

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE QUÍMICA  
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

ANGÉLICA RIBEIRO CLAUS

**SÍNTESE VIA CATÁLISE DE COBRE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO *IN SILICO*  
DE 3-SELENOCROMONAS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CAMPO MOURÃO  
2018

ANGÉLICA RIBEIRO CLAUS

**SÍNTESE VIA CATÁLISE DE COBRE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO *IN SILICO*  
DE 3-SELENOCROMONAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Química do Departamento Acadêmico de Química – DAQUI – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, como requisito parcial para obtenção do Título de Licenciada em Química.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela Aline Barancelli

CAMPO MOURÃO  
2018



Ministério da Educação  
**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ**  
Campus Campo Mourão  
Diretoria de Graduação e Educação Profissional  
Departamento Acadêmico de Química - DAQUI  
Curso de Licenciatura em Química



---

## TERMO DE APROVAÇÃO

### **SÍNTESE VIA CATÁLISE DE COBRE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO *IN SILICO* DE 3-SELENOCROMONAS**

por

**ANGÉLICA RIBEIRO CLAUS**

Este trabalho foi apresentado em 05 de dezembro de 2018 como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciada em Química. A Candidata foi arguida pela Banca Examinadora composta pelos avaliadores abaixo assinados. Após deliberação a Banca Examinadora considerou o trabalho APROVADO.

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Estela dos Reis Crespan  
(UTFPR)

---

Prof. Ms. Adriano Lopes Romero  
(UTFPR)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela Aline Barancelli  
(UTFPR)  
*Orientadora*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Rosangela e Ademir, que me proporcionaram a vida e a chance de ingressar e concluir esta graduação.

À minha irmã, Maria Paula, que inconscientemente e desinteressadamente me fazia gostar ainda mais da docência.

À professora Daniela, por todo apoio, motivação, atenção e principalmente por ter acreditado em mim e me escolhido como IC e posteriormente por ter me aceitado como orientanda de TCC. Agradeço também por ter podido conhecê-la um pouco e ter compartilhado muitos bons momentos.

Aos meus amigos.

Ao meu grande amigo, que nunca mediu esforços para estar ao meu lado, me apoiar, motivar, ajudar, suportar nos momentos bons e não tão bons, João.

Aos meus colegas.

Às pessoas que me inspiraram a enxergar o mundo como quem se encanta com todos os pequenos detalhes e com todas as possibilidades.

Aos professores da UTFPR, que, de formas distintas, contribuíram todos com minha formação enquanto profissional e pessoa.

Ao professor Adriano Lopes Romero, por nos proporcionar conhecimentos sobre química farmacêutica. Conhecimentos estes que em muito contribuíram com este trabalho.

## RESUMO

CLAUS, Angélica Ribeiro. **Síntese via catálise de cobre, caracterização e estudo *in silico* de 3-selenocromonas**. 2018. 73 f. TCC (Curso de Licenciatura em Química) – Departamento de Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Campo Mourão, 2018.

Compostos heterocíclicos constituem uma importante classe devido às suas possíveis aplicações biológicas. As cromonas, uma classe de heterocíclis que possui o oxigênio como heteroátomo do anel, têm propriedades promissoras uma vez que podem ser usadas como material de partida para a síntese de compostos mais complexos e biomarcadores, e por apresentarem uma ampla gama de aplicabilidades na área farmacológica. Devido a isso, a descrição da síntese de cromonas é recorrente na literatura, através de procedimentos que empregam metodologias que se utilizam de catalisadores de alto custo, solventes tóxicos e altas temperaturas. Dessa forma, a fim de contribuir com o desenvolvimento de metodologias mais verdes e igualmente sintetizar compostos com potencial farmacológico, a primeira parte do presente trabalho descreve uma metodologia para a síntese de cromonas contendo o átomo de selênio no anel o qual, notadamente, encontra-se em muitas moléculas biologicamente ativas. Já na segunda parte, é realizado um estudo *in silico* com seis moléculas de 3-selenocromonas, no qual são discutidas as possibilidades do emprego das mesmas como ligantes do receptor beta de estrogênio humano e dos receptores de adenosina.

**Palavras-Chave:** Síntese de 3-selenocromonas; catálise de cobre; estudo *in silico*;

## ABSTRACT

CLAUS, Angélica Ribeiro. **Synthesis via copper catalysis, characterization and in silico study of 3-selenochromones.** 2018 73 f. TCC (Course of Degree in Chemistry) - Department of Chemistry, Federal Technological University of Paraná. Campo Mourão, 2018.

Heterocyclic compounds constitute an important class due to their possible biological applications. Chromones, a class of heterocycles having oxygen as the ring heteroatom, have promising properties since they can be used as a starting material for the synthesis of more complex compounds and biomarkers, and because they present a wide range of applicabilities in the pharmacological area. Due to this, the description of the synthesis of chromones is recurrent in the literature, through procedures that use methodologies that are used of catalysts of high cost, toxic solvents and high temperatures. Thus, in order to contribute to the development of greener methodologies and also to synthesize compounds with pharmacological potential, the first part of the present work describes a methodology for the synthesis of chromones containing the selenium atom that is in the ring of too many biologically active molecules. Already in the second part, an in silico study with six molecules of 3-selenochromones is carried out, in which the possibilities of using them as binders of the human estrogen beta receptor and the adenosine receptors are discussed.

**Keywords:** Synthesis of 3-selenochromones; copper catalysis; in silico study.;

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Cromona e flavonoides (flavona e isoflavona).....	06
Figura 2	– Cromonas com atividades farmacológicas.....	07
Figura 3	– Exemplos de cromonas que tem sido usadas como agentes terapêuticos.....	07
Esquema 1	– Síntese de cromonas através de complexo Paládio-Tiouréia-dpp.....	10
Esquema 2	– Síntese de cromonas por catálise de paládio.....	10
Esquema 3	– Síntese de cromonas por catálise de carbonato de potássio.....	10
Esquema 4	– Síntese de cromonas por uso de paládio e ligante imidazol.....	11
Esquema 5	– Síntese de cromonas por reação de ciclização oxidativa.....	11
Esquema 6	– Síntese de 3-organoselenilcromonas.....	12
Esquema 7	– Síntese de Tioéteres de cromona.....	13
Esquema 8	– Síntese de cromonas 3-sulfoniladas.....	13
Esquema 9	– Síntese de material de partida 2-metoxiaril alquinona.....	22
Figura 4	– Substratos sintetizados: 2-metoxiaril alquinonas.....	23
Figura 5	– Ciclização exo e endo.....	23
Esquema 10	– Ciclização eletrofílica 6 endo-dig da 2-metoxiaril alquinona.....	24
Figura 6	– Estrutura geral da cromona contendo um átomo de selênio na posição 3.....	24
Esquema 11	– Esquema geral para a síntese de 3-selenocromonas.....	25
Figura 7	– Espectro de massas do composto <b>(38)</b> .....	26
Esquema 12	– Mecanismo proposto para a reação de ciclização eletrofílica.....	27
Figura 8	– Cromonas com grupos retiradores e doadores de elétrons .	28
Figura 9	– Estrogenos presentes no organismo humano.....	34
Figura 10	– Isoflavonas nomeadas de fitoestrógenos.....	35
Figura 11	– Antiestrógenos usados no tratamento de câncer de mama e próstata.....	35
Figura 12	– Esquema da estrutura compartilhada entre todos os genes da família dos receptores nucleares.....	36

Figura 13	– Estrutura de domínios dos subtipos do receptor de estrógeno.....	37
Figura 14	– Animação da ativação do RE mediada pelo agonista estradiol.....	38
Figura 15	– Ligação do estradiol no bolsão hidrofóbico de hER $\alpha$ .....	38
Figura 16	– Conformação do RE sem ligante e pela interação com um agonista B.....	39
Figura 17	– Modelo Hipotético para a ligação do agonista estrogênio e do antagonista trans-hidroxitamoxifeno.....	40
Dendograma 1	– Resíduos de aminoácidos com os quais os compostos do estudo interagiram com o RE.....	41
Figura 18	– Locais de maior probabilidade de interação compostos com RE.....	41
Figura 19	– Locais de interação dos compostos com RE.....	42
Figura 20	– Interação do tipo ligação de hidrogênio do agonista genisteína com três resíduos de aminoácidos.....	43
Figura 21	– Interação entre o composto 36b(ii) e o RE .....	43
Figura 22	– Representação do modelo chave-fechadura e do processo de reconhecimento do ligante por seu receptor biológico.....	44
Figura 23	– Estrutura molecular da Adenosina.....	45
Figura 24	– Derivado da cromona antagonista do receptor A $_3$ .....	47



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeito das condições reacionais sob a reação de ciclização eletrofílica do composto <b>(34b)</b> .....	25
Tabela 2 – Propriedades moleculares associadas à biodisponibilidade oral calculada no software <i>Molinspiration</i> .....	29
Tabela 3 – Propriedades ADMET calculadas no software <i>admetSAR</i> .....	30
Tabela 4 – Valores de interação ligantes-RE.....	40

## LISTA DE SIGLAS

(hER $\alpha$ )	Receptor de Estrogênio $\alpha$
(hER $\beta$ )	Receptor de Estrogênio $\beta$
2D	Espaço Bi-Dimensional
3D	Espaço Tri-Dimensional
ADMET	Administração, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade
Ala383	Alanina 383
AMES	Ensaio de Mutação Reversa de <i>Salmonella typhimurium</i>
Arg346	Arginina 346
Arg386	Arginina 386
Arg394	Arginina 395
Asp303	Aspartato 303
cAMP	Adenosina Monofosfato Cíclico
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CIP450	Citocromo P 450
CO	Monóxido de Carbono
CuBr <sub>2</sub>	Brometo de Cobre (II)
CuI	Iodeto de Cobre
DBU	8-diazabicyclo (5.4.0) undec-7-eno
DL <sub>50</sub>	Dose Letal Mediana
DMF	Dimetilformamida
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
dpp	1,3 bis(difenilfosfino)propano
EL	Etil Lactato
Et <sub>2</sub> NH	Dietilamina
FeCl <sub>3</sub>	Cloreto de Ferro (III)
Glu276	Ácido Glutâmico 276
Glu305	Ácido Glutâmico 305
Glu353	Ácido Glutâmico 353
Gly472	Glicina 472
hERs	Receptor de Estrogênio Humano
His279	Histidina 279
His475	Histidina 475

His524	Histidina 524
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de Potássio
KIO <sub>3</sub>	Iodato de Potássio
LDB	<i>Linding Binding Domain</i>
Leu298	Leucina 298
Leu339	Leucina 339
Leu426	Leucina 426
Leu476	Leucina 476
LH	Ligação de Hidrogênio
Lys401	Lisina 401
Met336	Metionina 336
milogP	Coefficiente de Partição Octanol/Água
MM	Massa Molecular
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de Sódio
Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Tiosulfato de Sódio
nALH	Número de grupos Aceptores de Ligação de Hidrogênio
nDLH	Número de grupos Doadores de Ligação de Hidrogênio
NH <sub>4</sub> Cl	Cloreto de Amônia
P450	Citocromo
PDB	Protein Data Bank
Phe356	Fenilalanina
Pro277	Prolina 277
Pro278	Prolina 278
RA	Receptor de Adenosina
RE	Receptor de Estrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
Ser409	Serina 409
SNC	Sistema Nervoso Central
THF	Tetrahidrofurano
Thr383	Treonina 383
TPSA	Área Superficial Topológica Polar
Tyr397	Tirosina 397

UFSM      Universidade Federal de Santa Maria  
VDW      Interações de van der Waals

## SUMÁRIO

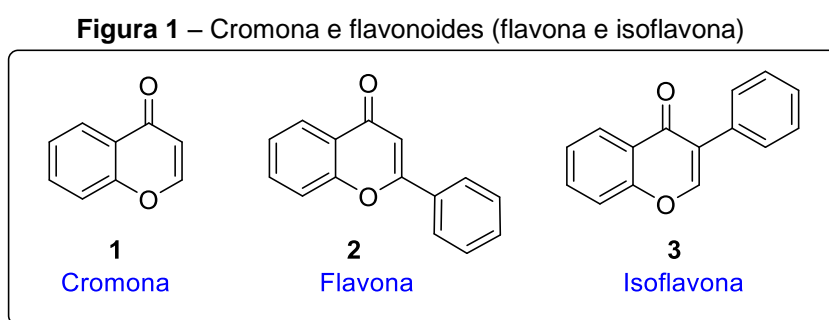
1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	06
2	<b>REVISÃO TEÓRICA</b> .....	09
2.1	SINTESE DE CROMONAS.....	09
2.1.1	Síntese de cromonas sob catálise de paládio ou pelo uso de base.....	09
2.1.2	Síntese de cromonas contendo um átomo de calcogênio na estrutura.	12
2.2	QUÍMICA VERDE: DEFINIÇÃO E APLICABILIDADE.....	13
2.3	ESTUDO <i>IN SILICO</i> .....	14
2.3.1	Cálculo das propriedades ADMET e alvos moleculares.....	15
2.3.2	Ancoragem Molecular.....	15
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	17
3.1	OBJETIVOS GERAIS .....	17
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
4	<b>MÉTODOS E PROCEDIMENTOS</b> .....	18
4.1	SOLVENTES E REAGENTES.....	18
4.2	ESPECTROMETRIA DE MASSAS.....	18
4.3	ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR....	18
4.4	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS SUBSTRATOS: 2-METOXIARIL ALQUINONAS <b>(34a)</b> E <b>(34b)</b> .....	18
4.5	PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO DE CICLIZACÇÃO ELETROFÍLICA DOS SUBSTRATOS <b>(34a)</b> E <b>(34b)</b> UTILIZANDO DISSELENETO DE DIFENILA VISANDO A SÍNTESE DE 3- SELENOCROMONAS.....	19
4.6	ESTUDO <i>IN SILICO</i> .....	20
4.6.1	Propriedades ADMET.....	20
4.6.2	Ancoragem Molecular.....	20
5	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	22
5.1	SÍNTESE DOS SUBSTRATOS 2-METOXIARIL ALQUINONAS.....	22
5.1.1	Reações de ciclização eletrofílica.....	23
5.1.2	Síntese de 3-selenocromonas.....	24
5.2	ESTUDO <i>IN SILICO</i> .....	28

5.2.1	Cálculos das propriedades ADMET.....	28
5.2.2	Ancoragem Molecular.....	33
5.2.2.1	Estrogênios e terapia de reposição hormonal.....	34
5.2.2.2	Receptores de estrogênio e mecanismo de interação com ligantes ....	36
5.3	RECEPTOR DE ADENOSINA.....;	44
6	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>48</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>50</b>
	<b>APÊNDICE.....</b>	<b>57</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos estão presentes em muitas moléculas na natureza e são uma classe que apresenta grande interesse para os químicos orgânicos devido às suas potenciais atividades biológicas e farmacológicas. Como resultado desse interesse, uma série de metodologias para a obtenção de heterocíclis mais complexos vem sendo desenvolvidas, principalmente com os heterocíclis contendo oxigênio (KAUR *et al.*, 2010).

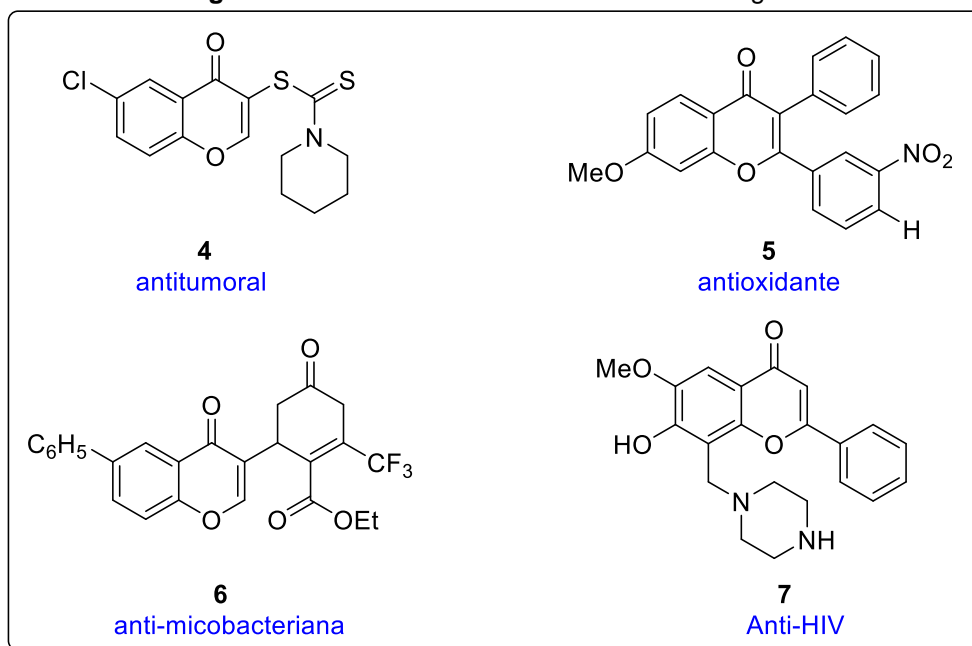
Dentre os compostos heterocíclicos oxigenados destacam-se as cromonas, cujo anel base é a 4*H*-cromen-4-ona (**1**) (Figura 1) podendo também ser nomeada 4*H*-1-benzopiran-4-ona, e que contém oxigênio com um anel  $\gamma$ -pirona benzoanelado (STEFANI, 2009). O núcleo básico da cromona também está presente em vários flavonóides como as flavonas (**2**) e isoflavonas (**3**) (Figura 1) (GASPAR *et al.*, 2014).



Fonte: Gaspar *et al.*, (2014)

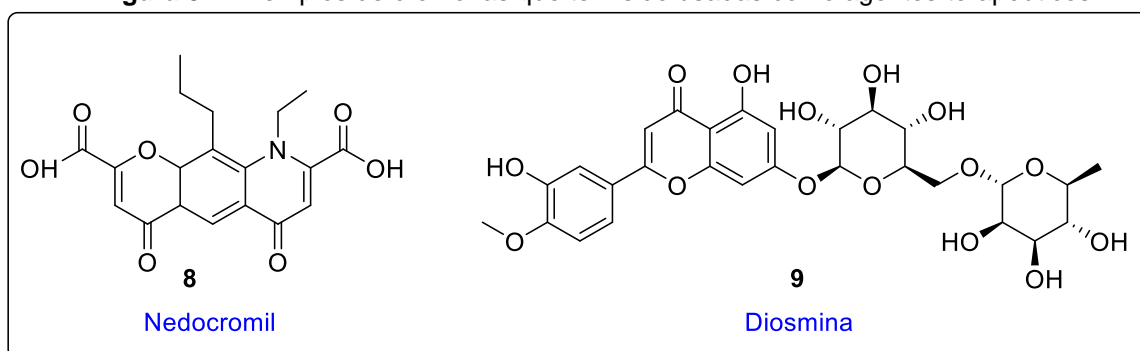
As cromonas estão amplamente distribuídas em muitas partes de plantas como nas folhas, caule, flores, frutos, sementes e raiz, atuando como metabólitos secundários desempenhando papel de regulação do crescimento, estimulação da captação de oxigênio, oxidação do ácido indol acético, inibição de dormência, entre outros (KERI *et al.*, 2014).

Além disso, as cromonas são consideradas compostos heterocíclicos importantes devido às suas muitas propriedades biológicas e farmacológicas como antitumoral (**4**), antioxidante (**5**), antimicobacteriana (**6**), anti-HIV (**7**) (Figura 2). Cromonas também podem ser usadas como material de partida para compostos mais complexos, além de poderem ser usadas como biomarcadores, devido às suas propriedades fotoquímicas (KERI *et al.*, 2014).

**Figura 2** – Cromonas com atividades farmacológicas

Fonte: Keri *et al.*, (2014)

Alguns derivados da cromona já são empregados como agentes terapêuticos como o Nedocromil (Alocril) (**8**) utilizado para problemas respiratórios decorrentes da asma e a Diosmina (**9**), usada no tratamento de insuficiência renal crônica e hemorroidas, entre outros (Figura 3) (KERI *et al.*, 2014).

**Figura 3** – Exemplos de cromonas que tem sido usadas como agentes terapêuticos

Fonte: Adaptado de Keri *et al.*, (2014)

Devido a importância das cromonas, muitas metodologias para a sua síntese têm sido descritas na literatura. Porém, muitas destas utilizam condições de reação que não estão de acordo a crescente visão da química verde que os cientistas têm adquirido nas últimas décadas (ZANDONAI *et al.*, 2014), pois incluem a aplicação de altas temperaturas, o uso de solventes tóxicos e o emprego de ácidos ou bases fortes ou catalisadores de alto custo como o paládio (ZHOU; DUBROVSKY; LAROCK,



2006). Entre estas metodologias estão incluídas a condensação de Claisen, que usa os compostos *o*-hidroxiaril 1,3-dicetonas como material de partida, o rearranjo de Baker – Venkatamaran através da isomerização de *o*-aciloxiacetofenonas sob catálise de base, a reação de Ruhemann e a de Simonis que partem de fenóis (STEFANI, 2009) ou as que formam novas ligações C-C utilizando o paládio como catalisador (GASPAR *et al.*, 2014).

Assim como as cromonas, os compostos orgânicos contendo o átomo de selênio estão presentes em muitas moléculas biologicamente ativas. Compostos derivados de organoselênio têm potencial atividade como antioxidante, anticancerígenos, anti-inflamatório, antifúngico, entre outros, por isso a busca pela síntese de compostos organocalcogenados tem sido muito explorada na síntese orgânica (CASOLA, BACK, ZENI, 2005; NOGUEIRA, ZENI, ROCHA, 2011).

Tendo em vista a utilização de condições reacionais mais brandas e de um catalisador mais barato e menos tóxico para a síntese de derivados de cromonas bem como à inserção do átomo de selênio na molécula, propôs-se, no presente trabalho, a síntese de selenocromonas via catálise por sais de cobre, o qual apresenta baixo custo e toxicidade e têm sido usado para formação de heterociclos em quantidades catalíticas e sob baixas temperaturas no meio reacional (BARANCELLI *et al.*, 2011; GOULART, BACK, GILSON, 2017).

E, dadas as inúmeras aplicabilidades demonstradas pela classe geral das cromonas, foi realizado um estudo *in silico* objetivando verificar a viabilidade terapêutica de seis diferentes 3-selenocromonas, através da análise de dados sobre biodisponibilidade oral, propriedades farmacocinéticas e de ancoragem molecular, avaliando a interação dessas moléculas com os receptores de estrogênio beta e de adenosina (RA), alvos do organismo humano, indicados pelo software *Swiss Target Prediction*. O estudo *in silico* é uma ferramenta que vem se mostrando útil por contribuir com a seleção de moléculas bioativas (MODA, 2007).

## 2 REVISÃO TEÓRICA

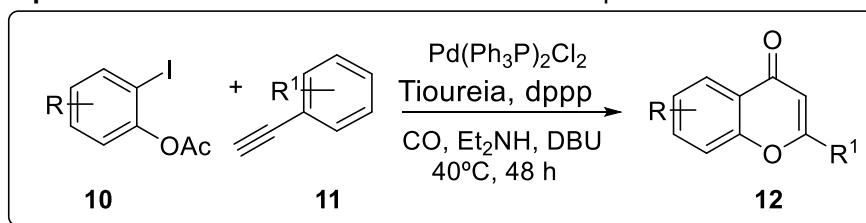
### 2.1 SÍNTESE DE CROMONAS

Devido à importância das cromonas como moléculas ativas biologicamente, muitas metodologias têm sido descritas na literatura demonstrando a sua síntese (ZHOU; DUBROVSKY; LAROC,2006) e elas permanecem como um alvo de interesse de muitos pesquisadores. Métodos tradicionais para a síntese das cromonas envolvem a reação de Baker-Venkataraman ou a ciclização oxidativa de chalconas (SEIJAS; VÁSQUEZ-TATO; CARBALLIDO-REBOREDO 2005) (ZHOU; DUBROVSKY; LAROC 2006). No entanto, esses métodos geralmente envolvem o uso de ácidos ou bases fortes e altas temperaturas. Visando empregar condições reacionais mais brandas, outros métodos têm sido desenvolvidos. Alguns métodos que já vem sendo executados incluem o uso de irradiação de micro-ondas (SEIJAS; VÁSQUEZ-TATO; CARBALLIDO-REBOREDO, 2005) e reação carbonilativa de Sonagashira catalisada por paládio (LIANG *et al.*, 2005).

#### 2.1.1 Síntese de cromonas sob catálise de paládio ou pelo uso de base

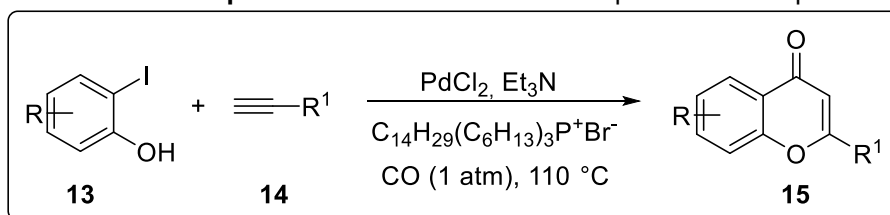
A seguir serão descritas algumas metodologias as quais usam paládio ou base para a síntese de cromonas.

Os pesquisadores Miao e Yang (2000) publicaram um estudo no qual elucidaram a síntese de 2-fenilcromonas utilizando um complexo de paládio-tioureia-1,3 bis(difenilfosfina)propano (dppp). A reação de ciclização carbonilativa entre o-acetoxiidobenzeno (**10**) com acetilenos (**11**) foi realizada na presença de dietilamina (Et<sub>2</sub>NH), 8-diazabicyclo (5.4.0) undec-7-eno (DBU), tetrahidrofurano (THF), aquecimento de 40°C e complexo de paládio-tioureia-dppp como sistema catalítico. Assim, foi possível a síntese de cromonas (**12**) em rendimentos que variaram entre 49 – 92% (Esquema 1).

**Esquema 1** – Síntese de cromonas através de complexo Paládio-Tiouréia-dppp

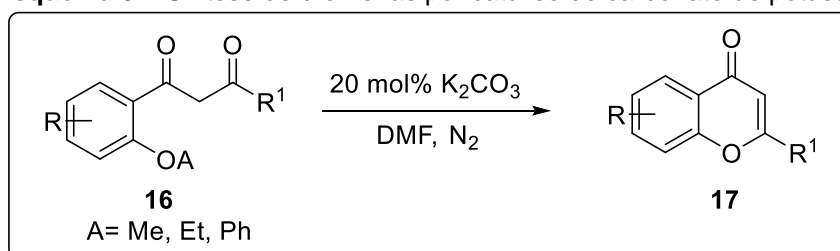
Fonte: Miao e Yang (2000)

Outro trabalho envolvendo a síntese de cromonas foi descrito em 2010 por Yang e Alper (2010). A reação entre *o*-iodofenóis (**13**) e acetilenos terminais aromáticos ou alifáticos (**14**) na presença de paládio em quantidades catalíticas, atmosfera de CO, líquido iônico e aquecimento de  $110^\circ\text{C}$ , forneceu diferentes cromonas (**15**) em rendimentos que variaram entre 64 – 96%, entre elas, algumas halogenadas. O esquema geral da reação para a formação de cromonas realizada por Yang e Alper pode ser visto no Esquema 2.

**Esquema 2** – Síntese de cromonas por catalise de paládio

Fonte: Yang e Alper (2010)

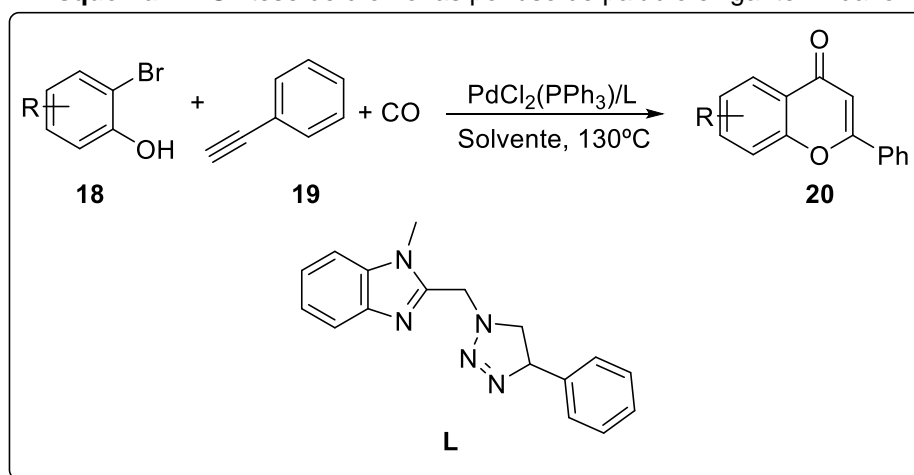
Zhao, Zhao e Fu (2012) descreveram a síntese de diferentes cromonas (**17**) através da reação de ciclização intramolecular do substrato (**16**). A reação foi catalisada por carbonato de potássio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) 20 mol %, dimetilformamida (DMF) foi usada como solvente, sobre atmosfera de nitrogênio e as temperaturas variaram entre  $125$ - $160^\circ\text{C}$ . As cromonas obtidas por esse método apresentaram rendimento entre 44 – 98% (Esquema 3).

**Esquema 3** – Síntese de cromonas por catálise de carbonato de potássio

Fonte: Zhao, Zhao e Fu (2012)

Liu *et al.*, (2013) descreveram a síntese de cromonas (**20**) sob o uso de paládio com ligantes benzoimidazol para atuar como catalisador da reação. Através de uma reação de anelação carbonilativa entre 2-bromofenóis (**18**) e alcinos terminais (**19**), utilizando diferentes aminas secundárias como solvente, a síntese *one-pot* foi realizada sobre atmosfera de CO sobre temperaturas de 90, 100 e 130° C e forneceu cromonas em rendimentos de 43-90%. O esquema geral para a síntese é mostrado no Esquema 4.

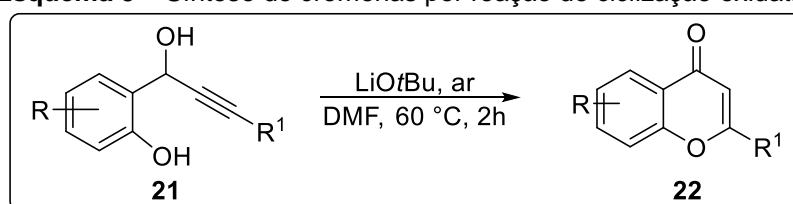
**Esquema 4** – Síntese de cromonas por uso de paládio e ligante imidazol



Fonte: Liu *et al.*, (2013)

No mesmo ano Wang *et al.*, (2013) descreveram a síntese de cromonas através da reação de ciclização oxidativa de *o*-hidroxifenil-propargil carbinóis (**21**) mediadas pela base *t*-butóxido de lítio e dimetilformamida (DMF) como solvente. A reação foi realizada à temperatura de  $60^\circ\text{C}$  e o tempo foi de 2 horas. A partir dessa metodologia, diferentes cromonas (**22**), contendo grupos doadores e retiradores de elétrons na estrutura, foram obtidas com rendimentos que variaram entre 52 – 81% (Esquema 5).

**Esquema 5** – Síntese de cromonas por reação de ciclização oxidativa



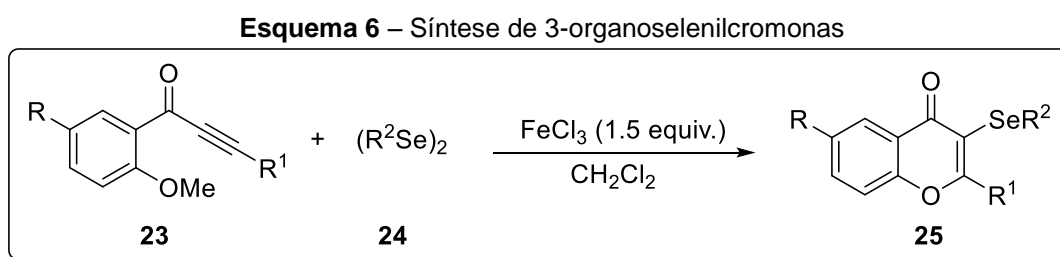
Fonte: Wang *et al.*, (2013)

### 2.1.2 Síntese de cromonas contendo um átomo de calcogênio na estrutura

Dentre as inúmeras classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo preparadas, os compostos contendo um átomo de calcogênio (enxofre, selênio e telúrio) têm sido alvo de interesse de diferentes pesquisadores. A incorporação de um átomo de organocalcogênio em moléculas orgânicas permite a preparação de inúmeros compostos com propriedades já reconhecidas (PARNHAM; GRAF, 1991), (MUGESH; MONT; SIES, 2001).

A seguir serão apresentadas algumas metodologias descritas na literatura para a síntese de cromonas que possuem um átomo de calcogênio na sua estrutura.

Benhur et al., (2011) descreveram a síntese de diferentes 3-organoselenilcromenonas fazendo o uso de cloreto de ferro (III) ( $\text{FeCl}_3$ ) em quantidade equivalente. Como condição geral de reação  $\text{FeCl}_3$  foi usado como fonte de ciclização e diclorometano foi usado como solvente. A reação ocorreu entre diferentes alquil ou arilcetonas (**23**) e diferentes disselenetos de diorganila (**24**) como reagentes, fornecendo diferentes 3-organoselenilcromenonas (**25**) em rendimentos entre 60-87%. O esquema geral das reações realizadas por Benhur e colaboradores é descrito no Esquema 6.

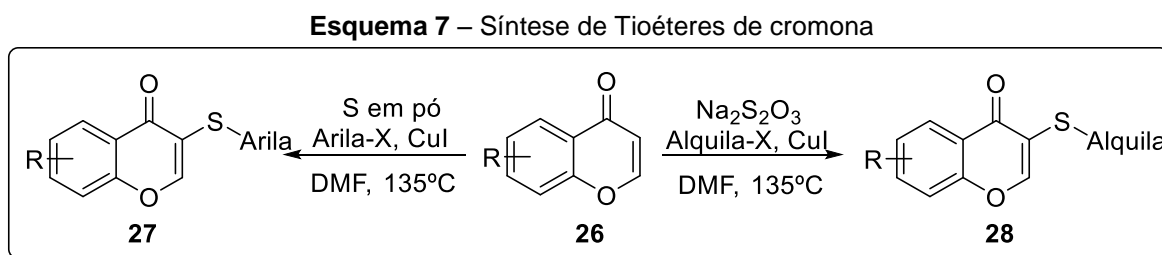


**Fonte:** Benhur *et al.*, (2011)

Recentemente, Tang *et al.*, (2017) elucidaram um novo procedimento para a síntese de tioéteres de flavona a partir de um método para formação de ligações C-S, sendo o grupo ligado ao enxofre um grupo arila ou alquila.

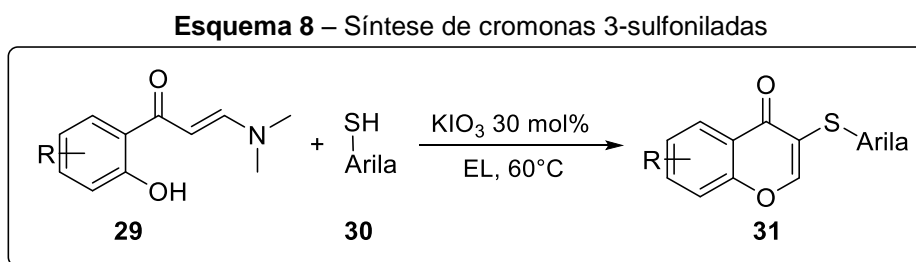
Para a inserção de um átomo de enxofre na cromona foram realizados dois esquemas de síntese. Um no qual uma cromona (**26**) reagia com diferentes haletos de arila na presença de enxofre em pó, fornecendo uma cromona substituída na posição 3 do anel por um enxofre ligado a um grupo arila (**27**) e outro, no qual eram utilizados haletos de alquila e  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  como fonte de enxofre, e a reação também

forneceu cromonas substituídas na posição 3, porém com o enxofre ligado a um grupo alquila (**28**). Os dois esquemas de reação foram conduzidos sobre catálise de CuI e aquecimento a 135°C utilizando DMF como solvente. As reações forneceram rendimentos de 52 até 90%. O esquema geral utilizado por Tang *et al.*, (2017) para a obtenção de cromonas contendo o átomo de enxofre na posição 3 do anel é mostrada no Esquema 7.



Também em 2017, Shanshan *et al.*, (2017) realizaram a síntese de cromonas contendo um átomo de enxofre na posição 3, através da reação entre as enaminonas 2-hidroxifenil funcionalizadas (**29**) e tiofenóis (**30**).

Através da catálise por 30 mol% de KIO<sub>3</sub>, utilizando etil lactato (EL) como solvente, uma enaminona e um tiol como materiais de partida, sobre aquecimento de 60 °C, foi realizada uma reação de ciclização intramolecular e diferentes cromonas 3-sulfoniladas foram obtidas em rendimentos moderados a bons entre 66-95%. O Esquema 8 mostra as condições de reação.



## 2.2 QUÍMICA VERDE: DEFINIÇÃO E APLICABILIDADE

A crescente preocupação com a utilização dos recursos naturais bem como com a prevenção da poluição para a manutenção do ecossistema está em pauta nas últimas décadas e a crescente responsabilidade que vem sendo cultivada nos setores

governamentais, produtivos e principalmente no setor acadêmico mostra seus frutos (ZANDONAI *et al.*, 2014). A partir de muitas medidas como a conscientização dos pesquisadores, a começar pelas universidades, os químicos vêm se baseando nos preceitos de redução ou eliminação do uso de substâncias nocivas tanto ao meio ambiente quanto ao ser humano desde o projeto, fabricação até a produção de produtos químicos (PRADO, 2003).

Muitos pesquisadores têm buscado o emprego de rotas sintéticas alternativas, temperatura ambiente, formação de pequenas quantidades de resíduos, uso de solventes orgânicos menos nocivos e metais de transição de baixa toxicidade como catalisadores para a síntese de compostos orgânicos (PRADO, 2003), porém, para a síntese de cromonas, ainda são poucas as metodologias que utilizam os conceitos de química verde (SHANSHAN *et al.*, 2017; ZHAO, W. *et al.*, 2015; RAFIQUE *et al.*, 2017).

Neste trabalho, a fim de realizar uma síntese com condições mais brandas, serão empregados os princípios de uso de solventes orgânicos mais verdes, como DMF, uso do metal de transição com baixo custo e toxicidade: cobre, que também será usado em quantidades catalíticas e, além disso, foram empregadas baixas temperaturas e atmosfera ambiente.

### 2.3 ESTUDO *IN SILICO*

Uma vez que a colocação de um único fármaco nas prateleiras das farmácias consome tempo, de 12-15 anos, e tem altos custos, com valores que podem alcançar US\$ 1 bilhão (SALUM, 2007), é imprescindível que a química medicinal moderna proporcione agilidade e diminuição dos custos na pré-seleção destes compostos com potencial terapêutico. E é para atender a este panorama que os estudos *in-silico*, ou seja, a partir de estudos computacionais, têm sido empregados.

Programas computacionais como *Molinspiration*, *admetSAR*, *ALOGPS 2.1*, *ToxPredict* e *iGEMDOCK 2.1*, todos gratuitos, permitem calcular propriedades de Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade (*ADMET*) dos compostos, predizer sobre a biodisponibilidade oral e interação destes com alvos moleculares. Além destes programas, há sites como *Swiss Target Prediction*, que procuram por possíveis alvos moleculares para candidatos à fármacos, usando uma

combinação de medidas de similaridade 2D (bidimensional) e 3D (tridimensional) e comparando a molécula de consulta a uma biblioteca com 280.000 compostos ativos em mais de 2.000 alvos de cinco organismos diferentes (GFELLER *et al.*, 2014).

### 2.3.1 Cálculo das propriedades ADMET e alvos moleculares

A análise das propriedades moleculares de absorção, distribuição, metabolização, excreção e toxicidade são de fundamental importância no desenvolvimento de moléculas biologicamente ativas.

Por questões como aceitação, segurança e adequação, a administração de medicamentos por via oral é a mais aceita e disseminada, implicando na ingestão do fármaco, posterior absorção pelo organismo até alcançar a corrente sanguínea e seguida pela distribuição até que chegue ao seu sítio alvo. Por se tratar de um composto xenobiótico, logo, estranho ao organismo, este é, por mecanismos naturais de defesa, metabolizado a outras substâncias mais hidrofílicas, para que então possa ser excretado. Como o objetivo do uso de um medicamento é que o mesmo cure determinada doença, provocando o mínimo de danos ao organismo, este não pode apresentar elevado grau de toxicidade pois se assim o fosse poderia paralelamente curar e provocar outras doenças (MODA, 2009).

### 2.3.2 Ancoragem molecular

Atualmente, devido à grande evolução das técnicas em biologia estrutural, como a cristalografia de raios-X, muitos alvos moleculares como proteínas e ácidos nucleicos tem suas estruturas tridimensionais disponíveis no banco de dados de proteínas (PDB, do inglês, *Protein Data Bank*) além de informações sobre sua estrutura, sítio ativo e resíduos de aminoácidos que interagem com ligantes naturais (GODÓI *et al.*, 2013).

A ancoragem molecular, ou *docking molecular*, está se tornando uma estratégia muito empregada, pois permite obter informações acerca das interações entre o alvo molecular (uma macromolécula) e um ligante (uma micromolécula), possibilitando visualizar a orientação e conformação que estas assumem ao interagirem, considerando os efeitos estéricos e eletrônicos de ambos (BARREIRO,



2015). Dessa forma, sendo uma alternativa mais rápida e de menor custo se comparada aos métodos experimentais tradicionais de Ressonância Magnética Nuclear e Difração de Raios-X, na qual geralmente se usa um modelo rígido da macromolécula, variando apenas as conformações da micromolécula na tentativa de avaliar a região de maior energia de interação entre o alvo e o ligante e se este poderia atuar como agonista ou antagonista, no caso da interação com um receptor molecular (GODÓI *et al.*, 2013).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVOS GERAIS

O presente trabalho visou estudar sistematicamente a reação de ciclização eletrofílica para a síntese de diferentes 3-selenocromonas a partir do uso de sais de cobre, assim como avaliar, por meio de ferramentas computacionais, o potencial farmacocinético e farmacológico de seis moléculas de 3-selenocromonas que seriam o foco da síntese.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a melhor condição de reação para a síntese de 3-selenocromonas através da variação de alguns parâmetros, tais como: sais de cobre, base, solvente e temperatura.
- Caracterizar os compostos sintetizados através de espectrometria de massas.
- Avaliar computacionalmente propriedades moleculares, farmacocinéticas e de interação com alvos moleculares que permitam inferir o potencial farmacológico das 3-selenocromonas selecionadas.

## 4 MÉTODOS E PROCEDIMENTOS

### 4.1 SOLVENTES E REAGENTES

Os solventes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia. Os reagentes foram obtidos de fonte comercial da empresa Sigma Aldrich.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

### 4.2 ESPECTROMETRIA DE MASSAS

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos a partir de um aparelho Shimadzu QP 2010 Plus (EI) 70 eV - localizados no departamento de química da UFSM.

### 4.3 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-NMR, que operam nas frequências 200 MHz / 400 MHz e 50 MHz / 100 MHz, respectivamente (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm), em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de prótons) em CDCl<sub>3</sub>, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

### 4.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS SUBSTRATOS: 2-METOXIARIL ALQUINONAS (**34a**) E (**34b**).

Os materiais de partida utilizados nesse trabalho foram preparados conforme precedentes já descritos na literatura (ZHOU, DUBROVSKY, LAROCK, 2006).

Em um balão de 2 bocas, equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (2 mol %), a trietilamina (20 mL), o fenilacetileno (1,3 equivalentes, 20 mmol) o cloreto de benzoila (10 mmol) e por último adicionou-se o iodeto de cobre (1 mol %). Colocou-se a reação sob aquecimento de 50 °C e esta permaneceu reagindo por 24 horas. Após este tempo, deixou-se a mistura reacional voltar a temperatura ambiente e a reação foi extraída com acetato de etila (3x30 mL) e lavada com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3x30 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano/acetato de etila (8:2) como eluente. Os produtos foram analisados por meio de espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  os quais foram realizados na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) (ver anexo) e estão de acordo com os dados da literatura (ZHOU, DUBROVSKY, LAROCK, 2006).

#### 4.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DOS SUBSTRATOS **(34a)** E **(34b)** UTILIZANDO DISSELENETO DE DIFENILA VISANDO A SÍNTESE DE 3-SELENOCROMONAS

Em um tubo de ensaio adicionou-se o catalisador apropriado, o disseleneto de difenila e o solvente. Deixou-se a reação sob agitação magnética a temperatura ambiente por 15 minutos. Então, a alquinona apropriada foi adicionada com 1 mL do solvente, e a base foi adicionada. Manteve-se a reação a temperatura de 60 °C, sob agitação em sistema aberto por 24 horas. Após este tempo, a reação foi diluída em acetato de etila (10 mL) e lavada com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3x 10 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo. O acompanhamento da reação foi feito com cromatografia de camada delgada (CCD).

## 4.6 ESTUDO *IN SILICO*

### 4.6.1 Propriedades ADMET

As propriedades moleculares de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade, além da biodisponibilidade oral das cinco moléculas de 3-selenocromonas foram calculadas utilizando os softwares *admetSAR*<sup>1</sup> e *Molinspiration Online Property Calculation Toolkit*<sup>2</sup>.

A partir da colocação do código SMILE de identificação de moléculas nos softwares anteriormente citados, foi possível obter valores individuais para as moléculas de 3-selenocromona, os quais foram comparados com os parâmetros da regra dos cinco de Lipinski. Avaliou-se a biodisponibilidade destas moléculas e algumas propriedades relacionadas a absorção e inibição de proteínas do citocromo P450, responsáveis pela metabolização de substâncias exógenas (vinda do exterior do organismo). Além de ter sido realizada uma avaliação da toxicidade das mesmas.

### 4.6.2 Ancoragem Molecular

O site *Swiss Target Prediction*<sup>3</sup> foi utilizado a fim de definir alvos moleculares prováveis de ação das seis moléculas de 3-selenocromonas. Tendo encontrado os alvos moleculares com o programa *Swiss Target Prediction*, estes foram selecionados de acordo com a resolução (em Å) e o ligante (um agonista no caso do receptor de estrogênio beta) e baixados do banco de dados Protein data Bank<sup>4</sup> (PDB) para que fosse realizado um estudo de ancoragem molecular no software *iGEMDOCK 2.1*. A partir do estudo de ancoragem molecular, foi possível analisar a energia de interação e os resíduos de aminoácido com os quais os compostos interagiram. Após, foi visualizada a região de maior probabilidade de interação entre as três moléculas de 3-selenocromonas e o receptor de estrogênio beta, no software *UCSF Chimera*<sup>5</sup>.

No software *iGEMDOCK 2.1*, a enzima foi carregada através da opção "Prepare Binding Site", após, foi selecionado "by bonded ligand". O raio de 30,0 Å ao redor da cavidade do ligante cristalográfico agonista foi escolhido. Os arquivos com

---

<sup>1</sup> <http://lmmd.ecust.edu.cn:8000/>

<sup>2</sup> [www.molinspiration.com/](http://www.molinspiration.com/)

<sup>3</sup> [www.swisstargetprediction.ch/](http://www.swisstargetprediction.ch/)

<sup>4</sup> <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>

<sup>5</sup> <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>

as três moléculas de 3-selenocromonas que já haviam sido otimizadas para a visualização 3D utilizando o software *ChemSketch*<sup>6</sup> foram carregados no formato ".mol". Os parâmetros foram ajustados para "Stable docking-slow", a população foi definida como 300, as gerações como 80 e o número de soluções como 10. Outras configurações padrão foram mantidas na seção "Scoring function".

A enzima escolhida na plataforma PDB para a realização do estudo de ancoragem molecular foi PDB 1X7J, isolada do organismo *Homo sapiens* e identificada por difração de Raios-X, com resolução de 2.3 Å (MANAS *et al.*; 2004). Esta enzima estava disponível no site desde 2005 e foi escolhida por estar ligada a uma molécula derivada do esqueleto de cromona, a genisteína.

---

<sup>6</sup> <https://www.acdlabs.com/resources/freeware/chemsketch/>

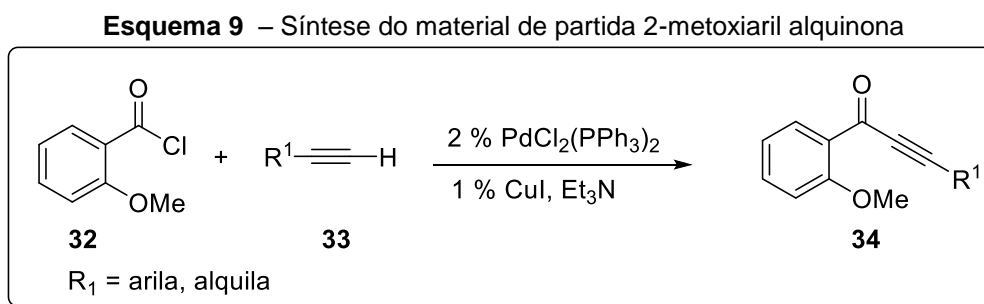
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, serão apresentados os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente, será discutida a parte experimental que foi realizada no laboratório a fim de obtermos a classe das 3-selenocromonas através da reação de ciclização eletrofílica dos substratos 2-metoxiaril alquinonas.

Em um segundo momento, discutir-se-á os resultados obtidos através de um estudo *in silico* realizado para algumas moléculas de 3-selenocromonas a fim de avaliar o potencial biológico/farmacológico desta classe de compostos.

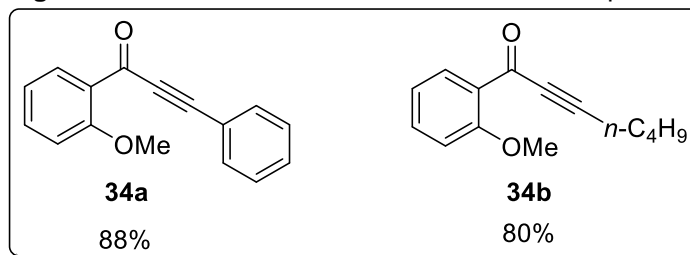
### 5.1 SÍNTESE DOS SUBSTRATOS 2-METOXIARIL ALQUINONAS

Os estudos foram focados inicialmente na síntese do material de partida, o substrato 2-metoxiaril alquinona (**34**). Os materiais de partida foram preparados através da reação de acoplamento do tipo Sonogashira entre cloretos de 2-metoxibenzoila (**32**) e alcinos terminais (**33**) na presença de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{CuI}$  e trietilamina como solvente sob aquecimento de  $50^\circ\text{C}$  e atmosfera de argônio (Esquema 9).



Fonte: Autoria Própria, (2018)

Sob a condição de reação representada no esquema 9 foi realizada a síntese de dois substratos (Figura 4), os quais foram caracterizados por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (ver anexo).

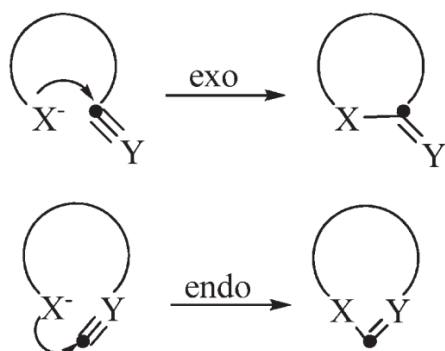
**Figura 4** – Substratos sintetizados: 2-metoxiaril alquinonas

Fonte: Autoria Própria, (2018)

De posse dos materiais de partida os mesmos tiveram sua reatividade avaliada frente as reações de ciclização eletrofílica. Os resultados obtidos serão discutidos posteriormente.

### 5.1.1 Reações de ciclização eletrofílica

Reações de ciclização eletrofílica são uma poderosa ferramenta para a síntese de diversos compostos heterocíclicos com diferentes átomos no anel. Estes anéis podem ciclizar de forma *endo* ou *exo* (GODOI *et al.*, 2011) como mostrado na figura 5, o que depende das condições reacionais, dos substratos e eletrófilos que são empregados (CRONE *et al.*, 2010).

**Figura 5** – ciclização exo e endo

Fonte: Godoi, Schumacher, Zeni, (2011)

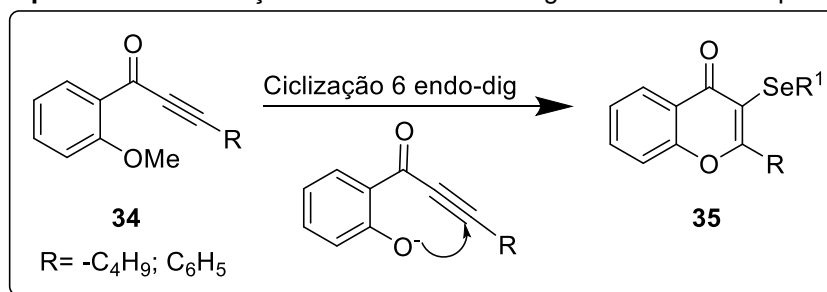
É bem elucidado que íons halônio como  $I^+$ ,  $Br^+$ ,  $Cl^+$ , além de S, Hg, Au, Se, entre outros, são capazes de promover reações de ciclização eletrofílica (CRONE *et al.*, 2010). No presente trabalho, o eletrófilo estudado para promover a reação de ciclização eletrofílica foi o selênio, sendo que este estava ligado a grupos arila.



### 5.1.2 Síntese de 3-selenocromonas

Para as reações que se propôs realizar no presente trabalho, esperava-se que a ciclização procedesse para formar um anel 6-endo dig, com dig indicando que a hibridização do átomo de carbono é sp (digonal) (Esquema 10). Também era esperado que ela seguisse as regras de fechamento de anel de Baldwin apresentadas nos anos 70 (GODOI et al, 2011) onde, no caso do presente trabalho, R é o grupo pertencente a 2-metoxiaril alquinona, sendo um radical fenila ou butila e R<sup>1</sup> representa o grupo selênio ligado ao radical fenila.

**Esquema 10** – Ciclização eletrofílica 6-endo-dig da 2-metoxiaril alquinona

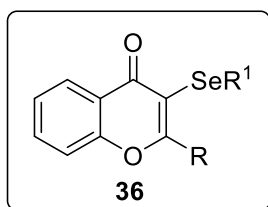


Fonte: Aatoria Própria, (2018)

Compostos de organoselênio tem apresentado grande interesse tanto na química sintética quanto na medicinal devido a suas propriedades biológicas, bem como potencial atividade farmacológicas tais como: anti-inflamatória, antibacteriana e antifúngica, além de poder servir como material de partida para compostos mais complexos e por ter propriedades biomarcadoras.

Dessa maneira, objetivou-se a síntese da classe das cromonas contendo um átomo de selênio na posição 3 do anel, como mostrado na Figura 6.

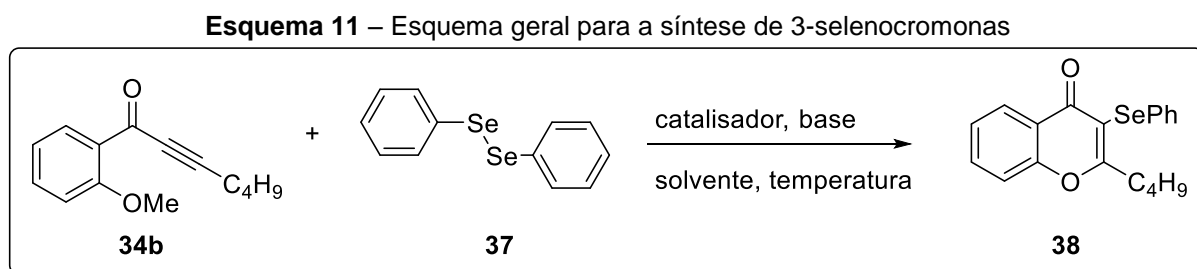
**Figura 6** – Estrutura geral da cromona contendo um átomo de selênio na posição 3



Fonte: Aatoria Própria, (2018)

Para tanto, utilizou-se o substrato (**34b**) como padrão em reações com o disseleneto de difenila (**37**) a fim de se obter a cromona desejada (**38**). Realizou-se

um estudo desta reação variando o tipo de catalisador, solvente, base e temperatura (Esquema 11).



As reações realizadas na tentativa de sintetizar a 3-selenocromona (**38**) através do substrato (**34b**) estão descritas na tabela 1.

**Tabela 1** - Efeito das condições reacionais sob a reação de ciclização eletrofílica do composto (**34b**)

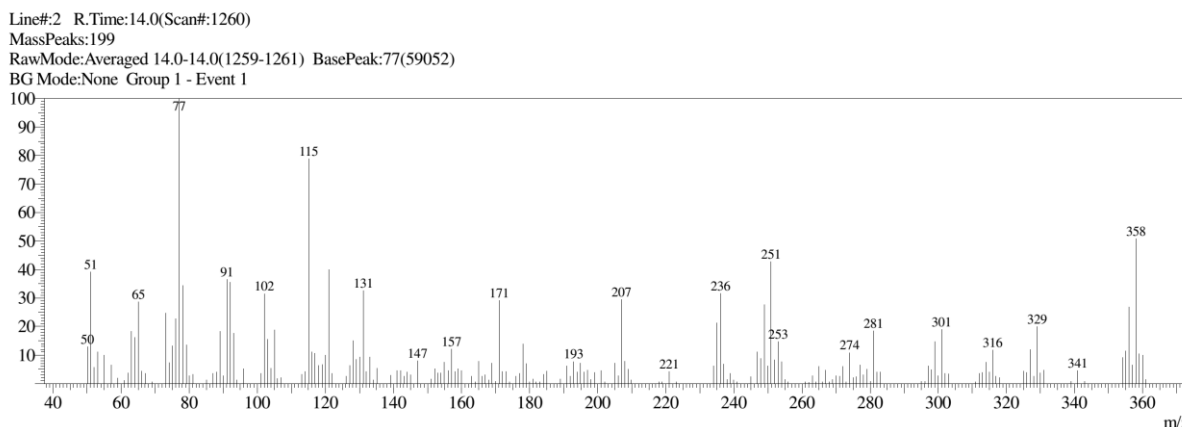
Reação	PhSe) <sub>2</sub> (equiv.)	Catalisador	Base (equiv.)	Solvente (mL)
1	1,0	CuI/1,5	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /5 <sup>a</sup>
2	1,5	CuI/20mol%	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /2	DMF/3
3	0,5	CuI/2	t-ButOk/2,0	DMF/3
4	0,5	CuBr <sub>2</sub> /2	t-ButOk/2,0	DMF/3
5	0,5	CuBr <sub>2</sub> /20mol%	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /2	DMF/3

Reações utilizando-se o composto (**34b**) (0,25 mmol), sistema aberto, *overnight* sob aquecimento de 60°C. <sup>a</sup> Reação realizada a temperatura ambiente

**Fonte:** Aatoria própria, (2018)

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada. Análise de espectrometria de massas foi realizada com o produto bruto da reação, sem purificação prévia por cromatografia em coluna. Dessa forma, foi utilizado um cromatógrafo gasoso acoplado a um espectrômetro de massas a fim de determinar a massa do composto analisado. Para as reações de número 1, 3, 4 e 5 foram observados apenas os picos de 215 e 314 que correspondem ao substrato (**34b**) e o disseleneto de difenila (**37**) respectivamente, portanto as condições reacionais não foram efetivas para a formação do produto (**38**).

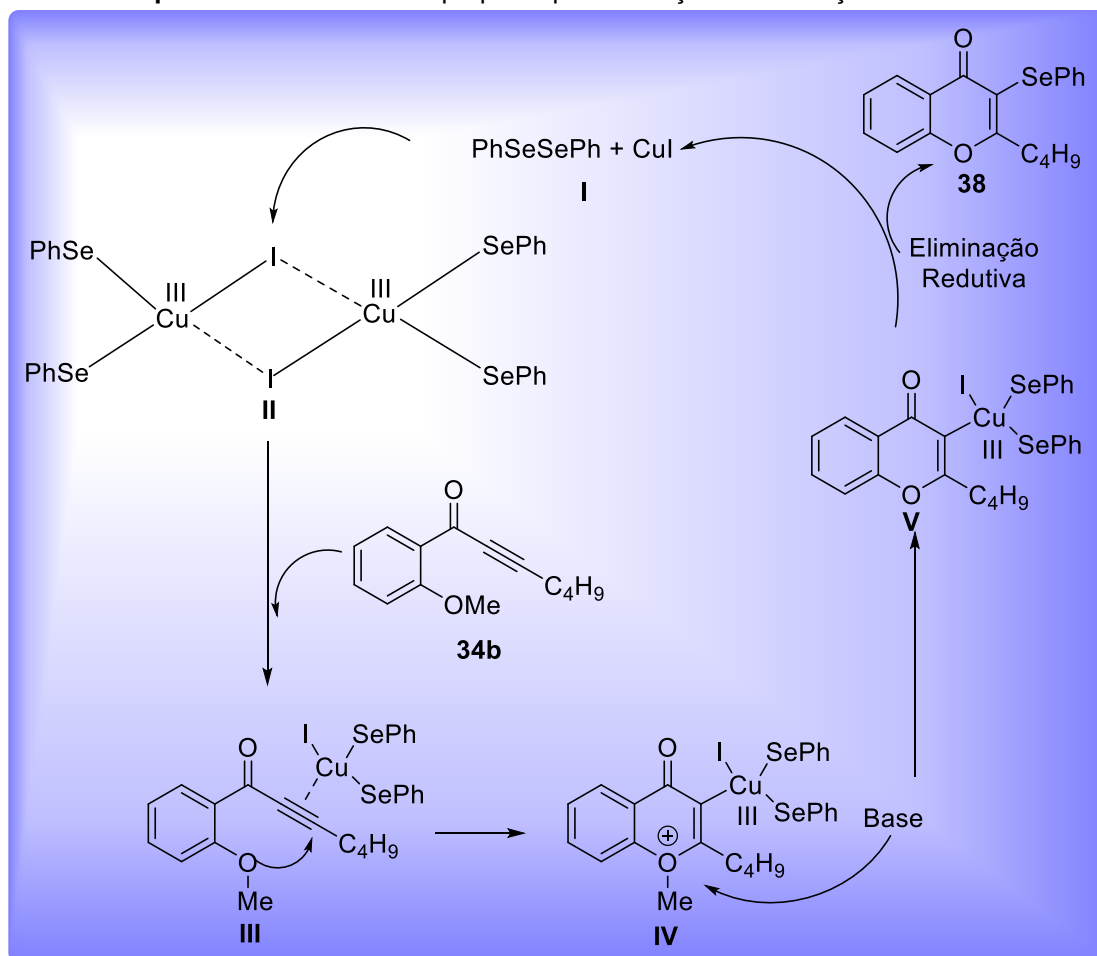
Na reação de número 2 obteve-se um resultado satisfatório. Nas condições empregadas, a cromona (**38**) foi formada e todo material de partida foi consumido. O espectro de massas de baixa resolução (MS) indicou a presença do um pico do íon molecular em *m/z* igual a 358, indicando a formação do produto desejado (Figura 7).

**Figura 7** – Espectro de massas do composto **38**

Fonte: Autoria Própria, (2018)

Trabalhos descritos na literatura (GOULART *et al.*, 2017) evidenciam que o uso de Cul com disseleneto é eficiente para proporcionar a clivagem desta espécie, formando um ânion selenolato ( $\text{PhSe}^-$ ), o qual é posteriormente inserido na posição 3 do anel básico da cromona. O mecanismo proposto para a reação de ciclização eletrofílica é mostrado no esquema 12. Fundamentado no trabalho de Goulart (2017) sabe-se que a espécie de cobre (I) é facilmente oxidada a cobre com um estado de oxidação +3 (cobre III) através da formação de um complexo que pode ser estabilizado pelo átomo do calcogênio. Assim, o mecanismo proposto para a reação de ciclização eletrofílica envolve as seguintes etapas: **I** formação da espécie de cobre-selenolato **II** o qual coordena com a ligação carbono-carbono do composto (**34b**) para gerar o intermediário **III** ativando a ligação C-C para o ataque do oxigênio. O ataque do oxigênio no intermediário ativado **III** forma o intermediário **IV**, onde a base pode contribuir para a saída do grupo metila deste intermediário. Finalmente, a etapa de eliminação redutiva regenera a espécie de cobre, que passa de um estado de oxidação de (III) para (I) e ocorre a formação do produto desejado, a 3-selenocromona (**38**), que contém um átomo de selênio na posição 3 do anel (Esquema 12).

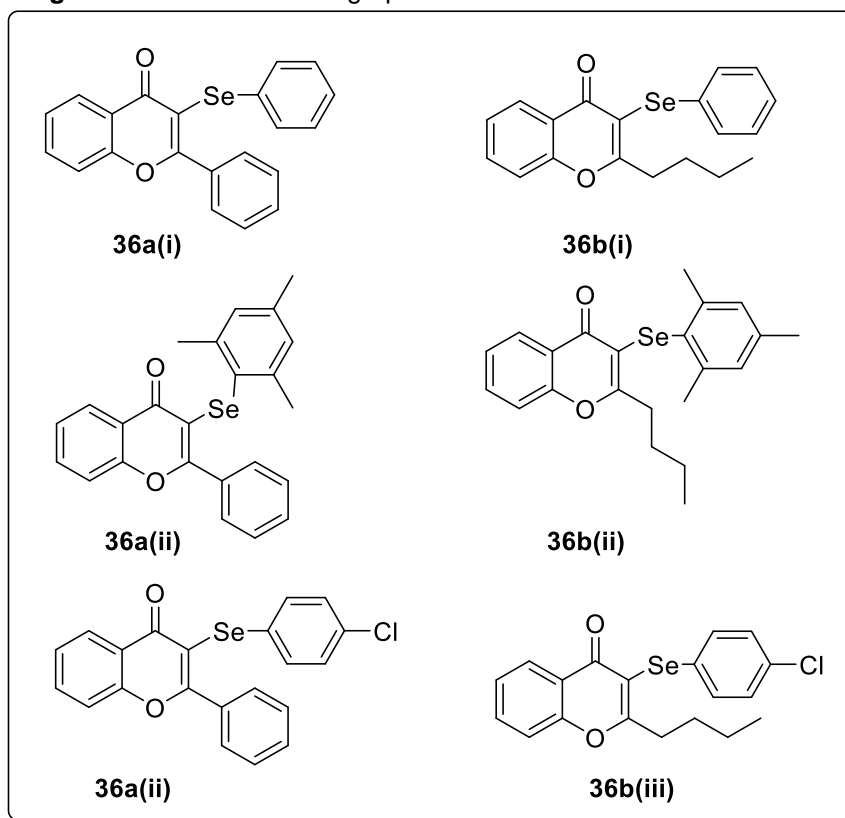
**Esquema 12** – Mecanismo proposto para a reação de ciclização eletrofílica



Fonte: Autoria Própria, (2018)

O resultado obtido com a reação 2 mostrou-se promissor e temos interesse em continuar os estudos dessa reação apesar de até o presente momento não termos conseguimos isolar o produto desejado.

Estudos sobre as condições de reação estão sendo realizados no laboratório com o objetivo de avaliar a influência de diferentes alquinonas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, bem como o uso de diferentes disselenetos de arila e alquila para assim ampliar o escopo da reação. As cromonas que desejamos sintetizar estão ilustradas na figura 8.

**Figura 8** – Cromonas com grupos retiradores e doadores de elétrons

Fonte: Autoria Própria, (2018)

Como esta classe de compostos apresenta um grande interesse biológico, realizamos alguns estudos *in silico* para avaliar o potencial biológico/farmacológico destas seis moléculas, que eram o foco de síntese do presente trabalho. Para o código das cromonas presentes na figura 8 considerou-se a cromona **(36)**, onde os grupos R<sup>1</sup> são um grupo selênio fenila (tanto com grupos doadores quanto retiradores de densidade eletrônica no grupo fenila) e para o grupo R considerou-se o subscrito “a” para cromonas com o substituinte fenila e “b” para cromonas com o substituinte butila. Estes compostos foram submetidos a um estudo *in silico*, que será discutido na próxima seção.

## 5.2 ESTUDO *IN SILICO*

### 5.2.1 Cálculo de propriedades ADMET

O software *Molinspiration* baseia-se na regra dos cinco de Lipinski, a qual determina uma previsão teórico-computacional partindo de cinco parâmetros a fim de

predizer a biodisponibilidade oral, são eles: número de grupos aceptores de ligação hidrogênio (nALH) menor ou igual a 10; número de grupos doadores de ligação hidrogênio (nDLH) menor ou igual a 5; massa molecular (MM) menor ou igual a 500 g/mol; coeficiente de partição octanol-água (miLog P) menor ou igual a 5; área de superfície polar topológica (TPSA) menor ou igual a 140 Å<sup>2</sup>. Compostos que violarem mais do que uma das cinco regras terão problemas de biodisponibilidade oral (SILVA, 2015).

As propriedades calculadas no software *Molinspiration*, baseadas na regra dos cinco de Lipinski são mostrados na Tabela 2 para as seis moléculas de 3-selenocromonas.

**Tabela 2** – Propriedades moleculares associadas à Biodisponibilidade oral calculadas no software *Molinspiration*

Composto	miLogP	TPSA	MM	nALH	nDLH	Nviolações
<b>36a(i)</b>	6,08	30,21	377,30	2	0	1
<b>36b(i)</b>	6,01	30,21	357,31	2	0	1
<b>36a(ii)</b>	7,28	30,21	419,38	2	0	1
<b>36b(ii)</b>	7,22	30,21	399,39	2	0	1
<b>36a(iii)</b>	6,75	30,21	411,75	2	0	1
<b>36b(iii)</b>	6,69	30,21	391,76	2	0	1

miLogP: Coeficiente de partição octanol/água; TPSA: Área superficial polar topológica; MM massa molecular em g/mol; nALH – número de grupos aceptores de ligação de hidrogênio; nDLH – número de grupos doadores de ligação de hidrogênio; Nviolações – número de violações;

**Fonte:** Autoria própria, (2018)

É possível verificar que todos os compostos apresentaram características semelhantes: mesma área de superfície polar topológica e mesmo número de grupos aceptores e doadores de hidrogênio. A área superficial topológica usa as contribuições de grupos funcionais, medindo convenientemente a área da superfície polar, evitando a necessidade do cálculo da estrutura tridimensional (3D) do ligante ou a escolha da conformação (ou conformações) biológica mais relevante (PRASANNA, DOERKSEN, 2009).

As propriedades calculadas indicam que as substâncias avaliadas possuirão boa biodisponibilidade oral, pois possuem um perfil estrutural/molecular favorável, estando todos de acordo com a regra dos cinco de Lipinski. Todos os compostos avaliados possuem massa molar menor que 500 g/mol: Todos os compostos têm massa entre 357,31 e 419,38 g/mol; doadores de ligação de hidrogênio menor que 5:



Permeabilidade Caco-2	Caco2+	Caco 2+	Caco 2+	Caco 2+	Caco 2+	Caco 2+
P-Glicoproteína Substrato	NS	S	NS	S	NS	S
P- Glicoproteína Inibidor	NI	NI	I	I	NI	NI
Transporte renal de cátions orgânicos	NI	NI	NI	NI	NI	NI
CYP450 2C9 Substrato	NS	NS	NS	NS	NS	NS
CYP450 2D6 Substrato	NS	NS	NS	NS	NS	NS
CYP450 3A4 Substrato	NS	NS	NS	S	NS	S
CYP450 1A2 Inibidor	I	I	I	I	I	I
CYP450 2C9 Inibidor	I	NI	NI	NI	I	I
CYP450 2D6 Inibidor	NI	NI	NI	NI	NI	NI
CYP450 2C19 Inibidor	I	I	I	NI	I	I
CYP450 3A4 Inibidor	NI	NI	NI	NI	I	NI
CYP Promiscuidade inibitória	Alta	Alta	Alta	Baixa	Alta	Alta
Toxicidade AMES	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Carcinogênico	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Biodegradação	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Toxicidade oral	II	III	III	III	II	III

(+): permeável; (-) não permeável NI – não inibe; NS – não substrato; S – substrato; I – inibe; T – tóxico; NT – não tóxico; NC – não carcinogênico. NB: Não biodegradável;

**Fonte:** A autoria própria, (2018)

O primeiro parâmetro para avaliação farmacocinética dos compostos é verificar se estes penetram na barreira hematoencefálica, a qual regula rigorosamente as moléculas e íons entre o sangue e o sistema nervoso central (SNC) a fim de preservar o ambiente neural (SERLIN, SHELEF, KNYAZER, 2015) (ROJAS; RITTER; PIZZOL, 2011). Todos os compostos apresentaram absorção positiva para este modelo, o que não configura um resultado desejável, uma vez que eles não atuam no SNC.

O segundo parâmetro de avaliação é o de absorção pelo intestino humano e a permeabilidade nas células Caco-2, que são células intestinais humanas usadas



como um modelo para absorção (SAMBUI, et. al.; 2005). A absorção no intestino ocorre pela difusão passiva através das membranas celulares, pela passagem por entre as células intestinais, além de poder ocorrer por transporte ativo, no qual energia é gasta. Uma vez que o composto é absorvido pelo intestino, ele pode ou não ser permeável pela Caco-2. Todos os compostos em estudo apresentaram absorção positiva no intestino, bem como são permeáveis a Caco-2.

A glicoproteína P age como um transportador de substâncias estranhas ao organismo, levando estas para fora das células de órgãos como fígado e cérebro. Ela está envolvida, portanto, na defesa do organismo, logo, é desejável que um candidato à fármaco não seja inibidor nem substrato da mesma. Os compostos **(36a(i))**, **(36a(ii))** e **(36a(iii))** foram preditos como não substrato da glicoproteína P e os outros como substrato. Em se tratando de inibição da glicoproteína, os compostos **(36a(ii))** e **(36b(ii))** foram classificados como inibidores.

O transporte renal de cátions que têm, junto de ânions, sua secreção regulada principalmente ao longo da porção proximal do néfron (unidade responsável pela filtração e formação da urina), desempenha um papel preponderante na eliminação de agentes xenobióticos (WRIGHT, DANTZLER, 2003), portanto é desejável que os compostos não atuem como inibidores. As seis moléculas de 3-selenocromonas se mostraram como não inibidoras.

As enzimas do citocromo P450 são essenciais à produção de alguns esteroides e de algumas prostaglandinas e são a família enzimática de maior importância em se tratando da catálise para metabolização de drogas. Essa família é constituída de mais de cinquenta enzimas, sendo que as principais responsáveis pela metabolização de exógenos são: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e CYP3A5, metabolizando 90% dessas substâncias xenobióticas (LYNCH, PRICE, 2007). O fato de o composto ser substrato ou inibidor destas enzimas não é favorável, uma vez que reduz a defesa do organismo contra xenobióticos. Nenhum dos compostos foi classificado como substrato das enzimas 2C9 e 2D6 e apenas os compostos **(36b(ii))** e **(36b(iii))** foram substrato da enzima 3A4. Como inibidores, todos os compostos foram inibidores da enzima 1A2 os compostos **(36a(i))**, **(36b(ii))** e **(36b(iii))** foram inibidores da enzima 2C9, nenhum composto foi inibidor da enzima 2D6, apenas o composto **(36b(ii))** não inibiu a enzima 2C19, e com relação a enzima

3A4, apenas **(36a(iii))** não foi inibidor. Num panorama geral de inibição enzimática, apenas o composto **(36b(ii))** foi classificado como apresentando baixa promiscuidade inibitória das enzimas do citocromo P450.

Com relação a toxicidade avaliada pelo teste *Salmonella typhimurium reverse mutation assay* (AMES) em tradução para: ensaio de mutação reversa de *Salmonella typhimurium*, que utiliza de cepas desta bactéria e é um dos mais frequentemente empregados para prever o potencial efeito de citotoxicidade e mutagenicidade de compostos (HENGSTLER, OESCH, 2001; JAIN et al., 2018) e também com o teste sobre a carcinogenicidade, segundo o qual nenhuma das 3-selenocromonas foi classificada como tóxica ou carcinogênica. Além disso, nenhum dos compostos é biodegradável, isto é, não são decompostos por microorganismos presentes naturalmente no meio ambiente.

A toxicidade oral foi classificada com base em quatro categorias da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos, dividindo os compostos de acordo com a dose letal mediana (DL<sub>50</sub>). Na categoria I estão os compostos cuja DL<sub>50</sub> apresenta valores menores que 50 mg/kg, na II, os compostos com DL<sub>50</sub> variam entre 50 mg/kg e 500 mg/kg, na categoria III os compostos com DL<sub>50</sub> entre 500 mg/kg e 5000 mg/kg e na categoria IV estão os compostos cuja DL<sub>50</sub> é maior que 5000 mg/kg. Os compostos **(36a(i))** e **(36a(ii))** se compreendem na categoria II, com DL<sub>50</sub> entre 50-500mg/kg enquanto que os outros foram categorizados na DL<sub>50</sub> entre 500-5000 mg/kg.

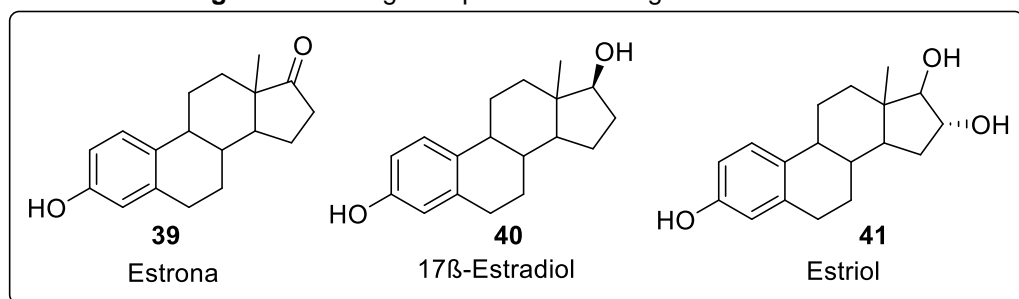
### 5.2.2 Ancoragem molecular

A partir do site *Swiss Target Prediction*, foram calculados possíveis alvos moleculares para o organismo selecionado de interesse que, no caso do presente trabalho era o do *Homo sapiens*. Os possíveis alvos incluíam enzimas e receptores de membrana. O resultado de maior probabilidade obtido para as três 3-selenocromonas **(36b(ii))**, **(36b(ii))** e **(36b(iii))** foram de interação com o receptor de estrogênio  $\beta$ , cujo ligante natural no organismo são os estrógenos. Já para as 3-selenocromonas **(36a(i))**, **(36a(ii))** e **(36a(iii))**, a maior probabilidade de interação se deu com os receptores de adenosina.

### 5.2.2.1 Estrogênios e terapia de reposição hormonal

Estrógenos, ou estrogênio, que no organismo vivo incluem a estrona, o estriol e estradiol (Figura 9), são hormônios endógenos que influenciam no crescimento, diferenciação e funcionamento de muitos tecidos-alvo como os reprodutivos feminino e masculino: útero, próstata, testículo, ovário e são principalmente produzidos nestes dois últimos (GRUBER *et al.*, 2002). Nas mulheres, sua localização se dá no eixo hipotálamo pituitária, mamas, fígado, útero, vagina e nos ossos. Estradiol é, dentre os estrógenos, o hormônio que está presente em maior concentração nos tecidos e que tem maior potência nestes (MOSSEMAN *et al.*, 1996; GUSTAFSSON, 1999).

**Figura 9** – Estrogenos presentes no organismo humano



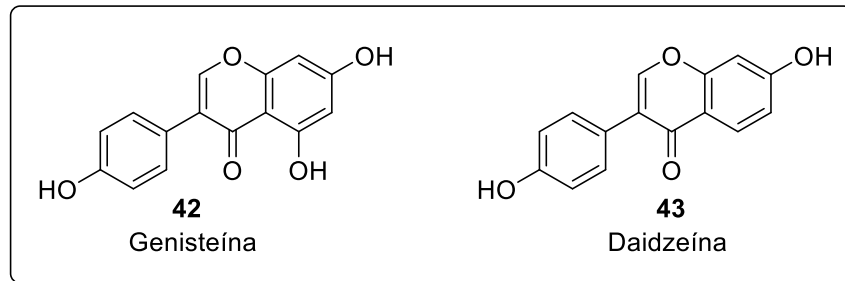
**Fonte:** Autoria Própria, (2018)

A deficiência dos estrógenos nas mulheres, que se dá principalmente no período da menopausa, mas que se inicia em média a partir dos 35 anos, apresenta sintomas que podem incluir redução de densidade óssea, atrofia vaginal, incontinência urinária, sensação de calor exacerbado, entre outros. Estes sintomas podem ser minimizados através de reposição hormonal, durante e após a menopausa. Hormônios esteróides são com frequência prescritos para tal reposição e, apesar de contribuírem com o tratamento e prevenção da osteoporose e reduzirem a morbidade e mortalidade cardiovascular, apresentam efeitos colaterais complicados decorrentes de desordens endometriais e mesmo aumento na ocorrência de cânceres de mama e útero quando em tratamento prolongado (SHANG, 2006; YEH, 2007).

Estudos têm relacionado o consumo de isoflavonas como a genisteína e daidzeína (Figura 10), encontradas no trevo e na soja respectivamente, com efeitos positivos na menopausa e que não estão associados ao aumento dos riscos de acidentes cardiovasculares nem ao aparecimento de cânceres endometrial e de

mama. Por interagirem com os receptores de estrogênio (RE), estes compostos foram nomeados de fitoestrógenos (MCCARTE, 2006; KUIPER, 1998).

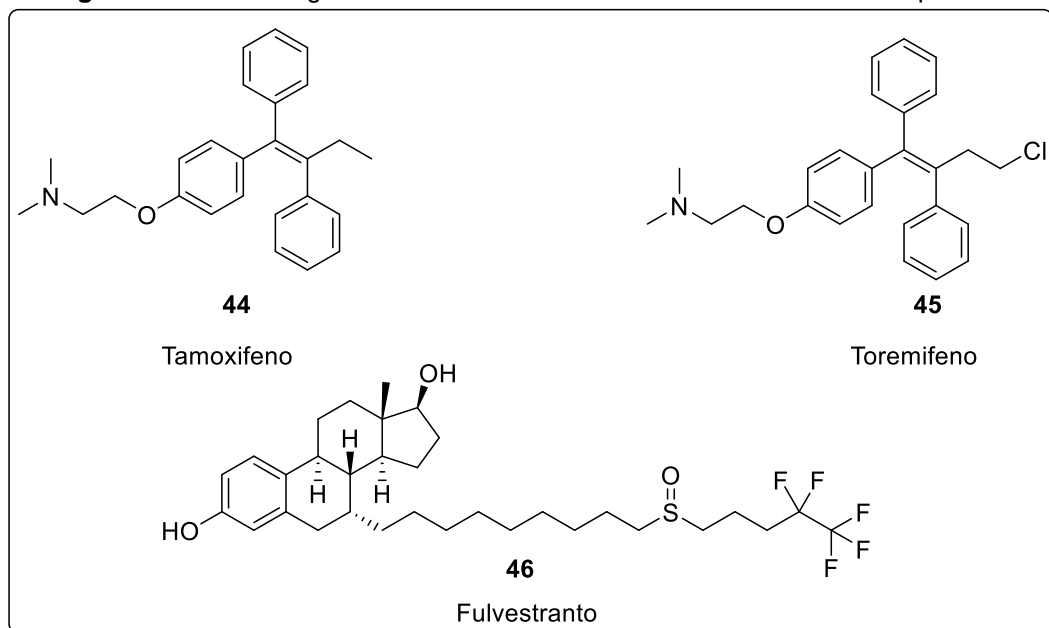
**Figura 10** – Isoflavonas nomeadas de fitoestrógenos



**Fonte:** Autoria Própria, (2018)

A maioria dos tratamentos de câncer de mama e próstata utilizam concomitantemente a outras terapias, a terapia hormonal com antiestrógenos, que se mostraram como uma alternativa à cirurgia. Antiestrógenos de uso oral não esteroides como o Tamoxifeno (Nolvadex®, AstraZeneca) e Toremifeno (Fareston®, Schering-Plough) e esteroide, no caso do Fulvestranto (Faslodex®, AstraZeneca), são utilizados para o tratamento de câncer de mama (Figura 11). Porém, como o uso destes antiestrógenos está associado a maior ocorrência de trombose, sangramento vaginal, tumor endometrial, entre outros, é necessária pesquisa de compostos que contribuam com o tratamento e que apresentem efeitos colaterais minimizados ou mesmo ausentes (JORDAN, 2003; ARIAZE, 2006).

**Figura 11** – Antiestrógenos usados no tratamento de câncer de mama e próstata



**Fonte:** Autoria Própria, (2018)

O mecanismo de ação dos estrogênios é realizado por intermédio dos receptores de estrogênio. Os estrógenos, por serem suficientemente hidrofóbicos, se difundem para dentro e fora de todas as células, porém, quando em células dos tecidos alvo, eles alcançam seus receptores no citoplasma e são retidos (FRIESEMA, JANSEN *et al.*, 2005). Há dois subtipos de receptores nucleares na subfamília dos receptores esteroides: o receptor de estrogênio  $\alpha$  (hER $\alpha$ ) e o receptor de estrogênio  $\beta$  (hER $\beta$ ). hER $\beta$  é o único receptor encontrado no trato gastrointestinal e hER $\alpha$  é o principal nos outros órgãos (KUIPER *et al.*, 1997; COUSE, *et al.*, 1997; MILLER, COLLINI, 2003).

### 5.2.2.2 Receptores de estrogênio e mecanismo de interação com ligantes

Todos os receptores nucleares, uma superfamília da qual os receptores de estrogênio fazem parte partilham de uma mesma organização modular, na qual há um domínio N-terminal, que ainda não tem sua função completamente elucidada, um domínio de interação com o DNA (DBD, do inglês, DNA Binding Domain), um pequeno domínio de conexão (hinge), e o outro domínio terminal, incumbido do reconhecimento e interação com o ligante, sendo o domínio de ligação ao ligante (LBD, do inglês, Ligand Binding Domain) (Figura 12) (RIBEIRO *et al.*, 1995).

**Figura 12** – Esquema da estrutura compartilhada entre todos os genes da família dos receptores nucleares



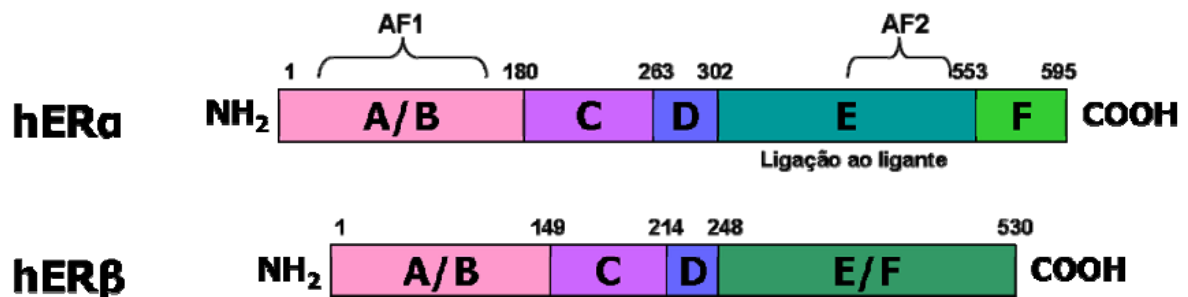
**Fonte:** (RIBEIRO, et al., 1995)

Os receptores de estrogênio humano (hERs) compartilham uma estrutura funcional conservada de seis domínios nomeados de A à F: uma região N-terminal que varia e que tem a função de transativação (A/B), um domínio de ligação ao DNA bem conservado (C), uma região gênica envolvida na dimerização e ligação de proteínas de choque térmico (D) que ajudam a realizar a mudança de conformação do RE, o domínio de ligação ao ligante (E) e uma região terminal com um grupo carboxi, que articula a ativação transcricional do RE (F) (Figura 13). Os dois subtipos do receptor apresentam identidade sequencial de 58% para os domínios de LBD e de

95% para DBD, porém as regiões A/B, hinge e F não são conservadas (Figura 13) (JORDAN, 2003; MCCARTY, 2006; NILSSON, 2002).

Os RE também possuem duas regiões, conhecidas como funções de ativação (AF, do inglês para *function activation*), que auxiliam na atividade transcricional (AF, do inglês para *function activation*), que auxiliam na atividade transcricional (SALUM, 2007). A região AF1 está contida na região A/B e a região AF2, na região C, interagindo com um número substancial de ativadores de transcrição, tendo uma interação que pode ser modulada pelos RE (Figura 13) (JORDAN, 2003; NILSON, 2002).

Figura 13 – Estruturas de domínios dos subtipos do receptor de estrogênio

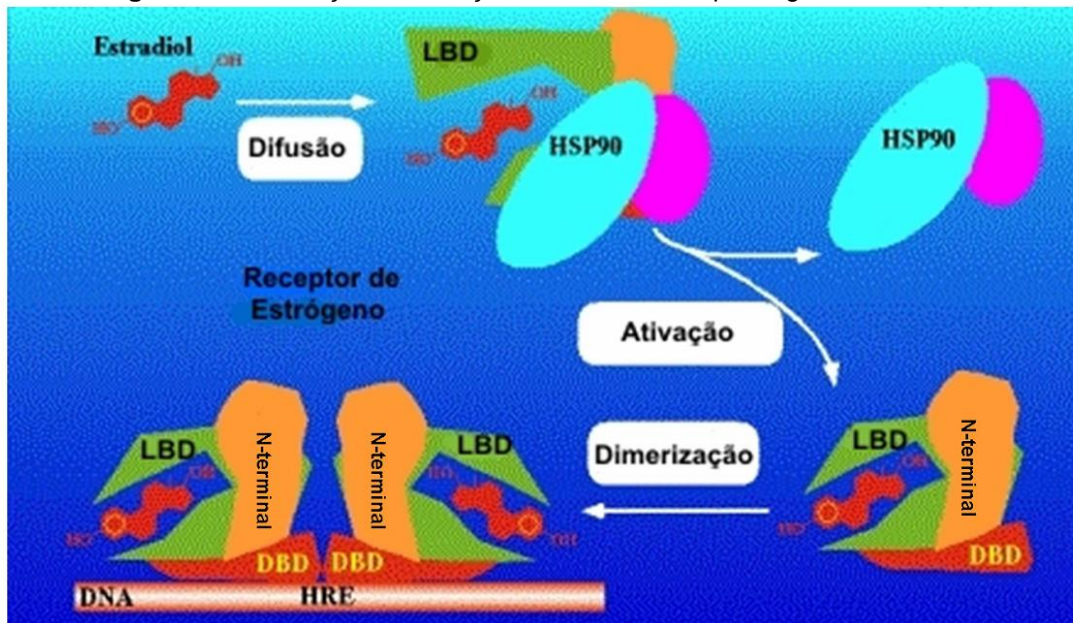


Fonte: SALUM, (2007)

Como dito, hERα e hERβ apresentam grande similaridade: a cavidade de interação com os ligantes difere por apenas dois resíduos de aminoácidos: Leu384 de hERα é substituída por Met336 em hERβ e Met421 de hERα é substituída por Ile373 em hERβ e o fato de serem muito semelhantes explica a afinidade do estradiol com os dois receptores (MILLER *et al.*, 2003; JORDAN, 2003).

Quando os estrógenos se ligam ao RE, é realizada uma sinalização no interior da célula, levando ao recrutamento de complexo de proteínas co-regulatórias (ativadoras e repressoras) que permitem que haja a transcrição ou repressão de certos genes que estão relacionados a multiplicação e diferenciação celular. Ao ligante e receptor interagirem, ocorre uma alteração na conformação do receptor, que movimenta a hélice 12, provocando a dissociação de proteínas de choque térmico, migração ao núcleo, dimerização e ligação a sítios específicos do DNA, culminando na transcrição de certos genes (Figura 14) (SALUM, 2007; JORDAN, 2003; NILSSON, 2003).

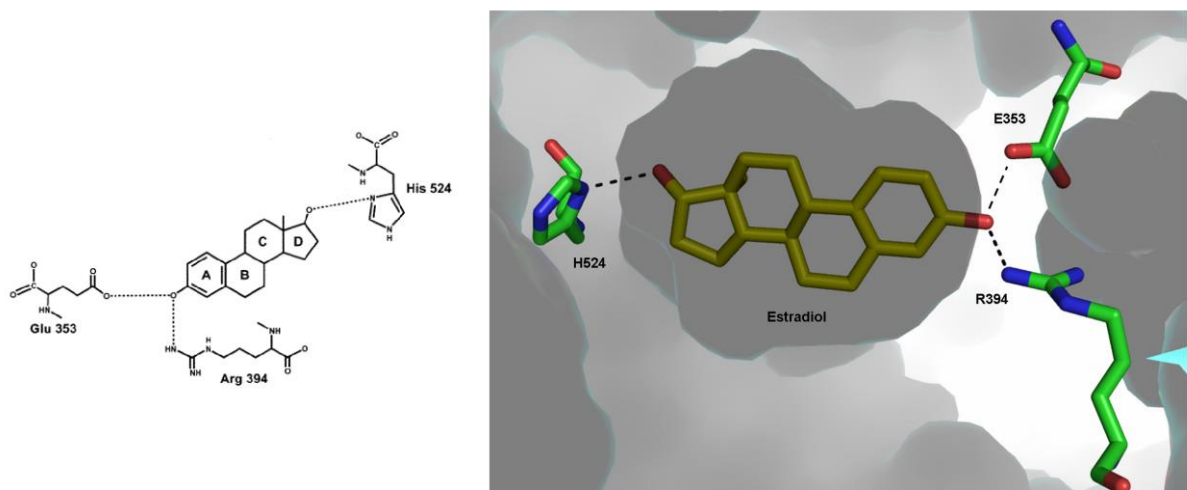
**Figura 14** – Animação da ativação do RE mediada pelo agonista estradiol



Fonte: SALUM, (2007)

A interação entre o ligante natural estradiol e os RE se dá num bolsão hidrofóbico do LDB, tendo o anel fenólico A do estradiol interagindo com os resíduos Glu353 e Arg394 e o anel D com His524 em hER $\alpha$ . Com o receptor beta, os resíduos correspondentes são Glu305, Arg346 e His475 (Figura 15) (JORDAN, 2003; BRZOZOWSKI *et al.*, 1997; SALUM, 2007).

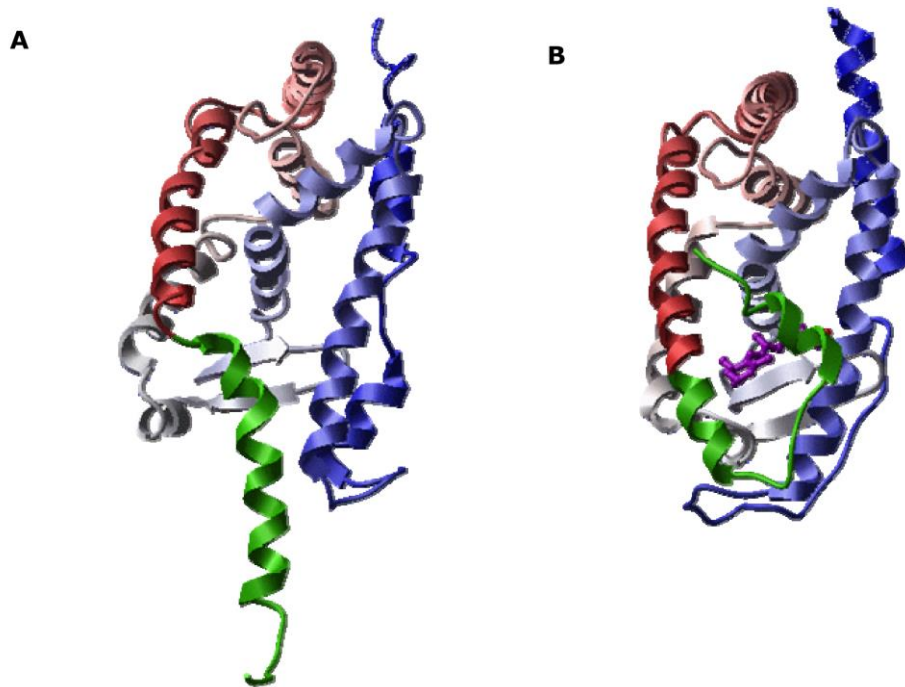
**Figura 15** – Ligação do estradiol no bolsão hidrofóbico de hER $\alpha$



Fonte: SALUM, (2007)

Muitas estruturas cristalográficas dos RE estão disponíveis na plataforma PDB, tendo como ligantes tanto agonistas quanto antagonistas e, segundo estudos realizados por difração de Raios-X do RE com ligantes agonistas e antagonistas, a posição da hélice 12 é a maior determinante das propriedades agonistas ou antagonistas dos ligantes (BRZOZOWSKI *et al.*, 1997), pois é ela que se altera ou se mantém inalterada ao ligantes distintos interagirem com o receptor (Figura 16).

**Figura 16** – Conformação do RE sem ligante e pela interação com um agonista B

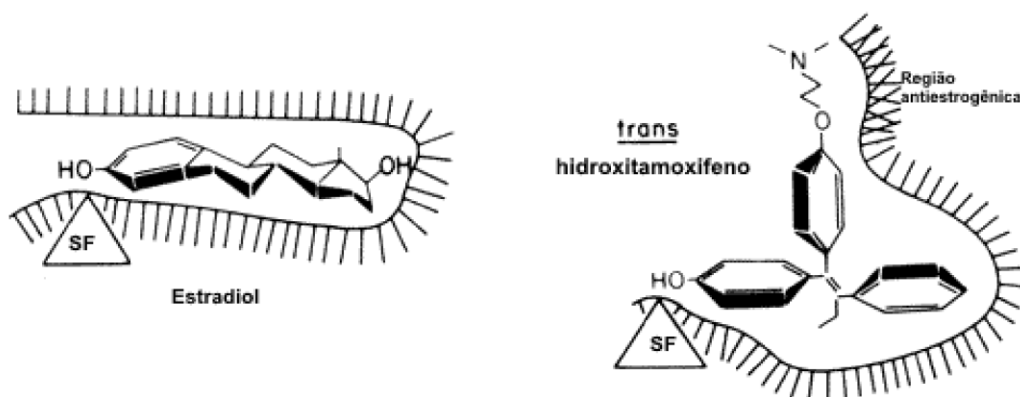


Fonte: SALUM, (2007)

Entende-se por agonistas os compostos que alteram a conformação da hélice de forma específica pois interagem com a região hidrofóbica da cavidade de interação do LDB. Já por antagonista, compostos que apesar de se ancorarem na cavidade de interação, apresentam uma cadeia lateral antiestrogênica que conduz a uma alteração conformacional não específica, impedindo a reorientação da hélice. A figura 17 mostra como interagem agonistas (estradiol) e antagonistas (trans-hidroxitamoxifeno) (JORDAN, 2003)



**Figura 17** – Modelo hipotético para a ligação do agonista estrogênio e do antagonista trans-hidroxitamoxifeno



Fonte: SALUM, (2007)

Estudos têm demonstrado que muitos compostos, ao interagirem com os RE, podem provocar efeitos distintos em alguns tecidos, atuando como agonistas em alguns, a antagonistas em outros sendo, portanto, nomeados de moduladores seletivos. Isso pode ser analisado tendo em vista que, ao interagir com os RE, o efeito do ligante pode mudar a conformação da hélice 12 de uma maneira específica ou não, o que depende do tipo de receptor (alfa ou beta), bem como depende dos sistemas efetores compreendidos, ou seja, do órgão envolvido (JORDAN, 2003; SALUM, 2007).

A partir dos dados de interação entre as moléculas **(36b(i))**, **(36b(ii))** e **(36b(iii))** com o receptor de estrogênio beta, no qual foi empregado um raio de 30 Å ao redor do ligante cristalográfico, usado um tamanho de população de 300 e realizados 80 cálculos de energia e repetido o cálculo 10 vezes a fim de obter a região de interação mais provável, foi possível verificar que todos os compostos apresentam energia de interação favorável com o receptor de estrogênio  $\beta$ .

**Tabela 4** – Valores de interação, em KJ/mol, ligantes-RE

Composto	Energia	VDW	Lig. H
<b>36b(i)</b>	-97,93	-93,93	0
<b>36b(ii)</b>	-112,77	-107,72	-5,04
<b>35b(iii)</b>	-104,41	-94,27	-10,14

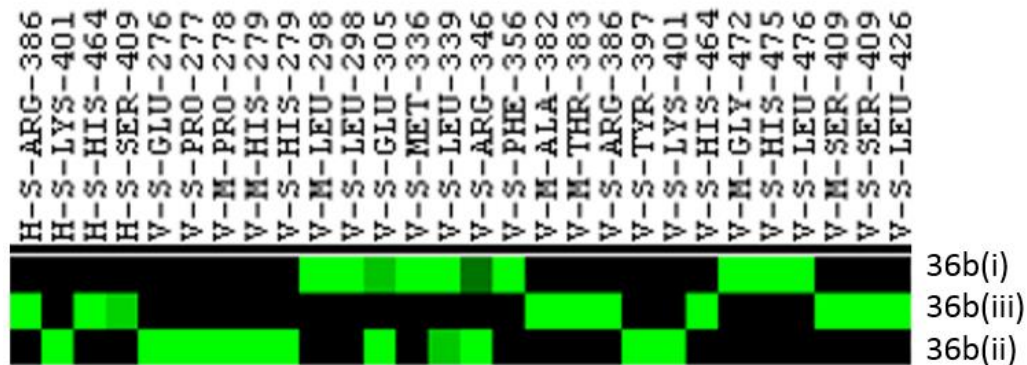
Energia: Energia total de interação; VDW: Energia devido a interações de van der waals; Lig. H: Energia devida a interações do tipo ligação de hidrogênio.

Fonte: Adaptado do software *iGEMDOCK 2.1*

A partir dos cálculos de interação entre o receptor de estrogênio Beta e as moléculas **(36b(i))**, **(36b(ii))** e **(36b(iii))** no programa *iGEMDOCK 2.1*, também foi

possível obter um padrão de interações com os resíduos de aminoácido destes ligantes com tal receptor, que é mostrado no Dendograma 1.

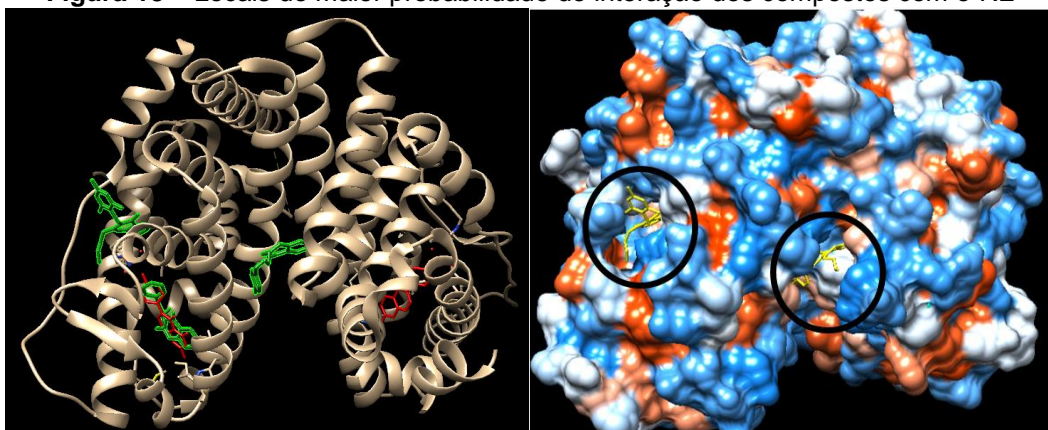
**Dendograma 1** – Resíduos de aminoácidos com os quais os compostos do estudo interagiram com o RE



Fonte: Dendograma gerado no software *iGEMDOCK 2.1*.

Como mostrado no Dendograma 1, as duas moléculas **(36b(i))** e **(36b(ii))** apresentaram perfis similares, tendo interações em comum com os resíduos Arg346, Leu339 e Glu305. A partir do programa *UCSF Chimera* foi possível visualizar os locais nos quais estes compostos têm maior probabilidade de interação Figura 18. O composto **(36b(iii))**, por sua vez, apresentou perfil de interação totalmente oposto aos outros dois compostos, interagindo com exatamente todos os resíduos com os quais àqueles não interagiram (Dendograma 1).

**Figura 18** – Locais de maior probabilidade de interação dos compostos com o RE

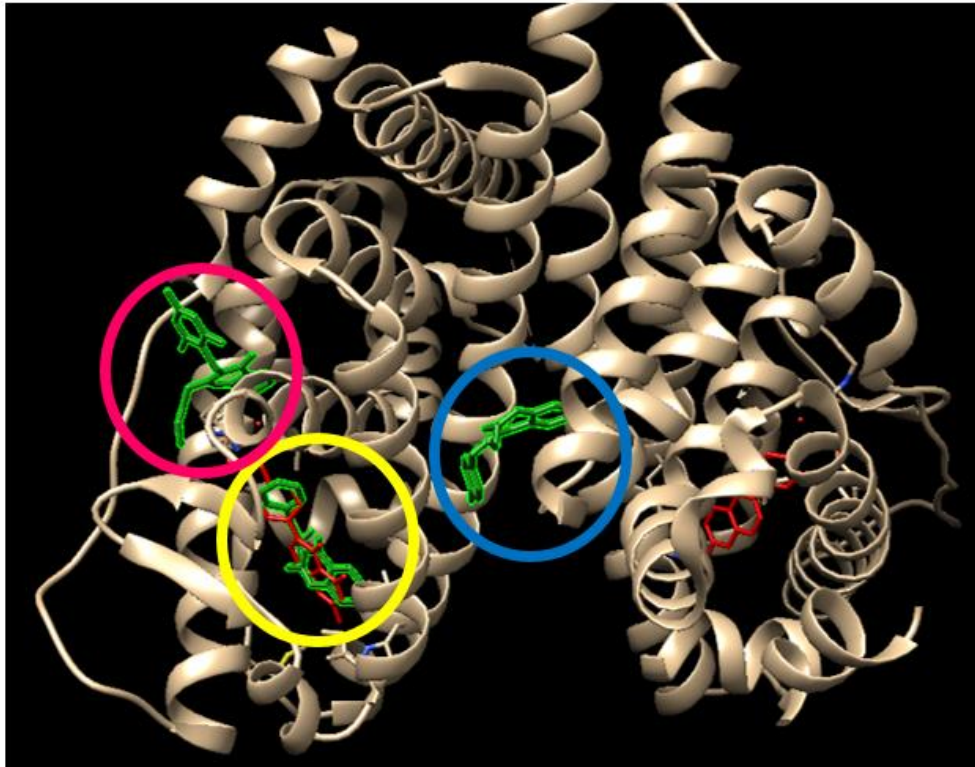


Fonte: Imagem gerada do software *UCSF Chimera*

No mesmo programa supracitado também foi possível observar que os compostos **(36b(i))** e **(36b(ii))** (em verde) (Figura 19) estão localizados, o primeiro

((**36b(i)**), circulado em amarelo) na cavidade de interação do ligante e o segundo (**36b(ii)**), circulado em rosa), na entrada da cavidade, assim como o ligante cristalográfico genisteína (em vermelho). Pela figura é possível ver que o composto (**36b(iii)**) (circulado em azul) se encontrava distante do sítio ativo, uma vez que o sítio ativo é onde estão as moléculas de genisteína (em vermelho).

**Figura 19** – Locais de interação dos compostos com o RE

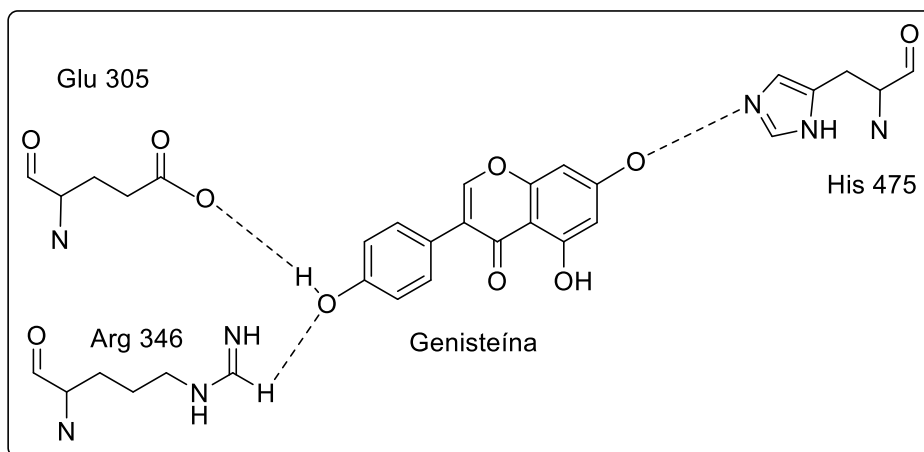


**Fonte:** Imagem gerada do software *UCSF Chimera*.

Dessa forma, os compostos (**36b(ii)**) e (**36b(i)**) tiveram as melhores posições de interação com resíduos de aminoácidos importantes. Abaixo é discutida a possibilidade de os compostos (**36b(ii)**) e (**36b(i)**) atuarem como agonista ou antagonista do RE.

Compostos antagonistas interagem com os resíduos Asp303, o que inibe a mudança de conformação do RE beta. Como pode ser verificado no dendograma 1, nenhum dos compostos interagiu com este resíduo. O agonista genisteína, usado como ligante cristalográfico escolhido para a realização do estudo, interage com hER $\beta$  de maneira semelhante ao estradiol. Por ligação de hidrogênio, ela interage através dos resíduos de aminoácido His 475, Glu 305 e Arg 346 (Figura 20) (SALUM, 2007).

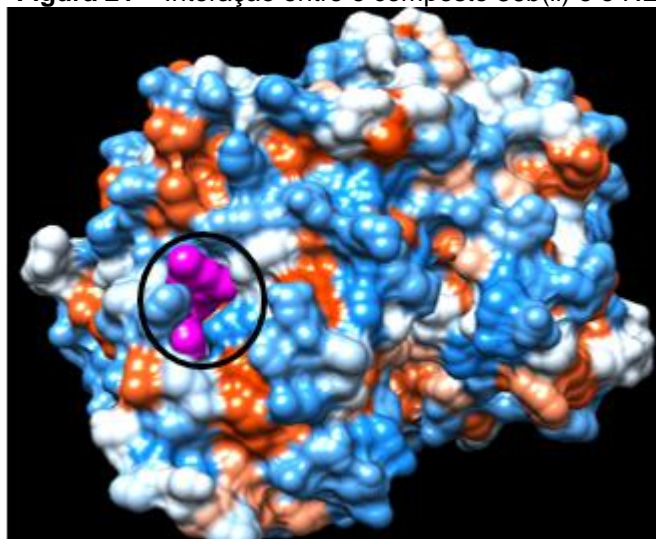
**Figura 20** – Interações do tipo ligação de hidrogênio do agonista genisteína com três resíduos de aminoácido



Fonte: Autoria própria, (2018)

Comparando-se, as 3-selenocromona **(36b(i))** e **(36b(ii))** interagiram com alguns dos mesmos resíduos de aminoácidos que o estradiol e a genisteína, agonistas do RE. Verifica-se pelo dendograma 1 que elas interagiram com os resíduos Glu305, Arg346. No caso do composto **(36b(i))**, é muito provável que este atue como agonista do receptor de estrogênio  $\beta$ , uma vez que, além de interagir com dois resíduos de aminoácido importantes citados anteriormente, ela ainda interage com o resíduo His 475 e, como pôde ser visto na figura 21, ele se encontra dentro do sítio ativo da enzima. Porém, para o composto **(36b(ii))**, apesar de ele interagir com dois resíduos de aminoácidos iguais aos que o estradiol e a genisteína interagem e estar na entrada da cavidade do RE, isso não permite concluir que ele atuará como agonista, pois, como pode ser verificado na figura 21, ele interage com o RE bloqueando sua entrada.

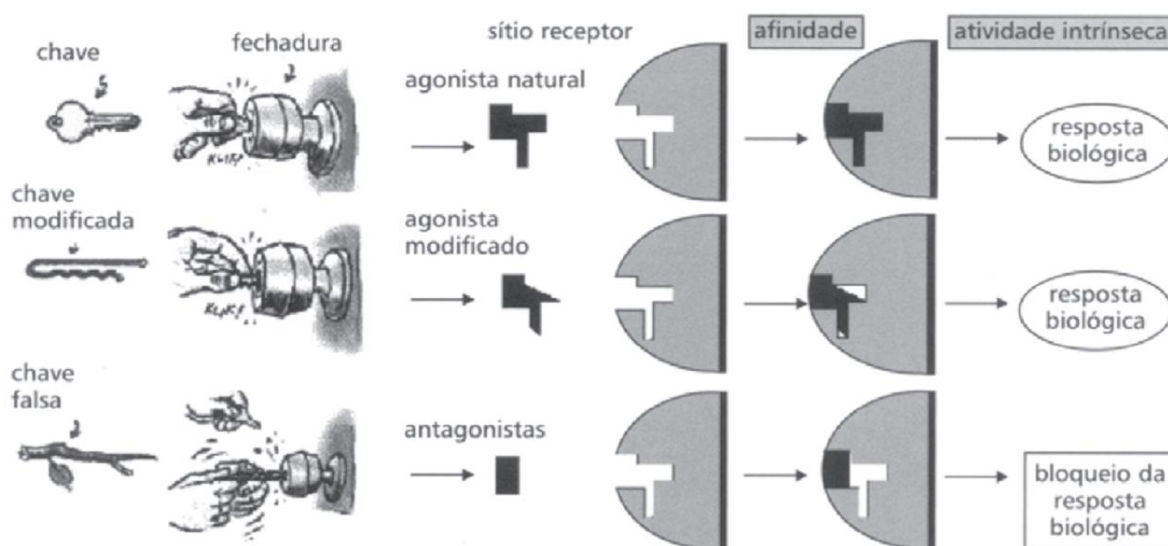
**Figura 21** – Interação entre o composto 36b(ii) e o RE



Fonte: Autoria própria, (2018)

Para ilustrar as diferentes atuações que os compostos podem apresentar interagindo com o receptor, pode-se imaginar o modelo chave-fechadura mostrado na figura 22 (Verli, Barreiro, 2005).

**Figura 22** – Representação do modelo chave-fechadura e do processo de reconhecimento do ligante por seu receptor biológico



Fonte: Verli, Barreiro (2005, p.96)

Para que um composto que não seja o ligante natural atuar como agonista, é necessário que os resíduos de aminoácidos com os quais ele interage não sejam muito distintos daqueles com os quais o ligante natural interage, pois dessa forma ele consegue desencadear uma resposta biológica. Do contrário, se ele interagir apenas bloqueando o sítio ativo do receptor, ele não desencadeia uma resposta biológica, logo atua como um antagonista.

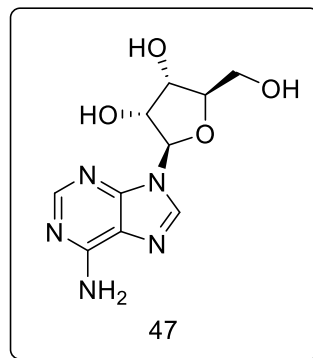
### 5.3 RECEPTOR DE ADENOSINA

O site *Swiss Target Prediction*, deu, por sua vez, como resultado de maior probabilidade para as moléculas **(36a(i))** e **(36a(ii))** e **(36a(iii))**, a interação com o receptor de adenosina  $A_1$ ,  $A_{2a}$ ,  $A_{2b}$  por homologia e o composto **(35a(ii))** apresentou, além destes, probabilidade de interação com o receptor  $A_3$ .

A adenosina (Figura 23) é uma molécula com função de sinalização celular que se liga a receptores onipresentes na superfície celular e recentemente têm surgido evidências de que ela está envolvida na apoptose e ciclo celular. São

conhecidos 4 receptores de membrana, chamados receptores purinérgicos, que são ativados pela adenosina (RA):  $A_1$ ,  $A_{2a}$ ,  $A_{2b}$  e  $A_3$ , sendo que estes apresentam distintos perfil farmacológico e afinidade pela adenosina: Enquanto  $A_1$  e  $A_{2a}$  mostram grande afinidade,  $A_{2b}$  e  $A_3$  têm baixa afinidade. São eles que contribuem no desempenho de papéis vitais na proteção de tecidos e órgãos, estando acoplados a proteínas G, a qual faz parte de uma superfamília de proteínas que atualmente já compreende mais de 50 membros (FRAGOSO, 2002; FREDHOLM, 2010).

**Figura 23** – Estrutura molecular da adenosina



**Fonte:** Autoria própria, (2018)

Os receptores adenosinérgicos que estão presentes em maior concentração no sistema nervoso central (SNC) são os  $A_1$ , estando principalmente no córtex cerebral, hipocampo, tronco cerebral, tálamo, cerebelo e medula espinhal (FREDHOLM, 2001). Sua localização é tanto pré quanto pós-sináptica e nos axônios (REBOLA *et al.*, 2003). Ele também é encontrado amplamente em periféricos como testículos, rim, coração, aorta, fígado, olhos, bexiga, hipófise (RALEVIC; BURNSTOCK, 1998).

Receptores  $A_{2a}$  são substancialmente restritos ao SNC, sendo localizados no estriado, núcleo accumbens e tubérculo olfatório. Nos tecidos periféricos, estão presentes no sistema imune, músculo esquelético, útero, bexiga, olhos, coração, plaquetas e células do endotélio. Também são encontrados em menor escala no estômago, intestino delgado, rins, fígado e pele (ONGINI, FREDHOLM, 1996; DIXON *et al.*, 1996).

Os receptores  $A_{2b}$  são encontrados com alta expressão no intestino grosso e na bexiga. Já os  $A_3$ , estão presentes de forma moderada no hipocampo e cerebelo, estando em pequenas quantidades no restante do cérebro e estão presentes também

nos testículos, útero, fígado, pulmões, baço, bexiga, coração e jejuno (FREDHOLM *et al.*, 2001; RALEVICK, BURNSTOCK, 1998).

Após a caracterização dos receptores  $A_1$  e  $A_{2a}$ , muitos agonistas e antagonistas destes foram e estão sendo desenvolvidos com a finalidade de obter ferramentas terapêuticas e, recentemente com a descoberta dos receptores  $A_{2b}$  e  $A_3$  ligantes destes receptores também vem sendo estudados.

Compostos agonistas dos receptores  $A_1$  têm sido testados em humanos para as condições de arritmia cardíaca, diabetes tipo II e agina. Agonistas parciais deste receptor encontram-se em desenvolvimento e estão demonstrando potencial de propiciar maior sensibilidade à insulina sem mostrar efeitos colaterais cardiovasculares nem taquifilaxia, ou seja, de diminuição do efeito conforme é administrado e os antagonistas, por sua vez, estão em estágio avançado de desenvolvimento clínico por seus efeitos renoprotetores. Agonistas dos receptores  $A_2$  vêm sendo estudados para a cicatrização de feridas, e os antagonistas deste receptor vêm sendo avaliados no tratamento da doença de Parkinson. Agonistas do receptor  $A_3$ , por sua vez estão passando por ensaios clínicos para avaliar sua atividade contra artrite reumatoide, psoríase, hepatite, regeneração hepática e têm sido extensivamente estudados no tratamento de câncer de fígado (JACOBSON, 2009).

Os receptores da adenosina, analogamente a outros receptores acoplados a proteínas G, apresentam sete domínios transmembranares formados por aminoácidos hidrofóbicos, cada um deles contribuindo na formação de uma  $\alpha$ -hélice que apresenta de 21 a 28 aminoácidos. Estes domínios transmembranares estão conectados por três *loops* intracelulares: IL1, IL2 e IL3 (IL do inglês *intracellular loop*) e três *loops* extracelulares: EL1, EL2 e EL3 (EL extracelular loop). O domínio N-terminal do receptor está localizado na parte extracelular da membrana e o C-terminal é citosólico, estando na membrana interna. O domínio de ligação aos ligantes é constituído por um arranjo tridimensional dos domínios da  $\alpha$ -hélice transmembranares. O receptor de adenosina interage com a proteína G e culmina na ativação do mecanismo intracelular de transdução do sinal (JACOBSON, 2009).

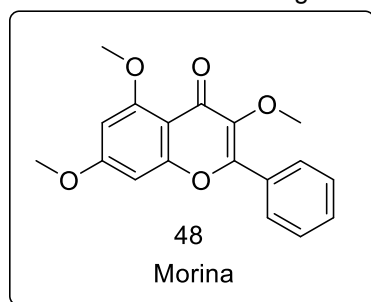
Os RA atuam de formas distintas no sistema adenilil ciclase, enzima que catalisa a formação de ATP em Adenosina Monofosfato Cíclico (cAMP). Enquanto  $A_1$  e  $A_3$  interagem com proteínas  $G_i$  e inibem a adenilil ciclase e conseqüentemente a produção de cAMP,  $A_{2A}$  e  $A_{2B}$  interagem com  $G_s$  ou  $G_o$  estimulando a adenilil ciclase

e conseqüentemente aumentando a concentração de cAMP no interior da célula (MORO *et al.*, 2006).

Dentre os receptores de adenosina, o receptor que se destaca e pode ser considerado o mais promissor é o A<sub>3</sub>, por ser encontrado com uma concentração relativamente alta em tecidos tumorais e até os últimos anos era esperado que o controle da morte celular poderia ser mediado pelo mesmo, além de estar sendo estudada sua relação com a severidade do tumor. Já é bem elucidado que alguns agonistas de tal receptor inibem a proliferação de células cancerígenas distintas (MERIGHI *et al.*, 2003; GESSI *et al.*, 2008; KIM *et al.*, 2008).

Derivados da cromona (**1**) como a Morina (Figura 24) têm sido considerados compostos promissores para atuar como antagonistas do receptor A<sub>3</sub>.

**Figura 24** – Derivado da cromona antagonista do receptor A<sub>3</sub>



**Fonte:** Aúria própria, (2018)

O desenvolvimento de ligantes para estes receptores é uma área de crescente interesse na Química Medicinal e a busca por candidatos ideais para eles está em investigação. A modelagem molecular permitiu grande contribuição para a elucidação destes ligantes, mas ainda se está à procura dos candidatos ideais. Dessa forma, as três moléculas de 3-selenocromonas (**36a(i)**), (**36a(ii)**) e (**36a(iii)**) demonstraram resultados promissores para atuarem como antagonistas dos receptores de adenosina A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub>, A<sub>2b</sub> e A<sub>3</sub> e estudos futuros podem confirmar sua ação frente a estes.



## 6 CONCLUSÃO

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas considerações relacionadas ao estudo realizado.

Inicialmente, foi realizada a síntese dos materiais de partida as 2-metoxiaril alquinonas **(34a)** e **(34b)** com bons rendimentos (88% e 80% respectivamente) e que foram preparados através da reação de acoplamento do tipo Sonogashira de acordo com uma metodologia já descrita na literatura. Posteriormente, desenvolveu-se uma nova metodologia para a síntese de 3-selenocromonas via reação de ciclização eletrofílica da 2-metoxiaril alquinona **(34b)** e foi possível observar a formação do produto desejado **(38)** o qual teve sua caracterização na espectrometria de massas. Esta metodologia usa sais de cobre como catalisador que é um metal de transição de fácil manipulação, baixa toxicidade e baixo custo. Estudos envolvendo o substrato **(34a)** para a reação de ciclização eletrofílica também foram realizados e as análises de caracterização estão sendo realizadas.

No entanto, cabe salientar que, a aplicabilidade desta metodologia para a síntese de diferentes 3-selenocromonas, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons nos substratos, são alvo de nosso interesse e estão sendo realizados estudos no laboratório para a síntese das mesmas.

A partir dos resultados obtidos com o estudo das propriedades ADMET realizado com as seis diferentes 3-selenocromonas é possível afirmar que nenhum dos compostos estudados apresentaram problemas de biodisponibilidade oral, uma vez que houve apenas uma única violação da regra dos cinco de Lipinski. Apenas os compostos **(36a(i))** e **(36a(iii))** foram classificados na categoria de dose letal mediana II, enquanto que os outros se classificaram na categoria III que, juntamente com a IV são as categorias desejáveis para um fármaco.

Todos os compostos conseguem penetrar a barreira hematoencefálica e apresentaram absorção positiva no intestino além de serem permeáveis a Caco-2.

Os compostos **(36a(ii))** e **(36b(ii))** se classificaram como inibidores da glicoproteína P, característica indesejável uma vez que esta é uma transportadora de

substâncias exógenas para fora dos órgãos. Porém, nenhuma das seis moléculas foi inibidora do transporte renal de cátions, que também é um mecanismo de eliminação de substâncias exógenas.

Com relação as enzimas do citocromo P450, apenas o composto **(36b(ii))** foi classificado como tendo baixa promiscuidade inibitória frente a estas enzimas. Nenhuma molécula foi classificada como tóxica ou carcinogênica.

No estudo de a ancoragem molecular, os compostos **(36b(i))** e **(36b(ii))**, se mostraram como promissores: **(36b(i))** para atuar como possível agonista e no caso do composto **(36b(ii))** são necessários estudos mais detalhados para determinar se este pode ou não atuar como agonista/antagonista do RE beta.

Com relação aos compostos que apresentaram probabilidade de interagirem com os receptores de adenosina, **(36a(i))**, **(36a(ii))** e **(36a(iii))**, este foi um resultado interessante e outras cromonas já vem sendo estudadas pela possibilidade de atuarem como antagonistas de tais receptores. Uma vez que se tratam de quatro receptores de adenosina, um possível estudos de ancoragem molecular pode ser realizado em um trabalho futuro.

## REFERÊNCIAS

ARIAZI, E.A. et al. Estrogen receptors as therapeutic targets in breast cancer. **Curr. Top. Med. Chem.**, v.6, p.181-202, 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515478>

BARANCELLI, Daniela. et al. Copper(ii)-mediated intramolecular cyclization of (z)-chalcogenoenynes: Synthesis of 3-halochalcogenophene derivatives. **Cheminform Abstract**, v. 2011, 11 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100992>. Acesso em: 18 jan 2018

BARREIRO, Eliezer J. as bases moleculares da ação dos fármacos. **Química Medicinal: 3° ed.** Porto Alegre: Artmed, 2015.

BENHUR, G. et al. Iron(iii) chloride/diorganyl diselenides-promoted regioselective cyclization of alkynyl aryl ketones: Synthesis of 3-organoselenyl chromenones under ambient atmosphere. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 353, n. 11-12, p. 2042–2050, 2011.

BRZOZOWSKI, A. M. et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. **Nature**, v.389, p.753-758,1997. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338790>. Acesso em: 25 out 2018

CASOLA, K. K.; BACK, D. F.; ZENI, Gilson. Iron-catalyzed cyclization of alkynols with diorganyl diselenides: Synthesis of 2,5-dihydrofuran, 3,6-dihydro-2 h -pyran, and 2,5-dihydro-1 h -pyrrole organoselanyl derivatives. **Journal of Organic Chemistry** v. 80, 07 2015. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.joc.5b01448>. Acesso em: 14 ago 2018

COUSE, J. F. et al. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor-alpha (ERalpha) and estrogen receptor-beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid in the wild-type and E Ralpha-knockout mouse. **Endocrinology**, v.138, p.4613-4621,1997. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9348186>. Acesso em: 14 jan 2018

CRONE, Benedikt; KIRSCH, StefanF.; UMLAND, Klaus-Daniel. Electrophilic cyclization of 1,5-enynes. **Angewandte Chemie International Edition** v. 49, n. 27, p. 4661–4664, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.201001113>. Acesso em: 22 abr 2018

Fragoso MCBV. Manifestações endócrinas das mutações da proteína Gs alfa e do imprinting do gene GNAS1. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2002;46:372-80. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v46n4/12792.pdf>. Acesso em: 29 jun 2018

FREDHOLM, Bertil. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. **Cell Death and Differentiation**, v. 14, p. 1315–1323, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17396131>. Acesso em: 22 ago 2018

GASPAR, Alexandra. et al. Chromone: A valid scaffold in medicinal chemistry. **Chemical Reviews** v. 114, 02 2014. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr400265z> . Acesso em: 14 mai 2018

GESSI, S.; MERIGHI, S.; VARANI, K.; LEUNG, E.; MAC LENAN, S.; BOREA, P. A.; **Pharmacol. Ther.** v. 117, p. 123, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029023>. Acesso em: 30 abr 2018

GODOI, Benhur. SCHUMACHER, Ricardo. ZENI, Gilson. Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom; **Chemical Reviews**. 2011; 111 (4), 2937-2980. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr100214d>. Acesso em: 22 mar 2018

GODÓI, Isabella. et al. Participação das moléculas de água nos estudos de ancoragem molecular de inibidores de protease do vírus da dengue. **Biochemistry and Biotechnology Reports**, Edição Especial, v. 2, n. 2, p. 48-50, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5433/2316-5200.2013v2n2espp48>. Acesso em: 30 jan 2018

GOULART, Tales; GILSON, Zeni. Copper-catalyzed carbon-nitrogen/ carbonselenium bonds formation: Synthesis of 2-(organochalcogenyl)-indolizines. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 359, n. 11, p. 1901–1911, 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adsc.201700166>>. Acesso em: 04 abr. 2018.

GFELLER, D.; GROSDIDIER, A.; WIRTH, M.; DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V.; SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules, **Nucleic Acids Research**, Volume 42, Issue W1, 1 July 2014, Pages W32–W38, <<https://doi.org/10.1093/nar/gku293>>. Acesso em: 18 nov. 2018.

GRUBER, Christian. et al. Production and actions of estrogens. **N. Engl. J. Med.**,v.346, p.340– 352,2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821512>. Acesso em: 25 nov 2018

GUSTAFSSON, J-A. Estrogen receptor beta; a newdimension in estrogen mechanism of action. **J. Endocrinol.**, v.163, p.379-383,1999.

HENGSTLER, J.G.; OESCH, F. Ames test. In: **BRENNER, Sydney; MILLER, Jeffrey H. (Ed.).Encyclopedia of Genetics**. New York: Academic Press, 2001. p. 51 – 54.ISBN 978-0-12-227080-2. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0122270800015433>>. Acesso em: nov. 2018.

JACOBSON, Kenneth. Em *Adenosine Receptors in Health and Disease*; WILSON, C. N.; MUSTAFA, S. J., eds.; **Springer:Verlag: Heidelberg**, 2009, vol. 193. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-540-89615-9>. Acesso em: 18 jan 2018

JAIN, Kumar; SINGH, D; DUBEY, Kavita; MAURYA, Randet; MITTAL, Singh; PANDEY, ALOK, K. Chapter 3 - models and methods for in vitro toxicity. In:**DHAWAN, Alok; KWON, Seok (Ed.).In Vitro Toxicology. Academic Press**, 2018. p. 45 –

65.ISBN 978-0-12-804667-8. Disponível em:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128046678000031>. Acesso em: 18 nov. 2018.

JORDAN, Craig. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines: 2. clinical considerations and new agents. **J. Med. Chem.**, v. 46, p.1081-1111, 2003. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646017> . Acesso em: 25 mar 2018

KAUR, Kirandeep. et al. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 8, p. 3245 – 3264, 2010.ISSN 0223-5234. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466465>. Acesso em: 02 maio 2018.

KERI, Rangappa. et al. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 78, p. 340 – 374, 2014. ISSN 0223-5234. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24691058>. Acesso em: 30 mar. 2018.

KIM, S. J.; MIN, H. Y.; CHUNG, H. J.; PARK, E. J.; HONG, J. Y.; KANG, Y. J.; SHIN, D. H.; JEONG, L. S.; LEE, S. K.; Inhibition of cell proliferation through cell cycle arrest and apoptosis by C1-1B-MECA. **Cancer Lett.** , 264, 309, 2008.

KUBINYIL, Hugo.; QSAR: Hansch analysis and related approaches. Methods and principles in medicinal chemistry, **VHC: Weinheim**, 1993. Disponível em:  
<https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=543e1408d5a3f2ac278b45ac&assetKey=AS%3A272120062382080%401441889887152>. Acesso em: 25 nov 2018

KUIPER, George. et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. **Endocrinology**, v.138, p.863-870,1997. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048584>. Acesso em: 30 set 2018

KUIPER, George. et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor  $\beta$ . **Endocrinology**, v.139, p.4252-4263,1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751507>. Acesso em: 30 set 2018

LIANG, B. et al. Pd-catalyzed copper-free carbonylative sonogashira reaction of aryl iodides with alkynes for the synthesis of alkynyl ketones and flavones by using water as a solvent. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 15, p. 6097–6100, 2005. PMID: 16018709. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jo050498t>>. Acesso em: 12 abr. 2018.

LYNCH, T.; PRICE, A. M.D.; The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects **Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia Am Fam Physician**. 2007 Aug 1;76 (3):391-396.

LIU, Jianming. et al. Construction of the flavones and aurones through regioselective carbonylative annulation of 2-bromophenols and terminal alkynes. **Tetrahedron**

**Letters**, v. 54, n. 14, p. 1802 – 1807, 2013. ISSN 0040-4039. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403913000798>>. Acesso em: maio 2018.

LIPINSKI, Christopher A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11259830>. Acesso em: 22 jun 2018

MCCARTY, Frederick. Isoflavones made simple - genistein's agonist activity for the beta-type estrogen receptor mediates their health benefits. **Med. Hypotheses**, v.66, p.1093-11,2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16513288>. Acesso em: 30 mar 2018

MERIGHI, S.; MIRANDOLA, P.; VARANI, K.; GESSI, Sacchetto; LEUNG, E.; BARALDI, P. G.; TABRIZI, M. A.; BOREA, P. A. A glance at adenosine receptors: novel target for antitumor therapy .; **Pharmacol. Ther.**100, 31, 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14550503>. Acesso em: 26 out 2018

MIAO, Hua; YANG, Zhen. Regiospecific carbonylative annulation of iodophenol acetates and acetylenes to construct the flavones by a new catalyst of palladium-thiourea-dppp complex. **Organic Letters**, v. 2, n. 12, p. 1765–1768, 2000. PMID: 10880221. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ol000087t>>. Acesso em: 22 maio 2018.

MILLER, Chris; COLLINI, Michael; HARRIS, Heather. A.Constrained phytoestrogens and analogues as ER beta selective ligands. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v.13, p.2399-2403,2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824043>

MODA, Tiago. **Desenvolvimento de Modelos In Silico de propriedades ADME Para Tiragem de Novos Candidatos a Fármacos**. 2007. 97 f. Dissertação (Mestrado em Física Biomolecular) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2007.

MORO, Stefano; GAO, Zhan-Guo; JACOBSON, Kenneth; SPALLUTO, Giampetro. Progress in the pursuit of therapeutic adenosine receptor antagonists.; **Med. Research. Rev.** 2006, 26, 131. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16380972>. Acesso em: 30 jan 2018

MOSSELMAN, Sietse; POLMAN, Jan; DIJKEMA, Rein. ERβ: Identification and characterization of a novel human estrogen receptor.FEBS Lett.,v.392, p.49–53,1996. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8769313>. Acesso em: 26 out 2018

MUGESH, Govindasamy.; MONT, Wolf-Walther; SIES, Helmut. Chemistry of biologically important synthetic organoselenium compounds. **Chemical Reviews**, v. 101, n. 7, p. 2125–2180, 2001. PMID: 11710243. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr000426w>. Acesso em: 12 mar. 2018.

NILSSON, Stefan; GUSTAFSSON, Jan-Åke. Biological role of estrogen and estrogen receptors. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, v.37, p.1–28, 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905545> . Acesso em: 13 jan 2018

NOGUEIRA, Cristina.; ROCHA, João. Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology. In: \_\_. **PATAI'S Chemistry of Functional Groups**. American Cancer Society, 2011. ISBN 9780470682531. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr0406559>. Acesso em: 20 maio 2018.

PARNHAM, Michael; GRAF, Erich. Pharmacology of synthetic organic selenium compounds. **Progress in Drug Research / Fortschritte der Arzneimittelforschung / Progrès des recherches pharmaceutiques**. Basel: Birkh"auser Basel, 1991. p. 9–47. Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-0348-7136-5\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-0348-7136-5_1) . Acesso em: 22 jul 2018

PRADO, Alexandre. Química verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova** , scielo, v. 26, p. 738 – 744, 10 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v26n5/17210.pdf> . Acesso em: 10 jan 2018

PRASANNA, Sivaprakasam; DOERKSEN, Robert. (2009). Topological polar surface area: A useful descriptor in 2D-QSAR. **Current medicinal chemistry**. 16. 21-41, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19149561>. Acesso em: 15 set 2018

RABTTI, Hadi et al . RP TLC-based lipophilicity assessment of some natural and synthetic coumarins. **J. Braz. Chem. Soc.**, São Paulo , v. 23, n. 3, p. 522-530. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-50532012000300020> . Acesso em: 12 out 2018

RAFIQUE, Jamal et al., Metal- and Solvent-Free Approach to Access 3-Se/S-Chromones from the Cyclization of Enaminones in the Presence of Dichalcogenides Catalyzed by KIO<sub>3</sub>. **ACS Omega**, 2(5), p. 2280–2290, 2017. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsomega.7b00445> Acesso em: 14 nov 2018

ROJAS, Hugo; RITTER, Cristiane; PIZZOL, Felipe. Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no patient criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 222-227. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2011000200016>. Acesso em: 20 out 2018

SALUM, Livia de Barros. **Estudos in silico no planejamento de candidatos a novos fármacos na terapia do câncer de mama e de reposição hormonal**. Dissertação (Mestrado em Física Aplicada) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007.

SAMBUY, Yula; ANGELIS, Isabella; RANALDI, Giulia; SCARINO, M.L; STAMMATI, A; ZUCCO, F. The Caco-2 cell line as a model of the intestinal barrier: influence of cell and culture-related factors on Caco-2 cell functional characteristics. **Cell Biol Toxicol**. 21. 1-26, 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15868485> Acesso em: 18 abr 2018

SEIJAS, Julio.; VÁZQUEZ-TATO, Pilar.; CARBALLIDO-REBOREDO, Raquel. Solvent-free synthesis of functionalized flavones under microwave irradiation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 7, p. 2855–2858, 2005. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo048685z> Acesso em: 18 set 2018

SHANSHAN, Zhong. et al. KIO<sub>3</sub>-catalyzed domino c(sp<sup>2</sup>)-h bond sulfenylation and c-n bond oxygenation of enamines toward the synthesis of 3-sulfenylated chromones. **Chem. Cat. Chem**, v. 9, n. 3, p. 465–468, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cctc.201601273> Acesso em: 20 abr 2018

SHANG, Yongfeng. Molecular mechanisms of oestrogen and SERMs in endometrial carcinogenesis. **Nat. Rev. Cancer**, v. 6, p. 60-368, 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16633364> Acesso em: 18 set 2018

STEFANI, Hélio. **Introdução à química de compostos heterocíclicos**. Guanabara Koogan, 2009. (Ciências farmacêuticas). ISBN 9788527714990.

TANG, Qiujie. et al. Making flavone thioethers using halides and powdered sulfur or Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 19, p. 10617–10622, 2017. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.joc.7b01320> Acesso em: 22 abr 2018

VERLI, Hugo; BARREIRO, Eliezer. Um paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores. **Quím. Nova**, v. 28, n. 1, p. 95-102, Feb. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v28n1/23045.pdf> Acesso em: 14 set 2018

WANG, Ningning. et al. One-pot synthesis of 2-aryl-3-alkoxycarbonyl chromones through a cascade lewis acid-catalyzed aldehyde olefination/oxa-michael addition/oxidation. **Tetrahedron**, v. 69, n. 2, p. 647 – 652, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402012016687>. Acesso em: 22 jan 2018

WRIGHT, Stephen; DANTZLER, William. Molecular and Cellular Physiology of Renal Organic Cation and Anion Transport. **Physiological reviews**. 84. 987-1049. 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269342>. Acesso em: 12 set 2018

YANG, Qian; ALPER, Howard. Synthesis of chromones via palladium-catalyzed ligand-free cyclocarbonylation of o-iodophenols with terminal acetylenes in phosphonium salt ionic liquids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 3, p. 948–950, 2010. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo902210p>. Acesso em: 22 ago 2018

ZANDONAI, Dorai. et al. Química verde e formação de profissionais do campo da química: relato de uma experiência didática para além do laboratório de ensino. **Revista Virtul de Química** v. 6, 01. 2014. Disponível em: <http://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/article/view/432>. Acesso em: 20 ago 2018

ZHAO, Jie; ZHAO, Yufen; FU, Hua. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-catalyzed synthesis of chromones and 4-quinolones through the cleavage of aromatic c-o bonds. **Organic Letters**, v. 14, n. 11,

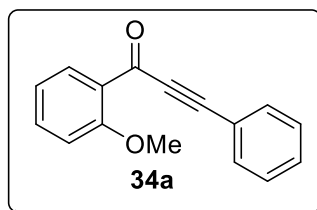


p. 2710–2713, 2012. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ol300908g>. Acesso em: 19 mai 2018

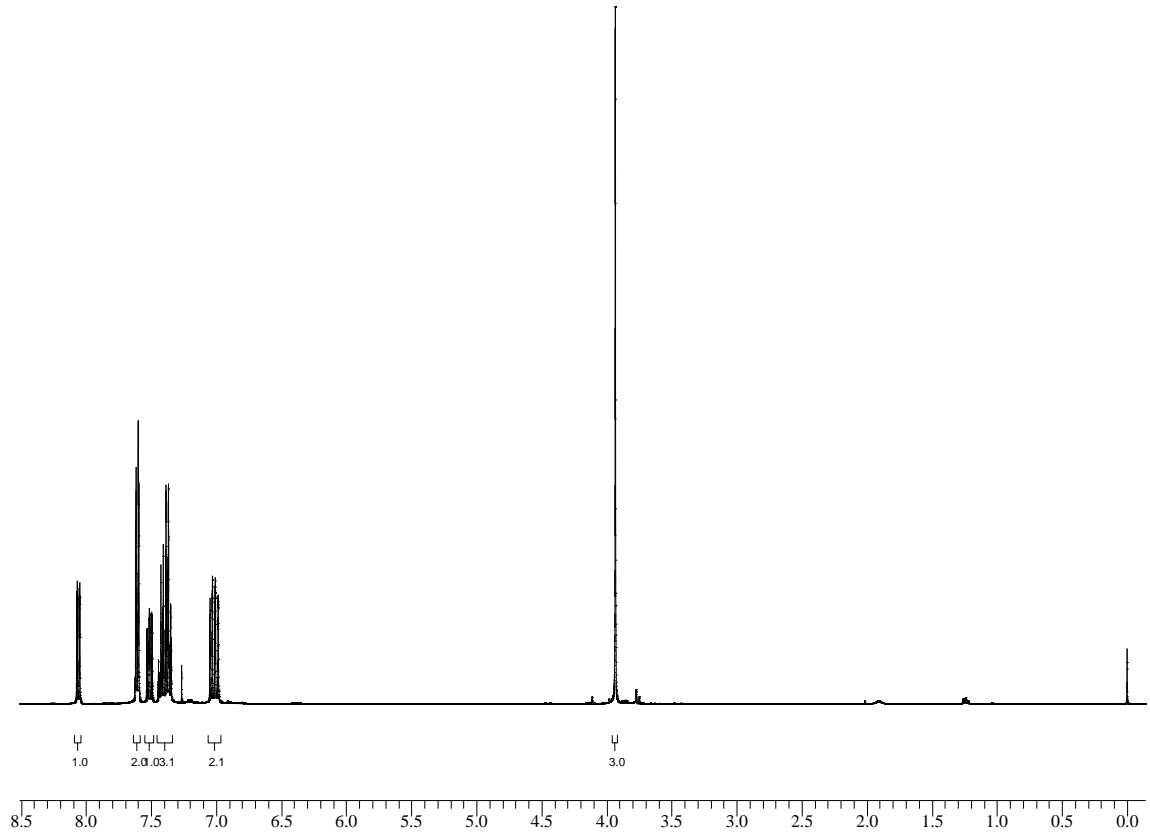
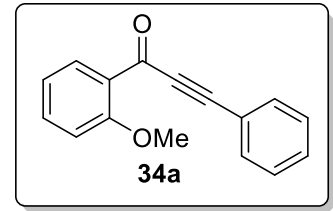
ZHAO, Wannian. et al. Generation of ArS-substituted flavone derivatives using aryl thiols as sulfenylating agents. **RSC Advances**, 5(74), p. 59861–59864, 2015. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2015/ra/c5ra10763f>. Acesso em: 14 set 2018

ZHOU, Chengxiang.; DUBROVSKY, Anton; LAROCK, Richard. Diversity-oriented synthesis of 3-iodochromones and heteroatom analogues via icl-induced cyclization. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 4, p. 1626–1632, 2006. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo0523722>. Acesso em: 10 jan 2018

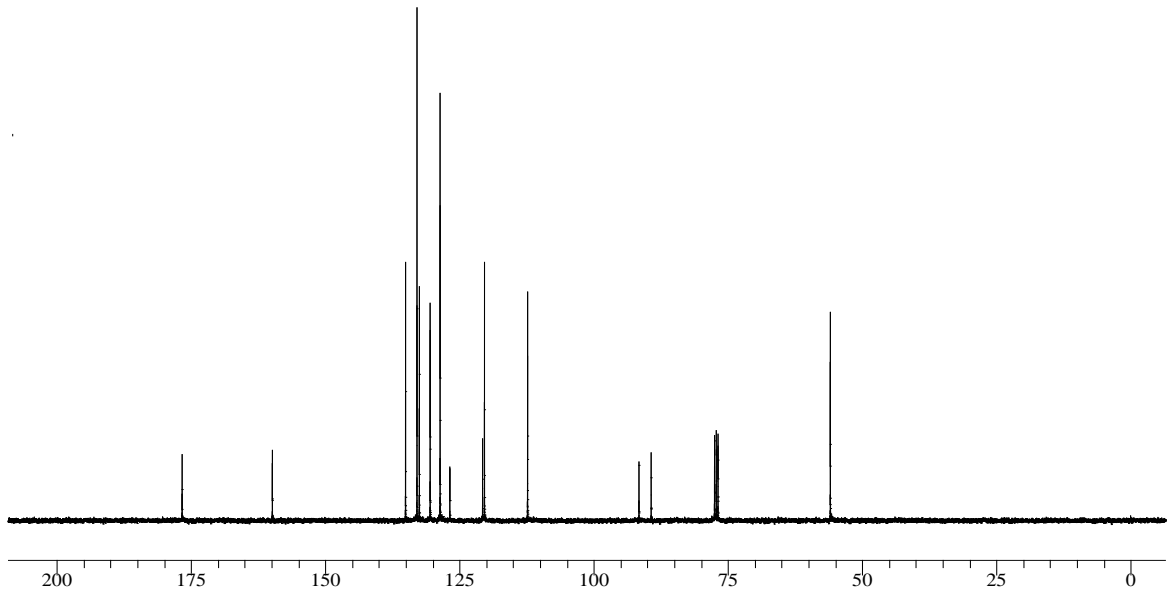
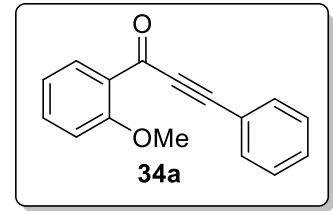
## APÊNDICE



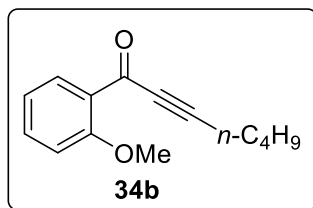
**1-(2-metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (34a):** Rend.: (88%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,08-8,04 (m, 1H); 7,62-7,58 (m, 2H); 7,54-7,48 (m, 1H); 7,45-7,34 (m, 3H); 7,05-6,95 (m, 2H); 3,93 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 176,68; 159,86; 135,06; 132,94; 132,49; 130,48; 128,63; 126,82; 120,71; 120,36; 112,33; 91,60; 89,32; 55,95.



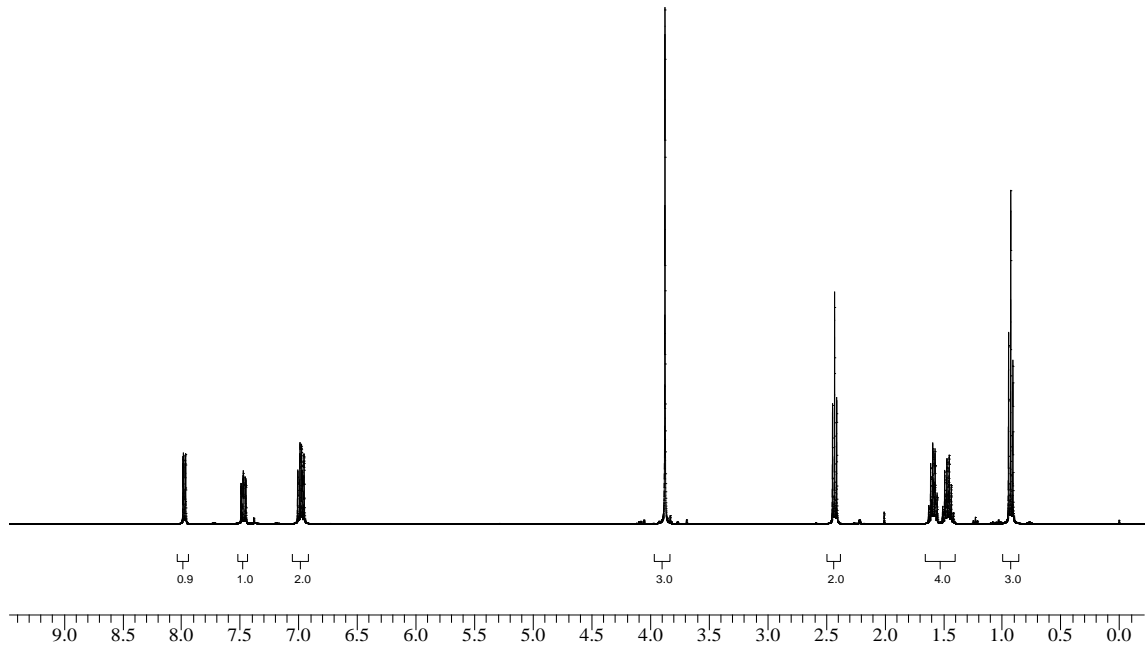
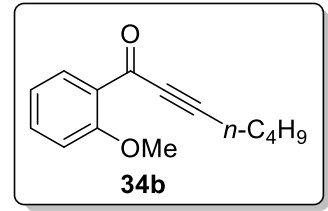
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto (**34a**) em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz.



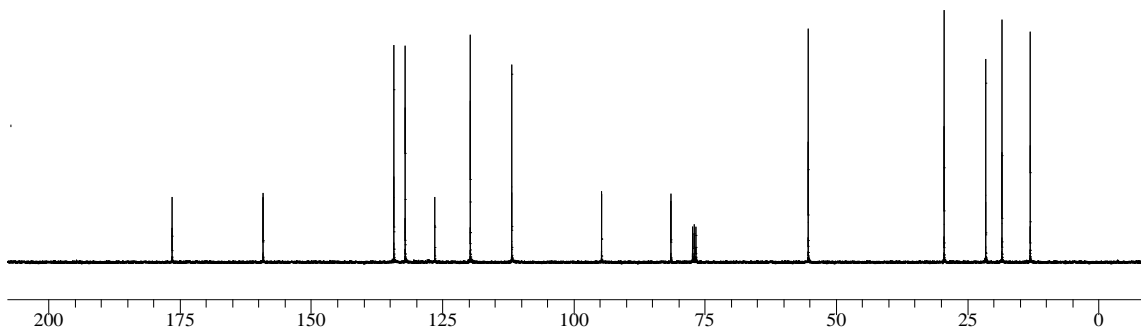
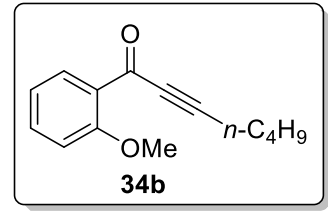
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **34a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



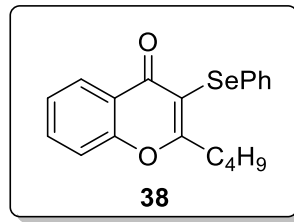
1-(2-metoxifenil)hept-2-in-1-ona (**34b**): Rend.: (80%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,01-7,94 (m, 1H); 7,53-7,43 (m, 1H); 7,04-6,92 (m, 2H); 3,87 (s, 3H); 2,42 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 1,61-1,41 (m, 4H); 0,92 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 176,47; 159,13; 134,22; 132,07; 126,42; 119,66; 111,76; 94,66; 81,43; 55,29; 29,39; 21,47; 18,37; 12,99.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **(34b)** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **(34b)** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

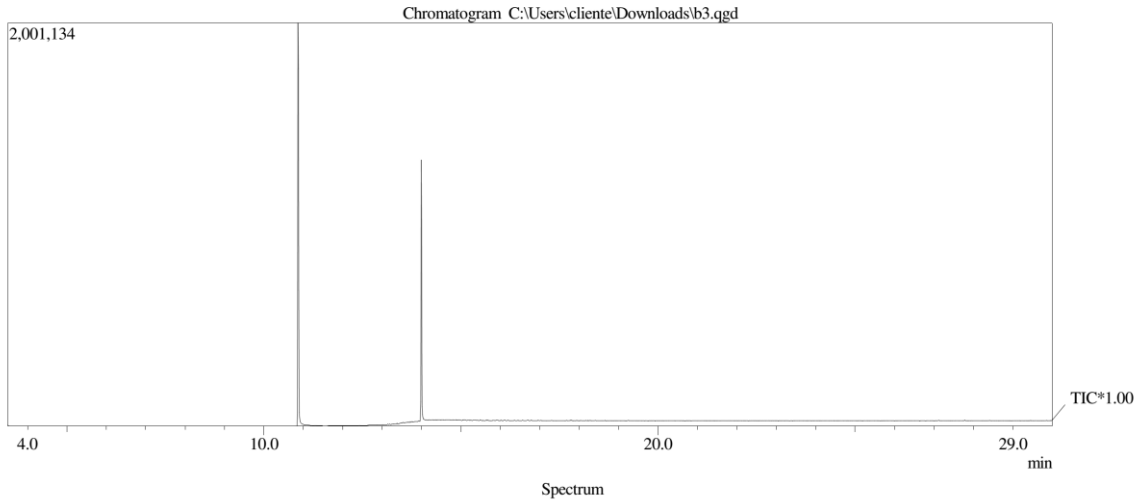


2-butil-3-(fenilselanil)-4*H*-cromen-4-ona

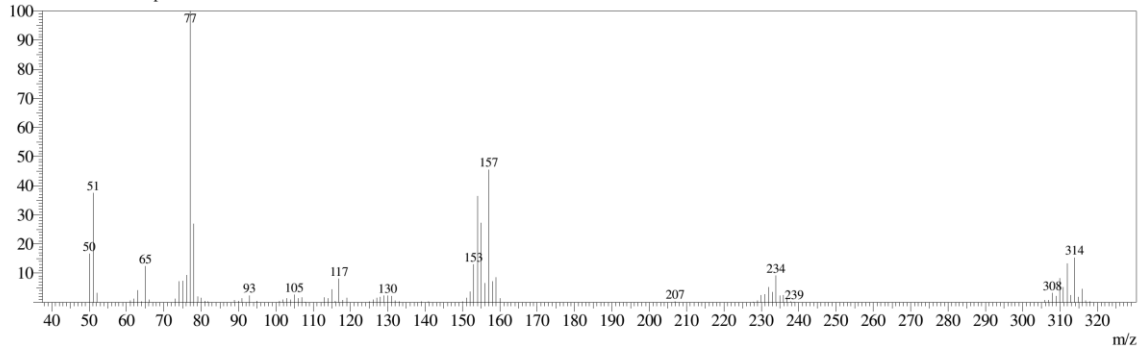


Sample Information

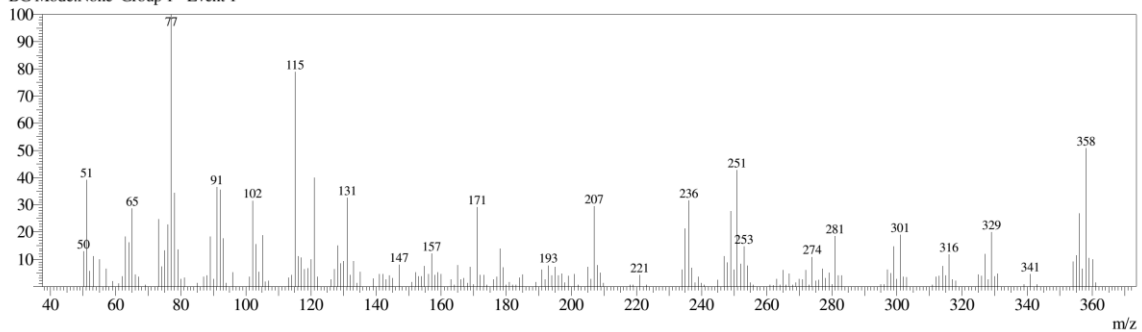
Analyzed by : Admin  
 Analyzed : 23/10/2017 20:01:23  
 Sample Type : Unknown  
 Level # : 1  
 Sample Name :  
 Sample ID :  
 Data File : C:\Users\cliente\Downloads\b3.qgd  
 Method File : C:\GCMSolution\Usuários\Métodos\Geral 2.qgm



Line#:1 R.Time:10.9(Scan#:885)  
 MassPeaks:87  
 RawMode:Averaged 10.9-10.9(883-886) BasePeak:77(226745)  
 BG Mode:None Group 1 - Event 1



Line#:2 R.Time:14.0(Scan#:1260)  
 MassPeaks:199  
 RawMode:Averaged 14.0-14.0(1259-1261) BasePeak:77(59052)  
 BG Mode:None Group 1 - Event 1



Espectro de massa do composto **(38)**.