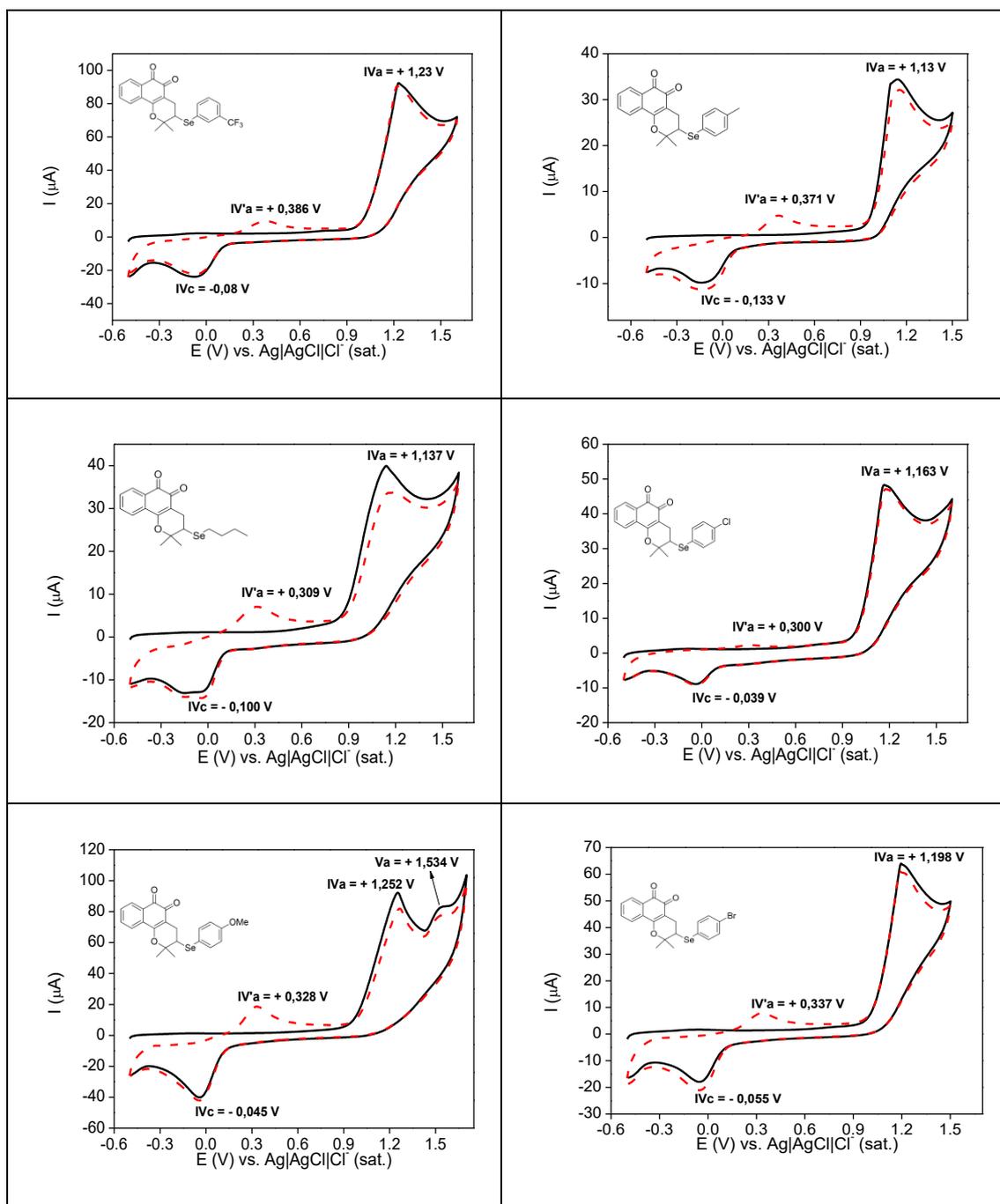
Observamos que a primeira onda catódica (Ic) mostrou características de quase-reversibilidade (Tabela 1, ΔE_1 variou de 88-107 mV) onde o primeiro processo de redução é acompanhado pela correspondente onda de oxidação (Ia), de intensidade de corrente correspondente à onda de redução.

A segunda onda catódica (IIc) apresenta uma menor característica de reversibilidade. A onda IIc ocorre devido a formação do diânion quinônico, e sua menor reversibilidade decorre de sua maior basicidade, o que o torna mais reativo que a semiquinona (primeira onda catódica - Ic), sendo assim, mais susceptível a reações químicas acopladas, após eletrogeração, como protonação, dimerização ou desproporcionamento.

Na região anódica temos a presença de um pico irreversível (IVa), com o dobro da intensidade de corrente, quando comparado ao pico de redução da quinona. No ciclo reverso de todos os compostos, observou-se uma onda de redução próxima a 0 V (IVc), e na varredura sucessiva, observa-se que o produto reduzido em IVc pode ser reoxidado

dando origem a onda IV'a (Figura 15). Em específico para a amostra ENSJ305 (p- ϕ OMe), foi confirmada a presença de um pico anódico adicional em potencial mais positivo (Va).

Figura 15 - Voltamogramas cíclicos anódicos (VCs) de todos os compostos estudados em DMF + TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹). Eletrodo de carbono vítreo, $\nu = 100$ mV s⁻¹. (c = 1 mmol L⁻¹).



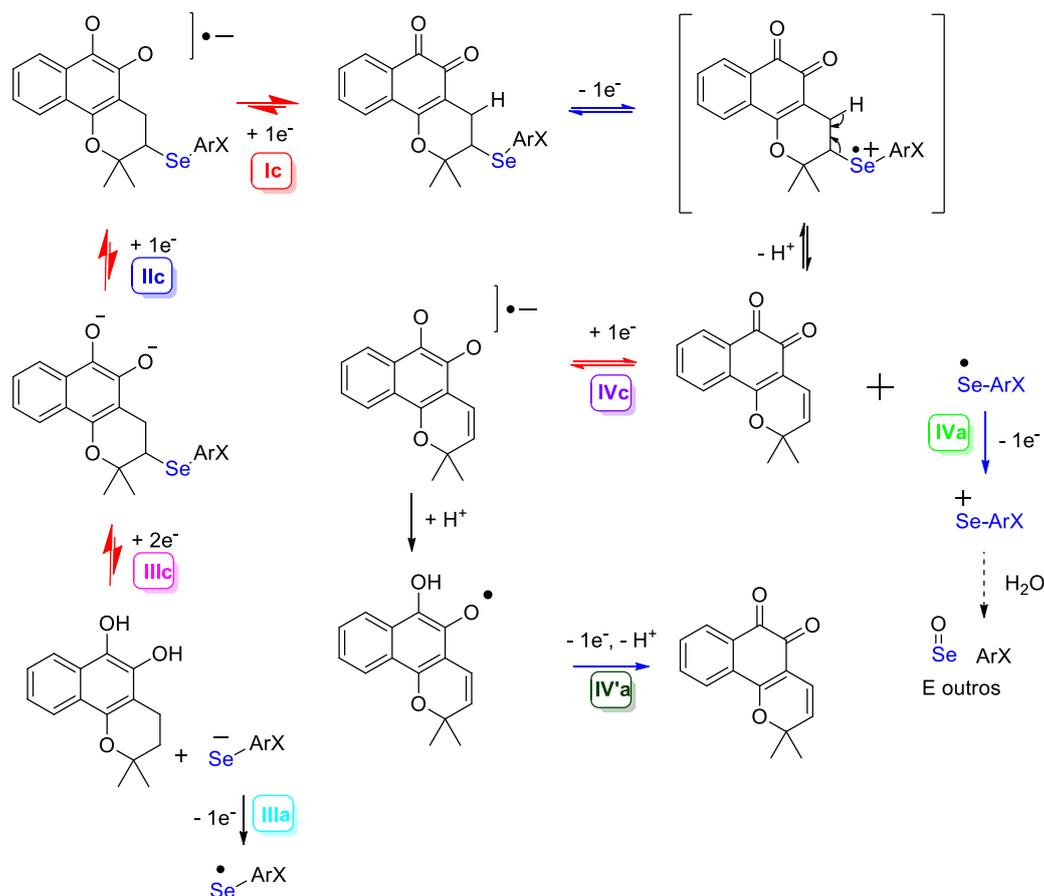
Fonte: Autor deste TCC, 2021.

A maioria das calcogenoquinonas exibiu apenas um pico de oxidação irreversível (IVa). Tal ocorrência em compostos organocalcogenados já foi citada por Giles e colaboradores (2001). A proposta de mecanismo redox esquematizada a seguir, segue um mecanismo geral do tipo eletroquímico-químico, no qual o cátion radical centrado no Se, eletrogerado, sofre desprotonação e pode sofrer uma ruptura irreversível da ligação carbono-calcogênio (IIIc), de modo semelhante ao descrito por France e colaboradores (2004), para os compostos glicosilcalcogênios.

Sugere-se que após a quebra da ligação carbono-selênio, temos a formação da quinona correspondente, que por sua vez é reduzida no ciclo reverso em potenciais próximos a zero (Figura 15), juntamente com a formação do radical de selênio, que reage formando intermediários de selênio que podem seguir várias vias, conforme mecanismo proposto na Figura 16, similar ao mecanismo de ação biológica proposto por Vieira, 2015 e colaboradores.

As selenoquinonas foram consideradas muito promissoras, e apresentaram atividade eletroquímica nas regiões catódica e anódica dos voltamogramas. Por essa razão no presente trabalho, foram realizados estudos em prótico e aprótico, para a obtenção de dados relevantes na elucidação do mecanismo de ação molecular. Com os dados obtidos foi proposto um possível mecanismo redox para as selenoquinonas (Figura 16).

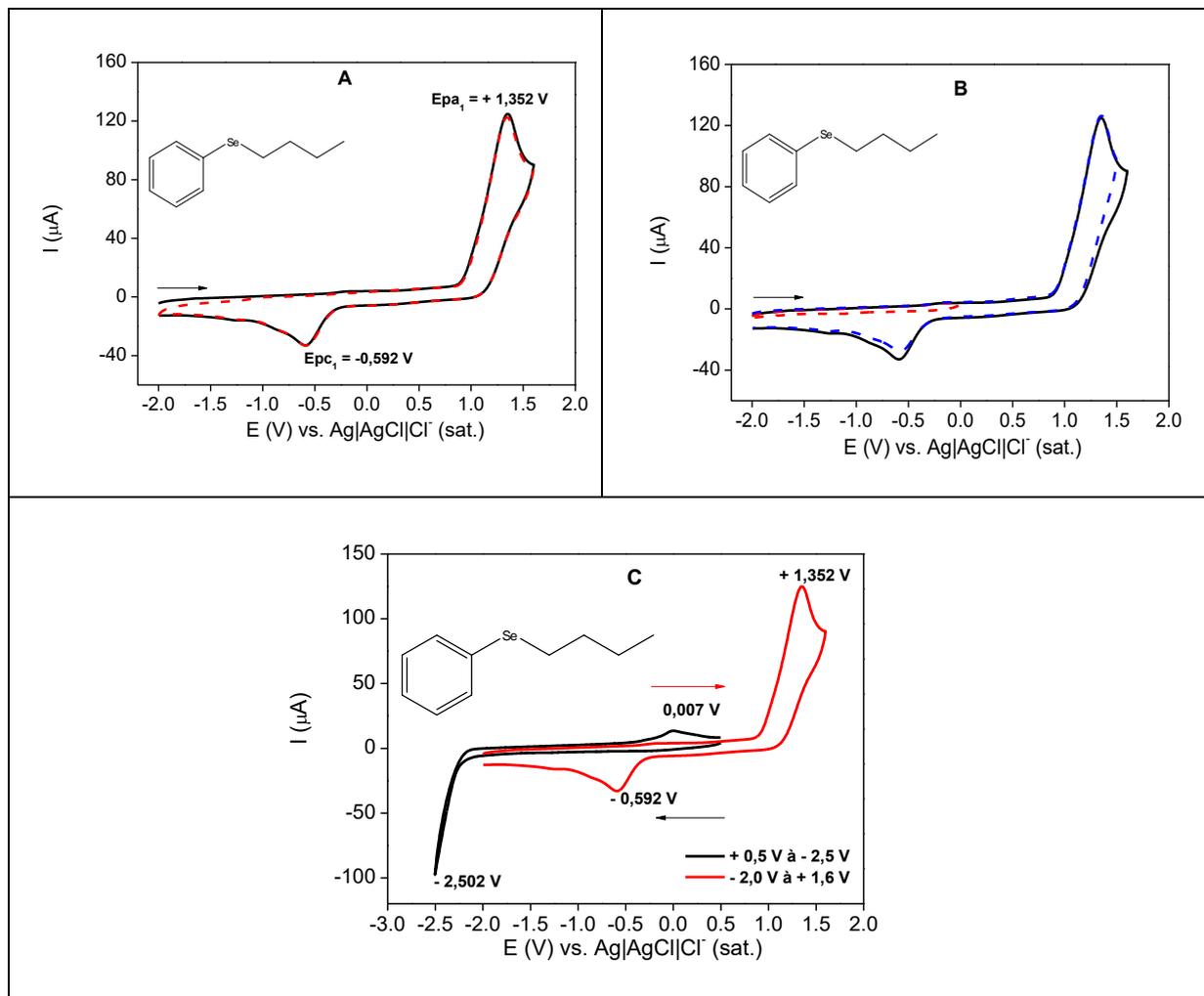
Figura 16 - Proposta de mecanismo redox para as calcogenoquinonas.



Fonte: Autor deste TCC, 2021.

Adicionalmente, foram estudadas moléculas mais simples, os selenetos, cuja porção eletroativa seria apenas o selênio, para provar o mecanismo proposto, especialmente no que diz respeito à oxidação do selênio. O perfil voltamétrico dos selenetos na região catódica (Figura 17, C) apresentou um pico intenso, também presente nas selenoquinonas sendo chamado de IIIc, este pico 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 17, A e B), observou-se um pico oxidação referente à formação do cátion radical centrado no selênio, que é reduzido em seguida, comprovado pelo surgimento do pico reverso em potenciais negativos.

Figura 17 - Voltamogramas cíclicos (VCs) de selenetos aromáticos, em DMF + TBAPF₆ (0,1 mol L⁻¹). Eletrodo de carbono vítreo, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$, ($c = 1 \text{ mmol L}^{-1}$). (A) Varreduras sucessivas; (B) Potenciais de inversão; (C) Perfis combinados de redução e oxidação.



Fonte: Autor deste TCC, 2021.

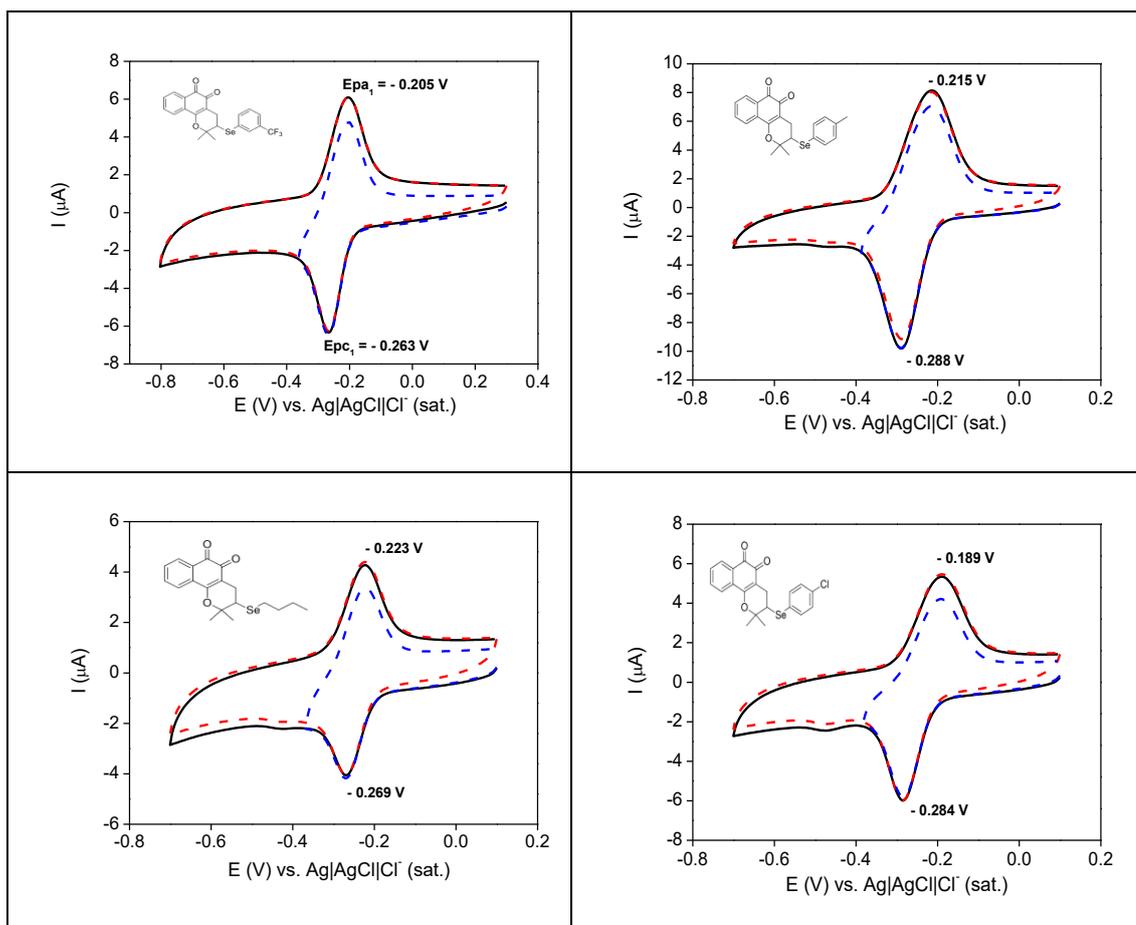
4.2 Estudo eletroquímico em meio prótico

Através da voltametria cíclica (VC) em meio prótico, foi possível confirmar a presença de dois centros redox nas selenoquinonas. Este meio se assemelha às regiões hidrofílicas das matrizes biológicas (DE PAIVA et al., 2015). Os compostos em questão exibiram uma combinação de dois comportamentos redox distintos, um referente à porção quinona e outro ao substituinte calcogênio.

Em meio aquoso, as selenoquinonas apresentaram dificuldade para solubilização, portanto, foram usadas concentrações relativamente baixas ($0,1 \text{ mmol L}^{-1}$), e como co-solvente foi utilizado o etanol (20%), garantindo assim uma completa solubilização.

Foi utilizado o pH 7,4 o qual foi escolhido por mimetizar o pH fisiológico. Já está bem estabelecido que em meio prótico as quinonas sofrem redução bielettrônica em uma única etapa, formando hidroquinonas. As selenoquinonas estudadas apresentaram um par redox (E_{pa1} e E_{pc1}) na região catódica associado à formação da hidroquinona com características quase reversíveis (Tabela 2), e transporte de massa de natureza adsortiva (Figura 18).

Figura 18 - Voltamogramas cíclicos (VC) de quatro calcogenoquinonas representativas do grupo em tampão fosfato pH 7,4 + 20% etanol. Eletrodo de carbono vítreo, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$, ($c = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$).



Fonte: Autor deste TCC, 2021.

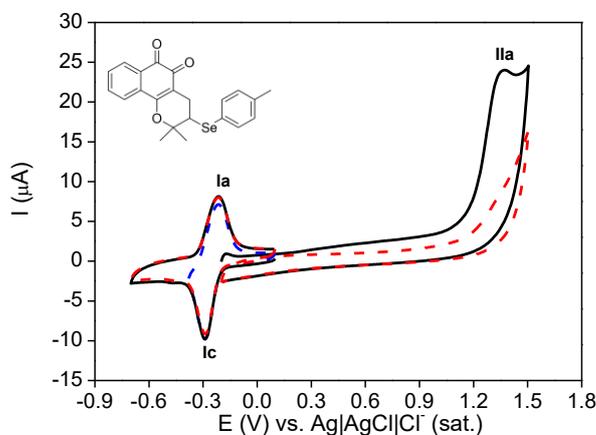
Tabela 2 - Principais parâmetros eletroquímicos para as selenoquinonas analisadas (Tabela 1) em tampão fosfato, pH 7,4; 20% etanol. Eletrodo de carbono vítreo, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$, ($c = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$).

Amostras	$-E_{pc1}$ (V)	$-E_{pa1}$ (V)	ΔE_1 (mV)	E_{pa2} (V)
ENSJ 301 (m- ϕ CF ₃)	0,263	0,205	58	1,445
ENSJ 302 (p- ϕ Me)	0,288	0,215	73	1,362
ENSJ 303 (n-Bu)	0,269	0,223	46	1,316
ENSJ 304 (p- ϕ Cl)	0,284	0,189	95	1,460
ENSJ 311 (p- ϕ Br)	0,273	0,209	64	1,336
ENSJ 312 (ϕ)	0,260	0,221	39	0,707

Fonte: Autor deste TCC, 2021.

Na faixa de oxidação, foi observado um pico anódico intenso irreversível (E_{pa2}) entre +0,707 V e +1,460 V (Tabela 2), relacionado à oxidação do substituinte calcogenado, o qual pode ser atribuído à formação de selenóxidos (Figura 19) (MÉNDEZ-ALBORES et al., 2015).

Figura 19 - Voltamograma cíclico (VC) do composto ENSJ302 (p- ϕ Me), em tampão fosfato pH 7,4 + 20% etanol. Eletrodo de carbono vítreo, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$, ($I = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$). Linha preta corresponde à redução e linha vermelha corresponde à oxidação.



Fonte: Autor deste TCC, 2021.

Os resultados obtidos através dos estudos eletroquímicos apresentados no presente trabalho, confirmaram a presença de dois sistemas redox distintos, tanto em meio prótico, quanto em meio aprótico. A análise dos intermediários eletrogerados são de grande importância para a compreensão do mecanismo de ação biológica de tais compostos.

5 CONCLUSÃO

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.

Com os dados obtidos no presente trabalho foi proposto um possível mecanismo redox para as selenoquinonas, que por sua vez é uma ferramenta importante na elucidação completa do mecanismo de ação molecular das selenoquinonas.

REFERÊNCIAS

- BAL, M. K.; BANKS, C. E.; JONES, A. M. Metabolism Mimicry: An Electrosynthetic Method for the Selective Deethylation of Tertiary Benzamides. **ChemElectroChem**, v. 6, p. 4284–4291, 2019.
- BOLTON, J. L.; DUNLAP, T. L.; DIETZ, B. M. Formation and biological targets of botanical o-quinones. **Food Chem Toxicol**, v. 120, p. 700–707, 2018.
- BOLTON, J.L.; DUNLAP, T. Formation and Biological Targets of Quinones: Cytotoxic versus Cytoprotective Effects. **Chem Res Toxicol**, v. 30, p. 13–37, 2017.
- DA SILVA, F. C.; FERREIRA, V. F. Natural Naphthoquinones with Great Importance in Medicinal Chemistry. **Current Organic Synthesis**, v. 13, p. 334-371, 2016.
- DE CASTRO, S. L.; EMERY, F. S.; JUNIOR, E. N. S. Synthesis of quinoidal molecules: Strategies towards bioactive compounds with an emphasis on lapachones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 69, p. 678-700, 2013.
- DE PAIVA, Y. G. et al. Relationship between Electrochemical Parameters, Cytotoxicity Data against Cancer Cells of 3-Thio-Substituted Nor-Beta-Lapachone Derivatives. Implications for Cancer Therapy. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, p. 658-672, 2019.
- DE SOUZA, D. et al. New Organochalcogen Multitarget Drug: Synthesis and Antioxidant and Antitumoral Activities of Chalcogenozidovudine Derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, p. 3329-3339, 2015.
- EL-MAGHRABEY, M. et al. Design of a dual functionalized chemiluminescence ultrasensitive probe for quinones based on their redox cycle. Application to the determination of doxorubicin in lyophilized powder and human serum. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 329, p. 129226, 2021.
- EL-NAJJAR, N. et al. The chemical and biological activities of quinones: overview and implications in analytical detection. **Phytochemistry Reviews**, 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.
- FERREIRA, F. R. et al. Arylated α - and β -dihydrofuran naphthoquinones: Electrochemical parameters, evaluation of antitumor activity and their correlation. **Electrochimica Acta**, v. 110, p. 634-640, 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.

FUCHIGAMI, H. et al. Voltammetric Behaviour of Drug Molecules as a Predictor of Metabolic Liabilities. **Scientia Pharmaceutica**, v. 88, p. 46-61, 2020.

GANDIN, V. et al. Organic selenium compounds as potential chemotherapeutic agents for improved cancer treatment. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 127, p. 80-97, 2018.

HILLARD, E. A. et al. Electrochemical parameters and techniques in drug development, with an emphasis on quinones and related compounds. **Chemical Communications**, v. 23, p. 2612-2628, 2008.

J.-M. Savéant, C. Costentin. **Elements of molecular and biomolecular electrochemistry: an electrochemical approach to electron transfer chemistry**. (2nd ed.), Hoboken, New Jersey - USA: John Wiley & Sons, 2019.

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. 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.

JÚNIOR, E. N. S. et al. Synthesis of quinones with highlighted biological applications: A critical update on the strategies towards bioactive compounds with emphasis on lapachones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 179, p. 863-915, 2019.

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.

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.

LÓPEZ, J. et al. Quinoid systems in chemistry and pharmacology. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, p. 3599-3620, 2015.

MOHAMMADI, M.; ARABI, L.; ALIBOLANDI, M. Doxorubicin-loaded composite nanogels for cancer treatment. **Journal of Controlled Release**, v. 328, p. 171-191, 2020.

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.

PANG, Y. et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Selenium-Containing Isocombretastatins and Phenstatins as Antitumor Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 7300-7314, 2017.

SILVA, T. L. et al. Quinone-based molecular electrochemistry and their contributions to medicinal chemistry: A look at the present and future. **Current Opinion in Electrochemistry**, v. 24, p. 79-87, 2020

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

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.