



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIA CLARA DA SILVA DURIGON

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DE DERIVADOS DE ALFA-  
CIANOIDRINAS SELENILADAS EM CÉLULAS NÃO-TUMORAIS E DE  
MELANOMA

CURITIBA

2022

MARIA CLARA DA SILVA DURIGON

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DE DERIVADOS DE ALFA-  
CIANOIDRINAS SELENILADAS EM CÉLULAS NÃO-TUMORAIS E DE  
MELANOMA

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

Orientador: Prof. Dr. Leandro Piovan

Coorientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Juliana Christina Thomas

CURITIBA

2022

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Durigon, Maria Clara da Silva

Síntese e avaliação da citotoxicidade de derivados de *alfa*-  
cianoidrinas seleniladas em células não-tumorais e de melanoma /  
Maria Clara da Silva Durigon – Curitiba, 2022.

1 recurso on-line : PDF.

Dissertação (Mestrado) – 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. Selênio. 2. Melanoma. I. Piovan, Leandro. II. Thomas,  
Juliana Christina. III. Universidade Federal do Paraná. Programa  
de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

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 -  
40001016026P2

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MARIA CLARA DA SILVA DURIGON** intitulada: **SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DE DERIVADOS DE ALFA-CIANOIDRINAS SELENILADAS EM CÉLULAS NÃO-TUMORAIS E DE MELANOMA**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

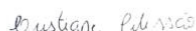
A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 31 de Janeiro de 2022.



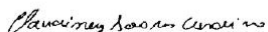
LEANDRO PIOVAN

Presidente da Banca Examinadora



CRISTIANE PILISSÃO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ)



CLAUDINEY SOARES CORDEIRO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

## AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial meus pais Marlei e Marcos, minha irmã Júlia e meu cunhado Jonathan, que me apoiaram nessa jornada acadêmica.

Ao meu orientador Prof. Dr. Leandro Piovan, por me receber no LaSQuE sem me conhecer, e me dar a oportunidade de aprender um pouco sobre a química do selênio.

À minha coorientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana Christina Thomas, pela experiência compartilhada, que contribuiu imensamente no desenvolvimento deste projeto.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cristiane Pilissão, por aceitar avaliar minha dissertação, e por ser parte fundamental no meu desenvolvimento científico.

Ao Prof. Dr. Claudiney Soares Cordeiro, pelas contribuições tanto no exame de qualificação quanto agora na dissertação.

Ao Prof. Dr. Luiz Pereira Ramos pelas contribuições no relatório anual e à Prof. Dra. Maria Élide Alves Stefanello pelas contribuições na banca de qualificação.

Ao centro de Ressonância Magnética Nuclear da UFPR pelas análises realizadas. Ao hialotécnico Geraldo Batista de Paiva, aos servidores técnico-administrativos Marcelino Câmara e Fernanda Gabardo Dias Pinheiro e a todo o suporte técnico do DQUI-UFPR.

A Bruna Renata Caitano Visnheski e à Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Fogagnoli Simas, que realizaram os ensaios biológicos descritos nesse trabalho, e responderam a todas minhas perguntas bobas sobre eles.

Aos colegas do Laboratório de Síntese Química e Enzimática (Andreas, Armando, Bruna, Bruno, Bianca, Guilherme, Jana, Jullyane, Matheus, Tay, Thiago e Valmir), que estavam sempre dispostos a ajudar, e me acompanharam durante esses anos.

À minha família de Curitiba, meus colegas da graduação, Carina, Daniel, Gesieli, Juliane, Lucas Prado, Lucas Scalon, Maria Izabel, Mariana, Mayara, e Thays, pelos momentos compartilhados durante todo este período.

À CAPES e CNPq pelos recursos financeiros (bolsa e fomento à pesquisa) não só para o desenvolvimento desse trabalho, mas toda a jornada acadêmica.

A todos os professores da UFPR pela participação na minha formação acadêmica.

Agradeço a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para realização deste trabalho, bem como, para a minha formação.



## RESUMO

O melanoma é um tipo de câncer de pele muito agressivo, devido principalmente a seu potencial metastático, que demanda tratamentos mais intensos que causam diversos efeitos colaterais. Isso motiva a busca de tratamentos mais efetivos contra essa classe de tumor, na qual compostos selenilados apresentam potencial atividade antimelanoma, sendo essa classe de compostos foco nesse trabalho. Assim, nesta dissertação foram sintetizados uma série de compostos selenilados utilizando a química das cianoidrinas, sendo eles o  $\alpha$ -hidroxiéster **29**,  $\alpha$ -hidroxiácido **30**, diéster **31** e o 1,2-diol **32**, com rendimentos variando de 26 a 68%. Os compostos sintetizados, assim como os derivados de  $\alpha$ -cianoidrinas selenilados **LQ39**, **LQ40** e **LQ41** previamente sintetizados foram então avaliados em ensaios biológicos, na qual primeiramente foi realizada uma avaliação de citotoxicidade frente a uma linhagem celular não-tumoral (fibroblastos murinos BALB/3T3). A avaliação biológica frente aos fibroblastos murinos mostrou a relação entre a atividade citotóxica apresentada e alguns subgrupos estruturais, como o substituinte ligado ao selênio e a presença de funções oxigenadas. Os derivados  $\alpha$ -hidroxiéster **29** e  $\alpha$ -hidroxiácido **30** foram considerados não-citotóxicos para a linhagem não-tumoral e foram selecionados para avaliação frente a células de melanoma murino B16F10. Nesta, o  $\alpha$ -hidroxiéster **29** apresentou atividade citotóxica seletiva para a linhagem de melanoma, indicando que este composto pode ser considerado promissor para ensaios mais avançado na busca por um agente antimelanoma seletivo.

Palavras-chave:  $\alpha$ -Cianoidrinas. Organosselenetos. Citotoxicidade. Melanoma.

## ABSTRACT

Melanoma is a very aggressive type of skin cancer, mainly due to its metastatic potential, which requires intense treatments leading to severe side effects. This motivates the search for more effective treatments against this class of tumor, wherein selenylated compounds have shown potential antimelanoma activity, with this class of compounds is the focus of this work. Thus, a series of selenylated compounds were synthesized using cyanohydrin chemistry, including the  $\alpha$ -hydroxyester **29**,  $\alpha$ -hydroxyacid **30**, diester **31** and a 1,2-diol **32**, with yields ranging from 26 to 68%. The synthesized compounds, as well as the previous synthesized selenylated  $\alpha$ -cyanohydrin derivative **LQ39**, **LQ40** and **LQ41** were then evaluated in biological assays, beginning with a screening of the cytotoxicity of these compounds against a non-tumor cell line (BALB/3T3 murine fibroblasts). The biological evaluation against murine fibroblasts showed the relationship between the cytotoxic activity presented and some structural subgroups, such as the substituent linked to the selenium atom and the presence of oxygenated functions. The  $\alpha$ -hydroxyester **29** and  $\alpha$ -hydroxyacid **30** derivatives were considered non-cytotoxic for the non-tumor cells and were selected for evaluation against B16F10 murine melanoma cells. In this assays, the  $\alpha$ -hydroxyester **28** showed selective cytotoxicity for the melanoma cells, indicating that this compound can be considered promising for more advanced assays in the search for a selective antimelanoma agent.

Keywords:  $\alpha$ -Cyanohydrins. Organoselenides. Cytotoxicity. Melanoma.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estágios no desenvolvimento de melanomas. ....	18
Figura 2 – Compostos selenilados com atividade antimelanoma.....	19
Figura 3 - Comparação entre estrutura, pKa e potencial de redução dos aminoácidos selenocisteína ( <b>5</b> ) e cisteína ( <b>6</b> ). ....	20
Figura 4 –Exemplos de compostos selenilados com atividade biológica. ....	23
Figura 5 – Selenetos com atividade biológica. ....	24
Figura 6 – Moléculas bioativas com $\alpha$ -hidroxiácidos ou derivados. ....	26
Figura 7 – Diagrama dos orbitais moleculares do íon cianeto.....	28
Figura 8 – Pontos com presença de hidrogênios ácidos e hidrogênios benzílicos em $\alpha$ -cianoidrinas e derivados de $\alpha$ -cianoidrinas. ....	30
Figura 9 – Pontos de incompatibilidade com a reação de adição nucleofílica aromática utilizando organometálicos. ....	32
Figura 10 – Estrutura química dos organosselenetos <b>27</b> , <b>29-34</b> sintetizados neste trabalho. ....	34
Figura 11 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 4-(butilselenil)benzaldeído ( <b>27</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS).....	49
Figura 12 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do 4-(butilselenil)benzaldeído ( <b>27</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	50
Figura 13 - Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ do 4-(butilselenil)benzaldeído ( <b>27</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 76,36 MHz, PhSeSePh). ....	51
Figura 14 – $\alpha$ -cianoidrina selenilada sintetizada em trabalhos prévios. ....	51
Figura 15 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do acetato de 4-(butilselenil)mandelonitrila ( <b>33</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS).....	52
Figura 16 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do acetato de 4-(butilselenil)mandelonitrila ( <b>33</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz). ....	53
Figura 17 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 2-(4-(butilselenil)fenil)-((trimetilsilil)oxi)acetonitrila ( <b>34</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS).....	54
Figura 18 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da 2-(4-(butilselenil)fenil)-((trimetilsilil)oxi)acetonitrila ( <b>34</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz). ....	55
Figura 19 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila ( <b>29</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS). ....	57

Figura 20 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila ( <b>29</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	58
Figura 21 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ácido 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acético ( <b>30</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS).....	59
Figura 22 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do ácido 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acético ( <b>30</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz). ....	60
Figura 23 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila ( <b>31</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS). ....	62
Figura 24 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila ( <b>31</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	63
Figura 25 – Comparativo dos espectros no infravermelho com transformada de Fourier do 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila ( <b>31</b> ) e do 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila <b>29</b> (Placa de KBr). 64	
Figura 26 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1-(4-(butilselenil)fenil)etano-1,2-diol ( <b>32</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS). ....	65
Figura 27 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do 1-(4-(butilselenil)fenil)etano-1,2-diol ( <b>32</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz). ....	66
Figura 28 – Estrutura do corante vermelho neutro na forma não-protonada (VN) e protonada (VNH+).....	71
Figura 29 - Estrutura do corante cristal violeta ( <b>38</b> ).....	71
Figura 30 - Derivados de $\alpha$ -cianoidrinas selenilados submetidos à avaliação da atividade biológica.....	72
Figura 31 – Viabilidade celular para a linhagem celular não-tumoral de fibroblasto murino BALB/3T3 quando tratados com diferentes concentrações dos derivados de $\alpha$ -cianoidrinas selenilados após 72 h de incubação. ....	73
Figura 32 – Proliferação celular para a linhagem celular não-tumoral de fibroblasto murino BALB/3T3 quando tratados com concentrações de 10, 20, 30 e $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ dos derivados de $\alpha$ -cianoidrinas selenilados, após 72 h de incubação.....	74
Figura 33 – Subestruturas correlacionadas a atividade biológica dos compostos estudados.....	76
Figura 34 - Viabilidade e proliferação celular para a linhagem celular de melanoma murino B16-F10 quando tratados com diferentes concentrações do 2-	

hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila após 24, 48 e 72 h de  
incubação.....77

Figura 35 - Viabilidade e proliferação celular para a linhagem celular de melanoma  
murino B16-F10 quando tratados com diferentes concentrações do  
ácido 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acético após 24, 48 e 72 h de  
incubação.....77

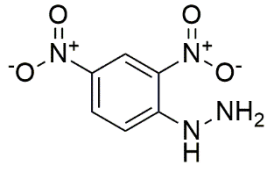
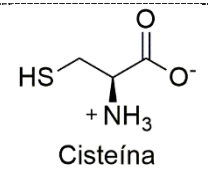
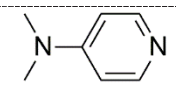
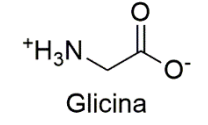
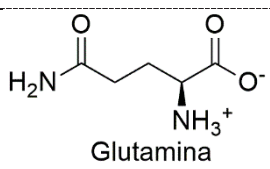
## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Ciclo catalítico das Glutathionas Peroxidases (GPx).....	22
Esquema 2 – Proposta de mecanismo de ação do Ebselen ( <b>11</b> ) pela via do selenol. .....	23
Esquema 3 – Alguns derivados de cianoidrinas.....	26
Esquema 4 – Exemplo de molécula bioativa (Fluoxetina) obtida a partir de um derivado de cianoidrina (1,2-diol). ....	27
Esquema 5 – Mecanismos de formação e de decomposição de cianoidrinas. ....	27
Esquema 6 – Formação de cianoidrinas via aduto aldeído-bissulfito.....	29
Esquema 7 – Reação entre um aldeído (ou cetona) e TMSCN .....	29
Esquema 8 – Adição nucleofílica de um reagente organometálico à nitrila. ....	31
Esquema 9 – Mecanismo de adição-eliminação da reação de substituição nucleofílica aromática. ....	31
Esquema 10 - Rota sintética para obtenção dos compostos selenilados multifuncionalizados ( <b>29 - 32</b> ) utilizados neste trabalho.....	33
Esquema 11 - Síntese do 4-(butilselenil)benzaldeído ( <b>27</b> ).....	38
Esquema 12 – Síntese do acetato de 4-(butilselenil)mandelonitrila ( <b>33</b> ).....	40
Esquema 13 – Síntese da 2-(4-(butilselenil)fenil)-((trimetilsilil)oxi)acetoneitrila ( <b>34</b> ). ..	41
Esquema 14 – Síntese do 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila ( <b>29</b> ). ...	42
Esquema 15 – Síntese do ácido 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acético ( <b>30</b> ).....	43
Esquema 16 - Síntese do 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila ( <b>31</b> ). ...	44
Esquema 17 - Síntese do 1-(4-(butilselenil)fenil)etano-1,2-diol ( <b>32</b> ). ....	46
Esquema 18 – Síntese de $\alpha$ -cianoidrinas seleniladas protegidas <b>33</b> e <b>34</b> . ....	52

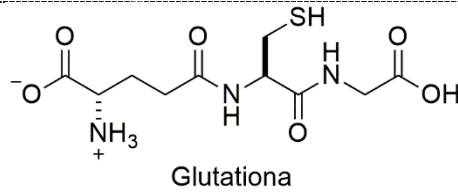
## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\delta$  em ppm; *multiplicidade*, e  $J$  (Hz) entre parênteses) dos compostos **27, 29-34**. 67
- Tabela 2 – Valores de viabilidade celular em porcentagem (%) para a linhagem celular de fibroblasto murino BALB/3T3 quando tratados com concentrações de 10, 20, 30 e 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$  dos derivados de  $\alpha$ -cianoidrinas selenilados, após 24, 48 e 72 h de incubação. ....73
- Tabela 3 – Valores de proliferação celular em porcentagem (%) para a linhagem celular de fibroblasto murino BALB/3T3 quando tratados com concentrações de 10, 20, 30 e 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$  dos derivados de  $\alpha$ -cianoidrinas selenilados, após 24, 48 e 72 h de incubação. ....75
- Tabela 4 – Valores de proliferação celular em porcentagem (%) para a linhagem celular de melanoma murino B16F10 quando tratados com concentrações de 10, 20, 30 e 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$  dos derivados de  $\alpha$ -cianoidrinas selenilados, após 24, 48 e 72 h de incubação. ....78

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

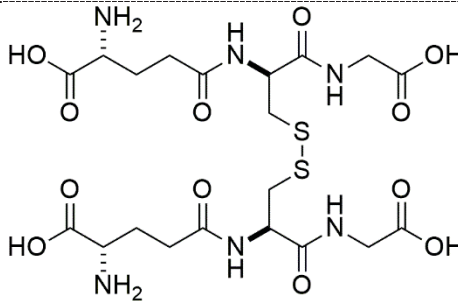
<b>2,4-DNP</b>	 <p style="text-align: center;">2,4-dinitrofenilhidrazina</p>
<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada
<b>Cis/Cys</b>	 <p style="text-align: center;">Cisteína</p>
<b>CLOA</b>	Combinação Linear de Orbitais Atômicos
<b><i>d</i></b>	Duplete
<b><i>dd</i></b>	Duplo duplete
<b>DMAP</b>	 <p style="text-align: center;"><i>N,N</i>-dimetilaminopiridina</p>
<b>DMEM</b>	do inglês <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
<b><i>dt</i></b>	Duplo triplete
<b><i>EC</i><sub>50</sub></b>	do inglês <i>half-maximal effective concentration</i>
<b>FIV</b>	do inglês <i>Feline Immunodeficiency Virus</i>
<b>Gli/Gly</b>	 <p style="text-align: center;">Glicina</p>
<b>Glu</b>	 <p style="text-align: center;">Glutamina</p>
<b>GPx</b>	Glutationa peroxidase
<b>GR</b>	Glutationa redutase
<b>GRE</b>	Grupo Retirador de Elétrons

GSH



Glutathiona

GSSG



Dissulfeto de glutathiona

HOMO

do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital*

Hz

Hertz

IC<sub>50</sub>

do inglês *half-maximal inhibitory concentration*

ID

Iodotironinas deiodinases

IV-TF

Espectro no Infravermelho com Transformada de Fourier

J

Constante de acoplamento

LogP

Coefficiente de partição octanol/água

LUMO

do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*

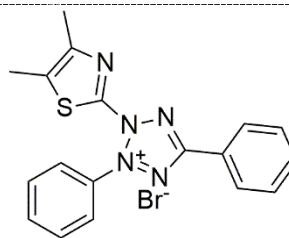
MIC

do inglês *Minimum Inhibitory Concentration*

MOF

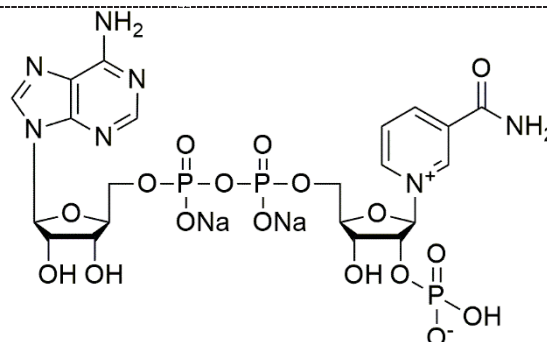
do inglês *Metal Organic Framework*

MTT



Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio

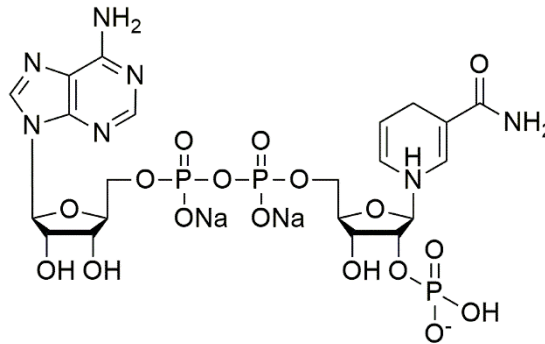
NADP<sup>+</sup>




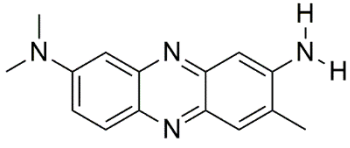
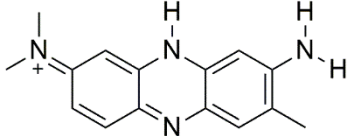
Fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina



**NADPH**



Forma reduzida do Fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina

<b>PF</b>	Ponto de Fusão
<b>quint</b>	quinteto
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>s</b>	Simpleto
<b>SARS-CoV-2</b>	do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
<b>sext</b>	sexteto
<b>sl</b>	simpleto largo
<b>S<sub>N</sub>AR</b>	Substituição Nucleofílica Aromática
<b>STAT3</b>	do inglês <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
<b>t</b>	Tripleto
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b>THF</b>	 Tetraidrofurano
<b>TrxR</b>	Tioredoxina redutase
<b>UV</b>	Radiação ultravioleta
<b>VN</b>	 Vermelho Neutro
<b>VNH<sup>+</sup></b>	 Vermelho Neutro Protonado

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
1.1.	CÂNCER DE PELE: MELANOMA .....	17
1.2.	SELÊNIO E COMPOSTOS ORGANOSSELENILADOS .....	19
1.3.	CIANOIDRINAS.....	25
1.4.	DESAFIO SINTÉTICO .....	30
1.5.	OBJETIVOS .....	34
1.5.1.	Objetivo geral .....	34
1.5.2.	Objetivos específicos.....	34
<b>2.</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>36</b>
2.1.	MATERIAIS E EQUIPAMENTOS .....	36
2.2.	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS PARA SÍNTESE DOS ORGANOSSELENETOS DE INTERESSE .....	38
2.2.1.	Síntese 4-(butilselenil) benzaldeído ( <b>27</b> ) .....	38
2.2.2.	Síntese do acetato de 4-(butilselenil)mandelonitrila ( <b>33</b> ).....	40
2.2.3.	Síntese da 2-(4-(butilselenil)fenil)-((trimetilsilil)oxi)acetonitrila ( <b>34</b> ) .....	41
2.2.4.	Síntese do 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila ( <b>29</b> ).....	42
2.2.5.	Síntese do ácido 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acético ( <b>30</b> ) .....	43
2.2.6.	Síntese do 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila ( <b>31</b> ) .....	44
2.2.7.	Síntese do 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila ( <b>32</b> ).....	46
2.3.	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS PARA AVALIAÇÃO DE CITOTOXICIDADE CELULAR .....	47
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>48</b>
3.1.	AVALIAÇÃO DE CITOTOXICIDADE CELULAR.....	70
<b>4.</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>79</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>80</b>
	<b>ANEXO 1 – ESPECTROS</b> .....	<b>92</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. CÂNCER DE PELE: MELANOMA

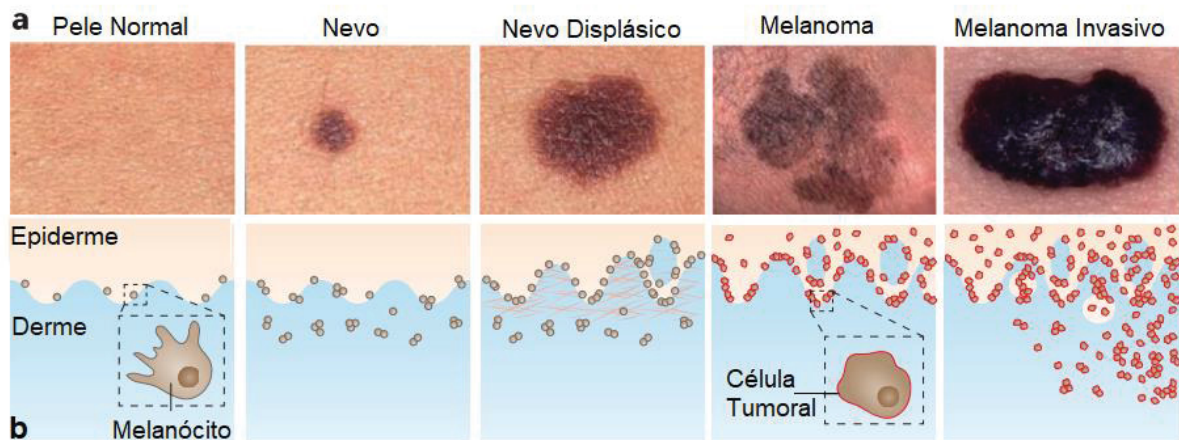
O câncer de pele foi o tipo de câncer que mais acometeu os brasileiros, respondendo por cerca de 27% dos novos registros de tumores malignos registrados em 2020. Destes, 4,6% dos casos (cerca de 8.450 indivíduos) foram classificados como câncer do tipo melanoma.<sup>1</sup> Apesar da baixa incidência, o melanoma é um tipo de câncer de pele agressivo, com taxa de mortalidade de 17,6%.<sup>2</sup> No cenário mundial o melanoma é responsável por 80% das mortes ocorridas em decorrência de câncer de pele.<sup>3</sup>

Fisiologicamente, os melanomas são gerados a partir de mutações que ocorrem nos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina. Com população minoritária e baixa taxa de divisão celular, os melanócitos geralmente são encontrados nas partes do corpo com grande exposição ao sol, como na cabeça, pescoço e região dorsal das extremidades. Isso porque a luz solar age como fonte de radiação ultravioleta (UV), na qual exposições frequentes a essa radiação podem levar as mutações citadas via uma combinação de efeitos genotóxicos e mitogênicos, gerando melanomas.<sup>4,5,6</sup>

Outros fatores favorecem o desenvolvimento de melanomas, tal como uma predisposição genética do indivíduo, onde este tipo de câncer pode ocorrer com progressão nem sempre contínua, iniciando com uma proliferação benigna de melanócitos (nevo), seguida de uma aglomeração destas células (nevo displásico), aparecimento de células patogênicas (melanoma), a invasão da derme e tecido subcutâneo (melanoma invasivo) e por fim melanoma metastático (Figura 1).<sup>6</sup>

A remoção cirúrgica do melanoma, quando em seus estágios iniciais, leva a uma taxa de sobrevida de 5 anos variando de 82 a 98%.<sup>7</sup> Quando as células tumorais são disseminadas via vasos sanguíneos ou linfáticos, colonizando tecidos como o pulmão, cérebro e ossos, num processo chamado metástase, a excisão cirúrgica por si só deixa de ser uma opção efetiva.<sup>6</sup> Nestes casos são utilizadas outras formas de tratamento, como a quimioterapia, imunoterápicos, terapias alvo e ainda uma combinação destes. Estes tratamentos, porém, apresentam resultados pouco satisfatórios, demasiados efeitos colaterais e seleção de subpopulações resistentes a terapia.<sup>7,8,9,10</sup>

Figura 1 – Estágios no desenvolvimento de melanomas. a) Imagens clínicas representando os diferentes estágios no desenvolvimento de melanoma; b) Imagens ilustrativas das características arquitetônicas destes estágios.

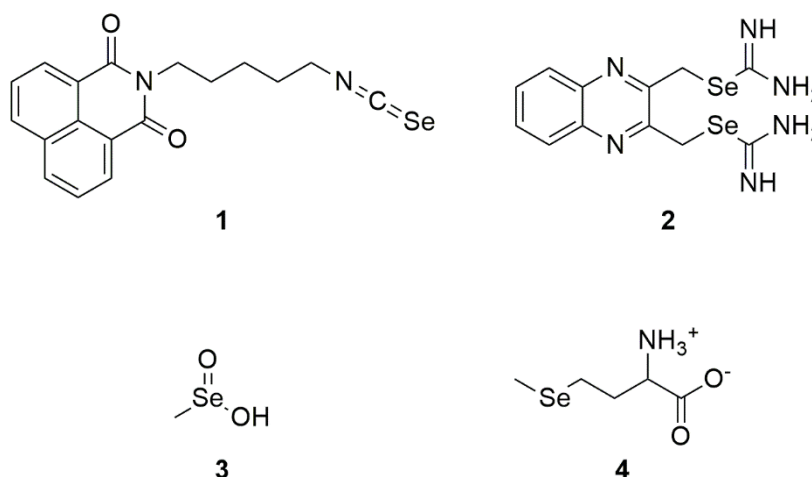


FONTE: Adaptado de SHAIN e BASTIAN (2016).<sup>6</sup>

Diante disso, a busca por alternativas de tratamentos que tenham melhores taxas de resposta, assim como menor impacto na qualidade de vida de pacientes com melanoma é de grande interesse para a comunidade científica. Neste cenário, espécies químicas contendo o elemento selênio apresentam grande potencial, tendo em vista que a concentração de selênio no sangue está diretamente ligada a taxa de sobrevivência de pacientes com câncer, incluindo melanoma.<sup>11</sup>

Apesar disso há na literatura um número muito pequeno de trabalhos que exploraram o potencial antimelanoma de compostos organosselenilados, na qual um grupo de pesquisadores da Universidade Estadual da Pensilvânia é responsável pela maior parte dos artigos publicados no tópico. Seus trabalhos incluem o desenvolvimento do isoselenocianato **1** (Figura 2), que inibiu até 69% do crescimento da linhagem UACC 903 de melanoma, assim como induziu apoptose nestas células, e da isoselenoureia **2** (Figura 2), que apresentou atividade citotóxica para 5 diferentes linhagens de melanoma, reduzindo a expressão e inibindo o conjunto de proteínas STAT3, que regula diversos fatores no ciclo celular do melanoma.<sup>12,13,14,15,16,17,18,19,20</sup> Outros pesquisadores relatam a atividade antimelanoma do ácido metilselenínico (**3**) e da selenometionina (**4**) apresentados na Figura 2.<sup>21,22,23</sup>

Figura 2 – Compostos selenilados com atividade antimelanoma.



FONTE: O autor (2022).

## 1.2. SELÊNIO E COMPOSTOS ORGANOSSELENILADOS

O elemento químico selênio (símbolo Se) foi descoberto em 1817, quando os químicos Jöns Jacob Berzelius e Johan Gottlieb Gahn se interessaram por uma “lama” avermelhada formada na síntese de ácido sulfúrico quando eram utilizadas piritas ( $\text{FeS}_2$ ) provenientes da mina de Falun, na Suécia.<sup>24,25,26</sup> Inicialmente Berzelius e Gahn suspeitaram que nessa “lama” estaria presente o elemento telúrio, porém Berzelius não se convenceu completamente disso tendo em vista que não haviam evidências da presença de telúrio nos minerais provenientes daquela região. Assim, após a realização de novas análises em seu laboratório, Berzelius concluiu que de fato não se tratava de telúrio e sim de um de um novo elemento.<sup>24,25</sup> A este elemento Berzelius deu o nome de Selênio, do grego *Selene*, antiga deusa grega da lua, contrastando com o telúrio, nomeado segundo a palavra *tellus*, latim para terra.<sup>24,25</sup>

A descoberta deste novo elemento não atraiu o interesse da comunidade científica, e ao contrário do esperado, os estudos utilizando o selênio ficaram praticamente estagnados por um longo período.<sup>25,26</sup> O odor característico dos compostos orgânicos de baixa massa molar, como o seleneto de dietila (descrito como tendo um cheiro “pior” do que o análogo de enxofre) e a crença, sem evidências, de uma possível toxicidade de espécies seleniladas foram as principais responsáveis pela latência no estudo dos compostos contendo selênio.<sup>25,26</sup>

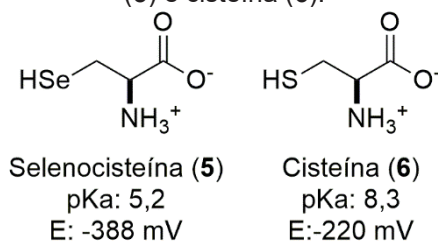
O interesse pelo selênio começou na bioquímica, mais precisamente em 1930 quando foi descoberto que a causa de algumas doenças que acometiam gado do

oeste dos Estados Unidos, (e.g. a doença alcalina e o cambaleio cego) eram na realidade estágios da selenose, uma doença causada pelo excesso de selênio. Hoje sabemos que a selenose pode ser revertida pelo ajuste do consumo diário de alimentos que contenham selênio.<sup>25,26,27</sup> Essa doença também afeta os humanos causando a queda de cabelo, pelo e unhas.<sup>26</sup>

Nos anos 1950 foi demonstrado que o selênio era um nutriente necessário para os animais. Em uma pesquisa sobre necrose em fígados de ratos foi demonstrado que três “fatores” podiam evitar tal condição: metionina, vitamina E, e um outro cuja identidade era desconhecida e foi denominado “Terceiro Fator”. Posteriormente, foi descoberto que o selênio é uma parte integral desse fator.<sup>27,28,29</sup>

A relevância biológica do elemento selênio foi definitivamente estabelecida em estudos envolvendo as enzimas formato desidrogenases e glutathiona peroxidases, que levaram à identificação de um resíduo organosselenilado na estrutura destas enzimas.<sup>30,31</sup> Assim, na década de 70 foi identificado pela primeira vez a presença da selenocisteína (**5**, Figura 3), um aminoácido análogo à cisteína (**6**), no sítio ativo de glicina redutases e glutathionas peroxidases.<sup>31,32</sup>

Figura 3 - Comparação entre estrutura, pKa e potencial de redução dos aminoácidos selenocisteína (**5**) e cisteína (**6**).



FONTE: O autor (2022).

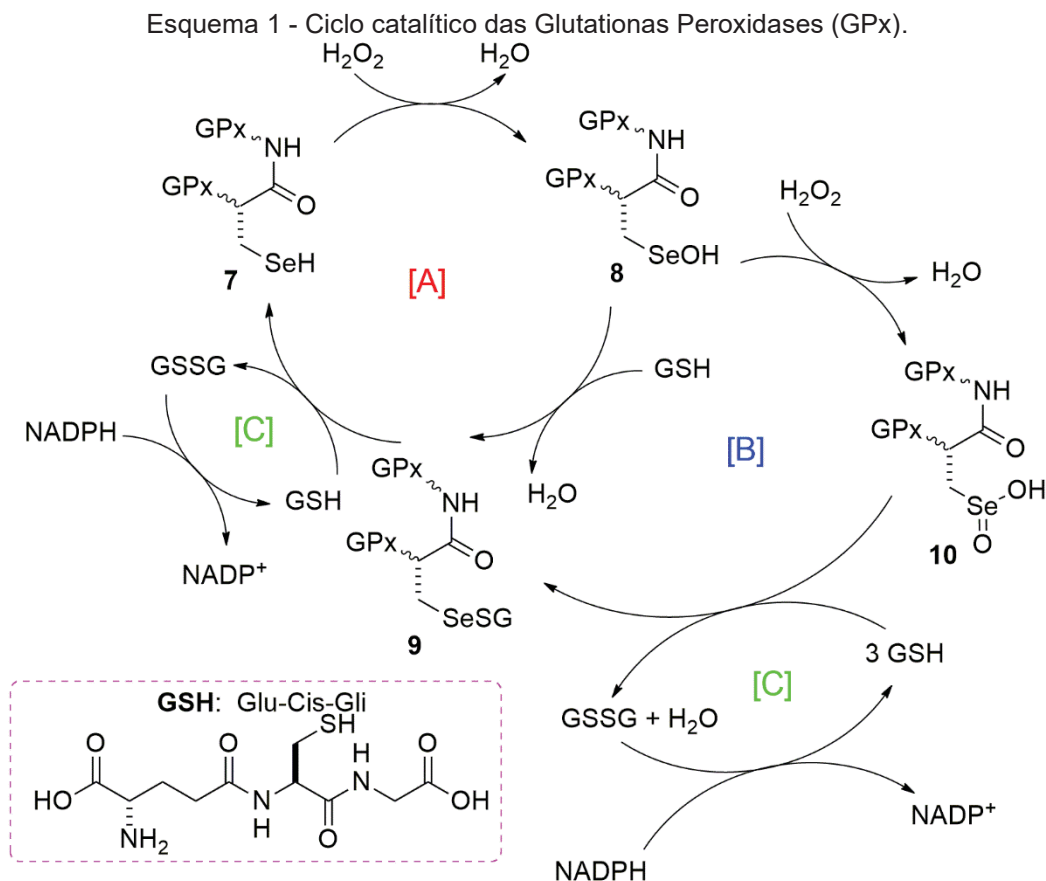
Em aminoácidos contendo enxofre, como a cisteína (**6**), é o enxofre que confere à essas moléculas a capacidade de formar ligações cruzadas ou agir como ligantes de alguns metais, ajudando na formação e manutenção das estruturas secundárias e terciárias das proteínas. Além disso, esse elemento participa de mecanismos de reações enzimáticas específicas, ou como cofatores, como é o caso das glutathionas peroxidases.<sup>33,34</sup> A “troca” do enxofre (cisteína) pelo selênio (selenocisteína) confere uma maior resistência à inativação por oxidação a estes aminoácidos, além de uma maior reatividade resultante de uma diminuição do pKa e do potencial redox.<sup>35,36</sup>

Atualmente são conhecidas cerca de 30 proteínas que contêm selênio, na forma de selenocisteína, em suas estruturas e por isso são chamadas de selenoproteínas. Nesta classe estão incluídas as glutations peroxidases (GPx), oxirredutases que atuam no controle de espécies reativas de oxigênio; iodotironinas deiodinases (ID), atuando na metabolização de hormônios da tireoide; a selenoproteína P, que atua no transporte de selênio em tecidos e as tioredoxinas redutases (TrxR), que além de processos de oxirredução, atuam como inibidores de apoptose, dentre outras.<sup>37,38,39</sup>

A atividade antioxidante apresentada pelas GPx, por exemplo, ocorre mediante oxidação do selenol **7** (resíduo de selenocisteína), produzindo o ácido selenênico **8** a partir da reação com um peróxido, seguido pela reação desse ácido com a glutatona (GSH), formando água e sulfeto de selenilila **9**. A reação de uma segunda molécula de glutatona com o sulfeto de selenilila **9** regenera o selenol **7**, completando o ciclo A (Esquema 1). Caso a concentração de peróxido seja elevada, o ácido selênico **8** pode ser oxidado a ácido selenínico **10**, necessitando 3 equivalentes de GSH para formação do sulfeto de selenilila **9**, (ciclo B descrito no Esquema 1). O dissulfeto de glutatona (GSSG), formado tanto no ciclo A como no B, é reduzido a glutatona pela ação das enzimas glutatona redutases (GR) utilizando NADPH, completando assim o ciclo C (Esquema 1).<sup>40</sup>

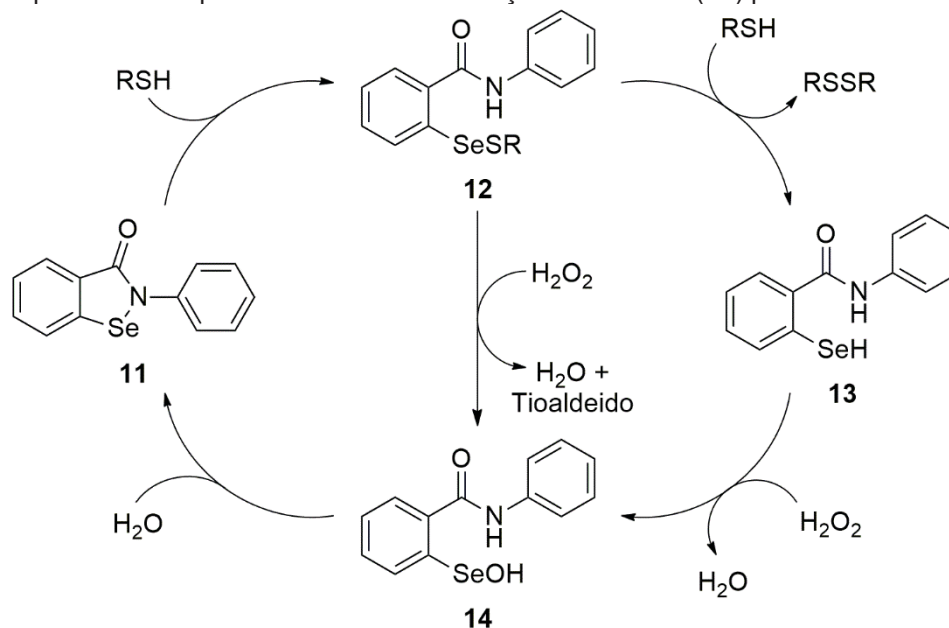
Um outro marco importante, agora para a química dos compostos de selênio, ocorreu em 1984 quando um composto selenilado chamado Ebselen (**11**) foi descrito como um antioxidante, com atividade biológica mimética às GPx.<sup>41,42</sup>





FONTE: Adaptado de BHABAK (2010).<sup>40</sup>

A proposta mais atual para o mecanismo de ação do Ebselen tem em sua constituição a chamada via do selenol, semelhante ao ciclo da GPx, como mostra o Esquema 2. Nessa via, a primeira etapa consiste na abertura do anel do Ebselen pelo tiol (RSH), gerando o sulfeto de selenenila **12**, que pode então reagir com uma segunda molécula do tiol (PhSH) levando ao selenol **13** e esse, via oxidação com o peróxido presente no meio, libera uma molécula de água e leva à formação do ácido selenênico **14**. Ou ainda, o sulfeto de selenenila **12** pode ser oxidado diretamente para o ácido selenênico **14** via reação com peróxido de hidrogênio. O Ebselen pode ser regenerado por meio de uma reação de desidratação no composto **14**, fechando o ciclo catalítico.<sup>43</sup>

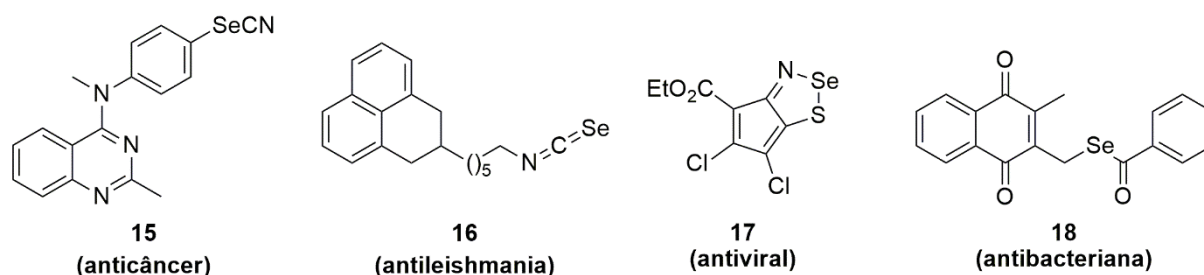
Esquema 2 – Proposta de mecanismo de ação do Ebselen (**11**) pela via do selenol.

FONTE: Adaptado de SANDS e BACK (2018).<sup>43</sup>

O Ebselen, além de apresentar atividade antioxidante,<sup>44,45,46</sup> apresenta também potencial atividade antimicrobiana,<sup>47</sup> antiviral (mostrando resultados promissores contra o SARS-CoV-2),<sup>48,49,50</sup> anti-inflamatória,<sup>51</sup> entre outras;<sup>52,53,54</sup> estando atualmente em fase 2 de testes clínicos para mania<sup>55</sup> e perda auditiva.<sup>56</sup>

A partir da descoberta de um composto organosselenilado biologicamente ativo, o Ebselen, outras classes de compostos selenilados passaram a ser estudados a fim que o escopo de suas aplicações biológicas fosse estabelecido, o que resultou na descrição de compostos organosselenilados com as mais diferentes atividades biológicas tais como agentes antioxidante,<sup>57,58,59,60</sup> anticâncer,<sup>60,61,62</sup> antimicrobiano,<sup>63,64</sup> entre outras.<sup>65,66</sup> São exemplos o selenocianato **15**, com atividade contra câncer de pulmão (linhagem celular A549, com IC<sub>50</sub> = 11 nM e linhagem A549/CDDP IC<sub>50</sub> = 32 nM) e contra câncer de fígado (linhagem celular HEPG2/DOX com IC<sub>50</sub> = 29 nM), o isoselenocianato **16**, que apresenta atividade antileishmania para ambas promastigotas e amastigotas (IC<sub>50</sub> de 0,0301 e 0,28 μM respectivamente), o heterociclo tioselenilado **17**, que apresenta atividade inibitória para o vírus de imunodeficiência felina (FIV) (EC = 0,082 μM) e o selenoéster **18**, com atividade antibacteriana para *mycobacterium tuberculosis* H37Rv (MIC = 2,1 μM), apresentados na Figura 4.<sup>65</sup>

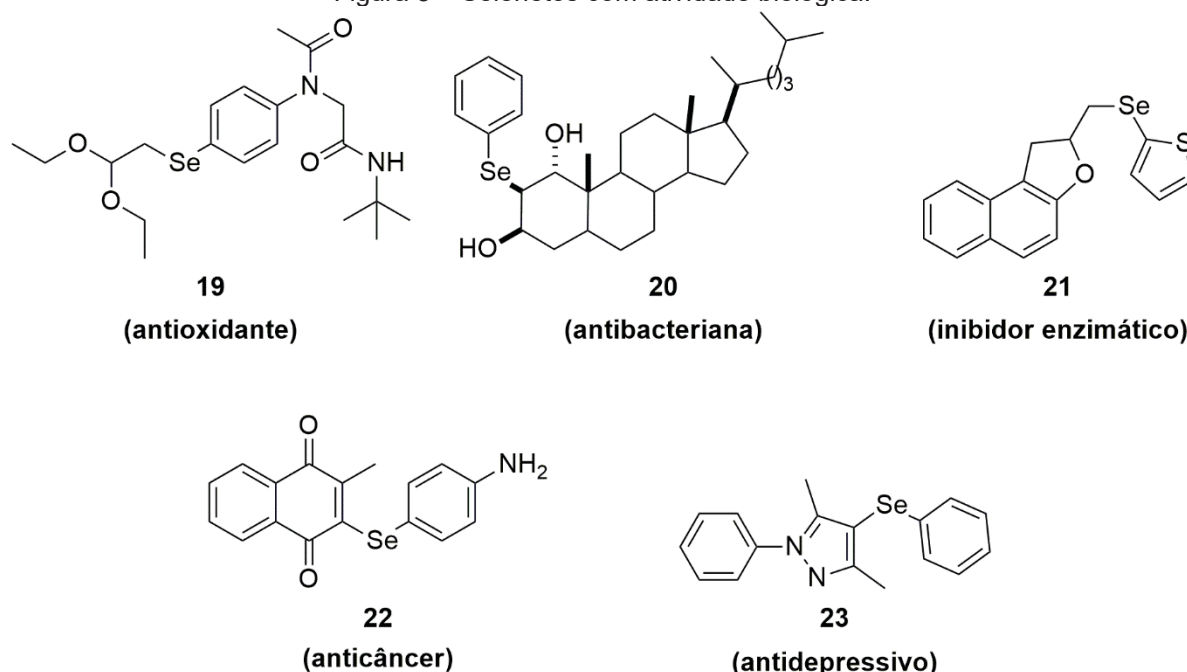
Figura 4 –Exemplos de compostos selenilados com atividade biológica.



FONTE: Adaptado de CHUAI e colaboradores (2021).<sup>65</sup>

Dentre os compostos selenilados que apresentam atividade biológica, um grande número contem em sua estrutura a função éter de selênio ou selenetos, como por exemplo o composto **19** com atividade antioxidante,<sup>67</sup> o composto **20**, que apresenta atividade inibitória para a bactéria *P. aeruginosa*,<sup>68</sup> o composto **21** que apresenta atividade inibitória para a enzima acetilcolinesterase ( $IC_{50} = 9,97 \mu M$ ), com aplicação no tratamento de Alzheimer;<sup>69</sup> o composto **22** com atividade contra câncer de mama ( $IC_{50} = 0,9 \mu M$  para a linhagem celular HepG2),<sup>70</sup> e o composto **23**, com atividade antidepressiva<sup>71</sup> (Figura 5).

Figura 5 – Selenetos com atividade biológica.



FONTE: O autor (2022)

No contexto de avaliação biológica é importante destacar que a presença de grupos funcionais polares, que contribuem para o aumento da solubilidade em água e, conseqüentemente, o coeficiente de partição octanol/água ( $\log P$ ) destes

compostos. Estas características devem ser consideradas na busca de moléculas com aplicação biológica, pois afetam a biodisponibilidade de um determinado composto no sistema biológico em análise. Considerando que os compostos orgânicos tendem a ser pouco solúveis em água (incluindo aqui os compostos organosselenilados), a presença de grupamentos polares na estrutura pode levar à uma maior solubilidade do composto facilitando os ensaios de triagem e, posteriormente possibilitando uma melhor absorção pelo organismo, além de uma interação mais efetiva com seus receptores.<sup>72,73,74</sup>

No caso específico dos selenetos, a pequena diferença de eletronegatividade entre selênio e carbono (2,424 e 2,544 respectivamente, na escala de Allen<sup>1</sup>),<sup>75,76</sup> resulta em ligações carbono-selênio pouco polarizadas, fazendo com que a inserção desse calcogênio praticamente não impacte na polaridade das ligações e das moléculas como um todo.

Uma estratégia sintética empregada em nosso grupo de pesquisa para síntese de selenetos com grupos mais polares é o emprego de cianoidrinas como intermediários que na sequência são derivatizadas para selenetos polifuncionalizados.<sup>77</sup>

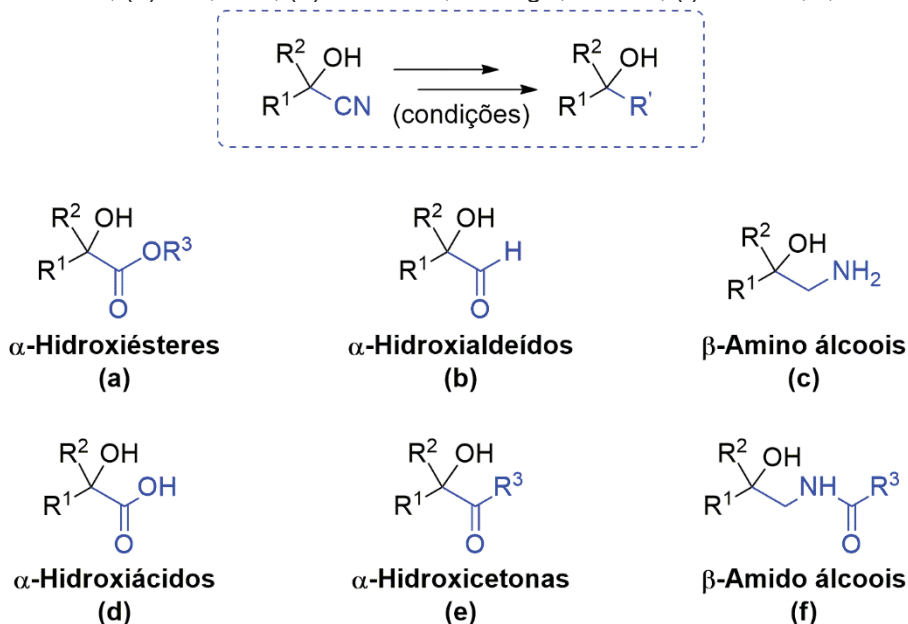
### 1.3. CIANOIDRINAS

As  $\alpha$ -cianoidrinas (ou  $\alpha$ -hidroxinitrilas) compõem uma classe de substâncias que podem ser facilmente derivatizadas para outras que contenham grupos polares que, como citado, contribuem para a melhoria das propriedades físico-químicas de compostos biologicamente ativos. Entre seus derivados se encontram dióis vicinais,  $\alpha$ -hidroxiácidos,  $\alpha$ -hidroxiésteres,  $\alpha$ -hidroxialdeído,  $\alpha$ -hidroxicetonas,  $\beta$ -amino/  $\beta$ -amido álcoois, obtidos por meio de reações clássicas e de fácil realização, como mostrado no Esquema 3.<sup>78</sup>

---

<sup>1</sup> Esta escala de eletronegatividade é definida pela energia média de um elétron de valência. De maneira geral, quanto menor essa energia, mais eletronegativo será o átomo.

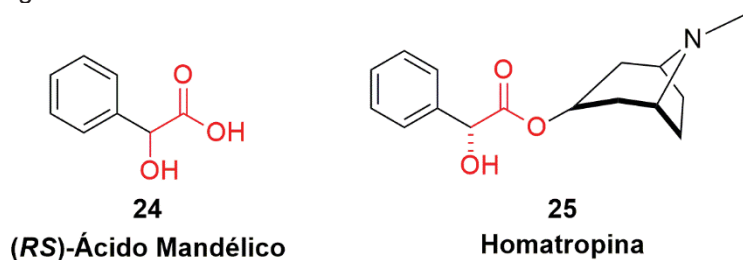
Esquema 3 – Alguns derivados de cianidrinas. Condições: (a) HCl, ROH; (b) H<sub>2</sub>, Pd/c; (c) LiAlH<sub>4</sub>/BH<sub>3</sub>; (d) HCl, H<sub>2</sub>O; (e) *i.* TMSCN; *ii.* RMgX; *iii.* H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; (f) *i.* LiAlH<sub>4</sub>; *ii.* RCOCl.



FONTE: Adaptado de SHARMA, SHARMA e BHALLA (2005)<sup>78</sup>

Os  $\alpha$ -hidroxiácidos são exemplos de derivados importantes, com ampla aplicação na indústria de cosméticos, sendo utilizados como aditivos em diversos produtos pela sua capacidade hidratante, ou como componente principal em esfoliantes.<sup>79,80</sup> Neste mesmo contexto,  $\alpha$ -hidroxiácidos, na forma de racematos ou opticamente ativos, como o ácido mandélico (**24**) (Figura 6) são estudados no tratamento de dermatite, fotorejuvenescimento e tratamento de câncer de pele.<sup>81,82,83</sup> Outra aplicação desta classe, assim como seus derivados hidroxiésteres, é na indústria farmacêutica, estando presentes em moléculas bioativas como o anticolenérgico Homatropina (**25**) ou atuando como bloco de construção em um número de fármacos.<sup>84,85,86</sup>

Figura 6 – Moléculas bioativas com  $\alpha$ -hidroxiácidos ou derivados.



FONTE: O autor (2022)

Outros derivados das  $\alpha$ -cianoidrinas, como os dióis vicinais, também são utilizados na indústria farmacêutica como intermediários na síntese de moléculas bioativas,<sup>87,88,89,90</sup> como o antidepressivo Fluoxetina **26** (Esquema 4).<sup>91</sup>

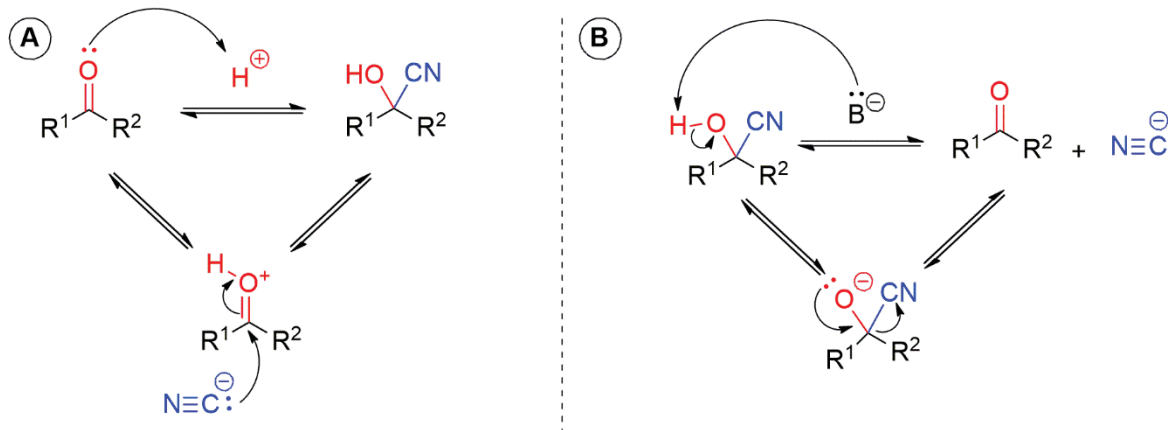
Esquema 4 – Exemplo de molécula bioativa (Fluoxetina) obtida a partir de um derivado de cianoidrina (1,2-diol).



FONTE: Adaptado de PANDEY, FERNANDES e KUMAR (2002)

As  $\alpha$ -cianoidrinas são sintetizadas a partir da reação de adição do íon cianeto em um composto carbonilado, aldeído ou cetona (Esquema 5 - A). Por se tratar de uma reação reversível, na presença de uma base (às vezes até mesmo de água) a  $\alpha$ -cianoidrina sofre retroadição, regenerando as espécies de partida (Esquema 5 - B).<sup>92,93</sup>

Esquema 5 – Mecanismos de formação (A) e de decomposição (B) de cianoidrinas.

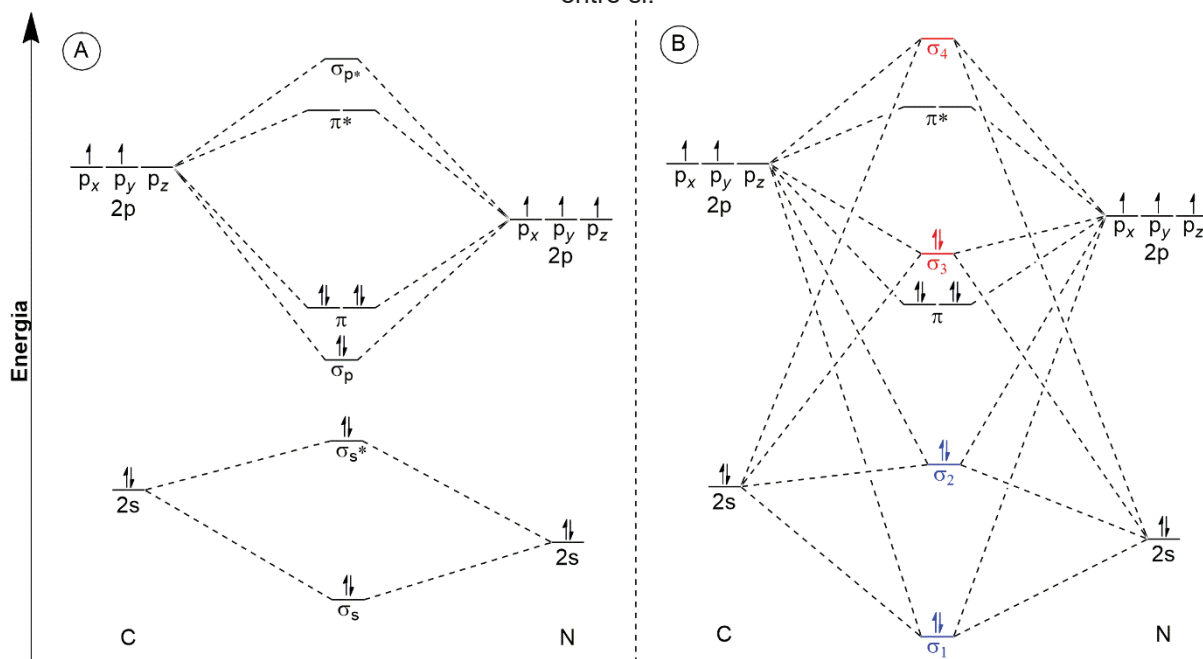


FONTE: Adaptado de CLAYDEN, GREEVES e WARREN (2012)<sup>93</sup>

O íon cianeto é um nucleófilo ambidentado, e o fato das reações ocorrerem no carbono ao invés do nitrogênio pode ser justificado com base na teoria dos orbitais moleculares. A combinação linear dos orbitais atômicos (CLOA) 2s do carbono e do nitrogênio, dá origem aos orbitais moleculares  $\sigma_s$  (ligante) e  $\sigma_s^*$  (anti-ligante). A CLOA  $2p_x$  e  $2p_y$  (do carbono e do nitrogênio) dá origem aos orbitais moleculares  $\pi$  (ligante)

e  $\pi^*$  (anti-ligante). Finalmente, a CLOA  $2p_z$  leva a formação dos orbitais moleculares ligantes  $\sigma_p$  e  $\sigma_p^*$ , ligante e anti-ligante, respectivamente (Figura 7 - A).<sup>94,95</sup>

Figura 7 – Diagrama dos orbitais moleculares do íon cianeto. (A) Formação dos orbitais atômicos a partir dos orbitais atômicos. (B) Energia dos orbitais moleculares formados considerando interações entre si.



FONTE: Adaptado de KELLER e WOTHERS (2013)<sup>95</sup>

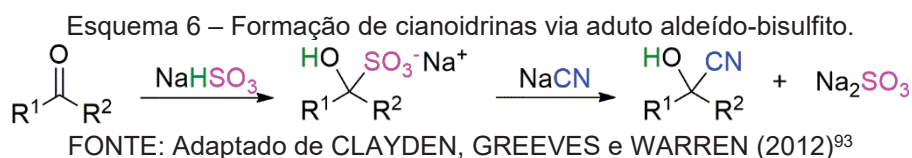
Os orbitais  $\sigma_s$  e  $\sigma_p$  têm simetria e energia suficientes de modo a interagir entre si, resultando na formação de dois novos orbitais moleculares que não são mais puramente  $s$  ou  $p$ , denominados  $\sigma_1$ , com menor nível energético e  $\sigma_3$ , com maior nível energético.<sup>94,95</sup> O mesmo ocorre com os orbitais  $\sigma_s^*$  e  $\sigma_p^*$  levando a formação dos orbitais  $\sigma_2$  e  $\sigma_4$  (Figura 7 - B). Assim, nesta nova configuração, os elétrons no orbital  $\sigma_2$  passam a ter maior coeficiente orbitalar no nitrogênio, e se comportam como um par de elétrons desse átomo e os elétrons no orbital  $\sigma_3$  (com maior coeficiente orbitalar no carbono), passam a se comportar como um par de elétrons não-ligantes do carbono.<sup>94,95</sup>

A interação dos elétrons presentes no HOMO do íon cianeto (orbital  $\sigma_3$ ) com o LUMO da carbonila de aldeídos e cetonas (orbital  $\pi^*$ ), leva à formação de uma ligação sigma carbono-carbono, com a consequente migração dos elétrons da ligação pi da carbonila para o átomo de oxigênio na formação de um alcóxido (Esquema 5 - A).<sup>92,93</sup>

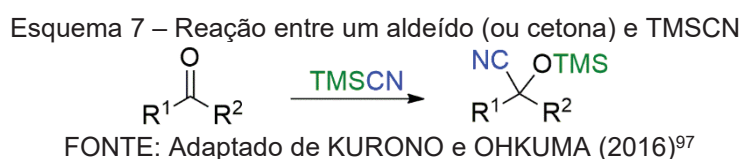


Em termos experimentais, a versão clássica da reação de formação de cianoidrinas utilizava ácido cianídrico (HCN) como fonte de cianeto e de prótons, sendo estes responsáveis pela ativação, via protonação do oxigênio do grupo C=O. A protonação leva a uma diminuição da energia do LUMO da espécie carbonilada, tornando a carbonila mais suscetível ao ataque de um nucleófilo, neste caso o cianeto.<sup>96</sup>

No entanto, a alta toxicidade do ácido cianídrico (HCN), aliado à sua volatilidade faz essa fonte de íon cianeto pouco viável para utilização. Uma alternativa é a utilização de sais, como o KCN e NaCN como fontes do íon cianeto, porém nesse caso há necessidade de uma catalise ácida, gerando o HCN *in situ*. Adutos aldeído-bissulfito, obtidos pela reação entre um aldeído e o bissulfito de sódio (ou potássio), podem ser utilizados como substitutos do aldeído nessas reações, uma vez que a formação desse aduto é reversível, e com a adição do íon cianeto, o aduto reverte ao aldeído, e a saída do bissulfito gera o hidrogênio necessário para a formação da cianoidrina, sem a necessidade de adição de um ácido (Esquema 6 ).<sup>93</sup> Apesar da baixa toxicidade, e do baixo custo, essa técnica ainda é pouco explorada.



Uma alternativa é a utilização do cianeto de trimetilsilano (TMSCN), que apresenta menor volatilidade que o HCN, e tem como grande vantagem a proteção da cianoidrina formada, evitando a reação de retroadição, sendo assim muito aplicado na obtenção de cianoidrinas opticamente ativas (Esquema 7). Outros organocianetos também podem ser utilizados, como cianoformatos, cianetos de acila e cianofosfonatos.<sup>97,98</sup>



Por outro lado, a principal desvantagem no uso do TMSCN é o baixo rendimento relatado para a reação não catalisada. A reação entre benzaldeído e

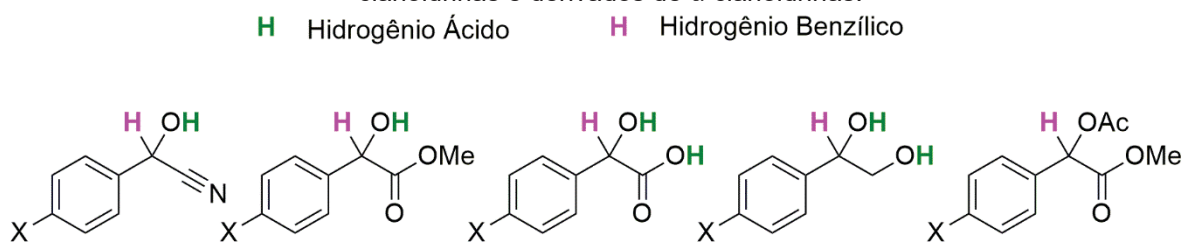
TMSCN, por exemplo, leva à  $\alpha$ -cianoidrinas correspondente com rendimentos de 13 a 20%.<sup>99,100,101</sup> Por conta disso, estudos envolvendo catalisadores nesse tipo de reação vêm crescendo, na qual se destacam o uso de redes organometálicas (MOFs) de lantanídeos,<sup>99</sup> zinco,<sup>100,102</sup> európio,<sup>103</sup> níquel,<sup>104</sup> chumbo,<sup>105</sup> e cobalto;<sup>106</sup> o uso de complexos de zinco,<sup>101</sup> cobre,<sup>107,108,109</sup> chumbo,<sup>110</sup> rutênio<sup>111</sup> e magnésio-lítio;<sup>112</sup> entre outras classes de compostos,<sup>113,114,115,116</sup> com rendimento chegando a 99%. A reação catalisada por cloreto de lítio, por exemplo, apresentou conversões de 100% quando avaliados via cromatografia gasosa, com tempo de reação inferior a 1 h.<sup>114</sup>

#### 1.4. DESAFIO SINTÉTICO

O desafio enfrentado no desenvolvimento desse trabalho está relacionado à síntese de organosselenetos polifuncionalizados com grupos polares próticos na estrutura. A síntese de compostos organosselenilados envolve a utilização de espécies de selênio eletrofílico,<sup>117,118,119</sup> nucleofílico<sup>120,121,122</sup> ou radicalar.<sup>123,124,125</sup> Destas metodologias, a formação de organoselenolatos utilizando organolítios e organomagnésio são as mais exploradas.<sup>126-134</sup>

Para as  $\alpha$ -cianoidrinas seleniladas idealizadas nesse trabalho, a rota sintética na qual a inserção do selênio é realizada após a síntese da cianoidrina ou sua derivatização é inviável devido à presença de hidrogênios ácidos, como o hidrogênio dos grupos hidroxila, o hidrogênio ácido de um ácido carboxílico ou mesmo um hidrogênio benzílico (Figura 8). Isso pois compostos organometálicos atuam como base, levando a abstração desses prótons em uma reação ácido-base, mais favorável e, portanto, preferencial à formação de um selenolato.<sup>135,136</sup>

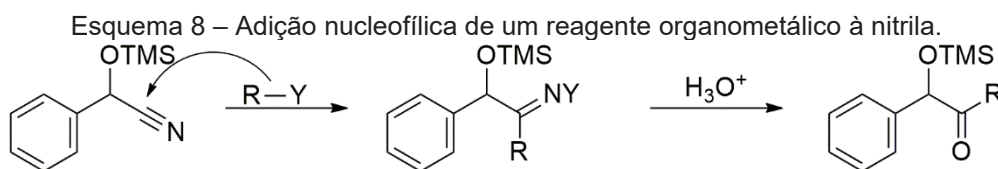
Figura 8 – Pontos com presença de hidrogênios ácidos (verde) e hidrogênios benzílicos (rosa) em  $\alpha$ -cianoidrinas e derivados de  $\alpha$ -cianoidrinas.



X = F, Cl or Br

Fonte: O autor (2022)

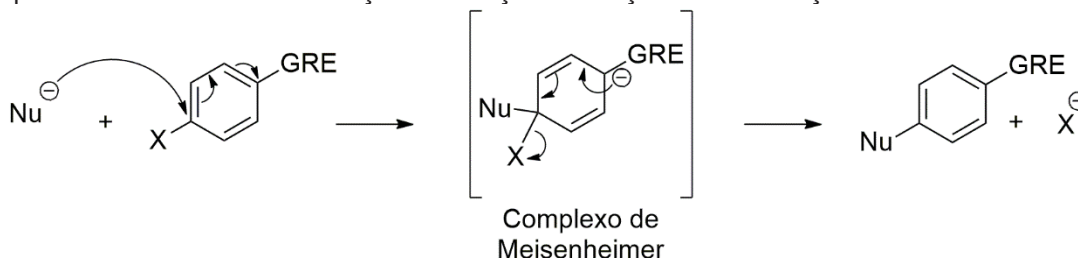
A presença de uma carbonila e/ou de uma nitrila levam a outro obstáculo na utilização de organometálicos. Os organometálicos (organolítio e organomagnésio) também podem atuar como nucleófilos em uma reação de adição nucleofílica (Esquema 8), uma reação competitiva à formação do íon selenolato.<sup>137,138,139</sup>



Fonte: Adaptado de KREPSKI e colaboradores (1986)<sup>139</sup>

O Se também pode ser inserido em anéis aromáticos via reação de Substituição Nucleofílica Aromática ( $S_NAr$ ) utilizando o íon selenolato. Para que essa ocorra é necessário que no anel aromático um bom grupo de saída, geralmente um halogênio, e um grupo retirador de elétrons (GRE) estejam dispostos num padrão *orto* e/ou *para*, além da presença de um nucleófilo forte. No mecanismo de adição-eliminação, mais comum para essa classe de reação, um nucleófilo ataca o anel aromático na posição que contém o halogênio (*ipso*), formando como intermediário um ciclohexadieno carregado negativamente, conhecido como complexo de Meisenheimer,<sup>140,141</sup> que é estabilizado pela presença de grupos retiradores de elétrons nas posições de concentração da carga negativa. O reestabelecimento da aromaticidade, resultante da saída do halogênio, leva ao produto de substituição, como mostra o Esquema 9.

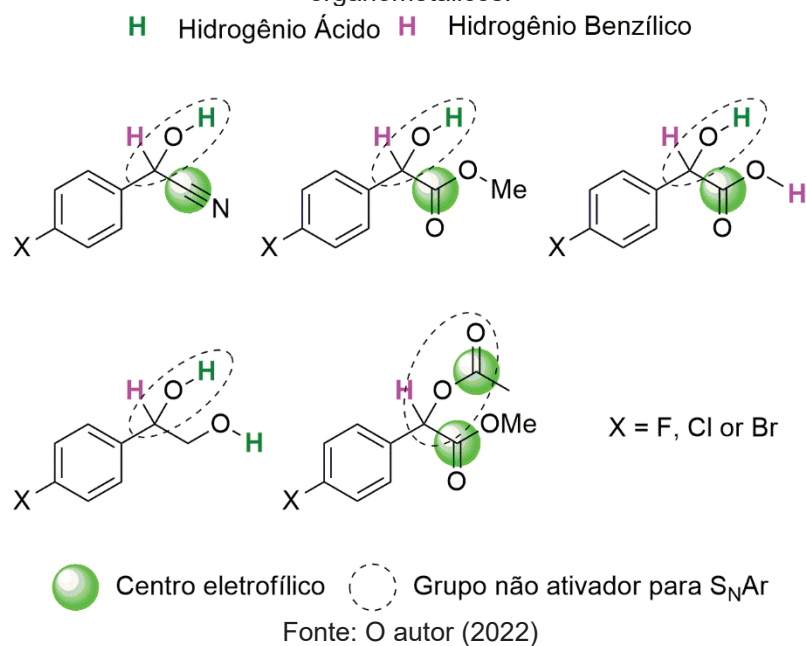
Esquema 9 – Mecanismo de adição-eliminação da reação de substituição nucleofílica aromática.



Fonte: Adaptado de CRAMPTON e GOLD (1964)<sup>141</sup>

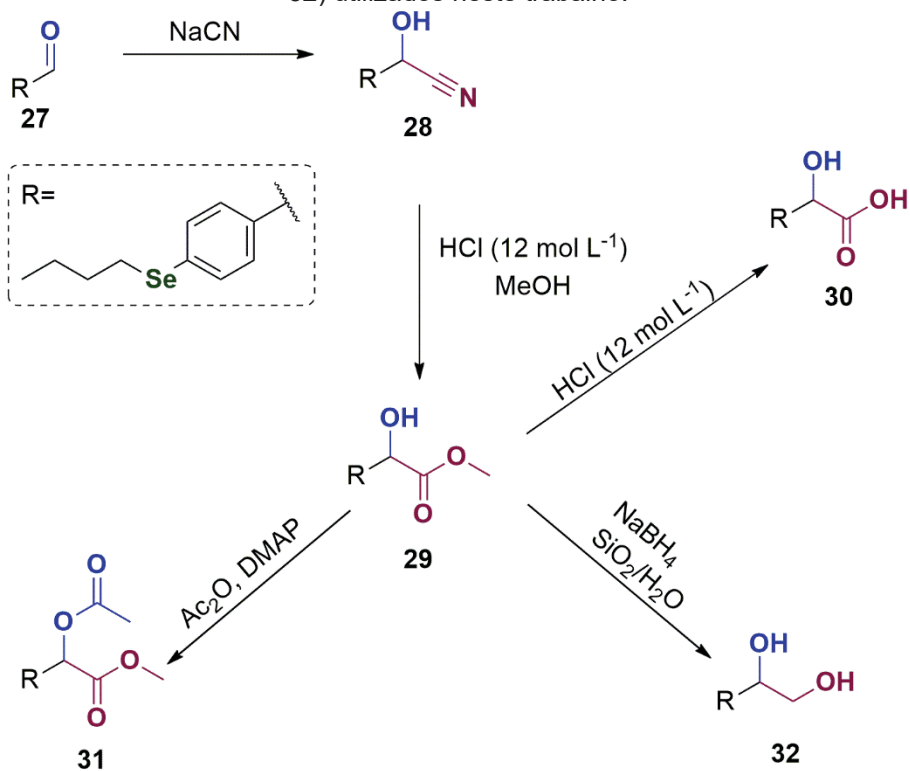
A ausência de um grupo retirador de elétrons no anel aromático dificulta que a reação aconteça, especialmente por falta de estabilização do complexo de Meisenheimer. Uma compilação das posições problemáticas para que essa rota seja seguida efetivamente encontra-se na Figura 9.

Figura 9 – Pontos de incompatibilidade com a reação de adição nucleofílica aromática utilizando organometálicos.



Diante do exposto, a polifuncionalização de selenetos, essencial na aplicação biológicas desses compostos, demanda um planejamento sintético bem estruturado. Assim, neste trabalho, a obtenção de compostos selenilados multifuncionalizados foi dada pela inserção do selênio no anel aromático, seguido pela síntese de uma  $\alpha$ -cianoidrina e sua derivatização, visando a utilização dos compostos sintetizados na aplicação biológica (Esquema 10).

Esquema 10 - Rota sintética para obtenção dos compostos selenilados multifuncionalizados (**29** - **32**) utilizados neste trabalho.



Fonte: O autor (2022)

## 1.5. OBJETIVOS

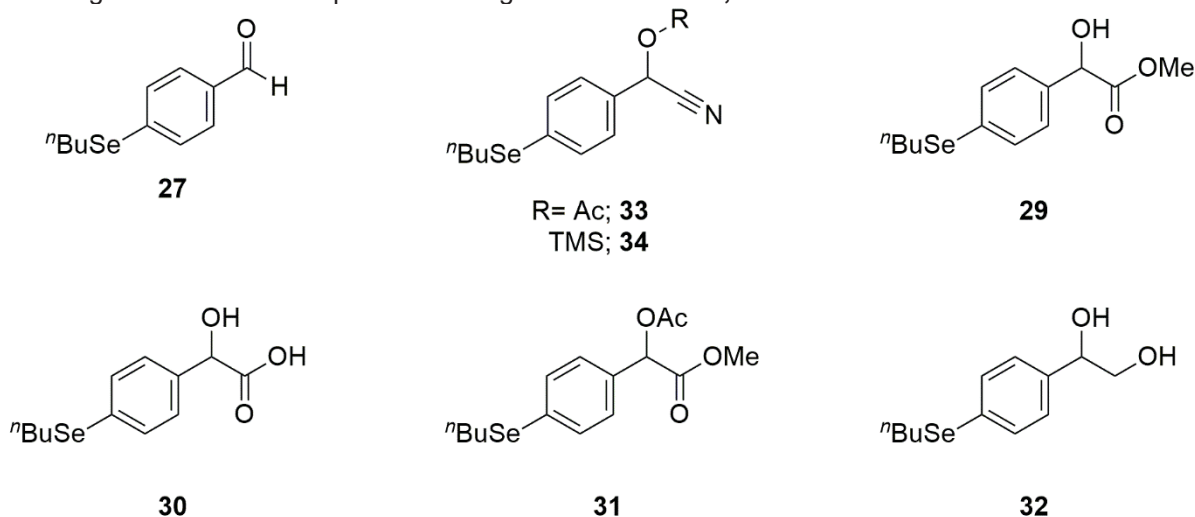
### 1.5.1. Objetivo geral

O objetivo deste trabalho é sintetizar uma série de organosselenetos polifuncionalizados obtidos a partir da derivatização de uma  $\alpha$ -cianodrina selenilada e avaliar a citotoxicidade destes compostos em células tumorais e não-tumorais.

### 1.5.2. Objetivos específicos

a. Sintetizar e caracterizar os organosselenetos mostrados abaixo (Figura 10);

Figura 10 – Estrutura química dos organosselenetos **27**, **29-34** sintetizados neste trabalho.



Fonte: O autor (2022)

- b. Investigar a citotoxicidade dos derivatizados de  $\alpha$ -cianodrinhas seleniladas sintetizados (**29-32**) em células não-tumorais da linhagem de fibroblasto murino BALB/3T3 clone A31;
- c. Investigar a citotoxicidade dos derivatizados de  $\alpha$ -cianodrinhas seleniladas sintetizados em trabalhos anteriores do grupo (**LQ39-41**) em células não-tumorais da linhagem de fibroblasto murino BALB/3T3 clone A31;
- d. Comparar os resultados de citotoxicidade frente a células tumorais dos compostos **LQs** com os compostos sintetizados nesse trabalho.

- e. Investigar a citotoxicidade em células tumorais da linhagem de melanoma murino B16F10 dos derivatizados que não apresentaram atividade citotóxica frente a células não-tumorais.
- f. Determinar as relações estrutura-atividade dos organosselenetos sintetizados com base nos resultados biológicos obtidos.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

Os reagentes utilizados foram obtidos comercialmente da empresa Merck ou Acros e, quando necessário, purificados de acordo com procedimentos descritos na literatura. Os solventes utilizados foram: metanol, diclorometano, acetato de etila e hexanos, sendo tratados quando necessário. O solvente tetraidrofurano (THF), foi tornado anidro empregando o sistema sódio-benzofenona, sob atmosfera de nitrogênio.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram adquiridos em um espectrômetro Bruker Avance III operando a 9,4 Tesla (400 MHz para  $^1\text{H}$ , 100 MHz para  $^{13}\text{C}$  e 76,3 MHz para  $^{77}\text{Se}$ ) alocado no Laboratório Multiusuário de RMN do Departamento de Química da UFPR. Nas análises foi utilizado clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente. Os deslocamentos químicos nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano ( $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ); nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  em relação ao solvente ( $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,2$ ) e nos espectros de RMN de  $^{77}\text{Se}$  em relação ao disseleneto de difenila utilizado como padrão externo de selênio ( $\delta_{(\text{PhSe})_2} = 463$ ). As multiplicidades dos sinais observados no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foram relatadas como segue: deslocamento químico em ppm ( $\delta$ ), multiplicidade ( $s$  = simpleto,  $d$  = duplete,  $t$  = tripleto,  $quint$  = quinteto,  $sext$  = sexteto,  $sl$  = simpleto largo,  $dd$  = duplo duplete,  $dt$  = duplo tripleto), constante de acoplamento em hertz (Hz) e intensidade relativa (integral). Os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^{77}\text{Se}$  foram relatados em função do deslocamento químico em ppm ( $\delta$ ).

Os espectros vibracionais na região do infravermelho com transformada de Fourier (IV-TF) foram adquiridos em um espectrômetro BRUKER Vertex 70, localizado no Laboratório Multiusuário de Espectroscopia no Infravermelho no Departamento de Química – UFPR. Os espectros no infravermelho foram adquiridos por transmitância em matriz de KBr na região de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , com 32 scans para amostras líquidas e sólidas. As frequências de absorção das bandas mais intensas foram expressas em  $\text{cm}^{-1}$ .

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

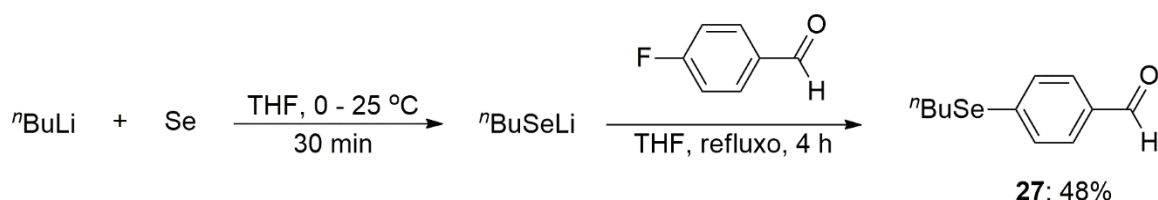


irradiação com lâmpada ultravioleta em 254 nm. Em alguns casos, foi utilizado de maneira complementar, câmara de iodo ( $I_2$ ), e os reveladores vanilina sulfúrica, 2,4-dinitrofenilhidrazina (2,4-DNP) e verde de bromocresol seguido de aquecimento. As purificações foram realizadas por cromatografia *flash* em coluna utilizando sílica gel (220-440 mesh) da Sigma-Aldrich e as eluições feitas com solventes orgânicos puros ou em combinações.

## 2.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS PARA SÍNTESE DOS ORGANOSSELENETOS DE INTERESSE

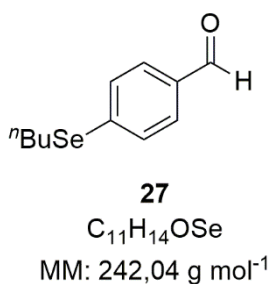
### 2.2.1. Síntese 4-(butilselenil) benzaldeído (**27**)<sup>132</sup>

Esquema 11 - Síntese do 4-(butilselenil)benzaldeído (**27**).



Fonte: O autor (2022)

Em um balão de duas bocas previamente flambado, acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte, contendo uma suspensão de selênio elementar (0,395 g, 5 mmol) em 10 mL de THF anidro resfriada a 0°C foi adicionado gota a gota *n*-butil lítio (5 mmol, 2,05 mL de uma solução 2,40 mol L<sup>-1</sup> em hexano). Essa mistura ficou sob agitação por 30 min à temperatura ambiente, sendo então adicionado o 4-fluorobenzaldeído (0,55 mL, 5 mmol), deixando o sistema sob agitação e em refluxo por mais 4 h. Ao final desse tempo o sistema foi resfriado até 0° com auxílio de um banho de gelo, seguido da adição de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL). A mistura foi então extraída com acetato de etila (3 x 10 mL), e a fase orgânica foi seca utilizando MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado via cromatografia *flash* em sílica gel, utilizando como fase móvel a mistura de hexano e acetato de etila na proporção 9:1 (v/v) em eluição isocrática.



#### 4-(butilselenil)benzaldeído (**27**)

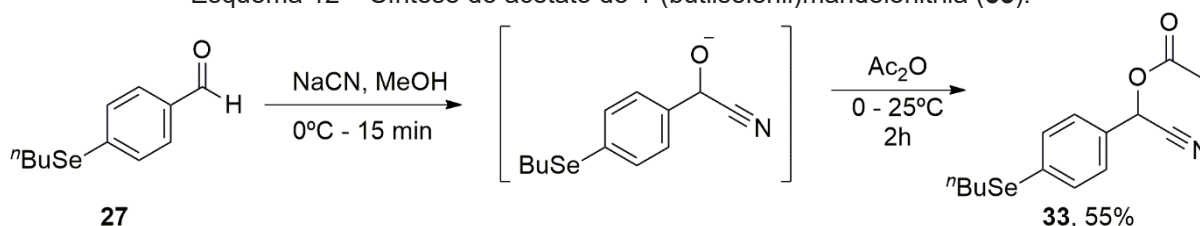
**Rendimento:** 48%; Óleo Amarelo.

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS), δ (ppm): 0,94 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 3H); 1,47 (*sext*, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,75 (*quint*, *J* = 7,3 Hz, 2H); 3,02 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,54 (*dt*, *J* = 8,3 e 1,8 Hz, 2H); 7,72 (*d*, *J* = 8,4 e 1,8 Hz, 2H); 9,93 (*s*, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 13,9; 23,3; 27,0; 32,2; 130,3; 130,6; 134,5; 141,9; 191,8.

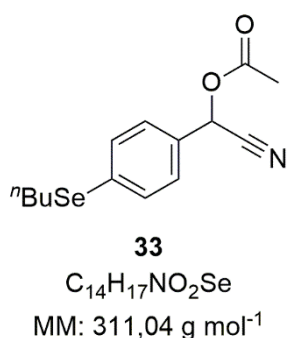
**RMN de  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$**  (76,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{PhSe}_2$ ),  $\delta$  (ppm):  
308.

**IV-TF** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3077; 2959; 2929; 2872; 2733; 1697;  
1579; 1563; 1271; 1215; 1066; 830; 804.

2.2.2. Síntese do acetato de 4-(butilselenil)mandelonitrila (**33**)<sup>142</sup>Esquema 12 – Síntese do acetato de 4-(butilselenil)mandelonitrila (**33**).

Fonte: O autor (2022)

Uma solução do 4-(butilselenil)benzaldeído (**27**; 0,5 mmol, 130 mg) em metanol (1 mL) foi resfriada a 0 °C e a ela foi adicionada uma solução de NaCN (1 mmol, 49 mg) em metanol (2 mL). Após agitação por 15 min, anidrido acético (4 mmol, 0,378 mL) foi adicionado gota a gota. O banho de gelo foi então removido e a mistura reacional foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. Após esse período, diclorometano (3 mL) foi adicionado à mistura reacional e o meio foi lavado com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 X 6 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado via cromatografia *flash* em sílica gel, utilizando como fase móvel a mistura de hexano e acetato de etila na proporção 9:1 (v/v) em eluição isocrática.

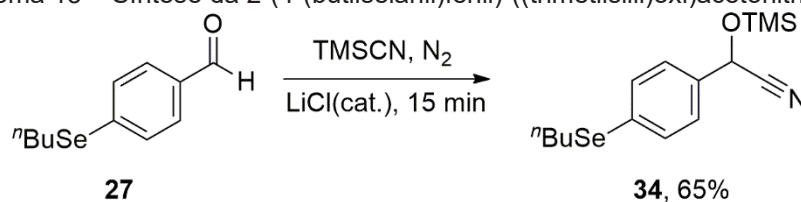
**Acetato de 4-(butilselenil)mandelonitrila (33)****Rendimento:** 55%; Óleo Amarelo.

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS), δ (ppm): 0,92 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 3H); 1,44 (*sext*, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,71 (*quint*, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,16 (*s*, 3H); 2,95 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 2H); 6,36 (*s*, 1H); 7,38 (*dt*, *J* = 8,3 e 1,9 Hz, 2H); 7,51 (*dt*, *J* = 8,4 e 1,9 Hz, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 13,6; 20,7; 23,2; 27,6; 32,3; 62,7; 116,3; 128,7; 130,0; 132,3; 135,0; 169,2.

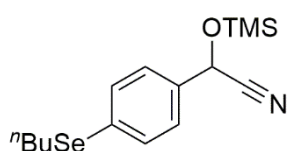
**RMN de <sup>77</sup>Se{<sup>1</sup>H}** (76,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, PhSe)<sub>2</sub>), δ (ppm): 297.

**IV-TF** (cm<sup>-1</sup>): 2959; 2932; 1755; 1595; 1493; 1371; 1215; 1015; 962; 812; 569.

2.2.3. Síntese da 2-(4-(butilselanil)fenil)-((trimetilsilil)oxi)acetonitrila (**34**)<sup>114</sup>Esquema 13 – Síntese da 2-(4-(butilselanil)fenil)-((trimetilsilil)oxi)acetonitrila (**34**).

Fonte: O autor (2022)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, sob agitação magnética e atmosfera inerte, foi adicionado o aldeído **27** (1 mmol, 241 mg) e o TMSCN (1,1 mmol, 0,139 mL), e uma gota de uma solução 0,3 mmol mL<sup>-1</sup> de LiCl em THF, na qual a mistura ficou sob agitação por 30 min a 20 °C. Após esse período, foi adicionado acetato de etila (3 mL) e o meio foi lavado com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 6 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado via cromatografia *flash* em sílica gel, utilizando como fase móvel a mistura de hexano e acetato de etila na proporção 9:1 (v/v) em eluição isocrática.

**34**

C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NOSeSi  
MM: 341,07 g mol<sup>-1</sup>

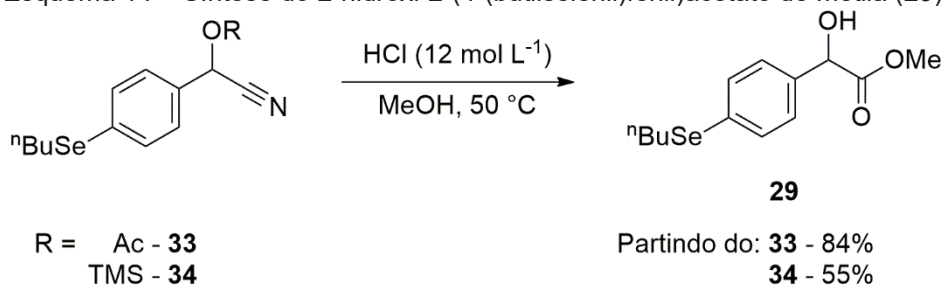
**2-(4-(butilselanil)fenil)-((trimetilsilil)oxi)acetonitrila****(34)****Rendimento:** 65%, Óleo Amarelo

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS), δ (ppm): 0,23 (s, 9H); 0,91 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 3H); 1,43 (*sext*, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,70 (*quint*, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,93 (*t*, *J* = 7,5 Hz, 2H); 5,45 (s, 1H); 7,34 (*dt*, *J* = 8,5 e 1,6 Hz, 2H); 7,50 (*dt*, *J* = 8,4 e 1,9 Hz, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 0,1; 13,8; 23,3; 27,8; 32,5; 63,7; 119,3; 127,3; 132,6; 133,1; 134,9.

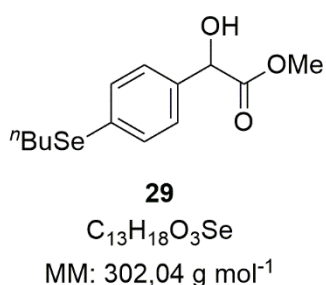
**RMN de <sup>77</sup>Se{<sup>1</sup>H}** (76,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, PhSe)<sub>2</sub>), δ (ppm): 293.

**IV-TF** (cm<sup>-1</sup>): 2965; 2923; 2877; 1723; 1595; 1481; 1256; 1091; 876; 835; 758.

2.2.4. Síntese do 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**29**)<sup>143</sup>Esquema 14 – Síntese do 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**29**).

Fonte: O autor (2022)

Em um vial de 4 mL com tampa e rosca, os materiais de partida (**33**: 0,3 mmol, 0,093 g; **27**: 0,3 mmol, 0,102 g) foram solubilizados em metanol (2 mL) e foi adicionado HCl concentrado (aproximadamente 12 mol L<sup>-1</sup>, 1 mL). O frasco foi mantido fechado, a 50 °C e agitação constante por 36 h. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o material bruto foi solubilizado em diclorometano (3 mL), transferido para um funil de separação, lavado com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 5 mL), seco com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrado e o solvente novamente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto reacional foi então purificado via cromatografia *flash* em sílica gel, utilizando com fase móvel a mistura de hexano e acetato de etila na proporção 7:3 (v/v) em eluição isocrática.

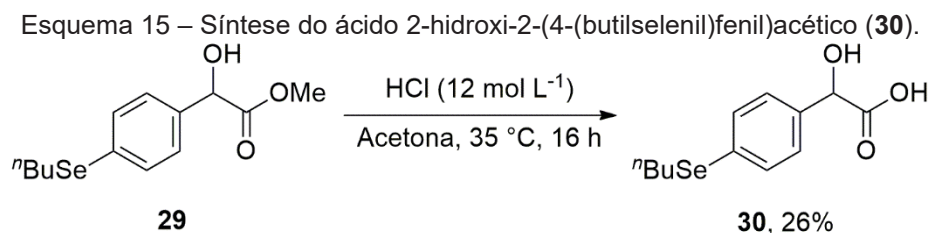
**2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (29)****Rendimento:** 46%, Óleo Amarelo

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS), δ (ppm): 0,91 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 3H); 1,42 (*sext*, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,68 (*quint*, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,91 (*t*, *J* = 7,5 Hz, 2H); 3,54 (*d*, *J* = 5,3 Hz, 1H); 3,75 (*s*, 3H); 5,13 (*d*, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,29 (*dt*, *J* = 8,2 e 1,7 Hz, 2H); 7,46 (*d*, *J* = 8,2 e 2,0 Hz, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 13,8; 23,2; 27,9; 32,5; 53,3; 72,9; 127,5; 131,6; 132,5; 136,9; 174,2.

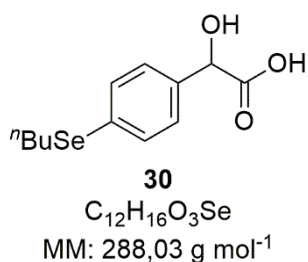
**RMN de <sup>77</sup>Se{<sup>1</sup>H}** (76,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, PhSe)<sub>2</sub>), δ (ppm): 289.

**IV-TF** (cm<sup>-1</sup>): 3469; 2962; 2924; 2866; 1737; 1436; 1230; 1089; 1006; 826; 768

2.2.5. Síntese do ácido 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acético (**30**)<sup>144</sup>

Fonte: O autor (2022)

Em um vial de 4 mL com tampa e rosca, o 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**29**) (0,37 mmol, 110 mg) foi solubilizado em acetona (2 mL) e a este adicionado HCl concentrado (aproximadamente 12 mol L<sup>-1</sup>, 0,5 mL). O sistema foi então mantido a 35 °C e agitação constante por 16 h. O meio reacional foi então diluído com 3 mL de diclorometano e transferido para um funil de separação, sendo este extraído com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 x 10 ml). A fase orgânica foi removida e a fase aquosa foi acidificada com uma solução de HCl (1 mol L<sup>-1</sup>), até pH 2. A fase aquosa foi então extraída com diclorometano (3 x 10 mL) e secada com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi então purificado via recristalização com hexano.

**Ácido 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acético (30)**

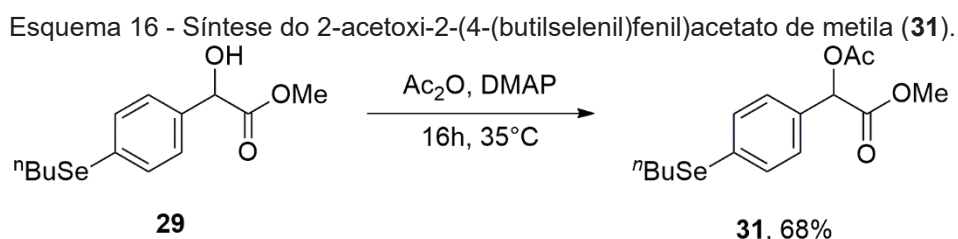
**Rendimento:** 26%; Sólido Branco PF: 108-110 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS), δ (ppm): 0,91 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 3H); 1,42 (*sext*, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,69 (*quint*, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,91 (*t*, *J* = 7,5 Hz, 2H); 5,19 (*s*, 1 H); 5,74 (*sl*, 2H); 7,31 (*d*, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,46 (*d*, *J* = 8,2 Hz, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 13,9; 23,3; 27,9; 32,5; 72,7; 127,5; 132,2; 132,6; 136,1; 177,4.

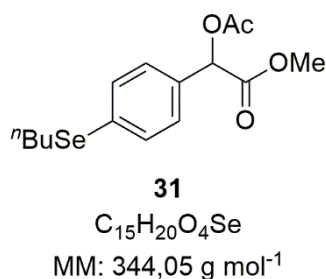
**RMN de <sup>77</sup>Se{<sup>1</sup>H}** (76,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, PhSe)<sub>2</sub>), δ (ppm): 290.

**IV-TF** (cm<sup>-1</sup>): 3347; 2962; 2924; 2872; 1724; 1686; 1474; 1403; 1262; 1191; 1069; 813; 742; 505.

2.2.6. Síntese do 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**31**)<sup>142</sup>

Fonte: O autor (2022)

Em um vial de 4 mL com tampa e rosca, o 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**29**) (0,18 mmol, 0,050 g) foi solubilizado em diclorometano (1 mL) e foram adicionados anidrido acético (0,35 mmol, 0,04 mL) e um cristal de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). O meio reacional foi deixado sob agitação overnight a 35 °C. Após esse período, a mistura reacional resultante foi transferida para um funil de separação e lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> até a fase aquosa atingir pH 8. A fase orgânica foi então seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado via cromatografia *flash* em sílica gel, utilizando com fase móvel a mistura de hexano e acetato de etila na proporção 8:2 (v/v) em eluição isocrática.



**2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (31)**

**Rendimento:** 68%, Óleo Amarelo

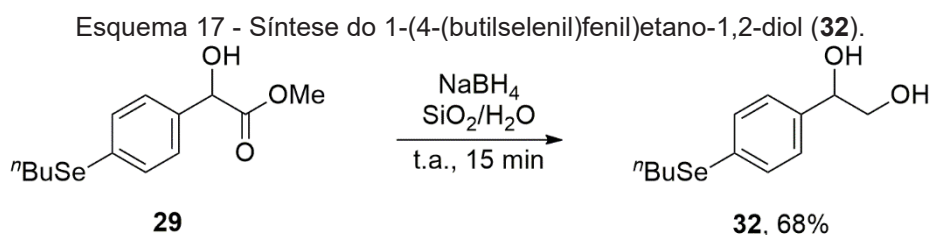
**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, TMS), δ (ppm): 0,92 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 3H); 1,43 (*sext*, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,70 (*quint*, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,20 (*s*, 3H); 2,93 (*t*, *J* = 7,5 Hz, 2H); 3,75 (*s*, 3H); 5,89 (*s*, 1H); 7,34 (*dt*, *J* = 8,3 e 1,8 Hz, 2H); 7,47 (*dt*, *J* = 8,4 e 2,0 Hz, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz), δ (ppm): 13,9; 21,0; 23,3; 27,7; 32,4; 53,0; 74,4; 128,5; 132,2; 132,3; 133,0; 169,5; 170,6.

**RMN de <sup>77</sup>Se{<sup>1</sup>H}** (76,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, PhSe)<sub>2</sub>), δ (ppm): 292.

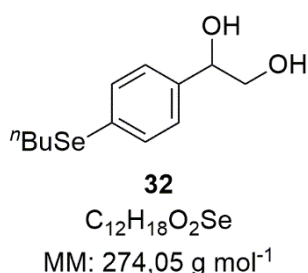


**IV-TF** (cm<sup>-1</sup>): 2959; 2929; 2857; 1749; 1595; 1374;  
1225; 1205; 1179; 1066; 809; 759; 522.

2.2.7. Síntese do 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**29**).<sup>145</sup>

Fonte: O autor (2022)

Em um almofariz foram adicionados o 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**29**) (0,18 mmol, 0,050 g), SiO<sub>2</sub> (1,24 mmol, 0,047 g) e 1 gota de água destilada. O meio reacional foi macerado por 5 min com o auxílio de um pistilo. Após esse período foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (1,24 mmol, 0,075 g) e a maceração foi mantida por mais 10 min. Após esse período o resíduo bruto foi filtrado em algodão, sendo o retido lavado com diclorometano e solução 1 mol L<sup>-1</sup> de HCl. A fase orgânica foi então separada, seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, resultando em um sólido branco. O produto foi obtido em alto grau de pureza, não sendo necessárias etapas adicionais de purificação.



**1-(4-(butilselenil)fenil)etano-1,2-diol (**32**).**

**Rendimento:** 68%; Sólido Branco. PF: 110-112 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, TMS), δ (ppm): 0,91 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 3H); 1,42 (*sext*, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,68 (*quint*, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,91 (*t*, *J* = 7,5 Hz, 2H); 3,63 (*dd*, *J* = 11,3 e 8,1 Hz, 1H); 3,73 (*dd*, *J* = 11,3 e 3,4 Hz, 1H); 4,77 (*dd*, *J* = 8,1 e 3,4 Hz, 1H); 7,27 (*dt*, *J* = 8,2 e 1,9 Hz, 2H); 7,49 (*dt*, *J* = 8,4 e 1,9 Hz, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 13,9; 23,3; 28,0; 32,6; 68,3; 74,7; 127,1; 130,8; 132,7; 139,3.

**RMN de <sup>77</sup>Se{<sup>1</sup>H}** (76,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, PhSe)<sub>2</sub>, δ (ppm): 287.

**IV-TF** (cm<sup>-1</sup>): 3377; 2957; 2928; 2872; 1734; 1491; 1458; 1398; 1255; 1076; 1015; 816; 534.

### 2.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS PARA AVALIAÇÃO DE CITOTOXICIDADE CELULAR<sup>146,147,148</sup>

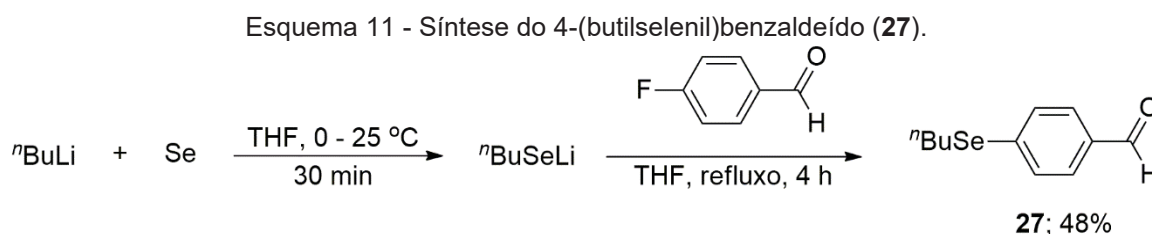
Para análise de citotoxicidade, foram utilizadas duas linhagens celulares, a linhagem de fibroblasto murino BALB/3T3 clone A31 (não-tumoral) e a linhagem de melanoma murino B16F10 (tumoral).

As células testadas foram plaqueadas em Meio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) contendo 10% de soro fetal bovino em placas de 96 poços (Sarstedt). Para os ensaios com a Balb/3T3 foram plaqueadas 2000 células por poço e para a B16-F10 500 células por poço. As culturas foram então expostas a diferentes concentrações (10, 20, 30 e 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) dos compostos analisados durante os tempos de 24, 48 e 72 h. Duas horas antes da finalização do experimento o conteúdo da placa foi removido e foi adicionado 100  $\mu\text{L}$  da solução de vermelho neutro a 0,04  $\text{mg mL}^{-1}$  aos poços da placa de cultivo que em seguida foi incubada a 37 °C e 5% de  $\text{CO}_2$ . Em seguida, o corante retido no interior das células viáveis foi eluído com uma solução de etanol:água:ácido acético 50:49:1 (v/v) e a absorbância foi medida em leitor de microplacas (540 nm).

Após serem utilizadas para a determinação de viabilidade celular pelo método do vermelho neutro, as células (agora fixadas na placa de cultura devido à solução utilizada para a eluição do vermelho neutro) foram coradas com cristal violeta (0,25  $\text{mg mL}^{-1}$ ). Após 10 min de incubação em temperatura ambiente, o corante foi eluído com ácido acético 33% (v/v) e a absorbância foi medida em leitor de microplacas, no comprimento de onda de 570 nm. Por ser responsável por corar ácidos nucleicos o resultado de cristal violeta, quando analisado em conjunto aos resultados de vermelho neutro, fornecem dados sobre a viabilidade e proliferação celular.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na síntese de derivados de  $\alpha$ -cianoidrinas seleniladas, a primeira etapa é a inserção do átomo de selênio na molécula, com a síntese do 4-(butilselenil)benzaldeído (**27**). A rota sintética para obtenção do composto **27** foi iniciada com a formação do butilselenolato de lítio ( $n\text{BuSeLi}$ ), obtido pela reação do selênio elementar e *n*-butil lítio. Este selenolato atuou então como nucleófilo em uma reação de substituição nucleofílica aromática com o fluorbenzaldeído, com rendimento de 48% (Esquema 11).



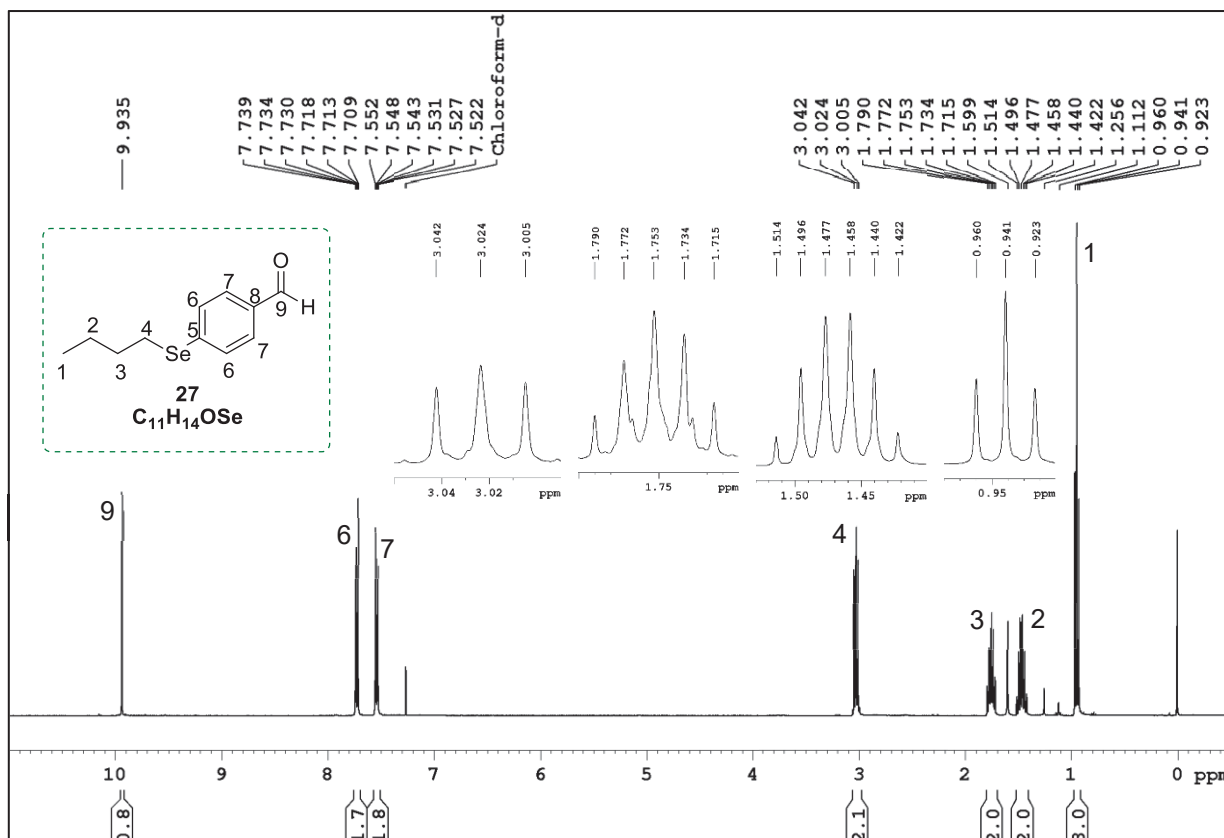
Fonte: O autor (2022)

Após a realização da reação de síntese do 4-(butilselenil)benzaldeído (**27**), este foi purificado via coluna *flash* de gel de sílica utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1 (v/v) como fase móvel em eluição isocrática. As alíquotas contendo o produto foram concentradas e analisadas via RMN de  $^1\text{H}$ , resultando no espectro apresentado na Figura 11.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foi possível observar a presença de 4 sinais na região de hidrogênios alifáticos, sendo eles um tripleto centrado em  $\delta_{\text{H}1} = 0,94$ , com integral relativa a 3 hidrogênios e constante de acoplamento ( $J$ ) de 7,4 Hz; um sexteto centrado em  $\delta_{\text{H}2} = 1,47$ , com integral relativa a 2 hidrogênios e  $J$  de 7,4 Hz; um quinteto em  $\delta_{\text{H}3} = 1,75$ , com integral relativa a 2 hidrogênios e  $J$  de 7,4 e por fim um tripleto em  $\delta_{\text{H}4} = 3,02$  com integral relativa a 2 hidrogênios e  $J$  de 7,4, que confirmam a inserção do grupamento butila na molécula. Os duplos tripletos na região de aromáticos, centrados em  $\delta_{\text{H}6} = 7,54$  e  $\delta_{\text{H}7} = 7,72$  com integrais relativas a dois hidrogênios cada, assim como as constantes de acoplamento destes sinais (8,4 e 1,8 Hz para o sinal em 7,54 ppm e 8,3 e 1,8 Hz para o sinal referente ao hidrogênio 7) indicam que o padrão de substituição *para* no anel aromático permanece inalterado.

Além disso, o espectro apresenta um sinal na região típica de hidrogênios aldeídicos em  $\delta_{H9} = 9,93$ , indicativo que não houve uma reação de adição nesse grupamento.

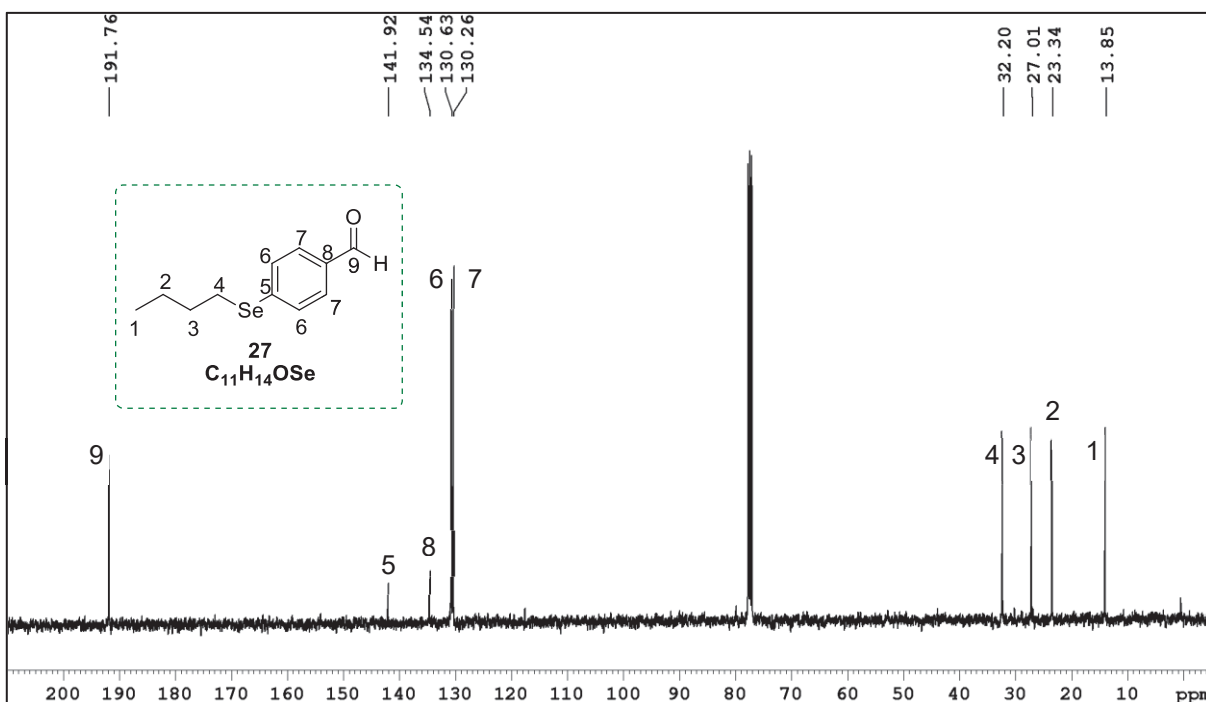
Figura 11 - Espectro de RMN de  $^1H$  do 4-(butilselenil)benzaldeído (**27**) ( $CDCl_3$ , 400 MHz, TMS).



Fonte: O autor (2022)

No espectro de RMN de  $^{13}C$  do Se-aldeído **27** (Figura 12) foi possível observar quatro sinais na região de carbonos alifáticos, localizados em  $\delta_{C1} = 13,5$ ;  $\delta_{C2} = 23,0$ ;  $\delta_{C3} = 26,6$  e  $\delta_{C4} = 31,8$ , confirmando a inserção da butila na molécula. Em maiores deslocamentos no espectro foi possível observar sinais na região de carbonos aromáticos, com o sinal atribuído ao carbono 5 ( $\delta_{C5} = 141,6$ ) mais deslocado devido a presença do grupamento butilselenil diretamente ligado a ele, seguido pelos sinais dos carbonos 8 e 6 ( $\delta_{C8} = 134,1$  e  $\delta_{C6} = 130,2$ ), desblindados pelo efeito retirador de elétrons da carbonila e pelo sinal do carbono 7 ( $\delta_{C7} = 129,9$ ). Em  $\delta_{C9} = 191,5$  foi observado o sinal atribuído ao carbono da carbonila, mais desblindado pela ligação direta com o átomo de oxigênio, que retira elétrons por ressonância e hiperconjugação.<sup>149</sup>

Figura 12 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do 4-(butilselenil)benzaldeído (**27**) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

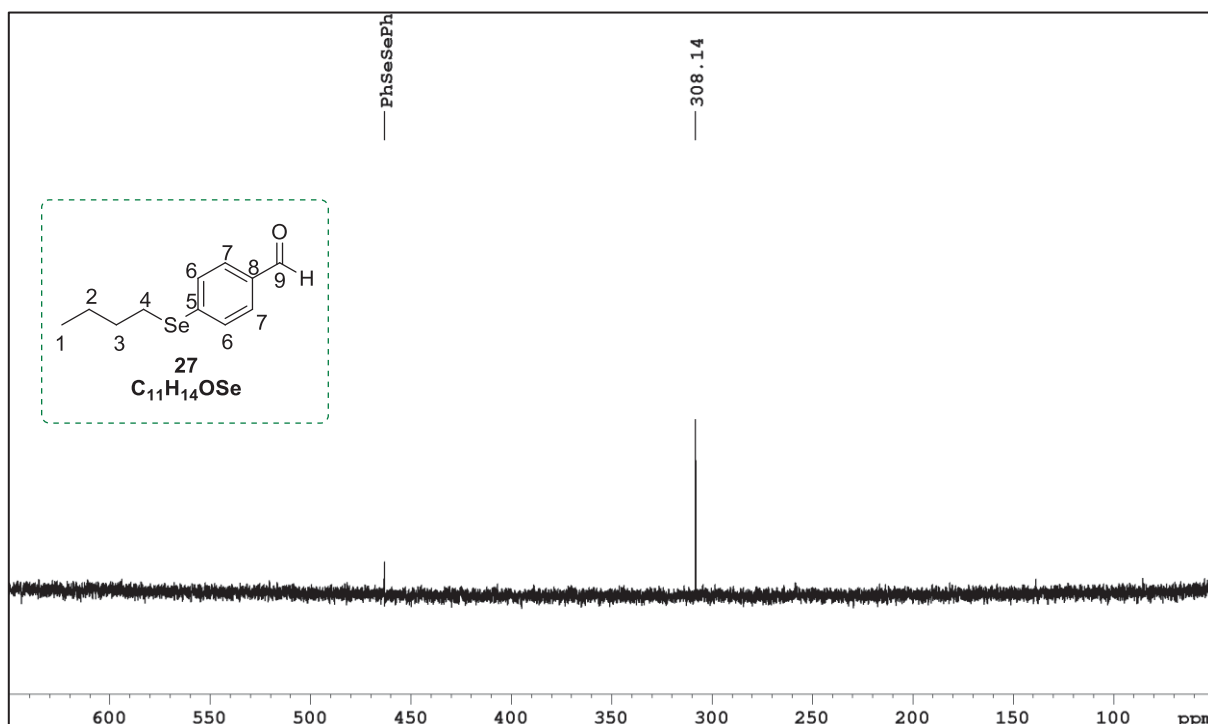


Fonte: O autor (2022)

No RMN de  $^{77}\text{Se}$  deste composto **27** (Figura 13), é possível observar a presença de um sinal em 308 ppm, região característica para selenetos de diorganoila,<sup>150</sup> corroborando a inserção do átomo de selênio na molécula.

A síntese do aldeído **27** também pode ser confirmada utilizando espectrometria na região do infravermelho, onde foi observada uma banda fina e intensa na região de  $1697\text{ cm}^{-1}$  (vide Anexo 1 – Figura 1), característica de carbonilas da função aldeído. Esta banda possui uma frequência menor que a carbonila alifática devido a conjugação dessa com o anel aromático.<sup>151</sup>

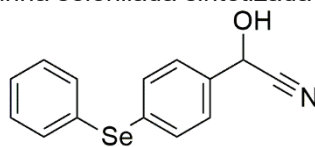
Figura 13 - Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  do 4-(butilselenil)benzaldeído (**27**) ( $\text{CDCl}_3$ , 76,36 MHz,  $\text{PhSeSePh}$ ).



Fonte: O autor (2022)

Uma vez obtido o aldeído **27**, a etapa seguinte na rota sintética foi a síntese da  $\alpha$ -cianoidrina. Porém, em trabalhos prévios no grupo de pesquisa foi observado que a cianoidrina **35** (Figura 14) é instável, ocorrendo facilmente a reação de retroadição na etapa de extração, e regenerando o material de partida. Para contornar o problema de estabilidade, foi realizada a proteção *in situ* da cianoidrina desejada, partindo do composto **27**.

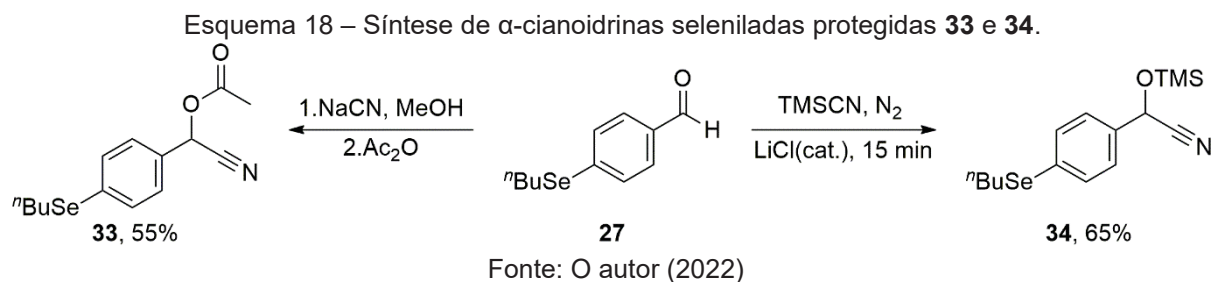
Figura 14 –  $\alpha$ -cianoidrina selenilada sintetizada em trabalhos prévios.



**35**

Fonte: O autor (2022)

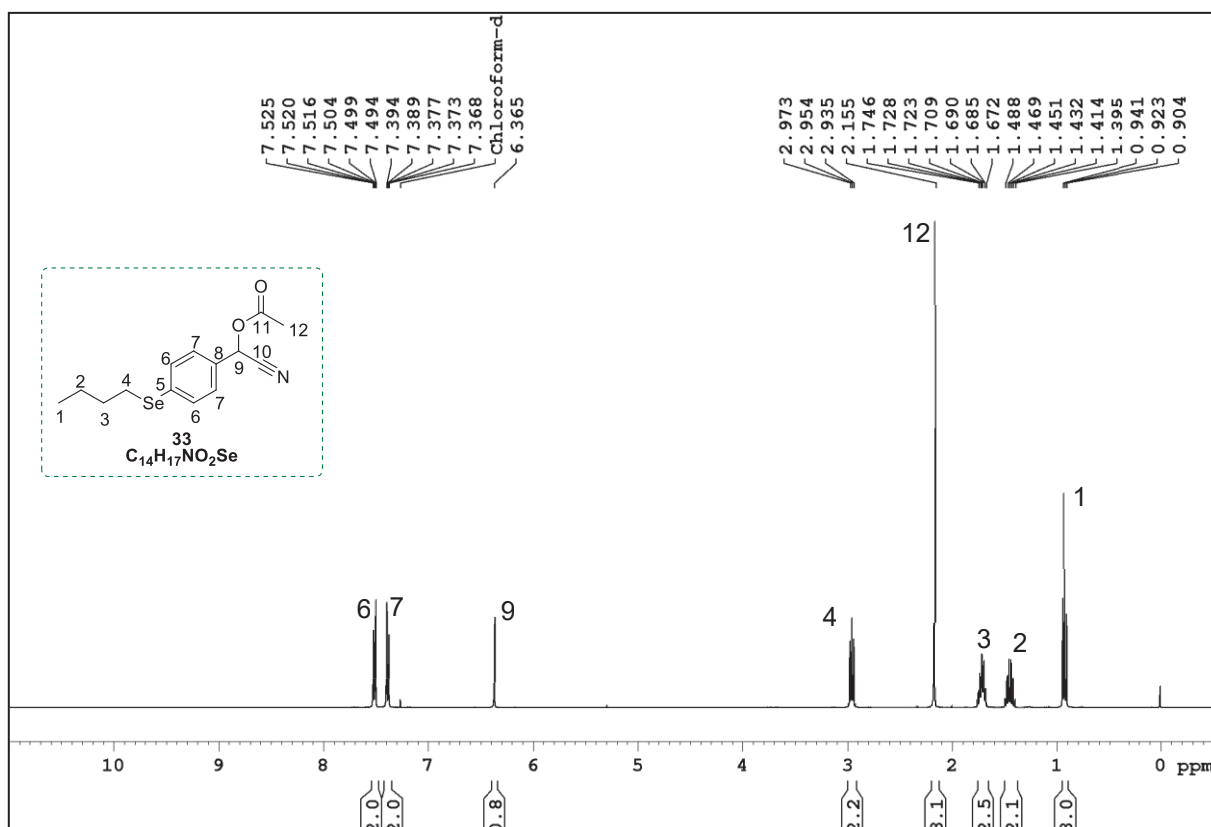
Neste trabalho foram realizadas a síntese de duas  $\alpha$ -cianoidrinas seleniladas protegidas a partir do 4-(butilselenil)benzaldeído **27**, o acetato de 4-(butilselenil)mandelonitrila (**33**) e o 2-(4-(butilselenil)fenil)-((trimetilsilil)oxi)acetonitrila (**34**) como mostra o Esquema 18.



O composto **33** foi sintetizado com 55 % de rendimento, e caracterizado via RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 15), RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 16), RMN de  $^{77}\text{Se}$  (Anexo 1 - Figura 2) e espectroscopia no infravermelho (vide Anexo 2 – Figura 2).

No RMN de  $^1\text{H}$  foi possível observar um simpleto em  $\delta_{\text{H}9} = 6,36$ , referente ao hidrogênio benzílico, desprotegido pela proximidade ao átomo de oxigênio; e um simpleto em  $\delta_{\text{H}12} = 2,16$ , com integral referente a 3 hidrogênios, atribuído aos hidrogênios da posição 12. Esses dois sinais diagnósticos, aliados a ausência de sinais de hidrogênios aldeídicos indicam a formação do composto **33**.

Figura 15 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do acetato de 4-(butilselenil)mandelonitrila (**33**) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS).

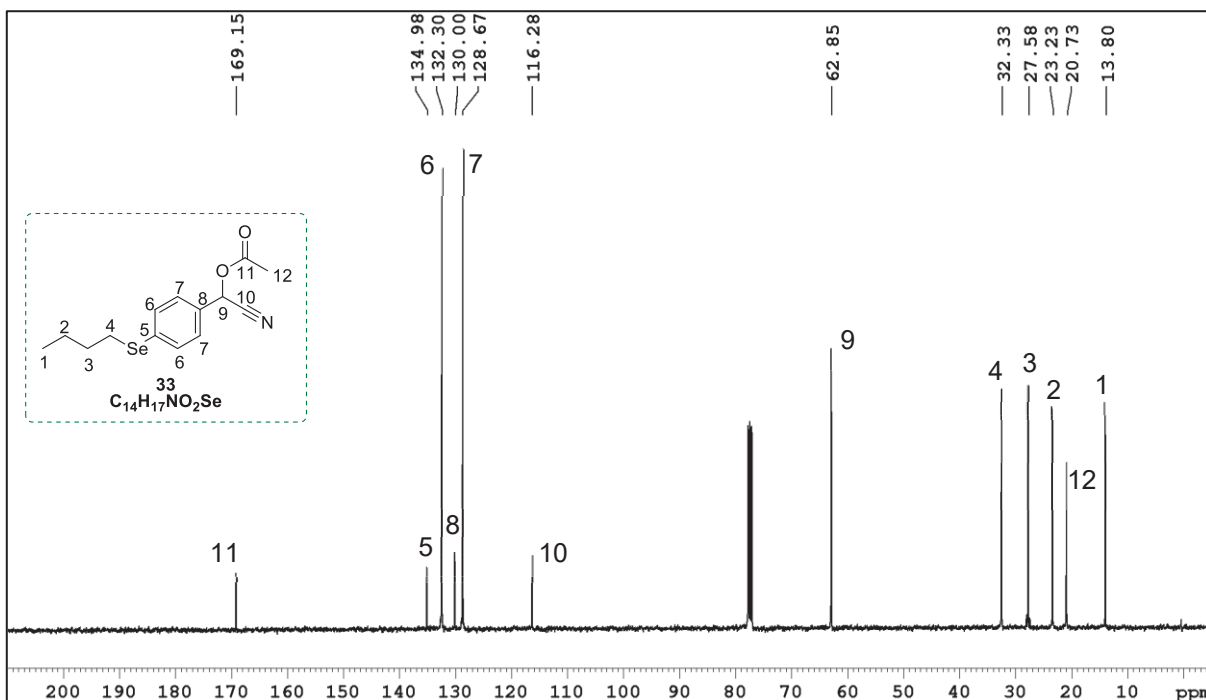




No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 16), o sinal em  $\delta_{\text{C}10} = 116,3$  assim como ao carbono benzílico em  $\delta_{\text{C}9} = 62,7$  indicam a formação da cianoidrina. Os sinais em  $\delta_{\text{C}11} = 169,1$  e  $\delta_{\text{C}12} = 20,7$  foram atribuídos a porção acetila, indicando novamente que a síntese do acetato de 4-(butilselenil)mandelonitrila (**33**) foi realizada com sucesso.

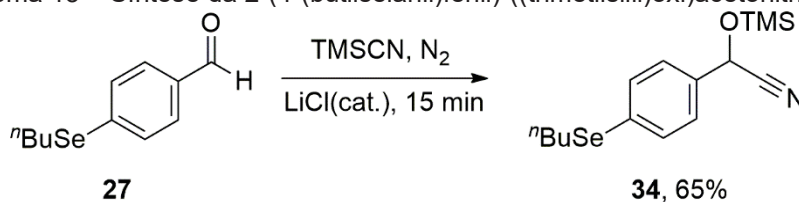
O RMN de  $^{77}\text{Se}$  (Vide Anexo 1 - Figura 2) apresenta um sinal em 297 ppm que confirma a presença do selênio na molécula. O espectro no infravermelho do composto **33** (Vide Anexo 1 - Figura 3) apresenta bandas intensas em  $1755\text{ cm}^{-1}$  e  $1215\text{ cm}^{-1}$ , características de estiramentos das ligações  $\text{C}=\text{O}$  e  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  de ésteres, indicam a presença da porção acetila na molécula.

Figura 16 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do acetato de 4-(butilselenil)mandelonitrila (**33**) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



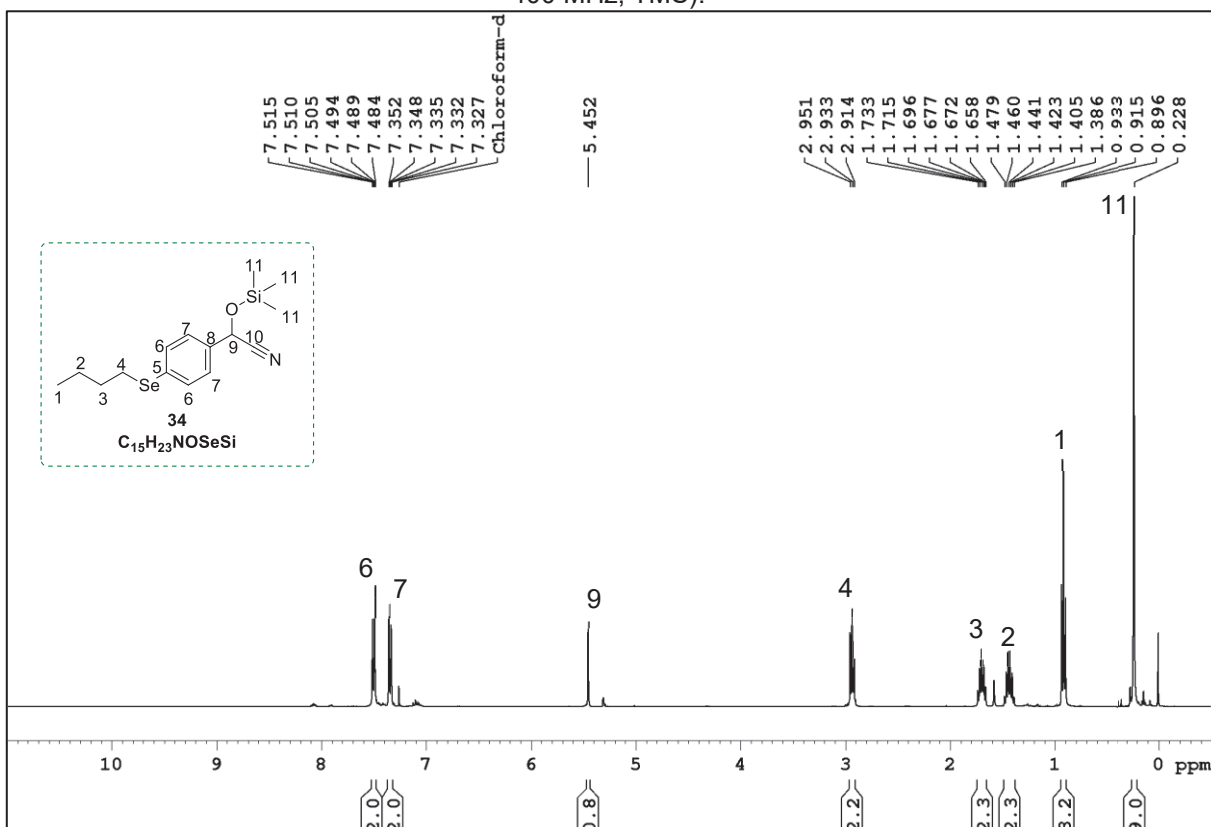
Fonte: O autor (2022)

A outra cianoidrina protegida foi sintetizada via reação entre o Se-aldeído **27** e o  $\text{TMSCN}$ , utilizando cloreto de lítio como catalisador como mostra o Esquema 13. O produto dessa síntese foi purificado via coluna *flash* de gel de sílica utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (9:1) como fase móvel e analisado via RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 17), RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 18), RMN de  $^{77}\text{Se}$  (Vide Anexo 1 - Figura 4) e Espectroscopia no Infravermelho (Anexo 1 - Figura 5).

Esquema 13 – Síntese da 2-(4-(butilselanyl)fenil)-((trimetilsilil)oxi)acetonitrila (**34**).

Fonte: O autor (2022)

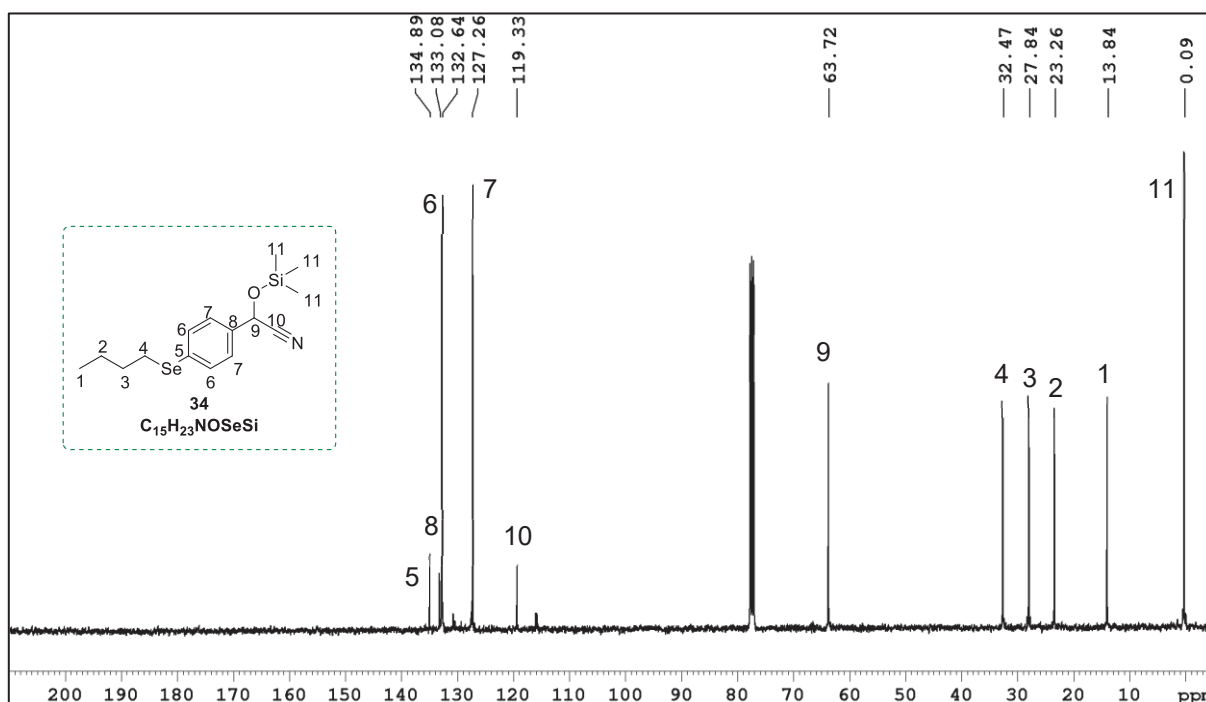
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foi possível identificar que os sinais referentes à porção butila da molécula ( $\delta_{\text{H}1} = 0,91$ ;  $\delta_{\text{H}2} = 1,43$ ;  $\delta_{\text{H}3} = 1,70$  e  $\delta_{\text{H}4} = 2,93$ ) e ao anel aromático ( $\delta_{\text{H}6} = 7,34$  e  $\delta_{\text{H}7} = 7,50$ ) apresentaram pouca variação com relação ao aldeído de partida. Foi possível observar também um simpleto intenso em  $\delta_{\text{H}11} = 0,23$ , com integral relativa a 9 hidrogênios, identificado como os hidrogênios metílicos na posição 11, sendo seu baixo deslocamento devido ao efeito de blindagem do átomo de silício. Aliado a esse, outro simpleto em  $\delta_{\text{H}9} = 5,45$ , atribuído ao hidrogênio benzílico devido a influência do anel aromático e do grupamento nitrila, confirmam a adição do TMSCN na molécula.

Figura 17 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-(4-(butilselanyl)fenil)-((trimetilsilil)oxi)acetonitrila (**34**) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS).

Fonte: O autor (2022)

Os sinais presentes no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  reforçam essa conclusão, com um sinal em  $\delta_{\text{C}12} = 0,1$ , referente aos carbonos ligados diretamente ao átomo de silício, um sinal em  $\delta_{\text{C}9} = 63,7$  atribuído ao carbono benzílico e um sinal em  $\delta_{\text{C}10} = 119,3$  referente ao carbono do grupamento nitrila, desprotegido devido ao efeito retirador de elétrons do nitrogênio.

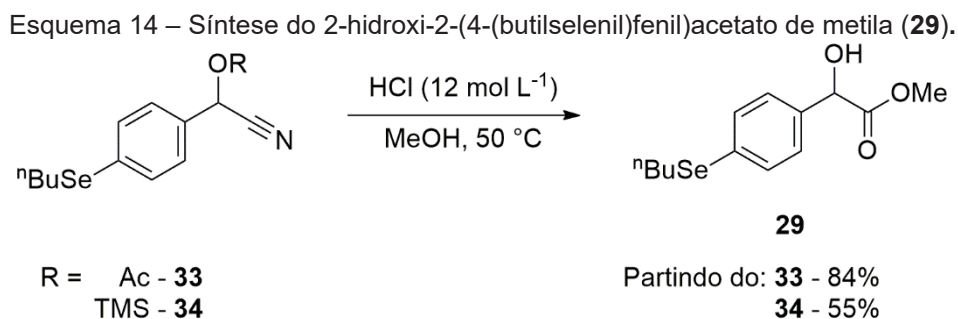
Figura 18 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  da 2-(4-(butilselânil)fenil)-((trimetilsilil)oxi)acetonitrila (**34**) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



O RMN de  $^{77}\text{Se}$  (Anexo 1 - Figura 4) com um sinal em 293 ppm, e o espectro na região do infravermelho (Vide Anexo 1 - Figura 5) apresenta bandas em  $1256\text{ cm}^{-1}$  e  $1091\text{ cm}^{-1}$ , características de estiramentos das ligações  $\text{Si-CH}_3$  e  $\text{Si-O-C}$  respectivamente, corroboram a formação da 2-(4-(butilselânil)fenil)-((trimetilsilil)oxi)acetonitrila (**34**).

Uma vez obtida as cianoidrinas protegidas **33** e **34**, estas foram utilizadas na síntese do  $\alpha$ -hidroxiéster, realizada via uma reação de desproteção do grupamento hidroxila, uma hidrólise da porção nitrila e uma reação de esterificação do ácido resultante. A reação de desproteção, tanto para o composto **33** quanto para o **34** pode ser realizada via hidrólise ácida,<sup>152</sup> sendo escolhido realiza-la utilizando HCl concentrado em metanol. A hidrólise da nitrila também é realizada em meio ácido,

permitindo que ambas reações, assim como a de formação do éster seja realizada em uma única etapa (Esquema 14).

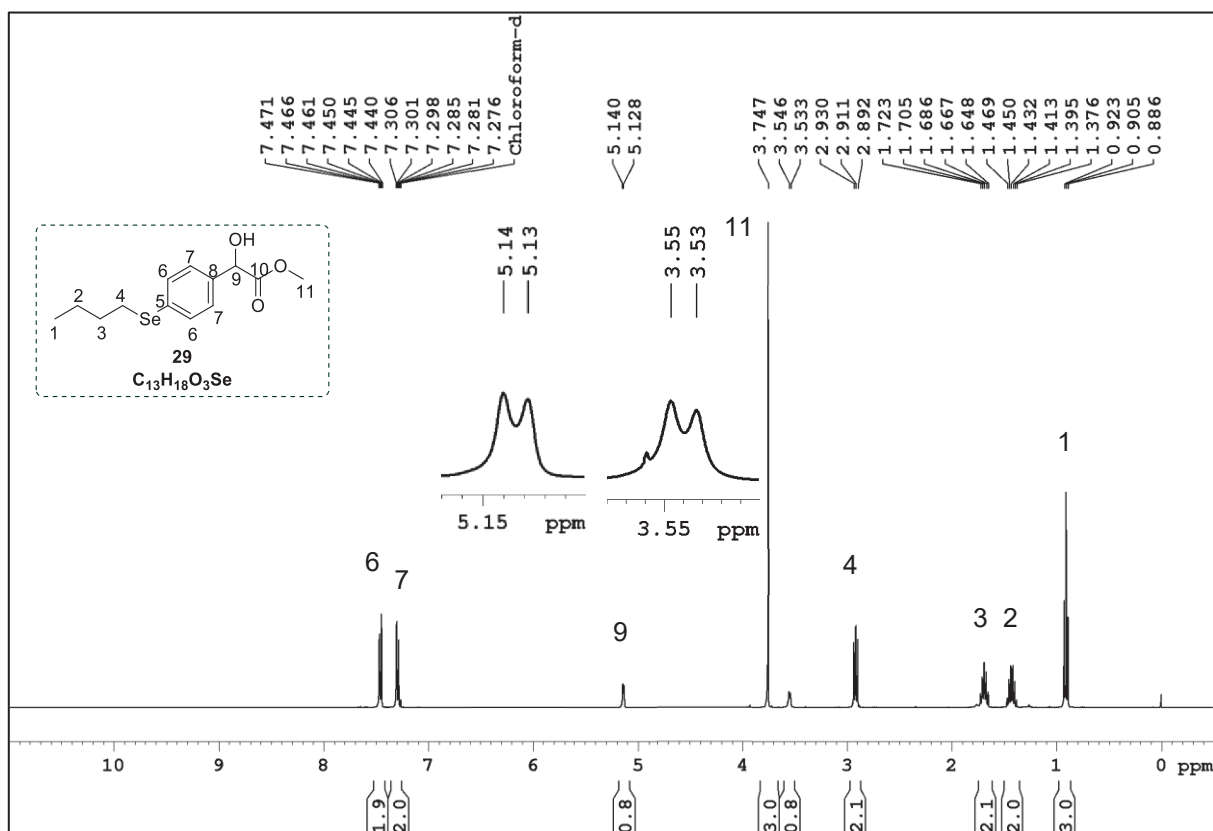


Fonte: O autor (2022)

Para o acetato de cianidrina **33**, a reação foi finalizada em 16 h, com rendimento de 84%. No caso da cianidrina protegida pelo éter de silício (**34**), notou-se um tempo maior para realização da reação (36 h), assim como um menor rendimento (55 %). Comparando os dois métodos de obtenção do composto **29**, apesar de um maior rendimento na etapa de formação da cianidrina protegida para o éter de silício **34**, a etapa de hidrólise apresenta desempenho inferior quando comparada ao composto acetilado **33**, com rendimentos globais de 36% para a rota via composto **34** e 46% para rota via composto **33**. Ambas técnicas demandaram purificação, sendo esta realizada via coluna *flash* de gel de sílica utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila 7:3 (v/v) como fase móvel.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $\alpha$ -hidroxiéster **29** (Figura 19) foi possível observar um simpleto em  $\delta_{\text{H}11} = 3,75$  com integral relativa a 3 hidrogênios, atribuído aos hidrogênios da metoxila. Além disso foi possível observar dois dupletos com integrais relativas para 1 hidrogênio cada, atribuídos ao hidrogênio da hidroxila ( $\delta_{\text{OH}} = 3,54$ ) e ao hidrogênio benzílico ( $\delta_{\text{H}9} = 5,13$ ). Outros sinais no espectro foram atribuídos à porção butila ( $\delta_{\text{H}1} = 0,91$ ;  $\delta_{\text{H}2} = 1,42$ ;  $\delta_{\text{H}3} = 1,69$  e  $\delta_{\text{H}4} = 2,91$ ) e aos hidrogênios aromáticos ( $\delta_{\text{H}6} = 7,29$  e  $\delta_{\text{H}7} = 7,46$ ).

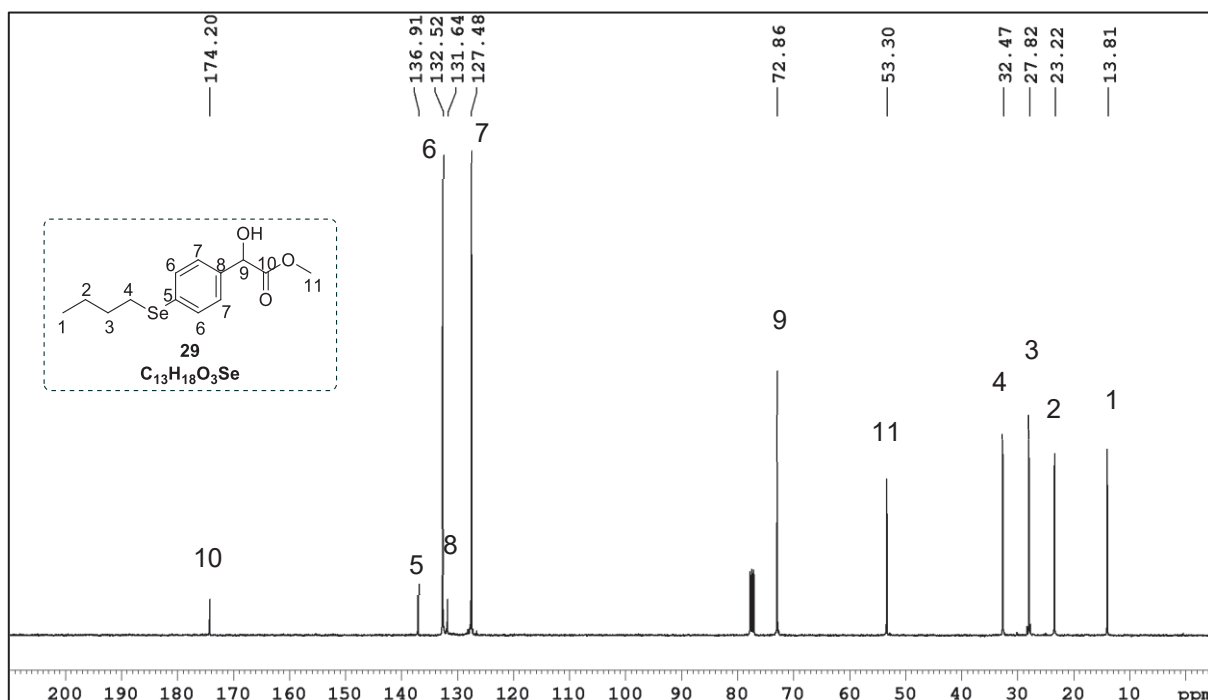
Figura 19 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**29**) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS).



Fonte: O autor (2022)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **29** (Figura 20), a presença de um sinal em  $\delta_{\text{C}10} = 174,2$ , região típica de carbonilas de éster, assim como o sinal em  $\delta_{\text{C}11} = 53,3$ , característico de metilas de ésteres metílicos, confirmaram a presença da função éster na molécula. O sinal em  $\delta_{\text{C}9} = 72,9$  foi atribuído ao carbono benzílico, com deslocamento maior que de seus materiais de partida devido à desblindagem causada pela mudança da nitrila pelo éster. Tal fato ocorre porque na nitrila, devido à hibridização do carbono ( $sp$ ), o carbono 9 fica dentro do cone de blindagem gerado pelo campo anisotrópico da ligação  $\text{C}\equiv\text{N}$ . Já no éster o carbono na posição 9 fica fora do cone de blindagem da carbonilla, estando assim mais desblindado.<sup>149</sup>

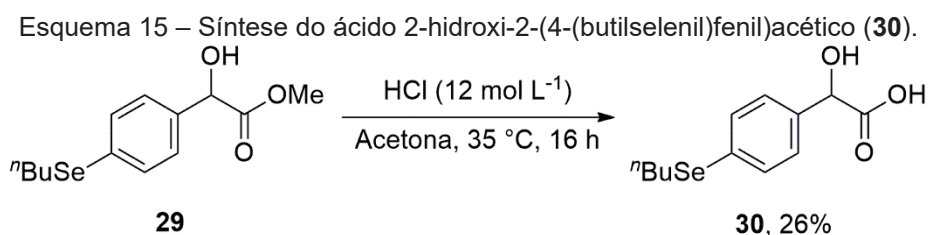
Figura 20 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**29**) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



Fonte: O autor (2022)

No RMN de  $^{77}\text{Se}$  (Vide Anexo 1 - Figura 6) do composto **29** é possível observar a presença de um único sinal em 289 ppm confirma a presença do selênio na molécula. No espectro na região do infravermelho (Vide Anexo 1 - Figura 7) a presença de uma banda larga em  $3469\text{ cm}^{-1}$  (típica de ligação O-H) e de uma banda intensa em  $1737\text{ cm}^{-1}$  (indicativa da presença de uma carbonila de éster) corroboram a conclusão que o  $\alpha$ -hidroxiéster foi sintetizado com sucesso.

O  $\alpha$ -hidroxiéster **29** foi então utilizado como material de partida para os demais derivados: o  $\alpha$ -hidroxiácido **30**, o diéster **31** e o diol **32**. O ácido 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acético (**30**) foi sintetizado com rendimento de 26% empregando ácido clorídrico concentrado ( $12\text{ mol L}^{-1}$ ), conforme Esquema 15.

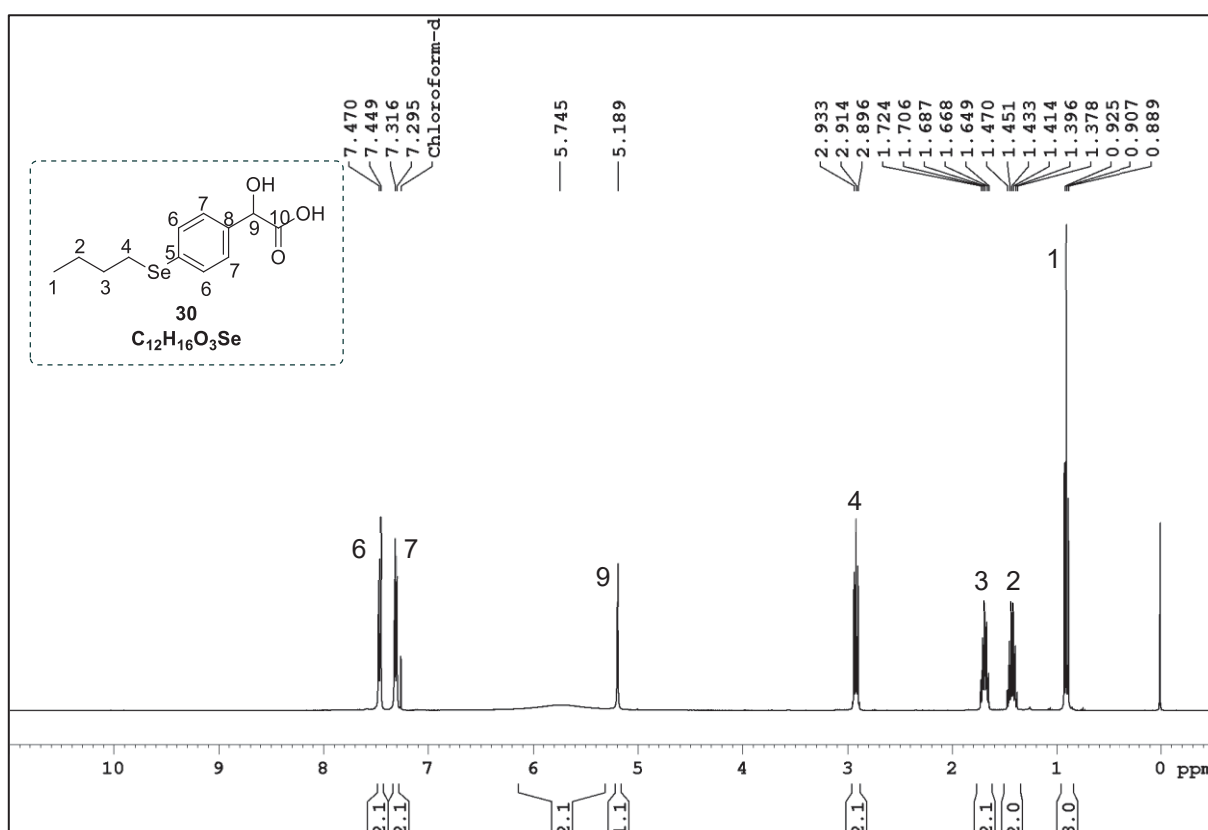


Fonte: O autor (2022)

O produto obtido apresentou baixa solubilidade em hexano, sendo este solvente usado para recristalização do composto **30**, resultando em um sólido branco posteriormente analisado via RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 21),  $^{13}\text{C}$  (Figura 22), RMN de  $^{77}\text{Se}$  (Vide Anexo 1 - Figura 8) e Espectroscopia no infravermelho (Anexo 1 - Figura 9).

No espectro de  $^1\text{H}$  do composto **30**, foi observado a presença de um simpleto em  $\delta_{\text{H}9} = 5,19$ , com integral relativa a 1 hidrogênio, atribuído ao hidrogênio benzílico, assim como um simpleto largo ( $\delta_{\text{COOH}} = 5,74$ ), atribuído ao hidrogênio lábil da hidroxila. Esses sinais aliados a ausência do simpleto metílico do éster ( $\delta_{\text{H}11} = 3,75$ , Figura 19) indicam que a reação de hidrólise foi completada. Os outros sinais de hidrogênios sofreram leve alteração, sendo eles os hidrogênios aromáticos ( $\delta_{\text{H}6} = 7,31$  e  $\delta_{\text{H}7} = 7,46$ ) e alifáticos da porção butila ( $\delta_{\text{H}1} = 0,91$ ;  $\delta_{\text{H}2} = 1,42$ ;  $\delta_{\text{H}3} = 1,69$  e  $\delta_{\text{H}4} = 2,91$ ).

Figura 21 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ácido 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acético (**30**) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS).

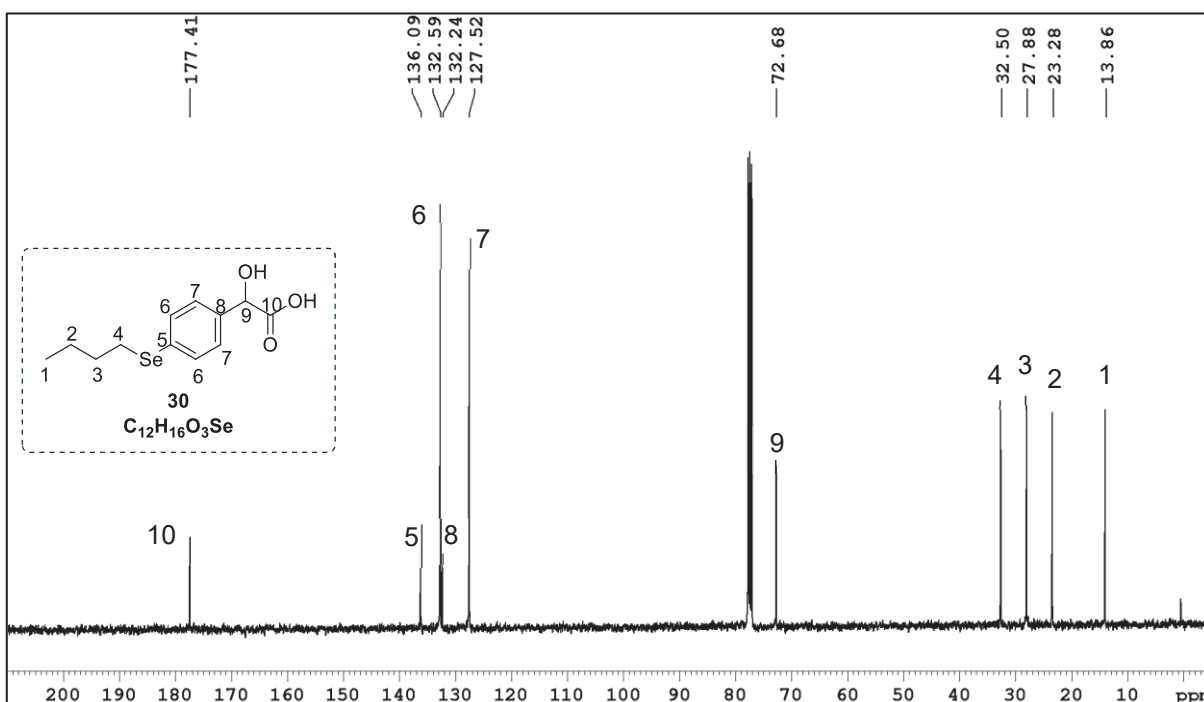


Fonte: O autor (2022)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **30**, foi possível observar a presença de um sinal em  $\delta_{\text{C}10} = 177,4$ , atribuído ao carbono da carbonila do ácido, assim como a ausência de um sinal referente ao carbono da carbonila do éster  $\delta_{\text{C}10'} = 174,2$ ,

indicando o sucesso na conversão do éster em um ácido carboxílico. Foi possível observar também um sinal em  $\delta_{C9} = 72,7$ , correspondente ao carbono benzílico, sinais em  $\delta_{C1} = 13,9$ ;  $\delta_{C2} = 23,3$ ;  $\delta_{C3} = 27,9$  e  $\delta_{C4} = 32,5$  atribuídos aos carbonos alifáticos e sinais em  $\delta_{C5} = 136,1$ ;  $\delta_{C6} = 132,6$ ;  $\delta_{C7} = 127,5$  e  $\delta_{C8} = 132,2$  atribuídos aos carbonos aromáticos.

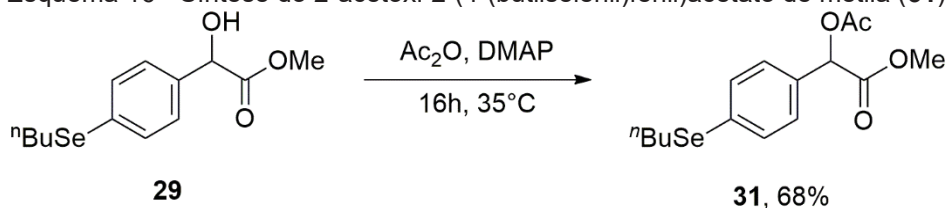
Figura 22 - Espectro de RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  do ácido 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acético (**30**) ( $CDCl_3$ , 100 MHz).



No RMN de  $^{77}Se$  do composto **30** é possível observar a presença de um único sinal em 290 ppm confirma a presença do selênio na molécula. A análise do espectro no infravermelho confirmou a presença da hidroxila e da carboxila de ácido na estrutura, devido a presença de uma banda larga em  $3347\text{ cm}^{-1}$ , atribuída a deformação axial da ligação O-H e duas bandas intensas em  $1724$  e  $1686\text{ cm}^{-1}$ , atribuídas à carbonila do ácido.

Outro derivado sintetizado a partir do  $\alpha$ -hidroxiéster **29** foi o 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**31**). Este diéster foi sintetizado com rendimento isolado de 68% via reação de acetilação da porção hidroxila, utilizando anidrido acético como doador acila e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador (Esquema 16).



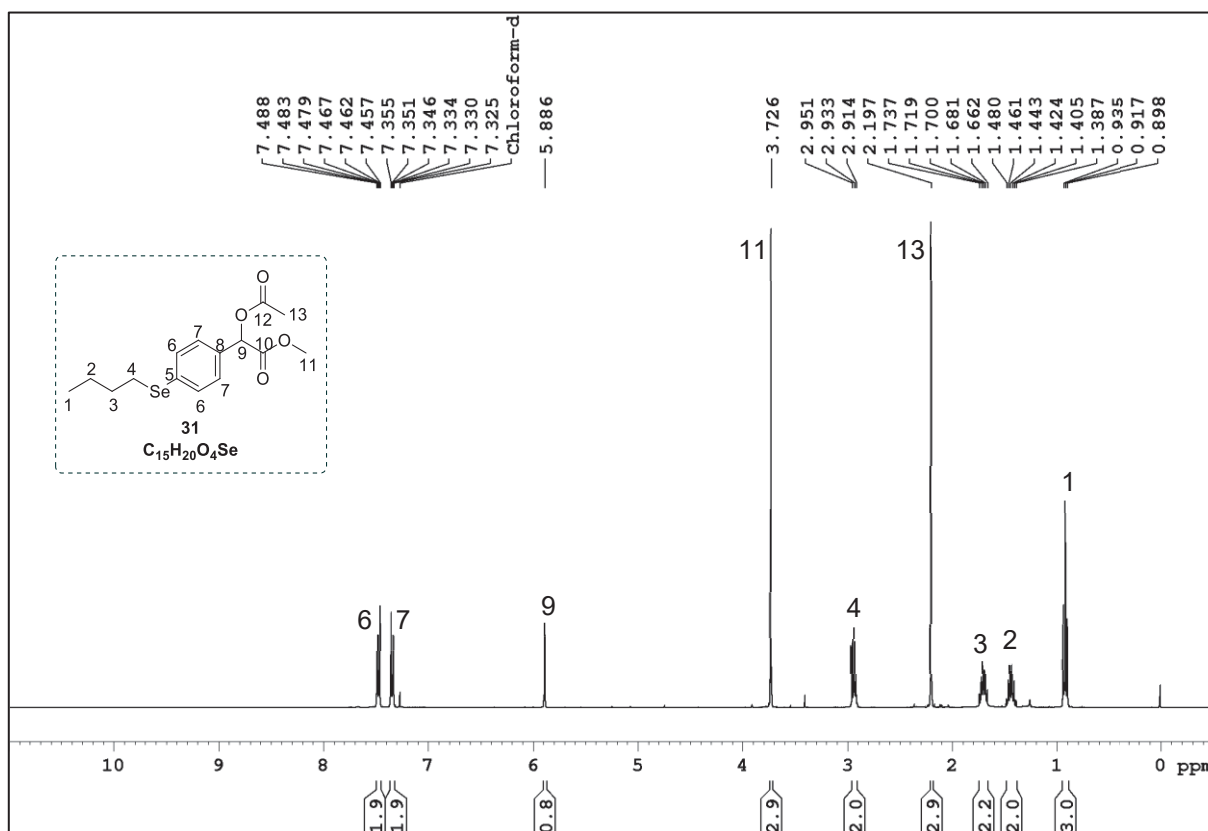
Esquema 16 - Síntese do 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**31**).

Fonte: O autor (2022)

O produto obtido foi purificado via coluna *flash* de gel de sílica utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila 7:3 (v/v) como fase móvel e analisado via RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 23), RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 24), RMN de  $^{77}\text{Se}$  (Vide Anexo 1 - Figura 10) e Espectroscopia no infravermelho (Anexo 1 - Figura 11).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **31** foi observado um simpleto em  $\delta_{\text{H}13} = 2,20$  com integral relativa a 3 hidrogênios, atribuído aos hidrogênios da posição 13 e um simpleto em  $\delta_{\text{H}9} = 5,89$  atribuído ao hidrogênio 9, mais deslocado que o hidrogênio benzílico do composto **29** ( $\Delta\delta_{\text{H}9} = 0,70$ ) devido ao efeito anisotrópico dado pela ligação C=O do éster. Esses sinais indicam a inserção da acetila na molécula. Além desses foram observados os seguintes sinais: um simpleto em  $\delta_{\text{H}11} = 3,75$  com integral relativa a 3 hidrogênios, atribuído aos hidrogênios da posição 11; aqueles sinais atribuídos à porção butila ( $\delta_{\text{H}1} = 0,92$ ;  $\delta_{\text{H}2} = 1,43$ ;  $\delta_{\text{H}3} = 1,70$  e  $\delta_{\text{H}4} = 2,93$ ) e, finalmente, os sinais atribuídos aos hidrogênios do anel aromático ( $\delta_{\text{H}6} = 7,34$  e  $\delta_{\text{H}7} = 7,47$ ).

Figura 23 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**31**) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS).



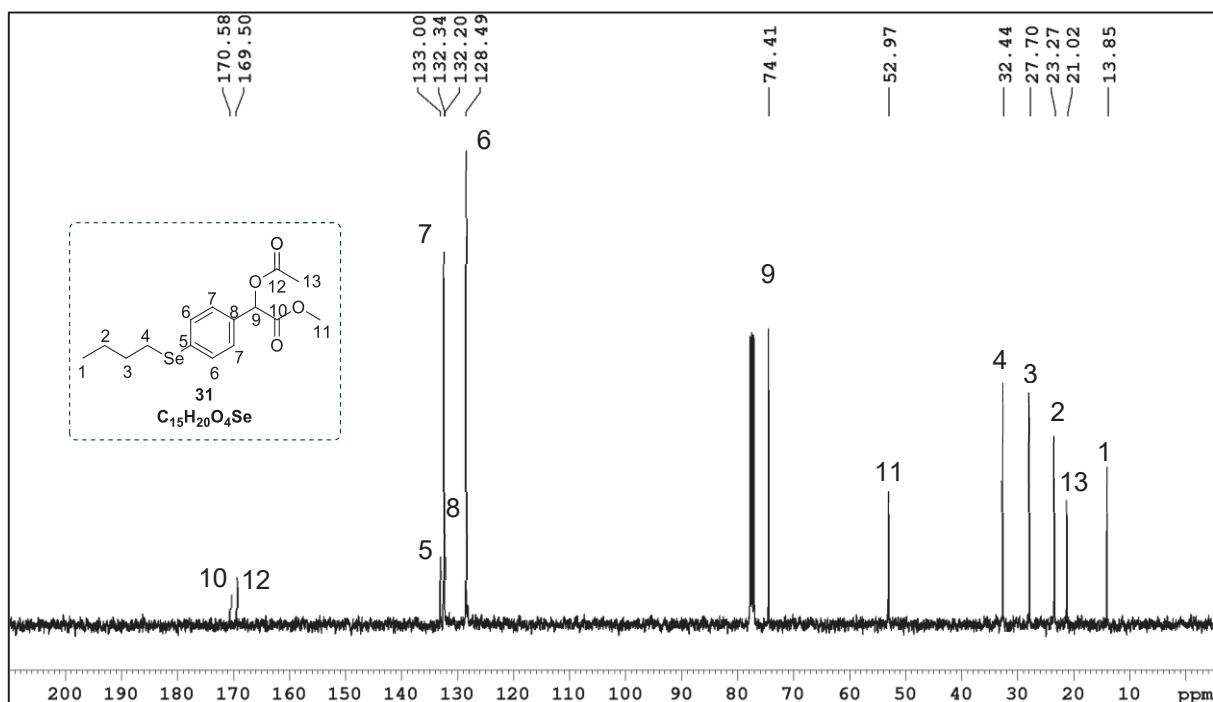
Fonte: O autor (2022)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **31**, foi possível observar a presença de dois sinais na região de carbonilas, localizados em  $\delta_{\text{C}10} = 170,6$  e  $\delta_{\text{C}12} = 169,5$ , além de um sinal em  $\delta_{\text{C}11} = 53,0$  atribuído ao carbono na posição 11 e um sinal em  $\delta_{\text{C}13} = 21,0$  atribuído à metila na posição 13.

Estes sinais indicam a presença de dois ésteres na molécula, um com a metila ligada à carbonila ( $\delta_{\text{C}11} = 53,0$ ) e outro ligado ao oxigênio ( $\delta_{\text{C}13} = 21,0$ ), suportando a conclusão de que a acilação foi efetiva. Os sinais da butila ( $\delta_{\text{C}1} = 13,9$ ;  $\delta_{\text{C}2} = 23,3$ ;  $\delta_{\text{C}3} = 27,7$  e  $\delta_{\text{C}4} = 32,4$ ) e da arila ( $\delta_{\text{C}5} = 133,0$ ;  $\delta_{\text{C}6} = 132,3$ ;  $\delta_{\text{C}7} = 128,5$  e  $\delta_{\text{C}8} = 132,2$ ) apresentaram pequenas alterações quando comparados ao composto **29**.

No RMN de  $^{77}\text{Se}$  do composto **31** é possível observar a presença de um único sinal em 293 ppm confirma a presença do selênio na molécula.

Figura 24 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**31**) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

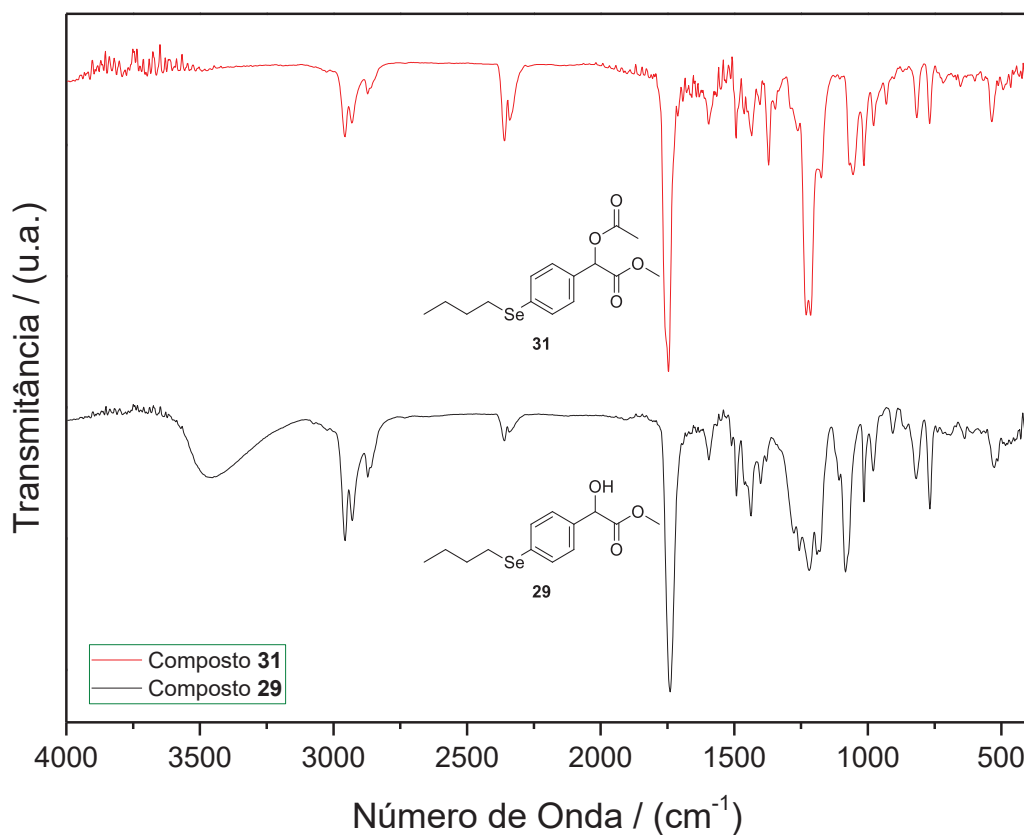


Fonte: O autor (2022)

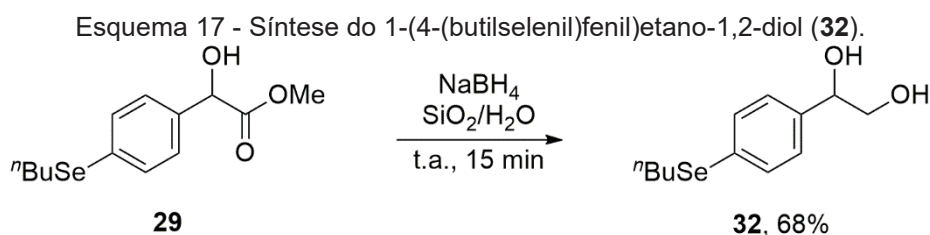
O espectro vibracional na região do infravermelho (Vide Anexo 1 - Figura 11) mostrou uma banda localizada em  $1749\text{ cm}^{-1}$ , característica da ligação  $\text{C}=\text{O}$  de ésteres, e a ausência de bandas entre  $3000$  e  $3500\text{ cm}^{-1}$ , região característica de estiramento  $\text{O}-\text{H}$ , sendo esta ausência o maior indicativo da conversão do composto **29** para o **31** (Figura 25).

Por fim, o  $\alpha$ -hidroxiéster **29** foi utilizado na síntese do 1-(4-(butilselenil)fenil)etano-1,2-diol, com metodologia empregada em prévios trabalhos no grupo de pesquisa, utilizando borohidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) em sílica úmida (Esquema 17).<sup>145</sup>

Figura 25 – Comparativo dos espectros no infravermelho com transformada de Fourier do 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**31**) e do 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila **29** (Placa de KBr).



Fonte: O autor (2022)

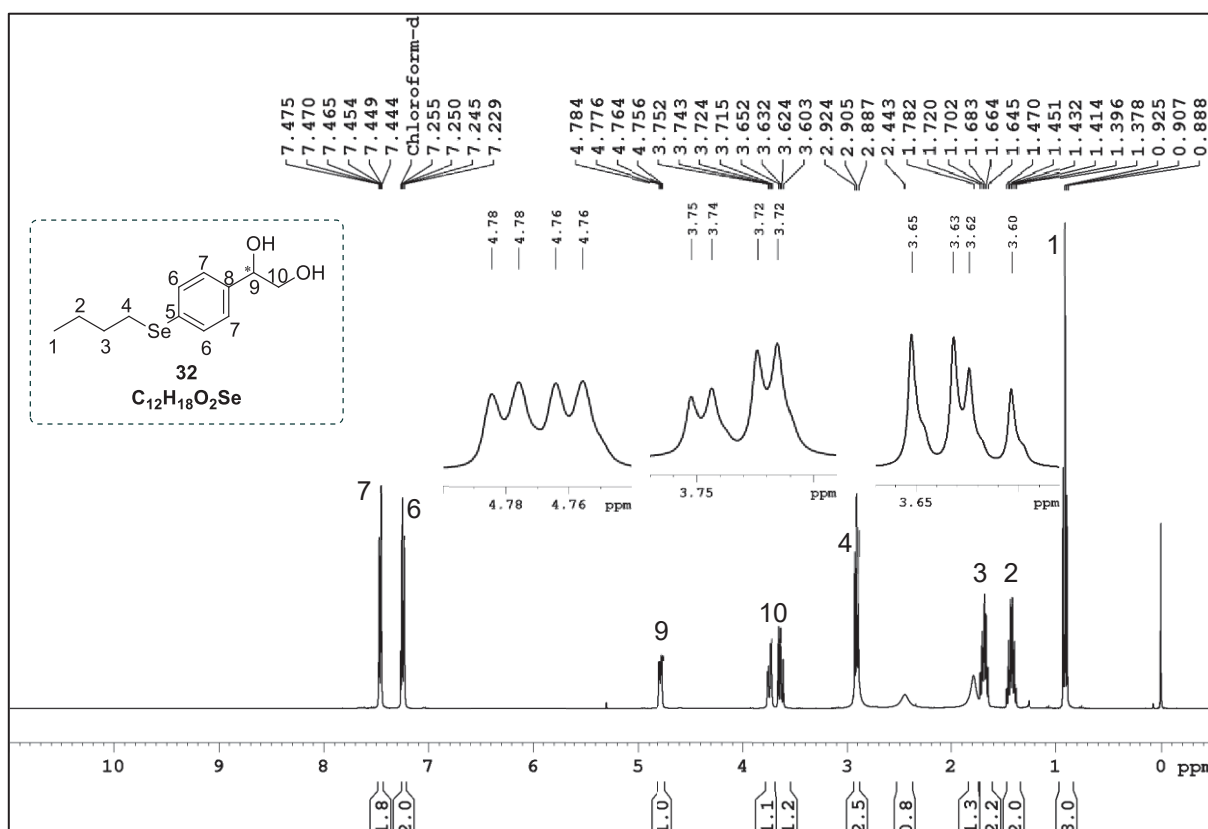


Fonte: O autor (2022)

Esse sistema foi escolhido pois a sílica atua como um ácido de Lewis, que leva a ativação da carbonila do éster, fazendo assim desnecessário a utilização de agentes redutores mais fortes. Ao final dessa reação, não foi possível recuperar o composto **32** via extração com diclorometano, possivelmente devido a coordenação desse com a sílica, sendo necessária sucessivas lavagens desse sistema com uma solução diluída de ácido clorídrico ( $1 \text{ mol L}^{-1}$ ) e diclorometano, de modo a extrair o diol. A fase orgânica foi então seca com  $\text{MgSO}_4$  e o produto foi obtido com rendimento de 68% em elevado grau de pureza, na forma de um sólido branco.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **32** (Figura 26) observa-se a presença de três duplo dupletos com integral relativa a 1 hidrogênio cada, na qual o primeiro está centrado em  $\delta_{\text{H}9} = 4,77$  ( $J = 8,1$  e  $3,4$  Hz); o segundo em  $\delta_{\text{H}10} = 3,73$  ( $J = 11,3$  e  $3,4$  Hz) e o terceiro em  $\delta_{\text{H}10} = 3,36$  ( $J = 11,3$  e  $8,1$  Hz). O desdobramento dos sinais pode ser explicado pela presença de um estereocentro na posição 9, que leva a uma perda de simetria na molécula, e assim uma perda da equivalência química dos hidrogênios na posição 10.

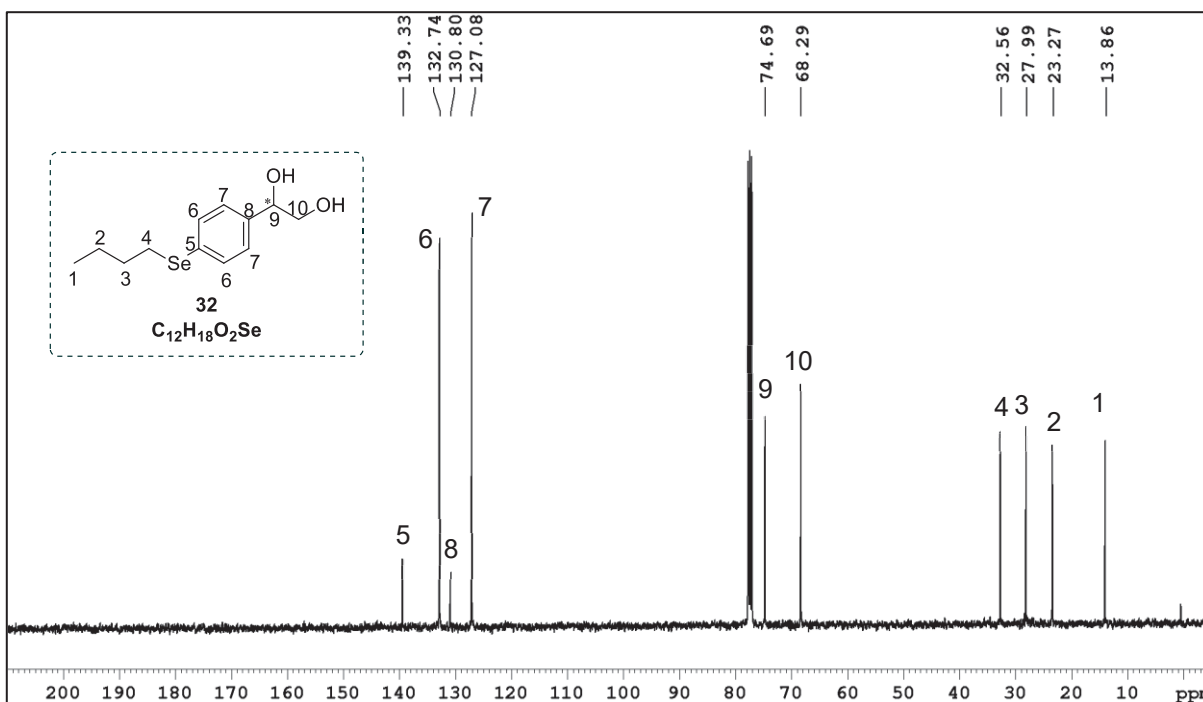
Figura 26 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(4-(butilselenil)fenil)etano-1,2-diol (**32**) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, TMS).



Fonte: O autor (2022)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **32** (Figura 27), foi possível observar a presença de um sinal em  $\delta_{\text{C}10} = 68,3$ , referente ao carbono 10, assim como a ausência de um sinal referente a metila do éster  $\delta_{\text{C}10'} = 174,2$ , que indica sucesso na redução do éster. Foi possível observar também um sinal em  $\delta_{\text{C}9} = 74,7$ , correspondente ao carbono benzílico, sinais em  $\delta_{\text{C}1} = 13,9$ ;  $\delta_{\text{C}2} = 23,3$ ;  $\delta_{\text{C}3} = 28,0$  e  $\delta_{\text{C}4} = 32,6$  atribuídos aos carbonos alifáticos e sinais em  $\delta_{\text{C}5} = 139,3$ ;  $\delta_{\text{C}6} = 132,7$ ;  $\delta_{\text{C}7} = 127,1$  e  $\delta_{\text{C}8} = 130,8$  atribuídos aos carbonos aromáticos.

Figura 27 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do 1-(4-(butilselenil)fenil)etano-1,2-diol (**32**) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



Fonte: O autor (2022)

No RMN de  $^{77}\text{Se}$  (Vide Anexo 1 - Figura 12) do composto **32** é possível observar a presença de um único sinal em 288 ppm confirma a presença do selênio na molécula. A análise do espectro no infravermelho (Vide Anexo 1 - Figura 13) confirmou a presença da hidroxila com uma banda intensa e larga em  $3377\text{ cm}^{-1}$ , atribuída a deformação axial da ligação O-H.

De modo a facilitar a comparação dos dados de deslocamentos químicos em função das variações estruturais, os dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{77}\text{Se}$  dos compostos sintetizados foram compilados na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\delta$  em ppm;  $^1\text{H}$  multiplicidade, e  $J$  (Hz) entre parênteses) dos compostos 27, 29-34.

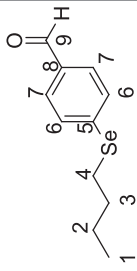
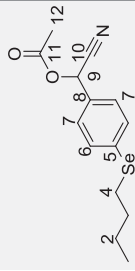
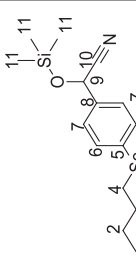
COMPOSTO	POSIÇÃO												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
 <p><b>27</b> <math>\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{OSe}</math></p>	$^1\text{H}^a$	1,47 sext (7,4)	1,75 quint (7,4)	3,02 t (7,4)	-	7,54 dt (8,4; 1,8)	7,72 d (8,3; 1,8)	-	9,93 s	-	-	-	-
	$^{13}\text{C}^b$	23,0 $\text{CH}_2$	26,6 $\text{CH}_2$	31,8 $\text{CH}_2$	141,6 C	130,2 CH	129,9 CH	134,1 C	191,5 C	-	-	-	-
	$^{77}\text{Se}^c$	308											
 <p><b>33</b> <math>\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Se}</math></p>	$^1\text{H}^a$	1,44 sext (7,4)	1,71 quint (7,5)	2,95 t (7,4)	-	7,38 dt (8,3; 1,9)	7,51 dd (8,3; 1,9)	-	6,36 s	-	-	2,16 s	-
	$^{13}\text{C}^b$	13,6 $\text{CH}_3$	23,2 $\text{CH}_2$	27,6 $\text{CH}_2$	32,3 $\text{CH}_2$	135,0 C	130,0 CH	128,7 CH	132,3 C	62,7 CH	116,3 C	169,1 C	20,7 $\text{CH}_3$
	$^{77}\text{Se}^c$	297											
 <p><b>34</b> <math>\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NOSeSi}</math></p>	$^1\text{H}^a$	0,91 t (7,4)	1,43 sext (7,4)	1,70 quint (7,5)	2,93 t (7,5)	-	7,34 dt (8,5; 1,6)	7,50 dt (8,4; 1,9)	-	5,45 s	-	0,23 s	-
	$^{13}\text{C}^b$	13,8 $\text{CH}_3$	23,3 $\text{CH}_2$	27,8 $\text{CH}_2$	32,5 $\text{CH}_2$	134,9 C	132,6 CH	127,3 CH	133,1 C	63,7 CH	119,3 C	0,1 $\text{CH}_3$	
	$^{77}\text{Se}^c$	293											
<b>A = 400 MHz; B = 100 MHz; C = 76,36 MHz</b>													

Tabela 1 - Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\delta$  em ppm; *multiplicidade*, e *J* (Hz) entre parênteses) dos compostos 27, 29-34.

COMPOSTO	POSIÇÃO													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Se}$	$^1\text{H}^a$	0,91 <i>t</i> (7,4)	1,42 <i>sext</i> (7,4)	1,68 <i>quint</i> (7,5)	2,91 <i>t</i> (7,5)	-	7,29 <i>dt</i> (8,3; 1,7)	7,46 <i>dt</i> (8,4; 2,0)	-	5,13 <i>d</i> (4,7)	-	3,75 <i>s</i>	-	
	$^{13}\text{C}^b$	13,8 $\text{CH}_3$	23,2 $\text{CH}_2$	27,8 $\text{CH}_2$	32,5 $\text{CH}_2$	136,9 $\text{CH}$	132,5 $\text{CH}$	127,5 $\text{CH}$	131,6 $\text{C}$	72,9 $\text{CH}$	174,2 $\text{C}$	53,3 $\text{CH}_3$	-	-
	$^{77}\text{Se}^c$	289												
 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Se}$	$^1\text{H}^a$	0,91 <i>t</i> (7,4)	1,42 <i>sext</i> (7,4)	1,69 <i>quint</i> (7,5)	2,91 <i>t</i> (7,5)	-	7,31 <i>d</i> (8,2)	7,46 <i>d</i> (8,2)	-	5,19 <i>s</i>	-	-	-	
	$^{13}\text{C}^b$	13,9 $\text{CH}_3$	23,3 $\text{CH}_2$	27,9 $\text{CH}_2$	32,5 $\text{CH}_2$	136,1 $\text{CH}$	132,6 $\text{CH}$	127,5 $\text{CH}$	132,2 $\text{C}$	72,7 $\text{CH}$	177,4 $\text{C}$	-	-	
	$^{77}\text{Se}^c$	290												
<b>A = 400 MHZ; B = 100 MHZ; C = 76,36 MHZ</b>														



Tabela 1 - Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\delta$  em ppm;  $\delta$  em ppm;  $\delta$  em ppm; multiplicidade, e J (Hz) entre parênteses) dos compostos 27, 29-34.

COMPOSTO	POSIÇÃO													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Se}$ 31	0,92 t (7,4)	1,43 sext (7,4)	1,70 quint (7,5)	2,93 t (7,5)	-	7,34 dt (8,3; 1,8)	7,47 dt (8,4; 2,0)	-	5,89 s	-	3,75 s	-	2,20 s	
	13,9 CH <sub>3</sub>	23,3 CH <sub>2</sub>	27,7 CH <sub>2</sub>	32,4 CH <sub>2</sub>	133,0 CH	132,3CH	128,5 CH	132,2 C	74,4 CH	170,6 C	53,0 CH <sub>3</sub>	169,5 C	21,0 CH <sub>3</sub>	
	$^{77}\text{Se}^c$	292												
 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Se}$ 32	0,91 t (7,4)	1,42 sext (7,4)	1,68 quint (7,5)	2,91 t (7,5)	-	7,27 dt (8,2; 1,9)	7,49 dt (8,4; 1,9)	-	4,77 dd (8,1; 3,4)	3,63 dd (11,3; 8,1)	-	-	-	
	13,9 CH <sub>3</sub>	23,3 CH <sub>2</sub>	28,0 CH <sub>2</sub>	32,6 CH <sub>2</sub>	139,3 CH	132,7 CH	127,1 CH	130,8 C	74,7 CH	68,3 CH <sub>2</sub>	-	-	-	-
	$^{77}\text{Se}^c$	288												
<b>a = 400 MHz; b = 100 MHz; c = 76,36 MHz</b>														

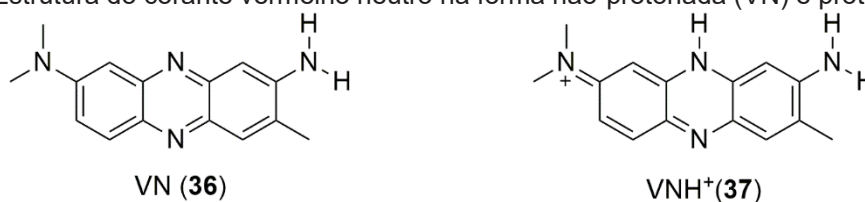
### 3.1. AVALIAÇÃO DE CITOTOXICIDADE CELULAR

*Os ensaios de atividade biológica foram realizados no Laboratório de Células Inflamatórias e Neoplásicas, no Departamento de Biologia Celular da Universidade Federal do Paraná (UFPR), pela estudante Bruna Renata Caitano Visnheski sob supervisão do Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Fogagnoli Simas. As substâncias quirais foram avaliadas na forma de racemato.*

Após a etapa de síntese dos compostos de interesse, estes foram submetidos à avaliação do potencial citotóxico. Visando a aplicação de uma determinada substância para fins medicinais, ensaios de citotoxicidade são de extrema importância a fim de estabelecer o índice de seletividade do composto entre uma célula saudável e a célula alvo do estudo (uma célula infectada com um protozoário ou uma célula tumoral, por exemplo).<sup>153,154</sup> Estudos sobre a perda de viabilidade celular (citotoxicidade) e taxa de crescimento de uma célula (citoestática) são uma primeira etapa no processo de desenvolvimento de novos fármacos.<sup>153,154</sup> Existem atualmente diversos testes que avaliam essas características, como o teste de vermelho neutro, que avalia a funcionalidade das organelas; o ensaio com cristal violeta, que avalia o crescimento de uma cultura de células, e ensaios com sais de tetrazólio (em especial o MTT), que avaliam a funcionalidade mitocondrial da célula.<sup>155,156</sup> Neste trabalho para avaliar a citotoxicidade celular foram utilizados dois ensaios combinados, o vermelho neutro e o de cristal violeta.

O experimento de vermelho neutro consiste na difusão do corante vermelho neutro (VN) pelas membranas celulares de forma que, ao entrar em vesículas ácidas, é protonado (VNH<sup>+</sup>) ficando retido no interior das vesículas (Figura 28). A captação de vermelho neutro é medida em absorbância, proporcionando um sinal integrado e sensível sobre a integridade celular e sobre a inibição do crescimento. Este teste é usado para avaliar a integridade lipossomal da célula, inferindo assim a viabilidade da mesma, sendo o método padrão na avaliação de dano celular por compostos químicos de órgãos reguladores europeus.<sup>146,155</sup>

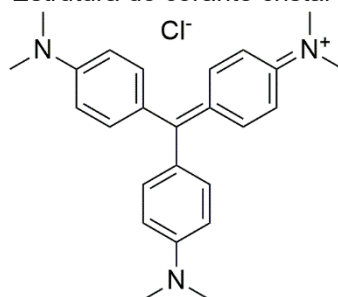
Figura 28 – Estrutura do corante vermelho neutro na forma não-protonada (VN) e protonada (VNH<sup>+</sup>)



FONTE: Adaptado de TARBENILLA e colaboradores (2021).

O ensaio de cristal violeta, por sua vez, tem como princípio a adesão do corante **38** (Figura 29) nos ácidos nucleicos de células viáveis. No ensaio realizado, o cristal violeta é adicionado após realização dos ensaios de vermelho neutro, estando presente nos poços de cultura somente as células viáveis. A quantidade de cristal violeta aderida é então medida em absorbância, sendo a capacidade de adesão das células proporcional ao número de células no meio.<sup>148,157</sup> Estes dois testes, quando analisados em conjunto, fornecem dados sobre a viabilidade e proliferação celular.

Figura 29 - Estrutura do corante cristal violeta (**38**).

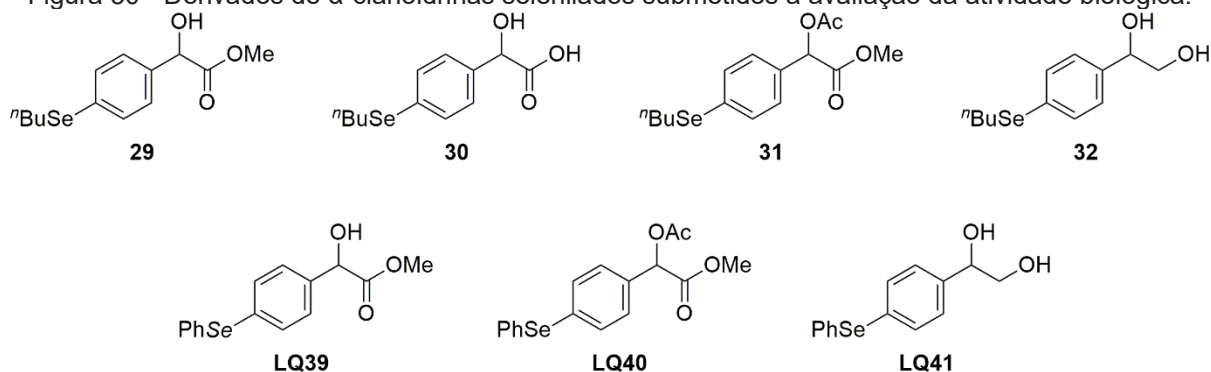


Cristal Violeta (**38**)

FONTE: Adaptado de FEOKTISTOVA, GESERICK e LEVERKUS (2016).

Os testes de citotoxicidade foram realizados com tanto com os compostos **29-32** quanto com os compostos denominados **LQ39-41** (Figura 30) sintetizados em um projeto anterior do nosso grupo de pesquisa.<sup>77</sup> Todos os compostos foram obtidos a partir de derivatizações de  $\alpha$ -cianoidrinas seleniladas, sendo que com essa série seria possível avaliar como a alteração no grupo ligado ao selênio (butila ou fenila) afeta a atividade citotóxica dos compostos.

Figura 30 - Derivados de  $\alpha$ -cianidrinas selenilados submetidos à avaliação da atividade biológica.



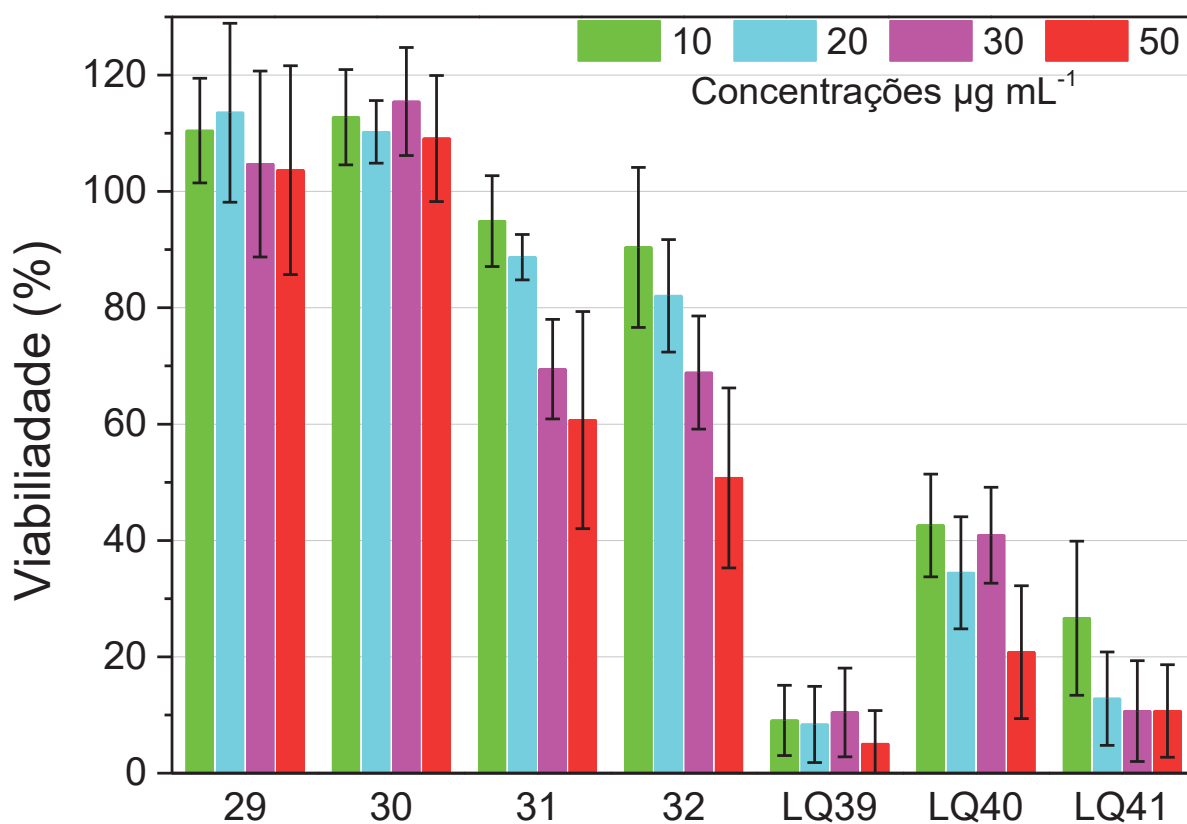
FONTES: O autor (2022).

O primeiro estudo de citotoxicidade realizado foi realizado com a linhagem celular de fibroblasto murino BALB/3T3 clone A31, uma linhagem não-tumoral, sendo realizados estudos nas concentrações de 10, 20, 30 e 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$  dos compostos **29-32** e **LQ39-41** e tempo de incubação de 72 h. Para os compostos **29-32**, foram testados também tempos de incubação de 24 e 48 h.

Os resultados para o ensaio de vermelho neutro no tempo de incubação de 72 h estão apresentados na Figura 31, sendo possível observar que para os ensaios com os compostos **29** e **28** não houve perda da viabilidade celular, em todas as concentrações avaliadas. Para os compostos **31** e **32**, no tempo de 72 h de incubação, é possível observar uma redução de 31% na viabilidade celular nos ensaios empregando a concentrações de 30  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , e para a concentração de 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , reduções de 39% para o composto **31** e 49% para o composto **32**.

A diferença mais pronunciada entre os compostos **31** e **32** é a influência do tempo de incubação, na qual o composto **31** é ativo somente no ensaio com 72 h de incubação, enquanto o composto **32** apresentou interação significativa com as células não tumorais em todos os tempos de incubação avaliados. Por fim, no tempo de incubação testado de 72 h, os compostos **LQ39-41** apresentaram diminuição significativa na viabilidade celular em todas as concentrações testadas, chegando a uma redução de 95% na viabilidade das células quando tratadas com o composto **LQ39** na concentração de 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Os valores obtidos nesse ensaio, assim como os realizados com tempo de incubação de 24 e 48h estão compilados na Tabela 2.

Figura 31 – Viabilidade celular para a linhagem celular não-tumoral de fibroblasto murino BALB/3T3 quando tratados com diferentes concentrações dos derivados de  $\alpha$ -cianoidrinas selenilados após 72 h de incubação.



FONTE: O autor (2022).

Tabela 2 – Valores de viabilidade celular em porcentagem (%) para a linhagem celular de fibroblasto murino BALB/3T3 quando tratados com concentrações de 10, 20, 30 e 50 µg mL<sup>-1</sup> dos derivados de  $\alpha$ -cianoidrinas selenilados, após 24, 48 e 72 h de incubação.

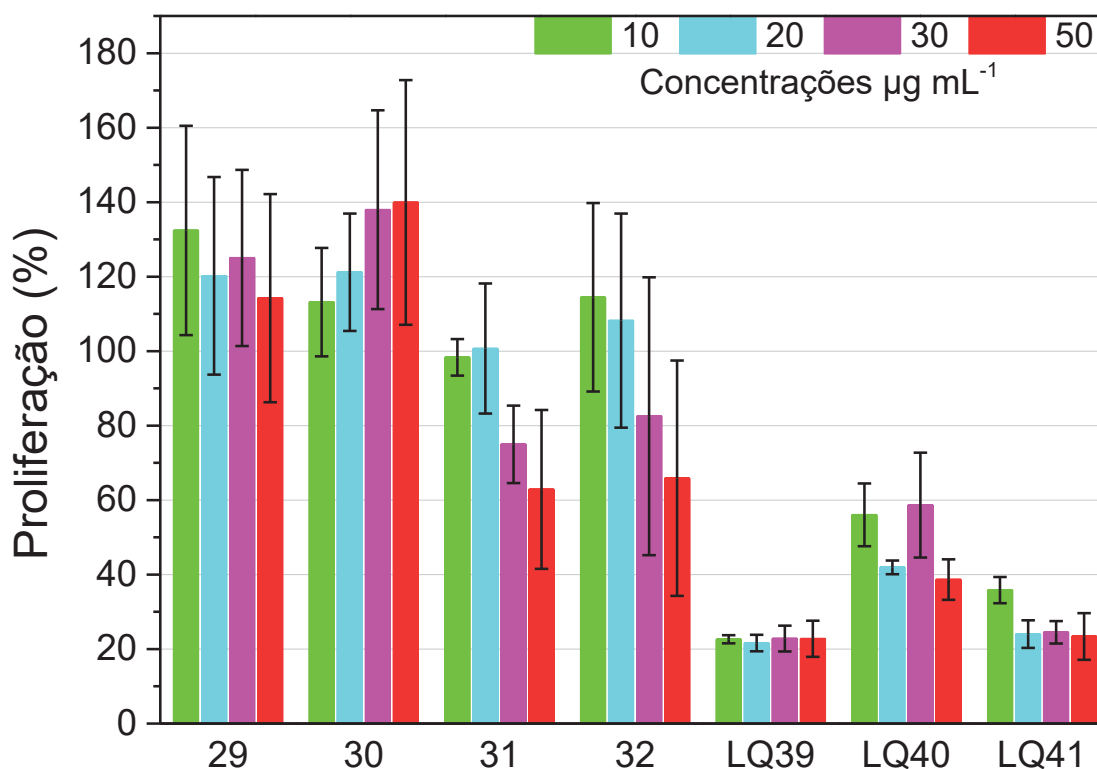
Tempo	Concentração (µg mL <sup>-1</sup> )	Composto						
		29	30	31	32	LQ39	LQ40	LQ41
24 h	10	98 ± 10	96 ± 6	94 ± 7	88 ± 12	-	-	-
	20	99 ± 11	102 ± 3	95 ± 5	81 ± 10	-	-	-
	30	99 ± 11	100 ± 4	91 ± 5	70 ± 20	-	-	-
	50	102 ± 11	101 ± 5	93 ± 6	62 ± 16	-	-	-
48 h	10	106 ± 4	113 ± 10	99 ± 6	92 ± 4	-	-	-
	20	109 ± 5	110 ± 2	96 ± 9	88 ± 4	-	-	-
	30	103 ± 6	109 ± 5	85 ± 6	69 ± 13	-	-	-
	50	98 ± 5	103 ± 7	85 ± 7	59 ± 12	-	-	-

72 h	10	110 ± 9	113 ± 8	95 ± 8	90 ± 14	9 ± 6	43 ± 9	27 ± 13
	20	114 ± 15	110 ± 5	89 ± 4	82 ± 10	8 ± 7	34 ± 10	13 ± 8
	30	105 ± 16	115 ± 9	69 ± 9	69 ± 10	10 ± 8	41 ± 8	11 ± 9
	50	104 ± 18	109 ± 11	61 ± 19	51 ± 1	5 ± 6	21 ± 11	11 ± 8

FONTE: O autor (2022).

Resultados semelhantes foram observados nos ensaios de cristal violeta, na qual para o tempo de incubação de 72 h, somente os compostos **29** e **30** não apresentaram inibir a proliferação celular em todas as concentrações testadas (Figura 32). O tratamento com os compostos **31** e **32**, nas concentrações de 30 e 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , levou a uma diminuição de até 37% na proliferação celular.

Figura 32 – Proliferação celular para a linhagem celular não-tumoral de fibroblasto murino BALB/3T3 quando tratados com concentrações de 10, 20, 30 e 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$  dos derivados de  $\alpha$ -cianoidrinas selenilados, após 72 h de incubação.



FONTE: O autor (2022).

Os compostos **LQ 39-41** novamente apresentaram interação negativa com a cultura celular. Nesta série, o composto **LQ40** apresentou melhores resultados, com uma diminuição na proliferação variando de 41 a 61% para as concentrações

testadas. Os demais compostos dessa série apresentaram maior potencial citoestático, com diminuição na proliferação de até 78% (**LQ39**, na concentração de  $20 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). Valores para proliferação em todos os tempos e concentrações testados estão copilados na Tabela 3.

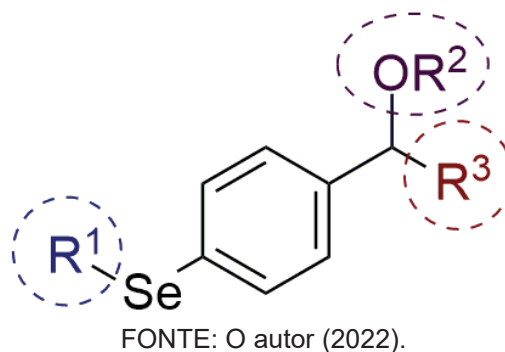
De maneira geral estes ensaios mostraram a influência de alguns grupos na citotoxicidade dos compostos estudados (Figura 33). O grupo substituinte ligado ao elemento selênio ( $R_1$ ) apresentou maior influência na atividade biológica dos compostos analisados, pois a “troca” da butila pela fenila levou a uma queda de mais de 50% na viabilidade celular, e um decréscimo significativo na proliferação celular. Ou seja, os compostos contendo a fenila na posição  $R^1$  foram mais citotóxicos do que aqueles contendo a butila na mesma posição.

Tabela 3 – Valores de proliferação celular em porcentagem (%) para a linhagem celular de fibroblasto murino BALB/3T3 quando tratados com concentrações de 10, 20, 30 e  $50 \mu\text{g mL}^{-1}$  dos derivados de  $\alpha$ -cianoidrinas selenilados, após 24, 48 e 72 h de incubação.

Tempo	Concentração ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	Composto						
		29	30	31	32	LQ39	LQ40	LQ41
24 h	10	113 $\pm$ 28	98 $\pm$ 15	110 $\pm$ 5	110 $\pm$ 6	-	-	-
	20	103 $\pm$ 35	104 $\pm$ 29	104 $\pm$ 6	108 $\pm$ 10	-	-	-
	30	120 $\pm$ 31	107 $\pm$ 13	88 $\pm$ 18	109 $\pm$ 33	-	-	-
	50	129 $\pm$ 36	95 $\pm$ 28	94 $\pm$ 9	110 $\pm$ 27	-	-	-
48 h	10	77 $\pm$ 20	72 $\pm$ 24	109 $\pm$ 9	112 $\pm$ 28	-	-	-
	20	74 $\pm$ 15	79 $\pm$ 20	98 $\pm$ 15	109 $\pm$ 31	-	-	-
	30	86 $\pm$ 26	74 $\pm$ 27	92 $\pm$ 21	90 $\pm$ 33	-	-	-
	50	94 $\pm$ 39	83 $\pm$ 21	83 $\pm$ 29	84 $\pm$ 22	-	-	-
72 h	10	132 $\pm$ 28	113 $\pm$ 15	98 $\pm$ 5	114 $\pm$ 25	23 $\pm$ 1	56 $\pm$ 8	36 $\pm$ 4
	20	120 $\pm$ 27	121 $\pm$ 16	101 $\pm$ 17	108 $\pm$ 29	22 $\pm$ 2	42 $\pm$ 2	24 $\pm$ 4
	30	125 $\pm$ 24	138 $\pm$ 27	75 $\pm$ 10	83 $\pm$ 37	23 $\pm$ 3	59 $\pm$ 14	25 $\pm$ 3
	50	114 $\pm$ 28	140 $\pm$ 33	63 $\pm$ 21	66 $\pm$ 32	23 $\pm$ 5	39 $\pm$ 5	23 $\pm$ 6

FONTE: O autor (2022).

Figura 33 – Subestruturas correlacionadas a atividade biológica dos compostos estudados.



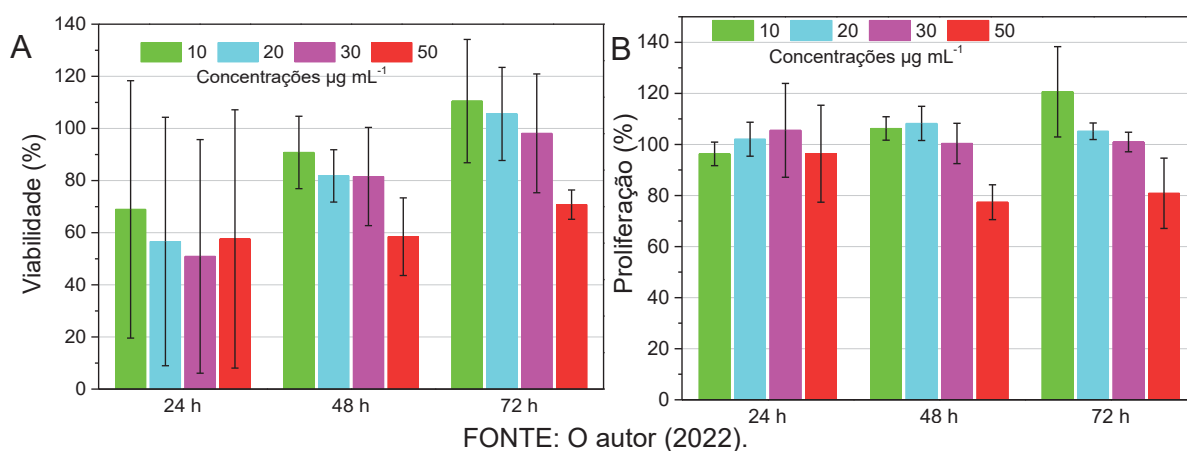
Outro fator com influência na atividade biológicas dos compostos estudados é a carbonila na posição R<sup>3</sup>, no qual as culturas celulares tratadas com o composto **32** apresentaram menor viabilidade e proliferação quando comparado ao controle, indicando ação citotóxica desse composto.

Com os resultados da avaliação citotóxica frente a linhagem celular não-tumoral, os compostos **29** e **30**, que não apresentaram atividade citotóxica nos parâmetros testados, foram escolhidos para dar continuidade ao trabalho na busca de uma molécula ativa contra o melanoma. Assim, ensaios de vermelho neutro e cristal violeta foram realizados com a linhagem celular tumoral de melanoma murino B16F10, com concentrações de 10, 20, 30 e 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e tempos de incubação de 24, 48 e 72 h.

Os resultados para os ensaios de citotoxicidade frente a linhagem celular tumoral de melanoma, utilizando o 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**29**), são apresentados na Figura 34. No ensaio de vermelho neutro (Figura 34 - A) foi possível observar que apenas na concentração de 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$  o composto **29** foi ativo contra as células de melanoma, com redução da viabilidade celular de 45 e 29 %, nos tempos de 48 e 72 h respectivamente, indicando efeito citotóxico deste compostos para essa linhagem celular. Já o ensaio de cristal violeta (Figura 34 - B) mostrou uma tendência citoestática do composto **29**, que na concentração de de 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$  levou a uma diminuição na proliferação celular de 23 % para o tempo de incubação de 48 h e 19% para 72 h de incubação.

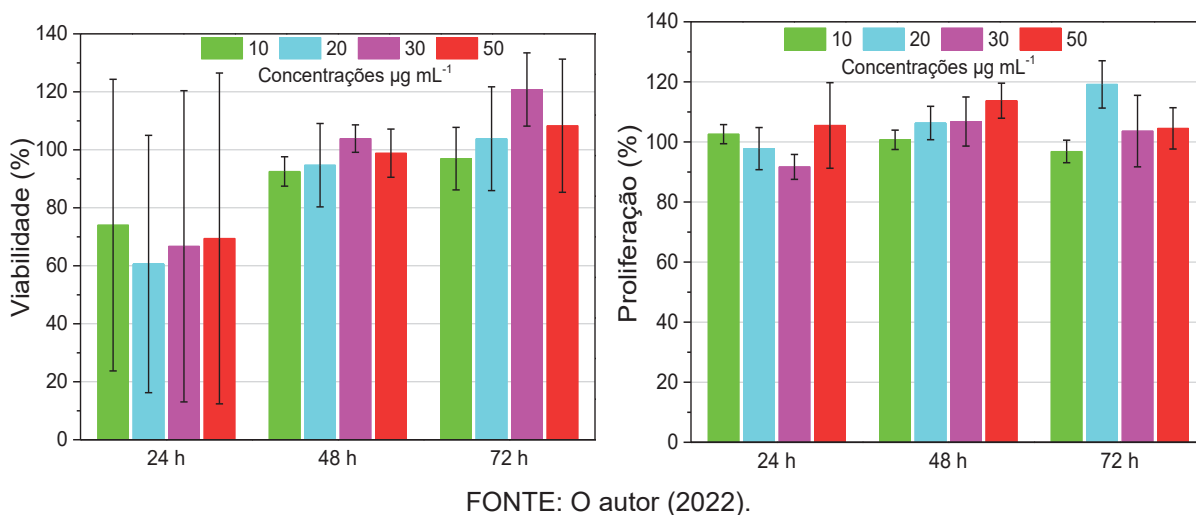


Figura 34 - Viabilidade (A) e proliferação celular (B) para a linhagem celular de melanoma murino B16-F10 quando tratados com diferentes concentrações do 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila após 24, 48 e 72 h de incubação.



Por outro lado, os ensaios com o composto **30** não levou a nenhuma diferença na viabilidade (Figura 35 - A) ou proliferação celular (Figura 35 - B) quando comparado ao controle, levando a conclusão que esta molécula é inativa frente a linhagem de melanoma murino.

Figura 35 - Viabilidade (A) e proliferação celular (B) para a linhagem celular de melanoma murino B16-F10 quando tratados com diferentes concentrações do ácido 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acético após 24, 48 e 72 h de incubação.



Os valores de viabilidade e proliferação, em comparação ao controle, dados em porcentagem (%) para todos os tempos de incubação e concentrações avaliados estão copilados na Tabela 4.

Tabela 4 – Valores de proliferação celular em porcentagem (%) para a linhagem celular de melanoma murino B16F10 quando tratados com concentrações de 10, 20, 30 e 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$  dos derivados de  $\alpha$ -cianoidrinas selenilados, após 24, 48 e 72 h de incubação.

Tempo	Concentração ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	Viabilidade (%)		Proliferação (%)	
		29	30	29	30
24 h	10	69 $\pm$ 49	74 $\pm$ 50	96 $\pm$ 5	103 $\pm$ 3
	20	57 $\pm$ 48	61 $\pm$ 44	102 $\pm$ 7	98 $\pm$ 7
	30	51 $\pm$ 45	67 $\pm$ 54	106 $\pm$ 18	92 $\pm$ 4
	50	58 $\pm$ 50	69 $\pm$ 57	96 $\pm$ 19	105 $\pm$ 14
48 h	10	91 $\pm$ 14	93 $\pm$ 5	106 $\pm$ 5	101 $\pm$ 3
	20	82 $\pm$ 10	95 $\pm$ 14	108 $\pm$ 7	106 $\pm$ 6
	30	82 $\pm$ 19	104 $\pm$ 5	100 $\pm$ 8	107 $\pm$ 8
	50	58 $\pm$ 15	99 $\pm$ 8	77 $\pm$ 7	114 $\pm$ 6
72 h	10	111 $\pm$ 24	132 $\pm$ 28	121 $\pm$ 18	97 $\pm$ 4
	20	106 $\pm$ 18	104 $\pm$ 18	105 $\pm$ 3	119 $\pm$ 8
	30	98 $\pm$ 23	121 $\pm$ 13	101 $\pm$ 4	104 $\pm$ 12
	50	71 $\pm$ 6	108 $\pm$ 23	81 $\pm$ 14	105 $\pm$ 7

FONTE: O autor (2022).

Considerando os resultados dos ensaios de vermelho neutro e cristal violeta, tanto para a linhagem celular de fibroblastos murinos BALB/3T3 quanto para a linhagem de melanoma murino B16F10, podemos concluir que o composto **29** apresenta citotoxicidade seletiva para as células tumorais, característica desejável no desenvolvimento de agentes anticâncer. Esse potencial anticâncer apresentado pelo composto **29** demanda maior investigação, tal como um estudo na determinação se a ação deste composto leva a morte celular ou interfere no ciclo celular da mesma.

#### 4. CONCLUSÃO

A inserção do átomo de selênio na molécula foi realizada via reação de substituição nucleofílica aromática, com rendimento de 48%. As  $\alpha$ -cianoidrinas seleniladas protegidas foram sintetizadas com rendimentos de 55 e 65%, e comparadas na obtenção do  $\alpha$ -hidroxiéster **29** com rendimentos globais de 46% para o composto **33** e 36% para o composto **34**. Os demais derivados foram sintetizados com rendimentos variando de 26 a 68%. Apesar da simplicidade estrutural, todos os compostos sintetizados nesse trabalho são inéditos na literatura.

Foram realizados ensaios de vermelho neutro e cristal violeta com os compostos **29-32** e **LQ39-41**, permitindo avaliação da atividade citotóxica destes compostos frente a linhagem não tumoral de fibroblastos murinos BALB/3T3. Dentre os compostos avaliados, os compostos com grupo substituinte butila ligado ao átomo de selênio (**29-32**) apresentaram menor atividade citotóxica quando comparados aos que contém uma fenila (**LQ39-41**). Da série de compostos sintetizados nesse trabalho, somente os compostos **29** e **30** não foram citotóxicos para a linhagem de fibroblastos murinos nos parâmetros estudados.

Os compostos **29** e **30** foram selecionados para avaliação citotóxica frente a linhagem celular de melanoma murino B16F10, na qual o composto **29** apresentou atividade citotóxica na concentração de  $50 \mu\text{g mL}^{-1}$  para os tempos de 48 e 72h de incubação.

Com resultados dos ensaios de citotoxicidade frente as linhagens celulares de fibroblastos murinos e melanomas murinos, o composto **29** apresentou citotoxicidade seletiva para a linhagem tumoral, sendo um potencial agente antimelanoma.

## REFERÊNCIAS

1. SILVA., I. N. DE C. J. A. G. DA. **Estimativa/2020 – Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva., 2020.
2. SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, p. 209–249, 2021.
3. MOTWANI, J.; ECCLES, M. R. Genetic and Genomic Pathways of Melanoma Development, Invasion and Metastasis. **Genes**, v. 12, n. 10, p. 1543, 28 set. 2021c.
4. BERTOLOTTO, C. Melanoma: From Melanocyte to Genetic Alterations and Clinical Options. **Scientifica**, v. 2013, p. 635203, 2013.
5. PALUNCIC, J. et al. Roads to melanoma: Key pathways and emerging players in melanoma progression and oncogenic signaling. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1863, p. 770–784, 2016.
6. SHAIN, A. H.; BASTIAN, B. C. From melanocytes to melanomas. **Nature Reviews Cancer**, v. 16, p. 345–358, 2016.
7. SPAGNOLO, F. et al. Neoadjuvant treatments in patients with high-risk resectable stage III/IV melanoma. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 20, p. 403–413, 2020.
8. REUBEN, A. et al. Genomic and immune heterogeneity are associated with differential responses to therapy in melanoma. **npj Genomic Medicine**, v. 2, p. 10, 2017.
9. DOMINGUES, B. et al. Melanoma treatment in review. **ImmunoTargets and Therapy**, v. 7, p. 35–49, 2018.
10. ASCIERTO, P. A. et al. New paradigm for stage III melanoma: from surgery to adjuvant treatment. **Journal of Translational Medicine**, v. 17, p. 266, 2019.
11. ROGOŻA-JANISZEWSKA, E. et al. Serum selenium level and 10-year survival after melanoma. **Biomedicines**, v. 9, 2021.
12. MADHUNAPANTULA, S. V. et al. PBISe, a novel selenium-containing drug for the treatment of malignant melanoma. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 7, p. 1297–1308, 2008.
13. SHARMA, A. K. et al. Synthesis and anticancer activity comparison of phenylalkyl isoselenocyanates with corresponding naturally occurring and synthetic isothiocyanates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, p. 7820–7826, 25 2008.
14. SHARMA, A. et al. Targeting Akt3 signaling in malignant melanoma using isoselenocyanates. **Clinical Cancer Research**, v. 15, p. 1674–1685, 2009.

15. CHUNG, C. Y. et al. Melanoma prevention using topical PBISe. **Cancer Prevention Research**, v. 4, p. 935–948, 2011.
16. NGUYEN, N. et al. Melanoma chemoprevention in skin reconstructs and mouse xenografts using isoselenocyanate-4. **Cancer Prevention Research**, v. 4, p. 248–258, 2011.
17. GOWDA, R. et al. Selenium-containing histone deacetylase inhibitors for melanoma management. **Cancer Biology and Therapy**, v. 13, p. 756–765, 2012.
18. KARELIA, D. N. et al. Design, synthesis, and identification of a novel naphthalamide-isoselenocyanate compound NISC-6 as a dual Topoisomerase-II $\alpha$  and Akt pathway inhibitor, and evaluation of its anti-melanoma activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 135, p. 282–295, 2017.
19. RAMISETTI, S. R. et al. Design and synthesis of novel thiobarbituric acid derivatives targeting both wild-type and BRAF-mutated melanoma cells. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 1919–1930, 2018.
20. ALCOLEA, V. et al. Identification of a Novel Quinoxaline-Isoselenourea Targeting the STAT3 Pathway as a Potential Melanoma Therapeutic. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, p. 521, 2019.
21. CASSIDY, P. B. et al. Selenium for the Prevention of Cutaneous Melanoma. **Nutrients**, v. 5, p. 725, 2013.
22. CHEN, Y. C.; SANDEEP PRABHU, K.; MASTRO, A. M. Is Selenium a Potential Treatment for Cancer Metastasis? **Nutrients**, v. 5, p. 1149, 2013.
23. LENNICKE, C. et al. Modulation of MHC class I surface expression in B16F10 melanoma cells by methylseleninic acid. **Oncolmunology**, v. 6, p. e1259049, 2017.
24. TROFAST, J. The News Magazine of the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). **Chemistry International**, v. 33, p. 16–19, 2011.
25. OLDFIELD, J. E. The selenium story: Some reflections on the “moon-metal”. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 22, p. 85–94, 1974.
26. COMASSETO, J. V. Selenium and tellurium chemistry: Historical background. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, p. 2027–2031, 2010.
27. REICH, H. J.; HONDAL, R. J. Why Nature Chose Selenium. **ACS Chemical Biology**, v. 11, p. 821–841, 2016.
28. SCHWARZ, K.; FOLTZ, C. M. Selenium as an Integral Part of Factor 3 Against Dietary Necrotic Liver Degeneration. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, p. 3292–3293, 1957.

29. CREECH, B. G. et al. Exudative Diathesis in Chicks. **The Journal of Nutrition**, v. 64, p. 55–65, 1958.
30. PINSENT, J. The need for selenite and molybdate in the formation of formic dehydrogenase by members of the Coli-aerogenes group of bacteria. **Biochemical Journal**, v. 57, p. 10, 1954.
31. FORSTROM, J.; ZAKOWSKI, J.; TAPPEL, A. Identification of the catalytic site of rat liver glutathione peroxidase as selenocysteine. **Biochemistry**, v. 17, p. 2639–2644, 1978.
32. CONE, J. E. et al. Chemical characterization of the selenoprotein component of clostridial glycine reductase: identification of selenocysteine as the organoselenium moiety. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 73, p. 2659, 1976.
33. PHILLIPS, R. S.; MAY, S. W. Enzymatic sulphur oxygenation reactions. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 3, p. 9–18, 1981.
34. RAAB, A.; FELDMANN, J. Biological sulphur-containing compounds – Analytical challenges. **Analytica Chimica Acta**, v. 1079, p. 20–29, 2019.
35. REN, X. et al. Selenocysteine in mammalian thioredoxin reductase and application of ebselen as a therapeutic. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 127, p. 238–247, 2018.
36. MARONEY, M. J.; HONDAL, R. J. Selenium versus sulfur: Reversibility of chemical reactions and resistance to permanent oxidation in proteins and nucleic acids. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 127, p. 228–237, 2018.
37. PETROVIĆ, M. Selenium: widespread yet scarce, essential yet toxic. **ChemTexts**, v. 7, p. 11, 2021.
38. ROY, G. et al. Selenium-containing enzymes in mammals: Chemical perspectives. **Journal of Chemical Sciences**, v. 117, p. 287–303, 2005.
39. YANG, R.; LIU, Y.; ZHOU, Z. Selenium and selenoproteins, from structure, function to food resource and nutrition. **Food Science and Technology Research**, v. 23, p. 363–373, 2017.
40. BHABAK, K. P.; MUGESH, G. Functional mimics of glutathione peroxidase: Bioinspired synthetic antioxidants. **Accounts of Chemical Research**, v. 43, p. 1408–1419, 2010.
41. MÜLLER, A. et al. A novel biologically active seleno-organic compound—1. **Biochemical Pharmacology**, v. 33, p. 3235–3239, 1984.
42. PARNHAM, M. J.; SIES, H. The early research and development of ebselen. **Biochemical Pharmacology**, v. 86, p. 1248–1253, 2013.

43. SANDS, K. N.; BACK, T. G. Key steps and intermediates in the catalytic mechanism for the reduction of peroxides by the antioxidant ebselen. **Tetrahedron**, v. 74, p. 4959–4967, 2018.
44. AZAD, G. K.; TOMAR, R. S. Ebselen, a promising antioxidant drug: Mechanisms of action and targets of biological pathways. **Molecular Biology Reports**, v. 41, p. 4865–4879, 2014.
45. NOGUCHI, N. Ebselen, a useful tool for understanding cellular redox biology and a promising drug candidate for use in human diseases. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 595, p. 109–112, 2016.
46. NOGUEIRA, C. W.; BARBOSA, N. V.; ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. **Archives of Toxicology**, v. 95, p. 1179–1226, 2021.
47. BENELLI, J. L. et al. Ebselen and diphenyl diselenide against fungal pathogens: A systematic review. **Medical Mycology**, v. 59, p. 409–421, 2021.
48. SIES, H.; PARNHAM, M. J. Potential therapeutic use of ebselen for COVID-19 and other respiratory viral infections. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 156, p. 107–112, 2020.
49. WEGLARZ-TOMCZAK, E. et al. Identification of ebselen and its analogues as potent covalent inhibitors of papain-like protease from SARS-CoV-2. **Scientific Reports**, v. 11, p. 3640, 2021.
50. MADABENI, A. et al. Mechanistic insight into sars-cov-2 mpro inhibition by organoselenides: The ebselen case study. **Applied Sciences (Switzerland)**, v. 11, p. 6291–6301, 2021.
51. GARLAND, M. et al. The Clinical Drug Ebselen Attenuates Inflammation and Promotes Microbiome Recovery in Mice after Antibiotic Treatment for CDI. **Cell Reports Medicine**, v. 1, p. 100005, 2020.
52. BRASSINGTON, K. et al. Ebselen reduces cigarette smoke-induced endothelial dysfunction in mice. **British Journal of Pharmacology**, v. 178, p. 1805–1818, 2021.
53. SANTI, C.; SCIMMI, C.; SANCINETO, L. Ebselen and Analogues: Pharmacological Properties and Synthetic Strategies for Their Preparation. **Molecules**, v. 26, p. 4230, 2021.
54. WANG, J. et al. Mechanisms of ebselen as a therapeutic and its pharmacology applications. **Future Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 2141–2160, 2020.
55. SHARPLEY, A. L. et al. A phase 2a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on clinical trial of ebselen (SPI-1005) as a novel treatment for mania or hypomania. **Psychopharmacology**, v. 237, p. 3773–3782, 2020.



56. KIL, J.; HARRUFF, E. E.; LONGENECKER, R. J. Development of ebselen for the treatment of sensorineural hearing loss and tinnitus. **Hearing Research**, v. 413, p. 108209, 2022.
57. RUBERTE, A. C. et al. Novel N,N'-Disubstituted Acylselenoureas as Potential Antioxidant and Cytotoxic Agents. **Antioxidants**, v. 9, p. 55, 2020.
58. BOTTESELLE, G. V et al. Catalytic Antioxidant Activity of Bis-Aniline-Derived Diselenides as GPx Mimics. **Molecules**, v. 26, p. 4446, 2021.
59. UPADHYAY, A. et al. Janus -faced oxidant and antioxidant profiles of organo diselenides. **Dalton Transactions**, v. 50, p. 14576–14594, 2021.
60. KURŠVIETIENĖ, L. et al. Selenium anticancer properties and impact on cellular redox status. **Antioxidants**, v. 9, p. 80–91, 2020.
61. KIM, S. J. et al. Antitumor Effects of Selenium. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, p. 11844, 2021.
62. BEGINES, P. et al. Masked phenolic-selenium conjugates: Potent and selective antiproliferative agents overcoming p-gp resistance. **Pharmaceuticals**, v. 13, p. 1–22, 2020.
63. MOSOLYGO, T. et al. Selenocompounds as Novel Antibacterial Agents and Bacterial Efflux Pump Inhibitors. **Molecules**, v. 24, p. 1487, 2019.
64. SPENGLER et al. Antiviral, Antimicrobial and Antibiofilm Activity of Selenoesters and Selenoanhydrides. **Molecules**, v. 24, p. 4264, 2019.
65. CHUAI, H. et al. Small molecule Selenium-Containing Compounds: Recent Development and Therapeutic Applications. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 223, p. 113621, 2021.
66. JASTRZEBSKA, I. et al. Selenosteroids - promising hybrid compounds with pleiotropic biological activity: synthesis and biological aspects. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 213, p. 105975, 2021.
67. SHAABAN, S. et al. Cytoprotective organoselenium compounds for oligodendrocytes. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 14, p. 103051, 2021.
68. JASTRZEBSKA et al. PhSeZnCl in the Synthesis of Steroidal  $\beta$ -Hydroxy-Phenylselenides Having Antibacterial Activity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, p. 2121, 2019.
69. SCHEIDE, M. R. et al. Electrochemical synthesis of selenyl-dihydrofurans via anodic selenofunctionalization of allyl-naphthol/phenol derivatives and their anti-Alzheimer activity. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 18, p. 4916–4921, 2020.



70. SHAABAN, S. et al. Synthesis and biochemical studies of novel organic selenides with increased selectivity for hepatocellular carcinoma and breast adenocarcinoma. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 179, p. 515–526, 2019.
71. BIRMANN, P. T. et al. A novel pyrazole-containing selenium compound modulates the oxidative and nitrenergic pathways to reverse the depression-pain syndrome in mice. **Brain Research**, v. 1741, p. 146880, 2020.
72. CANNON, J. An Introduction to Key Concepts in Medicinal Chemistry. **J. Med. Chem.**, v. 39, p. 4131–4136, 1996.
73. KENAKIN, T. P. Pharmacokinetics. In: **A Pharmacology Primer**. Elsevier, 2019. p. 245–293.
74. SYAM, Y.; KAMEL, M. Structure and physicochemical properties in relation to drug action. **Egyptian Pharmaceutical Journal**, v. 12, p. 95, 2013.
75. CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms**. 5th. ed. Springer, 2007.
76. MANN, J. B.; MEEK, T. L.; ALLEN, L. C. Configuration Energies of the Main Group Elements. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, p. 2780–2783, 2000.
77. THOMAS, J. C. **(Seleno)-Cianoidrinas: Síntese, Resolução Cinética Enzimática Em Fluxo Contínuo E Aplicação Como Blocos De Construção Quirais Para Substâncias Polifuncionalizadas**. Tese (Doutorado em Química) Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, p.201, 2019.
78. SHARMA, M.; SHARMA, N. N.; BHALLA, T. C. Hydroxynitrile lyases: At the interface of biology and chemistry. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 37, p. 279–294, 2005.
79. INAN, S. et al. Histopathological and ultrastructural effects of glycolic acid on rat skin. **Acta histochemica**, v. 108, p. 37–47, 2006.
80. BAGATIN, E.; GUADANHIM, L. R. DOS S. Hydroxy Acids. In: **Daily Routine in Cosmetic Dermatology**. Springer International, 2017. p. 169–179.
81. DAVIS, G. C. et al. Asymmetric synthesis and evaluation of a hydroxyphenylamide voltage-gated sodium channel blocker in human prostate cancer xenografts. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 2180–2188, 2012.
82. LEE, B. et al. dl-Malic acid as a component of  $\alpha$ -hydroxy acids: effect on 2,4-dinitrochlorobenzene-induced inflammation in atopic dermatitis-like skin lesions in vitro and in vivo. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 41, p. 614–621, 2019.

83. VAN SCOTT, E. J.; DITRE, C. M.; YU, R. J. Alpha-hydroxyacids in the treatment of signs of photoaging. **Clinics in Dermatology**, v. 14, p. 217–226, 1996.
84. TAKANAMI, T. et al. Chemo-enzymatic short-step total synthesis of symbioramide. **Tetrahedron Letters**, v. 46, p. 3291–3295, 2005.
85. POTERAŁA, M.; DRANKA, M.; BOROWIECKI, P. Chemoenzymatic Preparation of Enantiomerically Enriched (R)-(-)-Mandelic Acid Derivatives: Application in the Synthesis of the Active Agent Pemoline. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, p. 2290–2304, 2017.
86. ZHANG, Q. L. et al. Concise Synthesis of Key Intermediate of Mirabegron via a Mixed Anhydride Method. **Organic Process Research and Development**, v. 20, p. 1993–1996, 2016.
87. XU, G. et al. Study on a New Method for Synthesis of Mirabegron. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 54, p. 2703–2707, 2017.
88. EDAGWA, B. J.; TAYLOR, C. M. Peptides Containing  $\gamma,\delta$ -Dihydroxy-l-leucine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, p. 4132–4136, 2009.
89. KANBE, E. et al. Effects of neopterin on the hematopoietic microenvironment of senescence-accelerated mice (SAM). **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, p. 43–48, 2006.
90. YUAN, J.; LUKITO, B. R.; LI, Z. De Novo Biosynthesis of (S)- And (R)-Phenylethanediol in Yeast via Artificial Enzyme Cascades. **ACS Synthetic Biology**, v. 8, p. 1801–1808, 2019.
91. PANDEY, R. K.; FERNANDES, R. A.; KUMAR, P. An asymmetric dihydroxylation route to enantiomerically pure norfluoxetine and fluoxetine. **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 4425–4426, 2002.
92. OUELLETTE, R. J.; RAWN, J. D. Aldehydes and Ketones: Nucleophilic Addition Reactions. In: **Organic Chemistry: Structure, Mechanism, Synthesis**. Academic Press, 2018. p. 595–623.
93. CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. Nucleophilic addition to the carbonyl group. In: **Organic Chemistry**. New York: Oxford University Press, 2012. p. 127–129.
94. J.WINTER, M. **Chemical Bonding**. 1st. ed. Oxford Science Publications, 1994.
95. KEELER, J.; WOTHERS, P. **Chemical structure and reactivity: an integrated approach**. 2nd. ed. Oxford University Press, 2013.
96. RAUK, A. **Orbital interaction theory of organic chemistry**. 2nd. ed. John Wiley & Sons, Inc., 2001.

97. KURONO, N.; OHKUMA, T. Catalytic Asymmetric Cyanation Reactions. **ACS Catalysis**, v. 6, p. 989–1023, 2016.
98. NORTH, M. 4.16 Enantioselective Cyanation of Carbonyls and Imines. In: **Comprehensive Chirality**. Elsevier, 2012. v. 4, p. 315–327.
99. KARMAKAR, A. et al. Lanthanide metal organic frameworks based on dicarboxyl-functionalized arylhydrazone of barbituric acid: Syntheses, structures, luminescence and catalytic cyanosilylation of aldehydes. **Dalton Transactions**, v. 46, p. 8649–8657, 2017.
100. LI, Y. X. et al. Cyanosilylation of aldehydes catalyzed by a porous metal-organic framework containing a coordinatively unsaturated Zn(II) center and its anticancer activity in human osteogenic sarcoma. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 72, p. 2586–2598, 2019.
101. MA, Z. et al. Multinuclear Zn(II)-arylhydrazone complexes as catalysts for cyanosilylation of aldehydes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 912, p. 121171, 2020.
102. CHEN, X. Y.; JI, P. A Microporous Zn(II)–MOF for Solvent-Free Cyanosilylation and Treatment Effect Against Bacterial Infection on Burn Patients Via Inhibiting the Staphylococcus aureus Biofilm Formation. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials**, v. 31, p. 492–499, 2021.
103. LIN, X. M. et al. A Polyhedral Metal-Organic Framework Based on Supramolecular Building Blocks: Catalysis and Luminescent Sensing of Solvent Molecules. **Crystal Growth and Design**, v. 16, p. 4705–4710, 2016.
104. ZHANG, X. M. et al. A Ni(ii)-MOF: Reversible guest adsorption and heterogeneous catalytic properties for silylcyanation of aromatic aldehydes. **Chemical Communications**, v. 51, p. 839–842, 2015.
105. LIU, L. et al. Robust molecular bowl-based metal-organic frameworks with open metal sites: Size modulation to increase the catalytic activity. **Inorganic Chemistry**, v. 54, p. 3719–3721, 2015.
106. CUI, X. et al. Solvent-free heterogeneous catalysis for cyanosilylation in a dynamic cobalt-MOF. **Dalton Transactions**, v. 44, p. 12711–12716, 2015.
107. MAHMOUD, A. G. et al. Reaction of sodium 2-(2-(2,4-dioxopentan-3-ylidene)hydrazinyl) benzenesulfonate with ethylenediamine on Cu(ii) and Ni(ii) centres: Efficient Cu(ii) homogeneous catalysts for cyanosilylation of aldehydes. **RSC Advances**, v. 6, p. 54263–54269, 2016.
108. MA, Z. et al. Effective cyanosilylation of aldehydes with copper(II)-based polymeric catalysts. **Molecular Catalysis**, v. 428, p. 17–23, 2017.
109. GURBANOV, A. V. et al. Copper(II) complexes with carboxylic- or sulfonic-functionalized arylhydrazones of acetoacetanilide and their application in

cyanosilylation of aldehydes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 834, p. 22–27, 2017.

110. KARMAKAR, A. et al. Synthesis, structure and catalytic application of lead(ii) complexes in cyanosilylation reactions. **Dalton Transactions**, v. 44, p. 268–280, 2015.

111. KUMAR, D. et al. Cyanosilylation of aromatic aldehydes by cationic ruthenium (II) complexes of benzimidazole-derived O-functionalized N-heterocyclic carbenes at ambient temperature under solvent-free conditions. **ACS Omega**, v. 3, p. 1922–1938, 2018.

112. LI, J. et al. Efficient and selective aldehyde cyanosilylation catalyzed by Mg-Li bimetallic complex. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 874, p. 83–86, 2018.

113. DEKAMIN, M. G.; KARIMI, Z.; FARAHMAND, M. Tetraethylammonium 2-(N-hydroxycarbamoyl)benzoate: A powerful bifunctional metal-free catalyst for efficient and rapid cyanosilylation of carbonyl compounds under mild conditions. **Catalysis Science and Technology**, v. 2, p. 1375–1381, 2012.

114. KURONO, N. et al. Lithium Chloride : An Active and Simple Catalyst for Cyanosilylation of Aldehydes and Ketones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, p. 6530–6532, 2005.

115. LI, S. et al. Two polyoxoniobates-based ionic crystals as Lewis base catalysts for cyanosilylation. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 111, p. 107666, 2020.

116. MATSUKAWA, S.; KIMURA, J.; YOSHIOKA, M. TBD- or PS-TBD-Catalyzed One-Pot Synthesis of Cyanohydrin Carbonates and Cyanohydrin Acetates from Carbonyl Compounds. **Molecules**, v. 21, p. 1030, 2016.

117. BILHERI, F. N.; STEIN, A. L.; ZENI, G. Synthesis of chalcogenophenes via cyclization of 1,3-diynes promoted by Iron(III) chloride and dialkyl dichalcogenides. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 357, p. 1221–1228, 2015.

118. BROWNE, D. M.; NIYOMURA, O.; WIRTH, T. Catalytic use of selenium electrophiles in cyclizations. **Organic Letters**, v. 9, p. 3169–3172, 2007.

119. TAMAI, T. et al. Palladium-Catalyzed Markovnikov-Selective Hydroselenation of N-Vinyl Lactams with Selenols Affording N,Se-Acetals. **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, p. 324–329, 2016.

120. FRIZON, T. E. A. et al. Synthesis of Novel Selenocyanates and Evaluation of Their Effect in Cultured Mouse Neurons Submitted to Oxidative Stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1–10, 2020.

121. LIOTTA, D. et al. Phenyl Selenide Anion, a Superior Reagent for the SN2 Cleavage of Esters and Lactones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 46, p. 2605–2610, 1981.

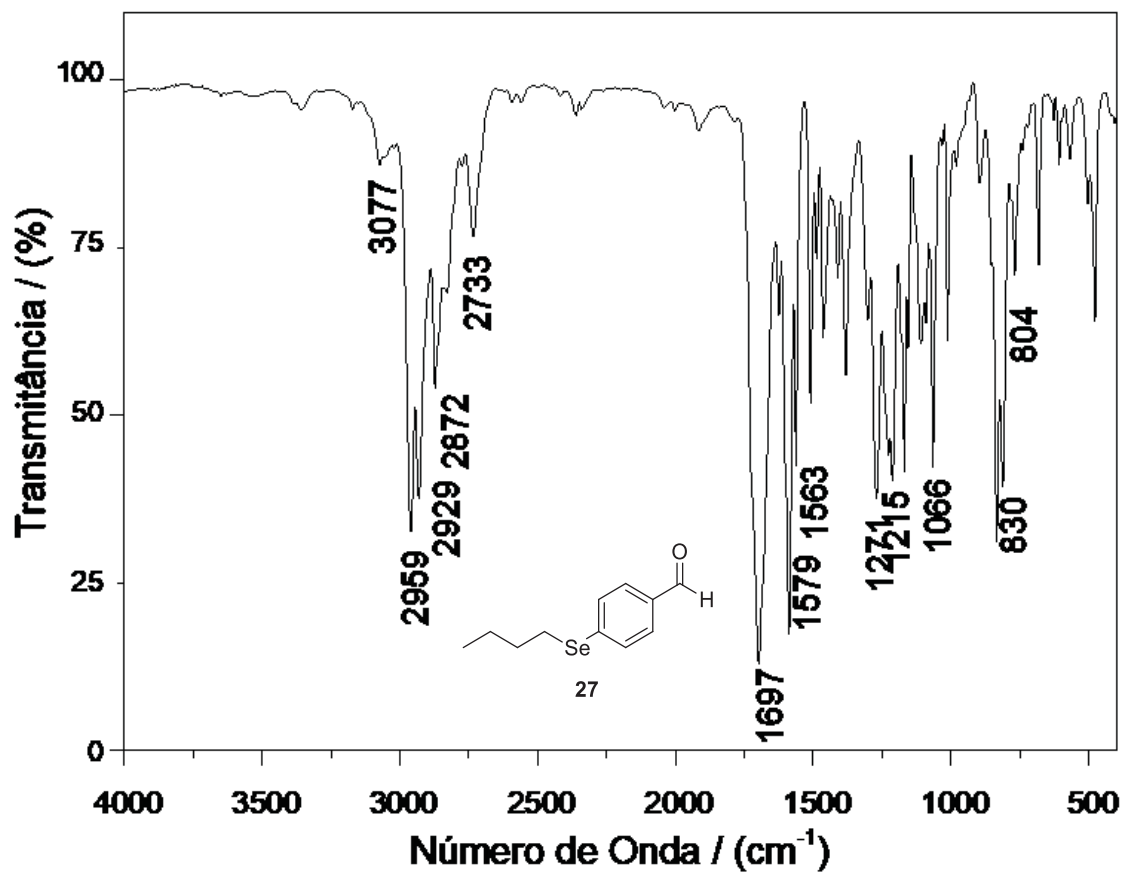
122. WEBBER, R. et al. 1,1-Dibromoalkenes as versatile reagents to a transition metal-free and stereoselective synthesis of (E)-1-bromo-1-selenoalkenes and ketene selenoacetals. **Tetrahedron Letters**, v. 57, p. 4128–4132, 2016.
123. LOBACHEVSKY, S.; SCHIESSER, C. H.; GUPTA, V. Tandem homolytic addition/substitution sequences and their application to tin-free radical chemistry. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p. 9077–9079, 2007.
124. MIAO, M.; HUANG, X. Organo-selenium induced radical ring-opening intramolecular cyclization or electrophilic cyclization of 2- (arylmethylene) cyclopropylaldehyde: A tunable synthesis of 1-naphthaldehydes or 3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ols. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, p. 5636–5639, 2009.
125. GRANGE, R. L. et al. Selenosartans: Novel selenophene analogues of milfasartan and eprosartan. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, p. 1241–1244, 2008.
126. CLEGG, W. et al. Lithium Alkylselenolates and-tellurolates A Solid-State and Solution Structural Study. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v.2001, p. 1411–1413, 2001.
127. HUANG, X.; XIE, M. Stereoselective Michael-Aldol Tandem Reaction of Phenylselenomagnesium Bromide with Acetylenic Sulfones and Aldehydes. An Efficient Synthesis of Polyfunctionalized Allylic Alcohols. **Organic Letters**, v. 4, p. 1331–1334, 2002.
128. MITSUDERA, H.; KAKEHI, A.; KAMIMURA, A. Anti-Aldol selective tandem Michael/aldol reaction with magnesium selenolate and stereoselective preparation of tetrasubstituted tetrahydrofuran. **Tetrahedron Letters**, v. 40, p. 7389–7392, 1999.
129. BANACHOWICZ, P.; MLYNARSKI, J.; BUDA, S. Intramolecular Tandem Seleno-Michael/Aldol Reaction: A Simple Route to Hydroxy Cyclo-1-ene-1-carboxylate Esters. **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, p. 11269–11277, 2018.
130. KAMIMURA, A. et al. Stereoselective Thio-Michael/Aldol Tandem Reaction to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, p. 6353–6360, 1999.
131. PIOVAN, L. et al. Hypervalent organochalcogenanes as inhibitors of protein tyrosine phosphatases. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 9, p. 1347–1351, 2011.
132. PERIN, G. et al. Synthesis of 2-Organylchalcogenyl–benzo[b]selenophenes: 1-(2,2-Dibromovinyl)-2-butylselenanylbenzenes as Precursors to Access Alkynes Susceptible to Cyclization Support Material. **ChemistrySelect**, v. 2, p. 4561–4566, 2017.

133. PISTOIA, R. P. et al. Synthesis of 2-Acylselenophenes via Iodine-Promoted Nucleophilic Cyclization of [2-(Butylselenanyl)phenyl]-propynols. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 357, p. 3655–3665, 2015.
134. PEGLOW, T. J. et al. Synthesis of 2-Aryl-(3-Organochalcogenyl)Thieno[2,3-b]Pyridines Promoted by Oxone®. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 1198–1206, 2021.
135. GARY S. SILVERMAN; PHILIP E. RAKITA. Grignard reagent as bases. In: **Handbook of Grignard Reagents (Chemical Industries)**. CRC Press, 1996. p. 441–455.
136. GAU, M. R.; ZDILLA, M. J. A protocol for safe lithiation reactions using organolithium reagents. **Journal of Visualized Experiments**, v. 2016, p. 54705, 2016.
137. EFFENBERGER, F.; GUTTERER, B.; JÄGER, J. Stereoselective synthesis of (1R)- and (1R,2S)-1-aryl-2-alkylamino alcohols from (R)-cyanohydrins. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 8, p. 459–467, 1997.
138. CAILLÉ, J. et al. Successive addition of two different Grignard reagents to nitriles: Access to  $\alpha,\alpha$ -disubstituted propargylamine derivatives. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 16, p. 1519–1526, 2018.
139. KREPSKI, L. R. et al. A new synthesis of 2-aminoalcohols from O-trimethylsilylated cyanohydrins. **Synthesis (Germany)**, v. 1986, p. 301–303, 1986.
140. MEIZENHEIMER, J. Mitteilung aux dem chemischen Laboratorium der Koniglichen Akademie der Wissenxchaften zu Miinchen,. **Journ. chem. SOC**, v. 3567, p. 205–245, 1902.
141. CRAMPTION, M. R.; GOLD, V. 824. Reactions of aromatic nitro-compounds in alkaline media. Part IX. Nuclear magnetic resonance spectra of Meisenheimer complexes. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, v. 0, p. 4293, 1964.
142. THOMAS, J. C. et al. High-Throughput Preparation of Optically Active Cyanohydrins Mediated by Lipases. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2016, p. 5964–5970, 2016.
143. ROSS, J.; EFFENBERGER, F. Hydroxynitrile lyase catalyzed enantioselective HCN addition to O-protected  $\alpha$ -hydroxyaldehydes. **Tetrahedron: Asymetry**, v. 10, n. 14, p. 2817-2828, 1999.
144. CORSON, B. B. et al. MANDELIC ACID. **Organic Syntheses**, v. 6, p. 58, 1926.
145. ZEYNIZADEH, B.; BEHYAR, T. Fast and eficiente method for reduction of carbonyl compounds with NaBH<sub>4</sub>/wet SiO<sub>2</sub> under solvent free condition. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, p. 1200-1209, 2005.



146. REPETTO, G.; DEL PESO, A.; ZURITA, J. L. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/ cytotoxicity. **Nature Protocols**, v. 3, p. 1125–1131, 2008.
147. CCVAM. ICCVAM-Recommended Test Method Protocol BALB/c 3T3 NRU Cytotoxicity Test Method. ICCVAM Test Method Evaluation Report: **In Vitro Cytotoxicity Test Methods for Estimating Starting Doses for Acute Oral Systemic Toxicity Tests**, n. November, 2006.
148. BONNEKOH, B. et al. Colorimetric growth assay for epidermal cell cultures by their crystal violet binding capacity. **Archives of dermatological research**, v. 281, p. 487–490, 1989.
149. JACOBSEN, N. E. **NMR data interpretation explained**. John Wiley & Sons, 2017
150. SILVA, M. S. et al. Selenium-NMR Spectroscopy in Organic Synthesis: From Structural Characterization Toward New Investigations. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 9, p. 1–39, 2020.
151. STUART, B. H. **Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004 v. 8
152. WUTS, P. G. M. Protection for the hydroxyl group, including 1,2- and 1,3-diols. In: **Greene's Protective Groups in Organic Synthesis**. 5th. ed. John Wiley & Sons, Inc., 2014. p. 271–375.
153. SUN, H. et al. Predictive models for estimating cytotoxicity on the basis of chemical structures. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 28, p. 115422, 2020.
154. MERVIN, L. H. et al. Understanding Cytotoxicity and Cytostaticity in a High-Throughput Screening Collection. **ACS Chemical Biology**, v. 11, p. 3007–3023, 2016.
155. TABERNILLA, A. et al. In Vitro Liver Toxicity Testing of Chemicals: A Pragmatic Approach. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, p. 5038, 2021.
156. CHIBA, K.; KAWAKAMI, K.; TOHYAMA, K. Simultaneous evaluation of cell viability by neutral red, MTT and crystal violet staining assays of the same cells. **Toxicology in Vitro**, v. 12, p. 251–258, 1998.
157. FEOKTISTOVA, M.; GESERICK, P.; LEVERKUS, M. Crystal Violet Assay for Determining Viability of Cultured Cells. **Cold Spring Harbor Protocols**, v. 2016, p. 346-346, 2016.

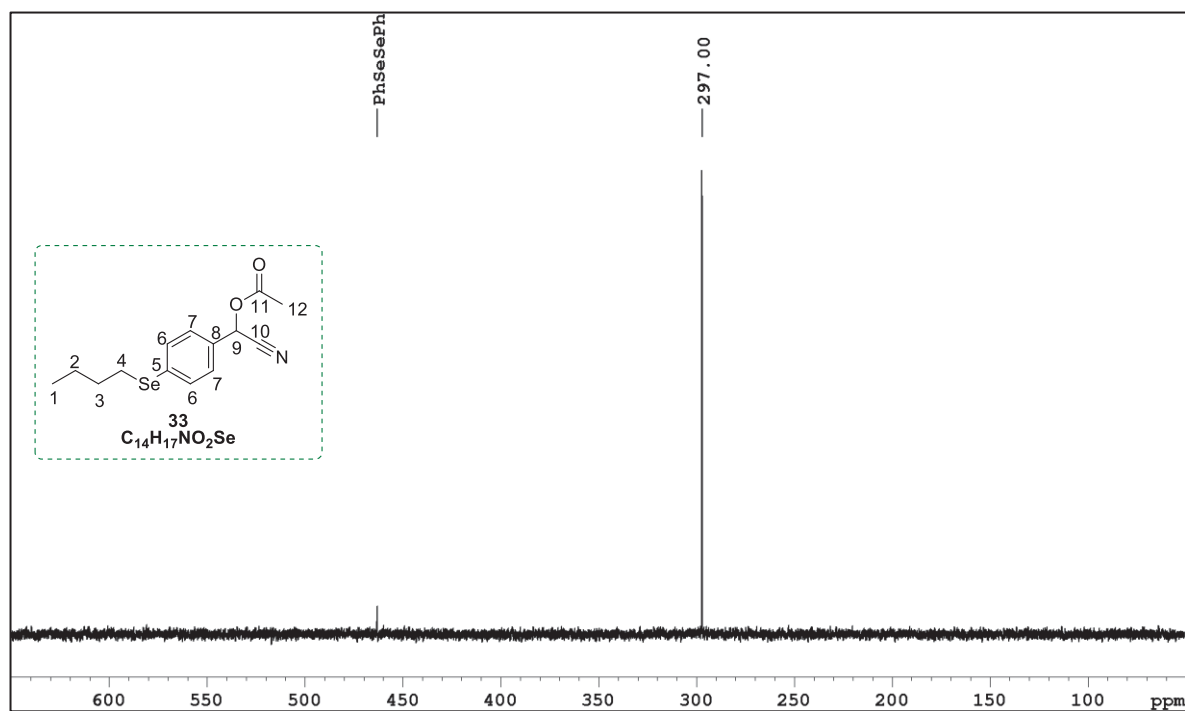
## ANEXO 1 – ESPECTROS

Anexo 1 - Figura 1 - Espectro no infravermelho com transformada de Fourier do 4-(butilselenil)benzaldeído **27** (Placa de KBr).

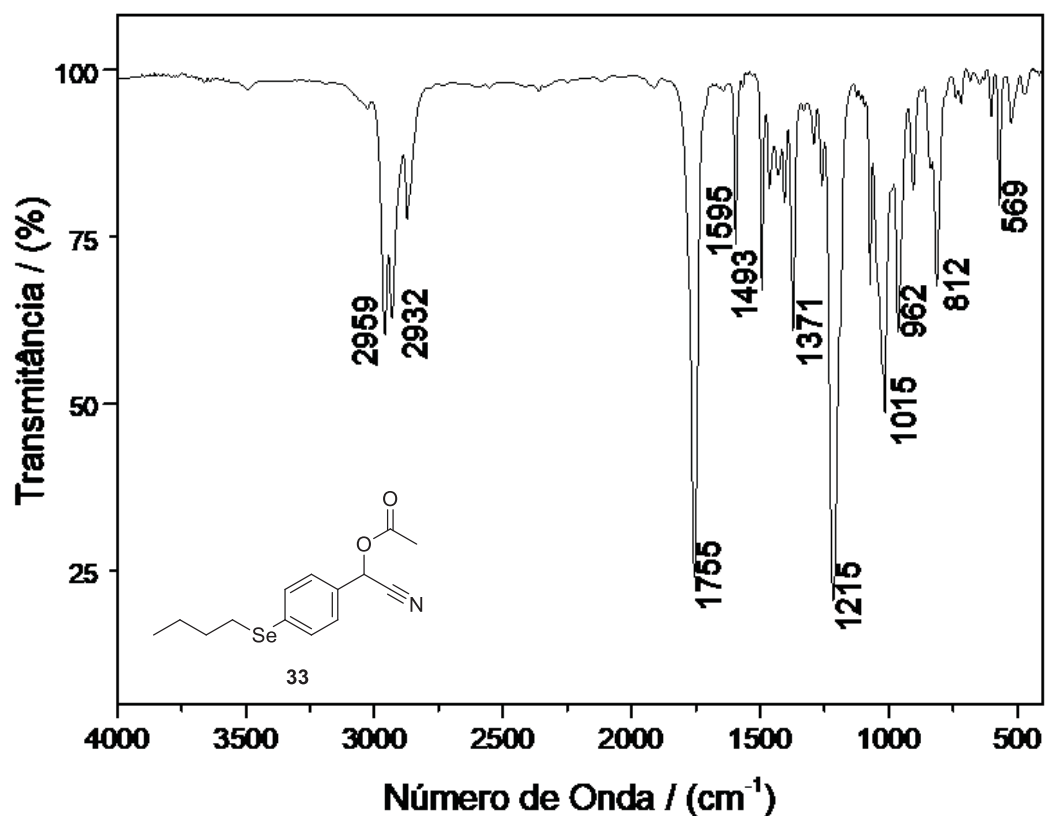
Fonte: O autor (2022)



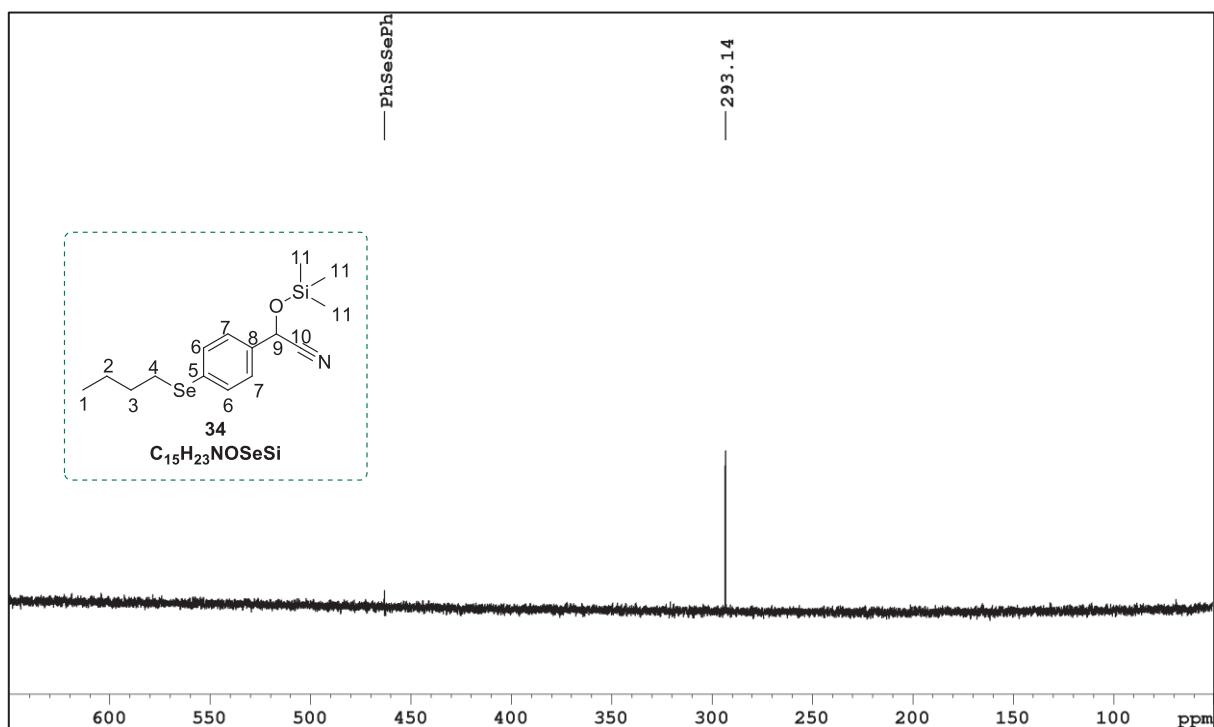
Anexo 1 - Figura 2 - Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  do acetato de 4-(butilselenil)mandelonitrila (**33**) ( $\text{CDCl}_3$ , 76,36 MHz,  $\text{PhSeSePh}$ ).



Anexo 1 - Figura 3 - Espectro no infravermelho com transformada de Fourier do acetato de 4-(butilselenil)mandelonitrila **33** (Placa de KBr).

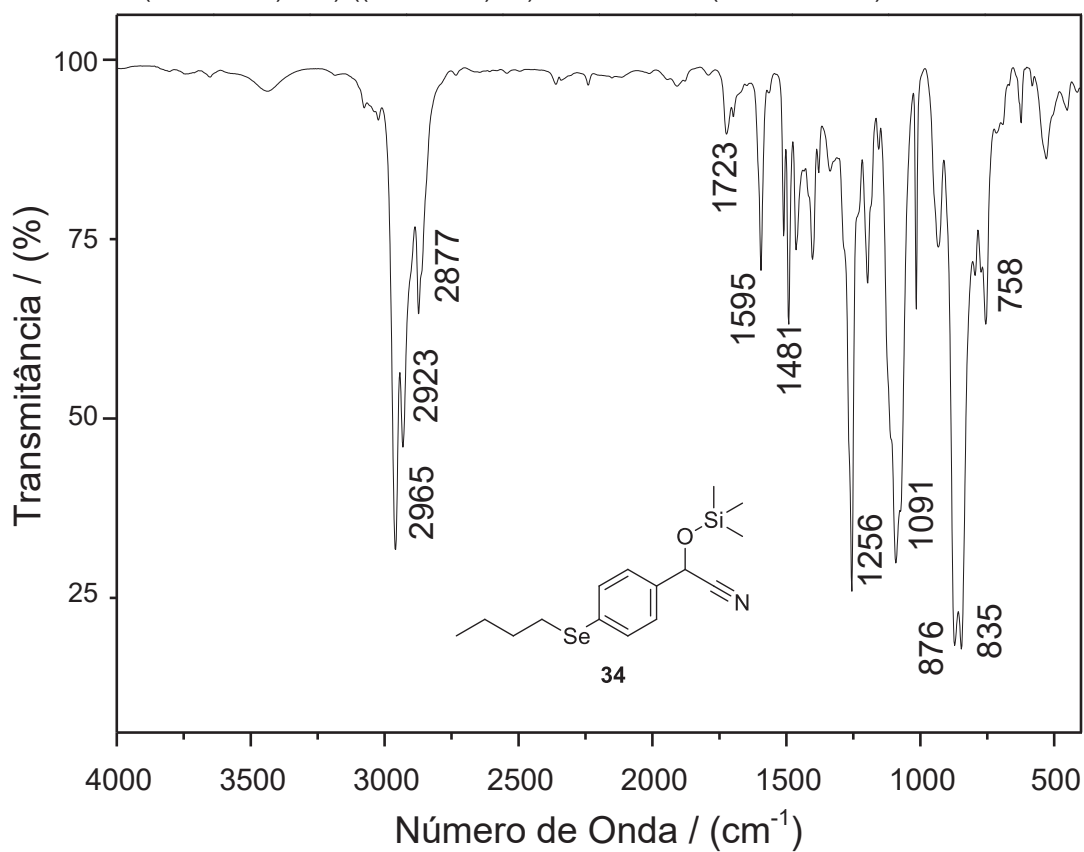


Anexo 1 - Figura 4 - Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  da 2-(4-(butilselanyl)fenil)-((trimetilsilil)oxi)acetoneitrila **34** ( $\text{CDCl}_3$ , 76,36 MHz,  $\text{PhSeSePh}$ ).



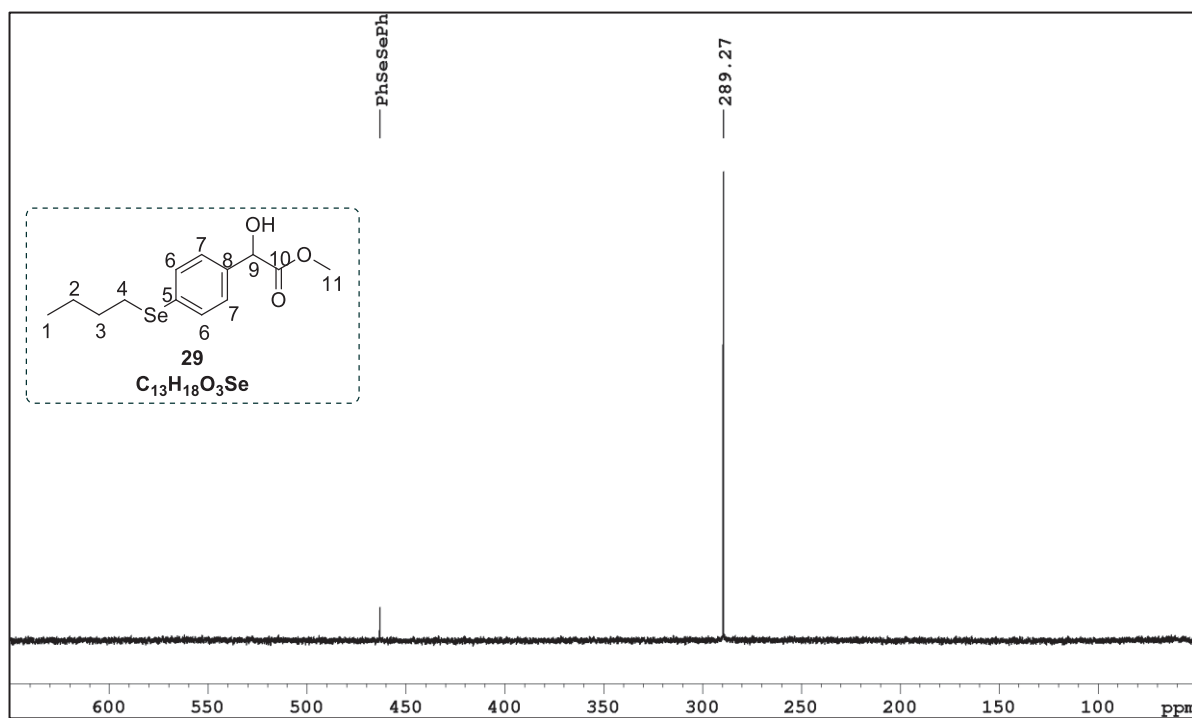
Fonte: O autor (2022)

Anexo 1 - Figura 5 - Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da 2-(4-(butilselanyl)fenil)-((trimetilsilil)oxi)acetoneitrila **34** (Placa de KBr).



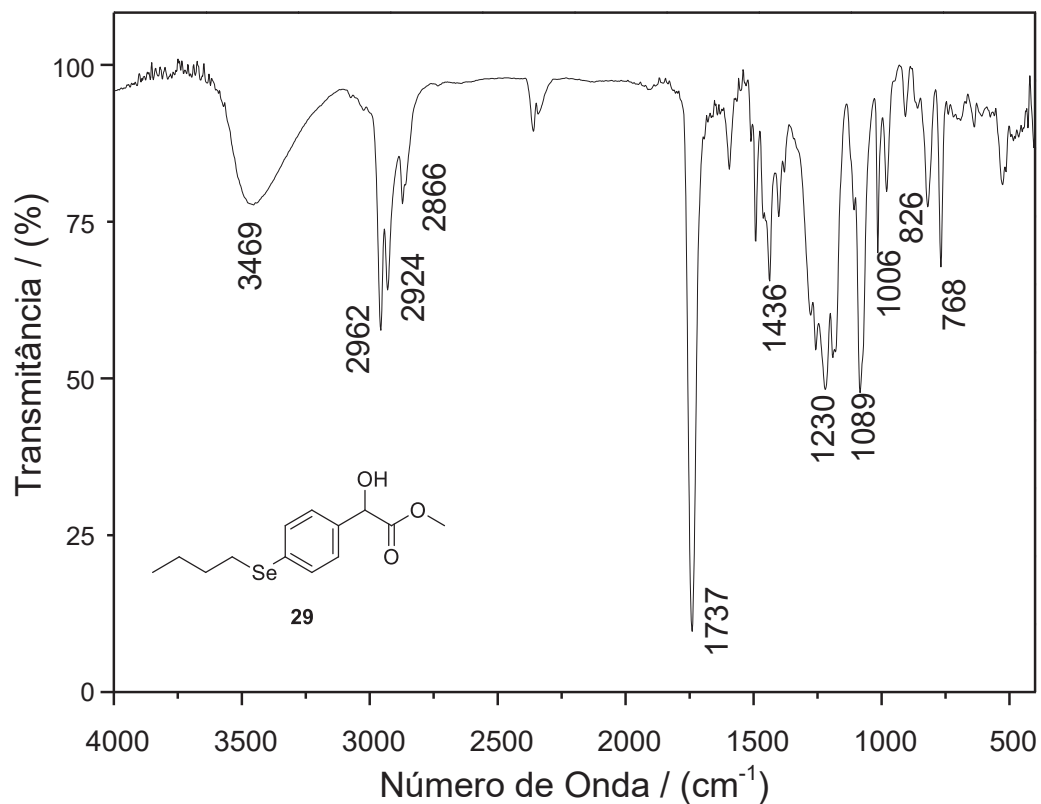
Fonte: O autor (2022)

Anexo 1 - Figura 6 - Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  do 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila **29** ( $\text{CDCl}_3$ , 76,36 MHz,  $\text{PhSeSePh}$ ).



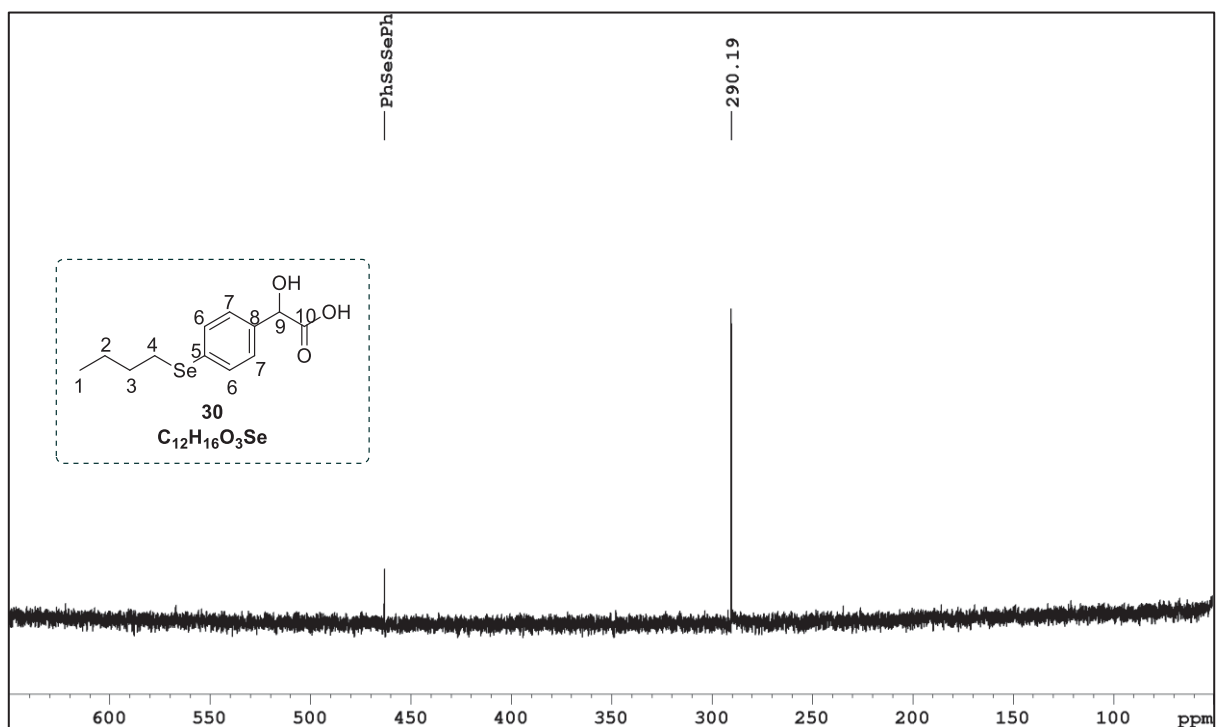
Fonte: O autor (2022)

Anexo 1 - Figura 7 - Espectro no infravermelho com transformada de Fourier do 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila **29** (Placa de KBr).



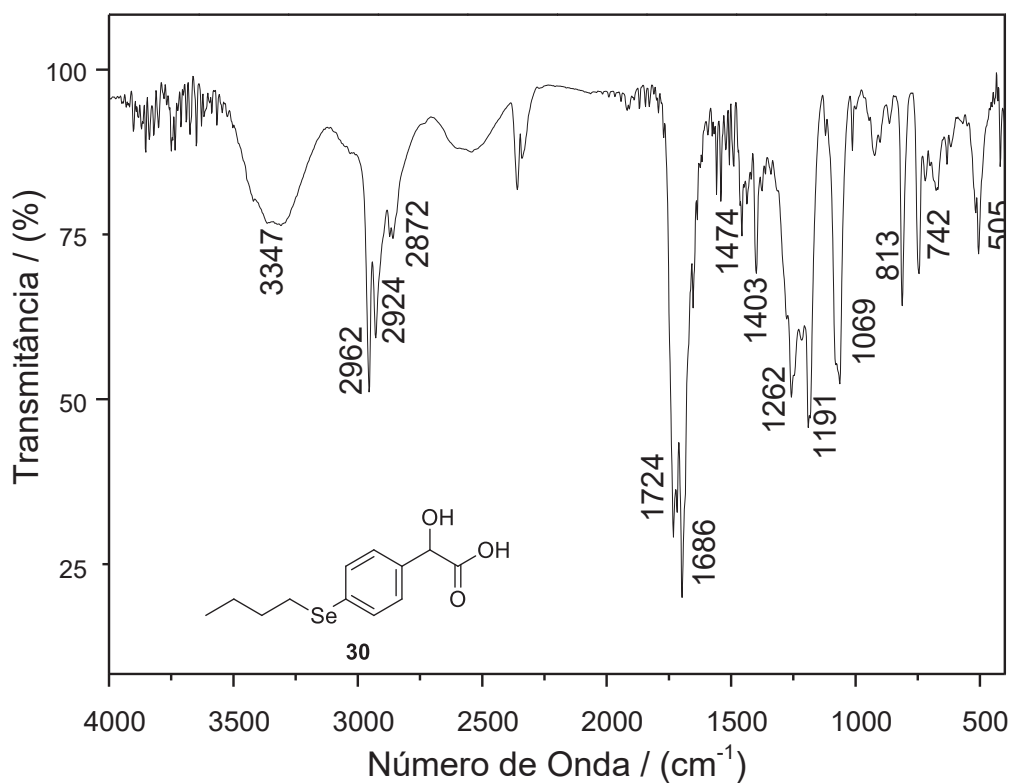
Fonte: O autor (2022)

Anexo 1 - Figura 8 - Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  do ácido 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acético **30** ( $\text{CDCl}_3$ , 76,36 MHz,  $\text{PhSeSePh}$ ).



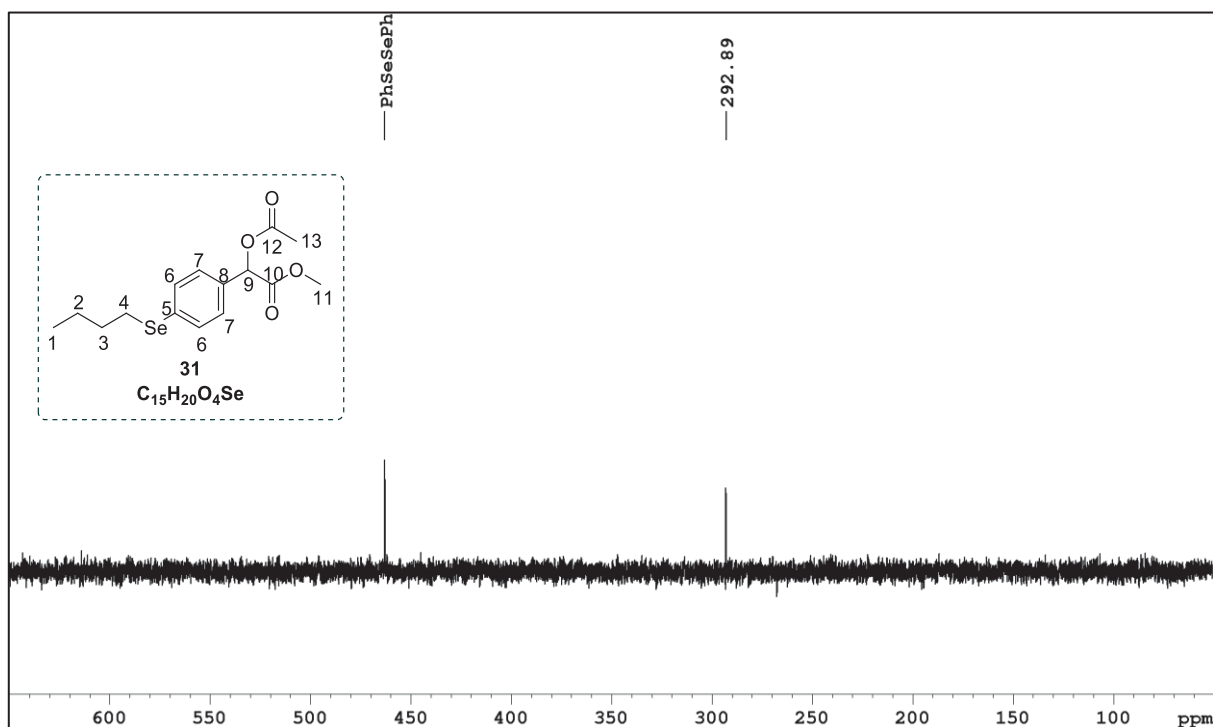
Fonte: O autor (2022)

Anexo 1 - Figura 9 - Espectro no infravermelho com transformada de Fourier do ácido 2-hidroxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acético (**30**) (Placa de KBr).



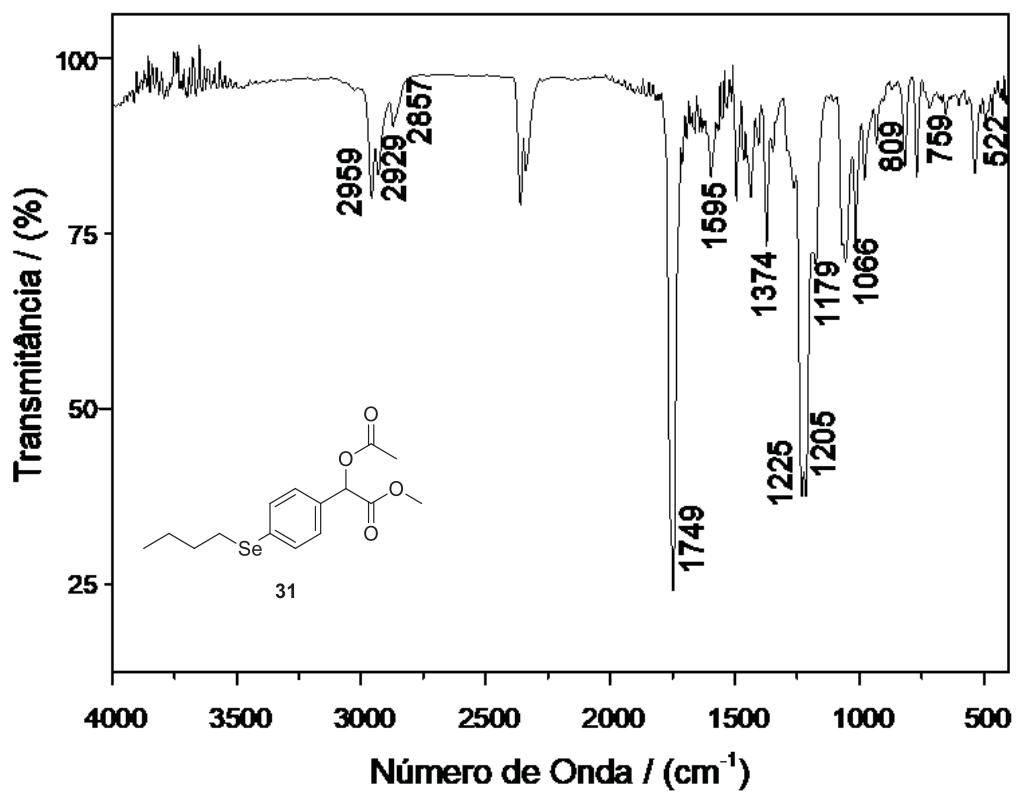
Fonte: O autor (2022)

Anexo 1 - Figura 10 - Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  do 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila **31** ( $\text{CDCl}_3$ , 76,36 MHz,  $\text{PhSeSePh}$ ).



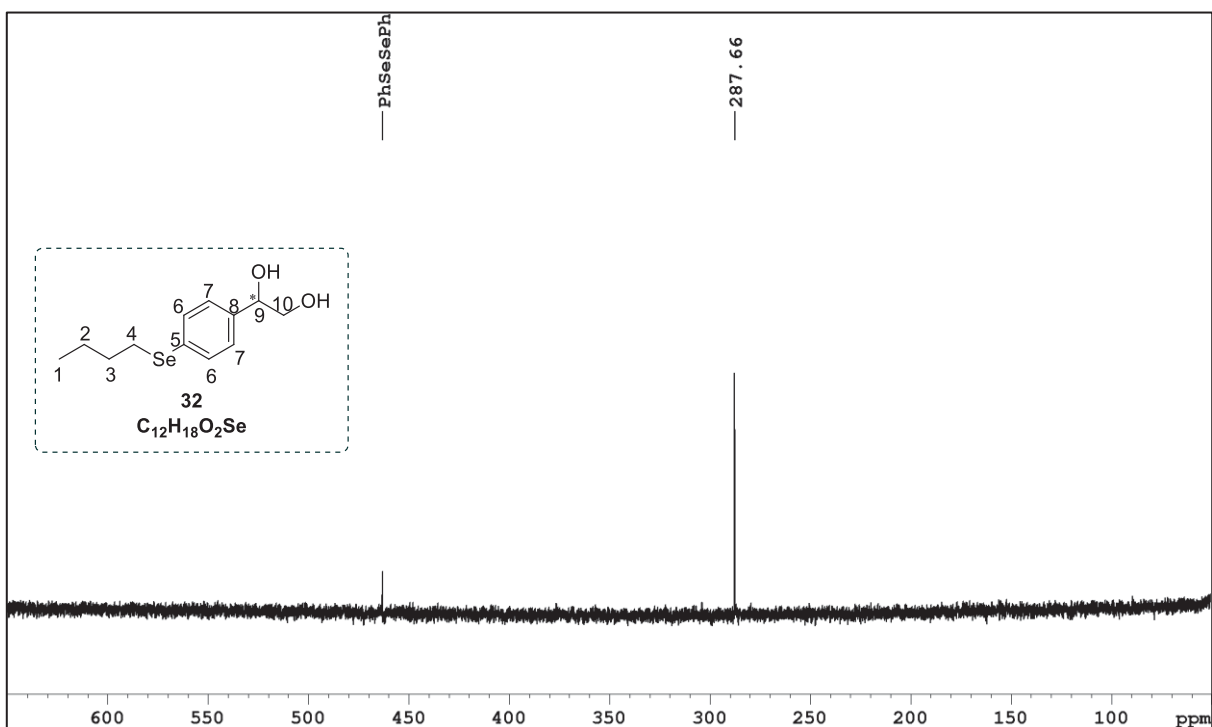
Fonte: O autor (2022)

Anexo 1 - Figura 11 - Espectro no infravermelho com transformada de Fourier do 2-acetoxi-2-(4-(butilselenil)fenil)acetato de metila (**31**) (Placa de KBr).



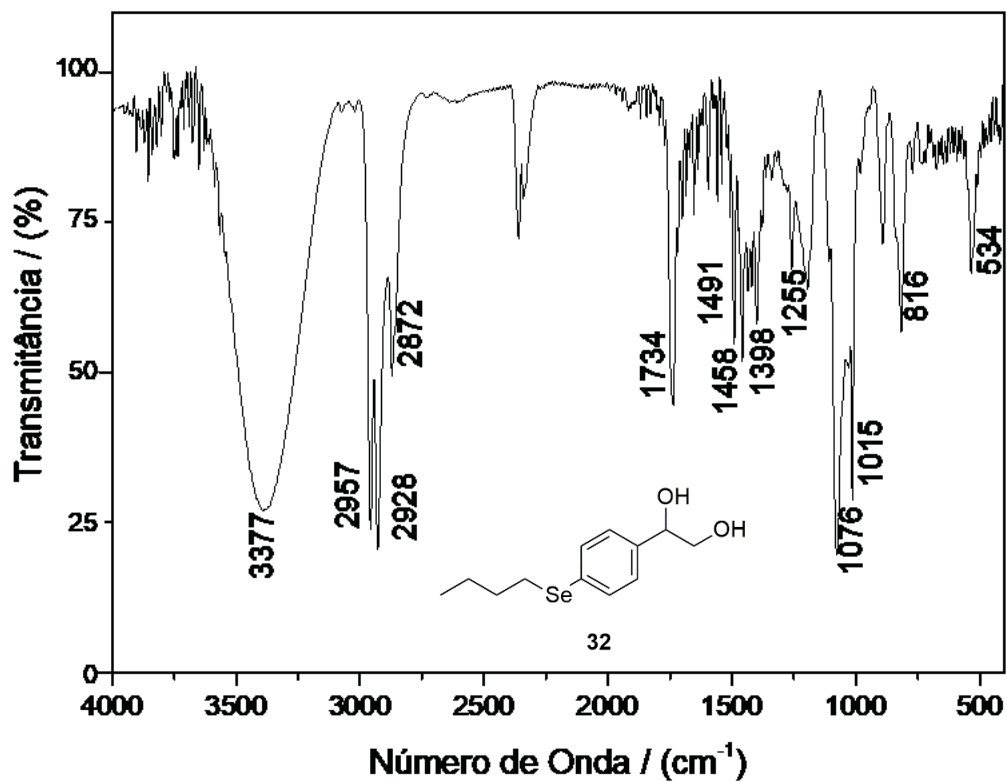
Fonte: O autor (2022)

Anexo 1 - Figura 12 - Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$  do 1-(4-(butilselenil)fenil)etano-1,2-diol **32** ( $\text{CDCl}_3$ , 76,36 MHz,  $\text{PhSeSePh}$ ).



Fonte: O autor (2022)

Anexo 1 - Figura 13 - Espectro no infravermelho com transformada de Fourier do 1-(4-(butilselenil)fenil)etano-1,2-diol **32** (Placa de KBr).



Fonte: O autor (2022)