



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS ARARANGUÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENERGIA E SUSTENTABILIDADE

ANGÉLICA MEDEIROS DE COSTA

SÍNTESE DE MATERIAIS HÍBRIDOS PARA OBTENÇÃO DE NOVOS FÁRMACOS

ARARANGUÁ
2023

ANGÉLICA MEDEIROS DE COSTA

SÍNTESE DE MATERIAIS HÍBRIDOS PARA OBTENÇÃO DE NOVOS FÁRMACOS

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Energia e Sustentabilidade da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Energia e Sustentabilidade.

Orientador: Prof. Tiago Elias Allievi Frizon, Ph.D.

Coorientador: Prof. Luiz Fernando Belchior, Ph.D.

ARARANGUÁ
2023

Costa, Angélica Medeiros de
SÍNTESE DE MATERIAIS HÍBRIDOS PARA OBTENÇÃO DE NOVOS
FÁRMACOS / Angélica Medeiros de Costa ; orientador, Tiago
Elias Allievi Frizon, coorientador, Luiz Fernando
Belchior, 2023.
40 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Campus Araranguá, Programa de Pós-Graduação em
Energia e Sustentabilidade, Araranguá, 2023.

Inclui referências.

1. Energia e Sustentabilidade. 2. Colesterol. Vitamina
D. Antioxidante. Disseleneto.. I. Frizon, Tiago Elias
Allievi. II. Belchior, Luiz Fernando. III. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Energia e Sustentabilidade. IV. Título.

ANGÉLICA MEDEIROS DE COSTA

SÍNTESE DE MATERIAIS HÍBRIDOS PARA OBTENÇÃO DE NOVOS FÁRMACOS

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 29 de março de 2023, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Tatiana Gisset Pineda Vásquez, Dr.(a)
Instituição UFSC

Prof.(a) Fabricio de Oliveira Ourique, Dr.(a)
Instituição UFSC

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Energia e Sustentabilidade.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Tiago Elias Allievi Frizon, Ph.D
Orientador

ARARANGUÁ, 2023.

RESUMO

Desde as primícias da raça humana, o homem procura na natureza recursos para tratar doenças e amenizar dores que o remete. A utilização de recursos naturais busca inicialmente aprimorar a área farmacêutica originando em novas pesquisas e conhecimentos. O processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos fármacos está diretamente relacionado à química medicinal, porém é um processo complexo, longo e de custo elevado. O organismo humano possui um difícil e estruturado sistema de desintoxicação e de proteção contra os malefícios provocados por EROs, onde destacam-se o funcionamento das enzimas intracelulares e extracelulares, superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx). Há diversos compostos citados na literatura que atuam como miméticos de GPx, dentre eles, recebem destaque, compostos contendo átomos de calcogênios. As enzimas miméticas a GPx apresenta atividades antioxidantes, catalisando a redução de peróxidos de hidrogênio e peróxidos orgânicos, como os hidroperóxidos de cumeno e de terc-butila, formando água e/ou álcoois e dissulfeto. Essas descobertas possibilitaram a procura por novos compostos organoselênio sintéticos, sendo eles ótimas opções para atuar como miméticos da enzima GPx. Foram obtidos 2 compostos com elevado rendimento, e foram avaliados por meio da interação com DNA dos compostos sintetizados, através de método CT DNA que demonstraram a concepção de novas moléculas eficientes para um futuro desenvolvimento de fármacos programados através da identificação de novos marcadores de DNA ou drogas anticâncer.

Palavras-chave: colesterol; vitamina D; antioxidante; disseleneto.

ABSTRACT

Since the beginning of the human race, humans have been searching nature for resources to treat diseases and alleviate pain. The use of natural resources initially aims to improve the pharmaceutical area, giving rise to new research and knowledge. The process of research and development (R&D) of new drugs is directly related to medicinal chemistry, but it is a complex, long, and costly process. The human organism has a difficult and structured protection system against the harm caused by ROS, where the functioning of the intracellular and extracellular enzymes, superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx), stand out. There are several compounds cited in the literature that act as GPX mimetics, among them, compounds containing chalcogenide atoms are highlighted. The GPx mimetic enzymes have antioxidant activities, catalyzing the reduction of hydrogen peroxides and organic peroxides, such as cumene and tert-butyl hydroperoxides, forming water and/or alcohols and disulfides. These discoveries enabled the search for new synthetic organoselenium compounds, which are great options to act as GPx enzyme mimetics. Two compounds were obtained with high yields, and were evaluated through the interaction with DNA of the synthesized compounds, through CT DNA method that demonstrated the design of new efficient molecules for a future development of programmed drugs through the identification of new DNA markers or anticancer drugs.

Keywords: cholesterol; vitamin D; antioxidant; diselenide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tabela periódica.....	18
Figura 2 Estrutura da molécula de colesterol.....	20
Figura 3 Compostos calcogênio esteróides.....	21
Figura 4 Estrutura molecular da vitamina D.....	22
Figura 5 Fórmula estrutural molecular da testosterona.....	23
Figura 6 Espectro de FTIR do composto 2.....	31
Figura 7 Espectro de RMN 1H do composto 2.....	32
Figura 8 Espectro de RMN 13C do composto 2.....	33
Figura 9 Espectro de FTIR do composto 3.....	34
Figura 10 Espectro de RMN 1H do composto 3.....	35
Figura 11 Espectro de RMN 13C do composto 3.....	36
Figura 12 Resultados da interação entre o complexo e o CT DNA analisada por titulação espectrofotométrica de varredura: A) Composto 2 e B) Composto 3.....	37

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Redução de peróxidos catalisada pela enzima glutathione peroxidase... 16	16
Esquema 2. Ciclo catalítico da enzima glutathione peroxidase 16	16
Esquema 3. Metodologia utilizada para a síntese do disseleneto 129	29
Esquema 4. Esquema sintético para a obtenção do composto 2 e 3 desejado..... 30	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCC N, N'-Diciclohexilcarbodiimida

DMPA 4-Dimetilaminopiridina

EROs Espécies Reativas de Oxigênio

FTIR Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier

GPx Glutathione Peroxidase

GSH Glutathione

GSSG Dissulfeto da glutathione

PDB Protein Data Bank

RMN Ressonância Magnética Nuclear

SOD Superóxido Dismutase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo Geral.....	13
2.2 Objetivos Específicos	13
3 DESENVOLVIMENTO	14
3.1 Antioxidantes	14
3.1.1 Calcogênios – Selênio	17
3.2 Esteróides.....	19
3.2.1 Colesterol	20
3.2.2 Vitamina D	21
3.2.3 Testosterona	22
3.3 Interação com o DNA	24
3.3.1 DNA	24
3.3.2 Interação	24
4 METODOLOGIA	25
4.1 Materiais e Métodos	25
4.1.1 Solvente e Reagentes	25
4.2 Espectrometria de infravermelho com transformada de Fouier	26
4.3 interação com o dna	26
4.3.1 Titulação Espectrofotométrica de Varredura UV-Visível.	26
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
4.4.1 Síntese	27
4.4.1.1 Síntese do Acido 3,3'-Diselenobispropionico 1	27
4.4.1.2 Metodologia utilizada para a obtenção do disseleneto 2 e do dissulfeto 3 contendo colesterol	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1 Resultados com a interação de dna	36
6 CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

Desde as primícias da raça humana, o homem procura na natureza recursos para tratar doenças e amenizar dores que o remete, uma vez que, os métodos terapêuticos utilizados por nossos antepassados eram provenientes de recursos naturais (plantas, animais e minerais). (BARBERATO FILHO, 2006).

Apesar da medicina alopática (tratamento por meio de medicamentos que atuam de forma contrárias aos sintomas) praticada atualmente ser de origem da cultura grega, a utilização de plantas na área da medicina foi difundida primeiramente pelos egípcios, indianos e chineses a mais de 8.000 anos, sendo aplicada em diversas outras regiões do mundo. (BARBERATO FILHO, 2006).

A utilização de recursos naturais busca inicialmente aprimorar a área farmacêutica originando em novas pesquisas e conhecimentos.

A pesquisa farmacêutica tem sido aplicada por diversas áreas de conhecimento sendo elas: química, a fisiologia, a farmacologia, a microbiologia, a bioquímica e a biologia molecular. A primeira foi a química e atualmente é a principal base para o desenvolvimento de fármacos. A fisiologia e a farmacologia foram ciências que transcorreram inicialmente do século XX, ganhando grande impulso com o desenvolvimento de fármacos, e tornaram-se importantes instrumentos para compreender as funções fisiológicas e dos mecanismos das doenças (DREWS, 1995).

No século XX, com tudo, pode-se afirmar que se originou uma indústria farmacêutica com excelente habilidade em pesquisa e desenvolvimento (REICH, 2000).

O processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) dos fármacos passou por mudanças e algumas reestruturações quando comparado aos modelos utilizados pelas indústrias farmacológicas da década de 1950 até o fim da década de 1980. Neste período, os programas de pesquisa buscavam estratégias de modificação das moléculas e princípios de melhoramento dos compostos já estabelecidos e empregados. (NASCIUTTI, 2012).

Entre os anos 1960 e 1970 a produção do primeiro computador de acesso múltiplo, a criação do Protein Data Bank (PDB) e a aplicação de novas estratégias de

modificação molecular levaram à descoberta do primeiro agente anti-hipertensivo. (NASCIUTTI, 2012).

Após esse período, as indústrias farmacêuticas evoluíram, beneficiando-se por tecnologias analíticas e sintéticas de caracterização estrutural, introdução da química combinatória, da biologia molecular e ciências genômicas. Tornaram-se importantes o processo de obtenção do alvo terapêutico em relação ao composto protótipo, o processo de rastreamento farmacológico, as construções de coleções combinatórias (quimiotecas) e o método de ensaio biológico automatizado, que aumentaram a velocidade de preparação de novos compostos sintéticos. (LIMA, 2007).

O processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos fármacos está diretamente relacionado à química medicinal. Segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) a química medicinal envolve a invenção, a descoberta, o planejamento, a identificação, a preparação e a interpretação do mecanismo de ação molecular de compostos biologicamente ativos aplicados ao processo P&D. Logo, expõem-se a grande importância do estabelecimento de interfaces fundamentais entre as ciências químicas, biológicas, farmacêuticas, médicas, físicas e computacionais. (GUIDO et al., 2010).

A atividade de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos fármacos é complexa, longa e de custo elevado. O impacto do uso de medicamentos na sociedade pode aumentar a expectativa de vida das pessoas, tratar certas doenças, trazendo assim benefícios sociais e econômicos. (NASCIUTTI, 2012).

O aumento no tratamento de doenças e elevação na expectativa de vida, se dá devido a descoberta de novos medicamentos, com intermédio das inovações científicas e tecnológicas. Os avanços consideráveis da química e biologia e a melhor compreensão de vias bioquímicas fisiológicas, alvos moleculares e de mecanismos que levam ao surgimento e avanço de doenças, tornaram possível a descoberta de formulações terapêuticas notáveis. (NASCIUTTI, 2012).

Essas formulações buscam a melhor interação com o DNA para então elevar a prospecção positiva dos novos fármacos a serem desenvolvidos e lançados no mercado farmacêutico.

Considerando sua elevada reatividade, diversas moléculas podem interagir com o DNA através de ligações covalentes e por meio de ligação direta com a

molécula ao DNA por suas bases nitrogenadas ou pelo grupo fosfato. (MACHINI, 2019).

As principais formas de interação são baseadas na intercalação, na qual pequenas moléculas se intercalam entre as bases heterocíclicas e aromáticas do DNA e induzem distorções estruturais; na ligação nos sulcos, onde as moléculas se ligam aos ácidos nucleicos através dos sulcos maiores ou menores; por atração eletrostática, na qual a molécula com carga positiva interage com os grupos fosfatos com cargas negativas dos nucleotídeos do DNA. (MACHINI, 2019).

Nesse contexto o desenvolvimento de novos fármacos torna-se importante, uma vez que o processo de pesquisa e desenvolvimento dos mesmos fármacos é considerado umas das oito áreas que merecem atenção especial dos órgãos que o regulam, isso confirma a sua importância como método para que novos medicamentos sejam inseridos no mercado de maneira a aumentar a possibilidade de tratamento e cura para diversas doenças. (NASCIUTTI, 2012).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar e caracterizar novos materiais híbridos possibilitando diagnóstico e tratamento de doenças ligadas ao stress oxidativo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar novas moléculas através de metodologias eficientes e ambientes amigáveis;
- Caracterizar a estrutura dos compostos sintetizados através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono 13, FTIR, espectroscopia de massas;
- Avaliar o potencial antioxidante dos compostos sintetizados;
- Avaliar a toxicidade dos compostos obtidos.

3 DESENVOLVIMENTO

Moléculas orgânicas e inorgânicas, átomos ou grupo de átomos que possuem um ou mais elétrons não pareados em sua camada orbital externa, podem ter classificação como radicais livres. (HALLIWELL, 1994).

Essa configuração explica a instabilidade e elevada reatividade dos radicais livres, onde com a presença desses radicais é crítica para que haja manutenção de muitas funções do organismo humano. (POMPELLA, 1997).

A formação dos radicais livres ocorre no organismo de todos os seres vivos, por meio da exposição ao oxigênio molecular. Os danos causados pelo oxigênio podem variar de acordo com as características individuais, como sexo, idade, dieta, organismo estudado, estado fisiológico. (MULLER, et al., 2007).

A produção frequente de radicais livres no decorrer dos processos metabólicos, desenvolveu muitos meios de proteção antioxidante, para diminuir níveis intracelulares e impossibilitar a indução de falhas. Os antioxidantes são agentes, que tem a responsabilidade em inibir e reduzir as lesões que os radicais livres podem causar nas células. (BIANCHI E ANTUNES, 1999).

3.1 ANTIOXIDANTES

Antioxidantes são substâncias que, mesmo em concentrações mais baixas, são capazes de impedir ou reduzir as taxas de oxidação, atuando em diferentes níveis de proteção do organismo. (VASCONCELOS et al., 2014).

Os organismos anaeróbios dependem do oxigênio para obtenção de energia, onde o oxigênio se reduz a níveis mais baixos em um processo de transferências de elétrons que ocorre no núcleo da mitocôndria. Durante o metabolismo do oxigênio, formam-se pequenas porções de peróxidos e superóxidos, conhecidos usualmente como Espécies Reativas de Oxigênio (EROs). (NASCIMENTO, 2011).

Uma particularidade relevante desses compostos é a capacidade rápida de formar espécies radicalares, causando alterações nas membranas celulares, e em outros elementos importantes da célula (estresse oxidativo), incentivando o início e possível propagação de processos inflamatórios. (NASCIMENTO, 2011).

Os antioxidantes atuam diminuindo os efeitos do estresse oxidativo e da falta de oxigênio, formando compostos que amenizam as reações produtoras de EROs (GOLDFARB,1998).

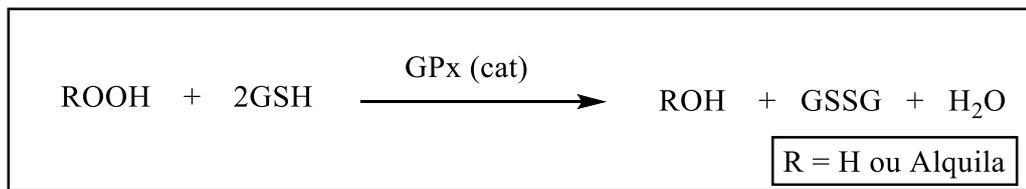
Uma grande parte das doenças estão relacionados com a atividade e presença de EROs, bem como mal de Parkinson e Alzheimer, havendo também ligação com o envelhecimento precoce. (NASCIMENTO, 2011).

Os métodos mais utilizados para medição indireta das EROs, são os espectrofotométricos e cromatométricos, que buscam aferir as atividades enzimáticas (SOD) e a concentração de tripeptídeos (GSH e GSSG) e aldeídos. (OWEN, 2005).

O organismo humano possui um difícil e estruturado sistema de desintoxicação e de proteção contra os malefícios provocados por EROs, onde destacam-se o funcionamento das enzimas intracelulares e extracelulares, superóxido dismutase (SOD) e glutathiona peroxidase (GPx). Essas enzimas intracelulares possibilitam a decomposição do superóxido a oxigênio e peróxido de hidrogênio, que após isso, é então reduzido à água pela GPx. (NASCIMENTO, 2011).

Há diversos compostos citados na literatura que atuam como miméticos de GPX, dentre eles, recebem destaque, compostos contendo átomos de calcogênios. A química biológica dos compostos organocalcogênios começou a surgir, com avanços importantes na metade da década de 1970, onde identificou-se várias selenoproteínas, encontradas primeiramente em bactérias e posteriormente em animais mamíferos, seres vivos em um modo geral, (selenocisteína (Sec)). É importante ressaltar, que há indícios recentes e inéditos de que a selenocisteína foi encontrada no reino fungi em nove espécies de fungos (MARIOTTI et al., 2019). Portanto, as selenoproteínas são encontradas em todos os reinos da biologia.

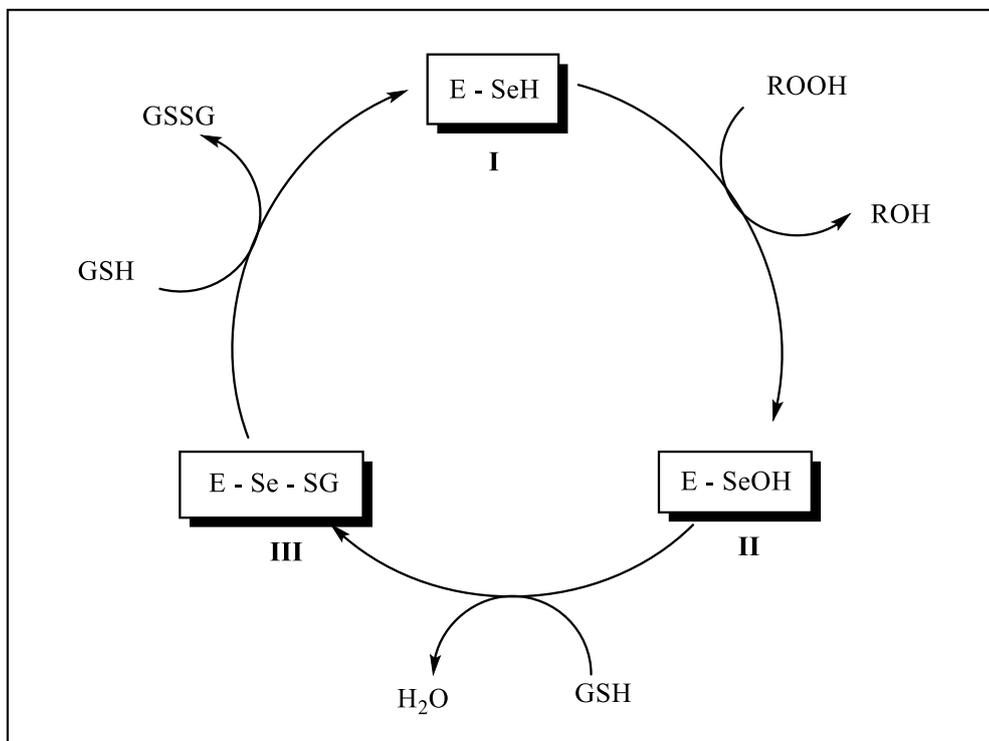
As enzimas miméticas a GPx apresentam atividades antioxidantes, catalisando a redução de peróxidos de hidrogênio e peróxidos orgânicos, como os hidroperóxidos de cumeno e de terc-butila, consumindo os grupos tióis, formando água e/ou álcoois e dissulfeto (Esquema 1).



Esquema 1. Redução de peróxidos catalisada pela enzima glutathiona peroxidase

Segundo Nascimento (2011), o ciclo catalítico proposto (Esquema 2) envolve a participação do átomo de selênio da enzima GPx I, na forma de selenol, que reage com o peróxido reduzindo-o à água ou álcool e originando ácido selenênico II. Logo após, este então reage com um equivalente de glutathiona, para formar o selenosulfeto III e liberar água.

Por último, um segundo equivalente de glutathiona ataca o selenosulfeto formando a glutathiona oxidada (GSSG) e regenerando a enzima na sua forma ativa para o ciclo catalítico. No processo geral, dois equivalentes de glutathiona são oxidados a dissulfeto e água, ao mesmo tempo que o hidroperóxido é convertido ao álcool correspondente ou água.



Esquema 2. Ciclo catalítico da enzima glutathiona peroxidase

Essas descobertas possibilitaram a procura por novos compostos organoselênio sintéticos de baixo peso molecular, sendo eles vistos como ótimas opções para atuar como miméticos da enzima GPx, devido ao seu ciclo de oxirredução entre as espécies de selênio (II) e (IV).

Diversos trabalhos são encontrados atualmente na literatura, onde os autores procederam estudos para avaliar a possível aplicação de compostos organoselênio em várias doenças acarretadas pelo estresse oxidativo. (Frizon, 2020).

Dentre os trabalhos destaca-se o desenvolvido por Frizon et al., 2015, onde apresenta a síntese de novos compostos organoselênio contendo o esteróide colesterol em sua estrutura, sendo que um dos compostos obtidos apresentou atividade mimética a GPx 3,40 vezes maior que o padrão Ebselen.

3.1.1 Calcogênios – Selênio

O grupo de elementos conhecidos como calcogênios, está situado no grupo 16 da tabela periódica (Figura 1) e é composto pelo oxigênio, enxofre, selênio, telúrio e polônio. Dentre esses, destaca-se o selênio, que possui número atômico 34 e a seguinte configuração eletrônica: $[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^2 4p^4$. O mesmo encontra-se presente na forma de seis isótopos estáveis de ocorrência natural (74Se, 76Se, 77Se, 78Se, 80Se e 82Se), sendo mais farto o 80Se (49,6%). Sob condições normais de temperatura e pressão, em seu estado elementar, apresenta-se como um sólido de cor cinza escura. (FRIZON, 2006).

Figura 1. Tabela periódica

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	1A												3A	4A	5A	6A	7A	8A
1	1 H 1,00794																	2 He 4,002602
2	3 Li 6,941	4 Be 9,012182																10 Ne 20,1797
3	11 Na 22,98976928	12 Mg 24,304																18 Ar 39,948
4	19 K 39,0983	20 Ca 40,078	21 Sc 44,955912	22 Ti 47,88	23 V 50,9415	24 Cr 51,9961	25 Mn 54,938045	26 Fe 55,845	27 Co 58,933195	28 Ni 58,6934	29 Cu 63,546	30 Zn 65,38	31 Ga 69,723	32 Ge 72,63	33 As 74,9216	34 Se 78,96	35 Br 79,904	36 Kr 83,798
5	37 Rb 85,4678	38 Sr 87,62	39 Y 88,90585	40 Zr 91,224	41 Nb 92,90638	42 Mo 95,96	43 Tc 98	44 Ru 101,07	45 Rh 102,9055	46 Pd 106,42	47 Ag 107,8682	48 Cd 112,411	49 In 114,818	50 Sn 118,71	51 Sb 121,76	52 Te 127,6	53 I 126,90447	54 Xe 131,29
6	55 Cs 132,90545	56 Ba 137,327	57-71 *	72 Hf 178,49	73 Ta 180,94788	74 W 183,84	75 Re 186,207	76 Os 190,23	77 Ir 192,2217	78 Pt 195,084	79 Au 196,966569	80 Hg 200,59	81 Tl 204,3833	82 Pb 207,2	83 Bi 208,9804	84 Po (209)	85 At (210)	86 Rn (222)
7	87 Fr (223)	88 Ra (226)	89-103 **	104 Rf (261)	105 Db (262)	106 Sg (263)	107 Bh (264)	108 Hs (265)	109 Mt (266)	110 Ds (267)	111 Rg (268)	112 Cn (269)	113 Uut (270)	114 Uuq (271)	115 Uup (272)	116 Uuh (273)	117 Uuq (274)	118 Uuo (284)
				57 La 138,90547	58 Ce 140,116	59 Pr 140,90766	60 Nd 144,242	61 Pm (145)	62 Sm 150,36	63 Eu 151,964	64 Gd 157,25	65 Tb 158,92535	66 Dy 162,5	67 Ho 164,93032	68 Er 167,259	69 Tm 168,93421	70 Yb 173,054	71 Lu 174,9668
				89 Ac (227)	90 Th 232,03806	91 Pa 231,03688	92 U 238,02891	93 Np (237)	94 Pu (244)	95 Am (243)	96 Cm (247)	97 Bk (247)	98 Cf (251)	99 Es (252)	100 Fm (257)	101 Md (258)	102 No (259)	103 Lr (260)

Metals alcalinos
Metals alcalino-terrosos
Metals de transição
Lantanídeos
Actinídeos
Metals representativos
Semi-metals
Não-metals
Halogênios
Gases nobres
C Sólido
Hg Líquido
H Gasoso
Rf Desconhecido

www.tabelaperiodicacompleta.com

Nº Atômico
Símbolo
Nome
Massa Atômica

Fonte: IUPAC (2016)

As descobertas e histórias sobre o selênio datam de centenas de anos. Com o estudo desses registros, pode-se notar sua importância, ponderar os seus benefícios, assim como alguns dos seus impactos menos positivos. (NÓBREGA, 2015).

Marco Polo, viajante italiano, em 1295, deixou anotações com relatos de uma região no oeste da China, onde ao observar os animais de carga, que se alimentavam de plantas, verificou que seus cascos se quebravam e seus pelos acabavam caindo. Seis séculos após tais relatos, foi identificado que essas plantas acumulam uma quantidade significativa de selênio, que em elevadas quantidades são tóxicos aos animais (OLDFIELD, 2006).

A descoberta do selênio ocorreu em 1817, onde seu nome foi denominado em homenagem à deusa grega da lua, Selene, pelo químico Jons Jakob Berzelius que encontrou o oligoelemento quando investigava a causa de doença entre os trabalhadores de uma fábrica de ácido sulfúrico. Berzelius identificou este novo elemento nas lamas depositadas nas câmaras de chumbo da fábrica, logo o selênio, passou a ser conhecido como um elemento tóxico.

Já nas décadas entre 1930 e 1940, cientistas norte-americanos confirmaram este problema de toxicidade em bovinos e identificaram o Selênio como o elemento

tóxico presente nas plantas que os bovinos se alimentavam (NOBREGA, 2015 apud BODNAR et al., 2012).

Em 1911, na unidade de saúde Rudolf Virchow, iniciou uma modificação da visão negativa do elemento Selênio, onde por meio de experimentos, August von Wassermann, registou uma considerável diminuição de tumores em cobaias in-vivo (ratos) logo após a ingestão de selenito (SeO_3^{2-}).

Ao longo da história mais casos foram bem-sucedidos, em 1912, quando dois pesquisadores, F. Von Öfele e J. Wolff, utilizaram selenito de sódio (Na_2SeO_3) e cianato de potássio, devidamente reagidos, para o tratamento de uma patologia oncológica a nível gástrico (NOBREGA, 2015 apud MICKE et al., 2010).

Com as descobertas de seus papéis essenciais na dieta e regulamentação do sistema dos organismos biológicos, os estudos de compostos de selênio têm sido cada vez mais necessários (CARVALHO, 2021 apud SCHWARZ E FOLTZ, 1957).

O selênio representa um oligoelemento valioso para a atividade biológica humana, pois contribui para o desenvolvimento de funções metabólicas essenciais, particularmente relacionadas ao efeito antioxidante e ao fortalecimento do sistema imune, além da prevenção de doenças e transformações malignas de células normais (ALMONDES et al., 2010). O selênio por fim, pode ser combinado com fármacos ou compostos biologicamente relevantes (como os esteróides), possibilitando a obtenção de novos substratos com propriedades importantes no combate de doenças relacionadas ao stress oxidativo.

3.2 ESTERÓIDES

Os esteróides são hormônios desenvolvidos pelo córtex da glândula suprarrenal, ou pela gônada, uma vez que são eles os responsáveis por inúmeras funções do organismo, desde o controle do metabolismo até as características sexuais. (HEBERT et al., 1984 apud KUHN, 2002).

Os hormônios esteroides possuem um núcleo básico proveniente da estrutura química do colesterol, ou seja, são hormônios lipídicos. A biossíntese desses hormônios esteróides é limitada a poucos tecidos, como o córtex da glândula adrenais e gônadas, onde apresentam diferentes formas no complexo enzimático P-450,

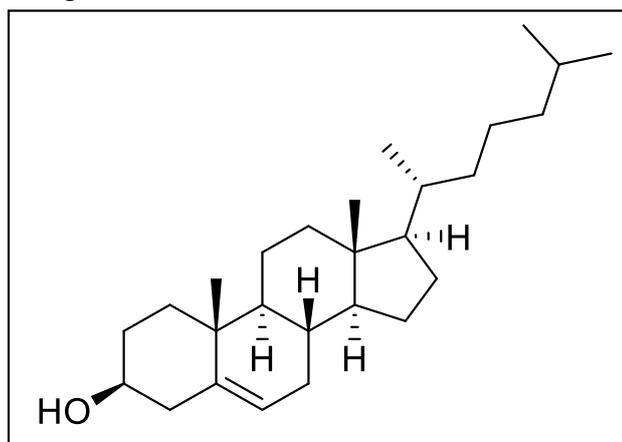
encarregado pelo processamento da molécula de colesterol. (BIANCO & RABELO, 1999).

3.2.1 Colesterol

O colesterol é um dos lipídeos biologicamente mais relevantes, precursor dos hormônios esteroidais, ácidos biliares e vitamina D. Como um constituinte das membranas celulares, o colesterol atua na sua fluidez e na regulação metabólica (FALUDI et al., 2017).

O colesterol é um metabólito multifacetado conhecido por modular processos em câncer, aterosclerose e autoimunidade. Um denominador comum entre essas doenças parece ser o sistema imunológico, no qual muitos metabólitos associados ao colesterol afetam tanto a imunidade adaptativa quanto a inata. (KING et al., 2022).

Figura 2 Estrutura da molécula de colesterol

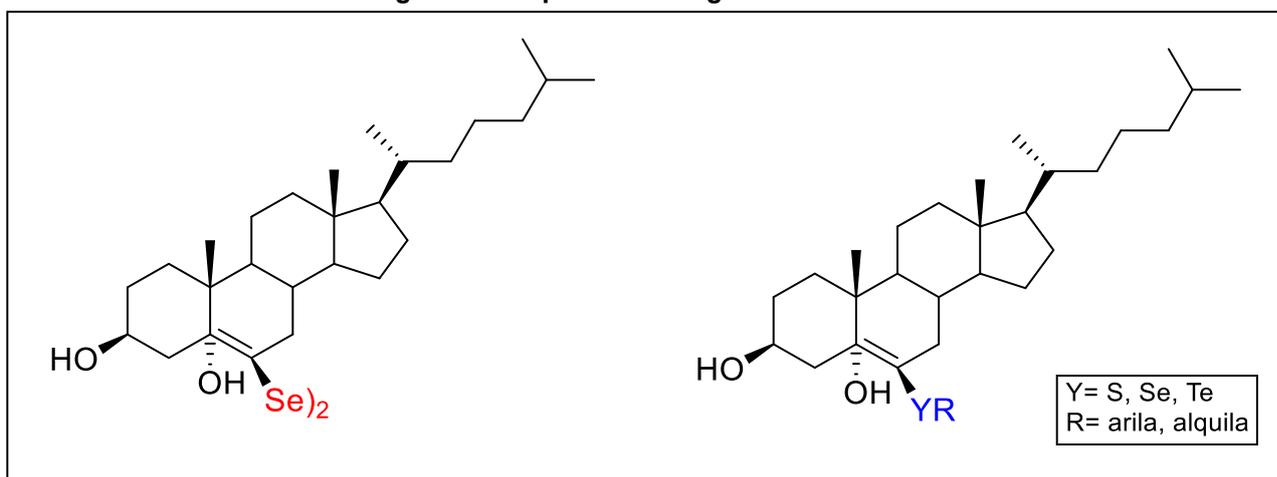


Fonte: do autor (2023).

O colesterol serve como um componente estrutural das membranas plasmáticas, onde regula a fluidez da membrana, atua como “solubilizador” de outros lipídios e serve como mediador de sinalização. Conseqüentemente, o metabolismo do colesterol desempenha um papel crucial na regulação das respostas imunes antitumorais, agindo em uma variedade de células envolvidas nas respostas imunes inatas e adaptativas (Figura 3). (KING et al., 2022).

A inserção de átomos de calcogênios na estrutura do colesterol (Figura 2), baseando-se no potencial biológico já conhecido desse esteróide, foi descrita na literatura com promissora atividade biológica como espécie antioxidante. (FRIZON, 2012).

Figura 3 Compostos calcogênio esteróides



Fonte: FRIZON (2012).

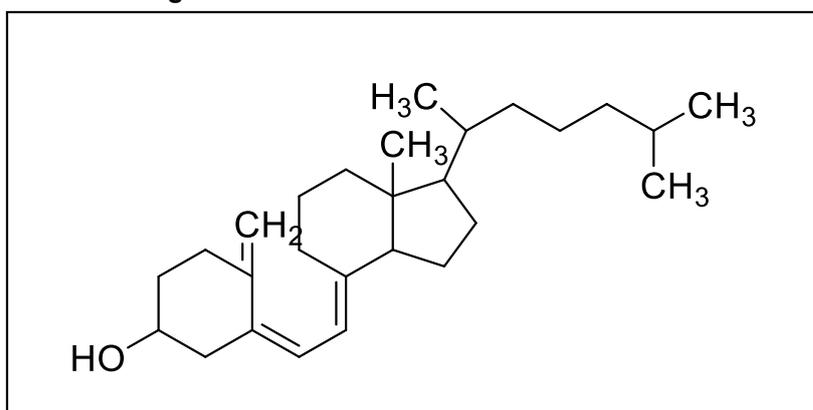
3.2.2 Vitamina D

Ao contrário de vitaminas essenciais, ou seja, aquelas que devemos ingerir através da alimentação devido ao organismo não produzir, a vitamina D pode ser produzida pelo organismo através de uma reação fotossintética, quando há a exposição da pele à luz solar (HOLICK, 1999).

A síntese de vitamina D é crucial para o desenvolvimento de esqueletos fortes. Sem esse processo, os ossos permanecem frágeis e/ou moles. Os poderosos dinossauros teriam entrado em colapso sob seu próprio peso em pilhas de carne e gordura se não houvesse a vitamina D. Só a partir da era moderna que a ciência e os pesquisadores começaram a fazer uma conexão mais estreita entre algumas dessas condições. Em 1789, por exemplo, um médico prescreveu óleo de fígado de bacalhau, conhecido hoje como uma fonte excelente de vitamina D, porém 100 anos se passaram para que a ciência reconhecesse a misteriosa vitamina. Duas linhas de pesquisa se fizeram importante, uma trabalhando com o óleo do fígado de bacalhau e a outra com a luz solar. (WISHART, 2015).

A vitamina D é um hormônio esteroide lipossolúvel, que controla especialmente a homeostase do cálcio-fósforo e o metabolismo ósseo. A vitamina D é capaz de exercer diversas funções no organismo (SAUTER, 2007), entretanto, por mais que a vitamina D possa ser obtida através de alimentação ou suplementação, a síntese cutânea continua sendo a principal fonte de vitamina D3 (colecalfiferol), constituindo em 80% a 90% no organismo (HOLICK, 1999).

Figura 4 Estrutura molecular da vitamina D



Fonte: do autor (2023).

A principal função das vitaminas é viabilizar reações químicas no organismo. Algumas dessas reações ajudam a liberar a energia contida nos carboidratos, lipídeos e proteínas.

Embora algumas pessoas tenham vitamina D em quantidade suficiente armazenadas em suas células adiposas provenientes dos meses de verão, a maioria que vive em climas muito frios deve encontrar fontes alternativas de vitamina D nos meses de inverno (JORGE, et al. 2018).

3.2.3 Testosterona

Assim como a vitamina D, a testosterona é produzida pelo organismo humano, principalmente nos homens. A testosterona é um hormônio natural, pertencente à família dos androgênios, que serve para o desenvolvimento dos órgãos sexuais masculinos, assim como demais características, que são a massa muscular, massa óssea, pelos pelo corpo e libido.

Além da sua função androgênica, a testosterona também influencia no aumento da produção de eritrócitos, acelera a deposição da matriz óssea, atua no metabolismo de lipídios e está relacionado com a retenção de sódio e água pelos rins.

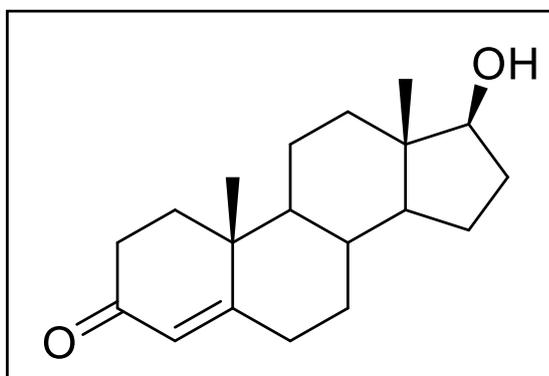
A formação do hormônio testosterona inicia através da clivagem oxidativa na cadeia lateral da molécula de colesterol, pela enzima mitocondrial P-450 e pelo gene CYP11A1 (NIESCHLAG et al, 2012).

Assim, faz com que o colesterol perde 6 átomos de carbono, originando a pregnenolona, que é um hormônio cerebral e é predecessor da maioria dos hormônios esteroides, sendo conhecido como a “mãe dos hormônios” (GEBARA et al, 2002).

Após esta etapa, por atividade da enzima 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase será formada a progesterona. Como terceira etapa da síntese endógena a enzima 17 α -hidroxilase origina a 17 α -hidroxiprogesterona. Posteriormente, sua cadeia lateral será clivada pela 17 α -hidroxilase formando a androstenediona (GEBARA et al, 2002). E por fim, a enzima 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase diminui o grupamento de carbono 17 da androstenediona para dar origem a testosterona, sendo então a etapa de delimitação. (MIDZAK et al, 2009).

Há outro possível método de formação da testosterona, que é por ação da 17 α -hidroxilase, a partir da 17 α -hidroxipregnenolona originando a dehidroepiandrosterona, que em sequência, sofre ação da 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase e será transformada em androstenediol. Por último, novamente por ação da 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase será formada a testosterona. (HANG et al, 2016).

Figura 5 Fórmula estrutural molecular da testosterona



Fonte: do autor (2023).

Em humanos, o hormônio testosterona é o andrógeno mais relevante devido a sua influência de caracterizar o indivíduo masculino. É segregado especialmente pelo testículo e regulado pelo hormônio luteinizante hipofisário. (HANG et al, 2016).

Sua produção ocorre pelas células de Leydig no interstício dos testículos pelos homens, que está regido pelo hormônio adrenocorticotrófico, a corticotrofina e nos ovários e nas glândulas adrenais das mulheres. Sua produção começa logo após ao nascer, em níveis muito baixos, e alcança seu ápice a partir da puberdade, porém diminui consideravelmente depois dos 35 anos de idade, originando a andropausa (ROHDEN, 2011).

O objetivo do presente trabalho é incorporar os átomos de enxofre e selênio na estrutura de compostos contendo colesterol, vitamina D e testosterona, e assim, avaliar suas possíveis propriedades antioxidantes e interação com o DNA, uma vez que os esteróides e moléculas que contém átomos de selênio, possuem, atualmente, propriedades biológicas.

3.3 INTERAÇÃO COM O DNA

3.3.1 DNA

O DNA é uma macromolécula que compõe os genes e memoriza as informações essenciais para o funcionamento e desenvolvimento de todo organismo. Em sua estrutura, o DNA apresenta a organização das moléculas de fosfato, de açúcar e das bases nitrogenadas (adenina, guanina, citosina e timina) e suas proporções no material genético são sempre mantidas.

Os ácidos nucleicos carregam as informações genéticas, e por meio dessas informações, os organismos apresentam um padrão dentro de suas espécies, proporcionando funções biológicas semelhantes aos genes que regulam.

3.3.2 Interação

A habilidade de mimetizar a atuação de determinadas proteínas hidrolisando DNA de modo reversível e com associação de sequência, tornou-se cada vez mais

importante para a indústria farmacêutica e biotecnologia. Uma vez que a hidrólise de ácidos nucleicos é vetada devido à grande carga negativa do esqueleto polianiónico dos ácidos nucleicos, a utilização de metais com carga positiva como cofatores é uma forma que pode ser utilizada para efetuar essas reações. (COWAN, 2001).

A interação, de modo não covalente de novos compostos com moléculas de DNA, normalmente obtém-se de três maneiras diferentes (ZELIGS et al, 2007):

- Por interação eletrostática nas cavidades da dupla hélice de DNA;
- Por intercalação entre as bases nitrogenadas;
- Por inserção, ligando-se ou substituindo estas bases com partes de seus grupos ligantes, dando origem a três classes de complexos os ligantes de cavidade (Groove Binder), os intercaladores (metallointercalator) e os insersores (metalloinsertor). (Pich, 2010).

Estes complexos, com poucas exceções, dividem características marcantes. Quase todos são cineticamente inertes, com estruturas octaédricas ou quadráticas-planas, atributos estes que lhes fornecem segurança. São geralmente rígidos, pois flutuação de formas estruturais implicaria em ausência de especificidade e capacidade de reconhecimento dos alvos e, por fim, muitos são passíveis de foto ou quimioindução, fatores que instigam seu uso como sondas ou catalisadores sitio específicos. (Pich, 2010).

Com esse embasamento, por meio da análise da interação com DNA, pode-se então, avaliar como é o comportamento dos compostos e forma de interação.

4 METODOLOGIA

4.1 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1.1 Solvente e Reagentes

Os reagentes usados nas sínteses foram adquiridos da Merck, Aldrich, Acros, Vetec e Nuclear, e foram usados sem prévia purificação. Os solventes orgânicos de

grau comercial foram secos por métodos tradicionais. Análises de cromatografia em camada delgada foram realizadas em placas de alumínio da Merck GF254, 0.25 mm de sílicagel. As purificações por coluna cromatográfica foram feitas com sílica gel (230-400 mesh).

4.2 ESPECTROMETRIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOUIER

As amostras foram analisadas através de espectrometria de infravermelho com transformada de Fouier (FT-IR) onde foram investigadas evidências de compostos e suas composições químicas através de espectro completo de infravermelho com altas resoluções ($< 0,001 \text{ cm}^{-1}$). Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) ($4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$), foram registrados em um Shimadzu modelo IRSpirit-T usando discos de KBr.

O FT-IR trata-se de um método de caracterização física para análise qualitativa, onde os átomos que formam as moléculas possuem frequências específicas de vibração que variam conforme sua composição e estrutura sendo possível a identificação dos grupos funcionais porque cada molécula terá um espectro característico na região do infravermelho.

4.3 INTERAÇÃO COM O DNA

4.3.1 Titulação Espectrofotométrica de Varredura UV-Visível.

A potencial interação dos compostos 2 e 3 com o DNA do timo de bezerro (CT-DNA) foi avaliada por meio de uma titulação espectrofotométrica de varredura UV-visível. Concentrações crescentes dos complexos ($0\text{-}100,3 \mu\text{mol L}^{-1}$) foram utilizadas para um ensaio de titulação de absorção enquanto a concentração de CT-DNA ($150 \mu\text{mol L}^{-1}$) foi mantida constante. Para obter os espectros das amostras, foi utilizado um Espectrofotômetro UV-Vis da marca EVEN e modelo UV-VIS IL-592-S-BI., e a varredura UV-visível foi realizada de 200 a 500 nm (FRIZON, et al., 2013). As soluções foram misturadas e os espectros de absorção foram registrados

imediatamente. As alterações na absorvância de CT-DNA, após incubação com os complexos, bem como o desvio máximo do comprimento de onda de absorção, foram determinadas e as experiências foram repetidas três vezes. Os resultados obtidos foram graficados e tabulados na Figura 12.

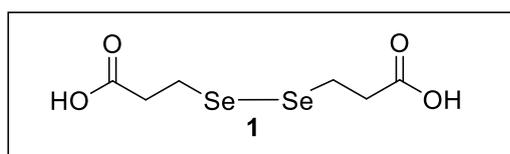
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os ensaios de interação com o DNA tiveram seus resultados submetidos à análise de variância (ANOVA) não paramétrico, com testes post hoc realizados com o auxílio do software GraphPad Prism 7.0 e aplicáveis a cada experimento com significância de $p < 0,05$, tendo seus resultados expressos em média \pm Desvio Padrão.

4.4.1 Síntese

4.4.1.1 Síntese do Acido 3,3'-Diselenobispropionico 1

Borohidreto de sódio (5,60 g, 148 mmol) e selênio (5,60 g, 70,9 mmol) foram adicionados em um balão de 3 bocas, sobre banho de gelo, equipado com um condensador, um adaptador de entrada de gás e funil de gotejamento, sob uma atmosfera de argônio. Água (300 mL) foi adicionada em uma porção, com agitação. Após a inicial reação vigorosa ter diminuído (cerca de 10 minutos), o banho de gelo foi removido e uma segunda porção de selênio elementar (5,60g, 70,9 mmol) foi adicionada à mistura incolor. A mistura foi então aquecida brevemente utilizando uma pistola de ar quente para completar a dissolução do selênio (cerca de 15 minutos). A solução aquosa vermelha acastanhada de Na_2Se_2 foi resfriada até à temperatura ambiente e então foi adicionado o ácido 3 bromo-propanóico (20,0 g, 144 mmol) em 100 mL de H_2O . A solução amarela resultante foi agitada durante 3 horas. A camada aquosa foi extraída com várias porções de éter e acetato de etila e os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4) e o solvente foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi cromatografado (eluição com 50% acetato de etila-hexano) para obter os disselenetos alquílicos em bons rendimentos.

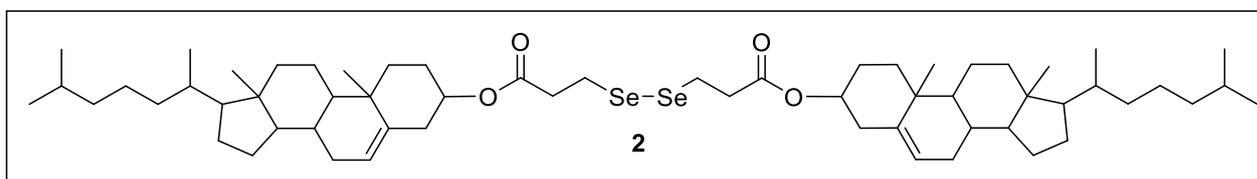


Rend.: 88 %. P.f. 131 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 3,15 (t, 2 H), 2,80 (t, 3 H).

4.4.1.2 Metodologia utilizada para a obtenção do disseleneto 2 e do dissulfeto 3 contendo colesterol

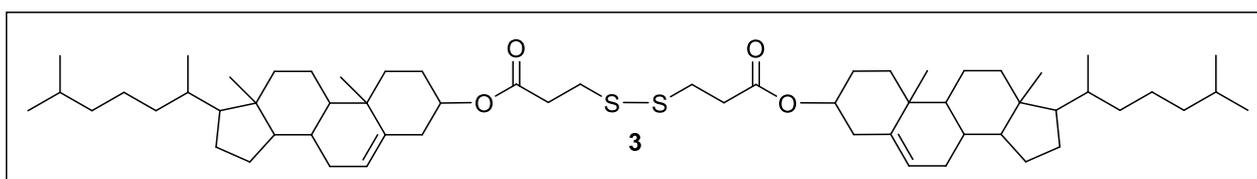
Para uma solução contendo o respectivo ácido (1,0 mmol) em 15 mL de CH_2Cl_2 seco, foi adicionado DCC (2,4 mmol) e colocado para agitar. Depois de 10 min. DMAP catalítico e colesterol (2 mmol) foram adicionados à reação e agitados à temperatura ambiente durante 48hs. A mistura foi filtrada e concentrada em rotavapor. O sólido resultante foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando CH_2Cl_2 solvente.

Colesterol 3,3'-diselenodiildipropionato (2):



Rend.: 64 %. FTIR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2950, 1725, 1450, 1375, 1200, 1150, 1025, 800, 725, 600. RMN ^1H : 5,39 (d, 2H, 4,30Hz); 4,63 (m, 2H); 3,71 (s, 4H); 2,35 (d, 4H, 7,42Hz); 2,03-0,85 (m, 70H); 0,67 (s, 12H). RMN ^{13}C : 170,09; 139,40; 122,87; 75,25; 56,67; 56,13; 49,99; 42,30; 39,71; 39,50; 37,99; 36,94; 36,57; 36,17; 35,80; 31,83; 29,77; 28,23; 28,01; 27,69; 24,27; 23,85; 22,82; 22,56; 21,02; 19,31; 18,71; 11,85.

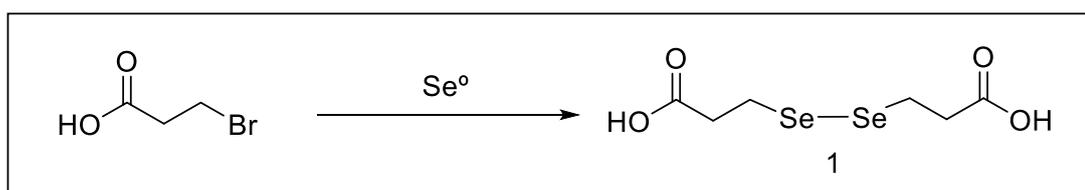
Colesterol 3,3'-disulfetodiildipropionato (3):



Rend.: 55 %. FTIR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2950, 1750, 1450, 1350, 1300, 1200, 1100, 1000, 800. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 4 H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,02 (t, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 1,27 (largo, 14 H), 0,88 (t, 3 H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 174,5; 168,8; 161,7; 129,4; 128,5; 128,1; 127,5; 123,4; 118,9; 114,7; 68,2; 21,9; 29,5; 29,4; 29,2; 26,0; 22,7; 14,1.

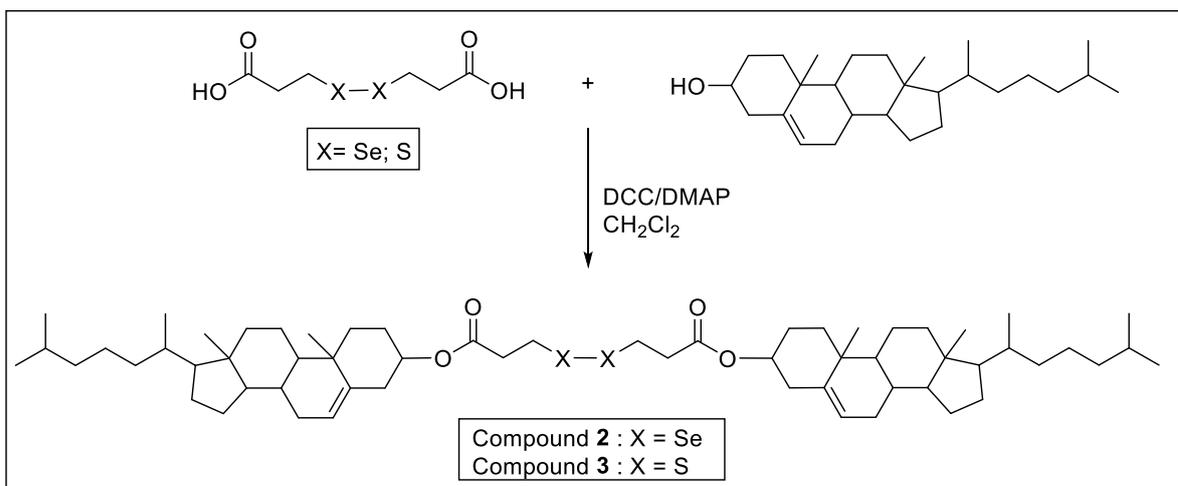
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de síntese dos compostos finais desejados inicia pela obtenção do disseleneto alquílico seguido pelo acoplamento com o esteróide colesterol. A síntese do disseleneto alquílico 1, conforme indicado no Esquema 2, iniciou com a adição de boro hidreto de sódio a uma solução contendo selênio e água, sob banho de gelo. A mistura foi aquecida brevemente usando uma pistola de ar quente para completar a dissolução do selênio (cerca de 15 minutos). A solução aquosa marrom-avermelhada de NaSe_2 foi resfriada à temperatura ambiente e o brometo de alquila em 10 mL de H_2O foi adicionado. A solução amarela resultante foi agitada por mais 3 horas. A camada aquosa foi extraída com diversas porções de éter etílico e acetato de etila e os extratos orgânicos foram combinados e secados com Na_2SO_4 . O resíduo foi cromatografado (eluição com 50:50 de acetato de etila-hexano) para obter o disseleneto 1 com 88% de rendimento.



Esquema 3. Metodologia utilizada para a síntese do disseleneto 1

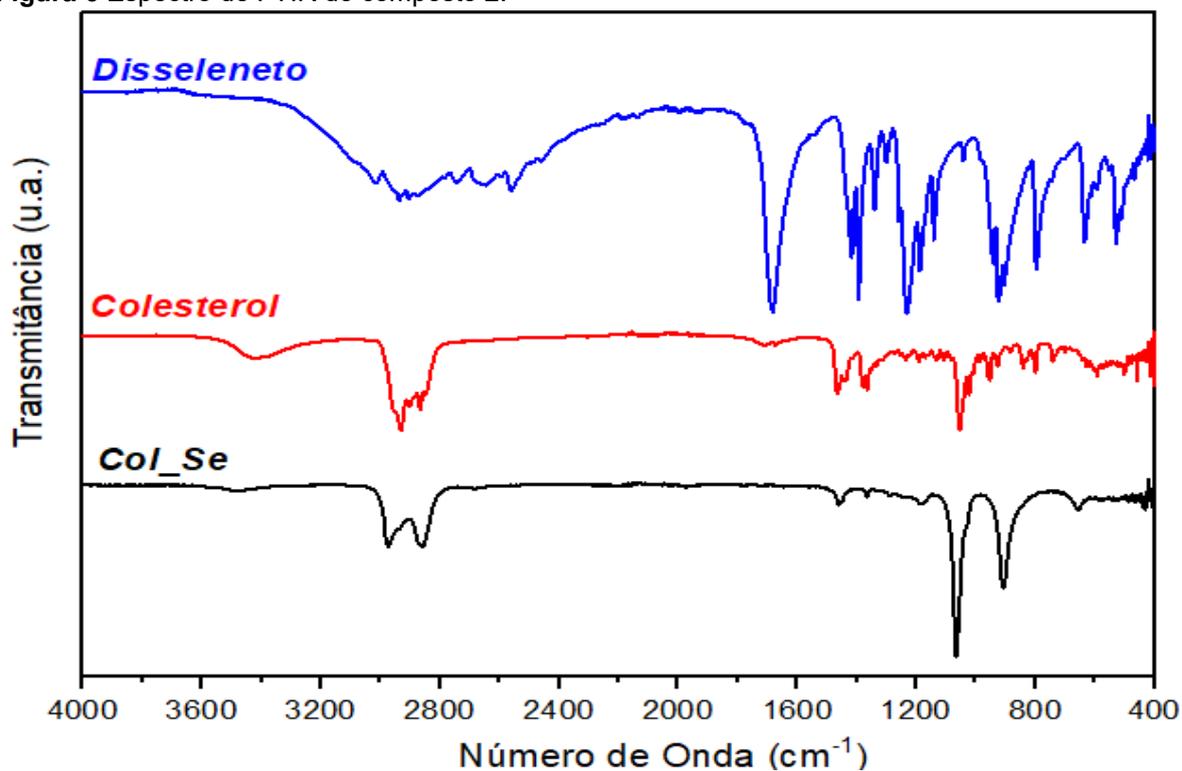
Por fim, a síntese dos compostos finais simétricos de interesse 2 e 3, procedeu-se através da esterificação do Ácido 3,3'-Diselenobispropionico, previamente sintetizado, e do Ácido 3,3'-ditiodipropiónico (obtido comercialmente) com o esteroide colesterol, utilizando sistema DCC/DMAP em diclorometano seco. O Esquema 3 apresenta a síntese do disseleneto 2 contendo o esteróide colesterol.



Esquema 4. Esquema sintético para a obtenção do composto 2 e 3 desejado

Os compostos finais sintetizados foram caracterizados por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR). A Figura 6 apresenta o espectro de Infravermelho para o composto 5, onde podemos observar o desaparecimento da banda em torno de 3500ppm relativo ao OH do colesterol; aparecimento de banda intensa em torno de 2850ppm relativo aos Hidrogênios Alquílicos do comprimento 2 e aparecimento de uma banda intensa e estreita em 1000ppm relativa à presença de carbonilas de éster do produto desejado. Dessa forma, consegue-se confirmar a obtenção do produto 2 desejado.

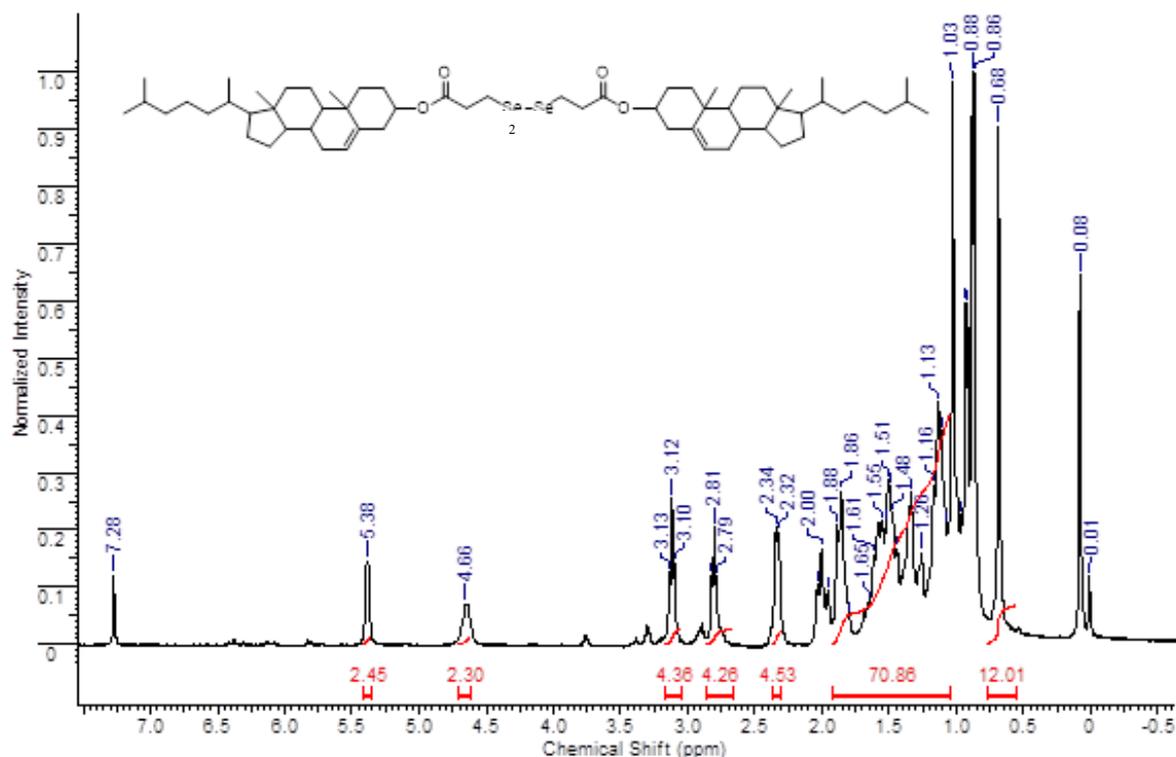
Figura 6 Espectro de FTIR do composto 2.



Fonte: do autor (2022).

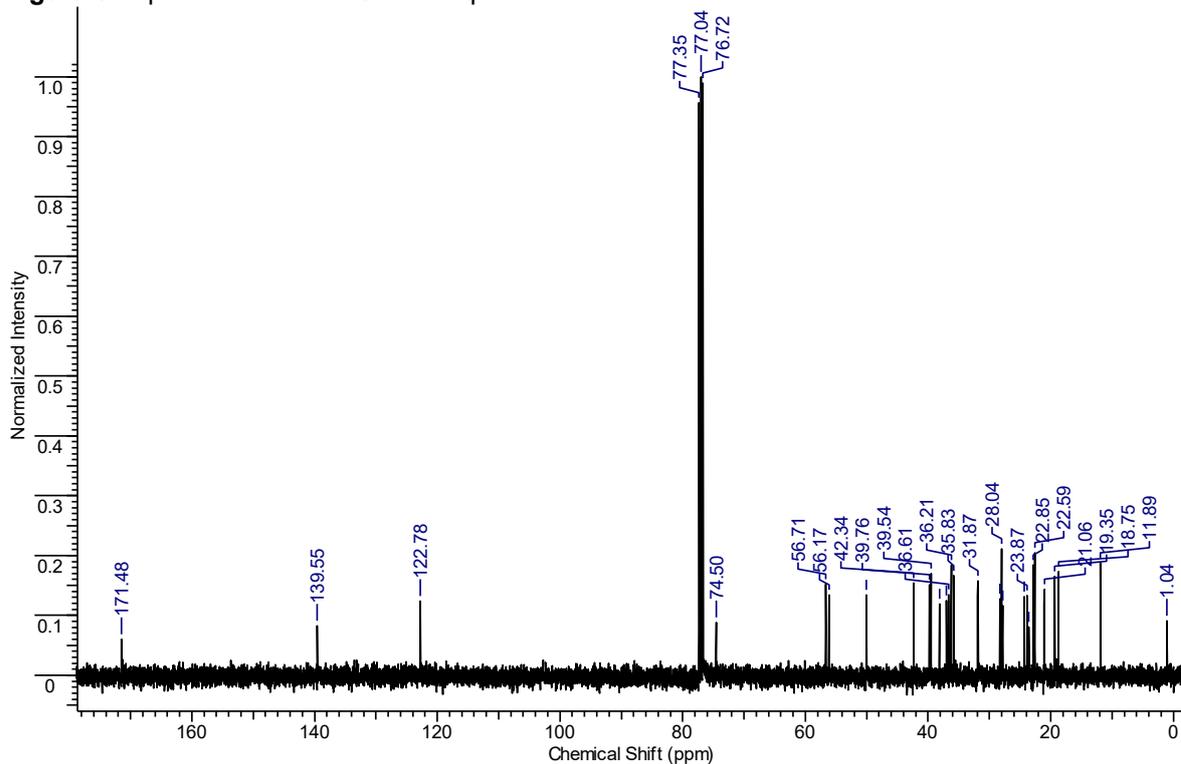
Analisando o espectro de RMN ¹H do disseleneto 2 (Figura 7), observa-se dois tripletos, em 3,1 ppm e 2,8 ppm, referentes aos hidrogênios alquílicos localizado entre o átomo de selênio e a carbonila. Observa-se, também, o pico em 4,66 ppm, referente aos hidrogênios vizinhos ao átomo do oxigênio do colesterol e em 5,4 ppm um tripleto referente ao hidrogênio alílico do mesmo, salientando assim a síntese do disseleneto alifático 2.

Figura 7 Espectro de RMN ^1H do composto 2.



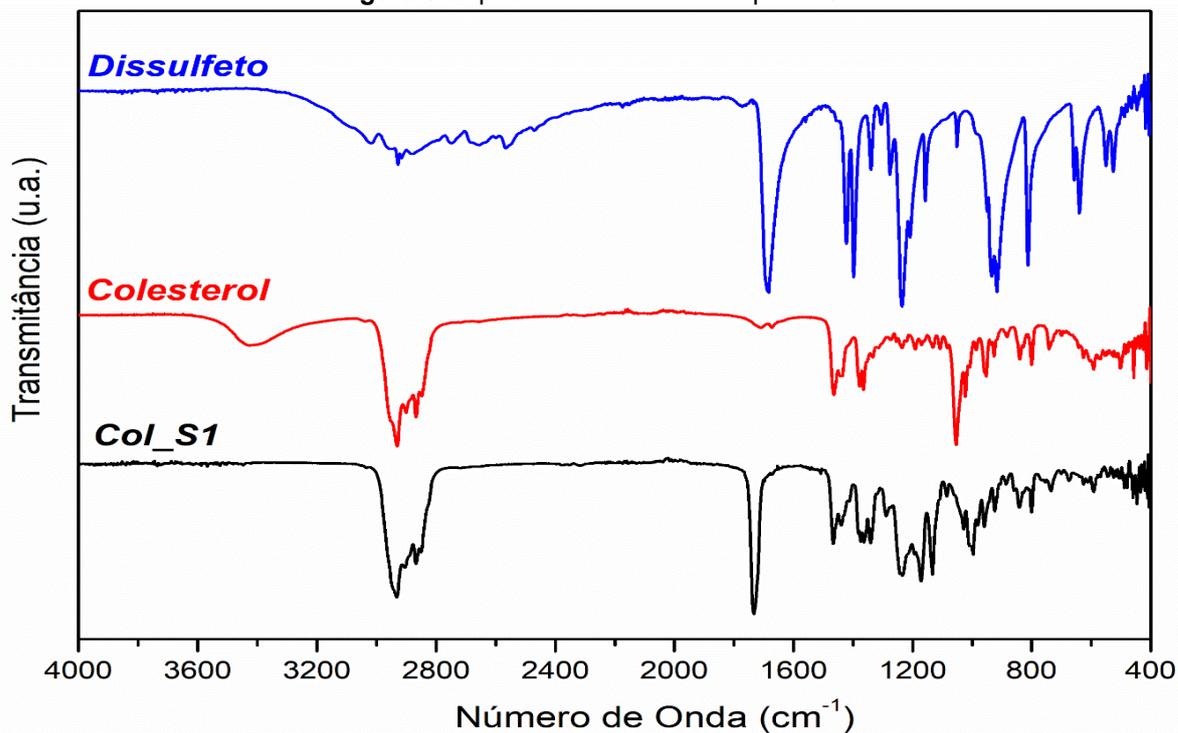
Fonte: do autor (2022).

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 8) do composto 2, mostra um pico relativo ao carbono carbonílico em 171,5 ppm. Os indicativos em 139,5 e em 122,7 ppm, são respectivos aos carbonos vinílicos do colesterol. O pico em 74,5 ppm, pode ser disposto ao carbono ligado de modo direto ao oxigênio da molécula. Na região de 56,7 – 11,8 ppm, pode-se ver os carbonos alquílicos do composto 2.

Figura 8 Espectro de RMN ^{13}C do composto 2.

Fonte: do autor (2022).

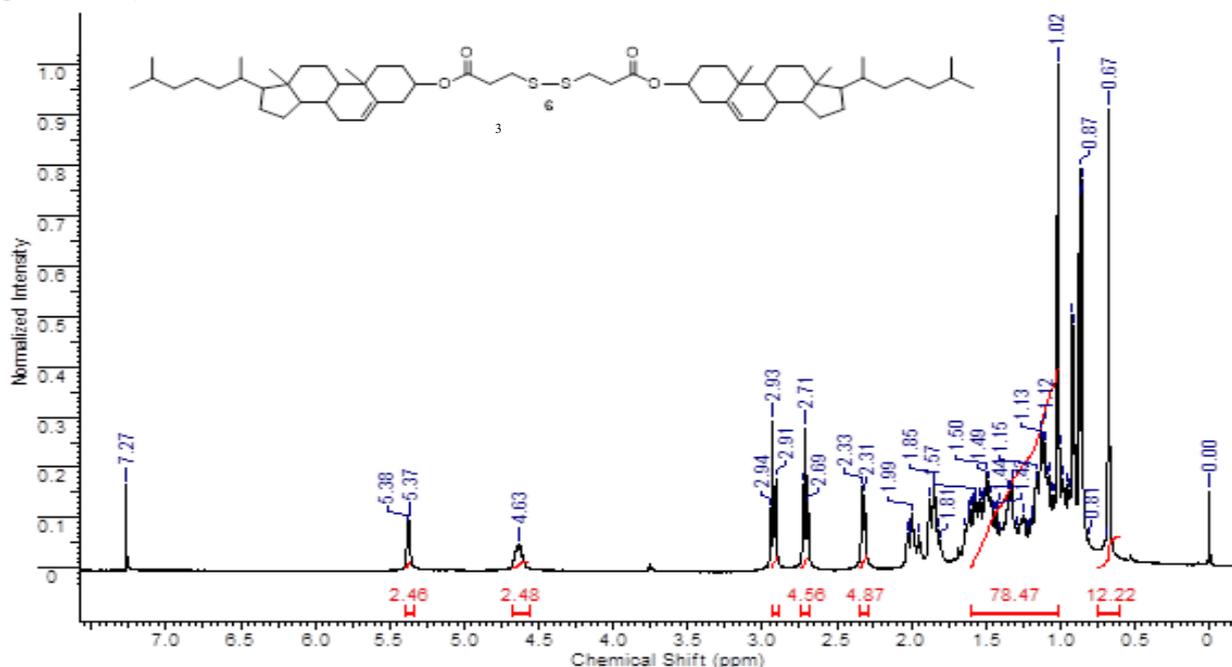
A Figura 9 apresenta o espectro de Infravermelho para o composto 3, onde podemos observar o desaparecimento da banda em torno de 3500ppm relativo ao OH do colesterol; aparecimento de banda intensa em torno de 2900ppm relativo aos Hidrogênios Alquílicos do composto 3 e aparecimento de uma banda intensa e estreita em 1750ppm relativa à presença de carbonilas de éster do produto desejado. Dessa forma, consegue-se confirmar a obtenção do produto 3 desejado.

Figura 9 Espectro de FTIR do composto 3.

Fonte: do autor (2022).

Analisando o espectro de RMN ¹H do dissulfeto 3 (Figura 10), observa-se dois tripletos, em 2,9 ppm e 2,7 ppm, referentes aos hidrogênios alquílicos localizados entre o átomo de selênio e a carbonila. Observa-se, também, o pico em 4,6 ppm, relacionado aos hidrogênios vizinhos ao átomo do oxigênio do colesterol e em 5,4 ppm um tripleto referente ao hidrogênio alílico do mesmo, evidenciando assim a síntese do disseleneto alifático 3.

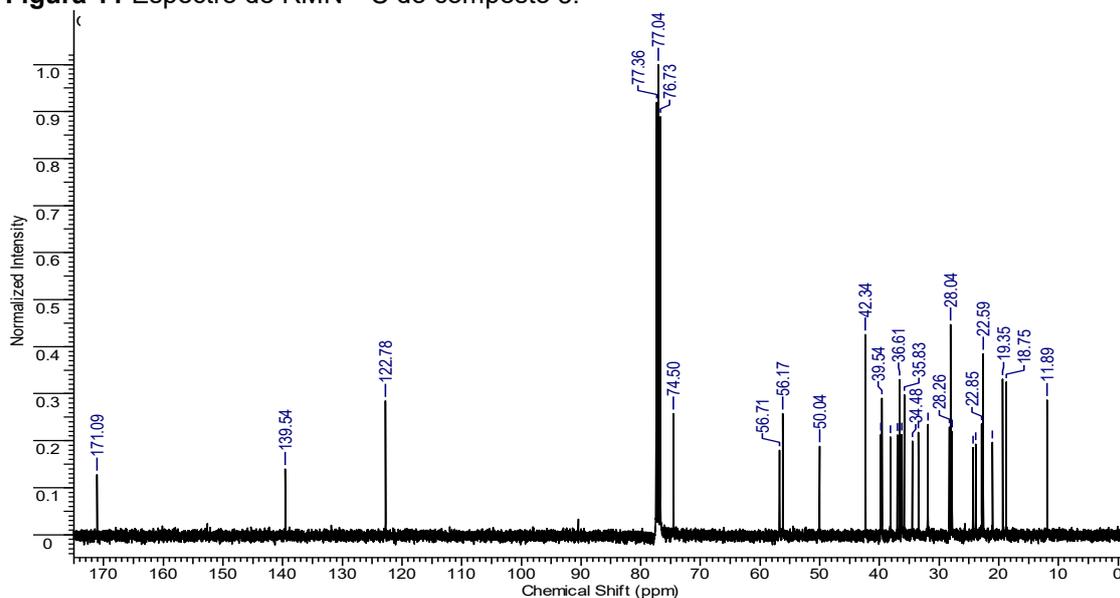
Figura 10 Espectro de RMN ^1H do composto 3.



Fonte: do autor (2022).

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 11) do composto 3, mostra um pico referente ao carbono carbonílico em 171,0 ppm. Os indicativos em 139,5 e em 122,7 ppm, são respectivos aos carbonos vinílicos do colesterol. O pico em 74,5 ppm, pode ser disposto ao carbono ligado de modo direto ao oxigênio da molécula. Na região de 56,7 – 11,8 ppm, pode-se ver os carbonos alquílicos do composto 3.

Figura 11 Espectro de RMN ^{13}C do composto 3.



Fonte: do autor (2022).

5.1 RESULTADOS COM A INTERAÇÃO DE DNA

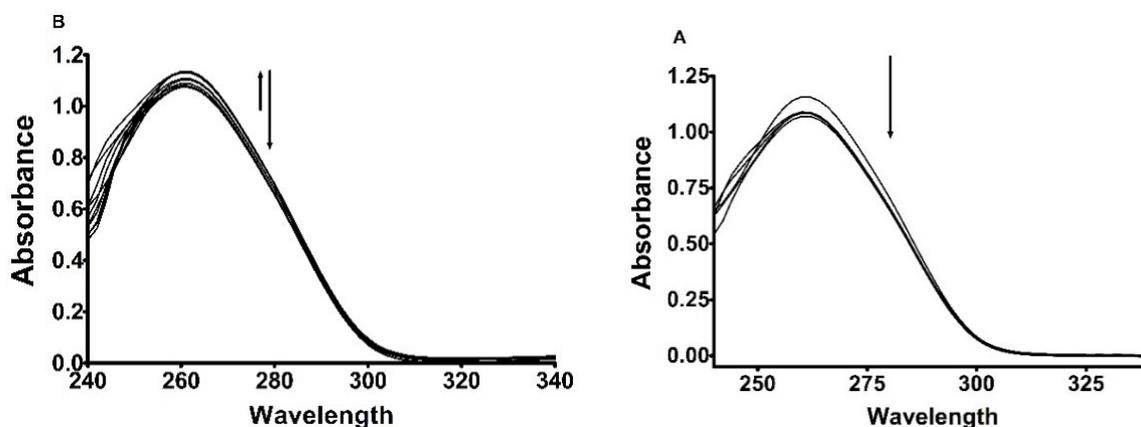
Os 2 compostos interagem com o CT DNA, como pode ser visto na Figura 12. Esta interação entre o composto e o CT DNA foi analisada por titulação espectrofotométrica de varredura.

Na figura 12 A, está demonstrada a interação do composto 2, o qual apresenta primeiramente um efeito hipercrômico, devido a interação com sulco da molécula de DNA e em concentrações mais elevadas, um efeito hipocrômico passa a ser observado. Neste composto indicando, com suas respectivas concentrações, apresenta uma interação por intercalação.

Na figura 12 B, está demonstrada a interação do composto 3, onde observa-se um efeito hipocrômico característico de interação por intercalação.

A interação por sulco ocorre devido ao tamanho alongado da molécula e suas características rotacionais e as interações por intercalação são devido a unidade colesterol a qual possui características hidrofóbicas assim como, as bases nitrogenadas do DNA.

Figura 12. Resultados da interação entre o complexo e o CT DNA analisada por titulação espectrofotométrica de varredura: A) Composto 2 e B) Composto 3.



Fonte: do autor (2023).

6 CONCLUSÃO

Este trabalho buscou apresentar de forma clara e objetiva a importância do desenvolvimento de compostos inovadores para possível aplicação como novos fármacos.

Com base nos resultados obtidos, a metodologia utilizada para síntese dos produtos desejados se mostrou eficiente, levando a obtenção dos compostos 2 e 3 com elevado rendimento e suas estruturas foram completamente caracterizadas através de análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e FTIR.

Foi avaliada a interação com DNA dos compostos sintetizados, através de método CT DNA, onde, para o composto contendo Colesterol e disseleneto demonstrou um efeito hipercrômico e hipocrômico em concentrações mais elevadas, devido a interação por sulco da molécula de DNA. Já para o composto contendo colesterol e dissulfeto, o mesmo apresentou efeito hipocrômico característico de interação por intercalação.

Estes estudos ajudarão no desenvolvimento de séries de compostos estruturalmente relacionados, bem como na concepção de novas moléculas eficientes para um futuro desenvolvimento de fármacos programados através da identificação de novos marcadores de DNA ou drogas anticâncer.

Outros testes para avaliar as atividades antioxidantes dos compostos obtidos estão sendo realizados, como GPX e TBARS, porém os resultados estão sendo tabulados e não foi possível apresentar no presente trabalho.

REFERÊNCIAS

- ANANIKOV, V. P.; GAYDUK, K. A.; BELETSKAYA, I. P.; KHRUSTALEV, V. N.; ANTIPIN, M. Y. **Remarkable Ligand Effect in Ni- and Pd-Catalyzed Bisthiolation and Bisselenation of Terminal Alkynes: Solving the Problem of Stereoselective Dialkyldichalcogenide Addition to the C≡C Bond.** Chem. Eur. J., v. 14, p. 2420-2434, 2008.
- BACK, T. G.; MOUSSA, Z. **Diselenides and Allyl Selenides as Glutathione Peroxidase Mimetics. Remarkable Activity of Cyclic Seleninates Produced in Situ by the Oxidation of Allyl α -Hydroxyalkyl Selenides.** J. Am. Chem. Soc. v. 125, p. 13455-13460, 2003.
- BARBERATO FILHO, S. **Pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil: estratégias de fomento.** São Paulo, 2006. 192p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
- BIANCHI, M.L.P., Antunes LMG. **Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta.** Rev Nutr 1999;12(2):123-30.
- BODNAR, M., Konieczka, P. e Namiesnik, J. **The Properties, Functions, and Use of Selenium Compounds in Living Organisms.** Journal of Environmental Science and Health, Part C: Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews, 30(3), pp. 225-252. (2012).
- BORBA, Vinicius José de Andrade. Et al. **Use of testosterone and its derivatives by athletes.** Multidisciplinary Scientific Journal Nucleus of Knowledge. Ano 05, Ed. 08, Vol. 04, pp. 82-95. Agosto de 2020.
- COWAN, J. A. **Metal activation of enzymes in nucleic acid biochemistry.** (1998), Chem. Rev. 98:1067-1088.
- DREWS, J. **Intent and coincidence in pharmaceutical discovery: the impact of biotechnology.** Progress in Drug Research, v.45, n.8, p.934-939, 1995. Exerc 1993; 25:232-6.
- FALUDI AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. **Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017.** Arq Bras Cardiol 2017; 109(2 Supl. 1): 1-7.
- FRIZON, Tiago Elias Allievi. **Selenetos e disselenetos contendo n-heterociclos ou colesterol.** Tese de Doutorado: novas classes de materiais funcionais. Florianópolis, SC, 2012.
- FRIZON, Tiago Elias Allievi, et al. **Synthesis of Novel Selenocyanates and Evaluation of Their Effect in Cultured Mouse Neurons Submitted to Oxidative Stress.** Journals OMCL. 2020.

GLADYSZ, J. A.; HORNBY, J. L.; GARBE, J.E. **A Convenient One-Flask Synthesis of Dialkyl Selenides and Diselenides via Lithium Triethylborohydride Reduction of Se.** J. Org. Chem., v. 43, n. 6, 1978.

GOLDFARB AH. **Antioxidants: role of supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress.** Med Sci Sports Exerc 1993;25:232-6.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. **Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas.** Revista Estudos Avançados. São Paulo, v.24, n.70, p.81-98, 2010.

GUTMAN, B. **Lance Armstrong: A biography** Páginas 05-190. 2003.

HANG H.P; RITTER J.M; FLOWER R.J; HENDERSON G. Rang & Dale **Pharmacology** 2016. Páginas 488-497.

HOLICK, M. F. **Evolution, biologicfunction, and recommended dietary all o wances for vitamin D.** In: Vitamin D: physiology, molecular biology, andclinicalapplications. Totowa: Humana Press, 1999.

JORGE, J.L. et al. **Deficiência da Vitamina D e Doenças Cardiovasculares.** International Journal of Cardiovascular Sciences, Niterói, RJ, v. 31, n. 4, p.422-432, 2018.

LIMA, L. M. **Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira.** Revista Química Nova. Rio de Janeiro, v.30, n.6, p.1456-1468, 2007.

LOMBARDINO, J. G.; LOWE, J. A. **The role of the medicinal chemist in drug. Discovery – then and now.** Nature Reviews Drug Discovery. London, v.3, n.10, p.853-862, 2004.

Micke, O. et alii. (2010). **Selenium in oncology-an update.** Trace Elements and Electrolytes, 27(4), pp. 250-257.

NASCIMENTO, Vanessa do. **Atividade de selenetos e selenóxidos como miméticos da enzima glutatona peroxidase.** Dissertação de Mestrado. Florianópolis, SC, 2011. 116p.

NASCIMENTO, Vanessa. **Síntese e avaliação do potencial antioxidante de compostos biologicamente importantes contendo selênio.** Tese de doutorado. Florianópolis, SC, 2015.

NASCIUTTI, Priscilla Regina. **Desenvolvimento de novos fármacos.** Goiana, GO, 2012. Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia. Universidade Federal de Goiás.

NIESCHLAG E; BEHRE H.M. 2012. Páginas 112-130. **Testosterone: Action, Deficiency, Substitution**. Cambridge University Press.

NÓBREGA, Patrícia Teixeira. **Selenium and its importance for the human organism - benefits and controversies**. Integrated Master in Pharmaceutical Sciences, Fernando Pessoa University. Porto, PT, 2015.

REICH, M.R. **The global drug gap**. Science, v.287, p.1979-1981, 2000.

SANTOS, Hitala Nicole Lima dos. **Interações de drogas com DNA monitoradas por espectrometria UV-Vis** – Recife, 2019.

SCHWARZ, K. & FOLTZ, C.M.. **Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration**. Journal of the American Chemistry Society, 79: 3292- 3293. 1957.Soc 2005;2(4):373-85.

SOUSA ALMONDES, G. K. et al. **O Papel das Selenoproteínas no Câncer**. Revista Associação Médica Brasileira, 56(4), pp. 484-488. (2010).

TRAMONTANO, Lucas. **Testosterona: as múltiplas faces de uma molécula**. 398 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

WISHART, I. **Vitamina D: Seria esta a vitamina milagrosa?** Porto Alegre. Grupo editorial Citadel. 2015.