

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FELIPE GONÇALVES BORGES

ESTUDOS NA SÍNTESE DE DISSELENETOS DE DIARILA 1,4-
DISSUBSTITUÍDOS

CURITIBA
2021

FELIPE GONÇALVES BORGES

ESTUDOS NA SÍNTESE DE DISSELENETOS DE DIARILA 1,4-
DISSUBSTITUÍDOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Paraná, setor de Ciências Exatas, Departamento de Química, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Piovan

Co-orientadora: Profa. Dra. Juliana Christina Thomas

CURITIBA
2021

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

B732e Borges, Felipe Gonçalves
Estudos na síntese de disselenetos de diarila 1,4-
dissubstituídos [recurso eletrônico] / Felipe Gonçalves Borges
– Curitiba, 2021.

Dissertação - Universidade Federal do Paraná, Setor de
Ciências Exatas, Programa de Pós-graduação em Química.
Orientador: Prof. Dr. Leandro Piovan
Coorientadora: Profa. Dra. Juliana Christina Thomas

1. Síntese orgânica.. 2. Disselenetos de diarila 3. Compostos
organosselenilados. I. Universidade Federal do Paraná. II.
Piovan, Leandro III. Thomas, Juliana Christina. IV. Título.

CDD: 546.382

Bibliotecária: Roseny Rivelini Morciani CRB-9/1585



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA -
40001018028P2

ATA Nº411

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE MESTRE EM QUÍMICA**

No dia vinte e oito de junho de dois mil e vinte e um às 08:00 horas, na sala virtual, Plataforma Microsoft TEAMS, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação do mestrando **FELIPE GONÇALVES BORGES**, intitulada: *Estudos na síntese de disselenetos de diarila 1,4-dissubstituídos*, sob orientação do Prof. Dr. LEANDRO PIOVAN. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: LEANDRO PIOVAN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), JOEL SAVI DOS REIS (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), ANA LUISA LACAVA LORDELLO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestre está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, LEANDRO PIOVAN, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 28 de Junho de 2021.

LEANDRO PIOVAN

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

JOEL SAVI DOS REIS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE)

ANA LUISA LACAVA LORDELLO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA -
40001018028P2

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de FELIPE GONÇALVES BORGES intitulada: *Estudos na síntese de disselenetos de diarila 1,4-dissubstituídos*, sob orientação do Prof. Dr. LEANDRO PIOVAN, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa. A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 28 de Junho de 2021.

LEANDRO PIOVAN

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

JOEL SAVI DOS REIS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE)

ANA LUISA LACAVALORDELLO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

À toda minha família pelo suporte e dedicação, que permitiram que eu trilhasse meu caminho até aqui.

À Universidade Federal do Paraná e, mais especificamente, ao programa de pós-graduação em química pela estrutura e aos órgãos de fomento CAPES e CNPq.

Ao professor Leandro Piovan por me aceitar como seu orientado, e pelo aprendizado, e à professora Juliana C. Thomas, pela ajuda e co-orientação.

À professora Ana L. L. Lordello e ao professor Joel S. Reis, por aceitarem fazer parte da banca da minha Defesa de Dissertação de Mestrado.

À professora Caroline D. R. M. D'Oca por me acompanhar durante quase todo o meu caminho no mestrado, corrigindo meu projeto e o relatório anual, assim como por ter participado da banca do meu Exame de Qualificação.

À Dr^a. Pamela T. Bandeira, por sua grande contribuição no meu Exame de Qualificação.

Ao professor Alfredo R. M. de Oliveira, por ajudar a todos os integrantes do LaSQuE com seu vasto conhecimento.

Aos professores Luiz P. Ramos e Fábio Simonelli, e novamente, aos professores Caroline D. R. M. D'Oca e Leandro Piovan pelos conhecimentos passados nas disciplinas da pós-graduação.

Ao hialotécnico Geraldo B. de Paiva, pelo suporte dado, não só a mim, mas a todos os integrantes do LaSQuE.

A todos os meus colegas de laboratório do LaSQuE pelo apoio e suporte, em especial aqueles com quem dividi maior tempo de bancada: Armando, Bruno, Maria Clara, Tay, Thiago e Valmir, sem a grande ajuda de vocês eu com certeza não chegaria até aqui.

A todos os técnicos do DQUI e do PPGQ, pelo suporte dado.

“Cada dia sabemos mais e entendemos menos.”
Albert Einstein

RESUMO

A busca por substâncias biologicamente ativas é uma área de pesquisa constante e em plena expansão. Neste contexto podem ser citados os compostos organosselenilados, para os quais diversas atividades biológicas estão descritas na literatura. Dentro desse cenário, a subclasse dos disselenetos tem recebido destaque, pois diversos representantes desse grupo já foram descritos como biologicamente ativos. Diante disso, nesta dissertação foram realizados estudos objetivando a síntese de disselenetos de diarila com padrão de substituição 1,4, visando futuramente a avaliação das atividades biológicas desses compostos. A partir do intermediário-chave contendo a função aldeído diferentes derivados nitrogenados (oxima, hidrazona e aminas primária e secundária) foram sintetizados e caracterizados.

Palavras-chave: disselenetos de diarila, atividade biológica, compostos organosselenilados.

ABSTRACT

The search for biological active substances is in constant investigation and expansion. In this context, organoselenylated compounds have great relevance, especially due to diverse activities presented by this class of compounds and well described in literature. Within this scenario, diselenides have gained prominence, since several substances in this group have been already described as biologically active. Therefore, in this work, studies about the synthesis of diaryl diselenides with 1,4 substitution pattern were carried out, aiming to evaluate the biological activities of these compounds. From a dialdehyde key intermediate, several nitrogen-containing organic derivatives (oxime, hydrazone, primary and secondary amines) were prepared and characterized.

Keywords: diaryl diselenides, biological activity, organoselenylated compounds.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. a) Estruturas da selenometionina (1), selenocisteína (2); b) e de uma glutatona peroxidase.	13
Figura 2. Estrutura do Ebselen.....	16
Figura 3. Classes de substâncias seleniladas com atividade antioxidante.	17
Figura 4. Principais classes de compostos organosselenilados com atividade antimicrobiana.....	18
Figura 5. Análogos do Ebselen com atividade antimicrobiana.....	19
Figura 6. Lumefantrina (17) e análogos selenilados com atividade antimicrobiana.	20
Figura 7. Estrutura química dos organosselenetos avaliados como agentes antimicrobianos.....	20
Figura 8. Estruturas do disseleneto de difenila (R = H) e alguns de seus derivados com atividade antimicrobiana.	22
Figura 9. Disselenetos derivados de picolinas.	23
Figura 10. Disselenetos nitrogenados com atividade antimicrobiana.	24
Figura 11. Teste de coloração de Hans Christian Gram.	26
Figura 12. Estrutura química do disseleneto derivado do ácido maleanílico 32	27
Figura 13. Estruturas químicas dos compostos organocalcogenados 35-38	28
Figura 14. Compostos sulfurados e selenilados com atividade antimicrobiana.	28
Figura 15. Estruturas químicas dos compostos organosselenilados e organotelurados sintetizados avaliados como agentes antimicrobianos.....	30
Figura 16. Comparação dos espectros de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , TMS, 200 MHz) do 4-bromobenzaldeído 145 (A) e do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano 146 (B).....	53
Figura 17. Comparação dos espectros de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 50 MHz) do 4-bromobenzaldeído 145 (A) e do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano 146 (B).	54
Figura 18. Comparação dos espectros de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , TMS, 200 MHz) do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano 146 (A) e do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano 147 (B).	56
Figura 19. Expansão dos sinais atribuídos aos hidrogênios aromáticos dos espectros de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , TMS, 200 MHz) do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano 146 (A) e do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano 147 (B).	57
Figura 20. Comparação dos espectros de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 50 MHz) do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano 146 (A) e do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano 147 (B).	57

Figura 21. Ampliação da região dos carbonos aromáticos dos espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano 146 (A) e do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano 147 (B).....	58
Figura 22. Ampliação da região dos carbonos benzílicos do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano 147	59
Figura 23. Comparação dos espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano 147 (A) e do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído 148 (B).	60
Figura 24. Expansão do sinal centrado em 9,88 ppm do Espectro de RMN de ^1H do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído 148 (CDCl_3 , TMS, 200 MHz).....	60
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído 148 , fornecido no estudo de Singh e colaboradores.	61
Figura 26. Comparação dos espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) do 4-bromobenzaldeído 145 (A) e do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído 146 (B).	62
Figura 27. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano 147 (A) e do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído 148 (B).	63
Figura 28. Expansão do sinal em 191 ppm do Espectro de RMN de ^{13}C do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído 148 (CDCl_3 , 50 MHz).	63
Figura 29. Comparação dos espectros de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , TMS, 400 MHz) dos compostos 149 (A) e 150 (B).	66
Figura 30. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 100 MHz) dos compostos 149 (A) e 150 (B).	68
Figura 31. Comparação dos espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) das aminas 151 (A) e 152 (B).....	70
Figura 32. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) das aminas 151 (A) e 152 (B).....	70

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Valores de MIC das substâncias testadas frente a fungos dermatófitos e leveduras.	21
Tabela 2. Valores de MIC dos compostos organocalcogenados 35-38 frente a bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.....	28
Tabela 3. Valores de MIC para os compostos organocalcogenados 39-44 avaliados como agentes antimicrobianos.....	29
Tabela 4. Atividade antifúngica dos compostos organosselenilados e organotelurados sintetizados.	31
Tabela 5. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H dos compostos sintetizados.....	55
Tabela 6. Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C dos compostos sintetizados.....	58

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. a) Ciclo catalítico da redução de peróxido por glutathiona peroxidases; b) Ciclo catalítico em condições de elevada concentração de peróxidos; c) Ciclo catalítico da redução do dissulfeto de glutathiona por glutathiona redutases; d) Estrutura química da glutathiona.....	15
Esquema 2. Ciclo catalítico do Ebselen (7) como mimético da GPx.....	17
Esquema 3. a) Redução da Trx catalizada pela TrxR por meio de reação de troca de ditio. b) Mecanismo proposto de inibição do Ebselen (7) contra as Trx.....	25
Esquema 4. Estruturas químicas do radical DPPH (33) e da sua forma reduzida DPPH-H (34). ..	27
Esquema 5. Metodologias para a síntese de disselenetos através de reação com reagente de Grignard.....	32
Esquema 6. Síntese de disselenetos empregando reagentes de organolítio através de reação de troca halogênio-lítio.....	33
Esquema 7. Etapas da rota sintética da formação do disseleneto 69 através da reação de ortolitiação do composto 65 . ..	33
Esquema 8. Reação de obtenção do disseleneto de lítio Li_2Se_2 . ..	34
Esquema 9. Rotas sintéticas para obtenção de disselenetos através do Li_2Se_2	34
Esquema 10. Rotas sintéticas para a obtenção do disseleneto de sódio Na_2Se_2 . ..	35
Esquema 11. Rotas sintéticas utilizando Na_2Se_2	35
Esquema 12. Síntese do disseleneto 81 empregando Na_2Se_2 e Li_2Se_2 , em condições de ultrassom.	35
Esquema 13. Rota sintética para formação de disselenetos, utilizando como material de partida NaH e Se^0	36
Esquema 14. Síntese de disselenetos a partir da hidrólise básica de selenocianatos.....	36
Esquema 15. Síntese de disselenetos a partir da redução de selenocianatos com borohidreto de sódio.	37
Esquema 16. Síntese de disselenetos a partir da redução de selenocianatos utilizando trietilborohidreto de lítio.....	37
Esquema 17. Rota sintética para formação de disselenetos, utilizando reagente de cobre (cloreto de cobre) e 1,10-fenantrolina, em água.	38
Esquema 18. Rota sintética para formação dos disselenetos 118-124 a partir de selênio elementar, monóxido de carbono e água.....	39

Esquema 19. Rota sintética para a obtenção de disselenetos, catalisada por nanopartículas de CuO.	40
Esquema 20. Formação de disselenetos utilizando nanopartículas de Fe ₃ O ₄ revestidas por grafeno.	40
Esquema 21. Síntese do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano 146	51
Esquema 22. Mecanismo da reação de formação do acetal cíclico 63	52
Esquema 23. Síntese do 1,2-bis(4-(1,3-dioxolano-2-il)fenil)diselano 147 via reagente organomagnésio.	54
Esquema 24. Síntese do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído 148	59
Esquema 25. Derivatizações propostas do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído 148	64
Esquema 26. Síntese do 4-((4-(-(hidroxiimino)metil)fenil)diselanil)benzaldeído oxima 149	64
Esquema 27. Síntese do 1,2-bis(4-(-hidrazonometil)fenil)diselano 150	64
Esquema 28. Mecanismo de formação do disseleneto de dioxima 149	65
Esquema 29. Síntese da (diselanodiilbis(4,1-fenileno))dimetanoamina 151 e da N,N'-((diselanodiilbis(4,1-fenileno))bis(metileno))bis(2-metilpropan-1-amina) 152	68
Esquema 30. Etapa de redução do íon imínio, na reação de aminação redutiva.	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

n-BuLi – *n*-butil lítio

t-BuLi – *t*-butil lítio

CCD – Cromatografia em camada delgada

CDCl₃ – Clorofórmio deuterado

CNTP – Condições de normais de temperatura e pressão

DBU – 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno

DMF – Dimetilformamida

DMSO – Sulfóxido de dimetila

DMSO-d₆ – Sulfóxido de dimetila deuterado

2,4-DNP – 2,4-Dinitrofenilhidrazina

DPPH – 2,2-Difenil-1-picrilhidrazilo

EM – Espectrometria de massas

EROs – Espécies reativas de oxigênio

EtOH – Etanol

GPx – Glutathione peroxidase

GR – Glutathione reductase

GSH – Glutathione

GSSG – Dissulfeto de glutathione

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IV – Infravermelho

MIC – *Minimum inhibitory concentration*

NADP⁺ – Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

NADPH – Forma reduzida do fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

NOE – Efeito Nuclear Overhauser

PTSA – Ácido *p*-toluenossulfônico

Rf – Fator de retenção

RMN – Resonância magnética nuclear

THF – Tetraidrofurano

TMS – Trimetilsilila

Trx – Tioredoxina

TrxR – Tioredoxina redutase

SUMÁRIO

1	Introdução.....	13
1.1	Aspectos Gerais do Selênio.....	13
1.2	Potencial Biológico de Compostos Organosselenilados.....	14
1.2.1	Atividade Antioxidante.....	14
1.2.2	Atividade Antimicrobiana.....	18
1.3	Síntese de disselenetos de diorganoíla	31
2	Objetivos.....	42
2.1	Objetivo Geral.....	42
2.2	Objetivos Específicos.....	42
3	Materiais e Métodos.....	43
3.1	Síntese do 2-(4-bromofenil)- 1,3-dioxolano (146).....	44
3.2	Síntese do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano via reagente de Grignard (147).....	45
3.3	Síntese do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído (148)	46
3.4	Síntese do 4-((4-(-(hidroxiimino)metil)fenil)diselanil)benzaldeído oxima (149)	47
3.5	Síntese do 1,2-bis(4-(-(hidrazonometil)fenil)diselano (150)	48
3.6	Síntese da (diselanodiilbis(4,1-fenileno))dimetanoamina (151)	49
3.7	Síntese da <i>N,N'</i> -((diselanodiilbis(4,1-fenileno))bis(metileno))bis(2-metilpropan-1-amina) (152).....	50
4	Resultados e Discussão.....	51
5	Conclusão.....	72
6	Referências Bibliográficas.....	73
7	Material Suplementar	92

1 Introdução

1.1 Aspectos Gerais do Selênio

Descoberto em 1818 pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius, o selênio é o elemento químico de número atômico 34 e de massa molar $78,96 \text{ g mol}^{-1}$, localizado no quarto período da tabela periódica no grupo dos calcogênios (Grupo 16)¹.

Em 1817 Berzelius, juntamente com Johan Gottlieb Gahn, visitou uma mina de produção de ácido sulfúrico na Suécia, pois eles se interessaram pelos resíduos vermelhos gerados durante a produção desse composto, algo que não ocorria em outras minas. Após analisarem o resíduo, a coloração vermelha foi associada à possível presença do elemento Telúrio. Porém, Berzelius duvidou dos resultados e depois de realizar novos experimentos determinou, em 1818, que nesse resíduo estava presente um novo elemento químico, ao qual ele deu o nome de Selênio².

O selênio “inorgânico” pode ocorrer em diferentes estados de oxidação, sendo os quatro estados mais comuns: -2 (seleneto, Se^{-2}), +4 (selenito, SeO_3^{2-}), +6 (selenato, SeO_4^{2-}) e $\text{Se}(0)$, sua forma elementar, insolúvel em água³. O selênio inorgânico também pode ser encontrado associado a sulfetos como a pirita (FeS_2), calcopirita (CuFeS_2) e a esfalerita (ZnS), sempre em pequenas quantidades, e, por isso, não existem grandes depósitos de selênio economicamente relevantes⁴. O selênio “orgânico” pode ser encontrado em aminoácidos e proteínas de seres vivos, exemplos desses compostos são os aminoácidos, selenometionina (**1**) e a selenocisteína (**2**; Figura1a)⁵, sendo que esta é encontrada na estrutura de selenoenzimas, como as glutatona peroxidases (Figura1b)⁶.

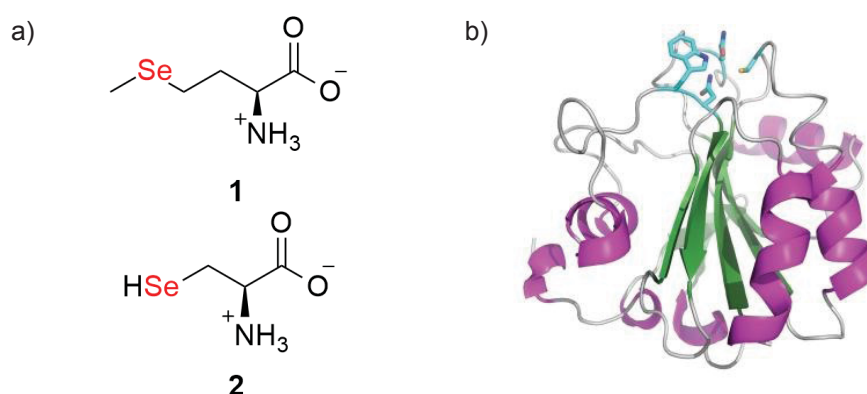


Figura 1. a) Estruturas da selenometionina (**1**), selenocisteína (**2**); b) e de uma glutatona peroxidase.

Existem em torno de 28 isótopos de selênio conhecidos, mas apenas seis (74, 76, 77, 78, 80 e 82) são considerados estáveis e os demais, devido ao tempo de meia-vida muito curto são, portanto, instáveis⁷. O selênio apresenta diferentes formas alotrópicas, em condições de normais de temperatura e pressão (CNTP), são elas: cristalina (hexagonal

Se_n, α-, β-, γ-monoclínica Se₈), romboédrica Se₆, α-, β-cúbica Se, amorfa Se (preto, marrom e vermelho), selênio vítrico e 4 modificações líquidas⁸.

Do ponto de vista biológico o selênio é um micronutriente necessário para o organismo de seres humanos, e pode ser encontrado em alimentos como arroz, pães, carnes e cereais, em especial, a castanha-do-brasil⁹. A dose diária de selênio recomendável varia de acordo com a faixa etária, sendo 20 µg para a faixa entre 1-3 anos de idade, 30 µg para a faixa entre 4-8, 40 µg para a faixa entre 9-13 e 50 µg acima dos 14 anos de idade¹⁰.

Entretanto, apesar da função como um micronutriente, o selênio pode apresentar efeitos deletérios, seja por deficiência ou excesso na ingestão diária. De fato, o selênio ficou conhecido primeiramente por seus efeitos tóxicos, sendo considerado um veneno para mamíferos¹¹, um exemplo é a ingestão de selênio em excesso que pode aumentar o risco de alguns tipos de câncer, além de diabetes e outros problemas relacionados a doenças, logo os níveis de selênio no organismo devem ser cuidadosamente controlados¹². Existem ainda outros dois tipos de enfermidades bastante conhecidas relacionadas ao selênio, que não são associadas ao seu excesso, e sim a sua deficiência, que são a doença de Keshan, uma cardiomiopatia¹³, e a doença de Kashin-Beck, uma desordem óssea¹⁴. O cenário negativo criado em torno do selênio só foi alterado a partir da descoberta de propriedades antioxidantes e de efeitos positivos contra alguns tipos de câncer¹⁵, assim como outras propriedades biológicas que serão discutidas mais adiante.

1.2 Potencial Biológico de Compostos Organosselenilados

1.2.1 Atividade Antioxidante

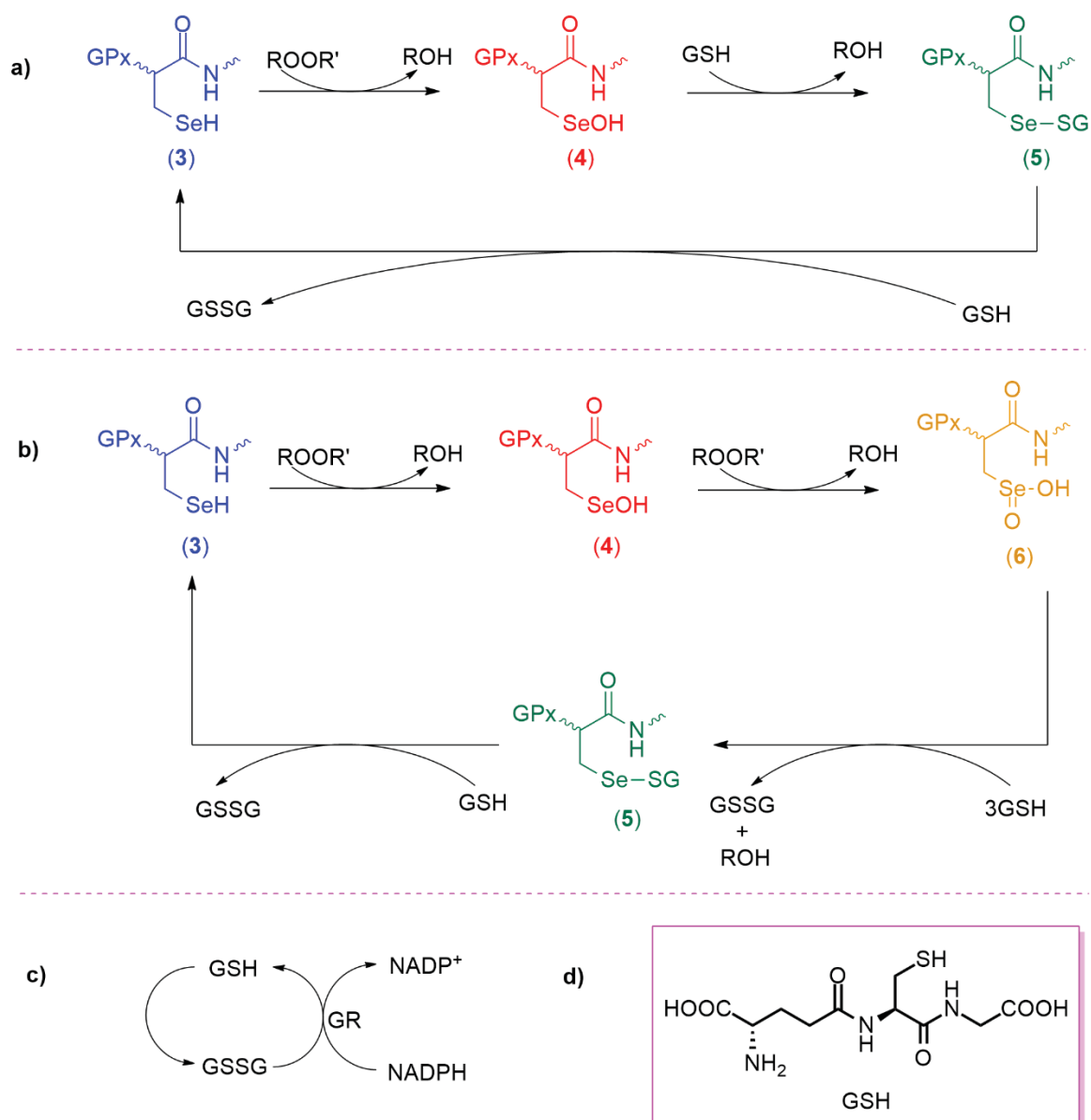
Como citado, o selênio está presente em diversas proteínas de animais, incluindo seres humanos. Em 1973, foi detectada pela primeira vez a presença de selênio em glutathione peroxidases de mamíferos⁶. Atualmente são conhecidas pelo menos 25 proteínas que apresentam selênio em suas estruturas (conhecidas como selenoproteínas)¹⁶, no entanto, nem todas têm suas funções bem definidas, mas a maioria delas atua na regulação redox intracelular¹⁷.

Em virtude dessa atividade antioxidante, as glutathione peroxidases formam uma classe de selenoproteínas de grande interesse em pesquisas científicas. Isso se deve, principalmente, por atuarem na redução de radicais e peróxidos no organismo, sendo que a presença dessas espécies em níveis elevados foi associada à algumas doenças degenerativas como a de Alzheimer e a de Parkinson¹⁸.

A atividade antioxidante das glutathione peroxidases (GPx) (Esquema 1) ocorre por meio da oxidação do selenol **3**, ao reagir com uma molécula de peróxido, originando o ácido selenênico **4**. Este reage com uma molécula glutathione (GSH, Esquema 1d),

formando água e o sulfeto de selenilila **5**. Uma segunda molécula de glutatona reage com o sulfeto de selenilila, regenerando o selenol **3** (Esquema 1a).

Em condições de elevada concentração de peróxido, o ácido selenênico pode ser oxidado ao ácido selenínico **6**, o qual reage com 3 equivalentes de GSH, formando o sulfeto de selenilila (Esquema 1b). Tanto o ciclo A quanto o ciclo B, resultam na redução do peróxido em água e da glutatona em seu dissulfeto (GSSG)¹⁹. A glutatona pode ser regenerada por meio da ação de glutatona redutases (GR), enzimas dependentes de NADPH (forma reduzida do NADP⁺, e é essencial para reações de biossíntese e controle de espécies oxidativas presentes no organismo²⁰), reduzindo o GSSG e devolvendo a glutatona para o meio, mantendo assim o nível basal de glutatona no interior da célula²¹ (Esquema 1c).



Esquema 1.a) Ciclo catalítico da redução de peróxido por glutatona peroxidases; b) Ciclo catalítico em condições de elevada concentração de peróxidos; c) Ciclo catalítico da redução do dissulfeto de glutatona por glutatona redutases; d) Estrutura química da glutatona.

Com base no mecanismo de ação das GPx, é possível apontar que a atividade antioxidante destas enzimas está atribuída à presença da *L*-selenocisteína (**2**), mais especificamente ao átomo de selênio presente em sua estrutura. Logo, foi iniciada a busca por compostos selenilados sintéticos que também possuíssem atividade antioxidante, ou seja, atividade mimética às GPx. Desta maneira, em 1984 foi descrito o primeiro composto selenilado sintético com atividade antioxidante, o Ebselen (**7**, Figura 2)²²⁻²³.

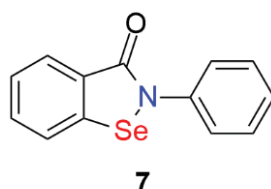
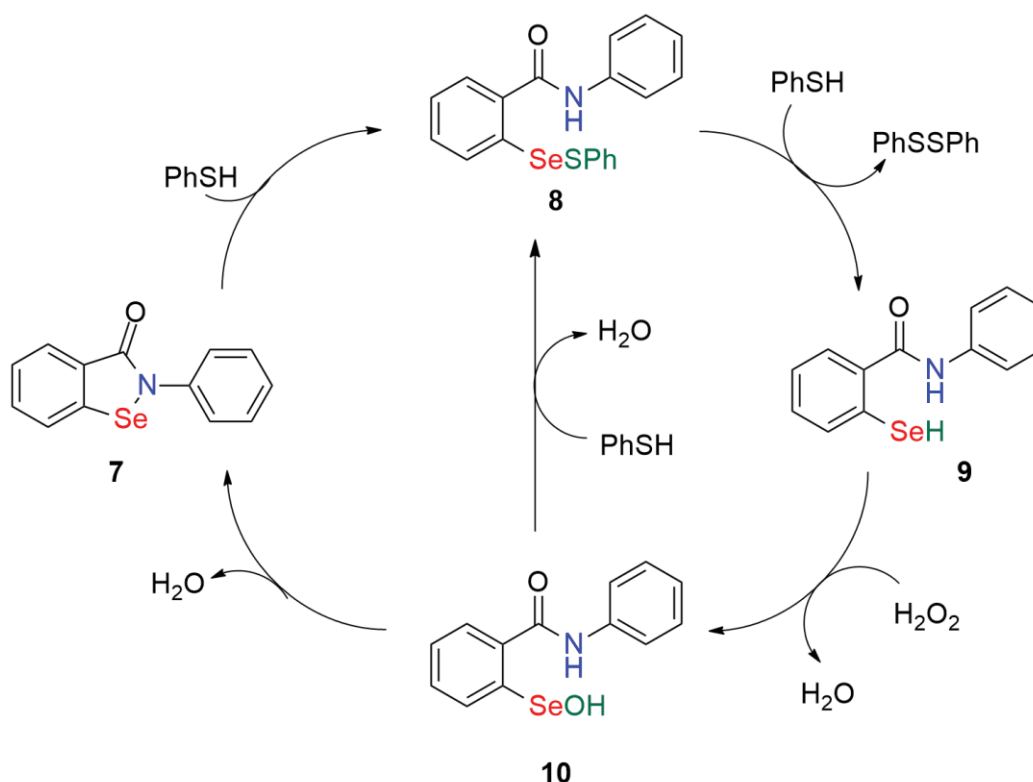


Figura 2. Estrutura do Ebselen.

O mecanismo de ação do Ebselen não é totalmente conhecido, sendo que a proposta mais aceita na literatura está apresentada no Esquema 2. A primeira etapa envolve a abertura do anel do Ebselen **7** por uma molécula do tiol (PhSH), dando origem ao sulfeto de selenilila **8**. Este sulfeto **8** reage com uma segunda molécula do tiol (PhSH), formando o dissulfeto de difenila (PhSSPh) e o selenol **9**. É o selenol que reage com as espécies reativas de oxigênio (EROs), neste caso o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), liberando uma molécula de água e levando à formação do ácido selenênico **10**. O Ebselen **7** pode ser regenerado por meio de uma reação de condensação do composto **10**, completando o ciclo catalítico. Outra proposta para o ciclo catalítico do Ebselen, consiste na reação do ácido selenênico **10** com uma outra molécula do tiol (PhSH), levando ao sulfeto de selenilila **8**. Por esta proposta o Ebselen seria somente um agente pró-ativo²⁴⁻²⁶.



Esquema 2. Ciclo catalítico do Ebselen (7) como mimético da GPx.

Apesar de apresentar atividade antioxidante, o Ebselen (7), possui a capacidade de inibir as enzimas glutatona redutases (GR), o que interfere na manutenção do nível de glutatona intracelular²⁷. Por isso, a busca por substâncias, capazes de mimetizar as propriedades antioxidantes das glutatona peroxidases sem inibir as GR, tem motivado o estudo de diversos compostos contendo selênio²⁸. Logo, existem diversas classes de substâncias seleniladas descritas na literatura com essa atividade biológica (Figura 3)²⁹⁻⁵⁶.

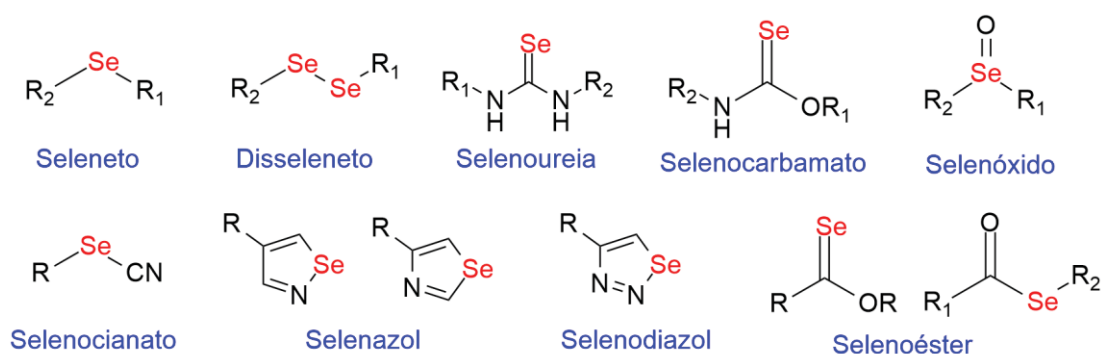


Figura 3. Classes de substâncias seleniladas com atividade antioxidante.

Além da atividade antioxidante, os compostos organosselenilados também são descritos como antidepressivos⁵⁷⁻⁶⁰, anticâncer⁶¹⁻⁶⁶, neuroprotetores⁶⁷⁻⁶⁸, anti-inflamatórios⁶⁹⁻⁷³, antinociceptivos⁷⁰⁻⁷⁵, antiprotozoários⁷⁶⁻⁷⁹, cardioprotetores⁸⁰⁻⁸³, hepatoprotetores⁸⁴⁻⁸⁷, gastroprotetores⁸⁸⁻⁹¹, renoprotetores⁹²⁻⁹⁵ e antiviral⁹⁶⁻¹⁰¹. E uma das

atividades menos exploradas é a atividade antimicrobiana (atividades antibacteriana e antifúngica).

1.2.2 Atividade Antimicrobiana

A pesquisa por agentes antimicrobianos (antibacterianos e antifúngicos) é importante, porque bactérias e fungos são responsáveis por várias doenças infecciosas, além causarem prejuízos econômicos. Um exemplo seria a contaminação de alimentos, seja no cultivo ou após a colheita¹⁰²⁻¹⁰³, representando assim um risco a saúde de plantas e animais¹⁰⁴, incluindo seres humanos¹⁰⁵ e econômico também.

Outro fator que impulsiona a pesquisa por novos agentes antimicrobianos é, por exemplo, a capacidade que bactérias possuem de desenvolver mecanismos de resistência a antibióticos já existentes¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. Essa resistência pode ser causada por fatores intrínsecos, como características estruturais ou funcionais, ou devido a uma mutação, por exemplo, alteração do local alvo, resistência enzimática e bombas de efluxo¹⁰⁸⁻¹⁰⁹.

Nesse contexto algumas classes de compostos organosselenilados foram relatadas na literatura com atividade antibacteriana^{96, 110-238} e antifúngica¹⁷⁸⁻²⁶⁴, sendo que as principais estão representadas na Figura 4.

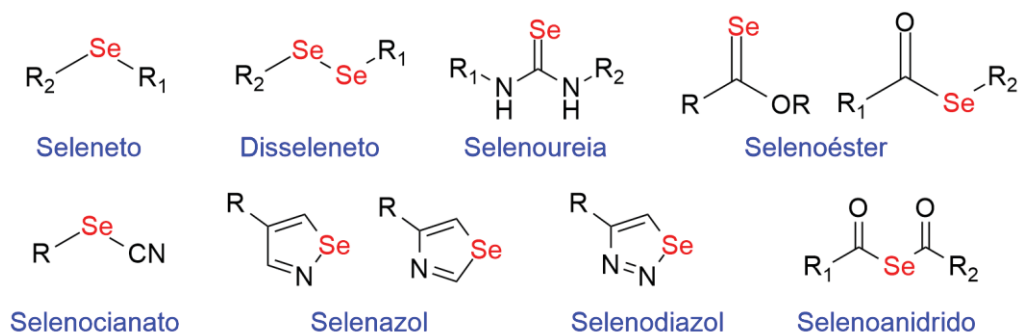


Figura 4. Principais classes de compostos organosselenilados com atividade antimicrobiana.

1.2.2.1 Selenazóis

Selenazóis são bastante pesquisados como potenciais agentes antimicrobianos, sendo que o representante mais pesquisado dessa classe é o Ebselen (**7**, Figura 2). Por exemplo, no estudo de Kubiça e colaboradores, foi demonstrado que o Ebselen, avaliado isoladamente ou em associação com outros fármacos (anfotericina B, fluconazol, itraconazol e caspofungina), possui atividade antifúngica contra *Trichosporon asahii*²³⁹. Outro exemplo é o estudo de Chassot e colaboradores que demonstrou que o Ebselen possui atividade antifúngica contra culturas de *Candida parapsilosis* resistentes a equinocandinas (classe de drogas antifúngicas)²⁴².

Em virtude da comprovada atividade antimicrobiana, muitos estudos são realizados com derivados do Ebselen. No trabalho de Wójtowicz e colaboradores, foram sintetizados compostos organosselenilados, com estruturas análogas a do Ebselen, e a atividade antimicrobiana foi confirmada (Figura 5), sendo que alguns dos derivados testados, apresentaram desempenho melhor que o Ebselen. O derivado **11** apresentou MIC (concentração mínima necessária da substância teste, para que ocorra a inibição do microrganismo) igual a $64,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ contra a bactéria *Serratia marcescens* e $16,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ contra a bactéria *Staphylococcus aureus*. O Ebselen (**7**) apresentou contra esses mesmos microrganismos valores de MIC iguais a $512,0$ e $128,0 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente, e considerando que quanto menor é o valor numérico de MIC, mais efetiva é a substância, o derivado é mais eficiente que o Ebselen, para os dois microrganismos relatados. Já o derivado **12**, que apresentou valores de MIC de $4,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ contra as bactérias *Bacillus subtilis* e *Bacillus cereus* e $2,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ contra os fungos *Aspergillus niger* e *Penicillium chrysogenum*, enquanto o Ebselen (**7**) apresentou contra essas mesmas duas bactérias, valores de MICs de $32,0 \mu\text{g mL}^{-1}$, e $256,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ contra as mesmas duas espécies de fungos testadas. Novamente considerando a atividade contra as bactérias *Bacillus subtilis* e *Bacillus cereus*, os compostos **13-15** apresentaram valores de $\text{MIC} \leq 4,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ contra ambas e o composto **16** apresentou um valor de $16,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ contra ambas. Portanto, novamente os derivados foram mais eficientes que o Ebselen, considerando os valores de MIC, contra os microrganismos descritos¹⁷⁸.



- 11. R = H
- 12. R = Me
- 13. R = *n*-Pr
- 14. R = *t*-Bu
- 15. R = Hex
- 16. R = 5-Cl-(2-Py)

Figura 5. Análogos do Ebselen com atividade antimicrobiana.

1.2.2.2 Selenetos

Os selenetos formam outra classe bastante explorada na busca de agentes antimicrobianos. Puthran e colaboradores demonstraram que selenetos com estrutura química análoga a lumefantrina (Figura 6), uma substância utilizada para tratamento da malária, apresentam atividade antibacteriana e antifúngica¹⁸⁴.

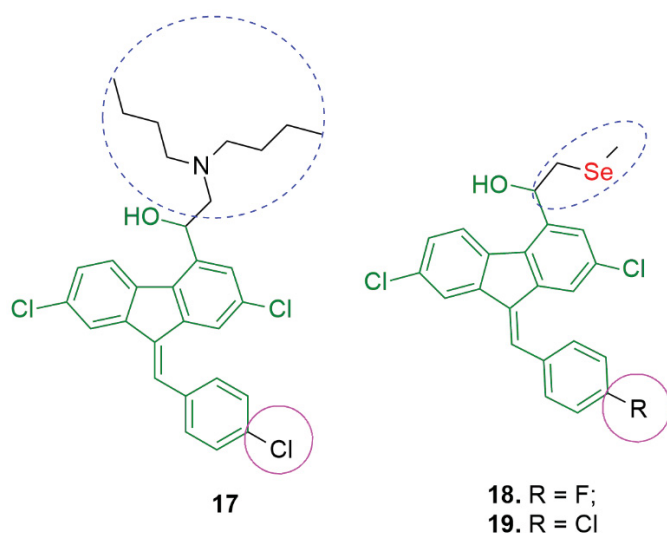


Figura 6. Lumefantrina (17) e análogos selenilados com atividade antimicrobiana.

Em nosso grupo de pesquisa, foi realizado um estudo envolvendo a atividade antimicrobiana de arilselenetos contendo acetila (LQ13-15) e aminas benzílicas primárias (LQ17-18 e LQ30) e secundárias (LQ16 e LQ20) como substituintes no anel aromático²³⁸ (Figura 7).

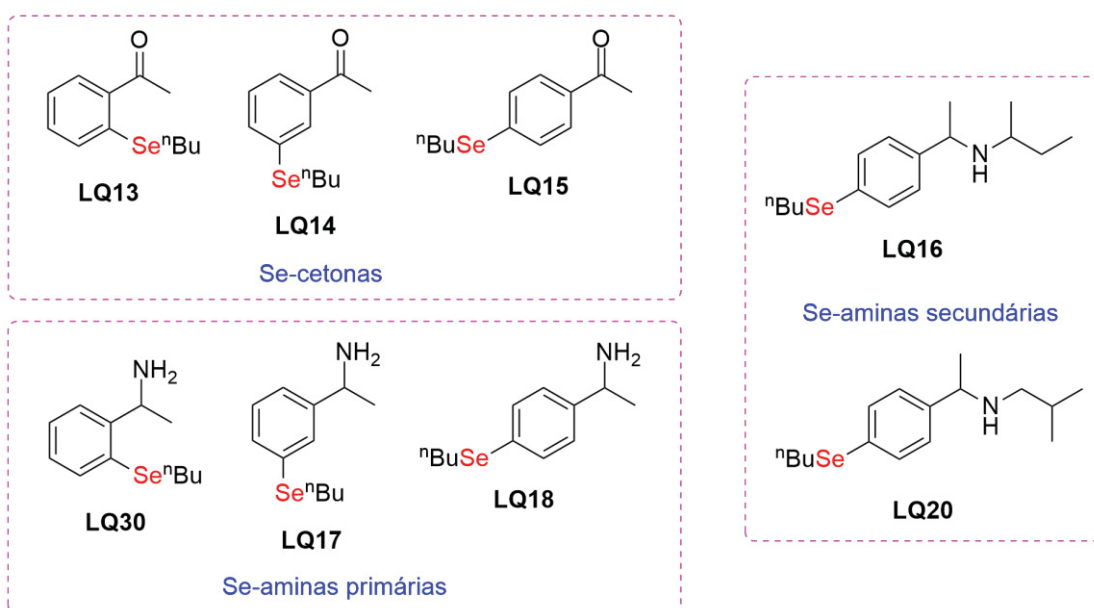


Figura 7. Estrutura química dos organosselenetos avaliados como agentes antimicrobianos.

Os microrganismos testados nesse estudo foram, as bactérias Gram-negativas *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, a bactéria Gram-positiva *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, os fungos dermatófitos *Trichophyton rubrum* ATCC 28189, *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 11480 e *Microsporium gypseum* ATCC 14683, e as leveduras *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida parapsilosis* ATCC 22019,

Candida tropicalis ATCC 200958 e *Candida krusei* ATCC 6258. Os resultados foram expressos em termos de MIC, que é a menor concentração da substância teste, em que ocorre a inibição do microrganismo. Para a análise dos resultados, a atividade antimicrobiana foi considerada boa para valores de MIC <100 µg mL⁻¹, moderada para MIC entre 100 e 500 µg mL⁻¹, fraca para MIC entre 500 e 1000 µg mL⁻¹. Substâncias com MIC > 1000 µg mL⁻¹ foram consideradas inativas²⁶⁵.

As atividades antimicrobianas desses compostos demonstraram comportamentos distintos, mas pode-se afirmar que os organosselenetos foram mais ativos contra fungos do que contra bactérias na maioria dos casos. De fato, nenhuma das substâncias avaliadas apresentou atividade considerada moderada ou boa contra as culturas bacterianas testadas. Porém, os resultados obtidos na avaliação da atividade antifúngica foram mais significativos (Tabela 1).

Tabela 1. Valores de MIC das substâncias testadas frente a fungos dermatófitos e leveduras.

Compostos	MIC (µg mL ⁻¹) das substâncias testadas						
	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Microsporium gypseum</i>
LQ13	>1000	>1000	>1000	>1000	1000	1000	1000
LQ14	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
LQ15	>1000	>1000	>1000	>1000	500	500	1000
LQ16	500	500	250	31,25	62,5	62,5	62,5
LQ17	1000	1000	1000	250	1000	1000	1000
LQ18	1000	>1000	500	125	1000	1000	1000
LQ20	1000	500	500	31,25	62,5	31,25	62,5
LQ30	>1000	>1000	1000	1000	500	500	1000
Fluconazol	3,9	3,9	62,5	7,8	31,25	125	125

MIC: concentração mínima da substância avaliada que inibe o crescimento do microrganismo.

As duas organosselenoaminas secundárias **LQ16** e **LQ20** foram as substâncias mais ativas, com atividades consideradas boas frente os fungos *C. albicans* (MIC = 31,25 µg mL⁻¹) e *T. rubrum* (MIC = 62,5 µg mL⁻¹), e atividades melhores que o controle utilizado frente aos fungos *T. mentagrophytes* (MIC = 31,25 µg mL⁻¹) e *M. gypseum* (MIC = 62,5 µg mL⁻¹).

As organosselenoaminas primárias **LQ17-18** apresentaram atividade moderada contra a espécie *C. albicans* (**LQ17**, MIC = 250 µg mL⁻¹; **LQ18**, MIC = 125 µg mL⁻¹), e a **LQ30** apresentou uma atividade fraca e apenas contra os fungos do gênero *Trichophyton* (MIC = 500 µg mL⁻¹, para ambas as espécies). As organosseleno cetonas **LQ13-14** foram consideradas inativas contra todas as espécies de fungos testadas, enquanto a **LQ15** apresentou atividade fraca contra os fungos do gênero *Trichophyton* (MIC = 500 µg mL⁻¹, para ambas as espécies).

1.2.2.3 Disselenetos

Outra classe de compostos organosselenilados avaliada quanto ao seu potencial antimicrobiano é a dos disselenetos. Um dos disselenetos mais explorados é o disseleneto de difenila (PhSeSePh; **20**, Figura 8) que foi testado como agente antimicrobiano contra o fungo *Cryptococcus neoformans*, responsável por um tipo de meningite que geralmente está associado com indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). No estudo em questão foi demonstrado que o PhSeSePh apresenta ação inibidora contra o *C. neoformans*, principalmente se combinado a outros agentes inibidores, como a flucosina e a anfotericina B²⁶⁰.

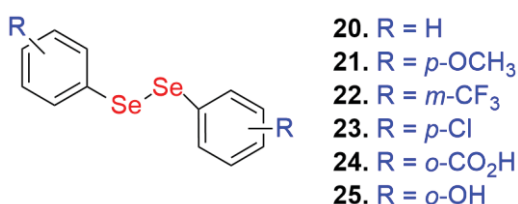


Figura 8. Estruturas do disseleneto de difenila (R = H) e alguns de seus derivados com atividade antimicrobiana.

Assim como para o Ebselen, também existem na literatura estudos sobre a atividade antimicrobiana de análogos do disseleneto de difenila. No estudo de Loreto e colaboradores foi demonstrado que a presença dos grupos bis-4-OCH₃ (**21**), bis-3-CF₃ (**22**), bis-4-Cl (**23**) como substituintes no anel aromático (Figura 8), diminuíram a atividade antimicrobiana em relação ao disseleneto de difenila contra fungos dos gêneros *Candida*, *Aspergillus* e *Fusarium*. Mais especificamente, contra o fungo *A. clavatus*, o disseleneto de difenila apresentou MIC igual a 8 µg mL⁻¹, enquanto os derivados **22** e **23** apresentaram MIC > 64 µg mL⁻¹, e o derivado **21**, MIC igual a 32 µg mL⁻¹, logo o disseleneto de difenila foi o composto mais eficiente frente ao fungo *A. clavatus*²⁵⁰. Entretanto no estudo Sancineto e colaboradores foi demonstrado que a presença do grupo bis-2-CO₂H (**24**), aumentou a atividade antimicrobiana em relação ao disseleneto de difenila contra algumas espécies de bactérias. Como exemplo, pode-se citar, o caso das bactérias *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus pyogenes*, onde o derivado **24**, apresentou valores de MIC iguais 3,9 mg L⁻¹ e 7,8 mg L⁻¹, respectivamente, enquanto o disseleneto de difenila apresentou valores de MIC iguais a 15,62 mg L⁻¹ contra essas duas bactérias²²⁵. O disseleneto de diarila simétrico com grupo -OH na posição *orto* (**25**) foi descrito como ativo frente a vários microrganismos, sendo mais ativo que o Ebselen (substância usada como controle no estudo). Contra as culturas de fungos, *Alternaria alternata*, *Rhizopus oryzae* e *Microsporium gypseum*, com valores de MIC iguais a 3,4, 17,2 e 34,4 µg mL⁻¹ contra esses fungos, respectivamente, enquanto o Ebselen (Figura 2) apresentou MIC igual a 274 µg mL⁻¹,

contra *Microsporium gypseum*, e $>500,00 \mu\text{g mL}^{-1}$, contra os fungos *Alternaria alternata* e *Rhizopus oryzae*¹⁸⁸.

Outra propriedade interessante que um agente antimicrobiano pode apresentar, além da inibição do crescimento, é a inibição de formação do biofilme produzido por um determinado microrganismo. Este biofilme é produzido com a finalidade de envolver a cultura do microrganismo e assim conferir proteção contra, por exemplo, medicamentos. No estudo realizado por Amorim e colaboradores, foi demonstrado que o disseleneto **21** (Figura 8), além de inibir o crescimento do fungo *Candida albicans*, também inibiu a formação do biofilme produzido por esse fungo em diferentes densidades celulares²⁵⁶.

Disselenetos contendo funções orgânicas nitrogenadas são comumente avaliados como agentes antimicrobianos, sendo que a incorporação de funções nitrogenadas nas estruturas dos compostos organosselenilados é bastante relevante, visto que mais de 75% dos fármacos comercializados apresentam nitrogênio em suas estruturas²⁶⁶. A presença do nitrogênio pode, mediante protonação, aumentar a solubilidade do composto em água²⁶⁷, um diferencial importante já que a maioria dos compostos orgânicos, incluindo os disselenetos de diarila, é insolúvel nesse solvente.

Nesse contexto, disselenetos derivados de picolinas (metilpiridinas, Figura 9) foram ativos contra várias culturas de microrganismos (como o fungo *C. albicans* e a bactéria *E. coli*), além de apresentarem atividade anticâncer¹⁸².

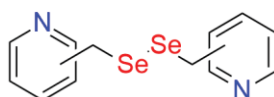


Figura 9. Disselenetos derivados de picolinas.

Outros exemplos de disseleneto nitrogenados com atividade antimicrobiana comprovada, são os compostos da Figura 10. O composto **26** foi ativo contra a bactéria *Staphylococcus aureus* e algumas culturas de fungos¹²². Os disselenetos **28-30** demonstraram atividade antimicrobiana contra as bactérias Gram-positivas *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus hirae*¹²¹. O composto **31** ainda demonstrou atividade antifúngica frente aos fungos *Candida albicans*, *Candida glabrata* e *Aspergillus niger*.

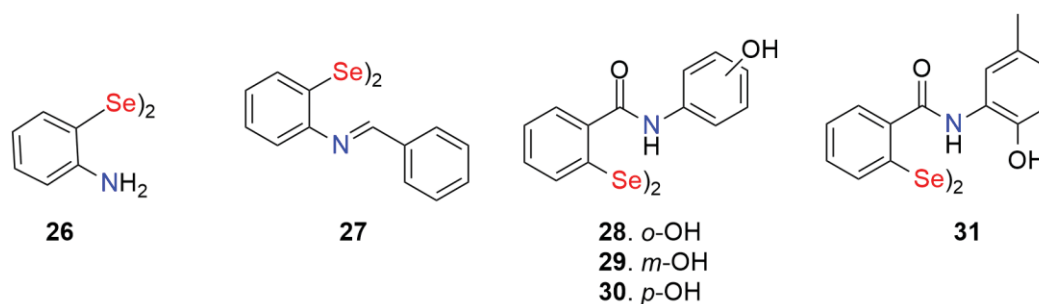


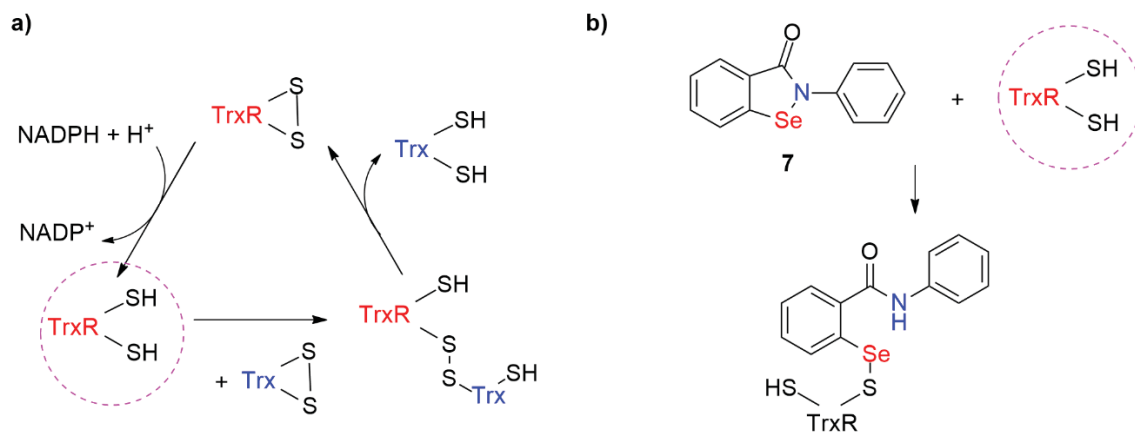
Figura 10. Disselenetos nitrogenados com atividade antimicrobiana¹²¹⁻¹²².

Também é válido lembrar, que o estudo feito por nosso grupo de pesquisa envolvendo selenetos, e que foi relatado anteriormente, apresentou como as duas substâncias seleniladas mais ativas, as duas aminas secundárias **LQ16** e **LQ20** (Figura 7), ou seja, dois compostos contendo grupos funcionais nitrogenados.

1.2.2.4 Mecanismos de Ação

Conhecer o mecanismo de ação de inibição de fungos e bactérias é de extrema importância para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos, pois assim é possível entender como ocorre a interação entre o agente antimicrobiano e o microrganismo. Esse conhecimento permite o planejamento de novas estruturas químicas de modo, por exemplo, a favorecer essa interação levando a substâncias mais potentes²³³.

Nesse contexto, é de suma importância conhecer os processos biológicos necessários para o crescimento e proliferação dos microrganismos. Uma função importante para esse objetivo, é a manutenção do equilíbrio redox intracelular. Portanto, uma maneira de inibir um microrganismo é perturbar esse equilíbrio, e isso pode ser feito alterando o nível de glutathiona (GSH) ou tioredoxina (Trx) intracelular. Kubiça e colaboradores demonstraram que o Ebselen (**7**) inibiu a enzima tioredoxina redutase (TrxR) do fungo *Aspergillus fumigatus*. Mais especificamente, foi proposto que o Ebselen inibe a enzima tioredoxina redutase (TrxR) de baixo peso molecular, conforme mostrado no Esquema 3b, por meio da formação de ligação Se-S, conseqüentemente clivagem da ligação Se-N²⁵⁷.



Esquema 3. a) Redução da Trx catalizada pela TrxR por meio de reação de troca de ditio. b) Mecanismo proposto de inibição do Ebselen (7) contra as Trx.

A alteração do nível da glutatona (GSH) também é relatada na literatura, como possível mecanismo de ação de agentes antimicrobianos. A atividade antifúngica do disseleneto de difenila frente a fungos gênero *Aspergillus* foi atribuída a depleção da glutatona, conseqüentemente, aumentando a concentração celular de espécies reativas de oxigênio, levando a apoptose celular²⁶⁴. Efeito semelhante é descrito no trabalho de Rosetti e colaboradores, como responsável pela atividade antifúngica do disseleneto de difenila contra o fungo *Candida albicans*²⁶³.

A atividade antifúngica contra *Trichosporon asahii*, foi relacionada a capacidade de interação com grupos sulfidríla de resíduos de *L*-cisteína dentro de Pma1p que são críticos para o transporte de H⁺ em células fúngicas²³⁹. No estudo de Rossato e colaboradores, foi sugerido que o aumento da concentração de espécies oxidativas na célula fúngica, leva a danos na membrana celular da mesma, o que pode levar a morte do microrganismo. E esse efeito, também pode afetar a formação do biofilme do fungo, o que aumenta o potencial antifúngico do disseleneto de difenila²⁶⁰.

Em se tratando mais especificamente de bactérias, um aspecto importante é a diferença entre bactérias Gram-positivas e bactérias Gram-negativas. Essa classificação é derivada do teste de coloração elaborado pelo cientista dinamarquês Hans Christian Gram. O teste consiste submeter as amostras de bactérias primeiramente cristal violeta e em seguida lugol, todas as bactérias absorvem esses reagentes de maneira idêntica e assim adquirem coloração roxa. Depois, ao tratar com álcool, as bactérias que mantêm a coloração são denominadas Gram-positivas, enquanto aquelas que sofrem descoloração são denominadas Gram-negativas. Por fim, aplica-se um corante bacteriano (exemplos: fucsina e safranina), as Gram-positivas não sofrem alteração, enquanto as Gram-negativas adquirem coloração avermelhada (dependendo do corante utilizado)²⁶⁸. O esquema do teste de coloração está representado na Figura 11²⁶⁹.

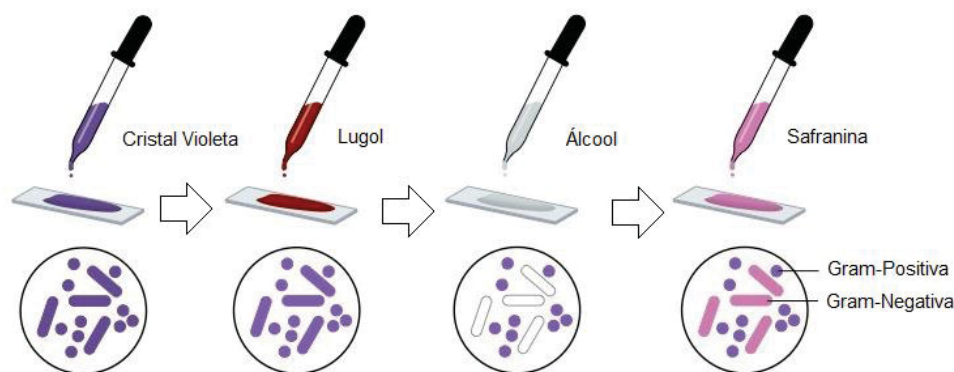


Figura 11. Teste de coloração de Hans Christian Gram.

Essa diferença entre os dois tipos de bactérias no teste de coloração de Gram ocorre devido a diferenças na parede celular das bactérias. Bactérias Gram-positivas têm paredes celulares espessas, entretanto com composição química simples, enquanto bactérias Gram-negativas têm parede celular composta por várias camadas e possuem composição química complexa²⁷⁰. Por exemplo, as classes de antibióticos beta-lactamas, macrolídeos, oxazolidinonas e lipopeptídeos são utilizados contra bactérias Gram-positivas, entretanto tem pouca eficácia contra bactérias Gram-negativas²⁷¹.

Portanto, em geral, bactérias Gram-positivas são mais suscetíveis aos compostos testados do que as Gram-negativas. Em termos de mecanismo de ação de agentes antimicrobianos, essa diferença pode ser descrita através da permeabilidade celular da bactéria. Bactérias Gram-positivas absorvem os agentes diretamente para a membrana plasmática, porém as bactérias Gram-negativas capturam os agentes na parede celular, ou seja, antes dos mesmos chegarem à membrana plasmática¹⁸⁷.

Essa diferença pode ser exemplificada pelo desempenho dos compostos **28-30** (Figura 10), que foram mais ativos contra as bactérias Gram-positivas do que as Gram-negativas. Esses três compostos foram testados contra 4 bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus hirae* e *Enterococcus faecalis*) e 2 Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*). Os três compostos apresentaram valores de MIC iguais a $8 \mu\text{g mL}^{-1}$ contra as bactérias *S. epidermidis* e *E. hirae*, com exceção do composto **30** que frente a bactéria *S. epidermidis*, apresentou valor de MIC igual a $16 \mu\text{g mL}^{-1}$. Contra o microrganismo *S. aureus*, os valores de MIC foram iguais a $16 \mu\text{g mL}^{-1}$ e contra *E. faecalis*, valores foram iguais a $2 \mu\text{g mL}^{-1}$, com exceção do composto **28**, que apresentou valor de MIC igual a $4 \mu\text{g mL}^{-1}$, contra esse microrganismo. Entretanto, contra as bactérias Gram-negativas o valor de MIC foi $>128 \mu\text{g mL}^{-1}$, para os três compostos, o que indica que os disselenetos **28-30** foram mais seletivos contra bactérias Gram-positivas do que contra as bactérias Gram-negativas testadas¹⁸⁷.

Outro fator interessante, porém, menos estudado, é a possível influência de outra propriedade biológica de uma determinada substância em sua atividade antimicrobiana. O disseleneto derivado do ácido maleanílico **32** (Figura 12), apresentou atividade

antibacteriana *Staphylococcus aureus*, com zona de inibição de 21 mm, enquanto o controle apresentou o valor de 22 mm (quanto maior o valor numérico da zona de inibição, mais ativa é a substância contra o microrganismo testado). O composto **32** também foi avaliado quanto ao seu potencial antioxidante no ensaio empregando DPPH. Em etanol o radical DPPH apresenta uma coloração violeta (absorção em 520 nm). Na presença de um agente redutor (antioxidante) o DPPH (**33**) é “sequestrado” e transformado na hidrazina **34** (Esquema 4), e a solução passa a apresentar coloração amarelo (absorção entre 515-528 nm)²⁷². Quanto maior o potencial antioxidante da substância em avaliação, maior é o grau de captura do radical do radical DPPH. O seleneto **32** apresentou 75% de captura de radicais DPPH (**33**), valor considerado alto se comparado ao do ácido ascórbico (conhecido como poderoso antioxidante), que apresentou valor em torno de 90%¹⁸⁶. Esses resultados sugerem que as atividades antibacteriana e antioxidante do composto podem estar diretamente relacionadas¹⁸⁶.

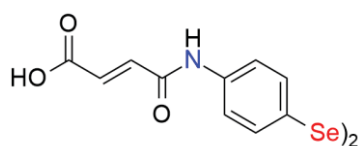
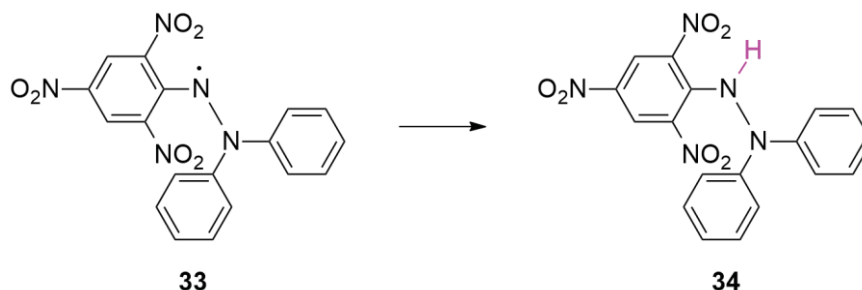
**32**

Figura 12. Estrutura química do disseleneto derivado do ácido maleânico **32**.

**33****34**

Esquema 4. Estruturas químicas do radical DPPH (**33**) e da sua forma reduzida DPPH-H (**34**).

1.2.2.5 Estudos Comparativos

Estudos acerca da influência de um átomo ou fragmento de uma estrutura química, para uma atividade biológica fornecem dados de extrema relevância para projeção de um novo composto a ser testado. No estudo de Küçükbay e colaboradores¹⁸⁹, foi investigado a influência do calcogênio na avaliação da atividade antibacteriana das calcogenoureas mostrada na Figura 13.

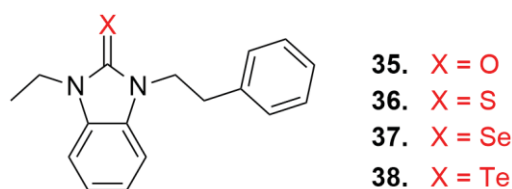


Figura 13. Estrutura químicas dos compostos organocalcogenados **35-38**.

A selenoureira **37** foi a mais ativa contra as bactérias Gram-negativas testadas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) e a teluroureira **38** foi a mais ativa contra as bactérias Gram-positivas testadas (*Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*), conforme mostrado na Tabela 2, ilustrando a influência do calcogênio na atividade biológica em questão¹⁸⁹.

Tabela 2. Valores de MIC dos compostos organocalcogenados **35-38** frente a bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.

Composto	MIC ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			
	Gram-Positivas		Gram-Negativas	
	<i>E. faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
35	800	800	>800	>800
36	200	200	800	800
37	50	50	800	800
38	200	200	50	50

MIC: concentração mínima da substância avaliada que inibe o crescimento do microrganismo.

No estudo de El-Shamy e colaboradores¹⁹⁸, o efeito do calcogênio (S ou Se) foi estudado em diversas estruturas químicas, a Figura 14 apresenta três delas.

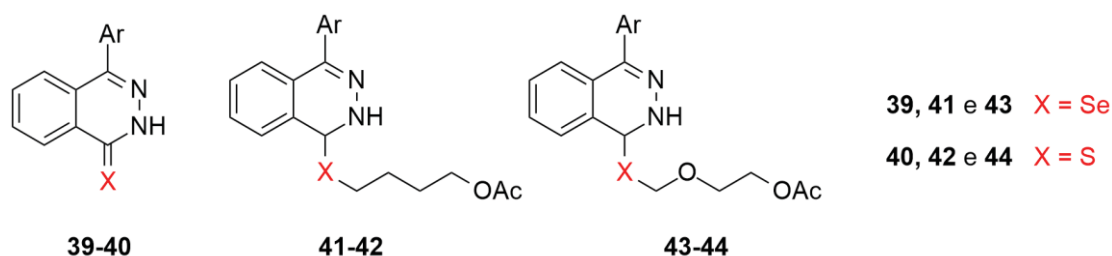


Figura 14. Compostos sulfurados e selenilados com atividade antimicrobiana.

Pode-se observar pela, que a troca do calcogênios, em linhas gerais, influenciou nos valores de MIC obtidos. Entretanto não foi possível apontar que a presença de um calcogênio, é mais vantajosa, comparativamente, a presença do outro. Por exemplo, analisando o composto selenilado **39** e seu análogo de enxofre **40**, observa-se que o **39** foi mais ativo contra a bactéria Gram-negativa *Salmonella typhi*. Enquanto o composto **40**

foi mais ativo contra a outra bactéria Gram-negativa testada, *Escherichia coli*. Entretanto, analisando os análogos **43** e **44**, contra essas mesmas bactérias, verifica-se que o composto selenilado **43**, foi o mais ativo contra ambas¹⁹⁸.

Tabela 3. Valores de MIC para os compostos organocalcogenados **39-44** avaliados como agentes antimicrobianos.

Composto	MIC ($\mu\text{g mL}^{-1}$) das substâncias testadas					
	Bactérias				Fungos	
	Gram-Positivas		Gram-Negativas			
<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. typhi</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>	
39	50 \pm 2	25 \pm 0,9	25 \pm 0,8	50 \pm 1,2	62,5 \pm 0,3	100 \pm 1
40	50 \pm 2	50 \pm 1,5	50 \pm 1,4	25 \pm 0,6	62,5 \pm 0,2	125 \pm 1,2
41	25 \pm 1	12,5 \pm 0,4	12,5 \pm 0,3	25 \pm 0,2	25 \pm 0,2	50 \pm 0,6
42	12,5 \pm 0,5	12,5 \pm 0,3	25 \pm 0,8	12,5 \pm 1,9	25 \pm 0,2	50 \pm 0,5
43	25 \pm 1	12,5 \pm 0,4	12,5 \pm 0,3	25 \pm 1,8	50 \pm 0,3	25 \pm 0,1
44	25 \pm 1	25 \pm 0,9	50 \pm 1	50 \pm 1,8	62,5 \pm 0,1	25 \pm 0,2

MIC: concentração mínima da substância avaliada que inibe o crescimento do microrganismo.

S. aureus = *Staphylococcus aureus*; *B. subtilis* = *Bacillus subtilis*; *S. typhi* = *Salmonella typhi*; *E. coli* = *Escherichia coli*; *A. niger* = *Aspergillus niger*; *C. albicans* = *Candida albicans*.

No estudo realizado em nosso grupo de pesquisa²³⁸, citado anteriormente na seção 1.2.2.2, além das substâncias organosseleniladas citadas, também foram avaliadas substâncias organoteluradas como antimicrobianas (Figura 15). Os compostos selenilados não apresentaram atividade antibacteriana significativa frente aos microrganismos testados. Os compostos telurados, porém, apresentaram atividades significativas, principalmente frente a bactéria *Escherichia coli* para a qual os compostos **LQ09**, **28**, **45-46** apresentaram atividades consideradas moderadas (MIC = 125 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e a Te-amina primária **LQ10** com atividade considerada boa (MIC = 62,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$).

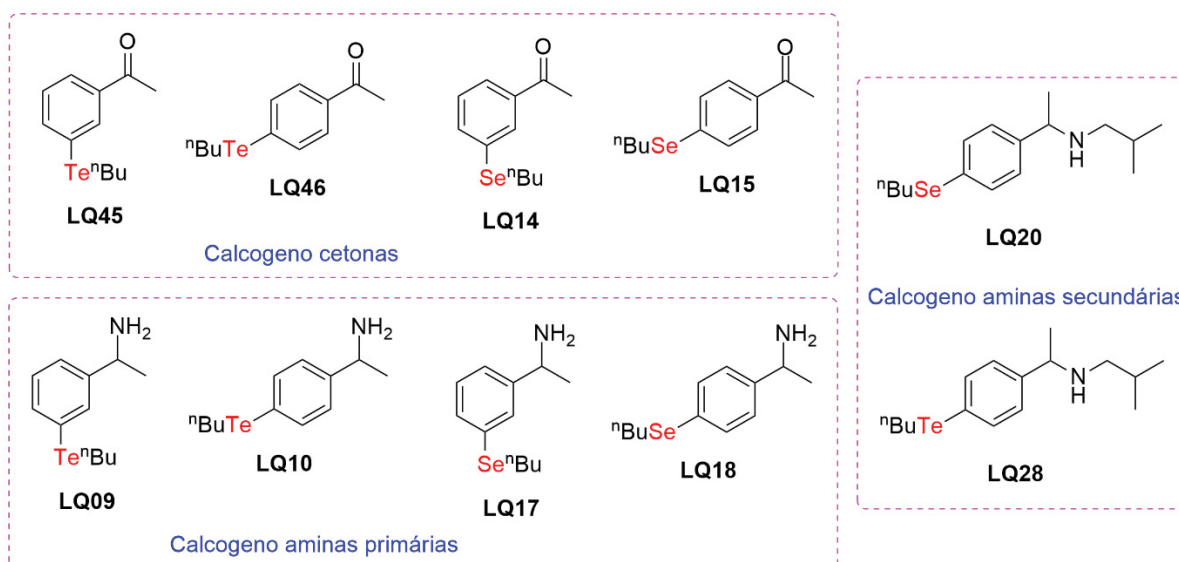


Figura 15. Estruturas químicas dos compostos organosselenilados e organotelurados sintetizados avaliados como agentes antimicrobianos.

As calcogeno amins secundárias apresentaram valores significativos contra todos os fungos testados (Tabela 4). Na análise dos fungos dermatófitos, o composto selenilado **LQ20** teve melhor desempenho que seu análogo telurado **LQ28**, contra *Microsporium gypseum* (**LQ20**, MIC = 62,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$; **LQ28**, MIC = 125 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e *Trichophyton mentagrophytes* (**LQ20**, MIC = 31,25 $\mu\text{g mL}^{-1}$; **LQ28**, MIC = 62,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$), somente para o fungo *Trichophyton rubrum*, os dois compostos tiveram desempenho idêntico quanto ao valor de MIC = 62,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Contra as leveduras, o resultado foi invertido, com o composto telurado apresentando melhor desempenho que seu análogo selenilado. *Candida parapsilosis* (**LQ20**, MIC = 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$; **LQ28**, MIC = 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$), *Candida tropicalis* (**LQ20**, MIC = 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$; **LQ28**, MIC = 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e *Candida krusei* (**LQ20**, MIC = 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$; **LQ28**, MIC = 125 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Exceto para os fungos *Candida albicans* (**LQ20**, MIC = 31,25 $\mu\text{g mL}^{-1}$; **LQ28**, MIC = 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$), o composto de selênio apresentou melhor desempenho.

Na avaliação, das calcogeno amins primárias, assim como para as calcogeno cetonas, os compostos telurados apresentaram melhor desempenho que os seus análogos selenilados. A exceção ocorreu com as selênio amins primárias (**LQ17-18**), que foram mais ativas contra o fungo *Candida albicans*, que seus análogos de telúrio.

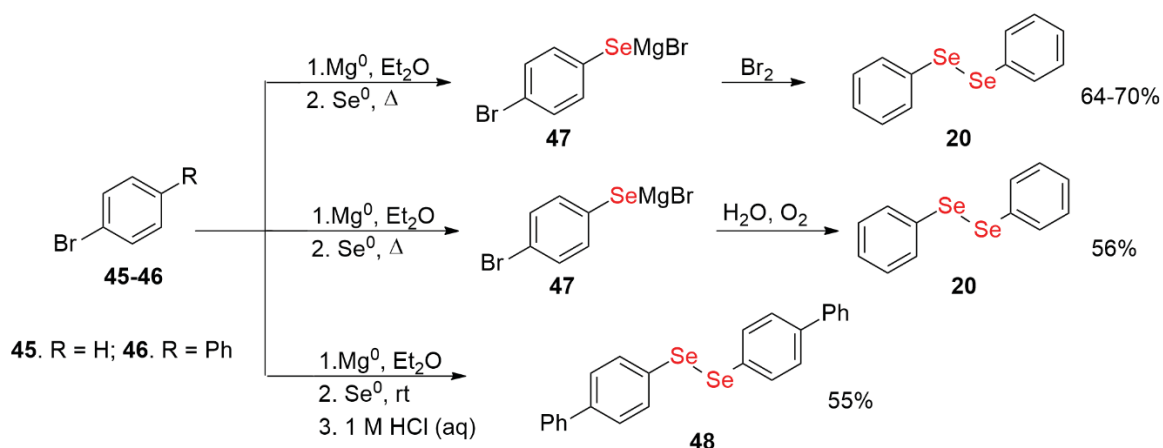
Tabela 4. Atividade antifúngica dos compostos organosselenilados e organotelurados sintetizados.

Compostos	MIC ($\mu\text{g mL}^{-1}$) dos Microrganismos testados						
	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Microsporium gypseum</i>
LQ14	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
LQ15	>1000	>1000	>1000	>1000	500	500	1000
LQ45	1000	1000	1000	1000	250	500	500
LQ46	1000	500	500	500	125	500	250
LQ17	1000	1000	1000	250	1000	1000	1000
LQ18	1000	>1000	500	125	1000	1000	1000
LQ09	1000	500	500	1000	500	500	500
LQ10	500	500	250	1000	500	500	500
LQ20	1000	500	500	31,25	62,5	31,25	62,5
LQ28	250	250	125	250	62,5	62,5	125
Fluconazol	3,9	3,9	62,5	7,8	31,25	125	125

MIC: concentração mínima da substância avaliada que inibe o crescimento do microrganismo.

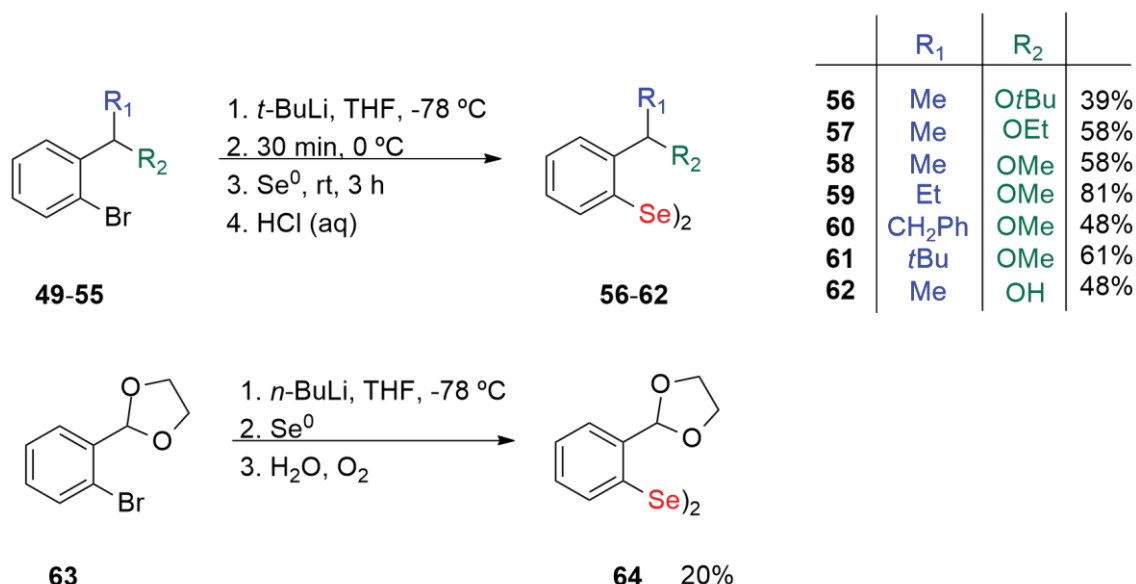
1.3 Síntese de disselenetos de diorganoíla

Diversas rotas sintéticas para a obtenção de disselenetos foram relatadas na literatura. Uma das mais clássicas envolve a reação de selênio elementar com reagentes de organomagnésio (reagente de Grignard). O disseleneto de difenila **20** foi sintetizado a partir do bromobenzeno (Esquema 5; **45**), utilizando éter etílico como solvente. A primeira etapa consistiu na formação do reagente de Grignard, seguida pela adição do selênio elementar. A última etapa utiliza o bromo para oxidar o composto **47**²⁷³. A utilização do bromo é uma desvantagem para essa metodologia, em termos de toxicidade, pois sua inalação e até absorção pela pele, pode ser letal²⁷⁴. Por essa razão, é comum a utilização de outro reagente, nessa etapa de oxidação, como, por exemplo, solução aquosa de NH_4Cl em combinação com O_2 . Reich e colaboradores, utilizaram oxigênio, para a obtenção do disseleneto de difenila **20**²⁷⁵. O solvente utilizado nessas duas metodologias, éter etílico, também representa um fator de risco à segurança. Em virtude de sua alta inflamabilidade (ponto de fulgor = - 40 °C; categoria I – regulamento CE 1272/2008), alternativamente, a reação pode ser feita em THF (tetraidrofurano; ponto de fulgor = - 21 °C; categoria II – regulamento CE 1272/2008)²⁷⁶⁻²⁷⁷. Müller e Telfort, sintetizaram o composto **48** com um rendimento semelhante ao descrito para o composto **20**, nas rotas descritas anteriormente²⁷⁸. Outro aspecto importante na reação de Grignard, é a utilização de ativantes, para funcionalizar a superfície do magnésio metálico. A utilização de ativantes como I_2 e FeCl_3 , aumenta a reatividade do magnésio, elevando o número de sítios reativos e a taxa com a qual esses sítios reagem²⁷⁹.



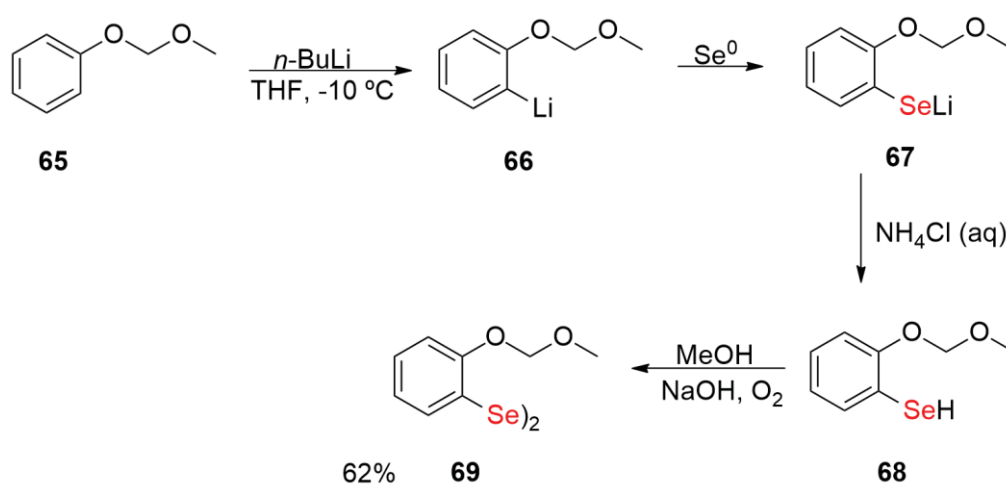
Esquema 5. Metodologias para a síntese de disselenetos através de reação com reagente de Grignard.

A obtenção de disselenetos por meio de reação com compostos de organólítio (reação de troca halogênio-lítio), utiliza uma metodologia similar as reações com reagentes de organomagnésio. As primeiras etapas envolvem a reação de composto halogenado com o organólítio, geralmente, *n*-BuLi ou *t*-BuLi, e a adição de selênio elementar. Na sequência, ocorrem a etapa de *quench* com a concomitante oxidação da espécie intermediária (na maioria das vezes um selenol) levando ao disseleneto de interesse. Uma das grandes desvantagens dessa reação, em comparação a utilização de reagentes de organomagnésio, é a temperatura em que o organólítio deve ser adicionado (-78 °C), o que implica na utilização de nitrogênio líquido (ou alternativamente, gelo-seco), para manter a temperatura do meio reacional constante a temperaturas muito baixas. O Esquema 6 mostra uma série de disselenetos sintetizados por Wirth e Fragale (compostos **56-62**), com rendimentos na faixa de 48-81%, utilizando essa metodologia²⁸⁰. A reação com o *n*-BuLi também foi descrita na literatura, o composto **64** foi sintetizado com 20% de rendimento²⁸¹, que foi um resultado significativamente inferior aos obtidos com o *t*-BuLi. O que pode explicar esse fato é que o *t*-BuLi é uma base mais forte que o *n*-BuLi²⁸². Vale destacar ainda na reação de formação do composto **64**, que a etapa de oxidação foi feita com água destilada e oxigênio, assim como mostrado para a metodologia com reagente de organomagnésio.



Esquema 6. Síntese de disselenetos empregando reagentes de organólítio através de reação de troca halogênio-lítio.

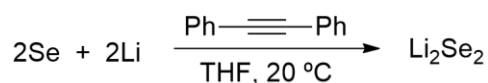
A reação de ortolitiação também é uma alternativa para formação dessa classe de composto. O grupo dirigente oxigenado favorece a desprotonação da posição orto do anel aromático, levando à formação de um complexo com o átomo de lítio (ácido de Lewis)²⁸³. Wójtowicz e colaboradores utilizaram esse método, conforme demonstrado no Esquema 7. A primeira etapa envolveu a formação do composto de arillítio (**66**), em seguida da adição do selênio elementar, para obtenção do composto de selênio-lítio **67**. Após tratamento com cloreto de amônio, o selenol **68** foi oxidado com solução de NaOH e oxigênio, em metanol, formando o disseleneto **69**, com 62% de rendimento¹⁸⁸.



Esquema 7. Etapas da rota sintética da formação do disseleneto **69** através da reação de ortolitiação do composto **65**.

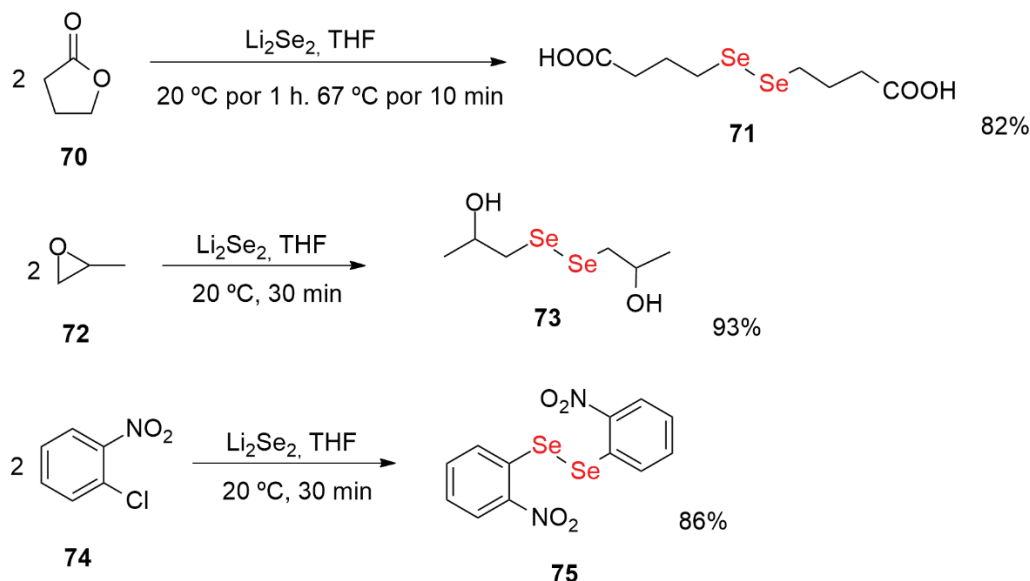
Outro reagente de lítio utilizado para sintetizar disselenetos, é o disseleneto de lítio Li₂Se₂. Esse composto pode ser formado através de reação entre selênio elementar e lítio

elementar, em THF, catalisada pelo 1,2-difeniletino, conforme mostrado no Esquema 8. Esse composto é instável ao ar e, portanto, deve ser mantido sobre atmosfera inerte de nitrogênio, e também sob refrigeração. É indicado o seu uso, imediatamente após o preparo²⁸⁴⁻²⁸⁵.



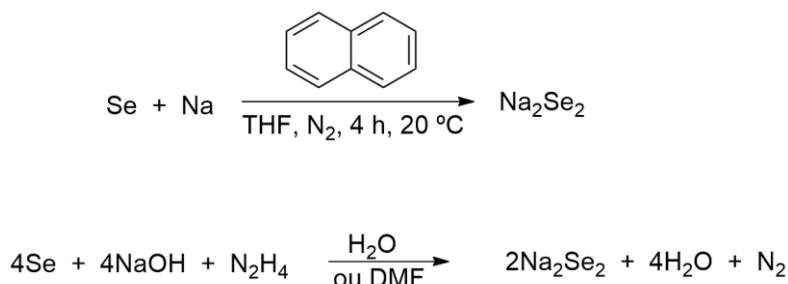
Esquema 8. Reação de obtenção do disseleneto de lítio Li_2Se_2 .

Esse composto reage com espécies eletrofílicas para formar disselenetos, podendo substituir átomos de halogênio, grupos tosila e mesila. No Esquema 9 estão apresentados exemplos de compostos que foram sintetizados utilizando o disseleneto de lítio, obtidos com rendimentos acima de 80%. Vale ressaltar, que esses rendimentos, são significativamente maiores que os rendimentos apresentados para as reações de troca halogênio-lítio e orto-litiação. Ainda, comparando com a reação de troca halogênio-lítio, a reação com o disseleneto de lítio apresenta outra vantagem, que é a realização da reação a 20 °C, não sendo necessária a utilização de nitrogênio líquido para manter o meio reacional a -78 °C. Entretanto, uma desvantagem que a reação com disseleneto de lítio pode apresentar, é a presença de subprodutos (selenetos), em caso de material de partida aromático ou heteroaromático^{188, 284}.



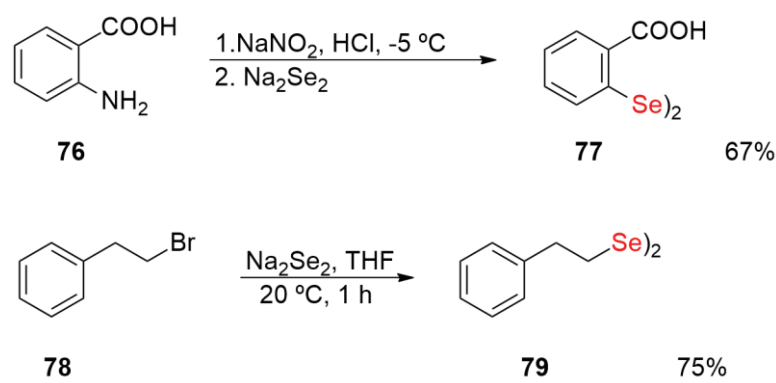
O disseleneto de sódio Na_2Se_2 , é outro reagente que pode ser utilizado para obtenção de disselenetos, de maneira similar ao Li_2Se_2 . E assim como para o disseleneto de lítio, o disseleneto de sódio pode ser obtido através de reação entre o sódio e selênio elementares. A reação ocorre em THF, catalisada por naftaleno²⁸⁶. Outra maneira de obtenção do Na_2Se_2 é em reação de selênio elementar com hidróxido de sódio e hidrazina, em água ou DMF (dimetilformamida)²⁸⁷⁻²⁸⁸. As duas possibilidades são mostradas no

Esquema 10. Esse disseleneto também é instável ao ar, assim como o Li_2Se_2 , e, portanto, deve ser mantido sobre atmosfera inerte de nitrogênio, e sob refrigeração. Além disso, é higroscópico e, seu uso é indicado, imediatamente após o preparo²⁸⁶⁻²⁸⁸.



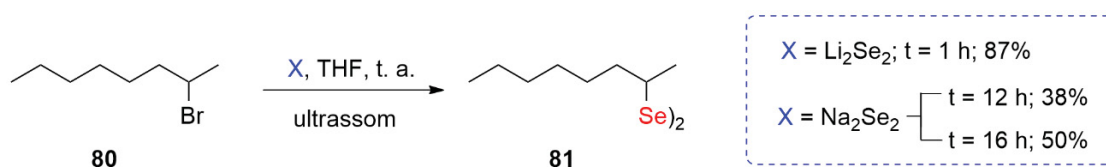
Esquema 10. Rotas sintéticas para a obtenção do disseleneto de sódio Na_2Se_2 .

Wójtowicz e colaboradores relataram a formação do disseleneto **77**, em reação com sal de arenodiazônio¹⁸⁸, com rendimento de 67%. O disseleneto de sódio reage com espécies eletrofílicas para formar disselenetos, como compostos halogenados, ou contendo grupos tosila²⁸⁶. (Esquema 11).



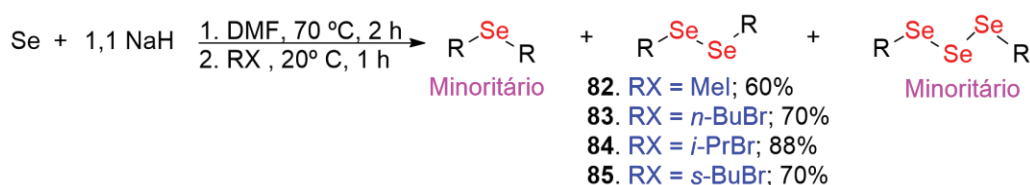
Esquema 11. Rotas sintéticas utilizando Na_2Se_2 .

Thompson e Boudjouk, demonstraram que o disseleneto de lítio é um nucleófilo mais forte que o disseleneto de sódio. Em reação realizada em ultrassom, o composto **81**, foi sintetizado com 87% de rendimento em 1 h, usando o Li_2Se_2 . Na reação com o Na_2Se_2 , em 12 h de reação o rendimento foi de 38%, e após 16 h, foi de 50%, conforme relatado no Esquema 12²⁸⁶.



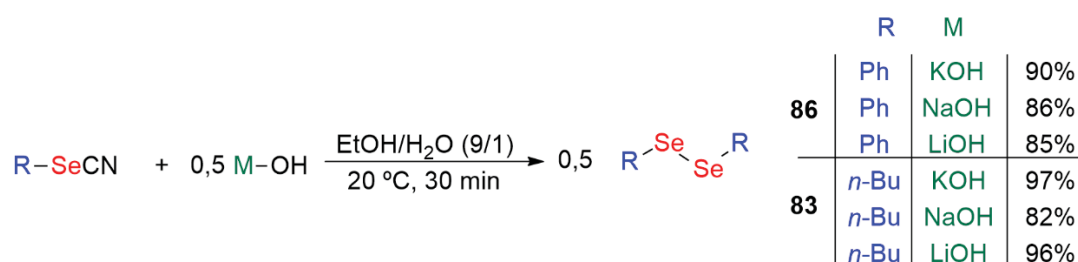
Esquema 12. Síntese do disseleneto **81** empregando Na_2Se_2 e Li_2Se_2 , em condições de ultrassom.

Krief e Derock utilizaram hidreto de sódio (NaH) para formação do disseleneto de sódio que, uma vez formado, foi imediatamente reagido com halogenetos de alquila (RX) para a formação dos disselenetos orgânicos **82-85** em rendimentos que variaram de 60 a 80% (Esquema 13)²⁸⁹. As melhores condições reacionais foram definidas como 70 °C e 2 h, e utilização de 1,1 mol de hidreto de sódio para 1 mol de selênio elementar, considerando a reação em DMF. A desvantagem dessa metodologia é a formação de subprodutos, selenetos e trisselenetos, mas estes foram formados em pequenas quantidades, e foram removidos por destilação ou cromatografia. Foi demonstrado também, que o aumento da proporção Se⁰/NaH (1/1,1), provoca o aumento da quantidade de seleneto produzida, consequentemente, o rendimento da reação diminui.



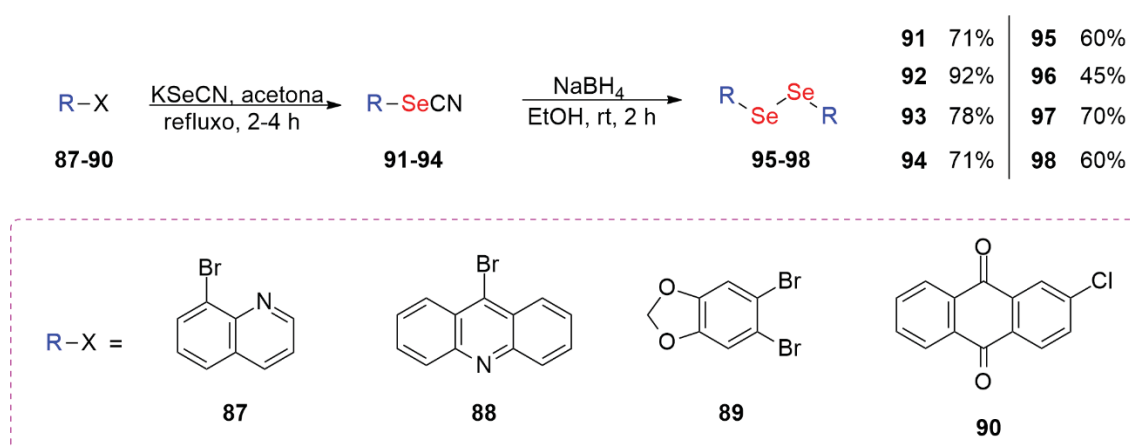
Esquema 13. Rota sintética para formação de disselenetos, utilizando como material de partida NaH e Se⁰.

A obtenção de disselenetos a partir de selenocianatos (que podem ser preparados através de reação entre haleto de arila e selenocianato de potássio (KSeCN)), também é bastante conhecida na literatura. Ela pode ocorrer por de duas maneiras distintas, hidrólise ou redução. A reação de hidrólise do fenilselenocianato e do butilselenocianato, em solução básica, foi relatada por Krief e colaboradores, com rendimentos na faixa de 82-97% (Esquema 14). A base é usada em proporção 1:2 em relação ao selenocianato, ou seja, 0,5 mol de hidróxido é suficiente para converter 1 mol de selenocianato em 0,5 mol de disseleneto. A escolha da base é crucial para essa reação, pois ela tem o papel de iniciar a reação, atacando o carbono do selenocianato. No exemplo mostrado, o melhor desempenho obtido, foi utilizando hidróxido de potássio (KOH), para formação de ambos os disselenetos **83** e **86**²⁹⁰. Vale destacar o composto **83**, que foi sintetizado com rendimento de até 97% (utilizando KOH), valor significativamente maior que o obtido na metodologia anterior (70%, utilizando NaH).



Esquema 14. Síntese de disselenetos a partir da hidrólise básica de selenocianatos.

A formação de disselenetos a partir da reação de redução de selenocianatos, é descrita como uma alternativa interessante a reação de hidrólise, pois forma disselenetos de diorganoíla com maior grau de pureza²⁷⁸. Baquedano e colaboradores sintetizaram disselenetos a partir de selenocianatos, conforme mostrado no Esquema 15. A primeira etapa consistiu na formação dos selenocianatos a partir de reação de haletos com selenocianato de potássio (KSeCN). Os selenocianatos foram obtidos com alto grau de pureza. A segunda etapa, consistiu na redução dos selenocianatos, utilizando borohidreto de sódio, em reação a temperatura ambiente. Os disselenetos de diorganoíla **95-98** também foram isolados com alto grau de pureza²⁹¹.



Esquema 15. Síntese de disselenetos a partir da redução de selenocianatos com borohidreto de sódio.

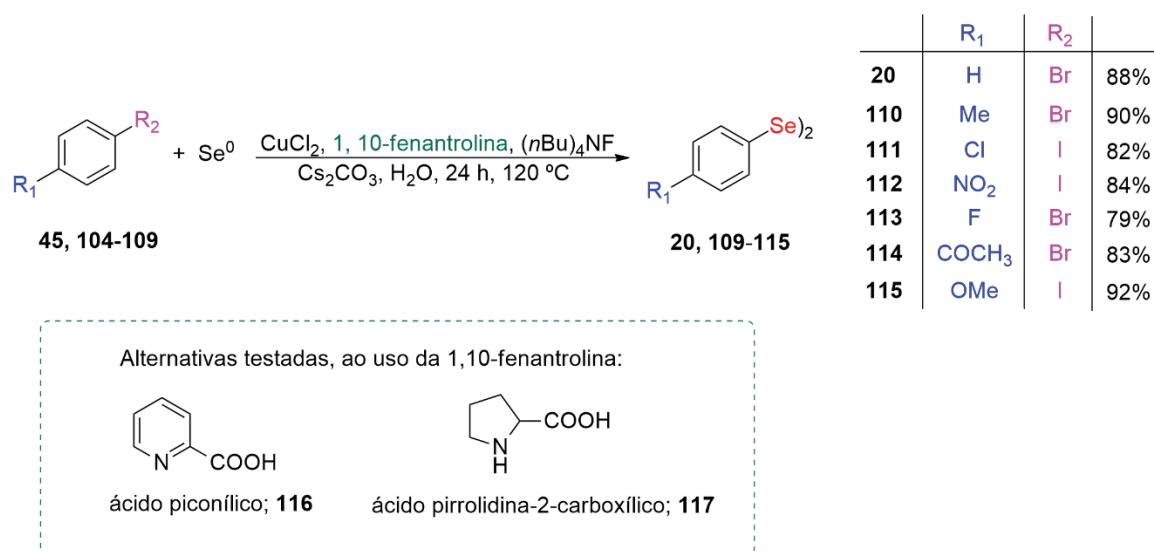
Alternativamente ao borohidreto de sódio, pode-se utilizar trietilborohidreto de lítio (LiEt₃BH), conforme proposto por Salama e Bernard. O trietilborohidreto de lítio é um redutor mais forte que o borohidreto de sódio, o que possibilitou a obtenção de disselenetos com rendimentos acima de 90%, conforme demonstrado no Esquema 16²⁹². É válido registrar, que o disseleneto **83**, foi sintetizado com o mesmo rendimento da reação de hidrólise do selenocianato.



Esquema 16. Síntese de disselenetos a partir da redução de selenocianatos utilizando trietilborohidreto de lítio.

A formação de disselenetos também pode ocorrer, através de reação catalisada por compostos de cobre. A metodologia apresentada no Esquema 17, foi relatada por Li e

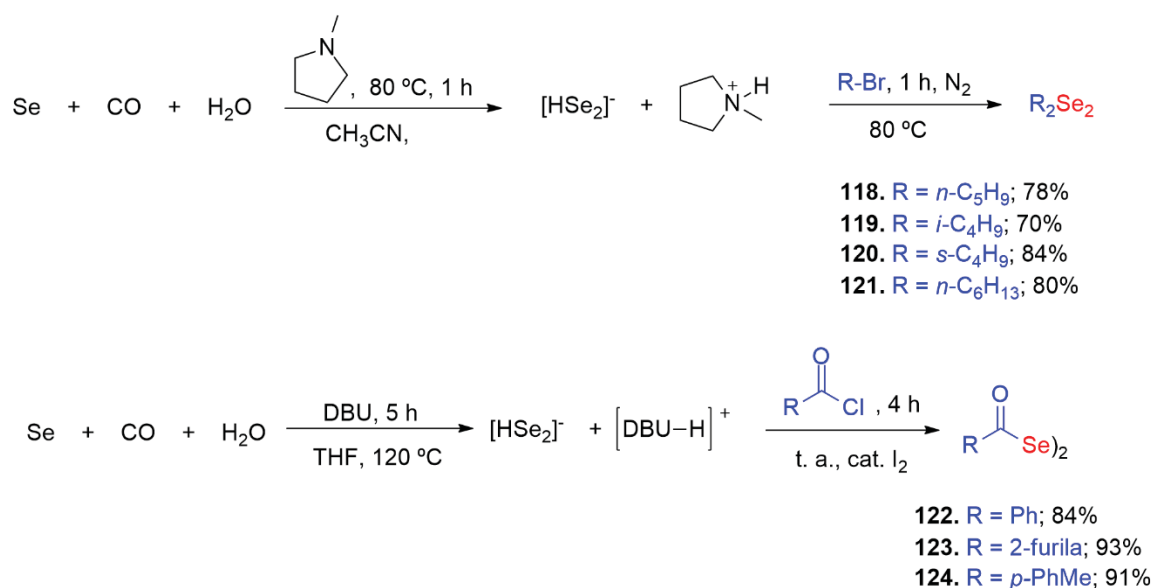
colaboradores, utilizando o cloreto de cobre (CuCl_2) e, a 1,10-fenantrolina. Entretanto, essa metodologia foi inicialmente desenvolvida para a síntese de dissulfetos. Vários compostos de cobre foram testados, previamente, como $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CuSO_4 , CuI , CuO e Cu_2O , para a síntese do dissulfeto de fenila, porém o melhor desempenho foi o do cloreto de cobre (CuCl_2). Alternativas a 1,10-fenantrolina, também foram testadas, como o ácido piconílico **116** e o ácido pirrolidina-2-carboxílico **117** (Esquema 17), porém o melhor rendimento foi obtido com o par cloreto de cobre e 1,10-fenantrolina. Para a obtenção de disselenetos, a reação utiliza, como materiais de partida, haletos arílicos e selênio elementar. Uma diferença importante, em relação a maioria das metodologias apresentadas anteriormente, é a utilização de água como solvente, o que representa uma vantagem com relação ao custo, disponibilidade e por ser mais amigável ao meio ambiente²⁹³. Vale destacar o resultado obtido para a síntese do composto **20** (disseleneto de difenila), que foi obtido com 88% de rendimento, valor significativamente maior que o obtido utilizando reagente de Grignard (64-70%).



Esquema 17. Rota sintética para formação de disselenetos, utilizando reagente de cobre (cloreto de cobre) e 1,10-fenantrolina, em água.

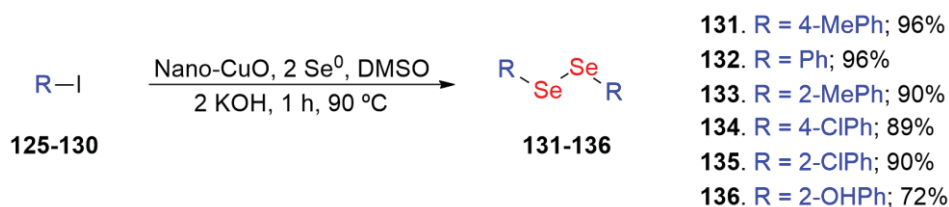
A obtenção de disselenetos pode ser lograda através da reação de redução com monóxido de carbono e água, com selênio elementar. Nishiyama e colaboradores, determinaram que na pressão de 5 atm, ocorre formação de disselenetos com rendimentos acima de 70% (Esquema 18). Acima desse valor de pressão, a reação favorece a formação de selenetos, em detrimento dos disselenetos. Também é necessária uma base adequada, de modo a favorecer a formação de disselenetos. Para a obtenção dos mesmos, a base determinada foi a *N*-metilpirrolidina, enquanto para a obtenção de selenetos, foi utilizada o DBU (1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno), considerando apenas haletos de alquila como materiais de partida. Para a utilização de cloretos de ácido (com substituinte R aromático), como materiais de partida, a base utilizada foi o DBU, para a obtenção de disselenetos.

Pelo Esquema 18, é possível observar que os rendimentos obtidos ficaram acima de 70% para ambas as metodologias adotadas²⁹⁴.



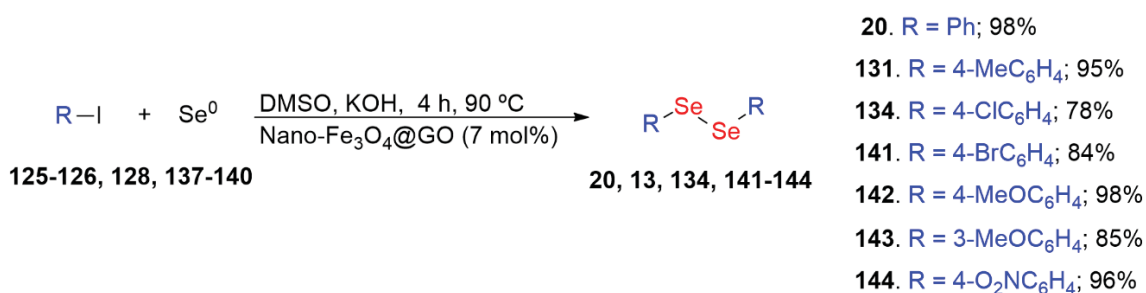
Esquema 18. Rota sintética para formação dos disselenetos **118-124** a partir de selênio elementar, monóxido de carbono e água.

A utilização de nanopartículas também já foi relatada na literatura. O objetivo de utilizar nanopartículas, vem da necessidade de encontrar novos métodos, que sejam eficientes, de alto rendimento, baixo número de subprodutos e amigáveis ao meio ambiente. Singh e colaboradores, relataram a utilização de nanopartículas de óxido de cobre, como catalisador (Esquema 19). O solvente utilizado foi o DMSO, pois a reação mostrou-se dependente da polaridade do solvente. Esse teste foi feito para a síntese do composto **131**, e a reação não ocorreu em solventes de menor polaridade, como THF e tolueno. Outra variável que foi testada, foi a base. KOH possibilitou a ocorrência do rendimento mais alto (**131**, 96%) comparado a Cs₂CO₃ (**131**, 85%), NaOH (**131**, 86%) e NaHCO₃ (reação não ocorreu). O tempo de reação foi ajustado para 1 h (96%), pois quando o tempo de reação foi aumentado para 2 h (**131**, 81%) e 4 h (**131**, 45%), o rendimento diminuiu significativamente, o mesmo ocorreu quando o tempo de reação foi diminuído para 30 min (**131**, 64%). A quantidade de CuO (em mol %), também foi uma variável importante para a reação. A reação empregando 10 mol%, levou ao produto com **131** com 96% de, o aumento para 20 mol%, não alterou o rendimento, entretanto, a diminuição para 5 mol%, causou uma pequena diminuição (89%). Quando a redução foi para 2 mol%, o rendimento da reação caiu significativamente (70%)²⁹⁵.



Esquema 19. Rota sintética para a obtenção de disselenetos, catalisada por nanopartículas de CuO.

O uso de nanopartículas de óxido de ferro (Nano-Fe₃O₄), para a síntese de disselenetos, foi relatada por Kassae e colaboradores. Assim como, Singh e colaboradores determinaram as melhores condições reacionais, para nanopartículas de óxido de cobre, Kassae e colaboradores fizeram o mesmo para as nanopartículas de óxido de ferro. O primeiro teste feito, foi verificar o rendimento da síntese do disseleneto de difenila **20**, utilizando nanopartículas de Fe₃O₄ (nano-Fe₃O₄; 10 mol%) e nanopartículas de Fe₃O₄ depositadas em óxido de grafeno (nano-Fe₃O₄@GO; 7 mol%). As reações empregando nano-Fe₃O₄@GO levaram a um rendimento de 98% após 4 h. Entretanto, para as nano-Fe₃O₄, foi observado que após 4 h, a reação não ocorreu. Após 5 h, o rendimento foi de 40%. O rendimento máximo foi obtido após 6 h, no valor de 63%. Esses resultados indicam que o revestimento de grafeno, tem efeito benéfico na reação. A quantidade de nano-Fe₃O₄@GO (em mol %), também é uma variável importante para a reação. A quantidade 7 mol%, alcançou o melhor rendimento (98%), o aumento para 15 mol%, não variou o rendimento, entretanto, a diminuição para 3,5 mol%, causa uma pequena diminuição do rendimento (92%). Se a redução for maior, para 1,5 mol%, o rendimento da reação cai significativamente (75%). Assim como, para nanopartículas de CuO, a reação com as nano-Fe₃O₄@GO, mostrou-se dependente da polaridade do solvente, pois a reação não ocorreu em THF e tolueno, e o melhor rendimento para a obtenção do disseleneto **20**, foi logrado em DMSO (98%). Após serem determinadas, as melhores condições reacionais, uma série de disselenetos foi sintetizada com rendimentos na faixa de 78-98%, conforme demonstrado no Esquema 20²⁹⁶.



Esquema 20. Formação de disselenetos utilizando nanopartículas de Fe₃O₄ revestidas por grafeno.

Diante das diversas metodologias sintéticas apresentadas e ao inegável potencial biológico de compostos organosselenilados, a busca pela síntese de novas substâncias, biologicamente ativas continua em ascensão. Assim, no presente estudo foi vislumbrada a possibilidade de sintetizar disselenetos diarílicos nitrogenados que possam ser avaliados quanto as suas atividades antioxidantes e antimicrobianas.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Sintetizar uma série de disselenetos de diarila com padrão de substituição 1,4, contendo funções oxigenadas e nitrogenadas.

2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar e caracterizar o disseleneto de dibenzaldeído em escala quantitativa para uso como intermediário-chave para a síntese de derivados com padrão de substituição 1,4.
- Sintetizar e caracterizar os disselenetos contendo as funções aminas, oxima e hidrazona.

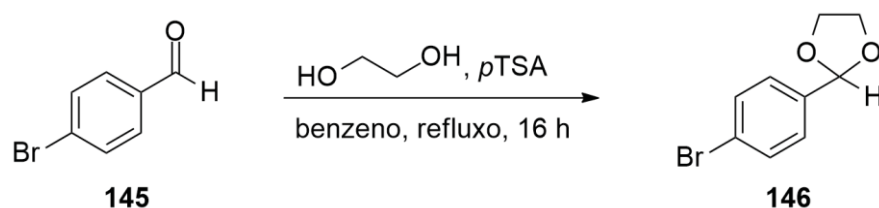
3 Materiais e Métodos

Os reagentes utilizados foram obtidos comercialmente pela Sigma-Aldrich, Merck ou Acros e, quando necessário, purificados de acordo com procedimentos descritos na literatura. Os solventes utilizados foram: benzeno, 2-butanona, etanol, diclorometano, acetato de etila e hexano, sendo tratados quando necessário. O solvente tetraidrofurano (THF), foi seco empregando o sistema sódio-benzofenona, sob atmosfera de nitrogênio.

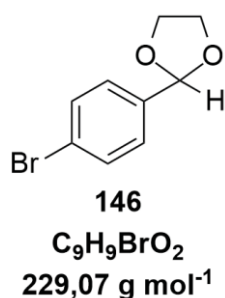
Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-200 operando a 4,7 Tesla (200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C , disponível no Departamento de Química – UFPR) e Bruker Avance III operando a 9,4 Tesla (400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , disponível no Departamento de Química - UFPR). Nas análises empregou-se clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido deuterado ($\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$) como solvente. Os deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^1H foram expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano ($\delta_{\text{TMS}} = 0,00$) e nos espectros de RMN de ^{13}C em relação ao solvente ($\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ e $\delta_{\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}} = 39,7$). As multiplicidades dos sinais de RMN de ^1H foram relatadas como segue: deslocamento químico em ppm (δ), multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, m = multiplete), constante de acoplamento em hertz (Hz) e intensidade relativa (integral). Os dados de RMN de ^{13}C foram relatados em função do deslocamento químico em ppm (δ).

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos em um espectrômetro BOMEM MB-100 (disponível no Departamento de Química - UFPR) na região de 400 a 4000 cm^{-1} , com 64 scans para amostras sólidas. As frequências de absorção das bandas mais intensas foram expressas em cm^{-1} .

As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em cromatofolhas de alumínio HPTLC ALUGRAM RP-18 W com indicador ultravioleta incorporado, comercializadas pela Merck. As revelações foram feitas por meio de irradiação com lâmpada ultravioleta em 254 nm. Em alguns casos, foi utilizado de maneira complementar, o revelador de 2,4-dinitrofenilhidrazina (2,4-DNP). As purificações foram realizadas por cromatografia flash em coluna utilizando sílica gel (220-440 mesh) da Sigma-Aldrich e as eluições feitas com solventes orgânicos puros ou combinações dos mesmos.

3.1 Síntese do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolano (**146**)²⁹⁷

Em um balão de uma boca (50 mL) foram adicionados o benzeno (25 mL), o 4-bromobenzaldeído (1,85 g; 10,0 mmol), o etilenoglicol (8 mL, 140,0 mmol) e o *p*TSA (catalítico). Posteriormente ao balão foi acoplado um separador Dean–Stark e a esse um condensador de refluxo e a reação foi mantida *overnight* sob refluxo e agitação magnética. Na sequência, o meio reacional foi concentrado sob pressão reduzida, diluído com acetato de etila (20 mL) e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (30 mL), posteriormente foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Não foram necessárias etapas de purificação.

**2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolano:**

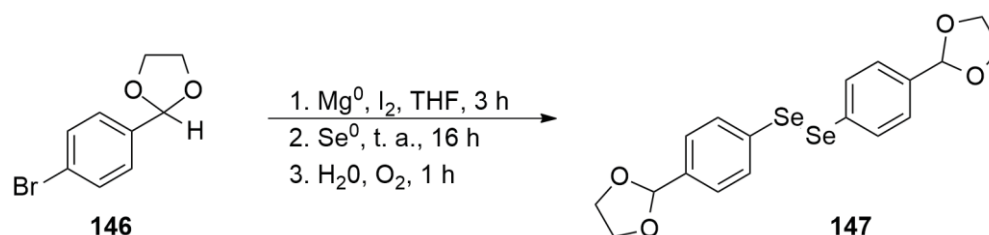
Rendimento: 98%; sólido branco.

RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, TMS), δ (ppm): 7,44 (d, *J* = 8,12 Hz, 2H); 7,27 (d, *J* = 8,39 Hz, 2H); 5,66 (s, 1H); 3,99 (m, 4H).

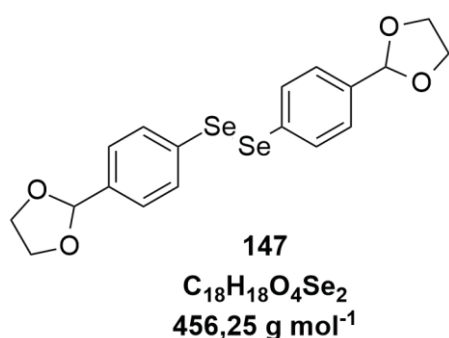
RMN de ¹³C{H} (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 136,9; 131,3; 128,2; 123,3; 103,1; 65,3.

IVTF (cm⁻¹): 819; 941; 973; 1011; 1077; 1221; 1382; 1422; 1481; 1593; 2879.

3.2 Síntese do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano via reagente de Grignard (**147**)²⁹⁷



Em um balão de duas bocas (100 mL), equipado com condensador de refluxo, e sob atmosfera inerte, foi adicionado magnésio metálico (0,538 g, 22,0 mmol), flambado e adicionado I_2 (um cristal), flambado novamente e inserido THF anidro (20 mL). Na sequência foi adicionada gota-a-gota uma solução do composto **146** (5,05 g; 22,0 mmol) em THF (25 mL) e a suspensão foi mantida sob refluxo até que houvesse consumo de magnésio (cerca de 5 h). Após esse período, o meio reacional foi resfriado até temperatura ambiente e adicionado o selênio elementar (1,74 g, 22,0 mmol). A mistura foi deixada sob agitação magnética, *overnight* à temperatura ambiente. Posteriormente, foi resfriada a 0°C e adicionou-se água destilada (5 mL) gota-a-gota. A mistura resultante foi mantida sob agitação e atmosfera de oxigênio por mais 1 h, e então, filtrada em celite. O filtrado foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 20 mL), e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Depois, o bruto reacional foi submetido a purificação por cromatografia em coluna, com fase móvel hexano/acetato de etila 9:1 (v/v).



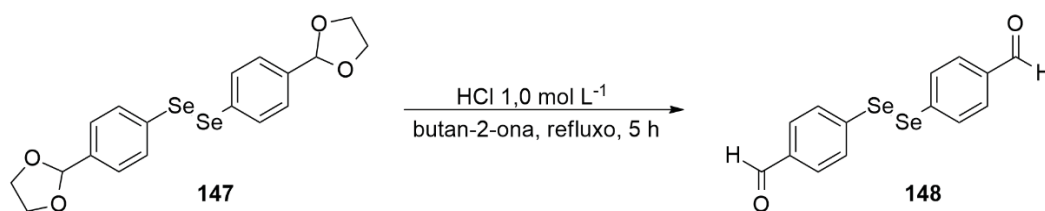
1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano:

Rendimento: 29%; óleo viscoso laranja.

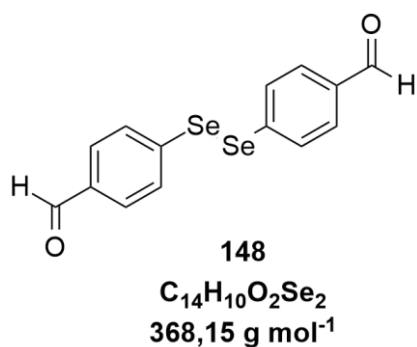
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, TMS), δ (ppm): 7,20-7,60 (m, 8H); 5,70 (s, 2H); 4,01 (m, 8H).

RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 133,0; 131,6; 127,4; 126,6; 103,5; 65,1.

IVTF (cm^{-1}): 743; 810; 1009; 1079; 1377; 1415; 1593; 1696; 2883.

3.3 Síntese do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído (**148**)²⁹⁷

Em um balão de 25 mL, acoplado a um condensador de refluxo, o composto **147** (1,733 g, 3,8 mmol) foi solubilizado em butan-2-ona (6,0 mL). Em seguida, foi adicionada solução de HCl 1,0 mol L⁻¹ (3,0 mL). O meio reacional foi deixado sob refluxo e agitação por 3 h. Após esse período, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi solubilizado em diclorometano (20 mL), lavado com solução saturada de NaHCO₃ (10 mL), solução saturada de NaCl (10 mL), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. Depois, o bruto reacional foi submetido a purificação por cromatografia em coluna, com fase móvel hexano/acetato de etila 9:1 (v/v).

**4,4'-diselanodiildibenzaldeído:**

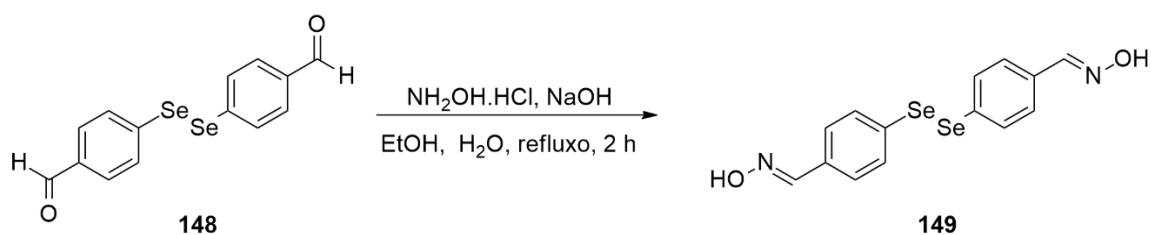
Rendimento: 97%; sólido viscoso laranja.

RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, TMS), δ (ppm):
 9,90 (s, 1H); 9,88 (s, 1H); 7,45-7,80 (m, 8H).

RMN de ¹³C{¹H} (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm):
 191,3; 191,2; 138,4; 135,5; 133,0; 130,4.

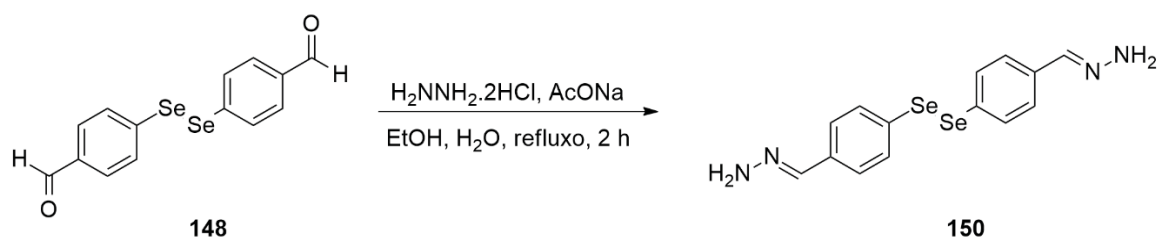
IVTF (cm⁻¹): 807; 1008; 1058; 1165; 1207; 1263;
 1378; 1586; 1703; 2952.

3.4 Síntese do 4-((4-(4-(hidroxiimino)metil)fenil)diselanil)benzaldeído oxima

(149)²⁹⁸

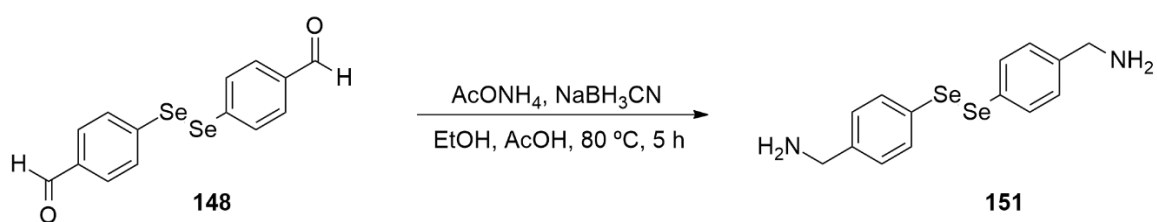
Em um balão de 25 mL, acoplado a um condensador de refluxo, foram adicionados o disseleneto de dibenzaldeído **148** (0,26 mmol, 95 mg) e cloridrato de hidroxilamina (1,2 mmol, 83 mg). Utilizou-se etanol (1 mL) como solvente. Também foi adicionada solução aquosa de NaOH (8,2 mmol, 329 mg dissolvido em 0,2 mL de água destilada). A reação foi mantida sob refluxo (100 °C) até consumo total do material de partida (cerca de 2 h), quando o solvente foi removido sob pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se água destilada (10 mL), a fase aquosa foi extraída com 2-butanona (3 x 5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (5 mL), seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação não foi concluída*.

*A purificação não foi concluída em virtude da paralisação das atividades presenciais, ocasionada pela pandemia de COVID-19.

3.5 Síntese do 1,2-bis(4-(hidrazonometil)fenil)diselano (**150**)²⁹⁸

Em um balão de 25 mL, acoplado a um condensador de refluxo, foram adicionados o disseleneto de dibenzaldeído **148** (0,4 mmol, 150 mg) e dicloridrato de hidrazina (1,2 mmol, 129 mg). Utilizou-se etanol (1 mL) como solvente. Também foi adicionada uma solução aquosa de AcONa (8,2 mmol, 632 mg dissolvido em 0,4 mL de água destilada). A reação foi mantida sob aquecimento (100 °C) até consumo total do material de partida (cerca de 2 h). O solvente foi removido sob pressão reduzida e, em seguida, adicionou-se água destilada (10 mL), a fase aquosa foi extraída com 2-butanona (3 x 5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (5 mL), seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação não foi concluída*.

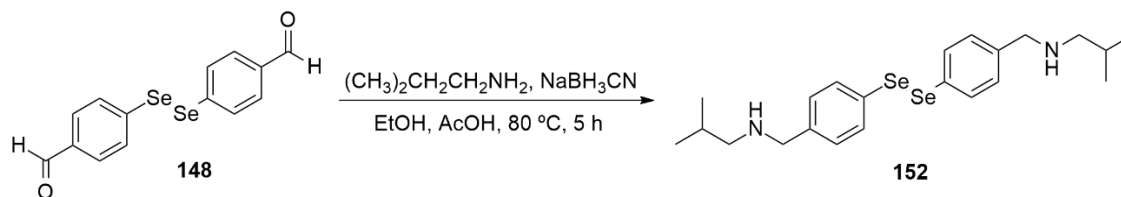
*A purificação não foi concluída em virtude da paralisação das atividades presenciais, ocasionada pela pandemia de COVID-19.

3.6 Síntese da (diselanodiilbis(4,1-fenileno))dimetanoamina (**151**)²⁹⁹

Em um balão de 25 mL, acoplado a um condensador de refluxo, e sob agitação magnética e atmosfera inerte, foram adicionados o disseleneto de dibenzaldeído **148** (0,096 g; 0,26 mmol), etanol (10 mL), acetato de amônio (0,23 g; 0,3 mmol), cianoboroidreto de sódio (0,023 g; 0,36 mmol) e ácido acético (0,02 mL; 0,3 mmol). A reação foi mantida sob agitação magnética e a 100 °C até consumo do material de partida (cerca de 5 h). O bruto reacional foi concentrado sob pressão reduzida e diluído posteriormente com 5 mL de água. O pH do meio foi ajustado para 10 com solução de NaOH 2,0 mol L⁻¹. Por fim foi realizada a extração com diclorometano (3 x 10 mL), e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação não foi concluída*.

*A purificação não foi concluída em virtude da paralisação das atividades presenciais, ocasionada pela pandemia de COVID-19.

3.7 Síntese da *N,N'*-((diselenodiilbis(4,1-fenileno))bis(metileno))bis(2-metilpropan-1-amina) (**152**)²⁹⁹

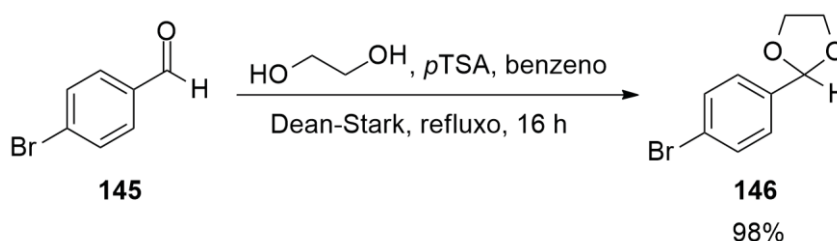


Em um balão de 25 mL, acoplado a um condensador de refluxo, e sob agitação magnética e atmosfera inerte, foram adicionados o disseleneto de dibenzaldeído **148** (0,101 g; 0,27 mmol), etanol (9 mL), isobutilamina (0,06 mL; 0,6 mmol), cianoboroidreto de sódio (0,023 g; 0,36 mmol) e ácido acético (0,02 mL; 0,3 mmol). A reação prosseguiu por 5 h (sob agitação magnética e a $100\text{ }^\circ\text{C}$), até consumo do material de partida. O bruto reacional foi concentrado sob pressão reduzida e diluído posteriormente com 5 mL de água. O pH do meio foi ajustado para 10 com solução de NaOH $2,0\text{ mol L}^{-1}$. Por fim foi realizada a extração com diclorometano (3 x 10 mL), e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação não foi concluída*.

*A purificação não foi concluída em virtude da paralisação das atividades presenciais, ocasionada pela pandemia de COVID-19.

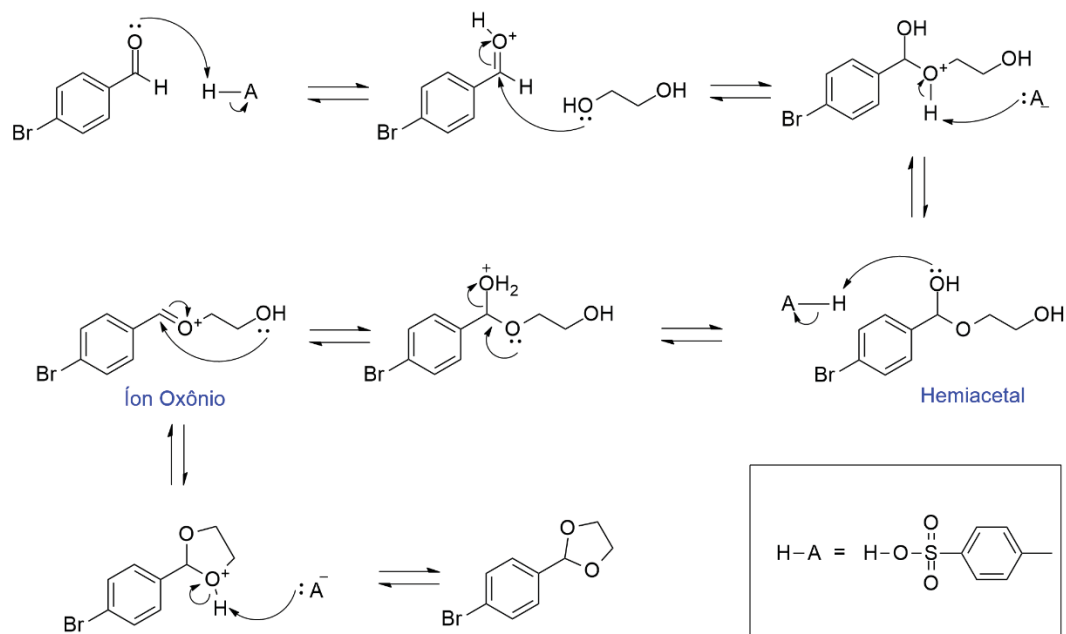
4 Resultados e Discussão

A primeira parte do trabalho consistiu na síntese do disseleneto de arila **148**. Sendo assim, a primeira etapa consistiu na reação de proteção da carbonila do 4-bromobenzaldeído (Esquema 21) na forma do acetal correspondente, mediante reação com etilenoglicol na presença de ácido *para*-toluenossulfônico (pTSA). O acetal **146** foi obtido na forma de um sólido branco com rendimento de 98%, e elevado grau de pureza (determinado via RMN de ^1H), logo não foram necessárias etapas adicionais de purificação do composto.



Esquema 21. Síntese do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano **146**.

Em termos de mecanismo, a reação começa pela transferência de próton, do ácido (pTSA) para o oxigênio carbonílico (Esquema 22). Esse efeito implica no aumento da deficiência de elétrons no carbono carbonílico, tornando-o mais eletrofílico, o que facilita a etapa seguinte, que consiste na adição nucleofílica do etilenoglicol. Em seguida, a remoção do próton do oxigênio positivo (proveniente do etilenoglicol), leva ao hemiacetal. Novamente, ocorre uma etapa de transferência de hidrogênio (do oxigênio do grupo hidroxila), e o deslocamento do par de elétrons, leva a eliminação de uma molécula de água (removida do meio reacional pelo Dean-Stark), levando a formação do íon oxônio, que é altamente reativo. O ataque do par de elétrons livre da hidroxila (intramolecular), no carbono do íon oxônio, leva ao acetal cíclico. Por fim, a última etapa é a remoção do hidrogênio do oxigênio positivo. Por essa reação se tratar de um equilíbrio químico, é esperado que ao final, seja obtido uma mistura do produto e do reagente. No entanto, para deslocar o equilíbrio, no sentido de favorecer a formação do produto, foi utilizado excesso de etilenoglicol e Dean-Stark (para remover a água formada durante a reação)^{283, 300}, e deste modo foi possível obter o acetal **146**, com 98% de rendimento.



Esquema 22. Mecanismo da reação de formação do acetal cíclico **63**.

Na Figura 16 estão apresentados os espectros de RMN de ^1H do acetal **146** e do material de partida, o 4-bromobenzaldeído (**145**), que foram utilizados para evidenciar a ocorrência da reação. Na comparação entre os espectros de RMN de ^1H do 4-bromobenzaldeído (Figura 16A) e do bruto reacional foi possível observar que o sinal típico do hidrogênio da carbonila de aldeído, em torno de 10 ppm, não aparece no espectro do composto **146**, indicando uma conversão maior do que 99%. Os dupletos centrados em 7,27 ppm e 7,44 ppm foram atribuídos aos quatro hidrogênios aromáticos com integral relativa para dois hidrogênios cada, o que era esperado para um padrão de substituição 1,4. A diferença do deslocamento químico desses dois sinais ocorre devido ao efeito anisotrópico, gerado pelo campo magnético, criado pela deslocalização dos elétrons π do anel aromático³⁰¹⁻³⁰². O multipletto em 4,0 ppm com integral relativa para quatro hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios metilênicos (posições 6). O simpleto em 5,7 ppm corresponde ao hidrogênio benzílico (posição 5), que possui deslocamento químico maior em relação aos hidrogênios metilênicos, devido ao efeito retirador de elétrons dos dois átomos de oxigênio ligados ao carbono benzílico. Esses dois sinais, dos hidrogênios metilênicos e do hidrogênio benzílico, também evidenciam que reação ocorreu, pois os hidrogênios metilênicos são característicos da função acetal, ou seja, não estão presentes no aldeído **145**.

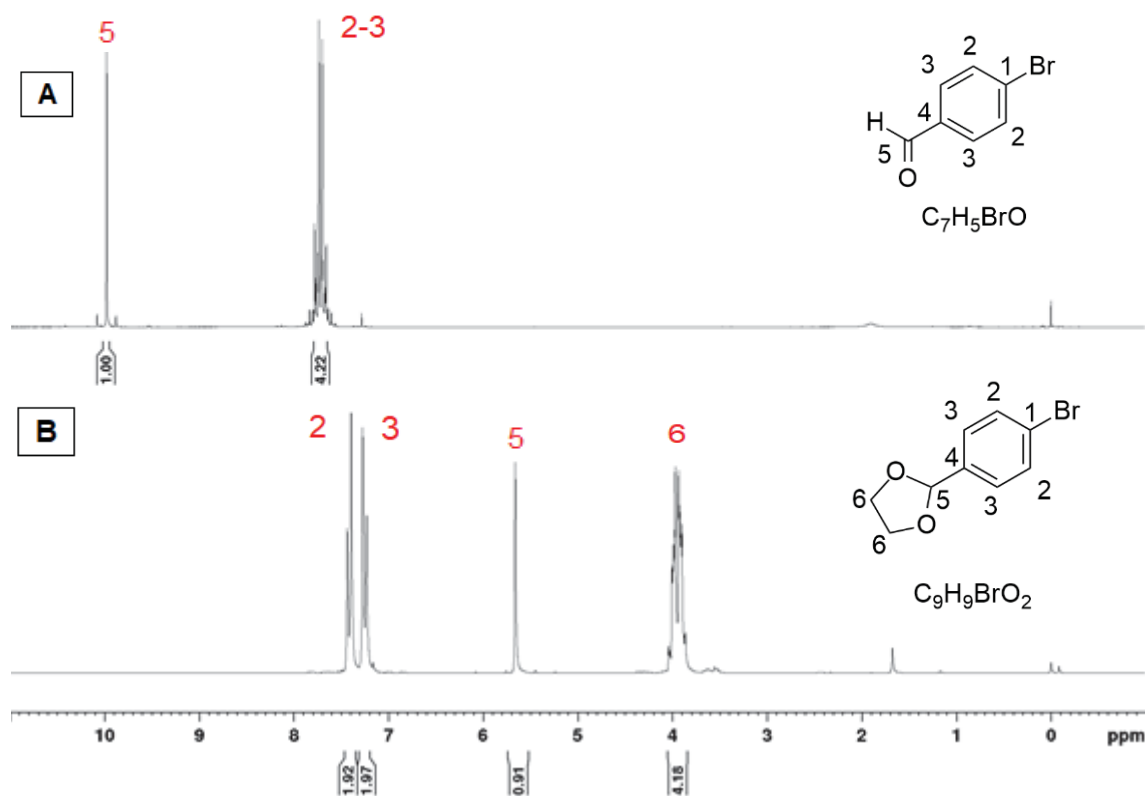


Figura 16. Comparação dos espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) do 4-bromobenzaldeído **145** (A) e do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano **146** (B).

A partir da análise dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **145** e **146** (Figura 17), também é possível evidenciar que a reação ocorreu, pois o sinal corresponde ao carbono carbonílico do aldeído **145** ($\delta_{\text{C}_5} = 191,4$), não aparece no espectro do acetal **146**. Os sinais característicos do composto **146** em $\delta_{\text{C}_5} = 103,1$ (correspondente ao carbono benzílico) e em $\delta_{\text{C}_6} = 65,3$ (correspondente aos carbonos metilênicos), são outras evidências da ocorrência dessa reação, pois são característicos do acetal cíclico formado, conseqüentemente, não aparecem no espectro de RMN de ^{13}C do aldeído **145**. É possível observar também, que os deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos são diferentes para ambas as moléculas, o que corrobora a conclusão de que a reação ocorreu de fato. Esses sinais foram atribuídos da seguinte maneira: $\delta_{\text{C}_1} = 123,3$, sendo o menos deslocado, devido a deslocalização que o par de elétrons livre do átomo de bromo propicia a molécula, embora apresente efeito indutivo retirador de elétrons, porém o efeito ocasionado pela deslocalização de elétrons é mais pronunciado³⁰³. Os sinais em $\delta_{\text{C}_2} = 131,3$ e $\delta_{\text{C}_3} = 128,2$, foram atribuídos aos carbonos nas posições *meta* e *para*, respectivamente, em relação ao átomo de bromo. Esses sinais apresentam intensidade maior, devido ao Efeito Nuclear Overhauser (NOE, sigla em inglês), pois estão ligados a um átomo de hidrogênio que pode intensificar o sinal. O sinal em $\delta_{\text{C}_{24}} = 137,1$, foi menos intenso que os sinais de C2 e C3,

pois é um carbono quaternário, e o seu tempo de relaxação é maior, e é mais deslocado quimicamente que C1, pois está a duas ligações de distância de dois átomos de oxigênio³⁰².

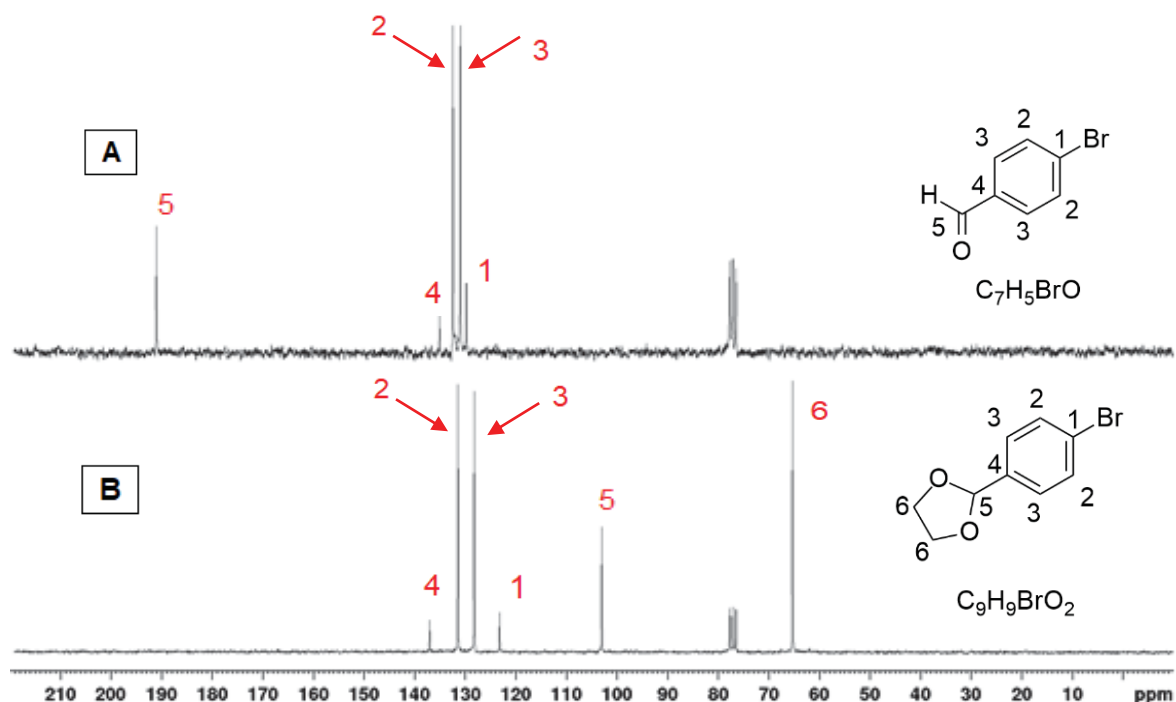
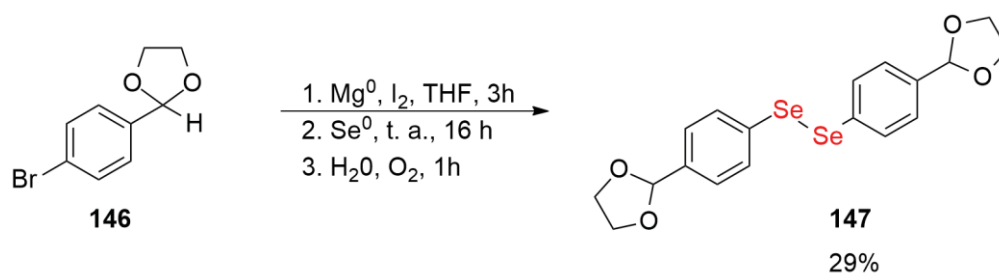


Figura 17. Comparação dos espectros de RMN de ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do 4-bromobenzaldeído **145** (A) e do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano **146** (B).

A etapa seguinte consistiu na síntese do disseleneto de diacetal, empregando um reagente organomagnésio. Inicialmente foi gerado o reagente de Grignard pela adição do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano (**146**) a uma suspensão de magnésio elementar em THF, e após um período de 3 h, o selênio elementar foi adicionado. Após o consumo do Se⁰, o meio reacional foi submetido a atmosfera de oxigênio, para permitir a oxidação, formando o disseleneto (Esquema 23). O produto obtido foi um óleo laranja viscoso, com um rendimento de 29%. Esse rendimento baixo foi atribuído a baixa formação do reagente de Grignard, pois era possível observar a presença de magnésio metálico não consumido na reação. Entretanto, a reação não foi repetida, inicialmente, pois obteve-se a quantidade desejada do produto para continuar a rota sintética.



Esquema 23. Síntese do 1,2-bis(4-(1,3-dioxolano-2-il)fenil)diselano **147** via reagente organomagnésio.

O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando hexano:acetato de etila 9:1 (v/v) como fase móvel. É importante destacar o fato de que não foram obtidos subprodutos, apenas o produto de interesse e o reagente não consumido (2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano; **146**) estavam presentes no meio reacional após o término da reação, sendo que foi possível recuperar grande parte do material de partida.

Ainda que a reação de Grignard seja utilizada há mais de 100 anos, o seu mecanismo ainda não foi completamente elucidado. A maior dificuldade em entender o mecanismo da reação de Grignard (a inserção do magnésio na estrutura química do reagente) está na presença de grande variedade de espécies químicas formadas no meio reacional³⁰⁴, e de como elas interagem com o solvente³⁰⁵. Existem dois tipos de mecanismos propostos, o polar ou nucleofílico, que leva a formação de um álcool, e o radicalar que, como o próprio nome revela, envolve a formação de intermediários radicalares. Em estudo recente, Peltzer e colaboradores, concluíram que a reação envolve dois mecanismos, pois a reação depende da estrutura química dos reagentes, de como eles se ligam ao magnésio, e também do solvente. Essa combinação de fatores torna complexo o entendimento da reação de Grignard³⁰⁶.

A partir da análise do espectro de RMN de ¹H do disseleneto de diacetal **147** e do acetal **146** (Figura 18), não é possível afirmar que a reação de fato ocorreu, pois os espectros são similares, conforme pode-se verificar na Tabela 5, se compararmos os deslocamentos químicos dos hidrogênios das duas moléculas. A reação pode ser evidenciada ao fazer a comparação entre os espectros de RMN de ¹³C dos compostos **146** e **147**, que será discutida mais adiante.

Tabela 5. Dados espectroscópicos de RMN de ¹H dos compostos sintetizados.

Composto	Deslocamento Químico (ppm); Multiplicidade; Integração; Constante de Acoplamento (J; Hz)			
	H2	H3	H5	H6
145	7,65-7,80; m; 4		9,98; s; 1	-
146	7,44; d; 2; 8,12	7,27; d; 2; 8,39	5,66; s; 1	3,99; m; 4
147	7,20-7,60; m; 8		5,70; s; 2	4,01; m; 8
148	7,45-7,80; m; 8		9,88; s; 1; 9,90; s; 1	-

O simpleto em 5,70 ppm foi atribuído aos hidrogênios benzílicos (integral relativa para dois hidrogênios), o multipeto centrado em 4,01 ppm foi atribuído aos hidrogênios metilênicos, com integral relativa para oito hidrogênios. Já o multipeto centrado em 7,40 ppm (integral relativa para oito hidrogênios), foi atribuído aos hidrogênios dos anéis

aromáticos. Os deslocamentos químicos dos sinais H5 e H6 são análogos aos descritos, anteriormente, para o composto **146**.

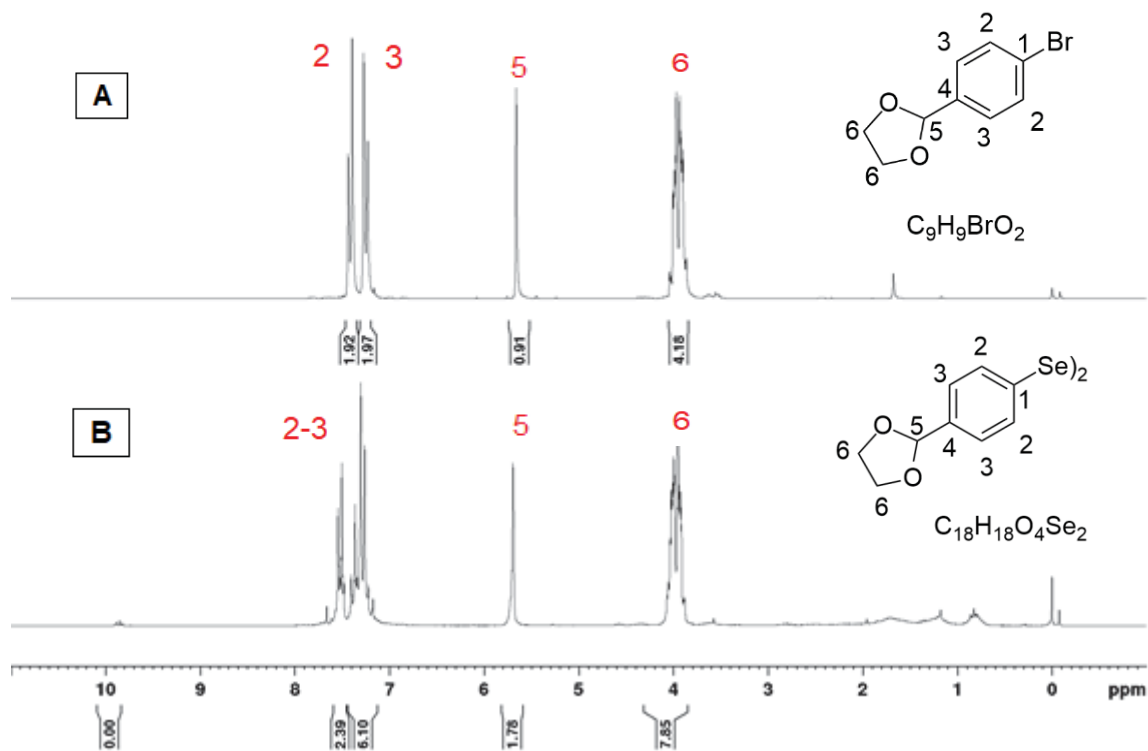


Figura 18. Comparação dos espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano **146** (A) e do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano **147** (B).

Ao fazer a expansão dos sinais nos espectros de RMN de ^1H dos acetais **146** e **147**, na região compreendida entre o intervalo 7,0-8,0 ppm (Figura 19), é possível observar que o acetal **146** apresenta dois dupletos simétricos, o que é o esperado para uma molécula simétrica com padrão de substituição 1,4. Porém, o acetal **147**, apresenta um multiplete, não sendo possível distinguir dois sinais simétricos, como no caso do acetal **146**. Isso pode ser em decorrência de efeitos conformacionais³⁰⁷. Já os valores de integração correspondem ao que se esperava, visto a simetria da molécula.

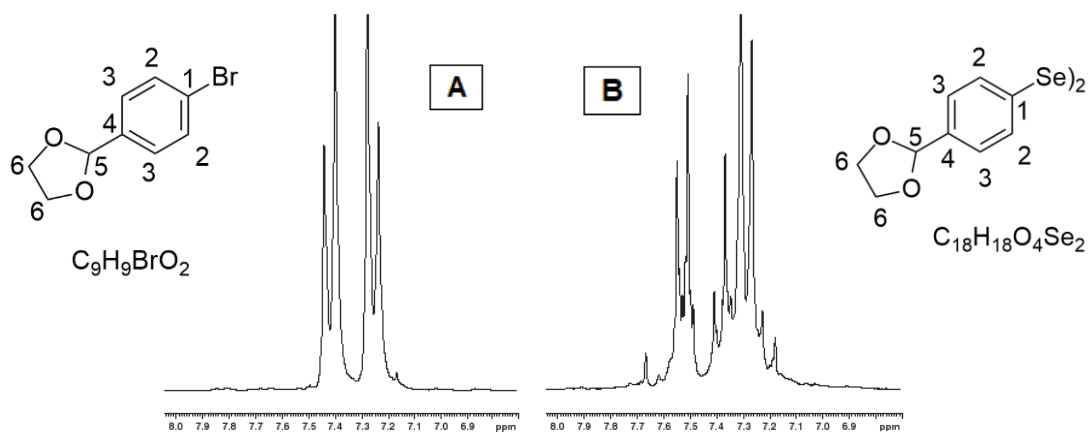


Figura 19. Expansão dos sinais atribuídos aos hidrogênios aromáticos dos espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano **146** (A) e do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano **147** (B).

Na comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **146** e **147** (Figura 20), foi possível observar que alguns sinais possuem deslocamentos químicos similares. Os sinais em 65,1 ppm e 103,5 ppm foram atribuídos aos carbonos metilênicos e aos carbonos benzílicos, respectivamente, o que indica que o grupo acetal foi mantido. Os deslocamentos químicos desses sinais são explicados de maneira análoga aos sinais equivalentes do acetal **146**.

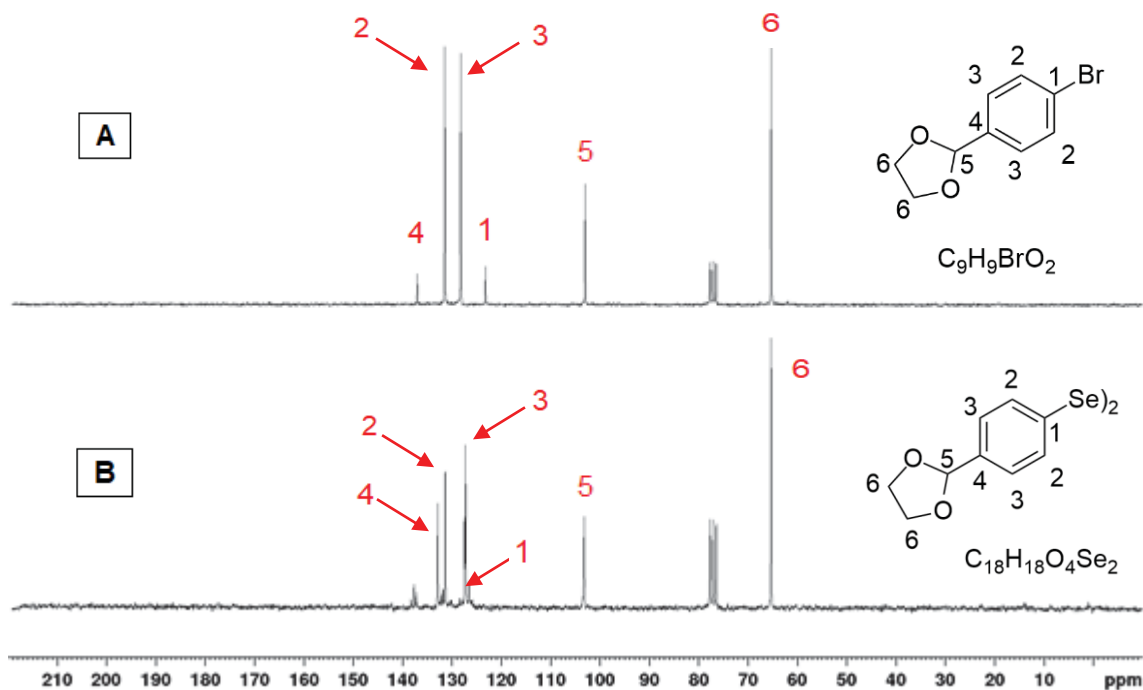


Figura 20. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano **146** (A) e do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano **147** (B).

A reação pode ser evidenciada se forem comparados os sinais correspondentes aos carbonos aromáticos de ambas as moléculas. Na Figura 21 verifica-se as diferenças

nos deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos dos compostos **146** e **147**. Isso se deve à troca do Bromo na estrutura do composto **146** pelo selênio na estrutura do composto **147**, o que evidencia a ocorrência da reação, a Tabela 6 ilustra esse fato mais detalhadamente.

Tabela 6. Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C dos compostos sintetizados.

Composto	Deslocamento Químico (ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
145	130,2	132,5	131,1	135,6	191,4	-
146	123,3	131,3	128,2	136,9	103,1	65,3
147	127,6	131,6	127,4	133,0	103,5	65,1
148	130,4	135,5	133,0	138,4	191,3 191,2	-

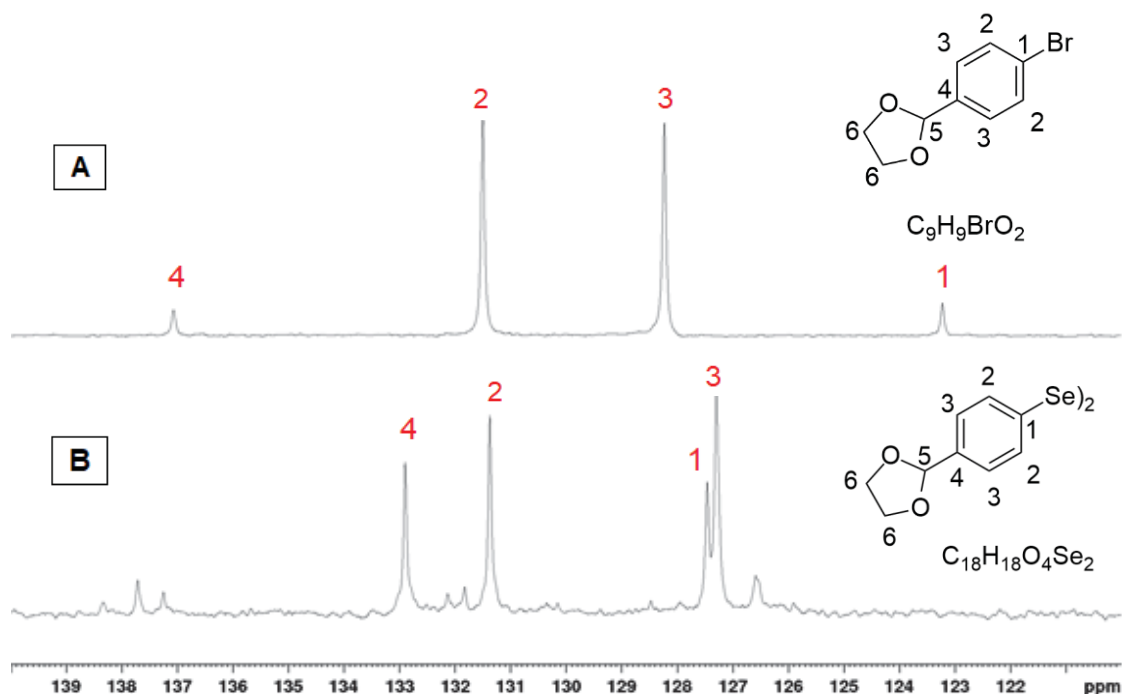


Figura 21. Ampliação da região dos carbonos aromáticos dos espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano **146** (A) e do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano **147** (B).

A Figura 22, que é a expansão do sinal dos carbonos benzílicos (posição 5), traz outro resultado importante, que é a presença de dois sinais sobrepostos. Nesse caso, o esperado seria a presença de somente um sinal, para uma molécula simétrica, o que leva a hipótese de que a molécula não é completamente simétrica. Esse fenômeno será discutido mais adiante de forma mais detalhada, pois ele também é observado para o composto **148**.

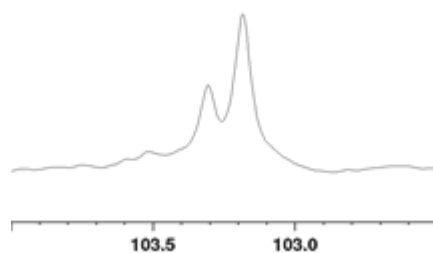
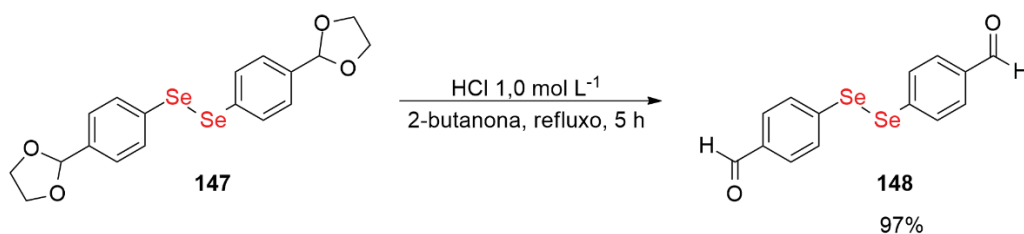


Figura 22. Ampliação da região dos carbonos benzílicos do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano **147**.

A etapa seguinte consistiu na obtenção do disseleneto de dibenzaldeído, o que foi feito por meio da reação de hidrólise do disseleneto de diacetal, ou seja, pela reação de desproteção da carbonila (Esquema 24). O produto foi obtido com rendimento de 97%, na forma de um sólido laranja.



Esquema 24. Síntese do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído **148**.

A purificação do produto foi feita por cromatografia em coluna de sílica gel com fase móvel hexano:acetato de etila 9:1 (v/v) e o disseleneto **148** foi obtido com rendimento de 97%.

Na Figura 23 estão apresentados os espectros de RMN de ^1H dos disseleneto de diacetal (**147**) e dibenzaldeído (**148**). Fazendo a análise comparativa desses espectros é possível dizer que a reação ocorreu, pois os sinais característicos da função acetal do composto **147** ($\delta_{\text{H5}} = 5,70$ e $\delta_{\text{H6}} = 65,1$), não aparecem no espectro do composto **148**. Outra evidência são os simpletos em 9,90 e 9,88 ppm (Figura 24), do espectro do composto **148**, que foi atribuído aos dois hidrogênios carbonílicos (integração para um hidrogênio cada), região de deslocamento químico típico de hidrogênios carbonílicos³⁰².

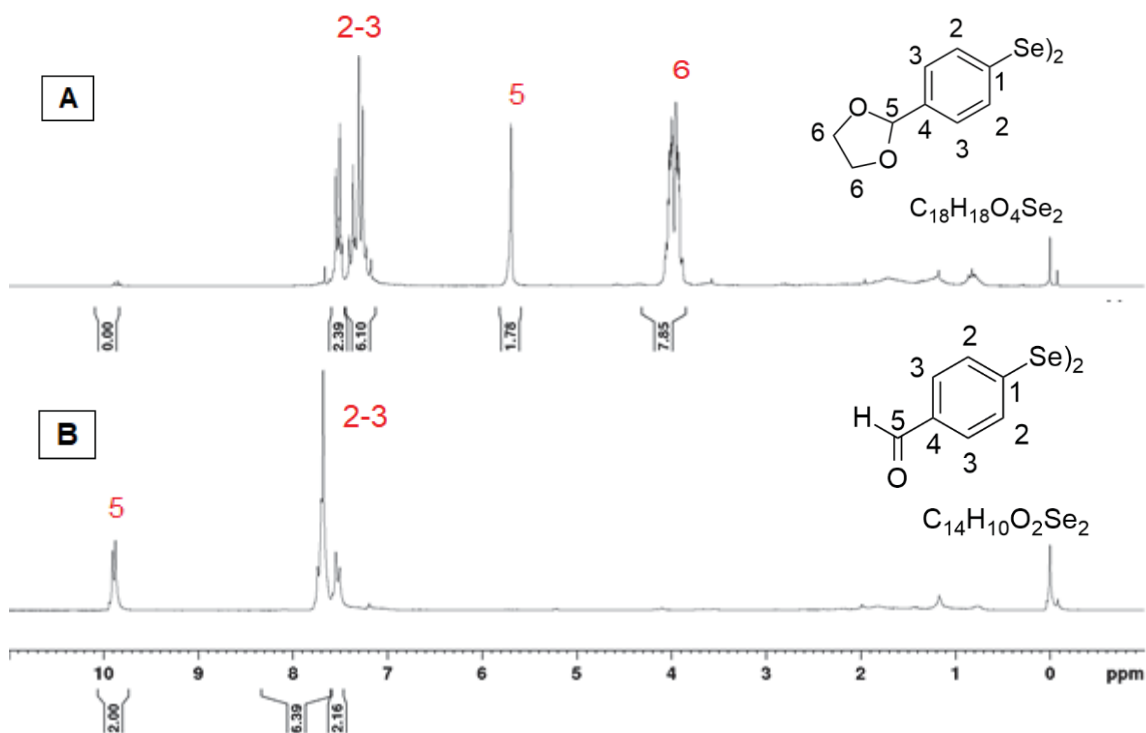


Figura 23. Comparação dos espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano **147** (A) e do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído **148** (B).



Figura 24. Expansão do sinal centrado em 9,88 ppm do Espectro de RMN de ^1H do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído **148** (CDCl_3 , TMS, 200 MHz).

Vale destacar aqui que este fato (dois sinais sobrepostos, em região de deslocamento químico típico de hidrogênios carbonílicos, no espectro de RMN de ^1H do disseleneto de diacetal **147**) nos chamou a atenção, pois o sinal esperado era um simpleto, assumindo-se uma molécula perfeitamente simétrica. Uma das hipóteses para este comportamento, é a de que a conformação mais estável desta molécula, esteja relacionada a presença de interações intramoleculares entre o átomo de selênio e outros heteroátomos, como os átomos de oxigênio e nitrogênio, por exemplo, o que influenciaria a estabilidade da molécula, conseqüentemente, implicaria na perda da equivalência para os hidrogênios das carbonilas³⁰⁷⁻³⁰⁹. O multipeto centrado em 7,62 ppm (com integral relativa para oito

hidrogênios) do espectro do composto **148** foi atribuído aos hidrogênios dos anéis aromáticos.

A síntese do composto **148**, já foi relatada na literatura por Singh e colaboradores. No espectro de RMN de ^1H fornecido (Figura 25), o sinal referente ao hidrogênio carbonílico aparece descrito como um simpleto²⁹⁵, com integral para 1 hidrogênio (considerando a simetria da molécula). Kassae e colaboradores, também sintetizaram o disseleneto **148** e, utilizando um equipamento que opera em frequência de 500 MHz, o sinal referente ao hidrogênio carbonílico também foi descrito como um simpleto com integral para 1 hidrogênio²⁹⁶.

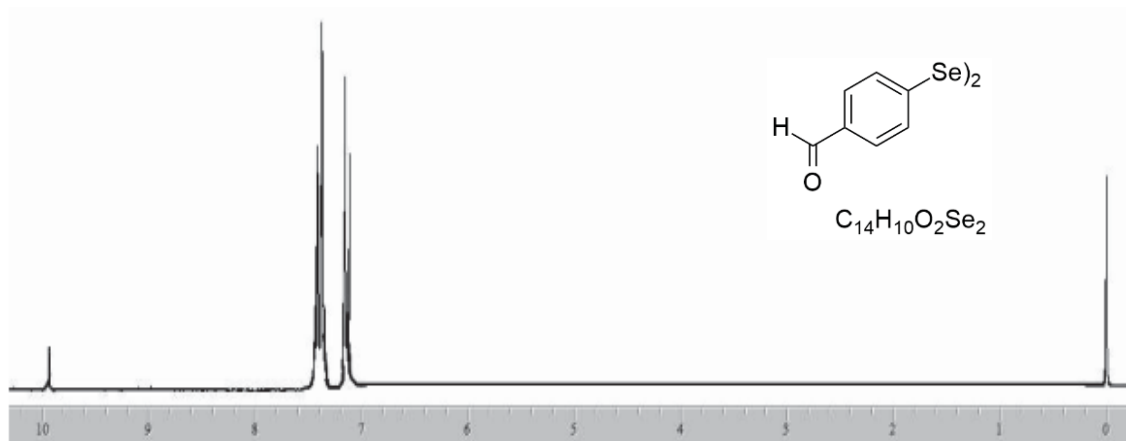


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do 4,4'-diselanodibenzaldeído **148**, fornecido no estudo de Singh e colaboradores.

Outra hipótese seria a presença do 4-bromobenzaldeído **145** na amostra, ou seja, o material de partida inicial que não foi convertido em disseleneto na etapa da reação com reagente de Grignard, e que foi “carregado” até a etapa da desproteção. Essa hipótese foi descartada, pois durante o processo de purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, com fase móvel hexano:acetato de etila 9:1 (v/v), os valores do parâmetro R_f dos compostos **146** e **147**, eram significativamente diferentes (o composto **147** fica significativamente mais retido que o composto **146**), o que permitiu a separação de ambos. Além disso, ao fazer a comparação entre os espectros de RMN de ^1H dos aldeídos **145** e **148** (Figura 26), verifica-se uma diferença no deslocamento químico dos sinais correspondentes aos hidrogênios do grupo carbonila (posição 5). Isso, leva a conclusão de que o dubleto em 9,88 ppm, observado no espectro de RMN de ^1H do aldeído **148**, não se deve a presença do aldeído **145** na amostra.

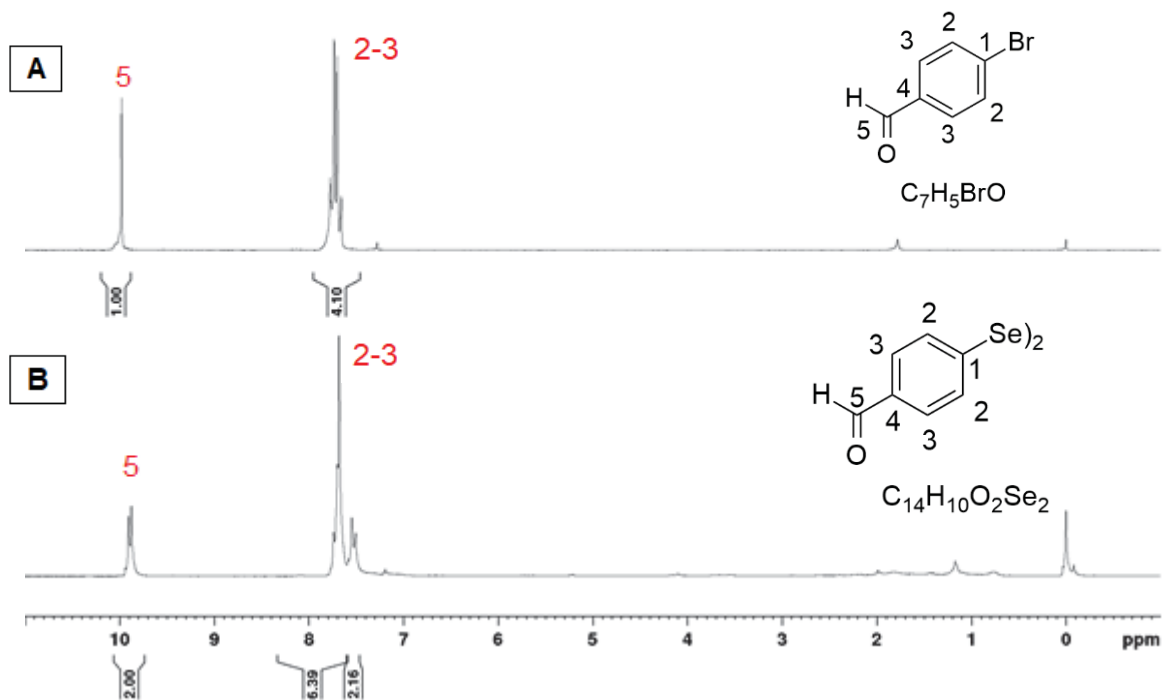


Figura 26. Comparação dos espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) do 4-bromobenzaldeído **145** (A) e do 4,4'-diselanodiidibenzaldeído **146** (B).

Na Figura 27 é possível observar a comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **147** e **148**. A análise desses espectros de RMN de ^{13}C somado ao que foi observado para a comparação dos espectros de RMN de ^1H desses mesmos compostos, evidencia a ocorrência da reação, pois o sinal acima de 190 ppm do composto **148**, corresponde ao carbono da carbonila, que não está presente no espectro do composto **147**, além disso, os sinais dos carbonos característicos do acetal **147**, não aparecem no espectro do composto **148**, novamente evidenciando a ocorrência da reação. Os sinais entre 140 e 130 ppm do composto **148** foram atribuídos aos carbonos dos anéis aromáticos, conforme detalhado na Tabela 6.

Assim como para o espectro de RMN de ^1H do composto **148**, ao fazer a expansão do sinal correspondente ao grupo carbonila (Figura 28), verifica-se a presença de dois sinais sobrepostos.

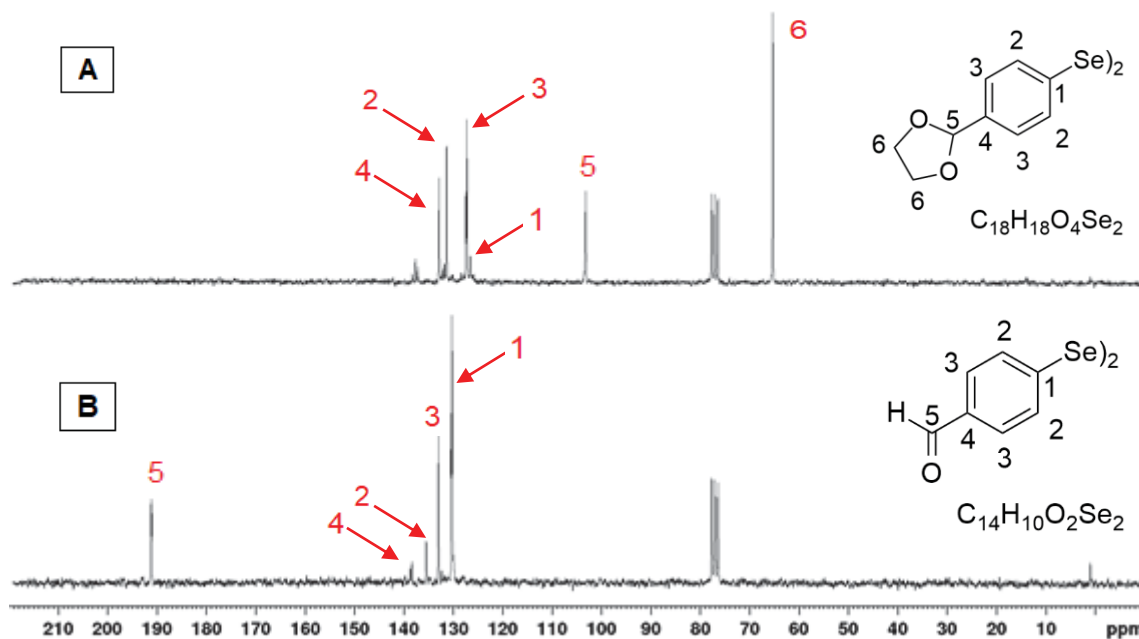


Figura 27. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano **147** (A) e do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído **148** (B).

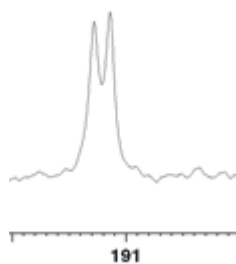
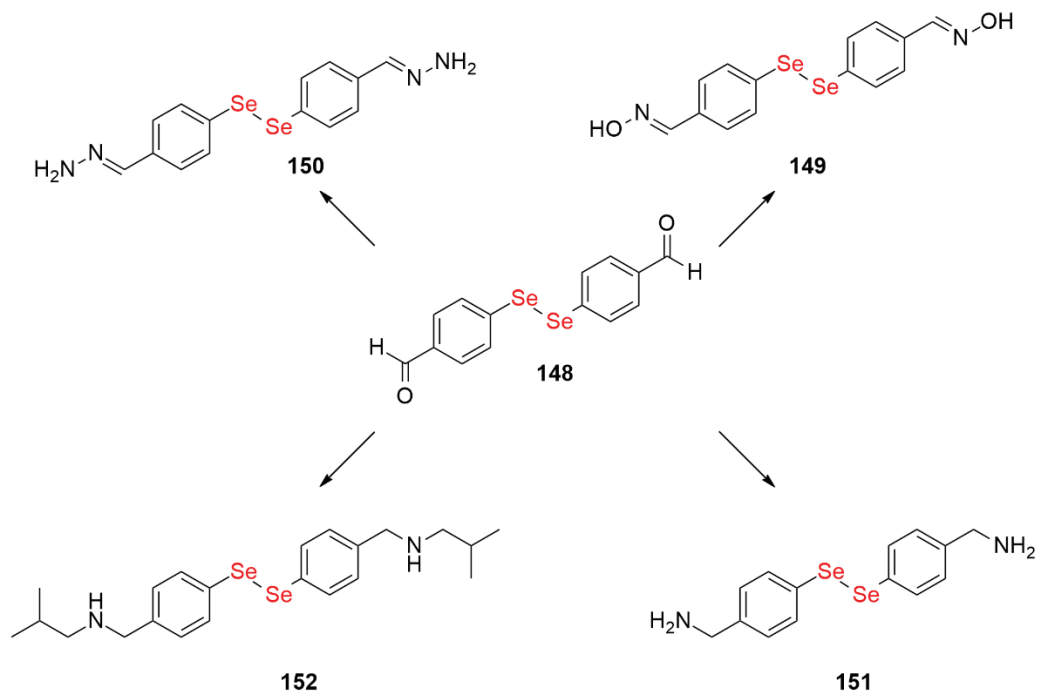


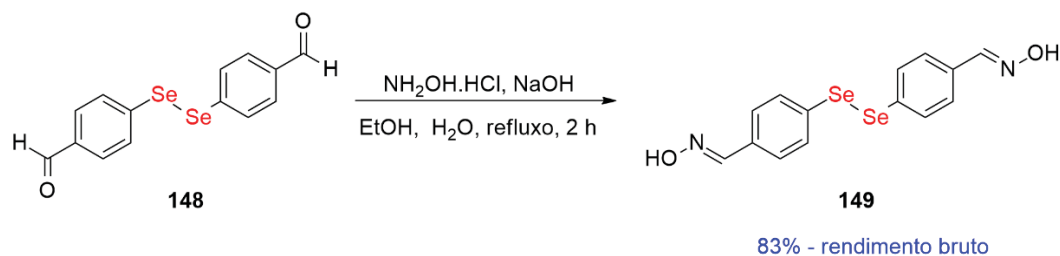
Figura 28. Expansão do sinal em 191 ppm do Espectro de RMN de ^{13}C do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído **148** (CDCl_3 , 50 MHz).

Após a obtenção do disseleneto **148**, as etapas seguintes consistiram na derivatização do mesmo para as outras moléculas de interesse, conforme representado no Esquema 25.



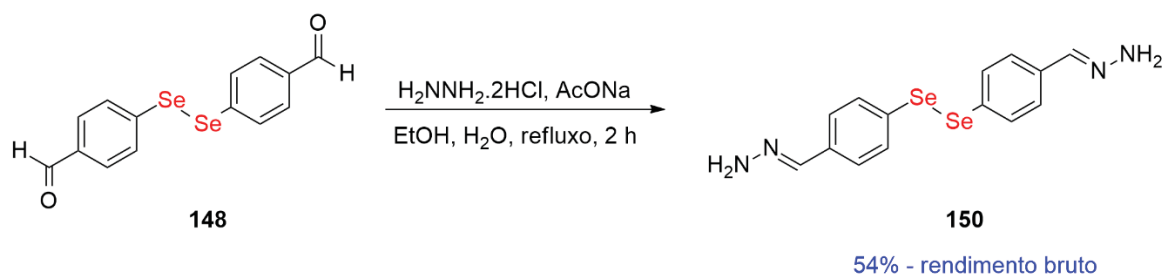
Esquema 25. Derivatizações propostas do 4,4'-diselanodibenzaldeído **148**.

Para a obtenção do disseleneto de dioxima (**149**), o disseleneto de dibenzaldeído foi reagido com a hidroxilamina (Esquema 26), para formar um sólido laranja com 83% de rendimento bruto.



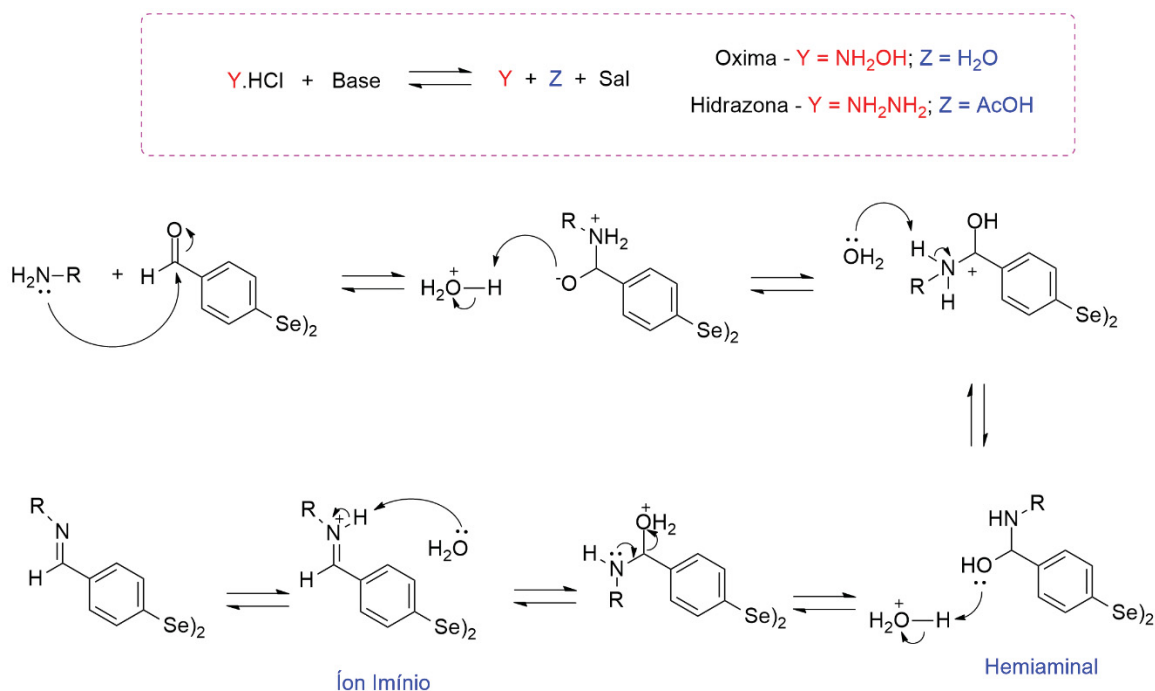
Esquema 26. Síntese do 4-(4-(hidroxiimino)metil)fenil)diselanil)benzaldeído oxima **149**.

Na síntese do disseleneto de dihidrazona, a reação ocorreu entre o disseleneto de partida com o cloridrato de hidrazina, conforme representado no Esquema 27. O rendimento bruto foi de 54% e o produto foi obtido na forma de um sólido amarelo.



Esquema 27. Síntese do 1,2-bis(4-(hidrazonometil)fenil)diselano **150**.

Ambas as reações anteriores, tratam de reações de substituição acíclica, onde o composto carbonílico age como eletrófilo e o nucleófilo é o composto nitrogenado (hidroxilamina na síntese da oxima e hidrazina na síntese da hidrazona). Logo, o mecanismo das reações de formação dos compostos **149** e **150**, é o mesmo, mudando apenas o nucleófilo, conforme mostrado abaixo no Esquema 28.



Esquema 28. Mecanismo de formação do disseleneto de dioxima **149**.

A primeira etapa consiste no ataque nucleofílico do par de elétrons livre do nitrogênio do nucleófilo, no carbono da carbonílico, deficiente em elétrons. Em seguida da transferência de próton para o oxigênio negativo, proveniente da carbonila. Nova transferência de próton, para o nitrogênio positivo, levando ao hemiaminal. Na sequência, ocorre a protonação (transferência de próton) do oxigênio da hidroxila, o par de elétrons livre do nitrogênio faz o ataque intramolecular, liberando uma molécula de água, formando o íon imínio, que é altamente reativo. A última etapa é a desprotonação do nitrogênio, caracterizando a formação do derivado^{283, 300}.

Tanto para o disseleneto **149** quanto para o disseleneto **150**, a caracterização apresentou um problema, que foi a solubilidade desses compostos. Em clorofórmio deuterado, ambos não foram solúveis o suficiente, por isso outros solventes foram testados. Dentre esses solventes, os dois compostos foram solúveis em acetonitrila e DMSO, mas não foram solúveis em seus equivalentes deuterados, sendo possível observar, em ambos os casos, sólido presente no tubo de RMN, mesmo após o tubo ser submetido a ultrassom por 15 min e ser aquecido em banho-maria (aproximadamente a 40 °C). Como alternativa a esse problema foi feita a análise de RMN de 1H e ^{13}C em DMSO- d_6 a 50 °C no

equipamento de 400 MHz, de modo a tentar maximizar a solubilidade. As amostras para essa análise foram preparadas da seguinte maneira: adição do solvente deuterado a cerca de 20 mg de cada amostra, posteriormente foram submetidas a ultrassom por 15 min, e por fim as mostras foram filtradas, de modo a não ter sólido presente nos tubos de RMN.

Os espectros de RMN de ^1H dos disselenetos **149** e **150** (Figura 29) mostram que ambas as amostras estão impuras. Para a oxima **149**, observa-se um sinal centrado em 10,5 ppm, que é atribuído aos hidrogênios lábeis da hidroxila, apesar de ser uma região de deslocamento químico típico de hidrogênios carbonílicos, entretanto o deslocamento químico, do sinal do hidrogênio carbonílico do aldeído **148**, é 9,88 ppm, como descrito anteriormente, portanto esse sinal acima de 10 ppm é atribuído aos hidrogênios das hidroxilas das funções oxima. O multiplete em 7,36 ppm com integral relativa para 2 hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios na posição benzílica (posição 5) da oxima e o multiplete entre 6,48 e 6,89 ppm são atribuídos aos hidrogênios aromáticos (integral relativa para 2 hidrogênios).

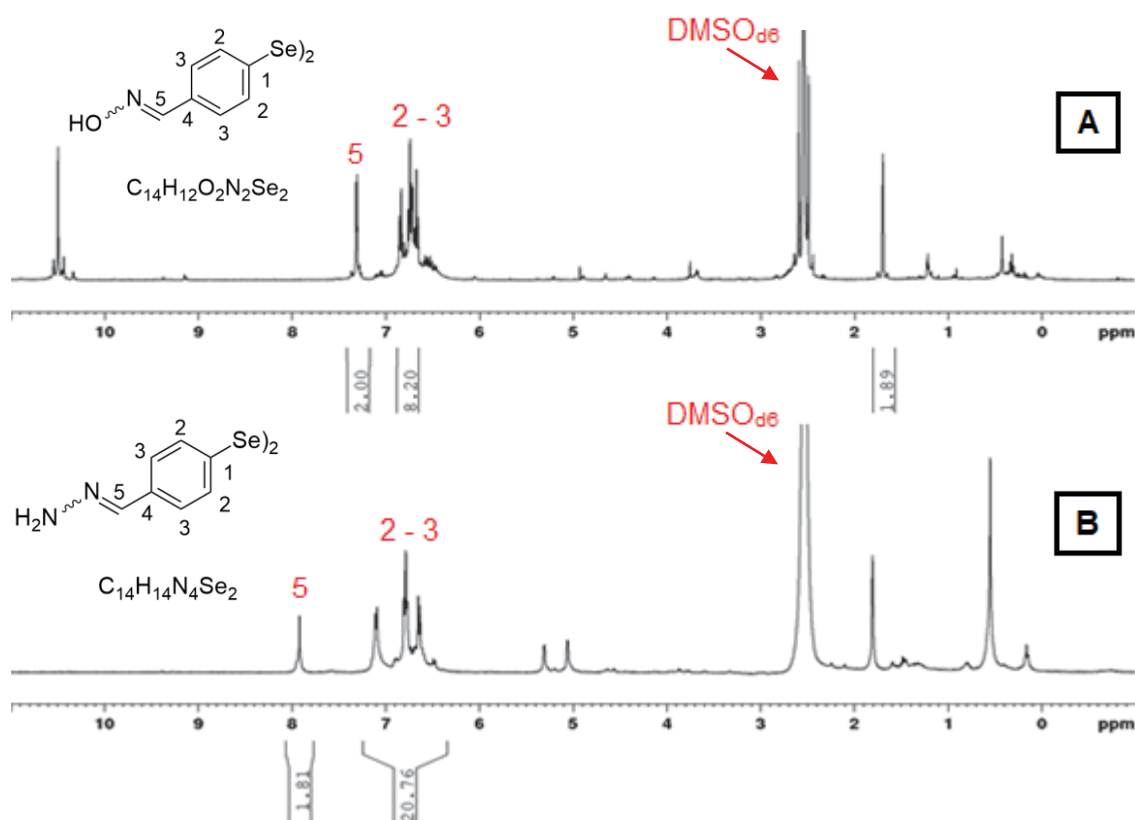


Figura 29. Comparação dos espectros de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , TMS, 400 MHz) dos compostos **149** (A) e **150** (B).

Para a hidrazona **150**, a ausência de sinal acima de 9 ppm, indica que todo aldeído foi convertido em hidrazona, mesmo considerando o problema de solubilidade relatado anteriormente, pois o aldeído **148** é solúvel em DMSO-d_6 . O simpleto em 7,96 ppm, com integral relativa para dois hidrogênios, é atribuído aos hidrogênios benzílicos (posição 5),

o que indica a ocorrência da reação. O simpleto em 1,81 ppm é referente aos hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio, e os sinais na faixa de 6,41 a 7,28 ppm são referentes aos hidrogênios aromáticos.

Analisando a integração desses sinais pode-se afirmar que a amostra está impura, pois considerando que o sinal em 7,96 ppm dos hidrogênios benzílicos integra para 2 hidrogênios, o multipeto referente aos hidrogênios aromáticos deveria integrar para 8 hidrogênios, entretanto a integral é para 21 hidrogênios, logo pode ter ocorrido sobreposição de sinais dos hidrogênios aromáticos com possíveis sinais referentes a impurezas. A baixa solubilidade do composto no solvente deuterado também pode ajudar a entender esse fato, pois considerando que a parte solúvel da amostra, é em sua maior parte composta por impurezas ou subprodutos, a integração pode ser um indicativo de que foi feito um “zoom” nos sinais referentes a esses compostos, o que afetaria o valor numérico da integração, pois esses sinais podem apresentar intensidades similares aos sinais referentes ao composto de interesse.

O problema de solubilidade pode ser ilustrado ao comparar a intensidade do sinal do solvente (centrado em 2,50 ppm) aos demais sinais, visto que o sinal do solvente é significativamente mais intenso que os sinais referentes a amostra. Essa análise é válida para ambos os compostos.

O espectro de RMN de ^{13}C do disseleneto **149** (Figura 30), confirma a hipótese descrita no espectro de RMN de ^1H , de que o sinal acima de 10 ppm não é devido a presença de aldeído na amostra, pois não se observa sinal na região típica de aldeído (acima de 180 ppm), o que leva a conclusão de que a conversão da função aldeído para oxima, foi total. O sinal em 148,3 ppm é referente ao carbono benzílico, e os sinais entre 120-140 ppm correspondem aos carbonos aromáticos. O espectro de RMN de ^{13}C do disseleneto **150** confirma que o aldeído **148** foi convertido em hidrazona, devido à ausência de sinal na região acima de 180,4 ppm. O sinal em 162,8 ppm pode ser atribuído ao carbono benzílico e os sinais entre 125,1-135,6 ppm são referentes aos carbonos aromáticos. Os demais sinais são considerados impurezas.

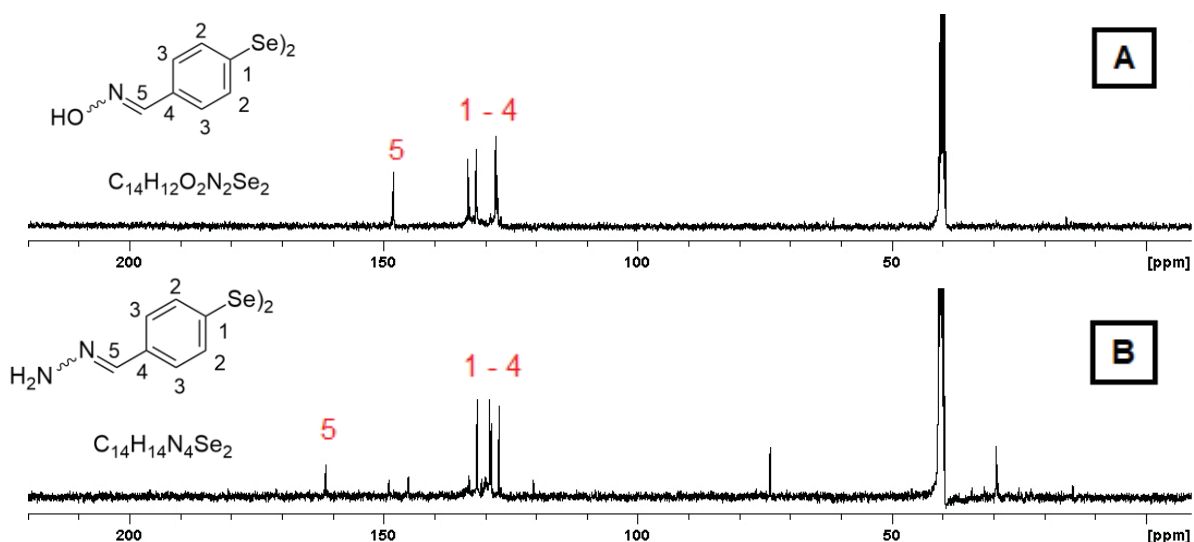
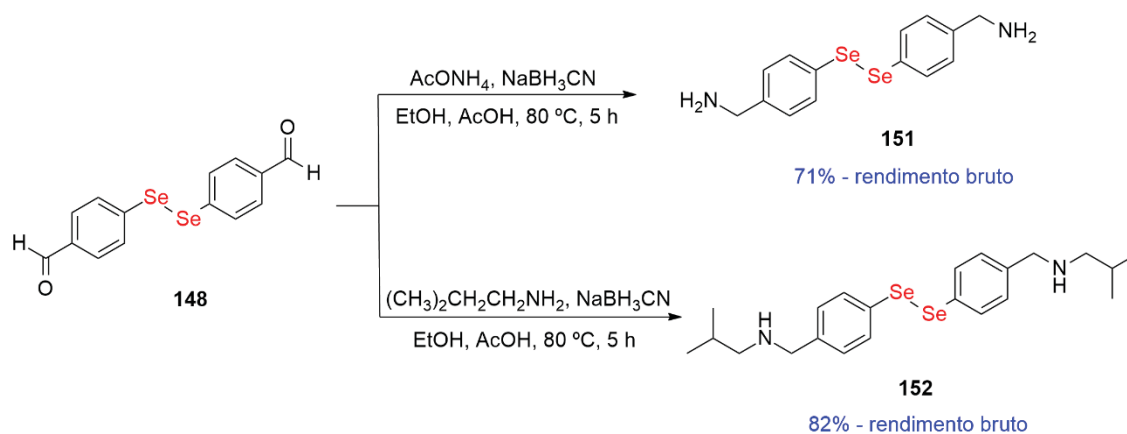


Figura 30. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 100 MHz) dos compostos **149** (A) e **150** (B).

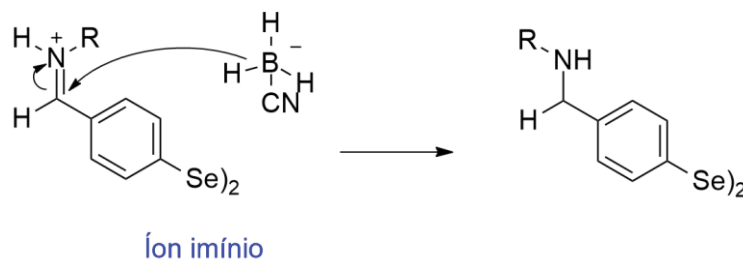
Para a síntese das diaminas de interesse, a metodologia escolhida foi a aminação redutiva do disseleneto de dibenzaldeído. Assim, duas diaminas foram sintetizadas uma primária (**151**) (empregando acetato de amônio como fonte de amina) e outra secundária (**152**) (empregando isobutilamina). As reações foram realizadas em etanol na presença de cianoborodireto de sódio como agente redutor (Esquema 29). O disseleneto **151** foi obtido com 71% de rendimento bruto e o produto foi um óleo marrom, e para o disseleneto **152**, o produto foi um óleo pastoso preto e com rendimento bruto de 82%.



Esquema 29. Síntese da (diselanodiilbis(4,1-fenileno))dimetanoamina **151** e da N,N' -((diselanodiilbis(4,1-fenileno))bis(metileno))bis(2-metilpropan-1-amina) **152**.

O mecanismo de aminação redutiva, é similar ao da formação de oximas e hidrazonas, por se tratar de uma substituição acílica, assim como as reações anteriores. Entretanto, na aminação redutiva, após a formação do íon imínio, acontece uma reação de redução, caracterizando a formação de aminas, diferentemente da reação de formação de

oximas e hidrazonas, em que ocorre uma transferência de próton. No caso deste trabalho, o agente redutor foi o cianoborohidreto de sódio (Esquema 30)^{283, 300}.



Esquema 30. Etapa de redução do íon imínio, na reação de aminação redutiva.

As análises por RMN de ^1H das aminas **151** e **152** (Figura 31), indicaram a presença de impurezas. No espectro de RMN de ^1H da amina **151**, o multiplete entre 6,96 e 7,83 ppm (integral relativa para 12 hidrogênios) foi atribuído aos hidrogênios aromáticos e o simpleto em 4,63 ppm (integral relativa para 4 hidrogênios) foi atribuído aos hidrogênios benzílicos. Novamente, ao analisar a integração dos sinais referentes a amostra, pode-se afirmar que a mesma está impura, pois considerando que o sinal dos hidrogênios benzílicos integra para 4 hidrogênios, o multiplete referente aos hidrogênios aromáticos deveria integrar para 8 hidrogênios, entretanto a integral relativa é para 12 hidrogênios, logo, assim como para o composto **150**, pode ter ocorrido sobreposição de sinais dos hidrogênios aromáticos com possíveis sinais referentes a impurezas. O simpleto em 4,75 ppm deve-se a excesso de diclorometano, e os demais sinais devem-se a impurezas. Entretanto, pode-se afirmar a ocorrência da reação de aminação redutiva, pois não se observa sinal característico de aldeído, mais especificamente, 9,88 ppm para o aldeído **148**.

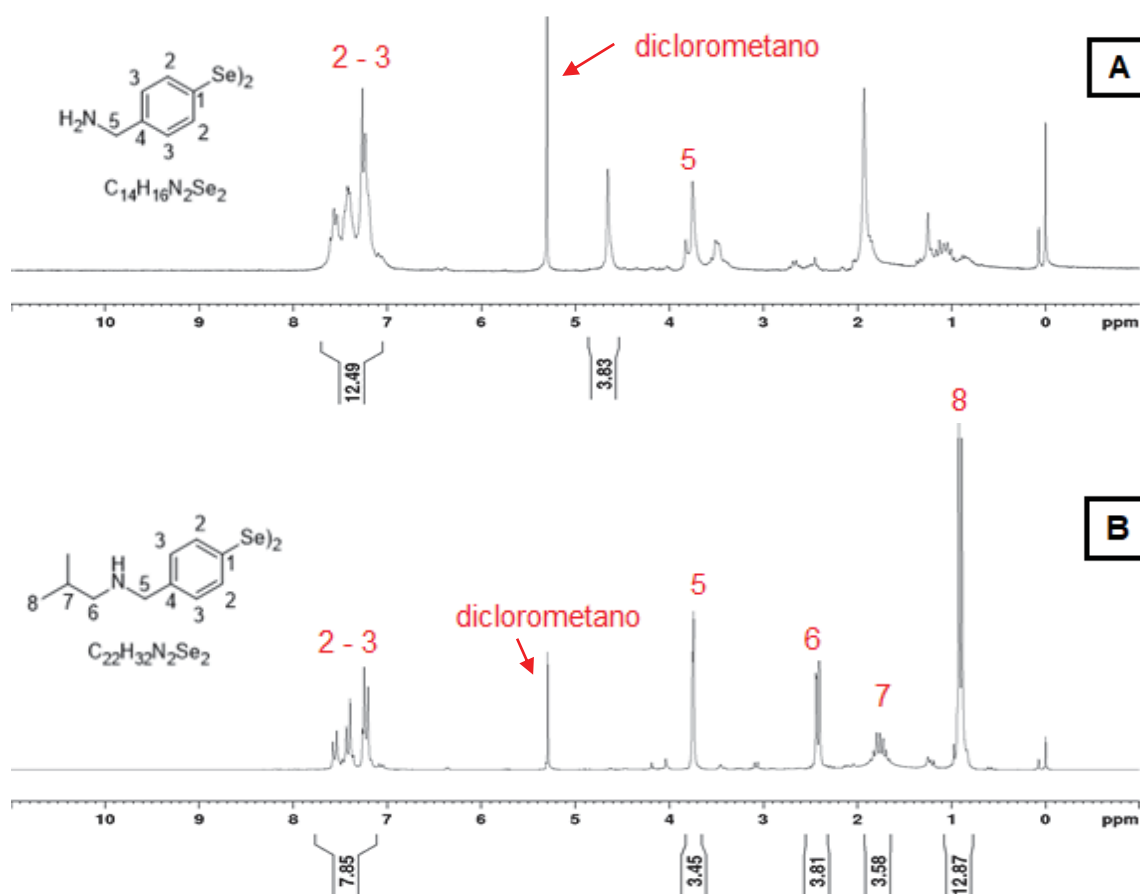


Figura 31. Comparação dos espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) das aminas **151** (A) e **152** (B).

O mesmo é observado através do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 32), pois não há sinal acima de 180 ppm, logo não há aldeído na amostra. Os sinais entre 120,2-140,0 ppm correspondem aos carbonos aromáticos, o sinal em 65 ppm aos carbonos benzílicos e o sinal em 54,4 ppm ao excesso de diclorometano.

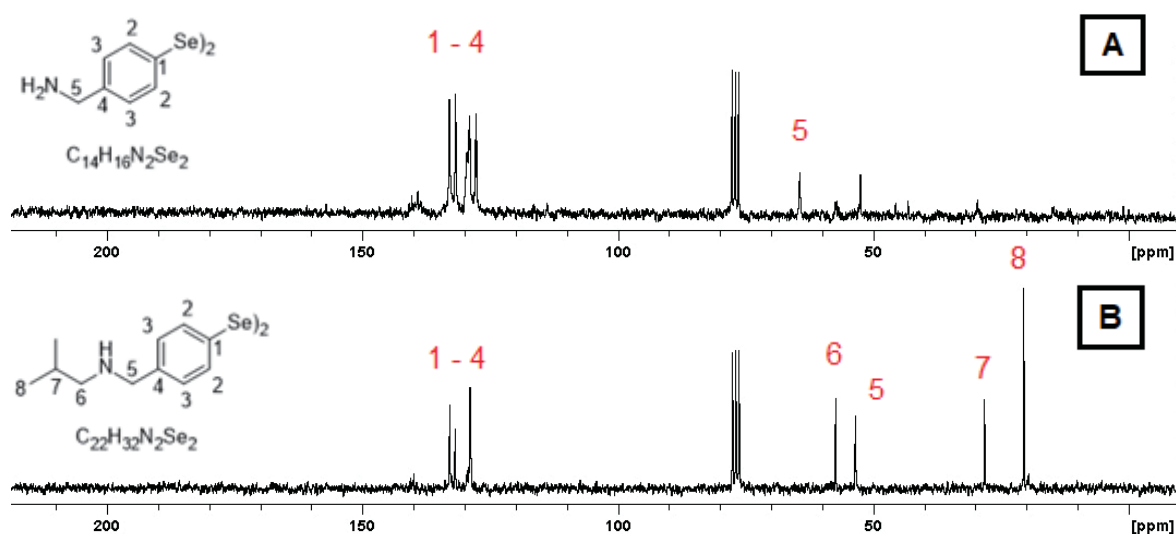


Figura 32. Comparação dos espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) das aminas **151** (A) e **152** (B).

O espectro de RMN de ^1H da amina **152** mostra que assim como para a amina **151**, a reação de aminação redutiva ocorreu, pois não se observa sinal característico de aldeído. Os sinais entre 7,15-8,36 ppm correspondem aos hidrogênios aromáticos (integral para 8 hidrogênios), o simpleto em 3,78 ppm aos hidrogênios da posição 5 (integração = 4), o duplete em 2,54 ppm aos hidrogênios da posição 6 (integração = 4), o multiplete em 1,7 ppm aos hidrogênios da posição 7 (integração = 2), e o dublete em 0,95 ppm aos hidrogênios metílicos (integração = 12).

Novamente, os espectros de RMN de ^{13}C (Figura 32) confirmam a ocorrência das reações de aminação redutiva, pois não há sinal acima de 180 ppm (em nenhum dos dois espectros), portanto não há a presença de aldeído nas amostras. Para a amina **152**, os sinais entre 130,3-140,3 ppm correspondem aos carbonos aromáticos, o sinal em 20 ppm correspondem aos carbonos metílicos, o sinal em 29,0 ppm aos carbonos da posição 7, o sinal em 59,5 ppm aos carbonos da posição 6 e o sinal em 55,2 ppm aos carbonos benzílicos. Para a amina **151**, o sinal em 55,2 ppm foi atribuído aos carbonos benzílicos.

A etapa de purificação dos compostos **149**, **150**, **151** e **152** não pode ser concluída em decorrência dos problemas discutidos anteriormente, portanto, não foi possível isolar, caracterizar completamente (RMN de ^1H , de ^{13}C , de ^{77}Se , IV e EM). Desta forma, também não foi possível enviar os compostos para avaliação biológica.

5 Conclusão

Apenas uma parte dos disselenetos de diorganoíla com padrão de substituição 1,4 foi sintetizada, sendo eles os disselenetos de diacetil e dibenzaldeído, embora algumas análises, como a espectrometria de massas, tenham ficado pendentes.

Os demais disselenetos de diorganoíla propostos (dioxima, dihidrazona e diaminas), foram sintetizados e as análises de RMN evidenciaram a presença dos compostos de interesse no bruto reacional. No entanto, a caracterização completa dessas substâncias não pode ser concluída.

Desta maneira, alguns objetivos experimentais não foram alcançados. Tal fato é devido à paralisação das atividades presenciais em decorrência da pandemia de covid-19, que inviabilizou o acesso aos laboratórios durante grande parte do período compreendido para a realização deste estudo.

6 Referências Bibliográficas

1. Zannoni, D.; Borsetti, F.; Harrison, J. J.; Turner, R. J. *Adv. Microb. Physiol.* **2007**, *53*, 1-71.
2. Chemistry International. Berzelius' Discovery of Selenium. Disponível em: <https://old.iupac.org/publications/ci/2011/3305/5_trofast.html> Acesso em: 25 de Maio de 2021.
3. Perrone, D.; Monteiro, M.; Nunes, J. C. The Chemistry of Selenium. *Food Nutr. Comp. Focus*, *9*; Preedy, V. R., Eds.; The Royal Society of Chemistry, **2015**, 3-15.
4. Lenz, M.; Lens, P. N. L. *Sci. Total Environ.* **2009**, *407*, 3620-3633.
5. Rocha, J. B. T.; Piccoli, B. C.; Oliveira, C. S. *Arkivoc* **2017**, *2*, 457-491.
6. Janowski, R.; Scanu, S.; Niessing, D.; Madl, T. *Acta Cryst. F* **2016**, *72*, 743-749.
7. Johnson, T. M. *Chem. Geol.* **2004**, *204*, 201-214.
8. Minaev, V. S.; Timoshenkov, S. P.; Kalugin, V. V. *J. Optoelectron. Adv. Mater.* **2005**, *7*, 1717-1741.
9. Mehdi, Y.; Hornick, J.; Istasse, L. *Molecules* **2013**, *18*, 3292-3311.
10. NIH – National Institute of Health. Selenium – Fact Sheet for Health Professionals. Disponível em: < <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/>> Acesso em 17 Jun. 2021.
11. Frost, D. V.; Olson, O. E. *CRC Crit Rev Toxicol.* **1972**, *1*, 467-514.
12. Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch Toxicol.* **2011**, *85*, 1313-1359.
13. Whanger, P. D. *J. Trace Elem. Exp. Med.* **1998**, *11*, 227-240.
14. Xie, D.; Liao, Y.; Yue, J.; Zhang, C.; Wang, Y.; Deng, C.; Chen, L. *BMJ Open.* **2018**, *8*, e017883.
15. Vinceti, M.; Maraldi T.; Bergomi M.; Malagoli C. *Rev. Environ. Health.* **2009**, *24*, 231-248.
16. Papp, L. V.; Holmgren, A.; Khanna, K. K. *Antioxid. Redox Signal.* **2010**, *12*, 793-795.
17. Zhang, Y.; Roh, Y. J.; Han, S.-J.; Lee, H. M.; Ok, Y. S.; Lee, B. C.; Lee, S.-R. *Antioxidants.* **2020**, *9*, 383.
18. Alberto, E. E.; Soares, L.C.; Sudati, J. H.; Borges, A. C. A.; Rocha, J. B. T.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4211-4214.
19. Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Acc. Chem. Research*, **2010**, *43*, 1408-1419.

20. Nelson, D. L.; Cox, M.M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*; Porto Alegre; Artmed; 6 ed; **2014**.
21. Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10074-10076.
22. Müller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3235-3239.
23. Wendel, A.; Fausel, M.; Safayhi, H.; Tiegs, G.; Otter, R. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3241-3245.
24. Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1408-1419.
25. Bhowmick, D.; Mugesh, G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10262-10272.
26. Sands, K. N.; Back, T. G. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4959-4967.
27. Bhowmick, D.; Srivastava, S.; D'Silva, P.; Mugesh, G. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8569-8573.
28. Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem.Soc.* **2010**, *21*, 2032-2041.
29. Nascimento, V.; Alberto, E. E.; Tondo, D. W.; Dambrowski, D.; Detty, M. R.; Nome, F.; Braga, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 138-141.
30. Vogta, A. G.; Vossa, G. T.; Oliveira, R. L.; Paltian, J. J.; Duarte, L. F. B.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Roman, S. S.; Roehrs, J. A.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C. *Chem.-Biol. Interact.* **2018**, *282*, 7-12.
31. Talas, Z. S.; Gok, Y.; Ozdemir, I.; Ates, B.; Gunal, S.; Yilmaz, I. *Pak. J. Pharm. Sci.* **2015**, *28*, 611-616.
32. Domínguez-Álvarez, E.; Plano, D.; Font, M.; Calvo, A.; Prior, C.; Jacob, C.; Palop, J. A.; Sanmartín, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *73*, 153-166.
33. Sarma, B. K.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10603-10614.
34. Canto, R. F. S.; Barbosa, F. A.; Nascimento, V.; Oliveira, A. S.; Brighente, I. M.C.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3470-3477.
35. Bueno, D. C.; Meinerz, D. F.; Allebrandt, J.; Waczuk, E. P.; dos Santos, D. B.; Mariano, D. O. C.; Rocha, J. B. T. *Biomed Res. Int.* **2013**, *2013*.
36. Rossato, J. I.; Ketzer, L. A.; Centuriao, F. B.; Silva, S. J. N.; Ludtke, D. S.; Zeni, G.; Braga, A. L.; Rubin, M. A.; Rocha, J. B. T. *Neurochem. Res.* **2002**, *27*, 297-303.
37. Meotti, F. C.; Stangherlin, E. C.; Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Rocha J. B. T. *Environ. Res.* **2004**, *94*, 276.
38. Ibrahim, M.; Muhammad, N.; Naeem, M.; Deobald, A. M.; Kamdem, J. P.; Rocha, J. B. T. *Toxicol. In Vitro* **2015**, *29*, 947-952.

39. Tanini, D.; Panzella, L.; Amorati, R.; Capperucci, A.; Pizzo, E.; Napolitano, A.; Menichetti, S.; d'Schia, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5757–5764.
40. Arai, K.; Kumakura, F.; Takahira, M.; Sekiyama, N.; Kuroda, N.; Suzuki, T.; Iwaoka, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5633-5642.
41. Ibrahim, M.; Hassan, W.; Anwar, J.; Deobald, A. M.; Kamdem, J. P.; Souza, D. O.; Rocha, J. B. T. *Toxicol. In Vitro* **2014**, *28*, 524–530.
42. Olomola, T. O.; Mphahlele, M. J.; Gildenhuis, S. *Bioorg. Chem.* **2020**, *100*, 103945.
43. Calvo-Martín, G.; Plano, D.; Encío, I.; Sanmartín, C. *Antioxidants* **2021**, *10*, 777.
44. Merino-Montiel, P.; Maza, S.; Martos, S.; López, Ó.; Maya, I.; Fernández-Bolños, J. G. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2013**, *48*, 582-592.
45. Wirth, T. *Molecules*, **1998**, *3*, 164-166.
46. Bailly, F.; Azaroual, N.; Bernier, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4623-4630.
47. Sudati, J. H.; Nogara, P. A.; Saraiva, R. A.; Wagner, C.; Alberto, E. E.; Braga, A. L.; Fachinnetto, R.; Piquini, P. C.; Rocha, J. B. T. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3777-3787.
48. Pearson, J. K.; Boyde, R. J. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 8979-8985.
49. Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8640-8651.
50. Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9846-9854.
51. Soares, L. C.; Alberto, E. E.; Schwab, R. S.; Taube, P. S.; Nascimento, V.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6595-6599.
52. Manjare, S. T.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10561-10566.
53. Straliootto, M. R.; Oliveira, J.; Mancini, G.; Bairy, A. C. D.; Latini, A.; Deobald, A. M.; Rocha, J. B. T.; Bem, A. F. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2013**, *48*, 717-725.
54. Prabhu, P.; Singh, B. G.; Noguchi, M.; Phadnis, P. P.; Jain, V. K.; Iwaoka, M.; Priyadarsini, I. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2404-2412.
55. Ibrahim, M.; Muhammaed, N.; Naeem, M.; Deobald, A. M.; Kamdem, J. P.; Rocha, J. B. T. *Toxicol. in Vitro* **2015**, *29*, 947-952.
56. Tanini, D.; D'Esopo, V.; Chen, D.; Barchielli, G.; Capperucci, A. *Phosp., Sulfur, and Silic. and the Relat. Elem.* **2017**, *192*, 166-168.
57. Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798-807.

58. Sampaio, T. B.; Bilheri, F. N.; Zeni, G. R.; Nogueira, C. W. *Behav. Brain Res.* **2020**, *386*.
59. Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Pinto, L. G.; Rocha, J. B. T.; Barancelli, D. A.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2008**, *88*, 418-426.
60. Rocha, J. T.; Gai, B. M.; Pinton, S.; Sampaio, T. B.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Psychopharmacology* **2012**, *222*, 709-719.
61. Wang, L.; Yang, Z.; Fu, J.; Yin, H.; Xiong, K.; Tan, Q.; Jin, H.; Li, J.; Wang, T.; Tang, W.; Yin, J.; Cai, G.; Liu, M.; Kehr, S.; Becker, K.; Zeng, H. *Free Radical Bio. Med.* **2012**, *52*, 898-908.
62. Doering, M.; Ba, L. A.; Lilienthal, N.; Nicco, C.; Scherer, C.; Abbas, M.; Zada, A. A. P.; Coriat, R.; Burkholz, T.; Wessjohann, L.; Diederich, M.; Batteux, F.; Herling, M.; Jacob, C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 19, 6954-6963.
63. Gandin, V.; Khalkar, P.; Braude, J.; Fernandes, A. P. *Free Radic. Biol. Med.* **2018**, *127*, 80-97.
64. Garnica, P.; Encío, I.; Plano, D.; Palop, J. A.; Sanmartín, C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 306-311.
65. Arsenyan, P.; Paegle, E.; Domracheva, I.; Gulbe, A.; Kanepe-Lapsa, I.; Shestakova, I. *J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 471- 483.
66. Fernandes, A. P.; Gandin, V. *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, *1850*, 1642-60.
67. Freitas, A. S.; Rocha, J. B. T. *Neurosci. Lett.* **2011**, *503*, 1-5.
68. Pinton, S.; da Rocha, J. T.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Neurosci. Lett.* **2010**, *472*, 56-60.
69. Martínez-Ramos, F.; Salgado-Zamora, H.; Campos-Aldrete, M. E.; Melendez-Camargo, E.; Márquez-Flores, Y.; Soriano-García, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1432-1437.
70. Nogueira, C. W.; Quinhones, E. B.; Junhg, E. A. C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Inflamm. Res.* **2003**, *52*, 56-63.
71. Jesse, C. R.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *J. Pharm. Pharmacol.* **2009**, *61*, 623-630.
72. Chagas, P. M.; Rosa, S. G.; Sari, M. H. M.; Oliveira, C. E. S.; Canto, R. F. S.; da Luz, S. C. A.; Braga, A. L.; Nogueira, C. W. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2014**, *118*, 87-95.
73. Pinz, M.; Reis, A. S.; Duarte, V.; da Rocha, M. J.; Goldani, B. S.; Alves, D.; Savegnago, L.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, *780*, 122–128.
74. Okoronkwo, A. E.; Rosário, A. R.; Alves, D.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3252-3256.

75. Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, *93*, 419-425.
76. Baquedano, Y.; Alcolea, V.; Toro, M. A.; Gutiérrez, K. J.; Nguewa, P.; Font, M.; Moreno, E.; Espuelas, S.; Jiménez-Ruiz, A.; Palop, J. A.; Plano, D.; Sanmartina, C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 3802-3812.
77. Gordhan, H. M.; Patrick, S. L.; Swasy, M. I.; Hackler, A. L.; Anayee, M.; Golden, J. E.; Morris, J. C.; Whitehead, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 537-541.
78. Costa, C. A.; Lopes, R. M.; Ferraz, L. S.; Esteves, G. N. N.; Iorio, J. F. D.; Souza, A. A.; de Oliveira, I. M.; Manarin, F.; Judice, W. A. S.; Stefanie, H. A.; Rodrigues, T. *Bioorgan. Med. Chem.* **2020**, *28*.
79. Debnath, A.; Nelson, A. T.; Silva-Olivares, A.; Shibayama, M.; Siegel, D.; McKerrow, J. H. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* **2018**, *8*, 43-49.
80. Machado, V. S.; Bottari, N. B.; Baldissera, M. D.; Azevedo, M. I.; Rech, V. C.; Ianiski, F. R.; Vaucher, R. A.; Mendes, R. E.; Camillo, G.; Vogel, F. F.; Rue, M. L.; Carmo, G.M.; Tonin, A. A.; Silva, A. S. D. *Exp. Parasitol.* **2016**, *167*, 25-31.
81. Mancini, G.; Oliveira, J.; Hort, M. A.; Moreira, E. L. G.; Ribeiro-do-Valle, R. M.; Rocha, J. B. T.; Bem, A. F. *J. Pharm. Pharmacol.* **2014**, *66*, 387-397.
82. Mordente, A.; Silvestrini, A.; Martorana, G. E.; Tavian, D.; Meucci, E. *Drug Metab. Dispos.* **2015**, *43*, 1691-1701.
83. Cheng, B.; Zhong, J.-P.; Wu, F.-X.; Li, G.-L.; Ruan, Q.-X.; Luo, G.; Jiang, H. *Exper. Ther. Med.* **2019**, *17*, 1412-1419.
84. Müller, S. G.; Jardim, N. S.; Quines, C. B.; Nogueira, C. W. *Environ. Res.* **2018**, *164*, 280-287.
85. Carvalho, N. R.; Tassi, C. C.; Dobraschinski, F.; Amaral, G. P.; Zemolin, A. P.; Golombieski, R. M.; Corte, C. L. D.; Franco, J. L.; Mauriz, J. L.; González-Gallego, J.; Soares, F. A. *Life Sci.* **2017**, *180*, 42-50.
86. Ibrahim, M.; Prigol, M.; Hassan, W.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Cell. Biochem. Funct.* **2010**, *28*, 258-265.
87. Costa, M. D.; Freitas, M. L.; Dalmolin, L.; Oliveira, L. P.; Fleck, M. A.; Pagliarini, P.; Acker, C.; Roman, S. S.; Brandão, R. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2013**, *36*, 750-758.
88. Ibrahim, M.; Ibrahim, M.; Muhammad, N.; Shah, M. I. A.; Oliveira, L. G.; Rocha, J. B. T. *Inflammopharmacology* **2018**, *26*, 1117-1123.

89. Savegnago, L.; Trevisan, M.; Alves, D.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2006**, *21*, 86-92.
90. Tabuchi, Y.; Sugiyama, N.; Horiuchi, T.; Furusawa, M.; Furuhashi, K.; *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *272*, 195-201.
91. Ineu, R.; Pereira, M.; Aschner, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Food Chem. Toxicol.* **2008**, *46*, 3023-3029.
92. Wilhelm, E. A.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W. *Food Chem. Toxicol.* **2012**, *50*, 1187-1193.
93. Cao, S.; Durrani, F.; Toth, K.; Rustum, Y. *Br. J. Cancer* **2014**, *110*, 1733-1743.
94. Brandão, R.; Moresco, R. N.; Bellé, L. P.; Leite, M. R.; Freitas, M. L.; Bianchini, A.; Nogueira, C. W. *J. Appl. Toxicol.* **2011**, *31*, 773-782.
95. Luz, F. T.; Oliveira, C. S.; Costa, M.; Oliveira, V. A.; Zeni, G.; Pereira, M. E. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2015**, *29*, 255-262.
96. Sies, H.; Parnham, M. J. *Free Radic. Biol. Med.* **2020**, *156*, 107-112.
97. Jin, Z.; Du, X.; Xu, Y.; Deng, Y.; Liu, M.; Zhao, Y.; Zhang, B.; Li, X.; Zhang, L.; Peng, C.; Duan, Y.; Yu, J.; Wang, L.; Yang, K.; Liu, F.; Jiang, R.; Yang, X.; You, T.; Liu, X.; Yang, X.; Bai, F.; Liu, H.; Liu, X.; Guddat, L. W.; Xu, W.; Xiao, G.; Qin, C.; Shi, Z.; Jiang, H.; Rao, Z.; Yang, H. *Nature* **2020**, *158*, 289-293.
98. Sartori, G.; Jardim, N. S.; Sari, M. H. M.; Dobrachinski, F.; Pesarico, A. P.; Rodrigues Jr., L. C.; Cargnelutti, J.; Flores, E.F.; Prigol, M.; Nogueira, C.W. *J. Cell. Biochem.* **2016**, *117*, 1638-1648.
99. Sancineto, L.; Mariotti, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Desantis, J.; Iraci, N.; Santi, C.; Pannecouque, C.; Tabarrini, O. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9601-9614.
100. Sahu, P. K.; Kim, G.; Yu, J.; Ahn, J. Y.; Choi, Y.; Jin, X.; Kim, J.-H.; Lee, S. K.; Park, S.; Jeong, L. S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5796-5799.
101. Sahu, P. K.; Umme, T.; Yu, J.; Nayak, A.; Kim, G.; Noh, M.; Lee, J.-Y.; Kim, D.-D.; Jeong, L. S. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8734-8738.
102. Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Perin, G.; Motta, A. S.; da Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Food Control* **2012**, *23*, 95-99.
103. Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; da Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6761-6763.
104. Guil-Guerrero, J. L.; Ramo, L.; Moreno, C.; Zúñiga-Paredes, J.C.; Carlosama-Yepez, M.; Ruales, P. *Livest. Sci.* **2016**, *189*, 32-49.

105. Balouiri, M.; Sadiki, M.; Ibsouda, S. K. *J. Pharm. Anal.* **2016**, 71-79.
106. da Silva, C. M.; da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; de Resende, M. A.; Martins, C. V. B.; de Fátima, A. *J. Adv. Res.* **2011**, 2, 1-8.
107. Tahlan, S.; Ramasamy, K.; Lim, S. M.; Shah, S. A. A.; Mani, V.; Narasimhan, B. *BMC Chem.* **2019**, 13.
108. Blair, J. M. A.; Webber, M. A.; Baylay, A. J.; Ogbolu, D. O.; Piddock, L. J. V. *Nat. Rev. Microbiol.* **2015**, 13, 42-51.
109. Patil, M.; Poyil, A. N.; Joshi, S. D.; Patil, S. A.; Patil, S. A.; Bugarin, A. *Bioorg. Chem.* **2019**, 92, 103217.
110. Zesławska, E.; Korona-Główniak, I.; Nitekc, W.; Tejchman, W. *Acta Cryst.* **2020**, 76, 359-366.
111. Chen, C.; Yang, K. *Bioorg. Chem.* **2019**, 93, 103286.
112. Facchinetti, V.; de Souza, M. V. N.; Nery, A. C. S.; Calixto, S. L.; Granato, J. T.; Coimbra, E. S.; Lourenço, M. C. S.; Gomes, C. R. B.; Vasconcelos, T. R. A. *Letf. Drug Des. Discov.* **2018**, 15, 1224-1229.
113. Kumar, B. S.; Tiwari, S. K.; Saikant, R.; Manoj, G.; Kunwar, A.; Sivaram, G.; Abid, Z.; Ahmad, A.; Priyadarsini, K. I.; Khan, A. A. *J. Trace Elem. Med. Bio.* **2010**, 24, 263-270.
114. Srinivasulu, K.; Kumar, M. A.; Raju, C. N.; Reddy, C. S. *Arkivoc* **2007**, 2007, 100-109.
115. Foley, J. W.; Song, X.; Demidova, T. N.; Jilal, F.; Hamblin, M. R. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5291-5299.
116. Naik, H. S. B.; Ramesha, M. S.; Swetha, B. V.; Roopa, T. R. *Phosp., Sulfur, and Silic.* **2006**, 181, 533-541.
117. Raju, M. C.; Rao, A. J. *E-J. Chem.* **2008**, 5, 479-486.
118. Naik, H. R. P.; Naik, H. S. B.; Naik, T. R. R.; Naika, H. R.; Gouthamchandra, K.; Mahmood, R.; Ahamed, B. M. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 981-989.
119. Abdel-Hafez, S. H. *J. Bioorg. Chem.* **2010**, 36, 370-376.
120. Reddy, C. B.; Kumar, K. S.; Rao, K. U. M.; Reddy, B. S.; Reddy, C. S.; Raju, C. N.; Reddy, C. D. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, 3, 84-91.
121. Sankar, A. U. R.; Reddy, S. S.; Reddy, G. C. S.; Reddy, M. V. N.; Raju, C. N. *Med. Chem. Res.* **2011**, 20, 962-967.

122. Vargas, J.; Narayanaperumal, S.; Gul, K.; Ravanello, B. B.; Dornelles, L.; Soares, L. C.; Alves, C. F. S.; Schneider, T.; Vaucher, R. A.; Santos, R. C. V.; Rodrigues, O. E. D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10444-10448.
123. Lu, J.; Vlamis-Gardikas, A.; Kandasamy, K.; Zhao, R.; Gustafsson, T. N.; Engstrand, L.; Hoffner, S.; Engman, L.; Holmgren, A. *FASEB J.* **2013**, *27*, 1394-1403.
124. Abbady, M. A.; Aly, M. M.; Ismail, M. T.; Abdel-Hafez, S. H. *Phosp., Sulfur, and Silic.* **2015**, *190*, 1828-1844.
125. Mbaveng, A. T.; Ignat, A. G.; Ngameni, B.; Zaharia, V.; Ngadjui, B. T.; Kuete, V. *BMC Pharmacol. Toxicol.* **2016**, *17*, 3.
126. Angeli, A.; Abbas, G.; Prete, S. D.; Carta, F.; Capasso, C.; Supuran, C. T. *Bioorg. Chem.* **2017**, *75*, 170-172.
127. Filipović, N. R.; Elshafly, H.; Grubišić, S.; Jovanović, L. S.; Rodić, M.; Novaković, I.; Malešević, A.; Djordjević, I. S.; Li, H.; Šojić, N.; Marinković, A.; Todorović, T. R. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 2910-2924.
128. Saleh, M. Y. *Diyala J. Pure Sci.* **2017**, *13*, 104-115.
129. Sousa, L. S.; Camara-Leimbach, A.; Vasconcelos, M. A.; Arruda, F. V. S.; Silva, R. S.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Teixeira, E. H. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 1609-1618.
130. Silva, R. S.; Junior, G. B.; Soares, L. C.; Rosa, F. H.; Ravanello, B. B.; Dornelles, L.; Barboza, V. S.; Vaucher, R. A.; Santos, R. C. V.; Baldisserotto, B.; Rodrigues, O. E. D. *Monatsh. Chem.* **2020**, *151*, 377-383.
131. Alpegiani, M.; Bedeschi, A.; Perrone, E.; Franceschi, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3041-3044.
132. Nozawa, R.; Yokota, T.; Fujimoto, T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 1388-1390.
133. Li, X.; Liu, Y.; Zhao, R.; Wu, J.; Shen, X.; Qu, S. *Biol. Trace Elem. Res.* **2000**, *75*, 167-175.
134. Abbady, M. A.; Abdel-Hafez, S. H. *Phosp., Sulfur, and Silic.* **2000**, *160*, 121-139.
135. Li, X.; Liu, Y.; Wu, J.; Qu, S. *Thermochim. Acta* **2001**, *375*, 109-113.
136. Ratushnaya, E. V.; Kirova, Y. I.; Suchkov, M. A.; Drevko, B. I.; Borodulin, V. B. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*, 652-653.
137. Li, X.; Liu, Y.; Wu, J.; Huigang, L.; Qu, S. *Thermochim. Acta* **2002**, *387*, 57-61.
138. Huigang, L.; Wu, J.; Liu, Y.; Yang, L.; Hu, L.; Qu, S. *Biol. Trace Elem. Res.* **2003**, *92*, 181-188.

139. Xu, X.-J.; Xue, Z.; Xiao, Q.; Hou, A. X.; Liu, Y. *Biol. Trace Elem. Res.* **2008**, *125*, 185-192.
140. Karnik, A. V.; Kulkarni, A. M.; Malviya, N. J.; Mourya, B. R.; Jadhav, B. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2061-2617.
141. Gopalakrishnan, M.; Sureshkumar, P.; Thanusu, J.; Kanagarajan, V. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, *23*, 347-351.
142. Al-Smadi, M.; Al-Momani, F. *Molecules* **2008**, *13*, 2740-2749.
143. Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6761-6763.
144. Radhakrishna, P. M. *Int. J. Chem.* **2010**, *2*, 149-154.
145. Xu, B.-B.; Shi, P.; Guan, W.-Y.; Shi, X.; Zhao, G.-L. *J. Coord. Chem.* **2013**, *66*, 2605-2614.
146. Favrot, L.; Grzegorzewicz, A. E.; Lajiness, D. H.; Marvin, R. K.; Boucau, J.; Isailovic, D.; Jackson, M.; Ronning, D. R. *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 2748.
147. Yin, G. Q.; Xia, S.; Bei, S. J.; Liang, Z. G. *Sci. China Chem.* **2013**, *56*, 588-594.
148. Al-Rubiae, M. S.; Al-Hilli, L. A.; Baqir, S. J.; Jafar, N. N. A. *J. Babylon Univ. Pure Appl. Sci.* **2014**, *22*, 1943-1946.
149. Dhau, J. S.; Singh, A.; Singh, A.; Sooch, B. S.; Brandão, P.; Félix, V. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *766*, 57-66.
150. Al-Rubaie, A. Z.; Al-Jadaan, S. A. S.; Muslim, S. K.; Saeed, E. A.; Ali, E. T.; Al-Hasani, A. K. J.; Al-Salman, H. N. K.; Al-Fadal, S. A. M. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *774*, 43-47.
151. Jadhav, A. A.; Dhanwe, V. P.; Joshi, P. G.; Khanna, P. K. *Chem. of Heteroc. Comp.* **2015**, *51*, 102-106.
152. Bender, K. O.; Garland, M.; Ferreyra, J. A.; Hryckowian, A. J.; Child, M. A.; Puri, A. W.; Solow-Cordero, D. E.; Higginbottom, S. K.; Segal, E.; Banaei, N.; Shen, A.; Sonnenburg, J. L.; Bogyo, M. *Sci. Transl. Med.* **2015**, *7*, 306ra148.
153. Gustafsson, T. N.; Osman, H.; Werngren, J.; Hoffner, S.; Engman, L.; Holmgren, A. *Biochim. Biophys. Acta.* **2016**, *1860*, 1265-1271.
154. Belattar, N.; Mechehoud, Y.; Benayache, S.; Benlabeled, K.; Segueni, N.; Benayache, F. *Brit. J. Pharm. Res.* **2016**, *13*, 1-6.
155. Macegoniuk, K.; Grela, E.; Palus, J.; Rudzinska-Szostak, E.; Grabowiecka, A.; Biernat, M.; Berlicki, L. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8125-8133.

156. Goins, C. M.; Dajnowicz, S.; Thanna, S.; Sucheck, S. J.; Parks, J. M.; Ronning, D. R. *ACS Infect. Dis.* **2017**, *3*, 378-387.
157. Rendeková, J.; Vlasáková, D.; Arsenyan, P.; Vasiljeva, J.; Nasim, M. J.; Witek, K.; Domínguez-Álvarez, E.; Zeslawska, E.; Mániková, D.; Tejchman, W.; Saleem, R. S. Z.; Rory, K.; Handzlik, J.; Chovanec, M. *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 1082-1090.
158. Shaban, E.; Nassar, S. H.; Shabban, S.; Gaffer, H. E. *Egypt. J. Chem.* **2017**, *60*, 73-78.
159. Zou, L.; Lu, J.; Wang, J.; Ren, X.; Zhang, L.; Gao, Y.; Rottenberg, M. E.; Holmgren, A. *EMBO Mol. Med.* **2017**, *9*, 1165-1178.
160. Rishi, P.; Thakur, R.; Kaur, U. J.; Singh, H.; Bhasin, K. K. *J. Microbiol.* **2017**, *55*, 737-744.
161. Thanna, S.; Goins, C. M.; Knudson, S. E.; Slayden, R. A.; Ronning, D. R.; Sucheck, S. J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3844-3854.
162. Ferraz, M. C.; Mano, R. A.; Oliveira, D. H.; Maia, D. S. V.; Silva, W. P.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G. *Medicines* **2017**, *4*, 1-10.
163. Witek, K.; Nasim, M. J.; Bischoff, M.; Gaupp, R.; Arsenyan, P.; Vasiljeva, J.; Marc, M. A.; Olejarz, A.; Latacz, G.; Kiec-Kononowicz, K.; Handzlik, J.; Jacob, C. *Molecules* **2017**, *22*, 2174.
164. Jin, W. B.; Xu, C.; Cheng, Q.; Qi, X. L.; Gao, W.; Zheng, Z.; Chan, E. W. C.; Leung, Y.-C.; Chan, T. H.; Wong, K.-Y.; Chen, S.; Chan, K.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *155*, 285-302.
165. Xu, L.; Gong, C.; Li, G.; Wei, J.; Wang, T.; Meng, W.; Shi, M.; Wang, Y. *Mol. Med. Rep.* **2018**, *17*, 6847-6851.
166. Khalek, A. A.; Abutaleb, N. S.; Mohammad, H.; Seleem, M. N. *PLoS One* **2018**, *13*. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199710>.
167. Nandeshwarappa, B. P.; Sadashiv, S. O.; Patil, S. J.; Prakash, G. K. *Res. Innov. Life Sci.* **2018**, *2018*, 65-70.
168. Chen, X.; Chen, H.; Zhang, H.; Peng, Y.; Deng, F.; Gao, J.; Chai, C.; Tang, S.; Zuo, X.; Lu, J.; Du, H. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* **2019**, *47*, 3338-3349.
169. Jastrzebska, I.; Mellea, S.; Salerno, V.; Grzes, P. A.; Siemiejczyk, L.; Niemirowicz-Laskowska, K.; Bucki, R.; Monti, B.; Santi, C. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 2121.
170. Souza, H. D. S.; Sousa, R. P. F.; Lira, B. F.; Vilela, R. F.; Borges, N. H. P. B.; Siqueira-Junior, J. P.; Lima, E. O.; Jardim, J. U. G.; Silva, G. A. T.; Barbosa-Filho, J. M.; Athayde-Filho, P. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, *30*, 188-197.

171. Al-Qatrani, N. H. K.; Essa, A. H.; Al-Jadaan, S. A. N. *J. Phys. Conf. Ser.* **2019**, *1279*, 012036.
172. Mosolygó, T.; Kincses, A.; Csonka, A.; Tönki, A. S.; Witek, K.; Sanmartín, C.; Marc, M. A.; Handzlik, J.; Kiec-Kononowicz, K.; Domínguez-Álvarez, E.; Spengler, G. *Molecules* **2019**, *24*, 1487.
173. Nasim, M. J.; Witek, K.; Kincses, A.; Abdin, A. Y.; Zesławska, E.; Marc, M. A.; Gajdacs, M.; Spengler, G.; Nitek, W.; Latacz, G.; Karczewska, E.; Kiec-Kononowicz, K.; Handzlik, J.; Jacob, C. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 6021-6031.
174. Stefanello, S. T.; Mizdal, C. R.; Gonçalves, D. F.; Hartmann, D. D.; Dobrachinski, F.; Carvalho, N. R.; Salman, S. M.; Sauer, A. C.; Dornelles, L.; Campos, M. M. A.; Soares, F. A. A. *Bioorg. Chem.* **2020**, *98*, 103727.
175. Singh, A.; Kaur, K.; Rani, S.; Kaur, M.; Singh, J. *Int. J. Eng. Sci. Technol.* **2017**, *4*, 938-948.
176. Sabir, S.; Yu, T. T.; Kuppusamy, R.; Almohaywi, B.; Iskander, G.; Das, T.; Willcox, M. D. P.; Black, D. S. C.; Kumar, N. *Antibiotics* **2021**, *10*, 321.
177. Nandeshwarappa, B. P.; Chandrashekarappa, S.; Sadashivc, S. O. *Chem. Data Collect.* **2020**, *28*, 100466.
178. Wójtowicz, H.; Kloc, K.; Maliszewska, I.; Młochowski, J.; Pivtka, M.; Piasecki, E. *Farmaco* **2004**, *59*, 863-868.
179. Abdel-Hafez, S. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1971-1977.
180. Pawar, M. J.; Burungale, A. B.; Karale, B. K. *Arkivoc* **2009**, *2009*, 97-107.
181. Chitra, S.; Paul, N.; Muthusubramanian, S.; Manisankar, P.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5465-5472.
182. Bhasin, A. K. K.; Jacob, C.; Sasse, F.; Karaghiosoff, K.; Bhasin, K. K.; Mehta, S. K.; Sharma, A.; Rishu. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *785*, 19-25.
183. Spengler, G.; Kincses, A.; Mosolygó, T.; Marc, M. A.; Nové, M.; Gajdacs, M.; Sanmartín, C.; McNeil, H. E.; Blair, J. M. A.; Domínguez-Álvarez, E. *Molecules* **2019**, *24*, 4264.
184. Puthran, D.; Poojary, B.; Nayak, S. G.; Purushotham, N.; Rasheed, M. S.; Hegde, H. *J. Heterocyclic. Chem.* **2020**, *57*, 1319-1329.
185. Piętka-Ottlik, M.; Burda-Grabowska, M.; Woźna, M.; Waleńska, J.; Kaleta, R.; Zaczyńska, E.; Piasecki, E.; Giurg, M. *Arkivoc* **2017**, *2017*, 546-556.
186. Shaaban, S.; Negm, A.; Sobh, M. A.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 190-201.

187. Giurg, M.; Golab, A.; Suchodolski, J.; Kaleta, R.; Krasowska, A.; Piasecki, E.; Pietka-Ottlik, M. *Molecules* **2017**, *22*, 974.
188. Wójtowicz, H.; Chojnacka, M.; Młochowski, J.; Palus, J.; Syper, L.; Hudecova, D.; Uher, M.; Piasecki, E.; Rybka, M. *Farmaco* **2003**, *58*, 1235-1242.
189. Küçükbay, H.; Durmaz, R.; Orhan, E.; Günal, S. *Farmaco* **2003**, *58*, 431-437.
190. Deiddau, D.; Lampis, G.; Maullu, C.; Pompei, R.; Ilsaia, F.; Lippolis, V.; Verani, G. *Pharmacol. Res.* **1997**, *36*, 193-197.
191. Kumar, V. S.; Reddy, C. S.; Raju, C. N.; Reddy, C. D. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1697-1708.
192. Yalagala, K.; Chunduri, V. R. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* **2013**, *4*, 912-922.
193. Pesarico, A. P.; Sartori, G.; Santos, C. F. A.; Neto, J. S. S.; Bortolotto, V.; Santos, R. C. V.; Nogueira, C. W.; Prigol, M. *Microbiol. Res.* **2013**, *168*, 563-568.
194. Mitra, S.; Mukherjee, S.; Sen, S. K.; Hajra, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2198-2201.
195. Mhaidat, N. M.; Al-Smadi, M.; Al-Momani, F.; Alzoubi, K. H.; Mansi, I.; Al-Balas, Q. *Drug Des. Devel. Ther.* **2015**, *9*, 3645-3652.
196. Yassin, F. A.; Seliem, A. F.; Bayomy, B. E.; Hawsawi, H. M. *Int. J. Sci. Res.* **2015**, *6*, 915-919.
197. Kolomieitsev, D. O.; Markov, V. I.; Astakhina, V. O.; Kovalenko, S. I.; Varenichenko, S. A.; Kharchenko, O. V. *J. Org. Pharm. Chem.* **2015**, *13*, 32-38.
198. El-Shamy, I. E.; Abdel-Mohsen, A. M.; Alsheikh, A. A.; Fouda, M. M. G.; Al-Deyab, S. S.; El-Hashash, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1183-1188.
199. Łączkowski, K. Z.; Biernasiuk, A.; Baranowska-Łączkowska, A.; Zielińska, S.; Sałat, K.; Furgala, A.; Misiura, K.; Malm, A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 24-39.
200. Sharma, N.; Kumar, S.; Maurya, I. K.; Bhasin, K. K.; Verma, A.; Wangoo, N.; Bhasin, A. K. K.; Mehta, S. K.; Kumar, S.; Sharma, R. K. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 114-224.
201. Khalifa, M. E.; Gobouri, A. A. *Pol. J. Chem. Technol.* **2017**, *19*, 28-35.
202. Hamama, W. S.; Ibrahim, M. E.; Gooda, A. A.; Zoorob, H. H. *J. Heterocyclic Chem.* **2018**, *55*, 2623-2634.

203. Gularte, M. S.; Anghinoni, J. M.; Abenante, L.; Voss, G. T.; Oliveira, R. L.; Vaucher, R. A.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Lenardão, E. J.; Fajardo, A. R. *Carbohydr. Polym.* **2019**, *219*, 240-250.
204. Küçük, H. B.; Salt, Z. B.; Kara, E. M.; Mehan, A. S.; Yusufoglu, A. S. *Phosp., Sulfur, and Silic.* **2019**, *194*, 903-908.
205. Shaaban, S.; Sasse, F.; Burkholz, T.; Jacob, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3610-3619.
206. Kloc, K.; Maliszewska, I.; Młochowski, J. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3805-3815.
207. Abdel-Hafez, S. H.; Anthonsen, H. W.; Sliwka, H.-R.; Partali, V. *Phosp., Sulfur, and Silic.* **2005**, *180*, 2217-2224.
208. Chan, G.; Hardej, D.; Santoro, M.; Lau-Cam, C.; Billack, B. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2007**, *21*, 252-264.
209. Abdel-Hafez, S. H.; Hussein, M. A. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2008**, *341*, 240-246.
210. Pietka-Ottlik, M.; Wójtowicz-Mlochowska, H.; Kolodziejczyk, K.; Piasecki, E.; Mlochowski, J. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1423-1427.
211. Jayalakshmi, N.; Nanjundan, S. *Int. J. Chem. Sci.* **2008**, *6*, 1177-1188.
212. Dąbrowska, E.; Piętko-Ottlik, M.; Palus, J. *Phosp., Sulfur, and Silic.* **2008**, *183*, 1082-1086.
213. Parveen, M.; Mehdi, S. H.; Ghalib, R. M.; Alam, M.; Hashim, R.; Sulaiman, O. *Indo. J. Chem.* **2009**, *9*, 285-288.
214. Bellomo, A.; Bertucci, A.; Stefani, H.; Vázquez, Á.; Gonzalez, D. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 2673-2676.
215. Pujari, J. N.; Lakkakula, V. K.; Abbavaram, B. R.; Merugu, K. S.; Nali, P.; Golla, N. S. *J. Chem. Pharm. Sci.* **2010**, *3*, 267-269.
216. Abbady, M. A.; Kandeel, M. M.; Abdel-Hafez, S. H.; Abou-Omar, M.-A. M. *Phosp., Sulfur, and Silic.* **2010**, *185*, 1708-1725.
217. Abdel-Hafez, S. H. *Phosp., Sulfur, and Silic.* **2010**, *185*, 2543-2550.
218. Alberto, E. E.; Rossato, L. L.; Alves, S. H.; Alves, D.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1001-1003.
219. El-Shamy, I. E.; Abdel-Mohsen, A. M.; Fouda, M. M.G.; Almonasy, N.; Al-Deyab, S. S.; El-Hashash, M. A. *Life Sci. J.* **2013**, *10*, 799-809.
220. Abdel-Hafez, S. H.; Break, L. M.; Alsaadi, A. M. *Phosp., Sulfur, and Silic.* **2013**, *188*, 1281-1295.

221. Lieberman, O. J.; Orr, M. W.; Wang, Y.; Lee, V. T. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 183-192.
222. El-Shamy, I. E.; M. Abdel-Mohsen, A. M.; Al-Shehri, M. M.; El-Hashash, M. A.; Al-Shamrani, K. M. *Life Sci. J.* **2014**, *11*, 385-391.
223. Bugarčić, Z. M.; Divac, V. M.; Kostić, M. D.; Janković, N. Z.; Heinemann, F. W.; Radulović, N. S.; Stojanović-Radić, Z. Z. *J. Inorg. Biochem.* **2015**, *143*, 9-19.
224. Talas, Z. S.; Gok, Y.; Ozdemir, I.; Ates, B.; Gunal, S.; Yilmaz, I. *Pak. J. Pharm. Sci.* **2015**, *28*, 611-616.
225. Sancineto, L.; Piccioni, M.; Marco, S. D.; Pagiotti, R.; Nascimento, V.; Braga, A. L.; Santi, C.; Pietrella, D. *BMC Microbiol.* **2016**, *16*, 220.
226. Jadhav, A. A.; Dhanwe, V. P.; Joshi, P. G.; Khanna, P. K. *Cog. Chem.* **2016**, *2*, 1144670.
227. Kumar, S.; Sharma, N.; Maurya, I. K.; Bhasin, A. K. K.; Wangoo, N.; Brandao, P.; Felix, V.; Bhasin, K. K.; Sharma, R. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 916-924.
228. Refata, M. S.; Abdel-Hafez, S. H. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 1151-1153.
229. Zesławska, E.; Korona-Głowniak, I.; Szczesio, M.; Olczak, A.; Zylewska, A.; Tejchman, W.; Malm, A. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1142*, 261-266.
230. Kumar, A.; Sharma, N.; Maurya, I. K.; Vermac, A.; Kumar, S.; Bhasin, K. K.; Sharma, R. K. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 2919-2926.
231. Bhat, M. A.; Lone, S. H.; Srivastava, S. K. *J. Coord. Chem.* **2018**, *71*, 2800-2813.
232. Kamal, A.; Nazari V., M.; Yaseen, M.; Iqbal, M. A.; Ahamed, M. B. K.; Majid, A. S. A.; Bhatti, H. N. *Bioorg. Chem.* **2019**, *90*, 103042.
233. Leo, I. D.; Messina, F.; Nascimento, V.; Nacca, F. G.; Pietrella, D.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Sancineto, L. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2019**, *16*, 589-601.
234. Neamah, N. F.; Khudair, A.-R. N.; Al-Jadaan, S. A. N. *Egypt. J. Chem.* **2020**, *63*, 669-681.
235. Musthafa, M.; Konakanchi, R.; Ganguly, R.; Sreekanth, A. *Phosp., Sulfur, and Silic.* **2020**, *195*, 331-338.
236. Saxena, R.; Sharma, P. *Indian J. Pharm. Biol. Res.* **2015**, *3*, 1-6.
237. Zaki, R. M.; Abdul-Malik, M. A.; Saber, S. H.; Radwan, S. M.; El-Dean, A. M. K. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 2130-2145.
238. Borges, F. G.; Zugman, T.; Bandeira, P. T.; Dalmolin, M. C.; Scariot, D. B.; Garcia, F. P.; Oliveira, A. R. M.; Nakamura, C. V.; Piovan, L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2021**, *32*, 462-475.

239. Kubiça, T. F.; Denardi, L. B.; de Loreto, É. S.; Zeni, G.; Weiblen, C.; Oliveira, V.; Santurio, J. M.; Alves, S. H. *Mycoses* **2019**, *62*, 428-433.
240. Orié, N. N.; Warren, A. R.; Basaric, J.; Lau-Cam, C.; Piętka-Ottlik, M.; Młochowski, J.; Billack, B. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2017**, *31*, e21892.
241. Łączkowski, K. Z.; Misiura, K.; Biernasiuk, A.; Malm, A. *Med. Chem.* **2015**, *11*, 118-127.
242. Chassot, F.; Venturini, T. P.; Piasenti, F. B.; Santurio, J. M.; Svidzinski, T. I. E.; Alves, S. H. *New Microbiol.* **2016**, *39*, 301-303.
243. Mautner, H. G. *Biochem. Pharmacol.* **1958**, *1*, 169-173.
244. Jalilian, A. R.; Sattari, S.; Bineshmavasti, M.; Daneshtalab, M.; Shafiee, A. *Farmaco* **2003**, *58*, 63-68.
245. Łączkowski, K. Z.; Motylewska, K.; Baranowska-Łączkowska, A.; Biernasiuk, A.; Misiura, K.; Malm, A.; Fernandez, B. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1108*, 427-437.
246. Orié, N. N.; Warren, A. R.; Basaric, J.; Lau-Cam, C.; Piętka-Ottlik, M.; Młochowski, J.; Billack, B. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2017**, *31*.
247. Jafar, N. N. A.; Mahdi, I. M. A.; Hadwan, M. H.; Alameri, A. A. *J. Young Pharm.* **2017**, *9*, 463-467.
248. Bien', M.; Blaszczyk, B.; Kalinowska, K.; Młochowski, J.; Inglot, A.D. *Arch. Immunol. Ther. Ex.* **1999**, *47*, 185-193.
249. Billack, B.; Piętka-Ottlik, M.; Santoro, M.; tacia Nicholson, S.; Młochowski, J.; Lau-Cam, C. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2010**, *25*, 312-317.
250. Loreto, E. S.; Mario, D. A. N.; Santurio, J. M.; Alves, S. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Mycoses* **2011**, *54*, 572-576.
251. Denardi, L. B.; Mario, D. A. N.; Loreto, E. S.; Nogueira, C. W.; Santurio, J. M.; Alves, S. H. *Mycopathologia* **2013**, *176*, 165-169.
252. Venturini, T. P.; Chassot, F.; Loreto, E. S.; Keller, J. T.; Azevedo, M. I.; Zeni, G.; Santurio, J. M.; Alves, S. H. *Med. Mycol.* **2016**, *54*, 550-555.
253. Waskow, B.; Mano, R. A.; Giacomini, R. X.; Oliveira, D. H.; Schumacher, R. F.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C.; Savegnago, L.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5575-5580.
254. Thangamani, S.; Eldesouky, H. E.; Mohammad, H.; Pascuzzi, P. E.; Avramova, L.; Hazbun, T. R.; Seleem, M. N. *Biochim. Biophys. Acta* **2017**, *1861*, 3002-3010.

255. Wall, G.; Chaturvedi, A. K.; Wormley Jr., F. L.; Wiederhold, N. P.; Patterson, H. P.; Patterson, T. F.; Lopez-Ribota, J. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62*, e01084-18.
256. Amorim, L. M. M.; Braga, M. T.; Carvalho, M. L.; Oliveira, I. R.; Querobino, S. M.; Alberto-Silva, C.; Rocha, J. B. T.; Costa, M. S. *Curr. Pharm. Des.* **2018**, *24*, 3964-3971.
257. Marshall, A. C.; Kidd, S. E.; Lamont-Friedrich, S. J.; Arentz, G.; Hoffmann, P.; Coad, B. R.; Bruning, J. B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63*, e02281-18.
258. Sarfraz, M.; Nasim, M. J.; Jacob, C.; Gruhlke, M. C. H. *Appl. Sci.* **2019**, *9*, 3728.
259. Cruz-Claure, M. L. D.; Céspedes-Llave, A. A.; Ulloa, M. T.; Benito-Lama, M.; Domínguez-Álvarez, E.; Bastida, A. *Microorganisms* **2019**, *7*, 664.
260. Rossato, L.; Loreto, E. S.; Venturini, T. P.; Azevedo, M. I.; Al-Hatmi, A. M. S.; Santurio, J. M.; Alves, S. H. *Mycoses* **2019**, *62*, 508-512.
261. Rosseti, I. B.; Wagner, C.; Fachinetto, R.; Junior, P. T.; Costa, M. S. *Mycoses* **2011**, *54*, 506-513.
262. Libero, F. M.; Xavier, M. C. D.; Victoria, F. N.; Nascente, P. S.; Savegnago, L.; Perin, G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3091-3094.
263. Rosseti, I. B.; Rocha, J. B. T.; Costa, M. S. *J. Trace Elem. Med. Bio.* **2015**, *29*, 289-295.
264. Melo, A. M.; Poester, R. V.; Trapaga, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Martinez, M.; Sass, G.; Stevens, D. A.; Xavier, M. O. *Med. Mycol.* **2020**, *0*, 1-9.
265. Holetz, F. B.; Pessini, G. L.; Sanches, N. R.; Cortez, D. A.; Nakamura, C. V.; **2002**. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. *Mem I Oswaldo Cruz* *97*: 1027-1031.
266. Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B. *Molecules* **2020**, *25*, 1909.
267. El-Banna, N.; Qaddoumi, S. S. *J. Microbiol. Antimicrob.* **2016**, *8*, 7-13.
268. Trabulsi, L. R.; Alterthum, F. *Microbiologia*; São Paulo: Atheneu, 6^o ed, **2015**, p.7-13; 543-547.
269. Hans Christian Gram. History of Gram. Disponível em: <<https://sites.google.com/site/hans-christiangram1853/website-builder>> (acesso em: 22 Jul. 2020).
270. Nascimento, V.; Cordeiro, P. S.; Arca, M.; Marini, F.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Lippolis, V.; Iwaoka, M.; Santi, C. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 9444-9451.

271. A Brief Overview of Classes of Antibiotics. Compound Interest. Disponível em: <<https://www.compoundchem.com/2014/09/08/antibiotics/>> (acesso em: 22 Jul. 2020).
272. Alves, C. Q.; David, J. M.; David, J. P.; Bahia, M. V.; Aguiar, R. M. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 2202-2010.
273. Reich, H. J.; Cohen, M. L.; Clark, P. S. *Org. Synth. Coll.* **1979**, *59*, 141.
274. Whithers, R. M. J.; Lees, F. P. *J. Hazard. Mater.* **1986**, *13*, 279-299.
275. Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434-5447.
276. Finar, Material Safety Data Sheet: Diethyl ether MSDS. Disponível em: <<https://www.finar-chemicals.com/msds/Diethyl%20ether.pdf>>. Acesso em: 25 de maio de 2021.
277. Thermo Fisher, Safety Data Sheet. Disponível em: <<https://www.fishersci.com/store/msds?partNumber=BP11401&productDescription=TE-TRAHYDROFURAN+SEQ+1L&vendorId=VN00033897&countryCode=US&language=en>>. Acesso em: 25 de maio de 2021.
278. Müller, J.; Terfort, A. *Inorganica Chim. Acta* **2006**, *359*, 4821-4827.
279. Teerlinck, C. E.; Bowyer, W. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1059-1064.
280. Wirth, T.; Fragale, G. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1894-1902.
281. Muges, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Puneekar, N. S.; Butcher, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 839-850.
282. Farah, D.; Karol, T. J.; Kuivila, H. G. *Organometallics* **1985**, *4*, 662-666.
283. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Organic Chemistry. 2^a ed. Oxford University Press, **2012**.
284. Syper, L.; Młochowski, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6119-6130.
285. Młochowski, J.; Kloc, K.; Syper, L.; Ingot, A. D. *Phosp., Sulfur, and Silic.* **1991**, *59*, 267-270.
286. Thompson, D. P.; Boudjouk, P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2109-2112.
287. Syper, L.; Młochowski, J. *Synthesis* **1984**, 439-442.
288. Bhasin, K. K.; Singh, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *658*, 71-76.
289. Krief, A.; Derock, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3083-3086.
290. Krief, A.; Dumont, W.; Delmotte, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1669-1672.

291. Baquedano, Y.; Alcolea, V.; Toro, M. A.; Gutiérrez, K. J.; Nguewa, P.; Font, M.; Moreno, E.; Espuelas, S.; Jiménez-Ruiz, A.; Palop, J. A.; Plano, D.; Sanmartín, C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 3802-3812.
292. Salama, P.; Bernard, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5711-5714.
293. Li, Z.; Ke, F.; Deng, H.; Xu, H.; Xiang, H.; Zhou, X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2943-2946.
294. Nishiyama, Y.; Katsuura, A.; Negoro, A.; Hamanaka, S.; Miyoshi, N.; Yamana, Y.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3776-3780.
295. Singh, D.; Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3288-3291.
296. Kassaei, M. Z.; Motamedi, E.; Movassagh, B.; Poursadeghi, S. *Synthesis* **2013**, *45*, 2337-2342.
297. Bandeira, P. T.; Souza, J. P. A.; Scariot, D. B.; Garcia, F. P.; Nakamura, C. V.; Oliveira, A. R. M.; Piovan, L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 806-810.
298. Bandeira, P. T.; Dalmolin, M. C.; Oliveira, M. M.; Nunes, K. C.; Garcia, F. P.; Nakamura, C. V.; Oliveira, A. R. M.; Piovan, L. *Bioorgan. Med. Chem.* **2019**, *27*, 410-415.
299. Dalmolin, M. C.; Bandeira, P. T.; Ferri, M. S.; Oliveira, A. R. M.; Piovan, L. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *874*, 32-39.
300. Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. G.; Organic Chemistry. 10^a ed. Wiley, John Wiley & Sons, Inc., **2012**.
301. Abraham, R. J.; Mobli, M.; Smith, R. J. *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 26-36.
302. Pavia, D. L. et al. Introduction to spectroscopy. 5^a ed. Stamford, CT: Cengage Learning, **2015**.
303. Castillo, N.; Boyd, R. J. *J. Chem. Theory Comput.*, **2006**, *2*, 271-280.
304. Seyferth, D. The Grignard Reagents. *Organometallics* **2009**, *28*, 1598-1605.
305. Peltzer, R. M.; Eisenstein, O.; Nova, A.; Cascella, M. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 4226-4237.
306. Peltzer, R. M.; Gauss, J.; Eisenstein, O.; Cascella, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2984-2994.
307. Rusakov, Y. Y.; Rusakova, I. L. *Int. J. Quantum Chem.* **2019**, *119*, e25809.

308. Fragoso, E.; Azpiroz, R.; Sharma, P.; Espinosa-Pérez, G.; Lara-Ochoa, F.; Toscano, A.; Gutierrez, R.; Portillo, O. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1155*, 711-719.
309. Nascimento, V.; Cordeiro, P. S.; Arca, M.; Marini, F.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Lippolis, V.; Iwaoka, M.; Santi, C. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 9444-9451.
310. Iwaoka, M.; Tomoda, S. *Phosp., Sulfur, and Silic.* **2005**, *180*, 755-766.

7 Material Suplementar

Índice de Figuras

Figura S1. Espectro no Infravermelho do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano 146	93
Figura S2. Espectro no Infravermelho do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano 147	93
Figura S3. Espectro no Infravermelho do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído 148	94
Figura S4. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano 146	94
Figura S5. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (CDCl_3 , 50 MHz) do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano 146 .	95
Figura S6. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2- il)fenil)diselano 147	95
Figura S7. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2- il)fenil)diselano 147	96
Figura S8. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído 148	96
Figura S9. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (CDCl_3 , 50 MHz) do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído 148 . .	97

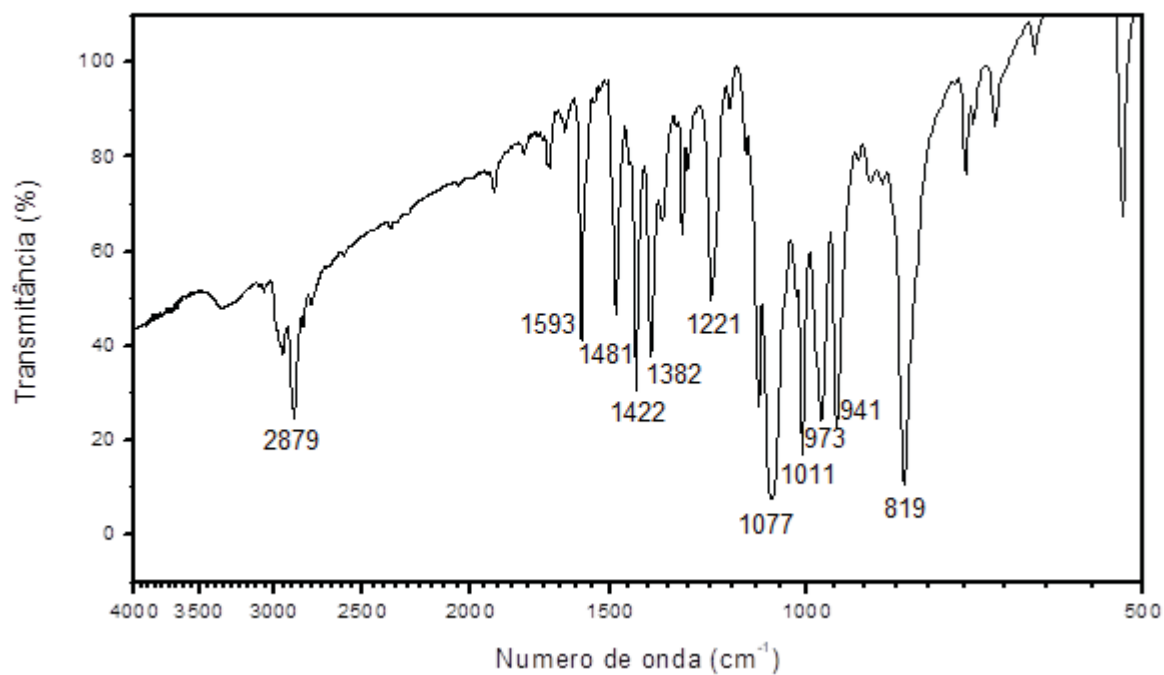


Figura S1. Espectro no Infravermelho do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano **146**.

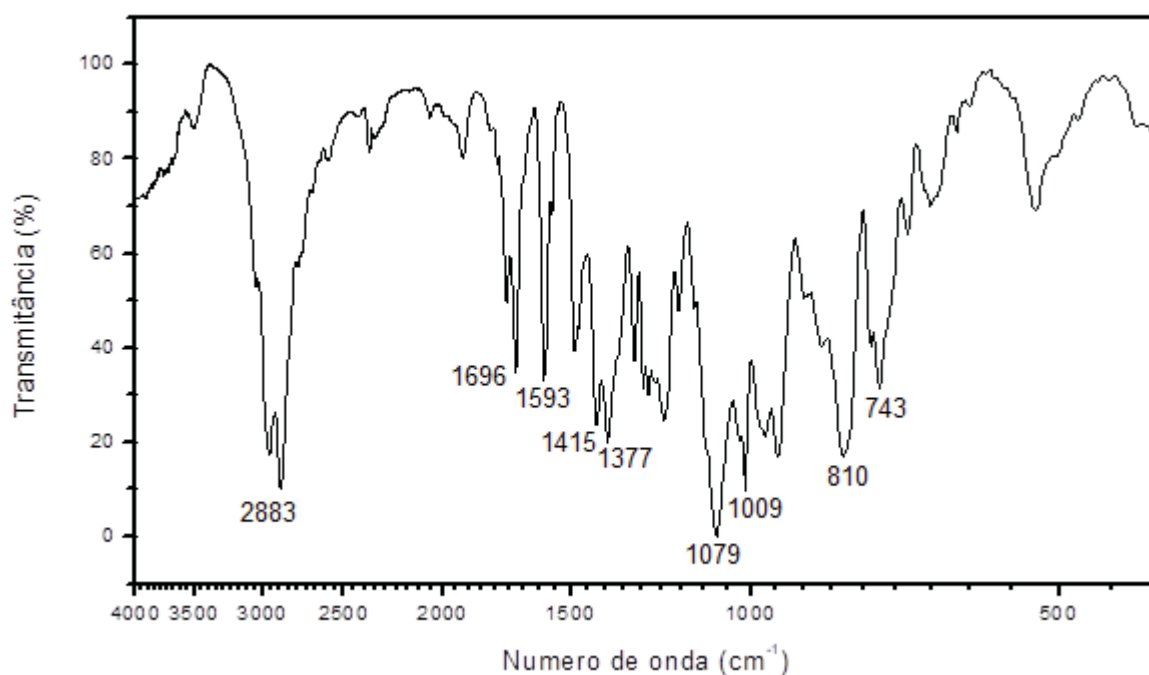


Figura S2. Espectro no Infravermelho do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano **147**.

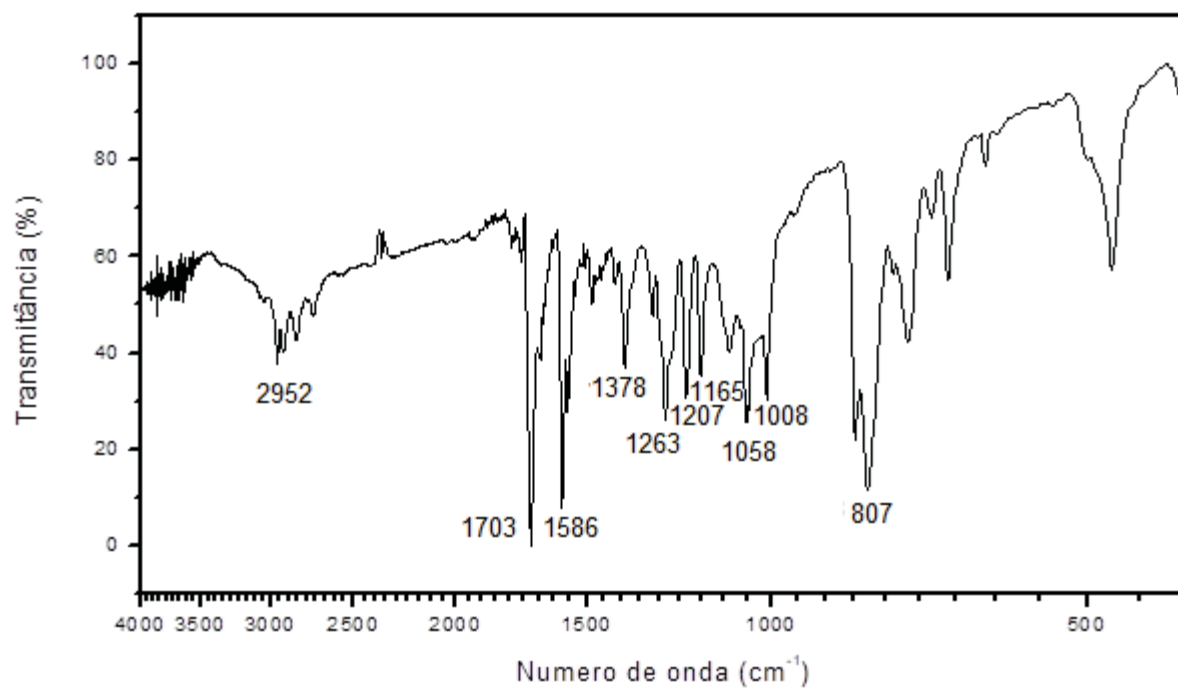


Figura S3. Espectro no Infravermelho do 4,4'-diselanodiildibenzaldeído **148**.

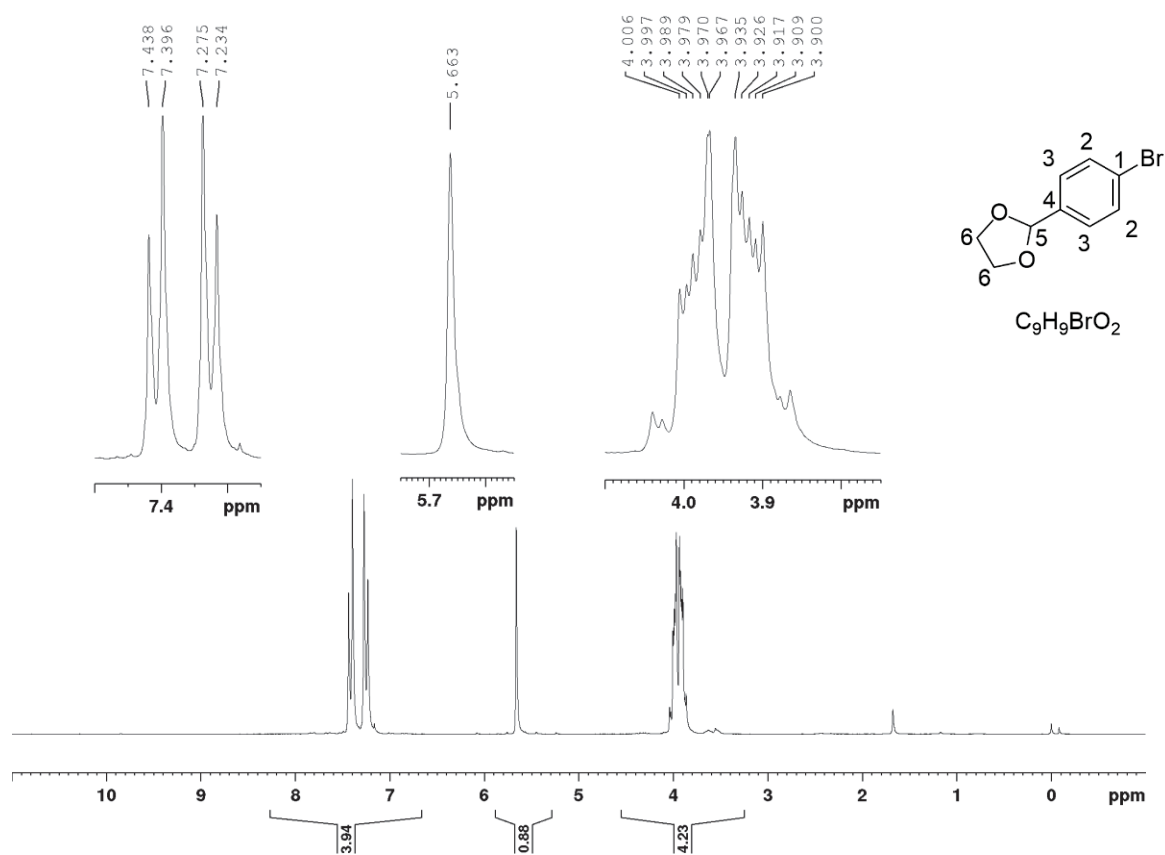


Figura S4. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano **146**.

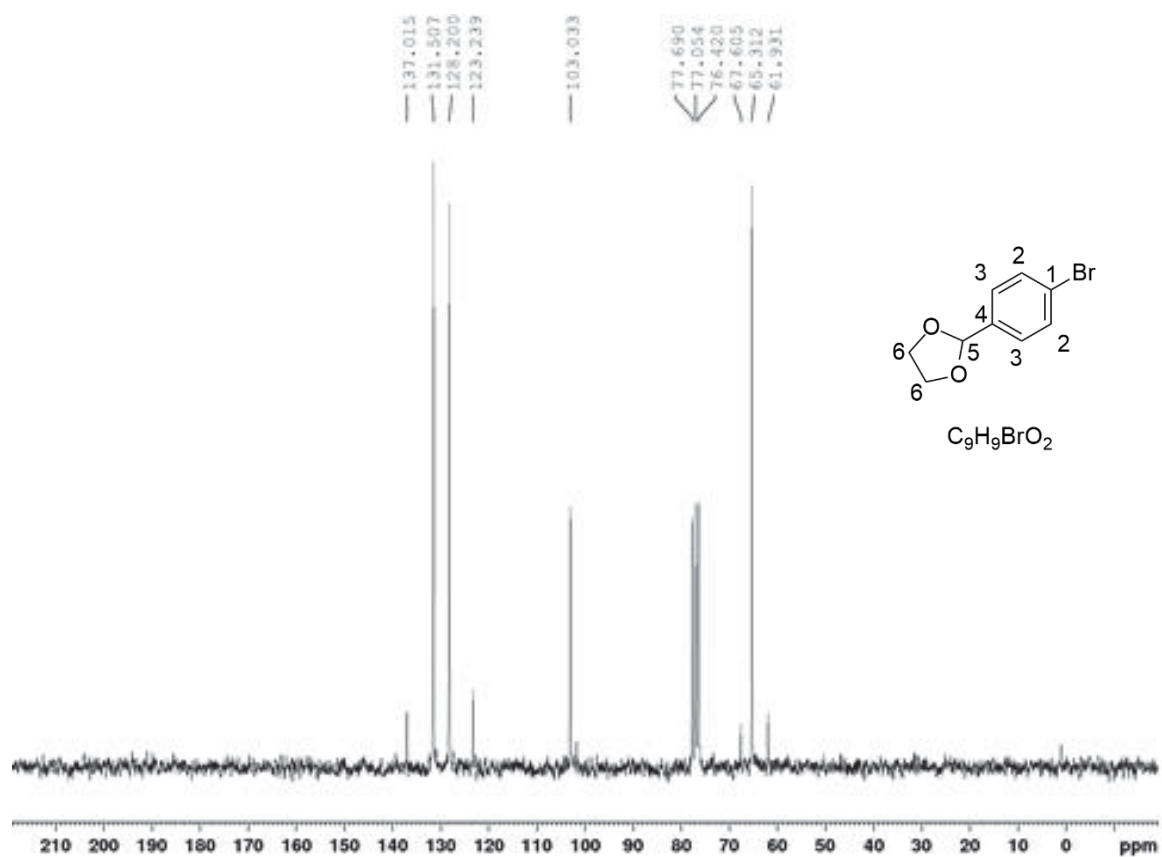


Figura S5. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 50 MHz) do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxalano **146**.

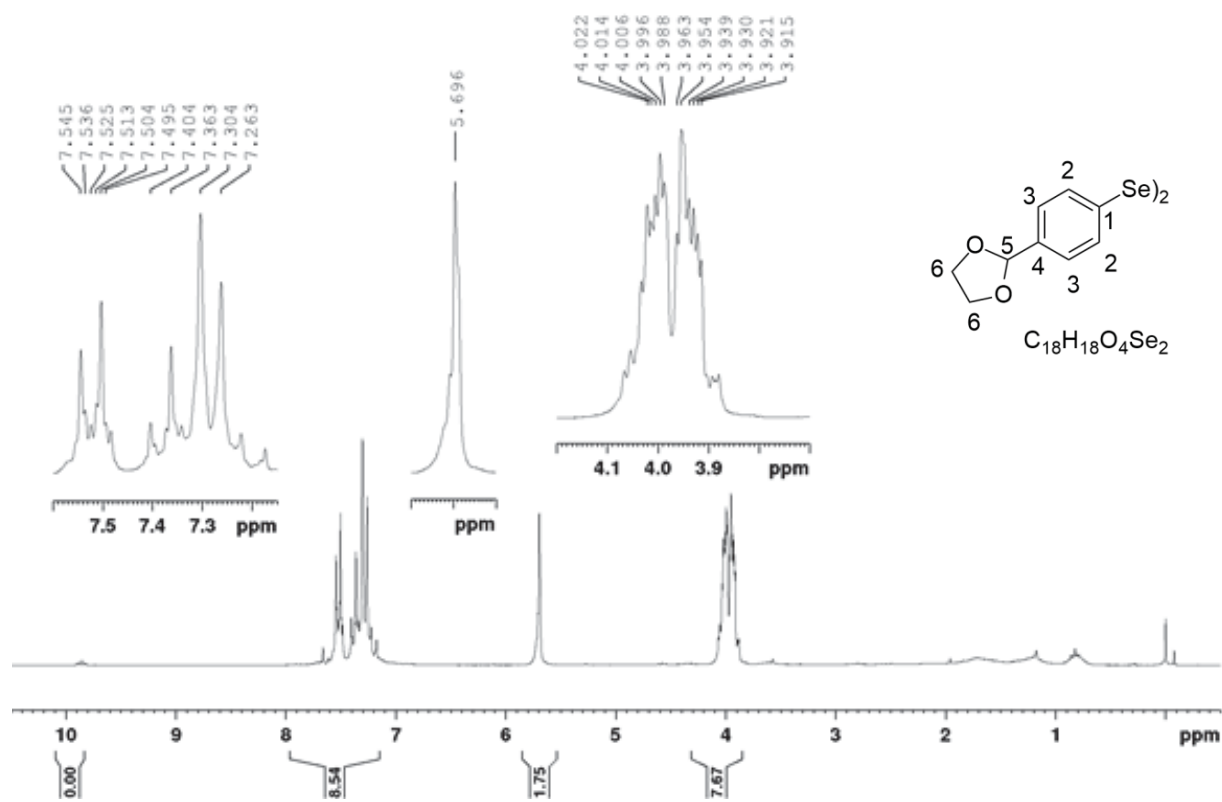


Figura S6. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano **147**.

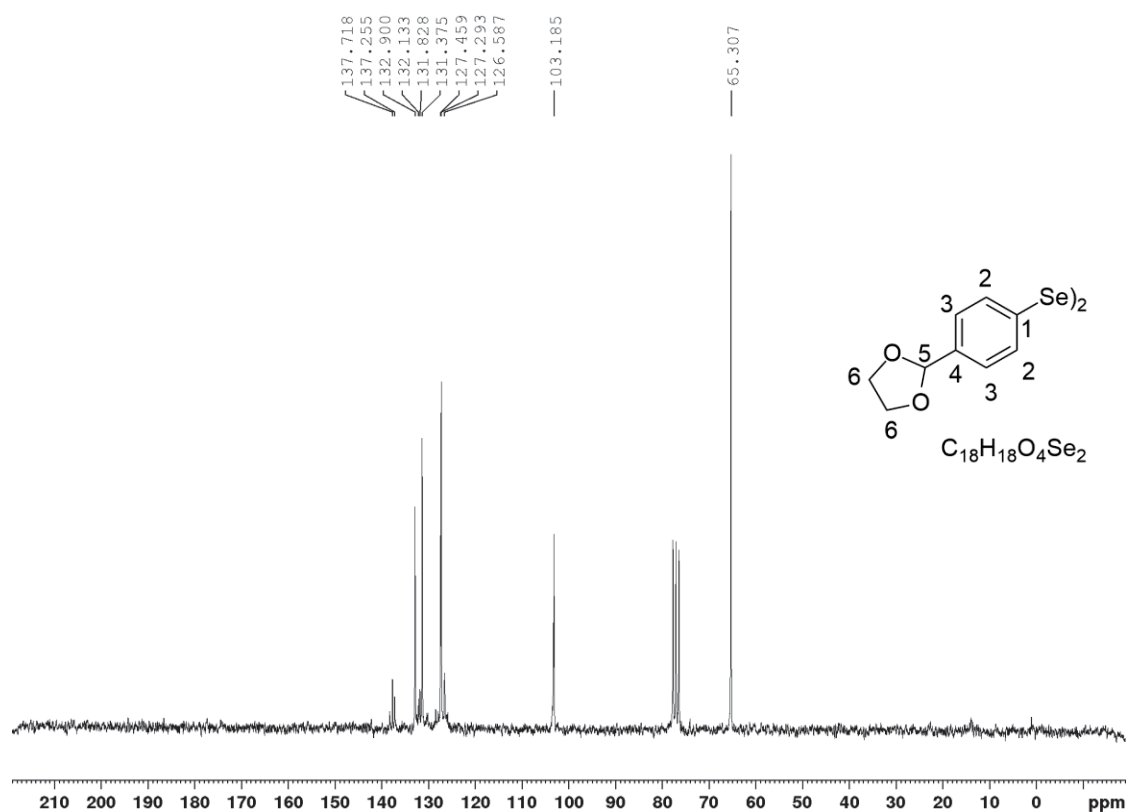


Figura S7. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,2-bis(4-(1,3-dioxalano-2-il)fenil)diselano **147**.

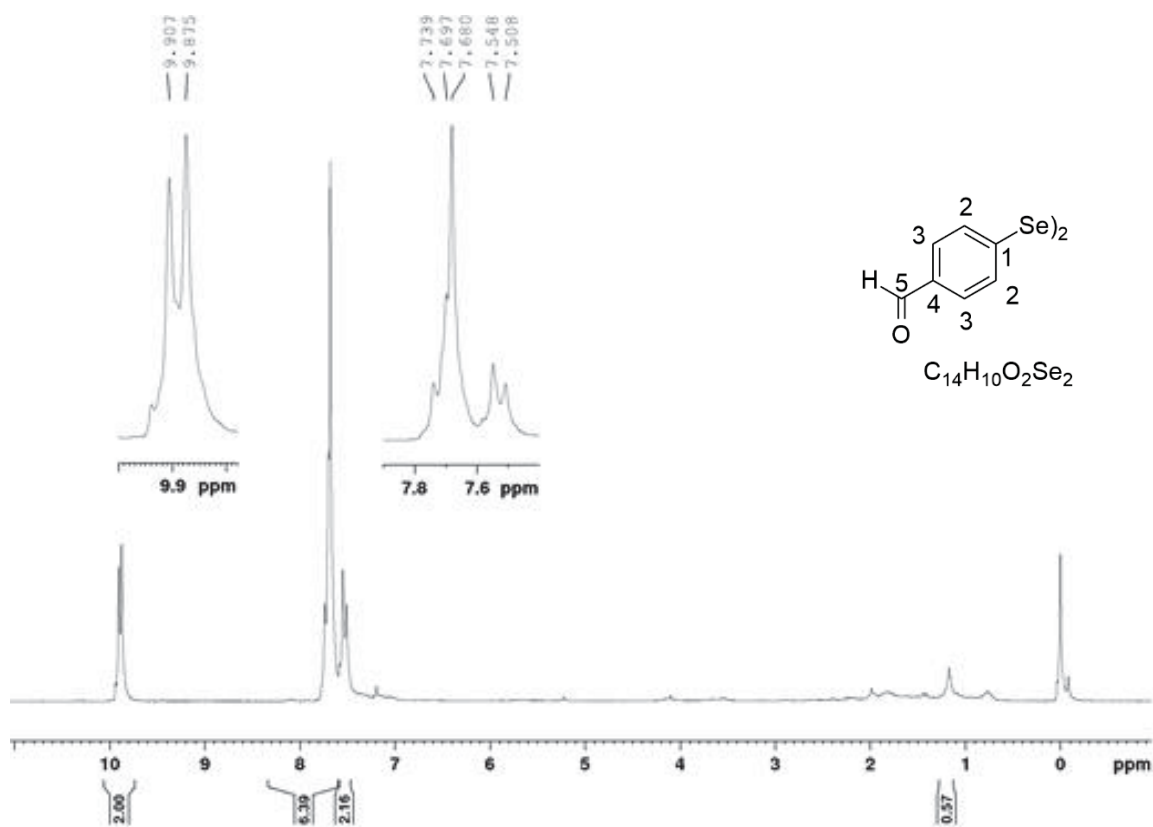


Figura S8. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz) do 4,4'-diselanoildibenzaldeído **148**.

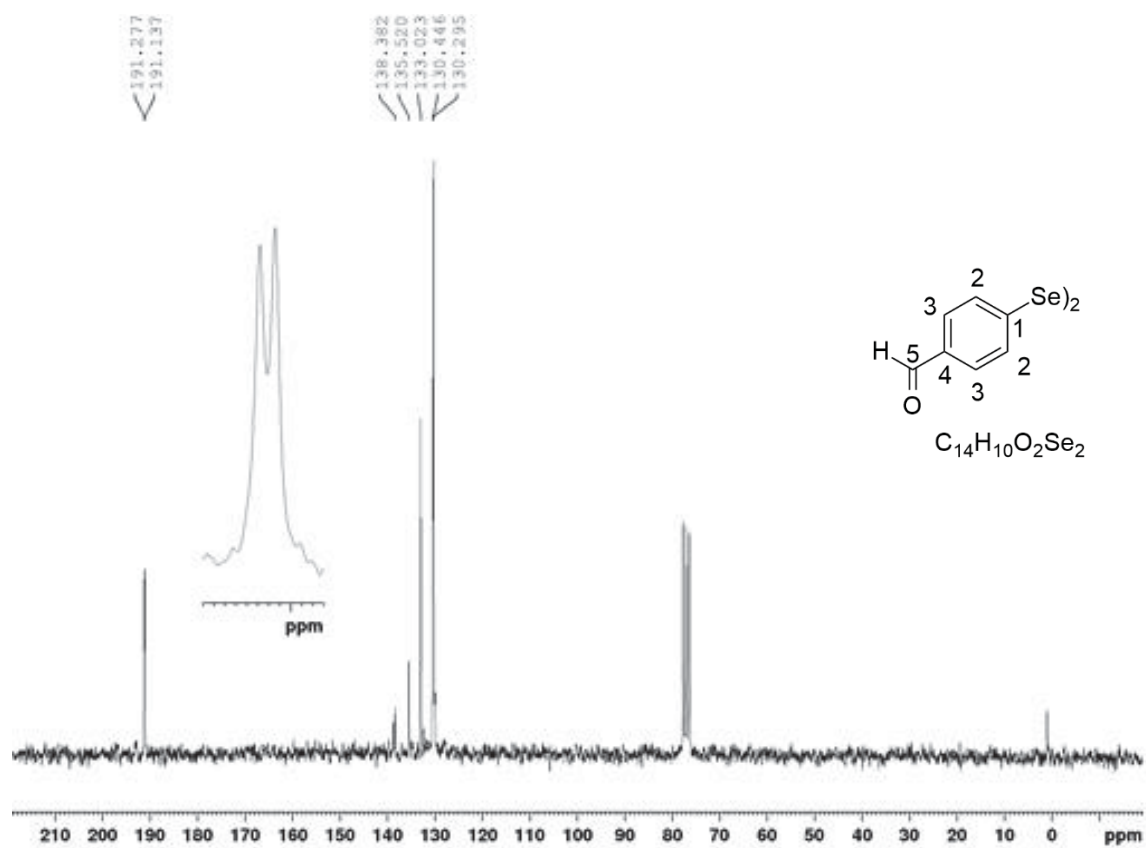


Figura S9. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (CDCl_3 , 50 MHz) do 4,4'-diselanodiibenzaldeído **148**.