UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARA CRISTINA DALMOLIN

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIPROTOZOÁRIA, ANTIMICROBIANA E ANTITUMORAL DE COMPOSTOS ORGÂNICOS DE SELÊNIO

CURITIBA

2018

MARA CRISTINA DALMOLIN

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIPROTOZOÁRIA, ANTIMICROBIANA E ANTITUMORAL DE COMPOSTOS ORGÂNICOS DE SELÊNIO

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Piovan

CURITIBA
2018

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

Dalmolin, Mara Cristina
Síntese e avaliação das atividades antiprotozoária, antimicrobiana e antitumoral de compostos orgânicos de selênio / Mara Cristina Dalmolin. – Curitiba, 2018.
1 recurso on-line : PDF.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química.

Orientador: Leandro Piovan

1. Agentes antiprotozoários. 2. Agentes antitumor. 3. Agentes antimicrobianos. 4. Selênio. 5. Selenoaminas. I. Universidade Federal do Paraná. II. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Piovan, Leandro. IV. Título.

Bibliotecário: Elias Barbosa da Silva CRB-9/1894

TERMO DE APROVAÇÃO

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIPROTOZOÁRIA, ANTIMICROBIANA E ANTITUMORAL DE COMPOSTOS ORGÂNICOS DE SELÊNIO

por

MARA CRISTINA DALMOLIN

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Química, pela Comissão Examinadora composta por:

Prof. Dr. Leandro Piovan
Orientador
Dep. de Química – UFPR

Prof.ª Dr.ª Fernanda Fogagnoli Simas
Dep. de Biologia Celular – UFPR

Prof. Dr. Samuel Rodrigues Mendes
Dep. de Química – UDESC

Prof.ª Dr.ª Ana Luísa Lacava Lordello
Dep. de Química – UFPR

Prof. Dr. Márcio Peres de Araujo
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 27 de setembro de 2018.

Gostaria de dedicar este meu trabalho a minha família por todo amor, apoio e incentivo que me deram tanto nos momentos bons quanto nos momentos ruins. Dedico este trabalho também, a minha tia Dalva (*in memoriam*) que se sentiria muito orgulhosa de mim nessa trajetória de vida. Dedico também, a meus amigos por toda ajuda e companheirismo ao longo destes quatro anos estudando e convivendo.

AGRADECIMENTOS

Depois de 6 anos e meio morando em Curitiba e fazendo parte do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Paraná, tenho muitas pessoas para agradecer por acompanharem e participarem de minha vida ao longo dessa jornada, com certeza me faltarão palavras para expressar o meu sentimento de gratidão, que é um sentimento profundo e genuíno. É uma longa fase que se encerra findando em uma conquista de um sonho, talvez um dos maiores de minha vida e cada pessoa que passou por pouco ou por muito tempo nesta jornada ao meu lado, me trouxe algum ensinamento tanto profissional quanto pessoal. Como dizem por aí, cada um que passa por nossa vida deixa um pouco de si e leva um pouco de nós, e isso é a mais pura verdade! Uma coisa eu aprendi em minha estadia aqui, sem cada pessoa que esteve ao meu lado eu não teria conseguido chegar até aqui, não somos nada sozinhos! E sou profundamente grata por cada pessoa que de alguma forma contribuiu com minha formação profissional e pessoal, sendo em conversas de corredor, sendo em ajudas no laboratório, sendo em desabafos ou risadas, sendo com um simples “Bom dia” ou “Como você está”. Não é uma jornada fácil, mas ela se torna mais leve com a presença das pessoas a volta, e posso dizer com propriedade que fui abençoada pelas pessoas que estiveram em minha volta ao longo desses 6 anos e meio. De uma forma geral, muito obrigada a todos por terem participado desse tempo e muitos levarei para a vida! Sem vocês galera, esse sonho não seria realizado, novamente MUITO OBRIGADA!!!

Agora de uma forma mais específica:

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus pela minha vida, por todas as oportunidades que me foram propostas e por todas as conquistas até o momento;

À minha família por sempre estar do meu lado me apoiando e me incentivando em todos os passos de minha vida e que sei que sempre poderei contar com todos;

À minha mãe por todas as vezes que me ajudou e me incentivou com muito amor e carinho, sempre escutando minhas reclamações e alegrias, pelas preocupações que ela teve comigo por eu estar morando fora de casa, por todos os colos, por todos os abraços e carinhos e por um dos principais ensinamentos que ela me deu dizendo para eu sempre seguir em frente, de cabeça erguida e nunca desistir de meus sonhos, Mainha muito obrigada por tudo, você é o meu exemplo de vida;

Ao meu pai, que de sua maneira, sempre me apoiou em meus estudos, que também me ensinou a correr atrás de meus sonhos, e que está ao meu lado em mais essa etapa de minha vida;

Ao meu irmão que sempre esteve do meu lado para me proteger como irmão mais velho, por todas as vezes que me ouviu, por todos os passeios e visitas e por sempre me incentivar para conquistar este sonho, mano te disse que eu chegaria até aqui e você acreditou, muito obrigada por estar ao meu lado em mais essa etapa da minha vida;

À minha tia Dalva que não está mais entre nós, mas que tenho certeza de que teria muito orgulho de ver o quanto a sua sobrinha voou alto e ficaria muito feliz de compartilhar esse momento comigo, muito obrigada pela parte que você participou em minha vida tia;

As pessoas que acompanharam de alguma forma essa trajetória, por mais ou menos tempo, que estiveram do meu lado, me incentivando, me apoiando, dando amor e carinho, cada um na sua época e tempo, cada um de sua forma me ajudou neste percurso a torná-lo mais leve, divertido e me fizeram ver o quanto sou capaz, a todos vocês o meu muito obrigada de coração, cada um foi importante no seu tempo nestes 4 anos de caminhada;

Aos meus professores do curso de pós-graduação, por terem me ensinado e me passado todo o seu conhecimento, para que eu pudesse me tornar uma profissional qualificada;

Ao meu professor orientador doutor Leandro Piovan por ter aceitado o desafio de me orientar mesmo eu não tendo conhecimento na área e me ensinado boa parte do que sei hoje em relação a pesquisa, muito obrigada professor por todas as conversas e contribuições, por vezes dando conselhos e me ouvindo. Obrigado por esses 4 anos de orientação;

Ao professor doutor Alfredo Ricardo Marques de Oliveira que é uma espécie de coorientador de todos, pois, sempre esteve pronto para passar sua infinita sabedoria, tanto profissional quanto pessoal, muito obrigada professor Alfredo por todos os ensinamentos, desde como desmontar uma bomba até ideias nas reações e principalmente muito obrigada pelo seu jeito de olhar para cada pessoa e ver o que ela tem de bom e sempre incentivar o crescimento. Não tenho palavras para expressar a gratidão que tenho pelo senhor por muitos momentos que o senhor talvez nem se lembre, mas que fizeram muita diferença em minha vida!

Aos meus amigos por sempre estarem ao meu lado, ajudando até mesmo nas horas mais difíceis, por todas as conversas e risadas, por todos os apoios e por sempre estenderem a mão para me ajudar, galera eu sou muito abençoada por ter vocês em minha vida!

Quero agradecer em especial a Larissa da Silva que sempre esteve ao meu lado me ajudando desde a graduação em Blumenau e até o primeiro contanto em Curitiba quando manifestei meu interesse em fazer mestrado, você me acolheu desde este instante até o ano que moramos no mesmo quarto dividido, risadas, experiências de vida e muitas histórias inesquecíveis, muito obrigada por tudo Lari, você é uma das irmãs que a vida nos traz, e mesmo longe sempre estaremos perto em pensamento e com o nosso quarteto fantástico;

Quero agradecer em especial a Allen Carolina dos Santos Costa, que desde o início de nosso mestrado esteve ao meu lado, desde a primeira matéria até os últimos instantes do mestrado pelos corredores do departamento, e em meu doutorado dividindo a mesma casa. Allen eu só tenho a agradecer por ter conhecido aquela moça de franjinha em uma aula, porque essa moça se tornou minha amiga e irmã para a vida, você é um dos presentes maravilhosos que a pós-graduação me deu. Agradeço por todas as nossas conversas no banheiro e fora dele, por todos os apoios, por todos os incômodos que eu causei com desabafos, quero lhe agradecer muito dona Allen pois, você sempre esteve comigo, dando risadas e enxugando minhas lágrimas e estará para o resto de minha vida em nosso quarteto fantástico;

Quero agradecer em especial também a Thalita Gilda Santos por todas as conversas, risadas, e apoios, sempre estando ao meu lado até mesmo para levar na rodoviária correndo ou ainda no hospital e ficar esperando por horas comigo. Agradeço pela nossa trajetória que já vem desde a graduação em Blumenau, muito obrigada por ser essa pessoa de coração maravilhoso que és, você é incrível. Sempre querendo me ajudar, agradecer por nossa amizade, por todas nossas histórias, por seu carinho e compreensão, por sempre me ouvir e dar apoio. Agradeço muito por tudo o que você fez nesta minha trajetória de vida e que seguirá nela para sempre em nosso quarteto fantástico;

Quero agradecer em especial também a Mariana Lopes Teixeira que foi outro presente que o doutorado me deu, quero agradecer por toda a compreensão, conversas, atenção, por todas as vezes que me estendesse a mão nas horas mais difíceis da minha vida, Mari você é minha irmã linda que Deus me deu, muito obrigada por tudo e mesmo que eu escreva mil palavras não vou conseguir expressar toda a minha gratidão por ter te conhecido e por

saber que onde estivermos, independente da distância, poderemos uma contar com a outra, muito obrigada também a sua mãe, Dona Edilamar, que por muitas vezes foi minha mãe também, me dando conselhos e me acolhendo em sua casa;

Quero agradecer em especial a Cintia Enes da Silva que me acompanhou desde meu mestrado como aluna de iniciação científica e continuou por toda a minha jornada acadêmica e continuará para a vida, você Ci também foi um dos presentes que a minha vinda a Curitiba me trouxe, muito obrigada Cintia por todas as conversas, desabafos, risadas, por toda a parceria e companheirismo, muito obrigada por essa amizade que temos, por sempre estar ao meu lado para me ouvir e dar conselhos, muito obrigada por tudo Ci;

Quero agradecer em especial ao João Pedro de Albuquerque Souza que foi meu companheiro de laboratório e que se tornou meu amigo de vida e veio dividir moradia comigo, outro presente que o doutorado me trouxe. Quero te agradecer João, por nesses últimos dois anos ter se tornado o meu amigo irmão que levarei para sempre, muito obrigada por todas as conversas, por todos os conselhos, por estar ao meu lado em alguns dos piores momentos dizendo que eu iria conseguir, muito obrigada por tudo João;

Quero agradecer em especial ao Thiago Sabino da Silva que foi meu companheiro de laboratório e também dividimos moradia, dividimos, chambito, clube social, chocolate e muitas risadas, muito obrigada Thiago por ser esse amigo incrível que você é, muito obrigada por ter me ouvido e por ter me ajudado em uma das piores fases de minha vida, muito obrigada por ser esse cara com um dos corações mais ingênuos e puros que conheci, muito obrigada por tudo Thiagão!

Quero agradecer em especial ao Matheus Sikora Ferri que foi o meu aluno de iniciação científica no meu doutorado, muito obrigada Matheus pela amizade e parceria que tivemos, muito obrigada por me ensinar muitas coisas na vida, por dividir os perrengues de bancada e por ser esse cara especial que você é, com um coração maravilhoso, quero agradecer sua mãe, dona Roseli por todo carinho e por ser essa mulher maravilhosa que a senhora é;

Quero agradecer em especial ao meu amigo Janylson que foi outro presente que a pós-graduação me trouxe, muito obrigada por ser essa pessoa fantástica que você é, por sempre estar do meu lado me ajudando nas piores fases de minha vida, pelas risadas e por todos os momentos juntos, por sempre me aconselhar e me ouvir, muito obrigada Jany

por tudo, quero agradecer também a Laíne sua esposa, por ser essa amiga maravilhosa que você é, por sempre estar ao meu lado quando eu mais preciso, muito obrigada a vocês dois;

Quero agradecer em especial minhas amigas de graduação que nos reencontramos no doutorado, Manu e Luana, muito obrigada por sempre estarem do meu lado, por me ouvirem, pelas risadas e histórias ao longo de todos esses anos, muito obrigada pelos momentos bons que compartilhamos, muito obrigada por sempre me acolherem meninas, muito obrigada por tudo;

Quero agradecer em especial a minha segunda família, a casa do Marão, e a todos que moraram nela junto comigo, Larissa, Aline, Hector, Daiana, Solange, Ana Paula, Franciele, Claudio, Tatiane, Andressa, Allen, Kahoana, Thiago, João, Leociley e Patrícia. Vocês foram fundamentais nessa jornada, sempre me ouvindo, me dando apoio, enxugando minhas lágrimas, dando risadas, tornando a minha vida mais leve a cada dia, muito obrigada pelos almoços, pelos jantares, por tudo mesmo, vocês são a minha segunda família que levarei para a vida.

Quero agradecer em especial aos amigos que se aproximaram mais no final do doutorado, mas que se tornaram muito especiais na minha vida, Pamela, Carla, Katia, Maria e Leociley. Muito obrigada por me ouvirem, por me aconselharem, por compartilharem seus momentos comigo, muito obrigada pelo apoio e carinho, pelas risadas e por sempre estarem ao meu lado quando eu mais preciso, muito obrigada por tudo;

Quero agradecer aos meus amigos de laboratório Rodolfo, Murilo, Pamela, João, Thiago Sabino, Mariana, Matheus, Camila Kimie, Allen, Juliana, Valmir, Kelvin, Bruno, Fabiano, Tainara, Guilherme, Ana, André, Jean, Suelem, Matheus Basan, Thiago Puccinelli, Daniel e Tay. Muito obrigada por todas as conversas, apoio, atenção e ensinamentos, vocês sempre estiveram ao meu lado.

Aos meus amigos de departamento e convivência, Alan Diego, Carlos, Simone, Leice, Katlin, Magali, Debora, Laís, Marcos, Priscila e muitos outros que sempre estão me dando apoio em conversas, muito obrigada;

Quero agradecer aos meus amigos de representação discente nos dois mandatos em que participei, Ricardo, Tania, Katia e Vinícius, muito obrigada por participarem comigo nesta

jornada, por todos os ensinamentos passados e por toda a garra que vocês tiveram em tornar esta pós-graduação melhor;

Quero agradecer ao pessoal dos laboratórios parceiros, Otávio, Carla, Katia, Douglas, Daiane, Diogo, Antonioni, Maycon, Leonardo, Janylson, Diego, Eduardo, Davi, e muito outros que passaram por estes laboratórios, muito obrigada por compartilharem

Aos professores que eram do colegiado enquanto eu fui representante discente, muito obrigada por todos os ensinamentos, por terem a paciência de me ouvir e por buscarem melhorias para o programa de pós-graduação;

Gostaria de agradecer em especial aos coordenadores da pós-graduação enquanto fui aluna, por sempre resolverem nossos problemas e por nos apoiarem nesta fase de nossas vidas. Em especial a professora Jaísa que é coordenadora no momento, muito obrigada professora, por sempre me ouvir quando precisei, por me apoiar em certos momentos e por ser esse exemplo de profissional que a senhora é;

Gostaria de agradecer aos técnicos do departamento Marcelino, Emilene, Fernanda, Ericsson, Diel, Paulo, Geraldo, Ângelo, Denis, Paulinha, Selma, Tamiris, Caroline, Rubens, Rogério, Thiago, Grazielli e Tiago Pedrozo. Vocês sempre nos ajudaram a desenvolver nosso trabalho, por vezes “quebrando os nossos galhos” e resolvendo nossos problemas. Muito obrigada por sempre estarem disponíveis para ajudar, pelas conversas e pela convivência;

Aos meus amigos e colegas que não citei aqui, mas que nestes últimos tempos estiveram mais presentes em minha vida, por todas as conversas e brincadeiras de corredor. E a todos que participaram e colaboraram de alguma forma para a realização deste trabalho. Sem vocês todos eu não teria chegado até aqui. Muito obrigada a todos!

“Seja qual for o seu sonho, comece. Ousadia tem genialidade, poder e magia.”

Johann Goethe

RESUMO

Compostos organosselenilados, e em particular as organosseleno aminas, apresentam uma série de atividades biológicas tais como miméticos das glutationa peroxidases, atuando como antioxidantes, além de antimicrobiana, anti-inflamatória, antitumoral entre outras. As principais metodologias de obtenção das selenoaminas são abertura de aziridinas por ânions selenolato, substituição nucleofílica em mesilatos, tosilatos e em haloalcanos nitrogenados, aminação redutiva empregando enzimas ω-Transaminases entre outra. Em geral estas metodologias necessitam de tempos de reação longos, etapas de inserção e remoção de grupos protetores, ou ainda, utilizam catálise mediada por metais de transição ou biocatalisadores, como é o caso das ω-transamines. Neste trabalho foi empregada uma metodologia mais fácil e rápida para a obtenção de selenoaminas via reação de aminação redutiva sob irradiação de micro-ondas. As arilselenoaminas foram obtidas em duas etapas, na primeira foram sintetizadas as selenocetonas (**1**-**3**) via reação de sal de aril diazônio com butilselenolato de lítio. Em seguida, a reações de aminação redutiva (AR) foram realizadas empregando NH_4OAc, $NaCNBH_3$, reagentes sólidos, ~~e~~ etanol como solvente utilizando aquecimento convencional ou de micro-ondas e as *orto, meta* e *para*-arilselenoaminas primárias (**7**-**9**) foram sintetizadas em 56-67% de rendimento isolado em 5 ou 10 min. Para síntese de selenoaminas secundárias, **10** e **11** isobutilamina e uma secbutilamina foram empregadas e os produtos foram isolados em 40-56% de rendimento isolado após 5 min sob irradiação de micro-ondas. As aminas terciárias **12** e **13** foram sintetizadas com baixa conversão (9 e 10%) e não foram isoladas. Além das arilselenoaminas primária e secundária, outras substâncias seleniladas, tais como disselenetos diacetais, hidroxisselenetos, éster, amida e oxima também foram sintetizados, neste caso empregando metodologias clássicas da literatura. Os compostos sintetizados foram avaliados quanto as suas atividades antiprotozoária, antimicrobiana e antitumoral. A classe de selenoaminas **LQ16**-**18** e **20** e selenoamida **LQ19** apresentaram boa atividade biológica frente aos três ensaios. Para todos os ensaios biológicos as selenoaminas secundárias **LQ16** e **20** apresentaram os melhores resultados de IC_{50} e CC_{50}, demonstrando uma tendência de atividade biológica frente aos alvos avaliados para aminas secundárias contendo selênio em posição *para* de substituição, tornando essa classe de compostos interessantes para aplicação biológica. O composto **LQ20** apresentou o melhor resultado para o índice de seletividade, que é a razão entre o CC_{50} e IC_{50}, para as células tumorais referentes ao câncer de cólon intestinal e próstata com valores de 5,2 e 2,5; respectivamente. Isto indica que este composto tem uma baixa toxicidade frente as células controle queratinócitas de pele humana (HACAT). Diante destes bons resultados, a **LQ20** foi selecionada para estudos futuros mais aprofundados para identificar o mecanismo de ação deste composto nas células tumorais.

Palavras-chave: Selenoaminas, aminação redutiva, micro-ondas, atividade antitumoral, antiprotozoária, antimicrobiana.

ABSTRACT

Organoselenylated compounds, particularly organoseleno amines, present many biological activities such as glutathione peroxidase mimetics, acting as antioxidants, and antimicrobial, anti-inflammatory, and anticancer activity, among others. The main methodologies for obtaining selenoamines are opening aziridines by selenolate anions, nucleophilic substitution in mesylates, tosylates, and nitrogenated haloalkanes, and reductive amination using ω-Transaminases enzymes, among others. In general, these methodologies require long reaction times, steps of insertion and removal of protective groups, or use catalysis mediated by transition metals or biocatalysts, such as ω-transaminases. This work used a quicker and more effortless methodology to obtain organoseleno amines via a reductive amination reaction under microwave irradiation. The arylselenoamines were obtained in two stages; in the first one, the selenoketones (**1-3**) were synthesized via a reaction of aryl diazonium salt with lithium butylselenolate. Then, reductive amination (RA) reactions were performed employing NH_4OAc, $NaCNBH_3$, solid reagents, and ethanol as the solvent used in conventional or microwave heating, and the primary *ortho*, meta, and organoseleno amines **7-9** were synthesized with 56-67% isolated yield in 5 or 10 min. For the synthesis of secondary selenoamines, **10** and **11** isobutylamine and a secbutylamine were employed, and the products were isolated in 40-56% isolated yields after 5 min under microwave irradiation. Tertiary amines **12** and **13** were synthesized with low conversion (9 and 10%) without isolation. In addition to the primary and secondary selenoamines, other selenylated substances such as diacetal diselenides, hydroxyselenides, ester, amide, and oxime have also been synthesized, in this case using classical literature methodologies. The synthesized compounds were evaluated for their antiprotozoal, antimicrobial, and antitumor activities. The seleno amines class **LQ16-18** and **20** and selenamide **LQ19** showed good biological activity for the three tests. For all biological assays, the secondary selenoamines **LQ16** and **20** showed the best IC_{50} and CC_{50} results, demonstrating a biological tendency for secondary amines containing selenium in *para* position, making this class of compounds interesting for biological application. The **LQ20** compound presented the best result for the selectivity index, which is the ratio between CC_{50} and IC_{50}, for tumor cells related to colon and prostate cancer with values of 5.2 and 2.5; respectively, indicating that this compound has a low toxicity compared to control cells. Considering these promising results, **LQ20** was selected for further studies to identify the mechanism of action of this compound in tumor cells.

Keywords: Selenoamines, reductive amination, microwave, antitumor activity, antiprotozoal, antimicrobial.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – A) ciclo catalítico das Glutationas eroxidases (GPX). B) ciclo catalítico quando há excesso de peróxido no organismo. C) estrutura da glutationa que é composta pelos aminoácidos, Ácido glutâmico (GLU), Cisteína (CIS) e Glicina (GLI) 27
FIGURA 2 – Possíveis derivatizações químicas do grupo amina 28
FIGURA 3 – Biomoléculas aminadas 29
FIGURA 4 – Reação radicalar entre uma amina e espécies reativas de oxigênio 29
FIGURA 5 – Estrutura de fármacos que contém nitrogênio comercialmente disponíveis .30
FIGURA 6 – Selenoiminas utilizadas como catalisadores em reações de Heck e Suzuki 31
FIGURA 7 – Selenoaminas sintetizadas para catalisar reações de Suzuki 31
FIGURA 8 – Selenoaminas contendo ouro em sua estrutura candidatas a materiais semicondutores 32
FIGURA 9 – Estruturas de compostos miméticos das GPX e suas respectivas atividades 33
FIGURA 10 – COMPOSTOS MIMÉTICOS GPx. (V_0) TAXAS INICIAIS DE REDUÇÃO DE H_2O_2 (2 mmol L^{-1}) COM PhSH (1 mmol L^{-1}) NA PRESENÇA DE SELENOAMINAS (0,05 mmol L^{-1}) EM METANOL 25 °C. 33
FIGURA 11 – Disselenetos nitrogenados avaliados frente a células de pacientes com ataxia de Friederich com seus respectivos valores de EC_{50} 34
FIGURA 12 – Compostos sintetizados como miméticos da GPx por Bhabak e Mugesh. atividade mensurada em relação ao tempo de meia vida em minutos para a redução de H_2O_2 utilizando 10 µmol L^{-1} de composto. * a conversão foi rápida para ser medida a uma concentração de 10 µmol L^{-1}, assim foi utilizada uma concentração de 5 µmol L^{-1} do composto. 34
FIGURA 13 – Estruturas e valores de IC_{50} para atividade antioxidante frente a decomposição de H_2O_2 do disseleneto de difenila (**45**), selenoamia (**46**) e imina (**47**). 35
FIGURA 14 – Naftalimidas seleniladas sintetizadas para avaliação da atividade antitumoral. 36
FIGURA 15 – Derivados de quinazolinas contendo selênio e aminas primárias e secundárias. 37
FIGURA 16 – Derivados de selenazolopiridinas sintetizados para avaliação biológica frente a células tumorais. 38
FIGURA 17 – Ebselen e seus análogos sintetizados 40
Figura 18 – Compostos sintetizados derivados do óleo de citronela contendo selênio na estrutura e seus análogos. 41

Figura 19 – Biblioteca de disselenetos empregada para ensaios biológicos frente a fungos. 42
FIGURA 20 – Compostos sintetizados para posterior avaliação antimicrobiana 43
FIGURA 21 – Derivados de pirimidona contendo selênio. 45
FIGURA 22 – Derivados de piridazinas sintetizados para aplicação anti-inflamatória. 46
FIGURA 23 – Compostos de selênio sintetizados a partir 9-(2-bromoetil)adenina. 50
FIGURA 24 – Todos os compostos selenilados sintetizados com seus respectivos códigos de síntese e para a identificação da atividade biológica.....58
FIGURA 25 – Cromatograma da selenoamina **9** e respectivos subprodutos reacionais...69
FIGURA 26 – Representação da interação do orbital do par de elétrons do oxigênio (X) com o orbital antiligante da ligação Se-C (Y). 73
FIGURA 27 – Ampliação do espectro no infravermelho com transformada de Fourier do comparativo entre a orto, meta e para arilselenocetona (**1**-**3**). 74
FIGURA 28 – Representação do efeito indutivo ocorrido na carbonila ocasionado pela interação entre O e Se.....74
Figura 29 – Compostos organosselenilados avaliados biologicamente.....82
FIGURA 30 – Concentração dos compostos **LQ-13** a **20** necessária para inibir o crescimento de 50% das células tumorais de câncer de cólon intestinal de próstata, e de colo do útero.....90
FIGURA 31 – Concentração dos compostos **LQ13** a **20** necessária para inibir o crescimento de 50% das células queratinócitos de pele humana, controle de toxicidade para comparar com as células tumorais 91
FIGURA 32 – Índice de seletividade dos compostos frente as células tumorais avaliadas 92
FIGURA 33 – Comparativo entre as atividades tumorais e a célula controle dos compostos **LQ16** e **20**.....93

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Obtenção de selenoaminas utilizando enzimas ω-Transaminases.....48
Esquema 2: Síntese de selenoaminas via aminação redutiva.....48
Esquema 3: Obtenção de Selenoaminas, disseleneto de diaminas, selenoálcoois e seus dímeros a partir do seleneto ou disseleneto de disódio.....51
Esquema 4: Selenoalquilaminas sintetizadas via reação de substituição nucleofílica.....51
Esquema 5: Aminação redutiva para a formação da base de Mannich.....53
Esquema 6: Aminação redutiva via reação de Leuckart-Wallach.....54
Esquema 7: Aminação redutiva via reação de Eschweiler-Clarke.....55
Esquema 8: Estratégia sintética dos compostos gerados neste trabalho.....59
Esquema 9: Síntese das arilselenocetonas **1 - 3**.....60
Esquema 10: Etapas do mecanismo da reação de sal de arenodiazônio e selenolato de lítio para a obtenção das arilselenocetonas.....60
Esquema 11: Possíveis mecanismos para a substituição do grupo N_2 no sal de diazônio.....63
Esquema 12: Mecanismo proposto por Sengupta e colaborador para a etapa de substituição na reação de sal de arenodiazônio para compostos *orto* substituídos.....63
Esquema 13: Rota alternativa para a síntese das arilselenocetonas **1-3**.....64
Esquema 14: Metodologia sintética utilizada para a obtenção das arilselenoaminas **7-9n**.....67
Esquema 15: Mecanismo simplificado da reação de aminação redutiva das arilselenocetonas.....67
Esquema 16: Produtos e subprodutos possíveis na reação de aminação redutiva das arilselenocetonas (**1-3**).....70
Esquema 17: Síntese dos hidroxiarilselenetos **16** e **17**.....78
Esquema 18: Síntese do acetato de 1-(4-(butilselenil)fenil)etila **18**.....79
Esquema 19: Síntese da 1-(4-(butilselenil)fenil)etanamida **14**.....80
Esquema 20: Síntese da (*E*)-1-(4-(butilselenil)fenil)etanona oxima **15**.....80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Selenoproteínas de mamíferos e sua função biológica. 25
Tabela 2 – Uma biblioteca de selenoaziridinas sintetizadas com seus respectivos valores IC_{50} de peroxidação lipídica. 35
Tabela 3 – Atividade antitumoral expressas em IC_{50} dos compostos **49a – h** frente a várias linhagens de células tumorais. 36
Tabela 4 – Atividade antitumoral expressas em IC_{50} dos compostos **50a – o** frente a várias linhagens de células tumorais. 37
Tabela 5 – Atividade antitumoral expressas em IC_{50} dos compostos **51a – g** frente a linhagens de células tumorais. 38
Tabela 6 – Concentração mínima inibitória para atividade antimicrobiana do ebselen e seus derivados expressos e μg mL^{-1}. 40
Tabela 7 – Concentração mínima inibitória frente a cepas de bactérias gram-positivas e gram-negativa para os compostos **55** a **58** expressos em mmol L^{-1} 41
Tabela 8 – Concentração Inibitória Mínima (μg mL^{-1}) de disselenetos contra diferentes micro-organismos. 43
TABELA 9 – Dados de inibição contra isoformas de enzimas citosólicas hCA I, II) E enzimas bacterianas VchCAα, VchCAβ dos compostos **64A-D**, **65A-E**, **66A-C** e **67** e acetazolamida aaz (fármaco padrão clinicamente utilizado) em nmol L^{-1}.....44
TABELA 10 – Atividade antibacteriana e antifúngica expressas em concentração inibitória mínima (MIC) e concentração bactericida mínima (MBC) dos compostos **68** e **69** em ug mL^{-1}. 45
Tabela 11 – Atividade anti-inflamatória dos compostos sintetizados expressos em % de inibição. 46
Tabela 12 – β-selenoaminas sintetizadas via abertura de aziridina por fenilsselenolato. .47
Tabela 13 – Biblioteca de compostos γ-amino selenetos e seus respectivos rendimentos. 49
Tabela 14 – Biblioteca de compostos organosseleno β-amina quirais e seus respectivos rendimentos. 50
Tabela 15 – Resultados obtidos na síntese das arilselenocetonas alterando a fonte de ácido no procedimento da reação 62
Tabela 16 – Biblioteca de aminas sintetizadas via aminação redutiva com aquecimento de micro-ondas e seus respectivos rendimentos 66
Tabela 17 – Rendimentos das reações de síntese das arilselenoaminas **7**-**9** utilizando aquecimento convencional ou microondas 69

Tabela 18 – Condições reacionais visando a síntese da 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina (**7**). 71
Tabela 19 – Rendimentos das selenoaminas obtidos via reação de aminação redutiva. .75
Tabela 20 – Concentração necessária para inibir o crescimento de 50% de células promastigotas do protozoário Leishmania amazonensis 84
TABELA 21 – Valores de concentração mínima inibitória (MIC) e concentração mínima bactericida ou fungicida (MBC OU MFC) dos compostos **LQ13** A **31** Expressos em μg mL^{-1}. 87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CG-EM – Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas

IVTF – Espectroscopia Vibracional no Infravermelho com Transformada de Fourier

ppm – Partes por milhão

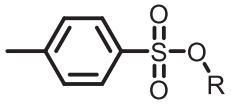
RMN de ^{1}H – Ressonância Magnética Nuclear de ^{1}H

RMN de ^{13}C – Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C

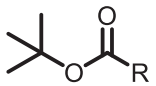
FRDA – *Friedreich Ataxia* traduzido para Doença de Ataxia de Friedreich

THF – Tetraidrofurano

TS – grupo tosilato



BOC – grupo *t*-butiloxicarbonila



Método XTT – Método empregando a redução do composto 2,3-Bis-(2-Metoxi-4-Nitro-5-Sulfofenil)-2H-Tetrazolio-5-Carboxanilida

Motivo CXXU (C= cisteína, U= selenocisteína) que caracteriza uma função antioxidante

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 23

1.1 ATIVIDADE BIOLÓGICA DE COMPOSTOS NITROGENADOS DE SELÊNIO 32

1.2 METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS CONTENDO SELÊNIO E NITROGÊNIO 47

2 OBJETIVOS 56

2.1 OBJETIVO GERAL 56

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 56

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO 57

3.1 OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS 59

3.1.1 Síntese das arilselenocetonas **1-3** 59

3.1.2 Síntese das Arilselenoaminas 64

3.1.3 Síntese das Selenoaminas Secundárias e Terciárias 75

3.1.4 Síntese de Hidroxiarilselenos 78

3.1.5 Síntese do Arilselenoéster 79

3.1.6 Síntese da Arilselenoamida 79

3.1.7 Síntese da Arilseleno-oxima 80

3.2 ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS 81

3.2.1 Atividade Antiprotozoária frente a *Leishmania amazonensis* 82

3.2.2 Atividade Antimicrobiana frente a bactérias e fungos 84

3.2.3 Atividade Antitumoral Frente a Células de Câncer de Colon Intestinal (HT-29), Próstata (PC-3) e de Colo do Útero (HeLa) 88

4 CONCLUSÕES 94

5 MATERIAIS E MÉTODOS 95

5.1 ACOMPANHAMENTO DAS REAÇÕES, PURIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS 95

5.2 SÍNTESE DAS ARILSELENOCETONAS[87] 96

5.2.1 Síntese alternativa das Arilselenocetonas e dos Disselenetos Diacetais[87] 96

5.3 SÍNTESE DAS ARILSELENOAMINAS[87] 98

5.4 SÍNTESE DOS HIDROXISSELENETOS[172] 99

5.5 SÍNTESE DO ARILSELENOÉSTER[172] 99

5.6 SÍNTESE DA ARILSELENOAMIDA[172] 99

5.7 SÍNTESE DA ARILSELENO-OXIMA[127, 128] 100

5.8 METODOLOGIA PARA AVALIÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPROTOZOÁRIO PELO MÉTODO XTT 100

5.9 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL E METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE CELULAR PELO MÉTODO MTT 101

5.10 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA 101
5.10.1 Microorganismos utilizados e condições de crescimento.....101
5.10.2 Determinação de Concentração Inibitória Mínima (CIM) - *Broth Microdilution assay* 102
5.11 DADOS ESPECTRAIS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....103
REFERÊNCIAS.....109
ANEXO I.....120
ANEXO II – PRODUÇÃO CIENTÍFICA.....170

1 INTRODUÇÃO

Selênio (do grego σελήνιον, resplendor da lua) é um elemento químico da tabela periódica com número atômico de 34[1] e massa atômica de 78,971 u,[2, 3] localizado no grupo 16 também conhecido como a família dos calcogênios, no 3º período logo abaixo do enxofre, sendo caracterizado como um não-metal. Possui 6 isótopos mais abundantes sendo estes ^{74}Se (4%), ^{76}Se (29%), ^{77}Se (16%), ^{78}Se (28%), ^{80}Se (41%) e ^{82}Se (22%).[4] O selênio apresenta como características periódicas, raio atômico de 103 pm,[5, 6] potencial de ionização de 941 kJ mol^{-1} e eletronegatividade de 2,55.[7, 8]

O selênio foi descoberto por acaso em 1817 por Jöns Jacob Berzelius, durante uma visita à uma fábrica de ácido sulfúrico em Gripsholm, na Suécia, onde observou um líquido pardo avermelhado que, ao ser aquecido, desprendia um odor fétido que se considerava até então característica exclusiva do telúrio. No entanto, ao aprofundar suas investigações acerca da composição do líquido em questão, o resultado levou ao descobrimento de um novo elemento - o selênio.[9]

Posteriormente, em 1836, o primeiro composto orgânico de selênio foi sintetizado sendo este o disseleneto de dietila (EtSeSeEt) por C. J. Löwig, e somente 33 anos mais tarde este foi isolado, em 1869 por B. Rathke.[10, 11]

Logo após a sua descoberta, o selênio começou a ser utilizado no lugar do manganês na descoloração de materiais vítreos e os principais usos eram nas indústrias de cerâmica e vidro.[12] Em seguida foi descoberto que o selênio elementar não conduzia eletricidade no escuro, porém, conduzia eletricidade proporcional à luz incidida nele então, com isto foi criada a primeira célula fotoelétrica de selênio. Por conseguinte, teve-se a aplicação mais importante até então, para o selênio pois, em 1880 Alexandre Graham Bell inventou o primeiro aparelho telefônico utilizando uma célula fotoelétrica de selênio.[13]

Com o passar do tempo foram se desenvolvendo pesquisas sobre selênio e com isso houve a descoberta que o selênio em excesso em plantas, animais e pessoas ocasionavam doenças. A toxicidade do selênio em animais foi explorada na década de 1930. Foi observado que as plantas absorviam o selênio contido no solo causando problemas de saúde aos animais que se alimentavam destas plantas.[14]

Essa toxicidade em animais em estágio agudo, pode ocasionar uma doença chamada de “cambaleio cego”, onde o balançar da cauda faz com que haja perda de pelos. Estes animais ainda, podem apresentar doenças como a visão prejudicada, anorexia, ataxia chegando até a morte. Já a intoxicação crônica apresenta como sintomas anemia, rigidez nas articulações, dor, sensação de fraqueza, cascos deformados entre outros. O excesso de selênio no organismo foi denominado de selenose.[15]

Esses problemas em animais devidos já tinham sido relatados muito tempo antes até mesmo da descoberta do selênio. Em 1295 Marco Polo em suas viagens ao Oriente ele registrou que animais de carga após se alimentarem de uma planta na região oeste da China perdiam seus cascos. Posteriormente esses relatos foram atribuídos a selenose.[16, 17] Em humanos o excesso de selênio também ocasiona problemas como queda de cabelo e unhas.

Em 1957, Schwarz e Foltz descobriram o outro lado sobre a presença de selênio no organismo, sendo que este foi identificado como um elemento traço essencial, o que impede a necrose hepática em ratos.[18] Com isso foi observado que havia uma dose mínima de selênio necessária tanto em humanos quanto em outros animais. Quando no organismo a quantidade de selênio está abaixo do nível mínimo este, ocasiona doenças ainda piores que as relatadas com o excesso de selênio, como a doença de Keshan que é uma disfunção cardíaca que ocasiona o aumento do coração, arritmia, insuficiência cardíaca entre outros problemas.[15] Outra doença relatada pela falta de selênio em humanos é a doença de Kashin-Beck, esta causa dor, rigidez e inchaço nas articulações, fraqueza e movimentos limitados.[19]

Sendo assim, o selênio é um micronutriente para todas as formas de vida. Segundo a Organização Mundial da Saúde em 1996, a quantidade basal de selênio diária para homens e mulheres com idade de 18 a 60 anos é de 0,20 e 0,22 μg kg^{-1}, levando em consideração que 80% do selênio dietético esteja biodisponível. E o nível ideal diário para a mesma faixa etária é de 0,39 e 0,42 μg kg^{-1} para homens e mulheres. Já o nível máximo diário aceitável de consumo de selênio é de 400 μg por dia tanto para homens como para mulheres na faixa etária de 15 a 60 anos. Porém a quantidade de selênio que pode ser tolerada, depende de vários fatores como, a variação biológica individual, estado nutricional e estado geral de saúde.[20]

As doses nutricionais de Se inorgânico, como o selenito (SeO_3^{-2}) e selenato (SeO_4^{-2}) e Se orgânico, incluindo selenometionina, melhoram as propriedades antioxidantes celulares e as respostas anti-inflamatórias.[21, 22, 23, 24] O selênio tem um efeito protetor em várias fases da carcinogênese, incluindo os estágios inicial e posterior da progressão do câncer.[25] Zeng e colaboradores estudaram o metabolismo de selênio e seus efeitos anticâncer, com particular referência para a modulação da proliferação celular e inibição da invasão das células tumorais e chegaram à conclusão de que o selênio em doses supranutricionais de 100 a 200 μg com um limite máximo de 400 μg por dia, mas não tóxicas, desempenha um papel importante na inibição da proliferação celular e anticarcinogênese.[25]

Na década de 1970, foi descoberto que o selênio participava em sistemas biológicos como selenocisteína, o 21º aminoácido natural, como parte da estrutura das glutationa

peroxidases (GPx), batizadas como selenoenzimas. Essas descobertas mudaram profundamente a visão sobre o selênio no seio da comunidade científica e muitos grupos ao redor do mundo voltaram sua atenção para ele e começaram a dedicar seus estudos para o desenvolvimento de novas metodologias para a preparação de compostos contendo selênio.[26]

A selenocisteína, um aminoácido que possui o elemento selênio em sua estrutura, está presente no sítio catalítico de diversas enzimas, tais como as glutationa peroxidases, iodotironina deiodinases (D1-3), tiorredoxina redutase (TrxR1, TrxR2, TGR), selenofosfato sintetase-2, metionina-*R*-sulfóxido redutase B, formiato desidrogenase-H e glicina redutase entre outras.[27]

Brigelius-Flohé e Flohé trouxeram um compilado de todas as classes de selenoproteínas e suas funções quando conhecidas (Tabela 1).[28]

TABELA 1 – SELENOPROTEÍNAS DE MAMÍFEROS E SUA FUNÇÃO BIOLÓGICA.

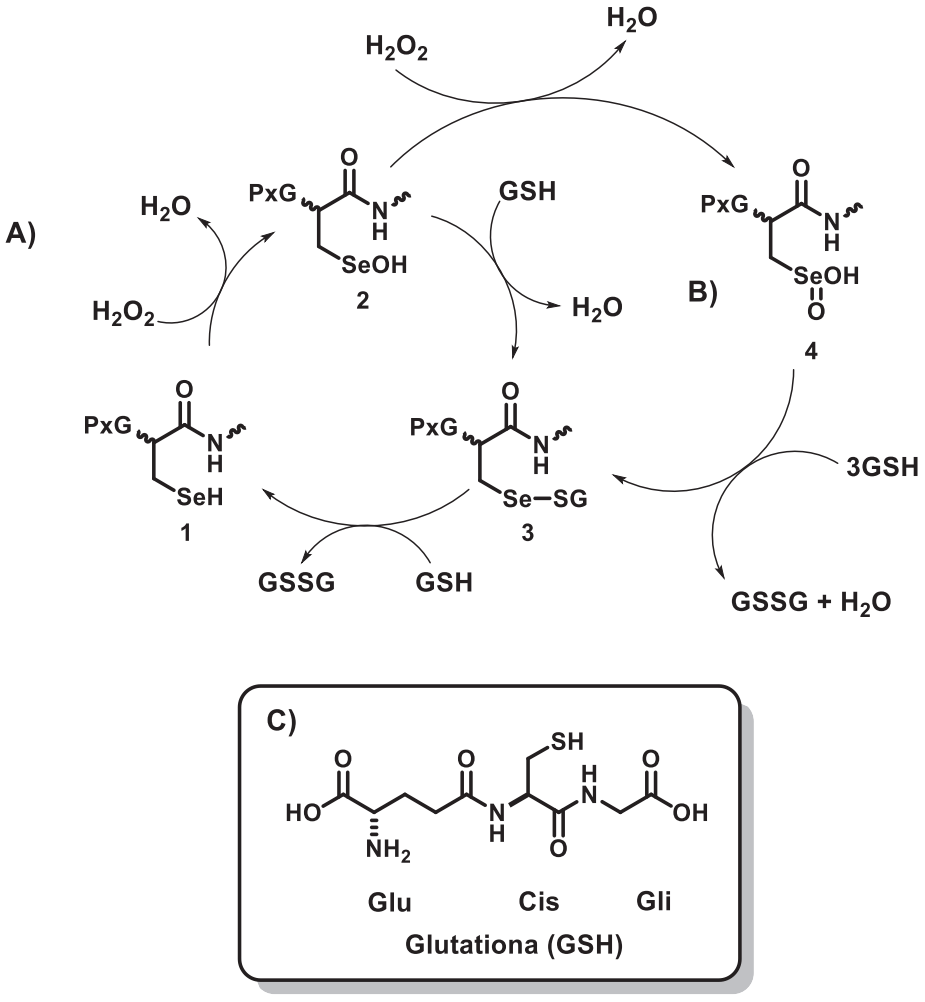
Selenoproteína (Abreviação)	Função
Família das glutationa peroxidases (GPx)	
Glutationa peroxidase 1 (GPx1)	Inibição da sinalização reforçada por H_2O_2, por exemplo, de insulina, apoptose (morte celular programada), inibe ciclo-oxigenases (COX) e lipoxigenases.
Glutationa peroxidase 2 (GPx2)	Supressão da expressão de COX-2, inibição da apoptose e inflamação.
Glutationa peroxidase 3 (GPx3)	Inibe a trombose dependente de plaquetas.
Glutationa peroxidase 4 (GPx4)	**Forma citosólica:** inibição de apoptose, ferroptose (morte celular programada dependente de ferro), necroptose (morte celular semelhante a necrose). **Forma mitocondrial:** essencial para a espermiogênese, inibe a apoptose. **Forma nuclear:** contribui para a compactação da cromatina.
Glutationa peroxidase 6 (GPx6)	Metabolismo de odorantes (desconhecida)
Família das tiorredoxina redutases (TrxR)	
Tiorredoxina redutase 1 (TrxR1)	Troca da função de dissulfeto para ditiol em proteínas que atuam em vias de sinalização dependentes de redox, regulador negativo do sistema Nrf2/ Keap1.
Tiorredoxina redutase 2 (TrxR2)	Inibição de apoptose.
Tiorredoxina glutationa redutase (TGR; anteriormente também abreviada como TrxR2 ou TrxR3)	Atua como glutationa e tiorredoxina redutase e como glutaredoxina, contribui para a maturação dos espermatozoides.
Família de desiodase	
Deiodinase 1 (DIO1; D1)	Biossíntese sistêmica do hormônio tireoidiano
Deiodinase 2 (DIO2; D2)	Biossíntese de hormônios tireoidianos locais.
Deiodinase 3 (DIO3; D3)	Inativação do hormônio tireoidiano.

Família Redoxina com objetivo CXXU; oxidoredutases putativas	
Selenoproteína H (SelH)	**Núcleo:** proteína de ligação a DNA redox-responsiva que regula a indução de enzimas de fase 2, manutenção da estabilidade do genoma. **Mitocôndrias:** biogênese.
Selenoproteína M (SelM)	A regulação da liberação de cálcio mediada por H_2O_2 a partir de estoques de ER no cérebro.
Selenoproteína T (SelT)	Regulação do transporte de proteínas. Maturação e regeneração de tecidos, mobilização intracelular de Ca^{2+}, controle da homeostase da glicose, secreção de insulina.
Selenoproteína V (SelV)	Interação com a *O*-*N*-acetil glucosamina transferase (OGT) que transfere *N*-Ac-GlN para os resíduos Ser e Thr nas proteínas necessárias para a diferenciação e crescimento.
Selenoproteína W (SelW)	Associação com a proteína 14-3-3 via Sec, impedindo assim a sua interação com proteínas alvo fosforiladas no transporte.
Selenoproteína O (SelO)	Formação de um complexo transiente com uma proteína desconhecida na mitocôndria após tratamento com H_2O_2.
	Outras
Selenoproteína I (SelI)	Biossíntese do fosfatidil etanolamina fosfolipídica.
Selenoproteína K (SelK)	Regulação da Ca^{2+} mobilização e $Ca^{\bullet-}$ mediada por ativação de células imunes.
Selenoproteína N (SelN)	Regula a homeostase do cálcio intracelular através do receptor de rianodina (RyR), deficiência causa miopatias, distrofia muscular, rigidez da coluna, escoliose e insuficiência respiratória.
Selenoproteína S (SelS)	Formação e transporte de complexos multiproteicos, re-translocação de proteínas desdobradas através dos canais de Derlin e degradação proteasomal (ERAD), cooperação com SelK. (desconhecida)
Selenoproteína 15 (Sel15)	Controle de qualidade do enrolamento de proteínas pela formação de complexos com UDP-glicose (glicose com difosfato de uridina): glicoproteína glicosiltransferase; maturação estrutural de proteínas N- glicosiladas.
Selenoproteína P (SelP, SEPP)	Transporte de selênio do fígado para outros tecidos; determina a hierarquia de tecidos da síntese de selenoproteínas, captação celular via receptor de ApoE 2, O SelP causa resistência à insulina.
Metionina sulfóxido redutase B1 (MsrB1)	Redução estereoespecífica da proteína metionina- *R*-sulfóxidos formada por proteínas micals, regulação da atividade proteica por modificação pós-traducional reversível.
Selenofosfato sintetase (SPS2)	Fosforila o selenito a selenofosfato que interage com selenocisteína sintase (SecS) e o intermediário de fosforer-$ARNt^{(Ser)Sec}$ para gerar Sec-$ARNt^{(Ser)Sec}$ necessário para a biossíntese de selenoproteína.

Mesmo após muitos estudos a função enzimática de algumas selenoproteínas ainda é desconhecida, dentre elas, estão a Glutationa peroxidase 6 (GPx6), as selenoproteínas da família Família Redoxina com motivo CXXU; oxidoredutases hipotéticas ou putativas e a Selenoproteína S (SelS).[28]

As glutationa peroxidases (GPx) são enzimas mais conhecidas e estudadas dentre as selenoenzimas, com função antioxidante, participam do sistema de defesa celular controlando a formação de espécies reativas de oxigênio.[29] No ciclo catalítico das glutationas peroxidases o selenol **1** é oxidado pelo peróxido de hidrogênio levando ao ácido selenênico **2** após eliminação de uma molécula de água. Posteriormente, o ácido selenênico reage com uma molécula de glutationa (GSH) formando o sulfeto de selenila **3** e, novamente, eliminando outra molécula de água. Uma segunda molécula de GSH reage com o sulfeto de selenila formando o dissulfeto de glutationa e regenerando o selenol **1** no meio (FIGURA 1 A). Caso haja excesso de H_2O_2 no organismo o mecanismo se dá pela rota B), ao qual, o ácido selenênico reage com uma segunda molécula de H_2O_2 formando-se o ácido selenínico **4** após a eliminação de água. Em seguida 3 moléculas de GSH reagem com o ácido selenínico **4** formando o sulfeto de selenenila **3** e eliminando o dissulfeto de glutationa e água. O composto **3** por sua vez, reage com outra molécula de GSH formando o dissulfeto de glutationa e regenerando o selenol **1** no meio (FIGURA 1 B).[30]

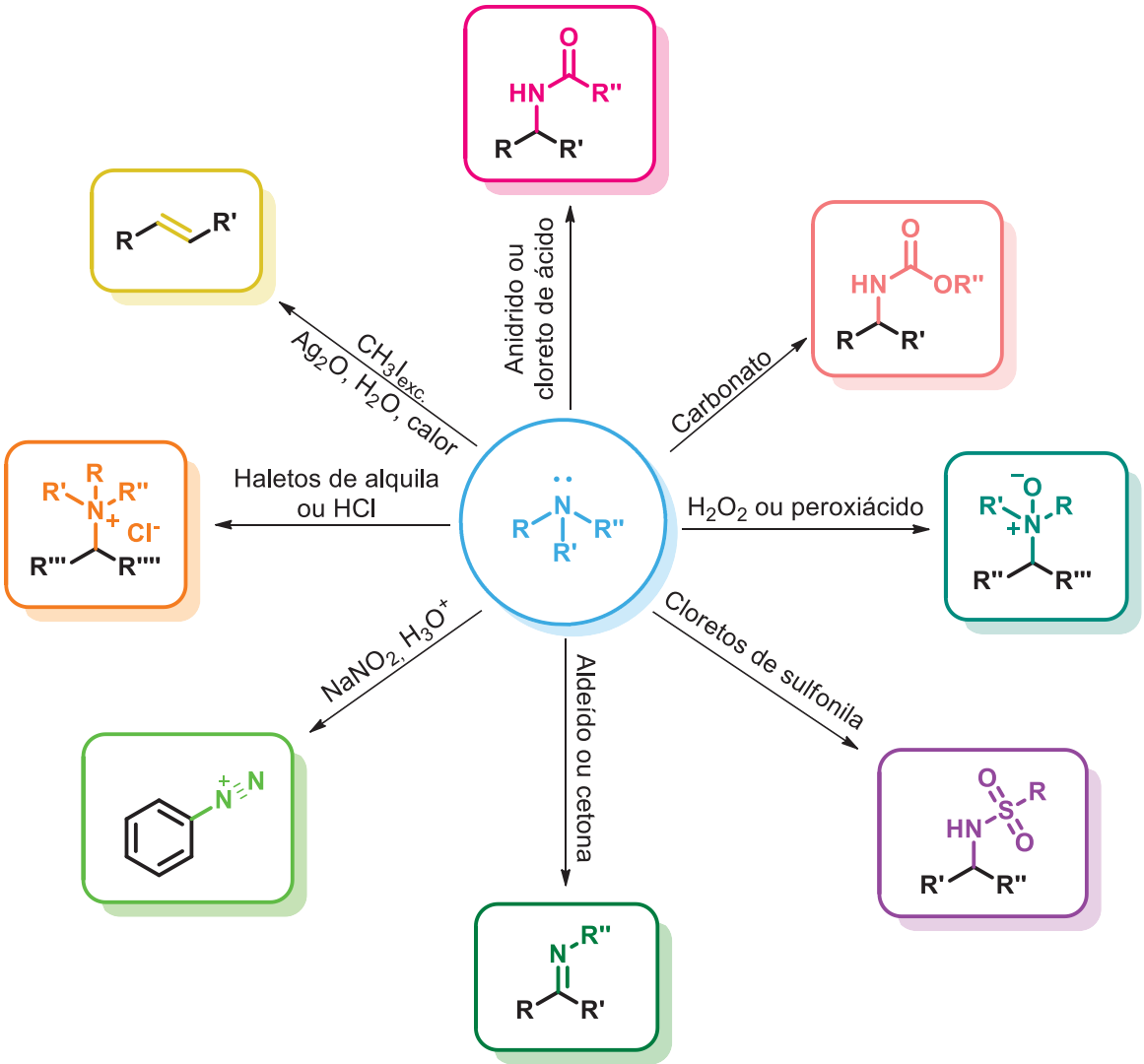
FIGURA 1 – A) ciclo catalítico das Glutationas eroxidases (GPX). B) ciclo catalítico quando há excesso de peróxido no organismo. C) estrutura da glutationa que é composta pelos aminoácidos, Ácido glutâmico (GLU), Cisteína (CIS) e Glicina (GLI)



Fonte: BHABAK (2010).

Outro grupo de destacada importância para este trabalho são as aminas, estas podem ser encontradas em várias moléculas no organismo apresentando as mais diversas propriedades fisiológicas. Além disso, o grupo amina é versátil e de fácil conversão em outros grupos de interesse (FIGURA 2), como amidas (via acilação), carbamatos (por meio da reação com carbonatos), *N*-óxidos (via reação com peróxido de hidrogênio ou peroxiácido), sulfonamidas (via reação com cloretos de sulfonila), podem ser alquiladas (via alquilação com haletos de alquila ou por azidas alquiladas), iminas e enaminas (via adição com aldeído ou cetona), haletos de arila (via formação de sais de diazônio), na formação de sais de amônio, ou ainda para a formação de alcenos (via reação de Hofmann).[31, 32]

FIGURA 2 – Possíveis derivatizações químicas do grupo amina

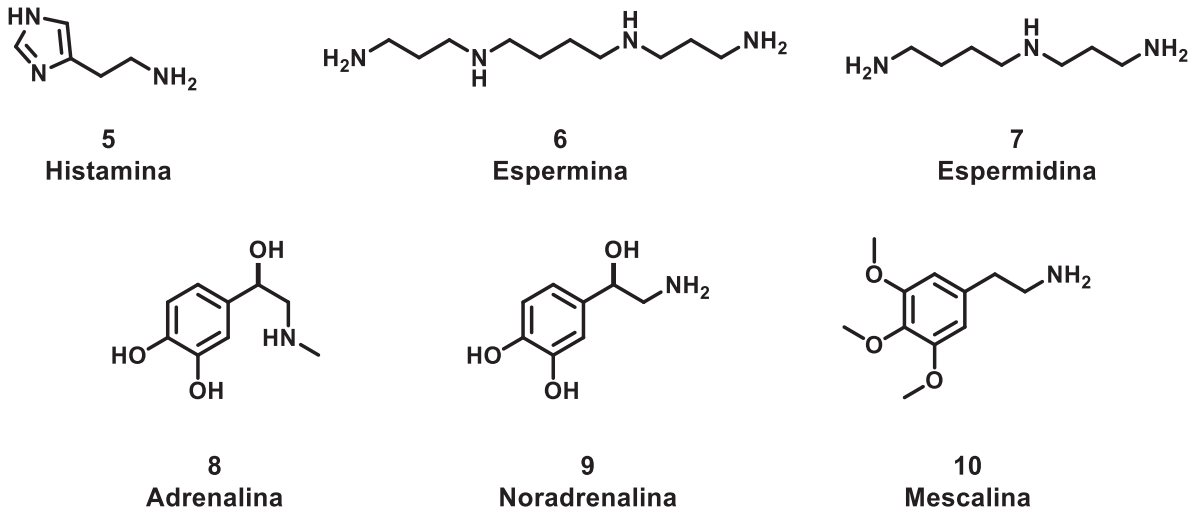


Fonte: O autor (2018).

As histaminas (**5**) são conhecidas como aminas bioativas,[33] nos músculos são encontradas as poliaminas espermina (**6**) e espermidina (**7**),[34, 35] que atuam como hormônio ou fator de crescimento. A adrenalina (**8**) e noradrenalina (**9**) são neurotransmissores

liberados pelas glândulas supra-renais, em resposta ao medo ou excitação. A mescalina (**10**) pertence à mesma classe de compostos da adrenalina entre outras (FIGURA 3).[33]

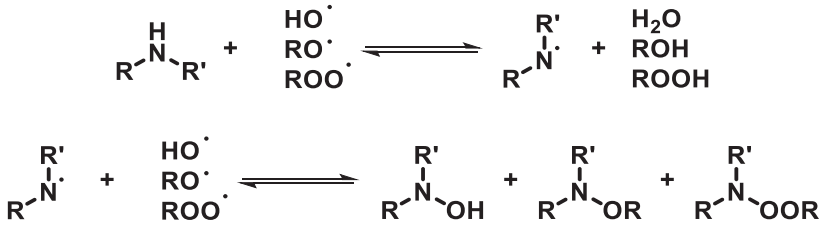
FIGURA 3 – Biomoléculas nitrogenadas



Fonte: O autor (2018).

Devido às suas propriedades biológicas e à versatilidade química, as aminas são utilizadas como blocos para a construção de fármacos levando em consideração a relação estrutura e reatividade. Aminas primárias e secundárias podem ser utilizadas como antioxidantes no sistema biológico pois, ao doarem um radical hidrogênio (H·) aos radicais reativos, estes se tornam inativos (FIGURA 4).[36, 37, 38]

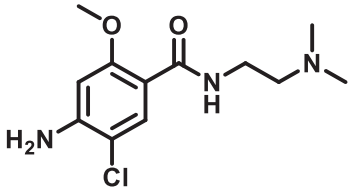
FIGURA 4 – Reação radicalar entre uma amina e espécies reativas de oxigênio



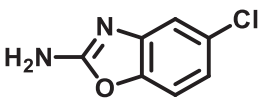
Fonte: ZHU (1997) e GORDON (1990).

Em uma pesquisa sobre fármacos comercializados, Mirza e colaboradores fizeram um levantamento sobre as funções estruturais mais recorrentes para medicamentos e chegaram a uma conclusão que 53% dos fármacos investigados possuíam a função amina em sua estrutura de um total de 1493 medicamentos pesquisados. De todas as amostras pesquisadas foram encontradas 1636 porções de aminas nas estruturas sendo as mais comuns as aminas alifáticas, chegando a 60%.[39] Muitos fármacos com as mais variadas funções biológicas que contém nitrogênio em sua estrutura como pode ser exemplificado na FIGURA 5.[40]

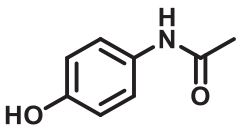
FIGURA 5 – Estrutura de fármacos que contém nitrogênio comercialmente disponíveis



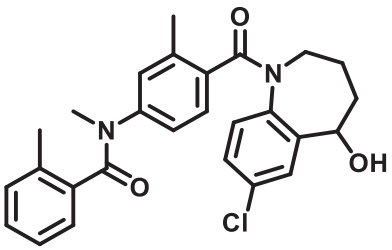
11
Metoclopramida
Alterações da movimentação do sistema digestivo



12
Zoxazolamina
Relaxante muscular



13
Paracetamol
Analgésico e antipirético



14
Tolvaptano
Hiponatremia associada a insuficiência cardíaca

Fonte: PATEL (2018).

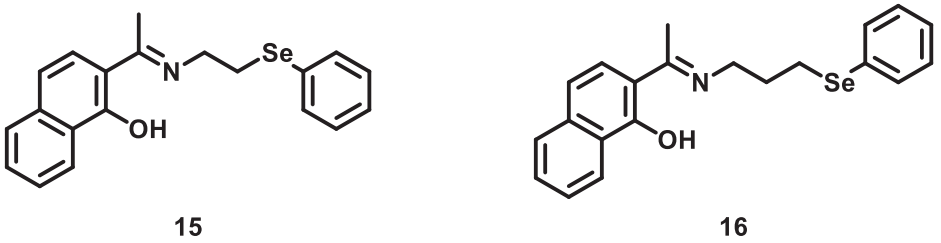
Diante do exposto, é razoável assumir que a combinação dos elementos selênio e nitrogênio em uma mesma estrutura pode ser uma plataforma interessante para fins da química de compostos biologicamente ativos.

A primeira substância sintética contendo Se e N descrita na literatura foi confeccionada em 1970 por Tanaka e colaboradores.[41] Eles sintetizaram um sal derivado da selenocisteína e determinaram a constante de dissociação desse composto.

Na literatura compostos nitrogenados de selênio já apresentam aplicabilidade em diversas áreas como catalisadores homogêneos da reação de Heck na síntese de alcenos substituídos e de Suzuki em acoplamentos cruzados, [41, 42, 43] catálise assimétrica,[44, 45, 46] precursores de materiais semicondutores.[47, 48]

Em 2008 Kumar e colaboradores sintetizaram selenoiminas e complexaram com paládio para aplicação em reações de Heck e Suzuki (FIGURA 6). Os compostos apresentaram forte ligações intramoleculares com o Pd obtendo um comportamento de ligante tridentado. A vantagem desses catalisadores perante as já citados na literatura é que estes são estáveis ao ar e não são sensíveis a umidade sendo de fácil manuseio.[39]

FIGURA 6 – Selenoiminas utilizadas como catalisadores em reações de Heck e Suzuki

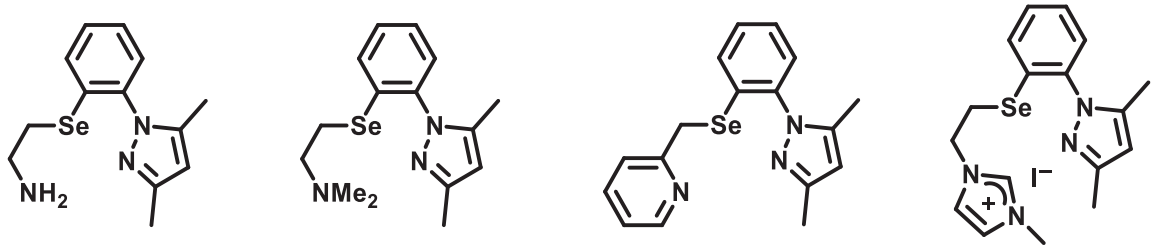


15 **16**

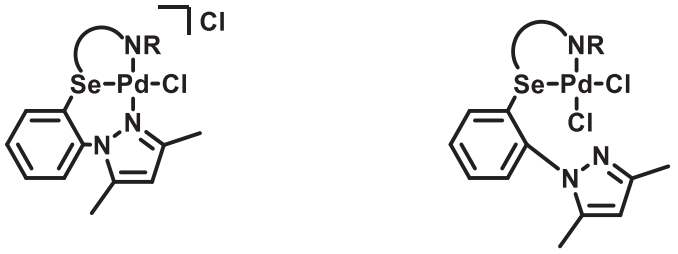
Fonte: KUMAR (2008).

Em 2016 outras selenoaminas foram sintetizadas também com o objetivo de catalisar reações de Suzuki (FIGURA 7). A presença do nitrogênio na estrutura estabilizou o Paládio nos complexos formados melhorando a atividade catalítica destes.[43]

FIGURA 7 – Selenoaminas sintetizadas para catalisar reações de Suzuki



17 **18** **19** **20**



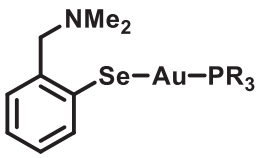
21a, R = -$CH_2CH_2NH_2$
21b, R = -$CH_2CH_2NMe_2$
21c, R = -$CH_2C_5H_4N$

22a, R = -$CH_2CH_2NH_2$
22b, R = -$CH_2CH_2NMe_2$
22c, R = -$CH_2C_5H_4N$

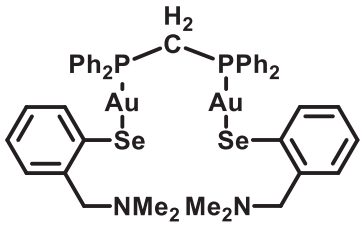
Fonte: KUMBHARE (2016).

Selenoaminas precursoras para materiais semicondutores foram sintetizadas em 2009 por Crespo e colaboradores.[48] Os compostos **25** e **26** apresentam uma interação intramolecular entre os dois átomos de ouro. Estes complexos com ouro exibiram uma estrutura cristalina e estas características estruturais conferiram propriedades de luminescência aos complexos sugerindo a proposta de agregação intermolecular no estado sólido podendo estes materiais, serem utilizados como semicondutores (FIGURA 8).[48]

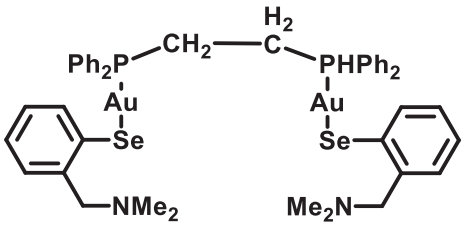
FIGURA 8 – Selenoaminas contendo ouro em sua estrutura candidatas a materiais semicondutores



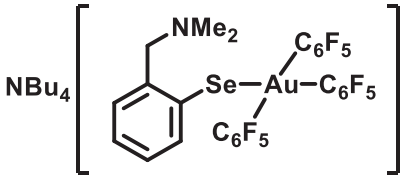
PR_3 = PPh_3 (**23**), PPh_2py (**24**)



25



26



27

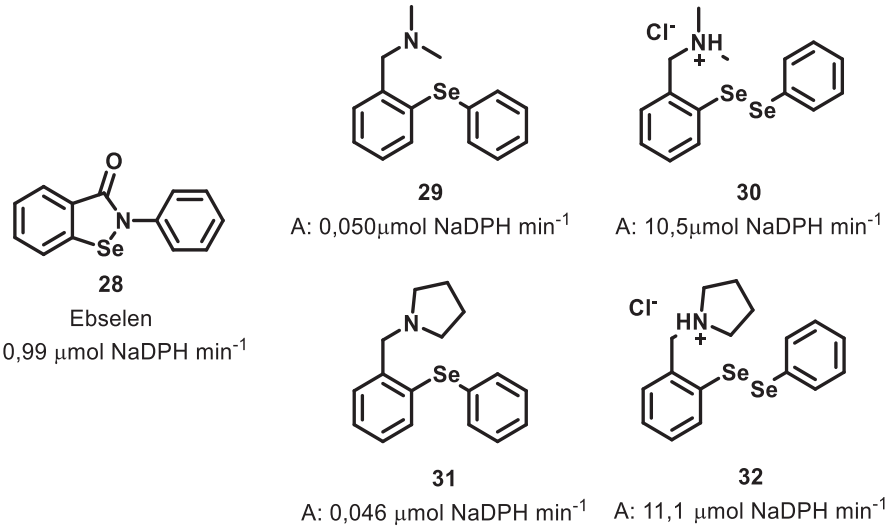
Fonte: CRESPO (2008).

Porém a área de destacada importância para compostos nitrogenados de selênio é a área biológica pois, a junção de selênio com aminas pode afetar fortemente a atividade biológica destes compostos.[49]

1.1 ATIVIDADE BIOLÓGICA DE COMPOSTOS NITROGENADOS DE SELÊNIO

Em 1989, Wilson e colaboradores sintetizaram uma coleção de selenetos e disselenetos nitrogenados cuja avaliação cinética mostrou tratar-se de miméticos das GPx. Com os resultados foi observado que os cloridratos **30** e **32** apresentaram constantes de velocidade de 10,5 e 11,1 μmol de NADPH min^{-1}, necessária para a decomposição de 500 μmol L^{-1} de H_2O_2. Já as constantes de velocidade das selenoaminas **29** e **31** foram menores (0,050 e 0,046 μmol de NADPH min^{-1}, respectivamente). Ao se comparar as selenoaminas **29** e **31** com os derivados cloridratos **30** e **32** foi possível observar que estes apresentaram atividades antioxidante de até 200 vezes maiores.[50] Comparativamente, os cloridratos apresentaram uma atividade antioxidante 10 vezes maior que o Ebselen, um composto bem conhecido por sua função de mimético da GPx (FIGURA 9).[50] Porém os autores observaram que o disseleneto de difenila também apresentou uma atividade 2 vezes maior que o composto de referência Ebselen. Este fato indica que a interação Se-N não influencia na atividade antioxidante.

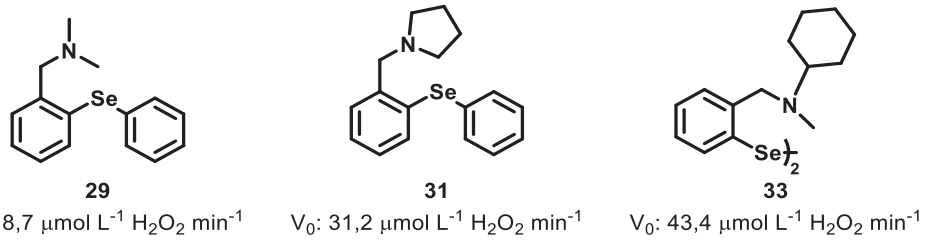
FIGURA 9 – Estruturas de compostos miméticos das GPX e suas respectivas atividades



Fonte: WILSON (1989).

Já em 1994 Iwaoka e Tomoda sintetizaram um derivado das selenoaminas **29** e **31** a fim de estudar a influência dos grupos aminos na atividade antioxidante deste composto e comparou com os compostos já sintetizados por Wilson e colaboradores. Iwaoka e Tomoda investigaram a velocidade inicial de redução de peróxido na presença das selenoaminas estudadas como catalisadores (FIGURA 10).[51]

FIGURA 10 – Compostos miméticos GPX. (v_0) Taxas iniciais de redução de H_2O_2 (2 mmol L^{-1}) com PhSH (1 mmol L^{-1}) na presença de selenoaminas (0,05 mmol L^{-1}) em metanol 25 °C.[51]



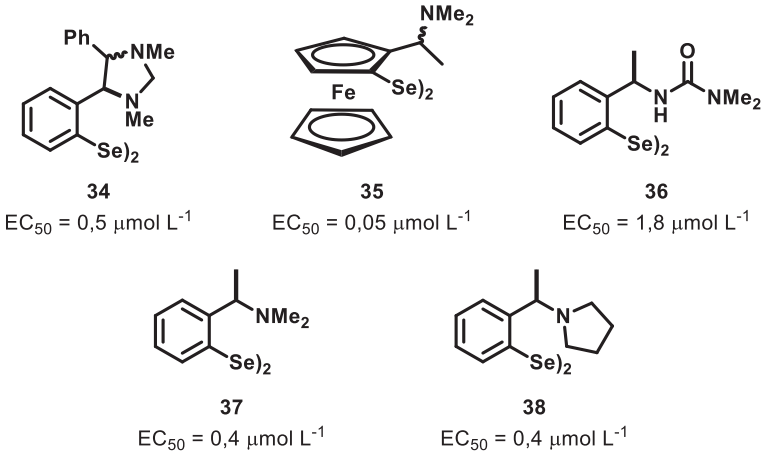
Fonte: WILSON (1989).

Os autores sugeriram que os grupos amino apresentavam uma interação com o selênio favorecendo a redução do peróxido no meio. O disseleneto **33** foi identificado como composto mais potente FIGURA 10, ou seja, com maior capacidade antioxidante em relação aos demais. Foi possível observar ainda que, quanto maior foi o impedimento estérico do grupo amino mais eficiente para catalisar a redução de peróxido no meio.[51]

Jauslin e colaboradores em 2002 fizeram um estudo com células fibroblastos de pacientes portadores da doença de Ataxia de Friedreich (FRDA). Esta doença é multi-sistêmica com perda de neurônios sensoriais e causadora de problemas cardíacos com risco de vida como suas manifestações mais graves.[52] A FRDA é considerada um modelo para distúrbios neurodegenerativos mais comuns em que estão envolvidos radicais e

estresse oxidativo. No trabalho, os disselenetos nitrogenados **34** a **38** foram avaliados frente a células de FRDA apresentando um valor que induz metade do efeito máximo de dose-resposta (EC_{50}) de 0,05 até 1,8 μmol L^{-1} (FIGURA 11). Os disselenetos testados demonstraram ter potencial como uma nova estratégia de tratamento para a Ataxia de Friedreich e presumivelmente também para outras doenças neurodegenerativas com comprometimento mitocondrial.[52]

FIGURA 11 – Disselenetos nitrogenados avaliados frente a células de pacientes com ataxia de Friederich com seus respectivos valores de EC_{50}



34 EC_{50} = 0,5 μmol L^{-1}

35 EC_{50} = 0,05 μmol L^{-1}

36 EC_{50} = 1,8 μmol L^{-1}

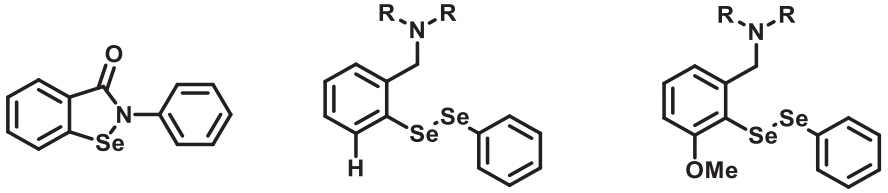
37 EC_{50} = 0,4 μmol L^{-1}

38 EC_{50} = 0,4 μmol L^{-1}

Fonte: JAUSLIN, (2002).

Em 2008, Bhabak e Mugesh sintetizaram uma série de disselenetos contendo aminas em suas estruturas e avaliaram seu potencial antioxidante. As moléculas então, foram classificadas como miméticas da GPx. Eles observaram que a presença da metoxila na posição 6 do anel aromático nas selenoaminas **42**-**44** diminuía em até 5 vezes o tempo de meia vida de H_2O_2 em comparação com os compostos **39**-**41** (FIGURA 12). A introdução da metoxila aumentou a basicidade do grupo amina favorecendo a catálise como mimético da GPx.[53]

FIGURA 12 – Compostos sintetizados como miméticos da GPx por Bhabak e Mugesh. atividade mensurada em relação ao tempo de meia vida em minutos para a redução de H_2O_2 utilizando 10 μmol L^{-1} de composto. * a conversão foi rápida para ser medida a uma concentração de 10 μmol L^{-1}, assim foi utilizada uma concentração de 5 μmol L^{-1} do composto.[53]



28: Ebselen - 821 min

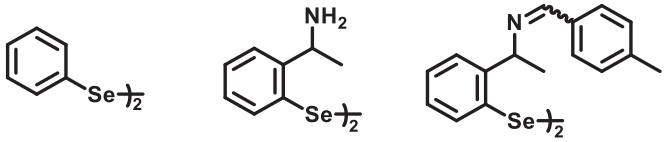
39: R = Me - 19,2 min
40: R = Et - 19,9 min
41: R = Pr - 22,7 min

42: R = Me - 3,8 min*
43: R = Et - 12,5 min
44: R = Pr - 13,2 min

Ibrahim e colaboradores em 2014 e 2015 avaliaram a selenoamina **46** e selenoimina **47** como miméticos da GPx. Neste ensaio, os compostos **46** e **47** apresentaram valores de

IC_{50} de 10 e 4 vezes menores do que o disseleneto de difenila (**45**) utilizado como controle (FIGURA 13).[54, 55]

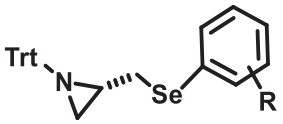
FIGURA 13 – Estruturas e valores de IC_{50} para atividade antioxidante frente a decomposição de H_2O_2 do disseleneto de difenila (**45**), selenoamia (**46**) e imina (**47**).[54, 55]



45 IC_{50} = 19 μmol L^{-1} | **46** IC_{50} = 2 μmol L^{-1} | **47** IC_{50} = 5 μmol L^{-1}

Borges e colaboradores em 2016 sintetizaram uma biblioteca de selenoaziridinas (**48a-g**) que também foram avaliadas frente a peroxidação lipídica (Tabela 2). O composto **48a** foi o que obteve melhor resultado com uma IC_{50} = 70,6 ± 13,65 μmol L^{-1}.[56]

TABELA 2 – UMA BIBLIOTECA DE SELENOAZIRIDINAS SINTETIZADAS COM SEUS RESPECTIVOS VALORES IC_{50} DE PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA.[56]



48
Trt = Trifenilmetil (tritila)

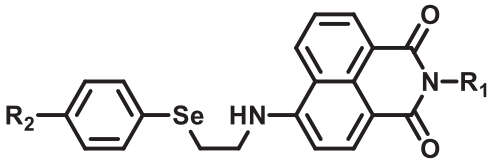
Código	R	IC_{50} μmol L^{-1}
48a	H	70,6 ± 13,65
48b	4-Me	184,30 ± 190,10
48c	3-CF_3	79,00 ± 43,28
48d	4-Cl	88,25 ± 20,02
48e	2,4,6-tri-Me	291,60 ± 202,80
48f	α-Ph(naftila)	80,00 ± 25,00

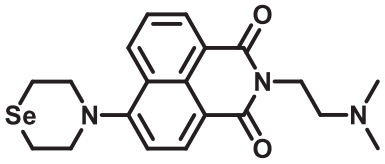
Além da atividade antioxidante as selenoaminas apresentam também, atividade antitumoral, antimicrobiana e anti-inflamatoria.[57, 58, 59]

Para a atividade antitumoral os compostos contendo selênio e nitrogênio são bem conhecidos como agentes anticâncer para vários tipos de tumores, alguns destes estudos serão apresentados a seguir.

Zhao e colaboradores em 2012, sintetizaram naftalimidas contendo selênio e um grupo amina na estrutura com ramificações diversas (FIGURA 14).[60]

FIGURA 14 – Naftalimidas seleniladas sintetizadas para avaliação da atividade antitumoral.[60]





49a: $R_1 = CH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R_2 = H$
49b: $R_1 = CH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R_2 = CH_3$
49c: $R_1 = CH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R_2 = OCH_3$
49d: $R_1 = CH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R_2 = OCF_3$
49e: $R_1 = CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$; $R_2 = H$
49f: $R_1 = C_4H_9$; R = H
49g: $R_1 = C_8H_{11}$; R = H

49h

As citotoxicidades *in vitro* dos compostos **49a-g** (FIGURA 14) foram determinadas para as células tumorais de colo do útero (HeLa), colon intestinal (HTC116), leucemia (K562), pulmão (A549) e de mama (MCF-7)[60] conforme a Tabela 3.

TABELA 3 – ATIVIDADE ANTITUMORAL EXPRESSAS EM IC_{50} DOS COMPOSTOS **49A – H** FRENTE A VÁRIAS LINHAGENS DE CÉLULAS TUMORAIS.[60]

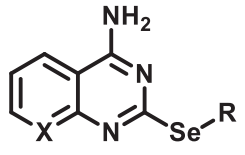
Composto	Concentração inibitória de proliferação de 50% (IC_{50}) expressas em μmol L^{-1}				
	HeLa	HTC116	K562	A549	MCF-7
49a	16,8	19,5	11,7	17,4	18,2
49b	>25	20,0	21,3	21,0	19,3
49c	17,9	17,6	16,6	22,3	18,3
49d	>25	9,9	9,4	14,4	16,4
49e	15,5	14,6	8,9	10,7	11,9
49f	>25	>25	>25	>25	>25
49g	16,7	18,1	18,7	20,6	11,6
49h	5,6	5,4	5,3	8,7	5,3

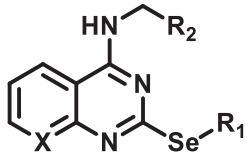
À partir da análise dos resultados algumas as relações estrutura-atividade ficaram mais evidentes. Por exemplo nos compostos **49b-d**, o substituinte R_2 foi o principal influenciador na atividade para a maioria das células tumorais testadas. O composto **49d** foi o que apresentou os melhores resultados em comparação aos seus análogos. No caso dos compostos **49f-g** o tamanho da cadeia alquílica substituinte interferiu na atividade sendo que para o composto com a cadeia maior (**49g**) melhores resultados foram observados. Isto pode ocorrer devido a cadeia longa induzir a morte celular via mitocondrial, a qual esta molécula permeia a membrana externa da mitrocôndria, interage com o DNA por meio da intercalação provocando um dano neste e em consequência a apoptose. O composto melhor da série para todas as linhagens celulares foi o **49h**, o qual a amina vizinha ao selênio é terciária. Todos os compostos contendo selênio e nitrogênio

na estrutura apresentaram atividade frente a todas as linhagens de células tumorais testadas, porém, os compostos apresentaram maior citotoxicidade setiva contra as células tumorais de leucemia (K562).[60]

Ainda em 2012, Moreno e colaboradores sintetizaram vários derivados de quinazolina com selênio (FIGURA 15).[61] Os compostos sintetizados foram foram avaliados em 4 tipos de células tumorais malíginas, pulmão (HTB-54), cólon intestinal (HT-29), leucemia linfócita (CCRF-CEM) e mama (MCF-7).

FIGURA 15 – Derivados de quinazolinas contendo selênio e aminas primárias e secundárias.[61]





50a: X = C; R = H
50b: X = N; R = H
50c: X = C; R = CH_3
50d: X = C; R = pentil
50e: X = N; R = CH_3
50f: X = N; R = pentil

50g: X = C; R_1 = H; R_2 = C_6H_5
50h: X = C; R_1 = H; R_2 = 4-OCH_3-C_6H_4
50i: X = N; R_1 = H; R_2 = 4-SCH_3-C_6H_4
50j: X = N; R_1 = H; R_2 = C_6H_5
50k: X = C; R_1 = CH_3; R_2 = C_6H_5
50l: X = C; R_1 = CH_3; R_2 = 4-OCH_3-C_6H_4
50m: X = N; R_1 = CH_3; R_2 = 4-SCH_3-C_6H_4
50n: X = C; R_1 = pentil; R_2 = C_6H_5
50o: X = N; R_1 = pentil; 4-SCH_3-C_6H_4

Como avaliação para seletividade de células sadias, os compostos foram testados frente a 2 tipos de células sadias, glândula mamária (184B5) e células do epitélio brônquico (BEAS-2B). E como controle positivo foi utilizada a Cisplatina e a Etoposida (Tabela 4).[61]

TABELA 4 – ATIVIDADE ANTITUMORAL EXPRESSAS EM IC_{50} DOS COMPOSTOS **50A – O** FRENTE A VÁRIAS LINHAGENS DE CÉLULAS TUMORAIS.[61]

Composto	Concentração inibitória de 50% (IC_{50}) expressas em µmol L^{-1}					
	HBT-54	**HT-29**	**CCRF-CEM**	**MCF-7**	**184B5**	**BEAS-2B**
50a	0,04	52,19	25,66	0,15	0,69	0,08
50b	44,28	36,30	30,89	37,27	5,20	5,89
50c	17,98	27,63	65,13	46,48	24,40	23,61
50d	34,62	40,30	34,77	28,57	15,34	52,25
50e	78,21	44,14	68,44	42,99	45,53	39,68
50f	8,78	5,91	12,93	22,67	10,32	16,30
50g	31,22	62,20	>100	>100	20,81	3,54
50h	7,11	71,64	>100	42,73	71,25	37,39
50i	45,52	42,89	71,90	48,12	6,84	0,41
50j	>100	6,35	30,51	0,03	3,70	8,40
50k	74,58	42,83	39,75	15,80	3,72	0,57

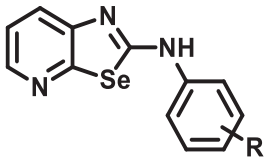
50l	33,04	73,63	>100	42,24	75,59	>100
50m	37,88	72,66	48,71	54,05	37,12	35,86
50n	37,73	72,68	34,48	0,05	70,90	44,05
50o	40,35	83,59	35,02	34,73	57,36	34,72
Cisplatina	ND	7,94	1,00	3,16	ND	ND
Etoposida	ND	31,62	12,59	19,95	ND	ND

ND = Não determinado

Todos os compostos sintetizados foram ativos para pelo menos duas das 4 linhagens de células tumorais. De um modo geral o composto **50f** foi o que mais apresentou atividade antitumoral para as células testadas, porém, ele também teve uma baixa seletividade para as células sadias. Este perfil mais tóxico que seletivo foi observado para a maioria dos compostos testados. Isto indica a necessidade de um maior estudo para a síntese de compostos que tenha alta seletividade, agindo apenas em células tumorais. [61]

Zhou e colaboradores em 2015, sintetizaram derivados de selenazolopiridinas o qual contém selênio e amina em sua estrutura para posterior ensaio biológico frente a células tumorais (FIGURA 16).[62]

FIGURA 16 – Derivados de selenazolopiridinas sintetizados para avaliação biológica frente a células tumorais.[62]



51a: R = 2-Br
51b: R = 2-CH_3
51c: R = 3-CH_3
51d: R = 4-CH_3
51e: R = 2-Cl
51f: R = 3,4-diCH_3
51g: R = H

Neste trabalho as células tumorais testadas foram câncer de mama (MCF-7), hepático (HepG2) e como controle células não-tumorais de fígado (L02) e os resultados estão apresentados na Tabela 5.[62]

TABELA 5 – ATIVIDADE ANTITUMORAL EXPRESSAS EM IC_{50} DOS COMPOSTOS **51A – G** FRENTE A LINHAGENS DE CÉLULAS TUMORAIS.[62]

Composto	**Concentração inibitória de 50% (IC_{50}) expressas em µmol L^{-1}**		
	MCF-7	**HepG2**	**L02**
51a	185,31 ± 2,1	74,15 ± 2,3	169,37 ± 3,4
51b	52,50 ± 1,5	506,85 ± 3,4	121,44 ± 5,3

51c	56,37 ± 3,3	56,68 ± 1,3	54,34 ± 1,2
51d	91,54 ± 3,5	234,51 ± 5,5	206,61 ± 3,1
51e	43,34 ± 0,7	180,65 ± 4,2	84,62 ± 1,2
51f	202,45 ± 4,4	144,54 ± 3,4	182,41 ± 2,1
51g	22,51 ± 0,5	57,11 ± 1,3	163,51 ± 2,1

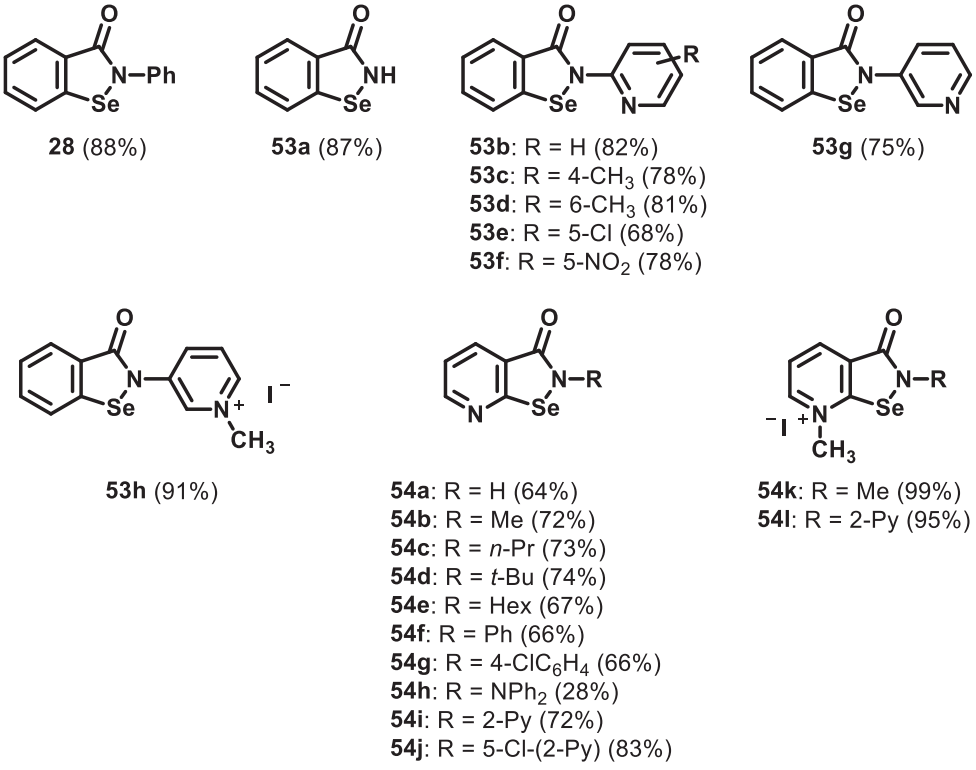
Todos os compostos sintetizados apresentaram atividade para os dois tipos de células tumorais testadas. O interessante deste trabalho é que a maioria dos compostos foram seletivos tendo-se um efeito inibitório maior para as células tumorais do que para a célula sadia utilizada como controle. Pode se destacar ainda que o composto **51g** apresentou de forma global o melhor resultado para a atividade biológica avaliadas, principalmente para a célula MFC-7, o qual, o índice de seletividade foi acima de 7. Os autores investigaram o mecanismo de ação do composto **51g** e concluíram que este organosseleneto tem a capacidade de capturar espécies reativas de oxigênio ocorrendo a morte celular das células tumorais.[62]

Em 2018 Collery, fez um apanhado geral sobre o desenvolvimento de novos compostos antitumorais contendo selênio. O que se destaca é que apesar de existirem na literatura muitos compostos selenilados com pronunciada atividade antitumoral, até o momento nenhum organoseleneto ou derivado é reconhecido como fármaco utilizado contra o câncer.[63] Com este levantamento vislumbra-se uma vertente de pesquisa interessante e fundamentada para a síntese e o desenvolvimento de compostos contendo selênio e o grupo amina para tal atividade.

Outra atividade biológica de destacada importância é a antimicrobiana pois, no mundo todo muitas pessoas são acometidas por doenças causadas por fungos e bactérias podendo, em casos mais graves, levar até a morte do indivíduo.

Em 2004, análogos do Ebselen foram sintetizados a fim de serem aplicados para atividade antimicrobiana. Os 20 derivados (**53a-h**, **54a-l**) foram sintetizados por rotas com poucas etapas e os produtos foram obtidos com rendimentos de 64 a 99% (FIGURA 17). Estes compostos foram então encaminhados para ensaios biológicos *in vitro* o qual, foram testados frente a 9 cepas de bactérias e fungos filamentosos.[64]

FIGURA 17 – Ebselen e seus análogos sintetizados



28 (88%)

53a (87%)

53b: R = H (82%)
53c: R = 4-CH_3 (78%)
53d: R = 6-CH_3 (81%)
53e: R = 5-Cl (68%)
53f: R = 5-NO_2 (78%)

53g (75%)

53h (91%)

54a: R = H (64%)
54b: R = Me (72%)
54c: R = *n*-Pr (73%)
54d: R = *t*-Bu (74%)
54e: R = Hex (67%)
54f: R = Ph (66%)
54g: R = 4-ClC_6H_4 (66%)
54h: R = NPh_2 (28%)
54i: R = 2-Py (72%)
54j: R = 5-Cl-(2-Py) (83%)

54k: R = Me (99%)
54l: R = 2-Py (95%)

Trabalhos do mesmo grupo já relatados anteriormente o qual, compostos similares apresentaram atividade antimicrobiana e também levando em consideração que o ebselen e seu derivados geralmente são aplicados para atividade antioxidante sendo pouco explorados para atividade em questão, os compostos sintetizados foram testados frente a fungos e bactérias (Tabela 6).[64]

Os valores de concentração mínima inibitória para os compostos sintetizados juntamente com o ebselen (**28**) e o benzosselenazol não substituído (**53a**) estão apresentados na Tabela 6. Vários compostos apresentaram atividade frente a pelo menos três micro-organismos e o espectro de concentração vai de 2 a 512 μg mL^{-1}. O melhor resultado foi do composto **54b** que apresentou atividade frente a todas as bactérias, levedura e fungos filamentosos e em baixas concentrações sendo este, um composto potente para estes alvos biológicos.[64]

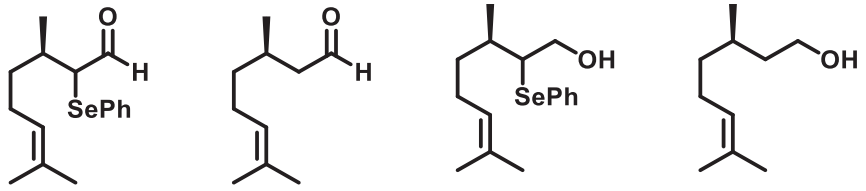
TABELA 6 – CONCENTRAÇÃO MÍNIMA INIBITÓRIA PARA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO EBSELEN E SEUS DERIVADOS EXPRESSOS E MG ML^{-1}.[64]

#	*E. coli*	*S. marcescens*	*S. aureus*	*B. subtilis*	*B. cereus*	*C. albicans*	*A. niger*	*P. chrysogenum*	*P. citri*
28	n.a.	512,0	128,0	32,0	32,0	128,0	256,0	256,0	128,0
53a	32,0	64,0	16,0	64,0	64,0	256,0	256,0	256,0	256,0
53b	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
53c	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
53d	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

53e	n.a.	n.a.	n.a.	128.0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
53f	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
53g	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
53h	16,0	n.a.	8,0	64,0	64,0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
54a	256,0	64,0	16,0	8,0	8,0	128,0	32,0	32,0	32,0
54b	32,0	32,0	16,0	4,0	4,0	64,0	2,0	2,0	2,0
54c	512,0	n.a.	128,0	4,0	4,0	512,0	2,0	4,0	4,0
54d	n.a.	n.a.	n.a.	4,0	4,0	n.a.	4,0	8,0	8,0
54e	n.a.	n.a.	64,0	2,0	4,0	n.a.	32,0	32,0	32,0
54f	n.a.	n.a.	512,0	256,0	128,0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
54g	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
54h	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
54i	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
54j	n.a.	n.a.	64,0	16,0	16,0	n.a.	32,0	32,0	32,0
54k	256,0	256,0	128,0	256,0	256,0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
54l	n.a.	n.a.	32,0	16,0	128,0	128,0	n.a.	n.a.	n.a.

Em 2012, Victoria e colaboradores, desenvolveram derivados do óleo de citronela contendo selênio na estrutura a partir de uma reação de substituição α a carbonila para o aldeído e para a obtenção do álcool, foi realizada uma redução da carbonila posterior a substituição. Os rendimentos foram de 80 e 73% para os derivados **55** e **57** (Figura 18).[65]

Figura 18 – Compostos sintetizados derivados do óleo de citronela contendo selênio na estrutura e seus análogos.[65]



55 (80%) **56** **57** (73%) **58**

Posteriormente os compostos **55** a **58** foram testados em duas bactérias gram-positivas (*L. monocytogenes and S. aureus*) e uma bactéria gram-negativa (*S. Typhimurium*) (Tabela 7).[66]

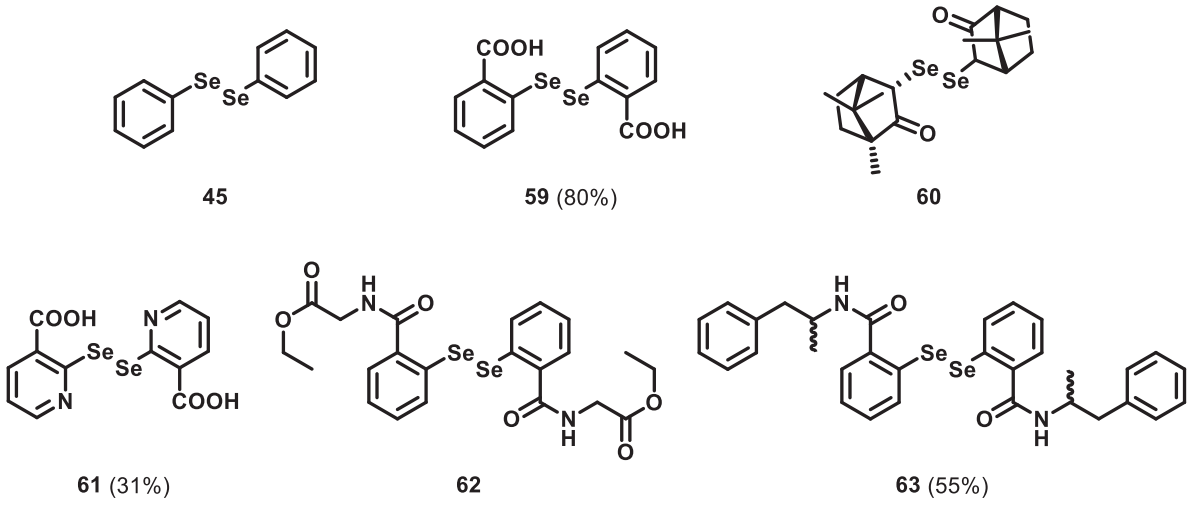
TABELA 7 – CONCENTRAÇÃO MÍNIMA INIBITÓRIA FRENTE A CEPAS DE BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS E GRAM-NEGATIVA PARA OS COMPOSTOS **55** A **58** EXPRESSOS EM MMOL L^{-1}

Composto	*L. monocytogenes*	*S. aureus*	*S. Typhimurium*
55	0,12	0,5	0,03
56	8	1	1
57	>8	>8	4
58	2	4	8

O selenocitronelal **55** foi o composto que obteve os melhores resultados frente a todas as cepas de bactérias testadas chegando a ser quase 70 vezes mais ativo que seu análogo sem selênio. Isto indica que a presença de selênio na estrutura é fundamental para a atividade biológica em questão. Já os álcoois **57** e **58**, apresentaram resultados piores que os aldeídos, indicando que a função aldeído é de suma importância para a atividade antimicrobiana.[66]

Em 2016, Sancineto e colaboradores aplicaram uma biblioteca de disselenetos para ensaios de atividade biológica antifúngica que foram previamente sintetizados a partir do ácido antranílico, ácido nicotínico e da canfora (Figura 19).[67-69] Os rendimentos variaram de 31 a 80%. O disseleneto de difenila **45** foi utilizado como padrão da série para os ensaios biológicos.[67]

Figura 19 – Biblioteca de disselenetos empregada para ensaios biológicos frente a fungos.[67]



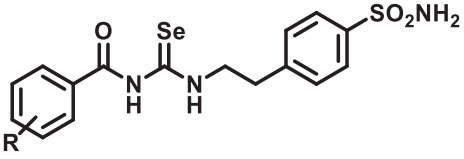
Os compostos **45** a **63** foram avaliados frente a 6 cepas de fungos. Os resultados demonstraram que o composto **45**, disseleneto de difenila, apresentou atividade frente a 3 fungos testados, sendo estes, *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes* e *Candida albicans*. Já os compostos **59**, **60**, **62** e **63** foram muito ativos para os fungos *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes*. Isto indica que as modificações estruturais dos compostos **59** a **63**, comparativamente com o disseleneto de difenila **45**, melhoraram a atividade biológica frente aos fungos testados (Tabela 8).[67]

TABELA 8 – CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (MG ML^{-1}) DE DISSELENETOS CONTRA DIFERENTES MICRORGANISMOS.[67]

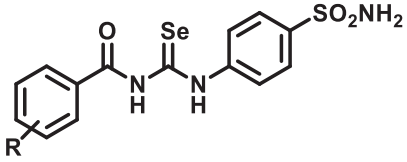
Micro-organismo	Compostos MIC (µg mL^{-1})					
	45	**59**	**60**	**61**	**62**	**63**
Staphylococcus aureus	>250	125	250	>250	>250	31,25
Staphylococcus epidermidis	15,62	3,9	>250	>250	7,8	7,8
Streptococcus pyogenes	15,62	7,8	31,25	>250	15,62	31,25
Streptococcus pneumoniae	>250	125	>250	250	>250	>250
Pseudomonas aeruginosa	>250	>250	>250	>250	250	>250
Candida albicans	31,25	62,5	125	>250	>250	>250

Em 2017, uma série de acil selenoureido benzenossulfonamidas foi sintetizadas via obtenção *in situ* de acil isosselenocianatos diversos e posterior acoplamento com amino benzenossulfonamidas. As acil selenoureido benzenossulfonamidas **64a**-**d**, **65a**-**e**, **66a**-**c** e **67** foram obtidas com rendimentos de 50 a 82%.[70] Posteriormente estes compostos foram avaliados em *Vibrio cholerae,* uma bactéria patogênica Gram-negativa, e em enzimas anidrases carbônicas da classe α e β (VchCAα e VchCAβ), que são enzimas componentes da bactéria (FIGURA 20). A *Vibrio cholerae* é o agente causador da cólera, uma infecção que acomete o intestino e ocasiona no indivíduo vômito e diarreia podendo levar até a desidratação.[71]

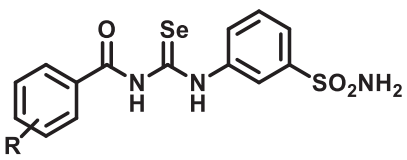
FIGURA 20 – Compostos sintetizados para posterior avaliação antimicrobiana



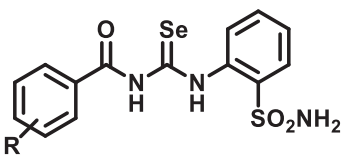
64a: R = H
64b: R = 3-CH_3
64c: R = 4-Ph
64d: R = benzo[*d*][1,3]dioxano



65a: R = H
65b: R = benzo[*d*][1,3]dioxano
65c: R = 3-Br, 5-OCF_3
65d: R = 2-acetato
65e: R = 4-heptil



66a: R = H
66b: R = 3-CH_3
66c: R = 2,4-CF_3



67: R = H

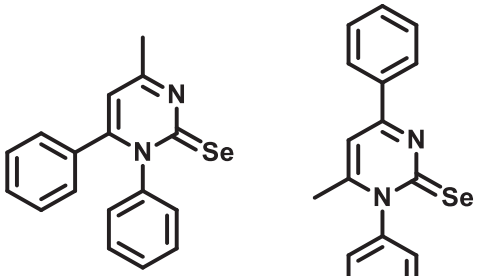
Os compostos sintetizados foram testados como inibidores de enzimas isoformas (variantes muito próximas do alvo que tem funções idênticas) isoladas hCA I e II e para as enzimas bacterianas de *Vibrio cholerae* (VchCAα e VchCAβ) pertencentes a classe a α e β. Os resultados indicaram que os compostos **64a-d**, **65a-e** e **66a-c** foram potentes inibidores da enzima bacteriana VchCAα em valores abaixo de 1 nmol L^{-1}. Apenas o composto **67** apresentou maior atividade, porém ainda, em escala nmol L^{-1} sendo este no valor de 8,4 nmol L^{-1} (TABELA 9). Para esta enzima em questão foi possível observar que a substituição na posição *orto* do grupo sulfonamida não favoreceu para a atividade biológica tendo-se assim, uma relação estrutura atividade mais favorável para as substituições em *meta* e *para*.[71]

TABELA 9 – DADOS DE INIBIÇÃO CONTRA ISOFORMAS DE ENZIMAS CITOSÓLICAS hCA I, II) E ENZIMAS BACTERIANAS VchCAα, VchCAβ DOS COMPOSTOS **64A-D**, **65A-E**, **66A-C** E **67** E ACETAZOLAMIDA AAZ (FÁRMACO PADRÃO CLINICAMENTE UTILIZADO) EM nmol L^{-1}

Composto	hCA I (nmol L^{-1})	hCA II (nmol L^{-1})	VchCAα (nmol L^{-1})	VchCAβ (nmol L^{-1})
64a	65,4	18,7	0,67	5574
64b	514,9	21,8	0,77	5335
64c	3745,9	9533,7	0,95	5989
64d	523,7	26,9	0,30	6777
65a	73,8	9,5	0,68	6620
65b	8702,0	402,4	0,58	5487
65c	85,7	0,7	0,88	6821
65d	85,7	9,1	0,66	5242
65e	734,2	48,9	0,30	8057
66a	521,2	247,4	0,67	8771
66b	81,6	6,6	0,36	7127
66c	9381,1	6072,3	0,74	6378
67	61,5	66,9	8,4	4530
AZZ	250	12,1	6,8	451

Ainda em 2017, derivados de pirimidona com selênio previamente sintetizados (FIGURA 21) foram aplicados para atividade antimicrobiana *in vitro* frente a 10 bactérias e 3 fungos distintos (TABELA 10).[72]

FIGURA 21 – Derivados de Se-pirimidinona.[72]



68 **69**

TABELA 10 – ATIVIDADES ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA EXPRESSAS EM CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (MIC) E CONCENTRAÇÃO BACTERICIDA MÍNIMA (MBC) DOS COMPOSTOS **68** E **69** EM ug mL^{-1}.

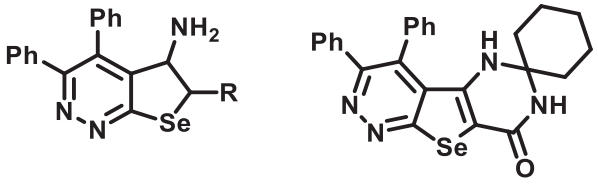
Micro-organismo	68			69		
	MIC ($\mu g\ mL^{-1}$)	**MBC ($\mu g\ mL^{-1}$)**	**MBC/ MIC**	**MIC ($\mu g\ mL^{-1}$)**	**MBC ($\mu g\ mL^{-1}$)**	**MBC/ MIC**
S. aureus ATCC6538	3,9	31,25	8	1,95	500	256
S. aureus ATCC25923	3,9	15,6	4	1,95	500	256
S. aureus ATCC43300	3,9	3,9	1	3,9	250	64
S. epidermidis ATCC12228	3,9	15,6	4	1,95	250	128
M. luteus ATCC10240	0,98	3,9	4	0,97	31,25	32
B. subtilis ATCC6633	500	500	1	2500	5000	2
B. cereus ATCC10876	1250	>5000	-	2500	>5000	-
S. pyogenes ATCC19615	500	5000	10	2500	5000	2
S. pneumoniae ATCC49619	250	2500	10	5000	5000	1
S. mutans ATCC25175	500	5000	10	2500	5000	2
	MIC ($\mu g\ mL^{-1}$)	**MFC ($\mu g\ mL^{-1}$)**	**MFC/ MIC**	**MIC ($\mu g\ mL^{-1}$)**	**MFC ($\mu g\ mL^{-1}$)**	**MFC/ MIC**
C. albicans ATCC10231	3,9	62,5	16	62,5	2500	40
C. albicans ATCC2091	7,8	62,5	8	31,25	2500	80
C. parapsilosis ATCC22019	7,8	15,6	2	3,9	7,8	2

Os compostos selenilados apresentaram atividades inibitória e bactericida para os microrganismos testados, sendo que o **68** foi o mais ativo tanto para as bactérias quanto para os fungos. Para as bactérias, os compostos não foram ativos para *B. cereus* porém, apresentaram uma alta atividade para *S. aureus*, *S. epidermidis*, *M. luteus*. Já para fungos, o composto **68** teve uma excelente atividade para as 3 cepas testadas. Já o composto **69** teve uma atividade moderada para *C. albicans* e atividade elevada para *C. parapsilosis* sendo esta, melhor que para o composto **68**. No artigo citado os autores também testaram

os compostos análogos com enxofre e estes não foram ativos nenhum dos microrganismos avaliados. Este dado indica a importância do selênio nas estruturas testadas para atividade antibacteriana e antifúngica.[72]

Em 2008, foram sintetizados novos derivados de piridazinas contendo selênio (FIGURA 22). Estes compostos de selênio contendo o grupo amina em sua estrutura apresentam atividade anti-inflamatória com efeito analgésico significativo.[73]

FIGURA 22 – Derivados de piridazinas sintetizados para aplicação anti-inflamatória.[73]



70a: R = $COCH_3$
70b: R = COPh
70c: R = CN
70d: R = COOEt
70e: R = $CONH_2$

70f

A atividade anti-inflamatória foi realizada pelo método de edema induzido por carragenina (polissacarídeo sulfatado) na pata traseira do rato. Os compostos foram avaliados nos intervalos de tempo de 30 min, 1, 2, 3, 4, e 5 h e a concentração utilizada dos compostos foi de 10 mg kg^{-1}. Como padrão foi utilizado o fármaco indometacina (Tabela 11).[73]

TABELA 11 – ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS EXPRESSOS EM % DE INIBIÇÃO.[73]

Tempo (h)	Indometacina	70a	70b	70c	70d	70e	70f
0,5	11,7 ± 0,15	8,8 ± 0,03	9,0 ± 0,04	8,8 ± 0,03	8,8 ± 0,03	8,7 ± 0,03	8,7 ± 0,34
1	20,5 ± 0,02	17,2 ± 0,01	9,0 ± 0,04	9,9 ± 0,08	17,2 ± 0,01	14,7 ± 0,03	9,9 ± 0,08
2	32,3 ± 0,01	20,5 ± 0,11	26,4 ± 0,10	29,4 ± 0,06	23,5 ± 0,06	26,4 ± 0,10	23,5 ± 0,06
3	44,1 ± 0,09	20,5 ± 0,11	29,4 ± 0,06	29,4 ± 0,06	35,2 ± 0,14	44,4 ± 0,09	23,5 ± 0,06
4	52,7 ± 0,04	28,5 ± 0,01	35,5 ± 0,03	36,1 ± 0,04	41,6 ± 0,04	47,2 ± 0,04	30,5 ± 0,04
5	57,5 ± 0,29	33,5 ± 0,08	38,8 ± 0,08	44,4 ± 0,00	44,4 ± 0,00	50,0 ± 0,08	38,8 ± 0,08

Com os dados de atividade anti-inflamatória foi possível observar que todos os compostos apresentaram uma boa atividade anti-inflamatória sendo que os valores de atividade são comparáveis aos da indometacina, substância utilizada como referência. O composto **70e** foi o que teve maior atividade na maioria dos tempos testados em comparação aos outros, inclusive em 3 h de ação este apresentou uma atividade ligeiramente maior que o fármaco padrão. Ainda foi possível delinear uma correlação de estrutura atividade, o qual, observou-se que com a mudança dos grupos acetila (**70a**) ou

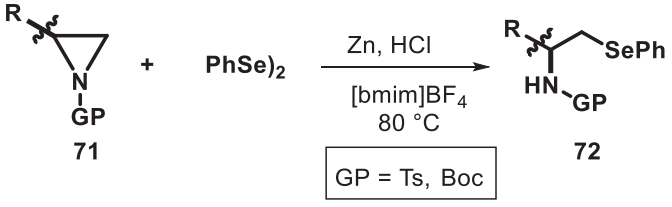
benzoíla (**70b**) na posição 2 por ciano (**70c**) ou éster (**70d**) a atividade anti-inflamatória aumentou de 35 a 38 para 44,4%. E a maior atividade apresentada foi com o substituinte amida no derivado de piridazina (**70e**) com 50% de inibição anti-inflamatória.[73]

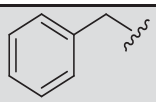
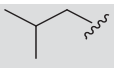
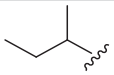
Após todo este apanhado geral da literatura fica evidente a destacada importância dos compostos contendo selênio, e ainda, na presença de grupos nitrogenados para as mais variadas e importantes aplicações biológicas e com isto, faz-se necessária a pesquisa e o desenvolvimento de novas estruturas organosseleniladas com funcionalizações diversas com o intuito de explorar novos compostos com notáveis índices de atividade biológica frente a alvos variados.

1.2 METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS CONTENDO SELÊNIO E NITROGÊNIO

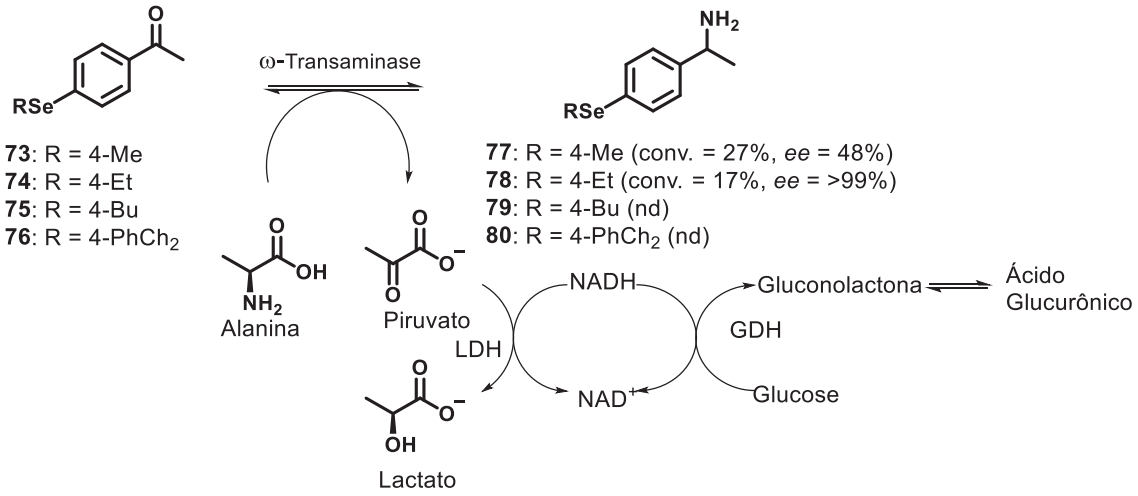
Apesar da já exposta relevância das selenoaminas, um número relativamente pequeno de metodologias está descrito na literatura para a preparação desta classe de compostos. Uma metodologia bastante explorada é a abertura de aziridinas por ânions selenolato.[58, 74] Vargas e colaboradores sintetizaram β-selenoaminas a partir da clivagem redutiva do disseleneto de difenila (**45**) mediada por zinco e HCl em líquido iônico, seguida da abertura de anéis aziridínicos. A síntese das β-selenoaminas **40a-g** resultou rendimentos de 62 a 90% (Tabela 12). No entanto, apesar dos bons rendimentos esta metodologia demanda um metal de transição para a redução dos disselenetos, além da necessidade de proteção no nitrogênio, neste caso com Boc ou tosila.[58]

TABELA 12 – B-SELENOAMINAS SINTETIZADAS VIA ABERTURA DE AZIRIDINA POR FENILSSELENOLATO.[58]



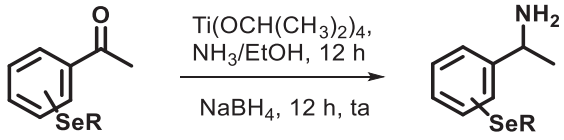
Código	R	Grupo Protetor	Tempo (min)	Rendimento (%)
72a		Boc	120	88
72b		Ts	90	90
72c		Boc	120	73
72d		Ts	90	85
72e		Ts	90	76
72f		Boc	120	62
72g		Ts	90	67

Outra forma de obtenção de arilselenoaminas relatada na literatura é via aminação redutiva de arilselenocetonas utilizando enzimas ω-transaminases (Esquema 1).[75] As aminas **77**-**80** foram obtidas com baixos valores de conversão após 12 h de reação que associados a necessidade de um sistema de regeneração do cofator, são pontos que tornam esta metodologia de obtenção de aminas dispendiosa.n



Esquema 1: Obtenção de selenoaminas utilizando enzimas ω-Transaminases.[75]

Em outro trabalho do mesmo grupo, as mesmas arilselenoaminas citadas no Esquema 1 foram obtidas via rota sintética empregando uma solução de NH_3 em etanol e tetraisopropóxido de titânio como catalisador (Esquema 2). As aminas foram obtidas com rendimento que variaram de 19 a 73% e a etapa de aminação redutiva demorou no total 24 h.[76]



(*RS*)-**78**: R = 4'-Et (73%)
(*RS*)-**77**: R = 4'-Me (73%)
(*RS*)-**79**: R = 4'-*n*-Bu (19%)
(*RS*)-**80**: R = 4'-PhCH$_2$ (21%)
(*RS*)-**81**: R = 3'-Et (39%)
(*RS*)-**82**: R = 2'-Et (63%)

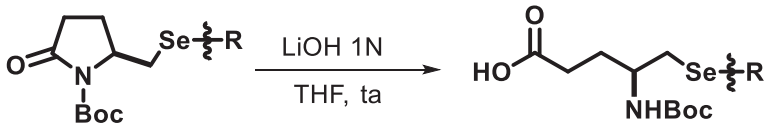
Esquema 2: Síntese de selenoaminas via aminação redutiva[76]

Em 2013 foi descrito na literatura a síntese de *L*-seleno-*N*-Boc-γ-aminoácidos por meio da hidrólise das seleno-γ-lactamas (Tabela 13). Para a síntese das seleno-γ-lactamas estas foram preparadas a partir do ácido *L*-glutâmico o qual foi convertido em ácido piroglutâmico em meio aquoso a quente e seguida da esterificação na presença de metanol e $SOCl_2$. Após isto, o éster foi reduzido para álcool e em seguida mesilado. Com a lactama mesilada pronta, foi realizada a inserção da porção organosseleneto na molécula via

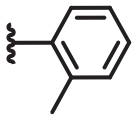
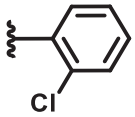
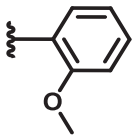
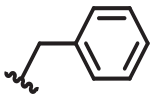
substituição nucleofílica do grupo mesilato por organosselenolatos gerados *in situ* pela clivagem de disselenetos variados. Posteriormente o grupo amina foi protegido com Boc para em seguida ocorrer a reação de hidrólise das seleno-γ-lactamas como mostrado na Tabela 13 gerando assim os *L*-seleno-*N*-Boc-γ-aminoácidos de interesse.

Os compostos foram sintetizados com rendimentos de 50 a 80%, porém, faz necessária a proteção do grupo amina nos compostos.[77]

TABELA 13 – BIBLIOTECA DE COMPOSTOS Γ-AMINO SELENETOS E SEUS RESPECTIVOS RENDIMENTOS.[77]

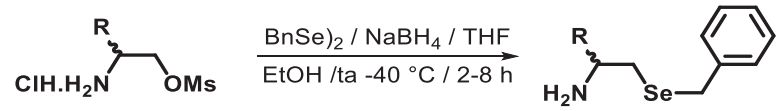


83 **84**

Código	R	Rendimento (%)
84a	Ph	70
84b		80
84c		70
84d		75
84e		50
84f		80
84g		55
84h		78

Revanna e colaboradores em 2015 relataram a síntese de organosseleno β-amina quirais a partir de aminoálcoois com substituição empregando íon selenolato (Tabela 14).[78]

TABELA 14 – BIBLIOTECA DE COMPOSTOS ORGANOSSELENO Β-AMINA QUIRAIS E SEUS RESPECTIVOS RENDIMENTOS.

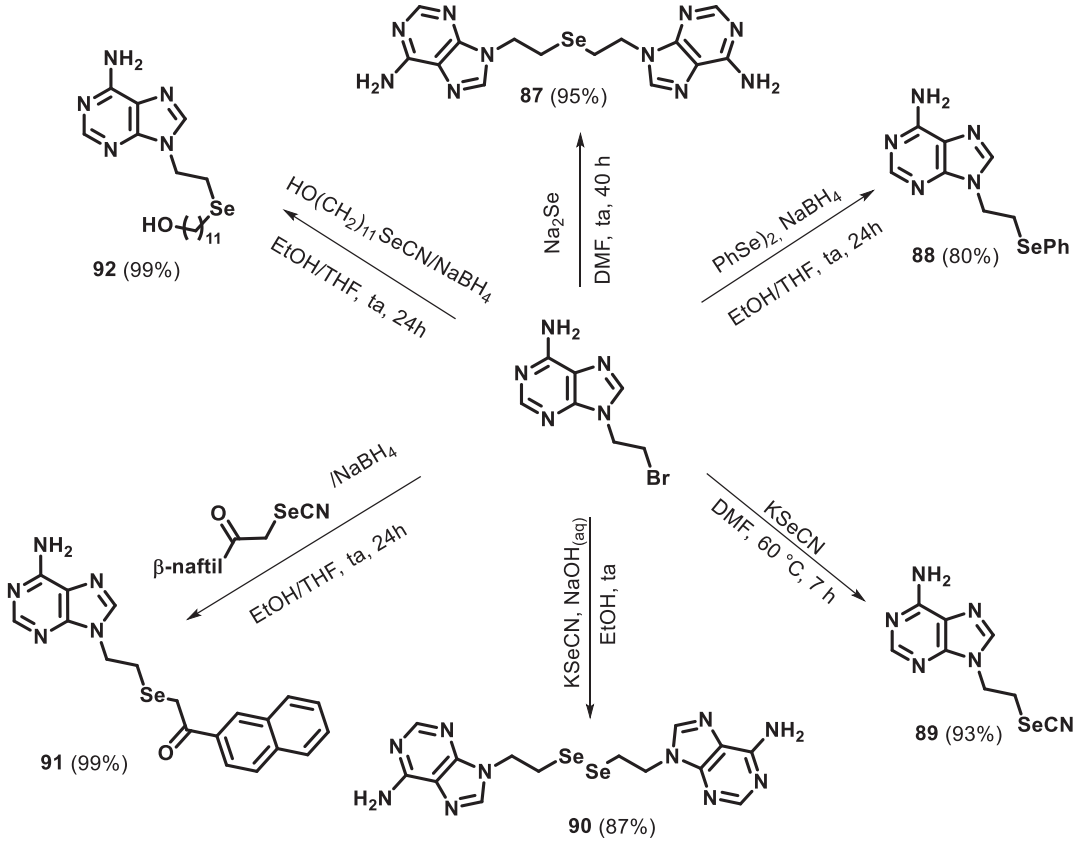


(*R*)**85a**, (*S*)**85b**, (*R*)**85c** (*R*)**86a**, (*S*)**86b**, (*R*)**86c**

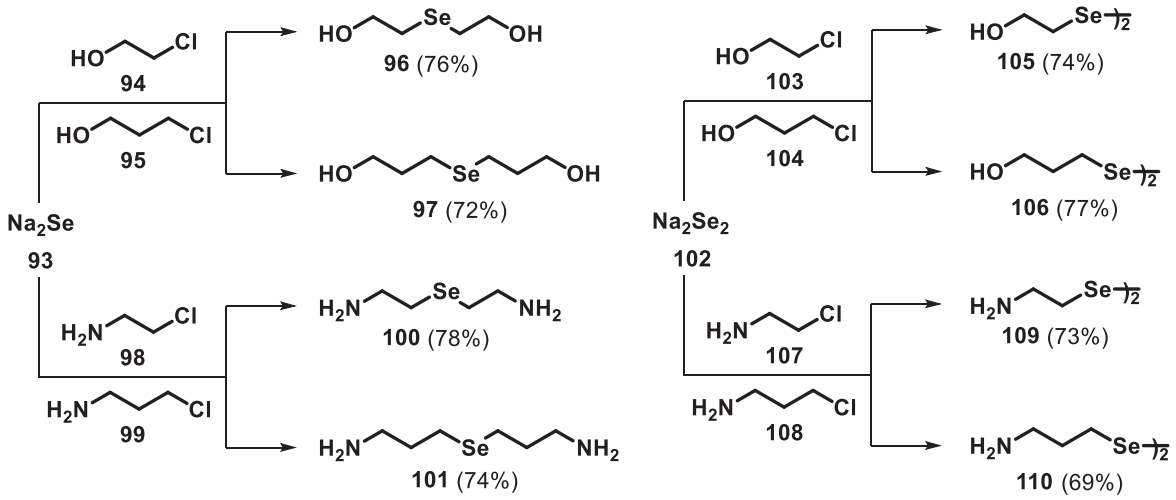
Substância	R	Rendimento (%)
86a	CH_3	95
86b	$PhCH_2$	90
86c	Ph	90

Ainda em 2015 foi sintetizada uma biblioteca de derivados da 9-(2-bromoetil)adenina via inserção de reagentes nucleofílicos contendo selênio.[79] A metodologia utilizada permitiu a síntese de selenetos, disselenetos e selenocianatos em rendimentos de até 99% e tempos de reação de 7 a 40 h (FIGURA 23).

FIGURA 23 – Compostos de selênio sintetizados a partir 9-(2-bromoetil)adenina.[79]

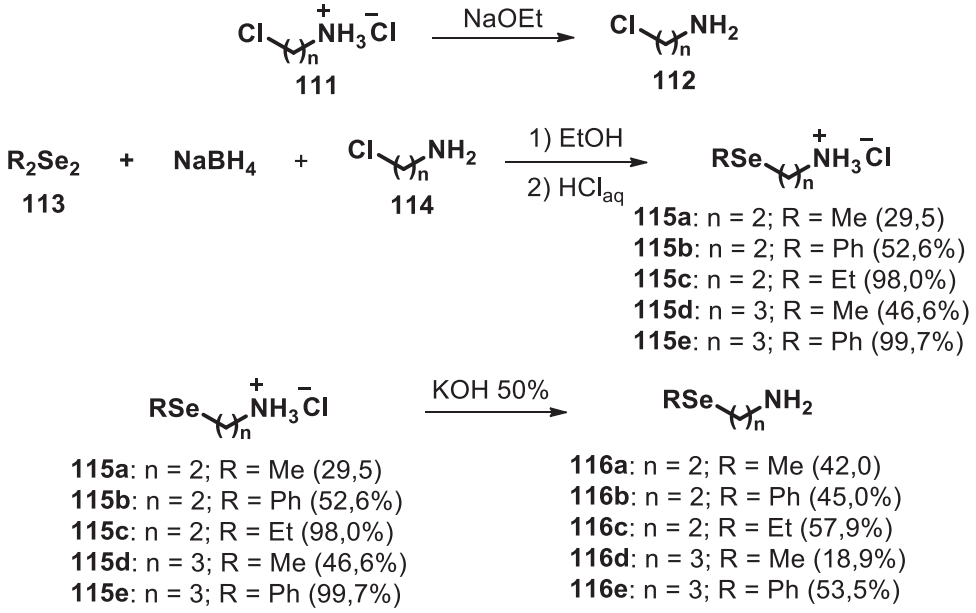


Selenoaminas também foram sintetizadas por meio da reação entre seleneto dissódico ou disseleneto dissódico (gerados *in situ* por redução de selênio elementar com boro-hidreto de sódio em THF) e derivados de aminas e álcoois alifáticos (Esquema 3).[80]



Esquema 3: Obtenção de Selenoaminas, disseleneto de diaminas, selenoálcoois e seus dímeros a partir do seleneto ou disseleneto de disódio.[80]

Em 2005, Amosova e colaboradores realizaram a síntese de organocalcogenaminas alifáticas via reação de substituição nucleofílica do átomo de cloro em ω-cloroalquilaminas por ânions selenolatos com grupos substituintes variados. Os ânions selenolatos por sua vez, foram gerados *in situ* pela clivagem de disselenetos de diorganoílas com borohidreto de sódio em etanol (Esquema 4).[81]



Esquema 4: Alquilselenoaminas sintetizadas via reação de substituição nucleofílica.[81]

As alquilselenoaminas foram sintetizadas diretamente na forma de cloridatos por serem obtidas sem a necessidade de purificação, serem mais estáveis para armazenamento e por não possuírem odor desagradável. Posteriormente estas foram então convertidas na forma de aminas para isolamento e caracterização. As alquilselenoaminas foram obtidas com rendimentos de 18,9 a 57,9%. Esta metodologia é

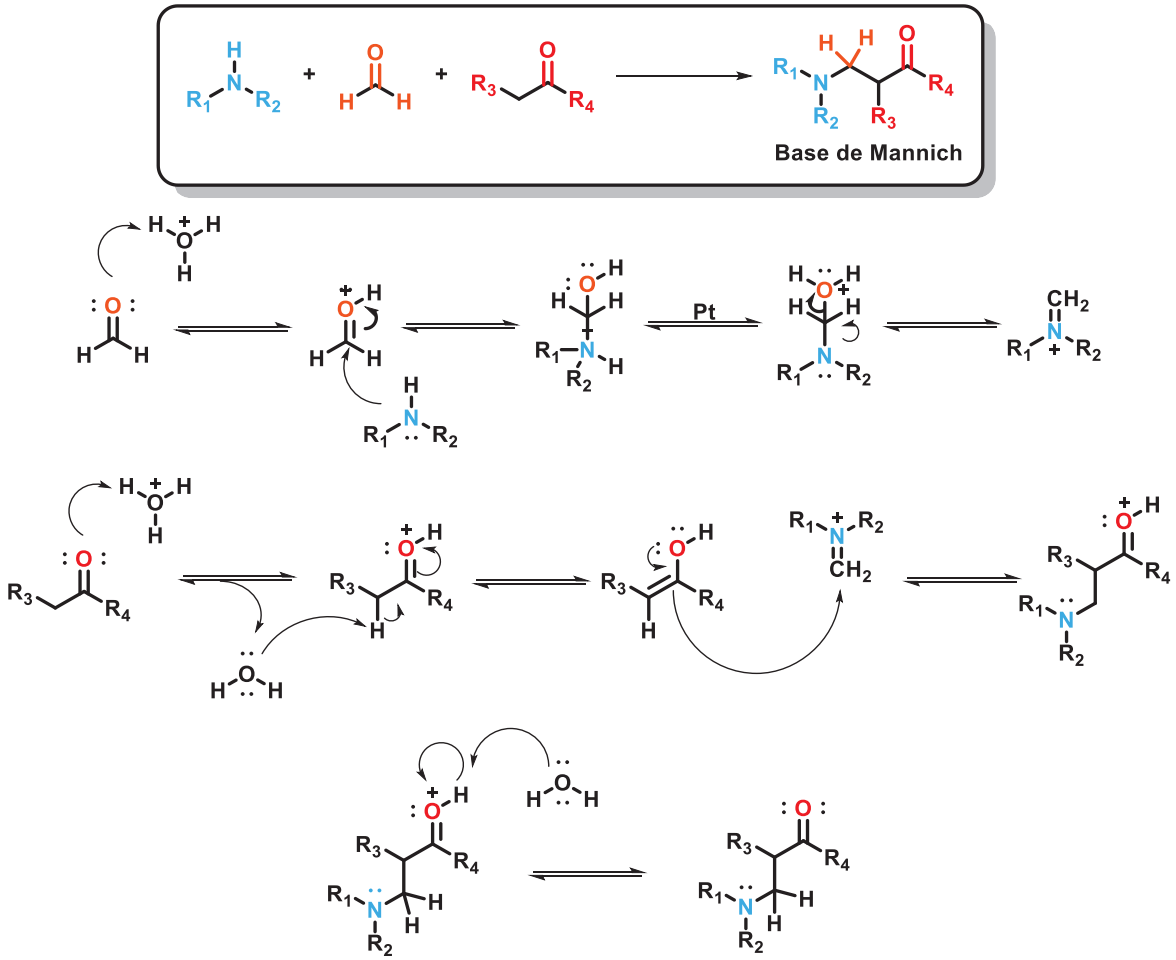
uma forma fácil e rápida de se obter selenoaminas alifáticas com rendimentos moderados, porém, aminas alifáticas possuem o inconveniente de apresentarem menor estabilidade e um odor característico quando em sua forma livre.[81]

Como visto, as selenoaminas podem ser obtidas por metodologias distintas, porém, estas necessitam de tempos de reação longos, grupos protetores ou ainda, utilizam metais como catalisadores.

Uma das formas de se obter o grupo amina em estruturas contendo selênio é via reação de aminação redutiva de cetonas e aldeídos. A aminação redutiva (ou redutora) é o termo aplicado ao processo de transformação de aldeídos e cetonas em aminas utilizando amônia, uma amina primária ou secundária na presença de um agente redutor. Este método pode ser aplicado para a síntese de aminas primárias, secundárias, heterocíclicas, aromáticas entre outras.[82]

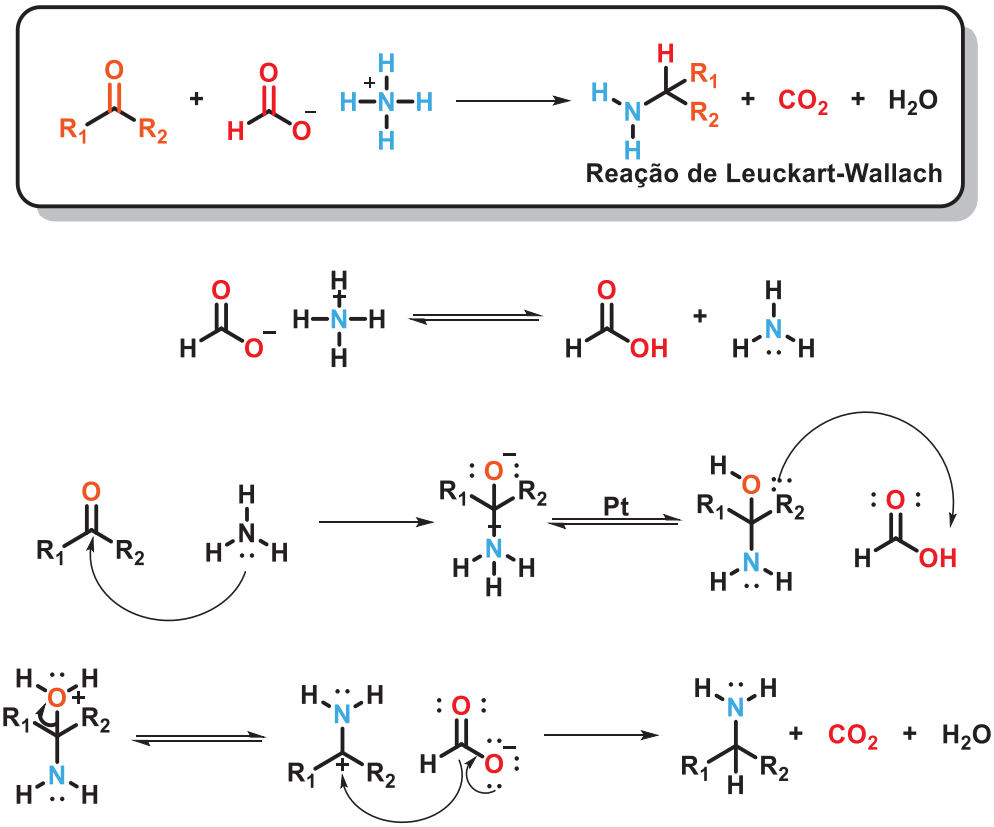
A reação é baseada na condensação de aminas e compostos carbonílicos (aldeídos e cetonas) originando um intermediário que possa sofrer desidratação, formando uma imina ou íon imínio (se for em meio ácido) que seja subsequentemente reduzido. Por algumas vezes é possível verificar a formação de dímeros e até trímeros na reação de aminação redutiva devido a amina formada ser mais nucleofílica do que a primária precursora. Existem várias formas de se ter a reação de aminação redutiva em aldeídos e cetonas.[82]

Uma reação que pode ser considerada uma aminação redutiva é a reação de Mannich. Esta consiste na reação de uma amina primária ou secundária, formaldeído e um composto carbonílico enolizável. A amina irá reagir com o formaldeído formando o íon imínio. O íon imínio por sua vez, sofrerá o ataque do enol formado pelo segundo composto carbonílico (este enolizável) que após sofrer desprotonação leva a um composto β-aminocarbonílico, conhecido como base de Mannich. Esta reação pode ser considerada uma aminação redutiva devido à redução do formaldeído (Esquema 5).[83, 84]



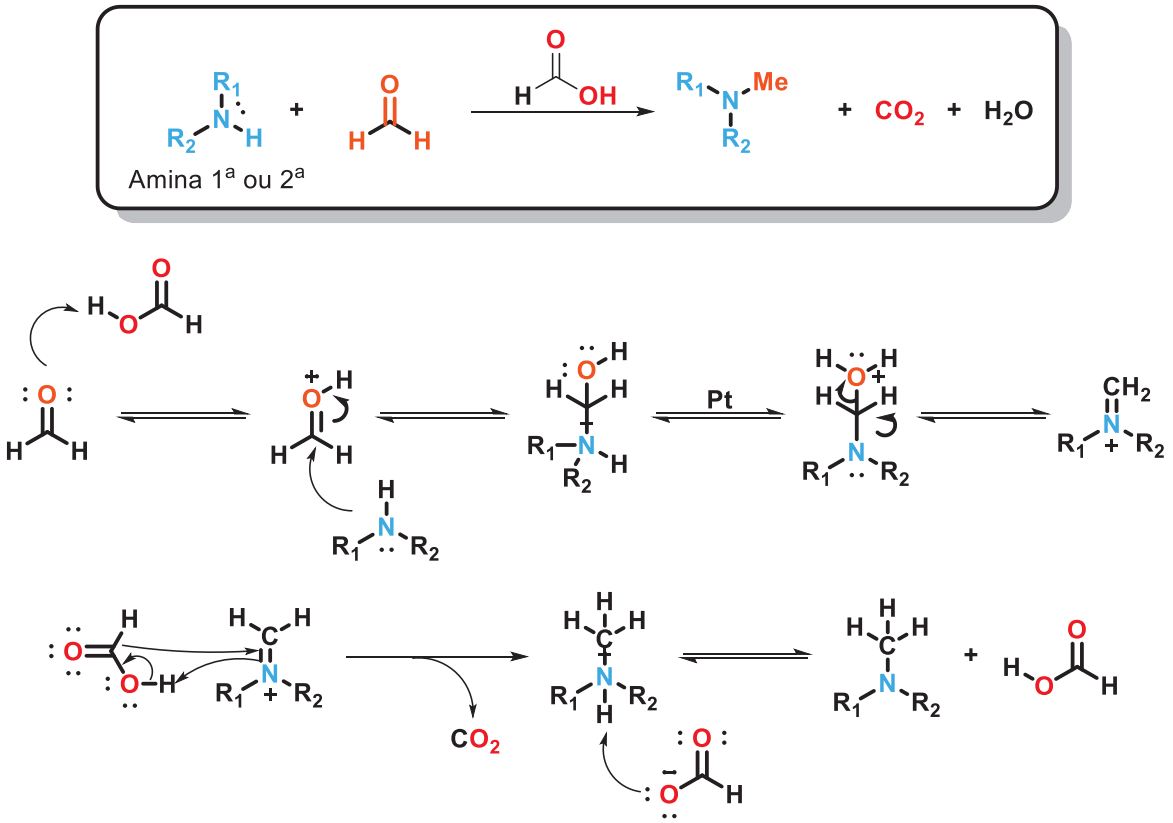
Esquema 5: Aminação redutiva para a formação da base de Mannich.[83, 84]

Outra forma de obter aminas via aminação redutiva é pela reação de Leuckart-Wallach na qual, aldeídos e cetonas reagem com formiato de amônio para formar aminas primárias correspondentes. A reação envolve um composto carbonílico e uma amina em presença de excesso de ácido fórmico, fonte de prótons e de hidreto. O íon imínio é reduzido pelo ácido fórmico liberando CO_2 (Esquema 6).[85]



Esquema 6: Aminação redutiva via reação de Leuckart-Wallach.[85]

A aminação redutiva para a formação de *N*-metilaminas a partir de aminas primárias e secundárias se dá pela reação de Eschweiler-Clarke que é uma variação da reação de Leuckart-Wallach. Neste caso a amina é condensada com o formaldeído formando o íon imínio, que sofre o ataque do ácido fórmico, formando a amina metilada (Esquema 7).[86]



Esquema 7: Aminação redutiva via reação de Eschweiler-Clarke.[86]

Diante do exposto, a aminação redutiva de selenocetonas foi empregada com sucesso na síntese de uma série de selenoaminas. O aquecimento por irradiação de micro-ondas[87] foi aplicado com sucesso nestas reações com a vantagem de diminuir significativamente os tempos das reações. Finalmente, como aplicação, as selenoaminas, selenocetonas e seus derivados foram avaliados biologicamente com o intuito de explorar suas atividades frente a alvos variados.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Sintetizar derivados de compostos de selênio nitrogenados e oxigenados para avaliação biológica antitumoral, antiprotozoária e antifúngica e traçar um perfil de relação de grupos funcionais e atividade apresentada.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar compostos de selênio contendo oxigênio e/ou nitrogênio na estrutura utilizando como material de partida a *o*, *m* e *p*-selenobutilacetofenona.
- Otimizar as condições reacionais para a síntese de selenoaminas primárias e secundárias empregando aminação redutiva.
- Avaliação biológica frente a células tumorais de cólon intestinal, próstata e mama
- Avaliação biológica frente cepas de fungos e bactérias
- Avaliação biológica frente a *Leishmania amazonenses*
- Avaliação da citotoxicidade dos compostos sintetizados

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

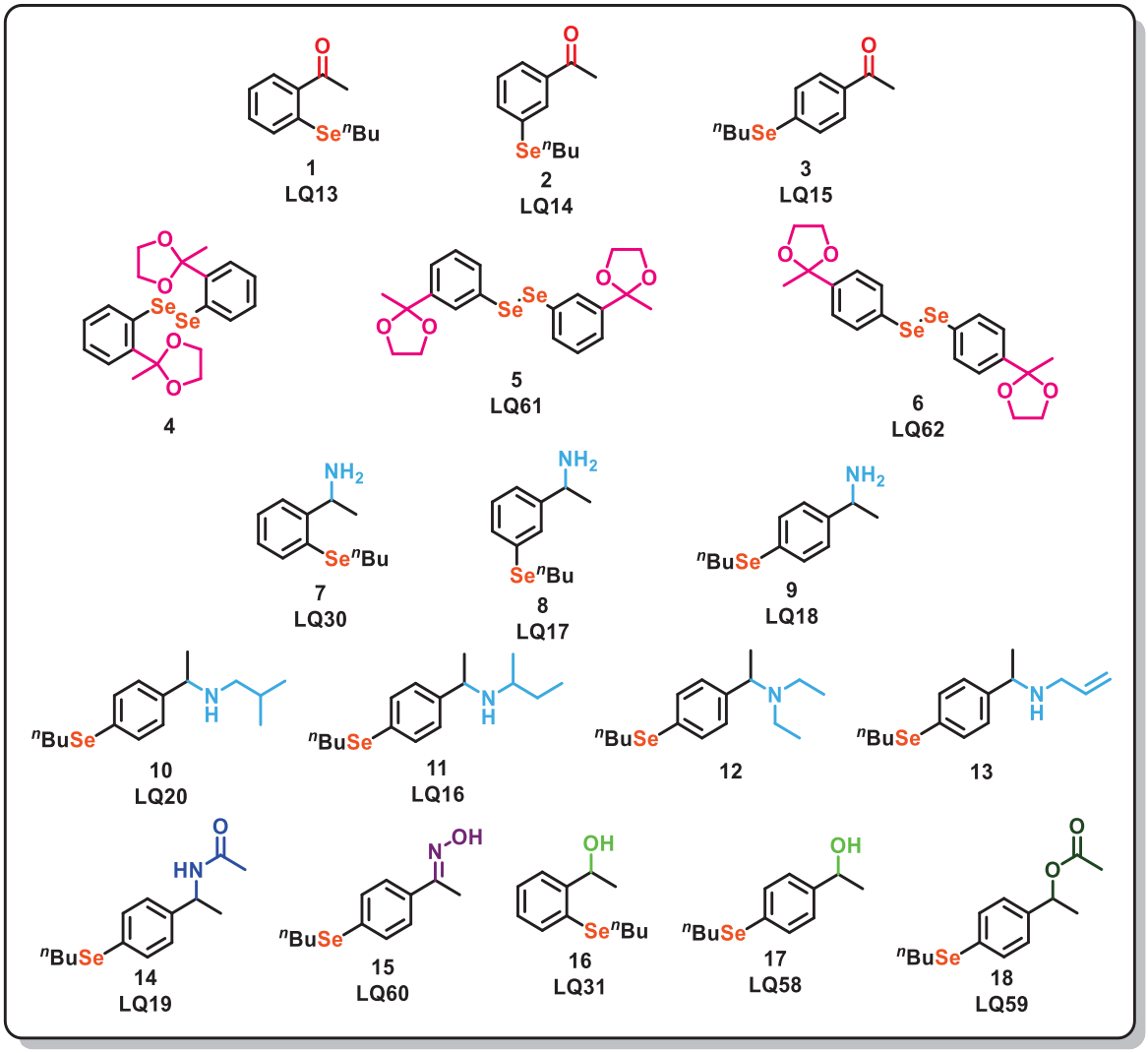
Após todo o exposto anteriormente fica evidenciada a grande importância sintética e biológica dos compostos contendo selênio assim, o objetivo deste trabalho foi a síntese de compostos selenilados tanto nitrogenados como oxigenados e posterior avaliação biológica frente a atividade antitumoral, antimicrobiana e antifúngica. Para isto, as selenobutilacetofenonas em posição *orto*, *meta* e *para* foram utilizadas como material de partida para a síntese dos seus derivados, assim, a obtenção das selenobutilacetofenonas se deu por duas formas. A primeira e mais estudada foi a reação de sal de arenodiazônio em aminoacetofenonas em posição *orto*, *meta* e *para* com a inserção do selenolato de butila como nucleófilo. Esta metodologia apresentou o inconveniente de se ter como subproduto a acetofenona a qual, não foi possível de se separar das *m* e *p*-selenobutilacetofenonas após métodos de purificação, a o-selenobutilacetofenona foi purificada via recristalização.

Como segunda alternativa de síntese foi realizada a reação de troca bromo/selênio em *m* e *p* bromoacetofenonas nas suas formas de acetais com posterior oxidação para disselenetos diacetais. Em seguida estes foram clivados e alquilados com bromobutano seguida de desproteção para a obtenção das *m* e *p*-selenobutilacetofenonas, agora sem o contaminante acetofenona no meio.

Em seguida com as selenobutilacetofenonas em mãos foram realizadas reações para a obtenção dos seus derivados. O primeiro deles foi a obtenção das aminas livres via reação de aminação redutiva das selenobutilacetofenonas. Subsequente foram sintetizadas *p*-selenobutilaminas secundárias e terciárias empregando a mesma metodologia utilizada para a obtenção das aminas primárias. Outros derivados sintetizados foram a *p*-selenobutilamida e a *p*-selenobutiloxima.

Os derivados oxigenados foram sintetizados via reação de redução das *o* e *p*-selenobutilacetofenonas obtendo-se os álcoois correspondentes. E para complemento foi realizada a esterificação do *p*-butil-hidroxisseleneto (FIGURA 24).

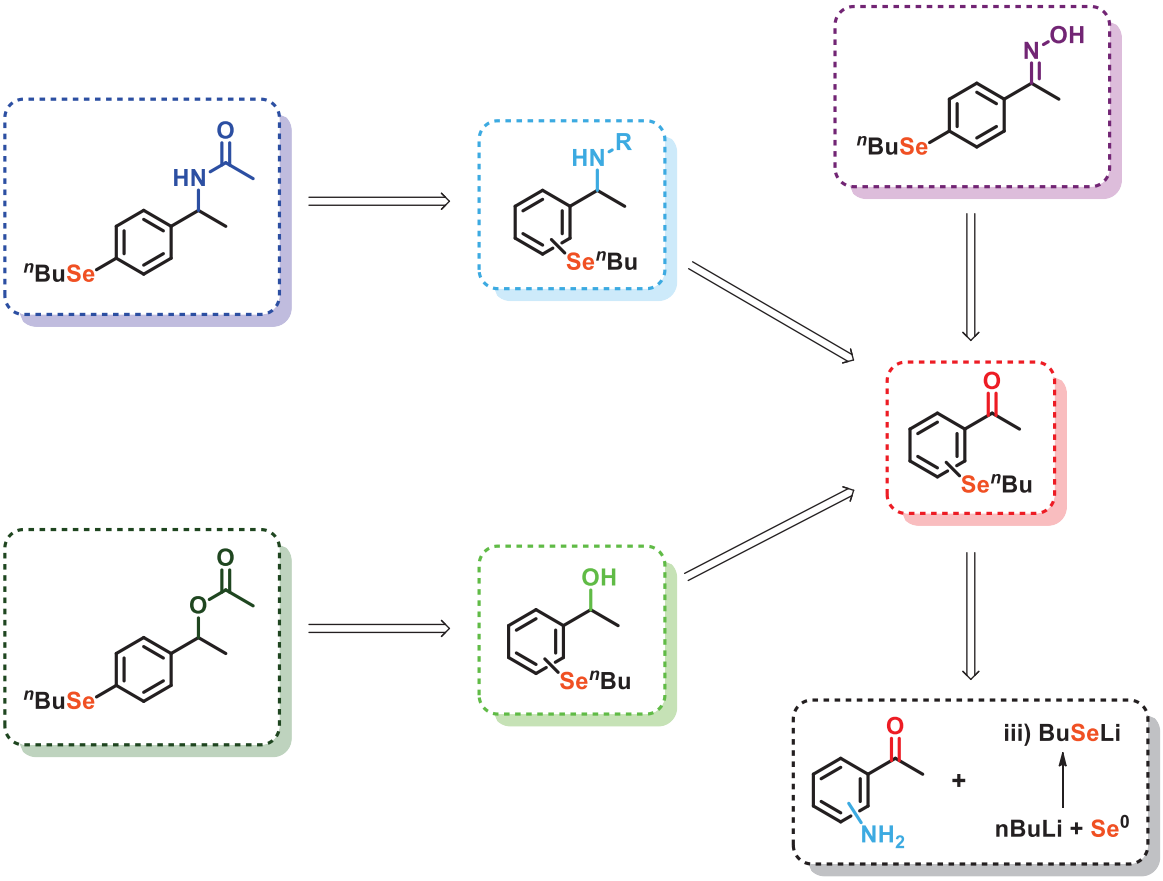
FIGURA 24 – Todos os compostos selenilados sintetizados com seus respectivos códigos de síntese e para a identificação da atividade biológica



Com todos os compostos prontos, estes foram submetidos a teste para avaliação do seu potencial biológico antitumoral, antimicrobiano e antiprotozoário. Na avaliação biológica antitumoral, os compostos foram testados para 3 tipos de células cancerosas, sendo elas, de colón intestinal, próstata e colo do útero. Para os ensaios antimicrobianos os compostos foram avaliados frente a 2 bactérias GRAM negativas, 1 bactéria GRAM positiva, 4 fungos leveduriformes e 3 fungos filamentosos. Para a identificação dos compostos nas atividades biológicas estes ganharam novos códigos denominados de **LQ**.

Após todo este panorama geral do trabalho, em seguida cada síntese e resultado biológico será discutido com mais detalhes.

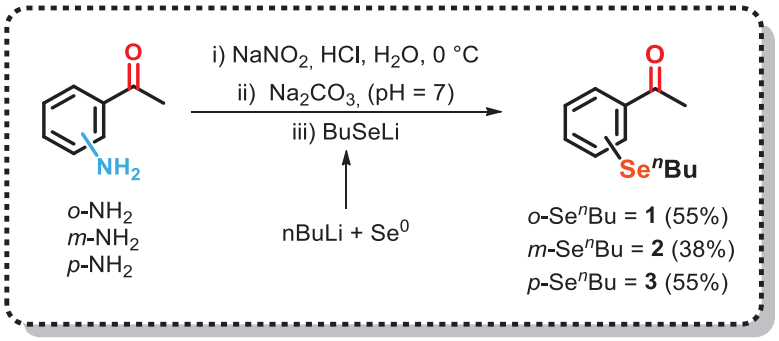
3.1 OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS



Esquema 8: Estratégia sintética dos compostos gerados neste trabalho.

3.1.1 Síntese das arilselenocetonas **1-3**

Para a obtenção das arilselenoaminas de interesse, foram inicialmente sintetizadas as intermediárias as arilselenocetonas (**1-3**), que foram obtidas a partir das aminoacetofenonas correspondentes via reação entre um sal arenodiazônio adequado com butilselenolato de lítio (Esquema 9).[87]

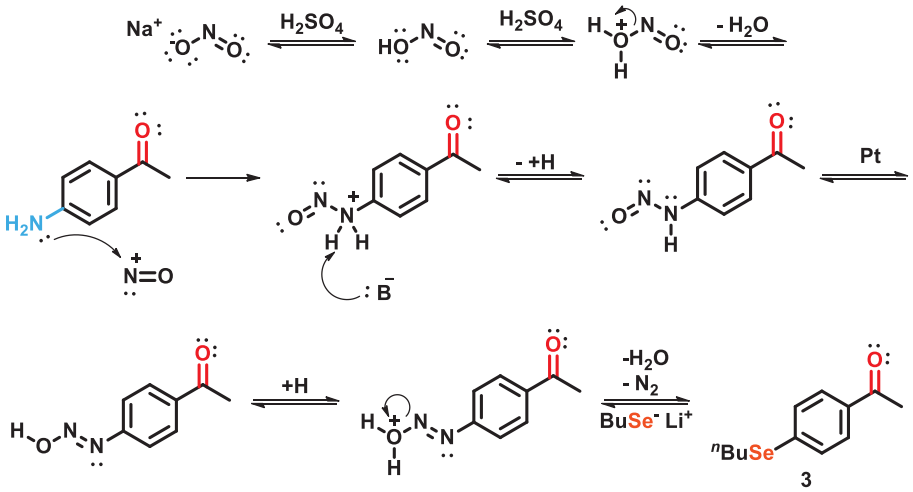


Esquema 9: Síntese das arilselenocetonas **1-3**.[87]

Reações de sais de arenodiazônio são conhecidas e amplamente empregadas para uma série de aplicações. A química dos sais de diazônio foi estudada pela primeira vez por Johnn Peter Griess em 1858, por meio de estudos de reações de aminas aromáticas com nitrito, na presença de ácido.[89, 90] Inicialmente é formado o ácido nitroso a partir da reação de nitrito e um ácido, que por sua vez forma o íon nitrosônio, após um equilíbrio ácido-base. Este então, na presença de uma amina aromática, reage formando o sal de arenodiazônio.[91]

Os sais de arenodiazônio são intermediários importantes para a preparação de halogenetos, em reações de Sandmeyer[92] e com flúor em reações de Balz-Schiemann,[93] e compostos azo.[94] Eles podem ainda, reagir como eletrófilos sendo aplicados em reações de acoplamento carbono – carbono como, reações de Heck e Suzuki.[95, 96]

As arilselenocetonas foram obtidas a partir da aminoacetofenona de interesse via reação de formação do sal de arenodiazônio e posterior inserção do grupo butilselenolato. Segue abaixo o mecanismo proposto para esta reação utilizando como modelo a obtenção da *p*-butilselenocetona (**3**) com base na literatura (Esquema 10).

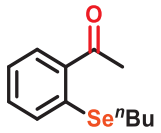
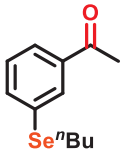
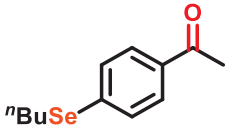


Esquema 10: Etapas do mecanismo da reação de sal de arenodiazônio e selenolato de lítio para a obtenção das arilselenocetonas.[97, 98]

O mecanismo inicia com a preparação do íon nitrônio pela diprotonação do nitrito de sódio na presença do ácido concentrado levando a perda da molécula de água. Posteriormente a amina ataca o nitrogênio do íon nitrônio formando uma ligação N-N. Em seguida é abstraído um próton do nitrogênio positivo neutralizando a sua carga e este próton sendo transferido ao oxigênio do íon nitrônio, ocorrendo um protontropismo. Posteriormente ocorre outro protontropismo envolvendo o nitrogênio e o oxigênio tendo-se então, a liberação de uma molécula de água. Em seguida ocorre a saída do gás N_2 e a inserção do grupo selenolato, finalizando assim, a reação. [97, 98]

Inicialmente, na síntese das arilselenocetonas **1**-**3** houve algumas dificuldades, como o volume de base necessário para a neutralização do sistema ou ainda, a escolha do ácido utilizado para a geração do íon nitrosônio então, as primeiras reações apresentaram rendimentos abaixo de 30%, sendo que na literatura o composto **43** apresenta rendimento de 75%, porém, a inserção de selênio é via KSeCN e posterior alquilação, uma metodologia diferente da aplicada neste trabalho. [75, 76] Porém, em um trabalho utilizando a mesma metodologia para a síntese de compostos com substituintes ao Se alquila e arila diferentes, os rendimentos descritos foram de 33 a 71%.[87] Com isso então, fez-se necessário a realização de alguns testes para a otimização do rendimento para a obtenção das arilselenocetonas **1** a **3.** Na síntese destes compostos, após a purificação via cromatografia *flash*, observava-se a presença de acetofenona como subproduto nas proporções listadas na Tabela 15. Para resolver este problema o H_2SO_4 (95%) foi substituído por HCl (37%) pois já é relatado que o contra-íon do sal de arenodiazônio pode influenciar no rendimento.[99] Os resultados estão mostrados na Tabela 15.

TABELA 15 – RESULTADOS OBTIDOS NA SÍNTESE DAS ARILSELENOCETONAS ALTERANDO A FONTE DE ÁCIDO NO PROCEDIMENTO DA REAÇÃO

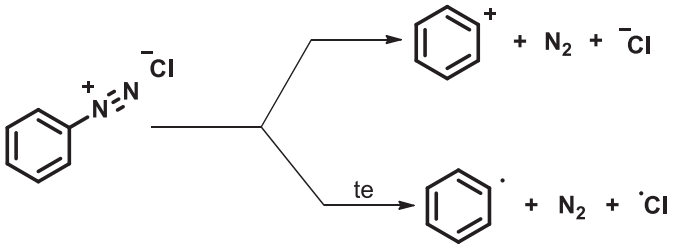
Produto	H_2SO_4		HCl	
	Rendimento (%)	Pureza (%)	Rendimento (%)	Pureza (%)
	60	80	55	96
	77	85	38	97
	75	82	55	98

Condições de reação: amino-acetofenona (405 mg, 3 mmol), ácido sulfúrico ou ácido clorídrico (0,8 mL) e água (0,8 mL), $NaNO_2$ (276 mg, 4 mmol, em 1 mL de água), ácido sulfúrico ou ácido clorídrico (0,8 mL) e água (0,8 mL), $NaHCO_3$ ou Na_2CO_3 até pH 7 e n-butilselenolato de lítio (4,5 mmol em 5 mL de THF). Pureza determinada via CG-EM sendo detectado como subproduto acetofenona.

Com os resultados obtidos foi possível notar que a utilização de HCl levou à uma ligeira diminuição nos rendimentos, porém, uma melhora significativa na pureza dos compostos foi observada. Então optou-se por adotar o HCl como ácido de Bronsted-Lowry na reação pois, ter uma menor quantidade de acetofenona como subproduto facilita etapa seguinte de reação.

Apesar de, a etapa mecanística da inserção do nucleófilo no sal de diazônio não ser totalmente compreendida e a literatura trazer algumas propostas, o subproduto acetofenona não era previsto pois, em uma via heterolítica, seria necessário a inserção de um hidreto para a formação da acetofenona.[100] Para compreender melhor a formação deste subproduto, é necessário trazer as hipóteses mecanísticas para esta etapa reacional.

A substituição do grupo N_2 no sal de diazônio por outro grupo, é discutida na literatura por duas formas distintas, mais usuais. A primeira rota mecanística seria pela cisão heterolítica da ligação C – N, fazendo-se uma substituição nucleofílica com a formação um cátion arila. A segunda rota é dada pela cisão homolítica formando um radical arila. Em 1988 Galli trouxe um compilado da literatura sobre as possibilidades para a formação de radicais em sais de diazônio. O autor relata que nem sempre é necessário um metal no meio reacional para a formação de radical arila que, posteriormente captura, um radical hidrogênio do meio para formar o produto não substituído, ocorrendo assim, a hidrodediazotação. Este relato pode justificar a formação do subproduto acetofenona na reação descrita acima (Esquema 11).[100]

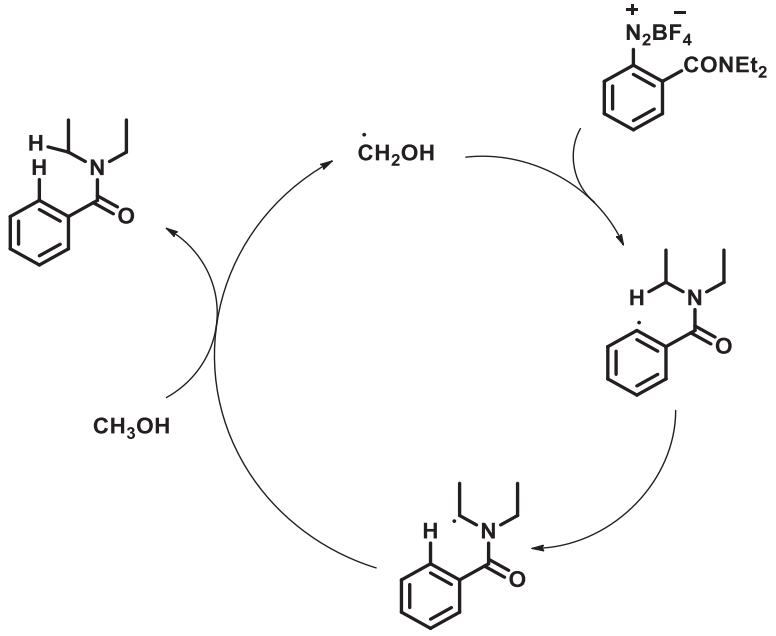


te = Transferência de elétron

Esquema 11: Possíveis mecanismos para a substituição do grupo N_2 no sal de diazônio.[100]

Segundo Galli, muitos fatores podem influenciar nesta etapa da reação. A formação do radical arila pode ser favorecida na presença de luz.[100] Outro ponto que interfere no mecanismo é o solvente utilizado. Solventes doadores de hidrogênio induzem a competição dos produtos, podendo geral os produtos oriundos da reação solvolítica ou os produtos de redução.[101, 102]

Outro resultado obtido neste trabalho e que deve ser salientado é que a arilcetona com o grupo selenobutil substituído na posição *orto*, apresentou maior formação do subproduto acetofenona. Este comportamento já foi relatado na literatura com outros derivados aos quais, com o sal de diazônio em posição orto, favorecem a formação da hidrodediazotação. Sengupta e colaborador atribuem este comportamento ao grupo *orto* ao sal de diazonio formado. Este grupo favorece a formação do radical, doando um hidrogênio radical ao anel, em seguida, o solvente prótico do meio, doa um hidrogênio radical ao substituinte na posição *orto* formando assim o produto reduzido (Esquema 12).[103]

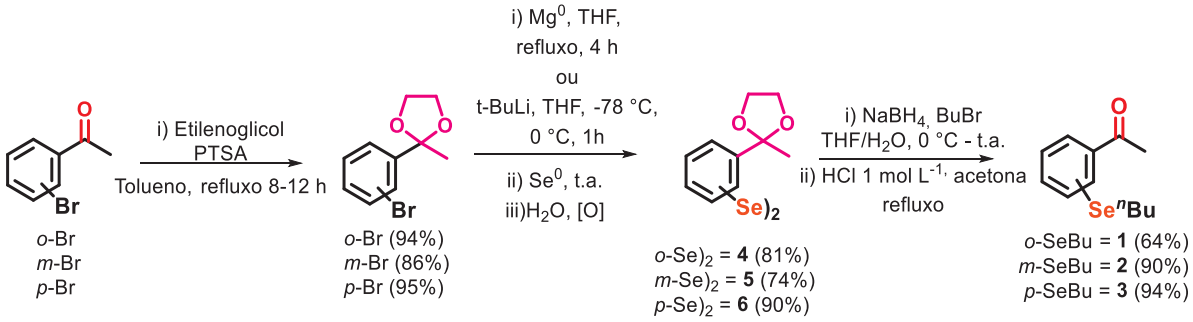


Esquema 12: Mecanismo proposto por Sengupta e colaborador para a etapa de substituição na reação de sal de arenodiazônio para compostos *orto* substituídos.[103]

Outro parâmetro que foi ajustado foi a base utilizada para neutralização do meio reacional. Ao se usar uma solução saturada de $NaHCO_3$ para neutralizar a reação era necessário um volume muito grande, o que dificultava o manuseio e levando-se em consideração que o pKaH do HCO_3^- em meio aquoso é de 6,35 então; optou-se por utilizar uma base mais forte, porém, não-nucleofílica. Assim, o Na_2CO_3 foi escolhido como base (o pKaH do CO_3^{2-} em meio aquoso é 10,2)[104] e com a troca da base o volume de solução utilizado foi menor e a troca não interferiu nos rendimentos dos produtos.

Para a confirmação das estruturas foram realizadas as análises de RMN de ^1H e de ^{13}C, espectroscopia vibracional no infravermelho com transformada de Fourier e cromatografia em fase gasosa acoplada com espectrometria de massas com ionização por impacto de elétrons. Dados espectrométricos dos compostos obtidos se encontram em materiais e métodos e, estão de acordo com a literatura.[75, 105]

Para contornar o problema da formação do subproduto acetofenona outra rota reacional também foi avaliada. Esta consistiu em gerar os *o*, *m* e *p*-bromoacetais a partir de *o*, *m* e *p*-bromoacetofenonas. Posteriormente foi gerado o reagente de Grignard ou realizada a troca Br/Li seguida de oxidação para a síntese dos disselenetos diacetais com rendimentos isolados de 81, 74 e 90%, respectivamente. Em seguida os disselenetos foram clivados, feita a inserção do grupo butila e desproteção, ao qual as arilselenocetonas foram obtidas sem a formação da acetofenona como subproduto com rendimentos isolados de 64-94% (Esquema 13). O rendimento global para as *o*, *m* e *p*-arilselenocetonas foram de 49, 57 e 80%.[106]



Esquema 13: Rota alternativa para a síntese das arilselenocetonas **1-3**.[106]

3.1.2 Síntese das Arilselenoaminas

Uma das reações clássicas empregadas em síntese orgânica é a aminação redutiva. Simplificadamente, um composto carbonilado (aldeído ou cetona) é convertido em uma amina estruturalmente mais complexa mediante reação com uma fonte de amônia ou uma amina primária ou secundária mais simples.[107] A reação de aminação redutiva é realizada empregando-se catalise ácida, e como toda reação apresenta algumas peculiaridades como: *i*) o agente redutor deve reduzir a imina (ou íon imínio)

preferencialmente à cetona ou aldeído;[108] *ii*) estrutura do composto carbonilado, pois dependendo da estrutura, sendo esta mais impedida, a reação pode se tornar mais lenta; *iii*) a amina utilizada, pois, a cinética reação pode se tonar mais lenta com aminas que são bases fracas como anilina e aminas aromáticas substituídas com grupos retiradores de densidade eletrônica.[109]

As reações de aminação redutiva necessitam em sua maioria de aquecimento e ainda assim, são necessários longos tempos reacionais. Assim uma abordagem alternativa para a redução dos tempos reacionais é a utilização de aquecimento por irradiação de micro-ondas pois este, é conhecido por reduzir drasticamente os tempos de reação.[87]

Nos últimos anos, aquecimento por irradiação com micro-ondas (M.O.) tem sido utilizado na síntese de compostos orgânicos em escala laboratorial, sendo que o mecanismo de ação é atribuído ao aquecimento dielétrico interagindo com os dipolos da molécula, fazendo com que ocorra um aumento considerável na cinética das reações, o que implica em menores tempos de reação quando comparado ao aquecimento convencional.[110]

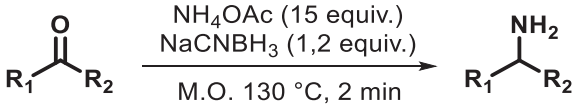
A química analítica e inorgânica utilizam as micro-ondas desde a década de 70, principalmente na digestão de amostras para a análise elementar, extração de diversas substâncias, na dessorção térmica de vários compostos e na secagem de vidrarias.[111] No reator de micro-ondas, a energia irradiada para as moléculas não é suficiente para quebrar ligações químicas por isso este método de aquecimento pode ser utilizado para reações químicas.[112]

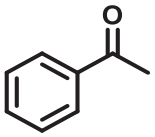
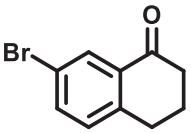
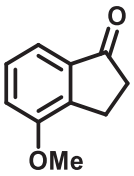
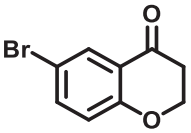
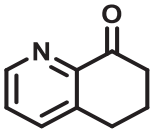
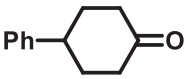
O efeito das micro-ondas em reações químicas ocorre fornecendo energia diretamente às moléculas, diferentemente de outros métodos de aquecimento, como os banhos de óleo, que se baseiam na propagação, convecção e condução da energia em forma de calor. O aquecimento via micro-ondas ocorre por dois mecanismos principais, efeito de polarização dipolar e condução iônica. Considerando que os dipolos presentes na mistura de reação estão envolvidos no efeito de polarização dipolar, as partículas carregadas numa amostra (normalmente íons) são afetadas por condução iónica.[113]

Porém, existem algumas discussões na literatura sobre o real efeito do micro-ondas na influência da cinética da reação. Segundo Kappe em 2012, os efeitos das micro-ondas são questionáveis, pois, um levantamento feito por esse autor indica que na maioria dos casos o efeito das micro-ondas pode ser atribuído a um aquecimento rápido e pontual sendo este, mais eficiente que o aquecimento convencional que se dá de forma convexa. Kappe traz ainda que, na maioria dos casos, se as condições de temperatura e pressão obtidas no reator de micro-ondas fossem reproduzidas no aquecimento convencional, os rendimentos obtidos seriam similares.[114]

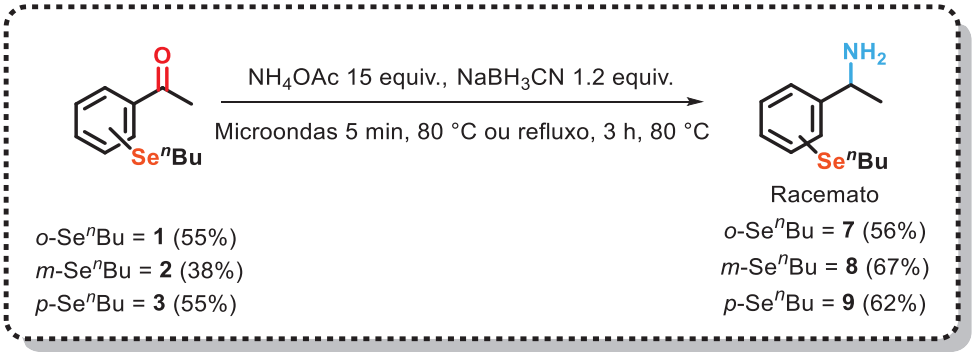
Contudo, no que diz respeito às reações de aminação redutiva, Dong e colaboradores realizaram a conversão de várias cetonas sob irradiação de micro-ondas, empregando $NaBH_3CN$ como agente redutor e acetato de amônio (NH_4OAc) como fonte de amônia. Rendimento de 66 a 95% foram obtidos em apenas 2 min de reação e aquecimento a 130 °C (Tabela 16). [87]

TABELA 16 – BIBLIOTECA DE AMINAS SINTETIZADAS VIA AMINAÇÃO REDUTIVA COM AQUECIMENTO DE MICRO-ONDAS E SEUS RESPECTIVOS RENDIMENTOS



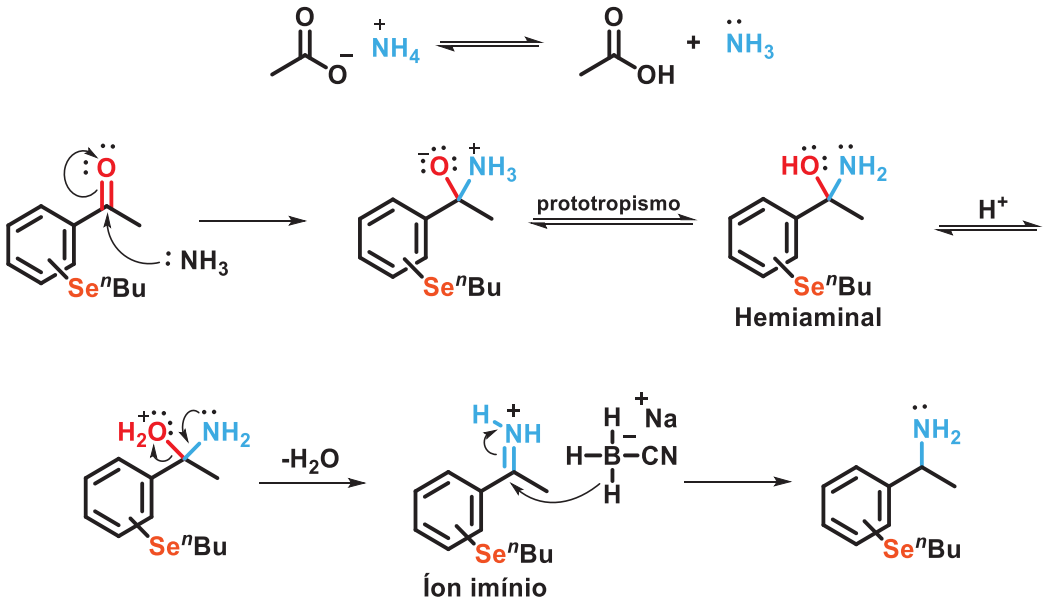
Código	Substrato	Rendimento (%)
72a		68
72b		81
72c		66
72d		95
72e		78
72f		83

Haja visto o sucesso da metodologia de Dong e colaboradores com relação a tempos reacionais e rendimentos, esta foi aplicada na síntese das arilselenoaminas (**72**, **73** e **47**) de interesse. Reações empregando aquecimento por irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional para fins comparativos (Esquema 14).



Esquema 14: Metodologia sintética utilizada para a obtenção das arilselenoaminas **7-9**[106, 87]

As arilselenoaminas foram obtidas a partir da arilselenocetona de interesse via reação de aminação redutiva. Segue abaixo o mecanismo simplificado proposto para esta reação (Esquema 15).

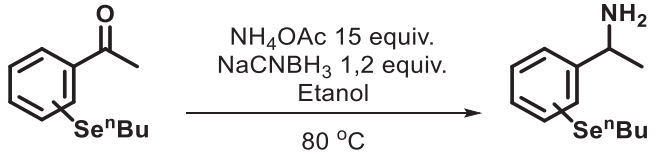


Esquema 15: Mecanismo simplificado da reação de aminação redutiva das arilselenocetonas[107, 108]

O $AcONH_4$ foi utilizado como fonte amônia uma vez que este não se decompõe em amônia e ácido acético. A amônia gerada *in situ* confere um ataque nucleofílico na carbonila da cetona, gerando o intermediário carregado que, por protontropismo forma o hemiaminal. Este então, é protonado na presença de ácido acético. Com a protonação, o par de elétrons da amina forma uma ligação dupla colapsando a ligação da hidroxila protonada, tendo-se a desidratação do hemiaminal. Isto leva a formação do íon imínio que é então, reduzido na presença de $NaBH_3(CN)$.[108] Por esta metodologia não foi observada a formação de álcoois oriundos da redução da função cetona pois o cianoborohidreto de sódio é um agente redutor fraco para cetonas, mas forte suficiente para redução do íon imínio.[108, 109]

Outro parâmetro avaliado foi a temperatura. No trabalho de Dong e colaboradores[87] as reações foram realizadas a 130 °C por 2 min, porém, neste caso, foi observado que próximo a 90 °C ocorria desprendimento de gás com odor característico de disseleneto de dibutila. Possivelmente, com o aquecimento exacerbado ocorria a perda da porção BuSe-, na forma de butilselenol, que em contato com o oxigênio, este era convertido a disseleneto de dibutila sendo volatilizado. Então foram realizados testes a 80 °C, com variação de tempo de 2, 5 e 10 min visando a obtenção 1-(4-(butilselenil)fenil)etanamina (**9**), como modelo. Com 2 min de reação não foi observada a formação da amina **9** de interesse, com 5 min de reação houve a formação do produto esperado com 43% de rendimento. Ao analisar o produto bruto no cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas (CG-EM), foi possível observar uma relação de área no cromatograma com 51% da amina **9**, 10% de material de partida (**3**) e como subprodutos 9% de disseleneto de dibutila (**24**), 5% acetofenona (**19**) sendo que inicialmente tinha-se 2% de acetofenona no material de partida, 7% de 1-feniletilamina (**23**) e 18% do dímero resultante da reação do ataque nucleofílico de uma selenoamina a uma acetofenona (**27**). No experimento aplicando 10 min de reação, houve um decréscimo para de 41% da abundância da amina de **9** de interesse. O produto bruto reacional foi novamente analisado no CG-EM, para fins comparativos, e no cromatograma foi observado que a amina **9** teve uma abundância relativa de 49%, 6% de material de partida (**3**) e como subprodutos 13% de disseleneto de dibutila (**24**), 7% acetofenona (**19**) sendo que inicialmente tinha-se 2% de acetofenona no material de partida, 5% de 1-feniletilamina (**23**) e 20% do dímero resultante da reação do ataque nucleofílico de uma selenoamina a uma acetofenona (**27**). Então pode-se concluir que com maior tempo reacional houve uma diminuição do rendimento do produto esperado e um aumento da formação do subproduto **27**. Após estes testes foram definidos os parâmetros reacionais de 5 min de reação a 80 °C, sob irradiação de micro-ondas. Em aquecimento convencional foi aplicada a mesma temperatura citada acima e o tempo de reação foi definido pelo consumo total do material de partida que foi acompanhado por cromatografia em camada delgada utilizando como eluente a mistura de solventes hexano / acetato de etila relação de 9:1.

TABELA 17 – RENDIMENTOS DAS REAÇÕES DE SÍNTESE DAS ARILSELENOAMINAS **7-9** UTILIZANDO AQUECIMENTO CONVENCIONAL OU MICROONDAS



1 = *o*-Se^{n}Bu
2 = *m*-Se^{n}Bu
3 = *p*-Se^{n}Bu

Racemato
7 = *o*-Se^{n}Bu
8 = *m*-Se^{n}Bu
9 = *p*-Se^{n}Bu

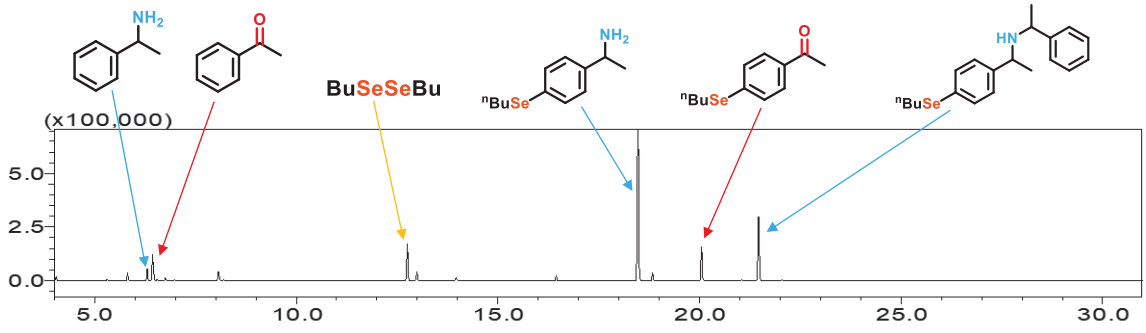
#	Selenocetona	Selenoamina	Aquecimento convencional		Micro-ondas	
			Tempo (min)	Rend. (%)	Tempo (min)	Rend. (%)
1	**1**	**7**	180	-	5	-
2	**2**	**8**	180	35	5	51
3	**3**	**9**	180	30 (19)*	5	43

Condições de reação: Arilselenocetona (100 mg; 0,390 mmol), NH_4OAc (451 mg; 5,85 mmol), $NaCNBH_3$ (74 mg; 1,17 mmol), etanol (1 mL), 80 °C. * Referência 76

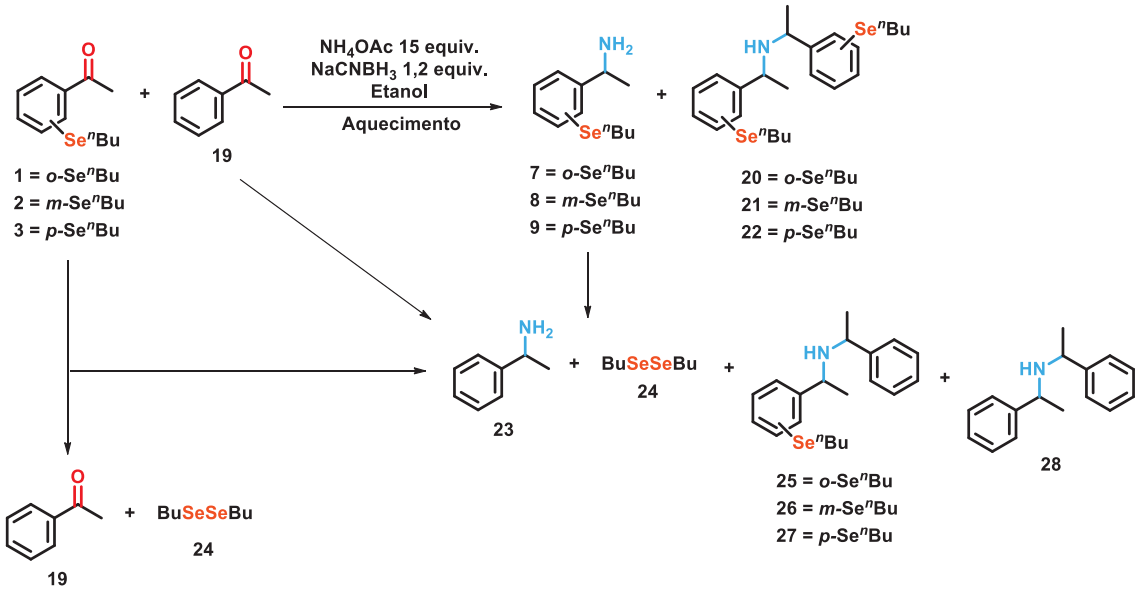
Na reação de aminação redutiva da 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona (**3**) (Tabela 17, entrada 3) o produto de interesse, a 1-(4-(butilselenil)fenil)etanamina (**9**), foi obtido com rendimento isolado de 30% com aquecimento convencional em 3 h, e 43% sob irradiação de micro-ondas em apenas 5 min. No aquecimento convencional, ao se analisar o bruto reacional em CG-EM, foi possível observar que a amina **9** teve uma conversão de 36% em relação de áreas, foram observados como subprodutos 29% de disseleneto de dibutila (**24**), 8% de acetofenona (**19**) sendo que inicialmente tinha-se 2% de acetofenona no material de partida, 9% e 1-feniletilamina (**23**) e o 18% de dímero resultante da reação do ataque nucleofílico de uma selenoamina a uma acetofenona (**27**) (Esquema 16).

Na reação com aquecimento de micro-ondas a arilselenoamina **9** foi obtida com 43% de rendimento e o bruto reacional já foi discutido anteriormente (FIGURA 25). Dados da literatura para a síntese da 1-(4-(butilselenil)fenil)etanamina **9** descrevem rendimento de 19% em 12 h utilizando NH_3 em etanol e tetraisopropóxido de titânio com aquecimento convencional.[76]

FIGURA 25 – Cromatograma da selenoamina **9** e respectivos subprodutos reacionais.



Na síntese para a obtenção da 1-(3-(butilselenil)fenil)etanamina **8** empregando aquecimento convencional o rendimento isolado obtido foi de 35% em 3 h de reação (Tabela 17, entrada 2). No aquecimento convencional, ao se analisar o bruto reacional em CG-EM, foi possível observar que a amina **8** teve uma conversão de 42% em relação de áreas, e foram observados como subprodutos 25% de disseleneto de dibutila (**24**), 8% de acetofenona (**19**) sendo que inicialmente tinha-se 3% de acetofenona no material de partida, 12% de 1-feniletilamina (**23**) e o 13% de dímero advindo da reação do ataque nucleofílico de uma selenoamina a uma acetofenona (**26**) (Esquema 16). Quando a irradiação de micro-ondas foi utilizada como fonte de aquecimento o rendimento isolado para esta substância foi de 51% em 5 min de reação. Ao se analisar o bruto reacional em CG-EM, foi possível observar que a amina **8** teve uma conversão de 56% em relação de áreas, 8% de material de partida (**2**) e foram observados como subprodutos 17% de disseleneto de dibutila (**24**), 8% de acetofenona (**19**) sendo que inicialmente tinha-se 3% de acetofenona no material de partida, 6% de 1-feniletilamina (**23**) e o 5% de dímero advindo da reação do ataque nucleofílico de uma selenoamina a uma acetofenona (**26**) (Esquema 16). Assim houve uma diminuição drástica no tempo reacional com a mudança da fonte de aquecimento. Todos os subprodutos foram identificados por CG-EM porém, não foram separados por cromatografia em coluna.

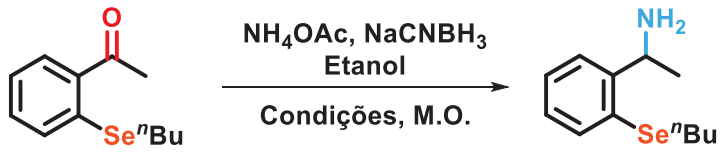


Esquema 16: Produtos e subprodutos possíveis na reação de aminação redutiva das arilselenocetonas (**1-3**)

Na reação empregando a 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona **1** para a síntese da amina correspondente **7**, não foi observada a formação do produto nas condições avaliadas. Ao analisar o bruto reacional em CG-EM foi possível identificar em porcentagem de área relativa no cromatograma 75% de material de partida, 10% de disseleneto de dibutila (**24**), 8% de acetofenona (**19**) sendo que inicialmente tinha-se 4% de acetofenona no material

de partida e 7% de 1-feniletilamina (**23**), indicando a necessidade de investigações mais aprofundadas para esta transformação, avaliando-se a influência da quantidade de catalisador, temperatura e tempo de reação. Os resultados estão apresentados na Tabela 18

TABELA 18 – CONDIÇÕES REACIONAIS VISANDO A SÍNTESE DA 1-(2-(BUTILSELENIL)FENIL)ETANAMINA (**7**).



1 **Racemato 7**

Entrada	$NaCNBH_3$ (Equiv)	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	1,2	60	5	0
2	1,2	60	10	0
3	1,2	70	5	0
4	1,2	70	10	0
5	1,2	80	5	0
6	1,2	80	10	0
7	1,2	80	20	0
8	3	60	10	0
9	3	70	10	0
10	3	80	5	23
11	3	80	10	43
12	3	80	20	40

Condições de reação: Arilselenocetona (100 mg; 0,390 mmol), NH_4OAc (451 mg; 5,85 mmol).

Inicialmente a temperatura e o tempo de reação foram avaliados. Quando as reações foram realizadas a 60, 70 e 80 °C empregando 1,2 equivalente de $NaBH_3CN$ por 5 min, não foi observada a formação da 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina **7** (Tabela 18, entradas 1, 3 e 5). Após o procedimento, ao analisar o bruto reacional em CG-EM foi possível identificar em porcentagem de área relativa no cromatograma 78% de material de partida, 8% de disseleneto de dibutila (**24**), 8% de acetofenona (**19**) e 6% de 1-feniletilamina (**23**). Reações empregando temperaturas maiores não foram realizadas pois, como já comentado anteriormente, o aquecimento das arilselenocetonas **1**-**3** acima de 90 °C levou a decomposição do material de partida, formando disseleneto de dibutila (**24**).

A variação do tempo de reação de 5 a 20 min nas temperaturas testadas anteriormente e empregando 1,2 equivalente $NaBH_3CN$ também foi avaliada. No entanto, novamente não foi observada a formação da amina de interesse (Tabela 18, entradas 2, 4, 6 e 7). Novamente, foi analisado o bruto reacional em CG-EM e foi possível identificar em porcentagem de área relativa no cromatograma 80% de material de partida (**1**), 8% de

disseleneto de dibutila (**24**) advindo da degradação da 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona **1**, 8% de acetofenona (**19**) e 4% de 1-feniletilamina (**24**).

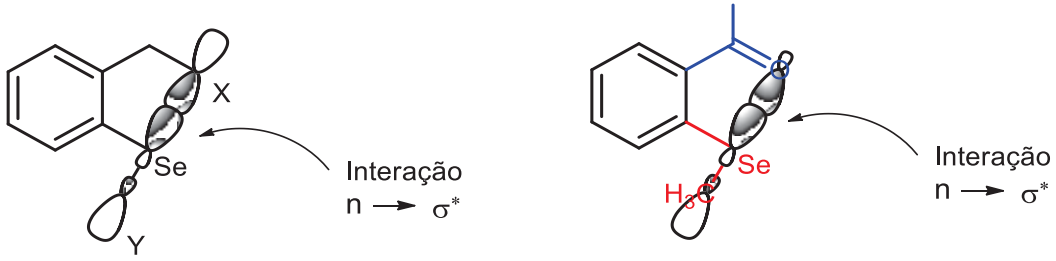
Por fim, o último parâmetro investigado foi a quantidade de agente redutor adicionada ao meio reacional que foi alterada de 1,2 para 3 equivalentes. Quando 3 equivalentes de $NaCNBH_3$ foram empregados, nas temperaturas de 60 e 70 °C por 10 min de reação, não houve conversão do material de partida para a 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina **7** (Tabela 18, entradas 8 e 9) o qual, também foi analisado o bruto reacional por CG-EM e foi possível identificar em porcentagem de área relativa 86% de material de partida (**1**), 7% de disseleneto de dibutila (**24**) e 7% de acetofenona (**19**).

Ao se combinar os parâmetros de 80 °C, 3 equivalentes de redutor e 5 min de reação, foi observada a formação da 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina **7** com 23 % de rendimento isolado (Tabela 18, entrada 10). Na tentativa de melhorar o rendimento obtido foi aumentado o tempo de reação para 10 min e a amina de interesse foi isolada com rendimento de 43% (Tabela 18, entrada 11). A fim de se investigar se o rendimento aumentaria com um tempo maior de reação, outro ensaio foi realizado mantendo-se a irradiação por 20 min, porém, foi observado que não houve alteração significativa no rendimento e a amina **7** foi isolada com 40% (Tabela 18, entrada 12). Assim, as condições de 80 °C, 10 min de reação e empregando 3 equivalentes de $NaCNBH_3$ foram estabelecidas como as melhores para síntese da 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina (**7**).

Durante os ensaios visando a síntese da 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina (**7**) foi observada uma menor reatividade da 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona (**1**) quando comparada com as congêneres **2** e **3**. Esta menor reatividade em reações de redução para selenetos orto substituídos já é relatado na literatura por Andrade e colaboradores[115] e, Comasseto e colaboradores.[116] Nestes trabalhos, *o*-arilselenocetonas foram reduzidas para os álcoois correspondentes empregando enzima ou células inteiras e em ambos os trabalhos foi observada, a menor reatividade para os selenetos *orto* substituídos em comparação aos seu congêneres, *meta* e *para*. Os artigos trazem que a menor reatividade se dá pela interação intramolecular não-ligante entre o oxigênio da carbonila e o selênio, o que ocasiona uma maior rigidez na estrutura tendo-se, naqueles casos, menor interação com a enzima para a reação de redução.[115, 116]

Esta interação intramolecular entre o par de elétrons do átomo de oxigênio sendo este alocado no orbital antiligante da ligação C-Se (FIGURA 26) também é relatada com mais detalhes, em uma revisão de Mukherjee e colaboradores.[117] Esta interação pode ser considerada como uma hipótese para justificar a menor reatividade da carbonila no composto 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona (**1**).[117]

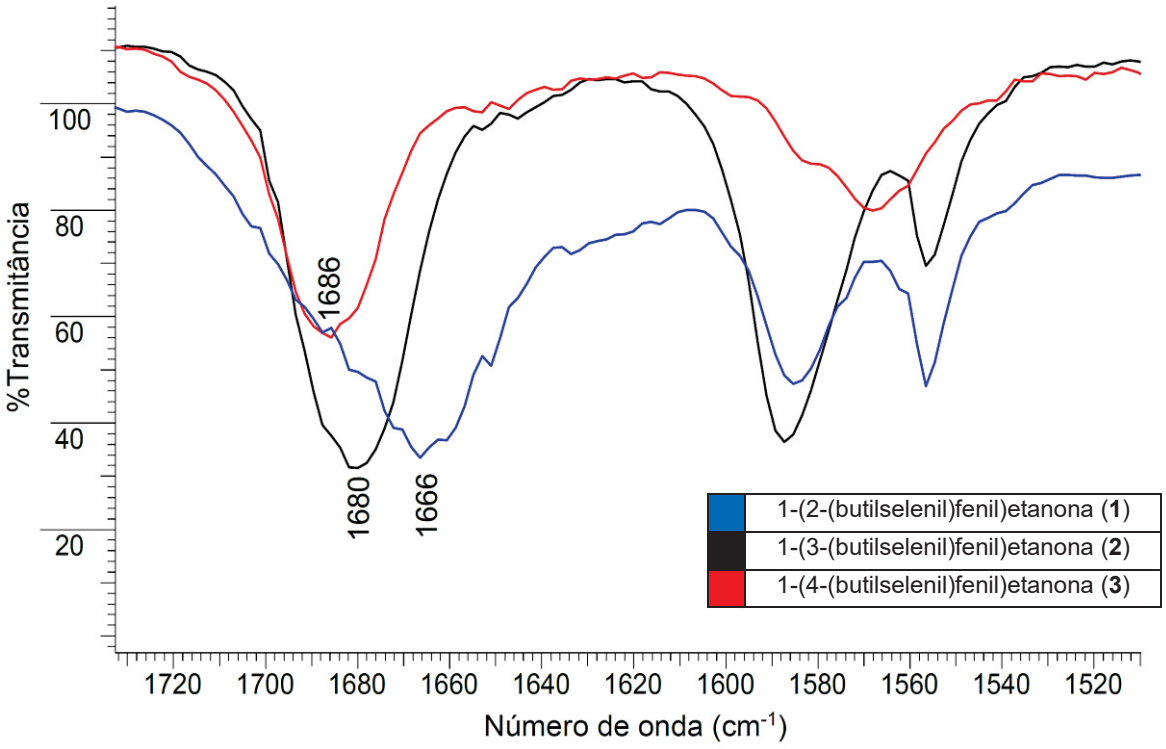
FIGURA 26 – Representação da interação do orbital do par de elétrons do oxigênio (X) com o orbital antiligante da ligação Se-C (Y).



Thomas e colaboradores relataram que a interação intramolecular entre Se e O pode ser inferida a partir da análise cuidadosa do espectro vibracional no infravermelho. Segundo estes autores, com o aumento da interação entre o par de elétrons do O com o orbital anti-ligante da ligação Se-C há um enfraquecimento da ligação C=O alterando a frequência do estiramento da banda no infravermelho para frequências menores de absorção.[118, 119]

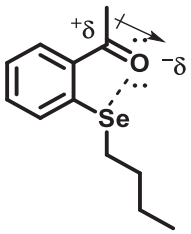
No caso das arilselenocetonas **1**-**3**, os espectros no infravermelho foram adquiridos e analisados e foi possível observar uma diminuição no número de onda conforme aumenta a interação intramolecular, o que sugere um enfraquecimento da ligação C=O devido a interação intramolecular. Na FIGURA 27 é possível observar que as bandas referente aos estiramentos das ligações C=O da 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona (**3**, em vermelho) e da 1-(3-(butilselenil)fenil)etanona (**2**, em preto) ocorreram muito próximas, em 1686 e 1680 cm^{-1}, respectivamente. Já a banda referente ao estiramento de ligação C=O da 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona (**1**, em azul), ocorreu em 1666 cm^{-1}. O que implicou em um deslocamento de 20 e 14 cm^{-1} ao se comparar com os espectros das cetonas **2** e **3,** respectivamente. Isto mostra que esta interação intramolecular não-covalente entre o par de elétrons do O com o orbital anti-ligante da ligação Se-C pode ser observada nesta série de moléculas.

FIGURA 27 – Ampliação do espectro no infravermelho com transformada de Fourier do comparativo entre a orto, meta e para arilselenocetona (**1**-**3**).



Porém, esta não poderia ser uma explicação pois, a interação citada deveria propiciar um efeito contrário, deixando o carbono da carbonila mais positivo e susceptível a um ataque nucleofílico da amônia presente no meio reacional (FIGURA 28).

FIGURA 28 – Representação do efeito indutivo ocorrido na carbonila ocasionado pela interação entre O e Se.



Outro ponto a ser considerado é que, por ser uma reação com duas etapas determinantes, a concentração do agente redutor influencia na cinética da reação, sendo assim, a maior concentração de $NaCNBH_3$ favorece formação do produto esperado.

Por fim, ainda não foi possível estabelecer com clareza os motivos pelos quais a 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona (**70**) é menos reativa do que as congêneres, e então outros experimentos, incluindo cálculos teóricos serão realizados a fim de que se torne possível compreender e justificar esta menor reatividade da substância em questão.

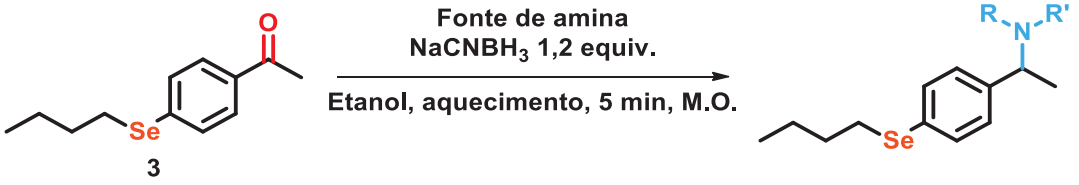
3.1.3 Síntese das Selenoaminas Secundárias e Terciárias

Após a síntese das arilselenoaminas primárias, a etapa seguinte foi a obtenção de arilselenoaminas secundárias e terciárias empregando a metodologia de aminação redutiva com aquecimento sob irradiação de micro-ondas. Visto que ao empregar fontes de aminas primárias e secundárias poderia se ter a limitação da metodologia por impedimento estérico.

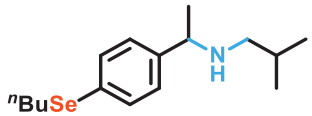
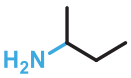
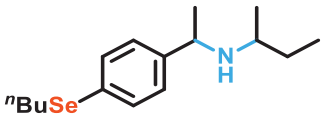
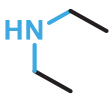
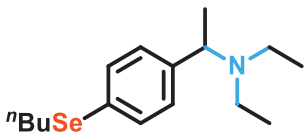
A fim de aumentar o escopo de moléculas seleniladas contendo o grupo amina, foram realizadas reações de aminação redutiva em reator com irradiação de micro-ondas entre a 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona (**3**) e aminas primárias e secundárias.

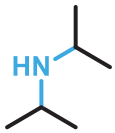
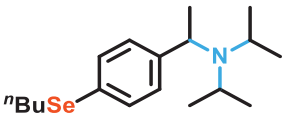
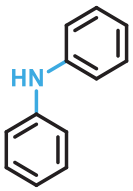
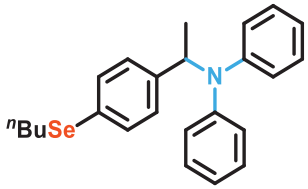
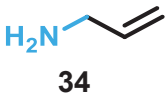
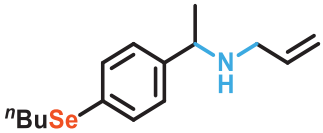
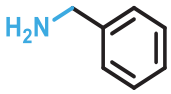
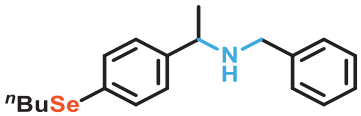
Os ensaios iniciais foram realizados empregando as condições definidas anteriormente, sendo a 80 °C e 5 min de irradiação. Como o sistema de reação é aberto foi necessário observar o ponto de ebulição de cada fonte de amina utilizada na reação para que não houvesse perda do material. A amina **29** apresenta um ponto de ebulição de 63 °C, a amina **30** de 64 °C, a amina **31** de 55,5 °C e a amina **34** de 55 °C (Tabela 19). Após esta averiguação, a temperatura de reação foi ajustada para 50 °C.

TABELA 19 – RENDIMENTOS DAS SELENOAMINAS OBTIDOS VIA REAÇÃO DE AMINAÇÃO REDUTIVA.



3

#	Amina	Produto	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	**29**	 **10**	50	40
2	 **30**	 **11**	50	56
3	 **31**	 **12**	50	9*

4	 **32**	 **36**	80	-
5	 **33**	 **37**	80	-
6	 **34**	 **13**	50	10*
7	 **35**	 **38**	80	-

*Conversão obtida via CG-EM

No caso das reações para síntese das arilselenoaminas primárias **7**-**9** o acetato de amônio era utilizado como fonte de amônia e ácido acético, (via decomposição térmica). A presença do ácido na reação é de fundamental importância pois, o ácido acético protona o oxigênio da carbonila tornando-a mais eletrofílica e favorecendo o ataque do nucleófilo presente no meio.[81] Agora, para a reação empregando as aminas primárias e secundárias **29**-**35** foi necessária a adição de um ácido para auxiliar que neste caso foi a adição de ácido acético. A adição de ácido acético foi necessária pois, este ativa a carbonila favorecendo assim, o ataque nucleofílico da amina. O ácido favorece ainda, em uma segunda etapa da reação de aminação redutiva, o qual o ácido protona a imina preferencialmente, por ser mais básica que a cetona inicial, e é reduzida mais rapidamente do que a cetona no meio, favorecendo a formação da amina e não do álcool. Esta seletividade permite um procedimento conveniente de aminação redutiva direta.

Assim, na sequência do trabalho, as reações visando a síntese das arilselenoaminas secundárias **10** e **11** foram realizadas em 5 min de reação a 50 °C utilizando reator de micro-ondas. A purificação destes compostos foi realizada por cromatografia *flash* a mistura acetato de etila/etanol 9:1 como eluente. Após a purificação, a amina **10** foi isolada com 40% de rendimento sendo isolado também, 24% de acetofenona advinda da degradação da 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona, 21% de disseleneto de difenila e 15% da amina **29** (material de partida). A amina **11** também foi isolada com

56% de rendimento, nesta reação foi isolado ainda, 10% de 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona (**3**), 20% de disseleneto de dibutila e 14% de acetofenona (Tabela 19).

Quando as aminas **31** e **34** foram empregadas como nucleófilos, análises qualitativas via cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas revelaram a presença das aminas de interesse **12** e **13** com abundância relativa de 9 e 10%, respectivamente. No cromatograma referente a reação de formação da amina **12** pode-se observar 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona (**3**) com abundancia relativa de 58%, 12% de 1-feniletanamina advindo da aminação redutiva da acetofenona no meio e disseleneto de dibutila com uma abundancia relativa de 21%. No cromatograma referente a reação de formação da amina **13** pode-se observar 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona (**3**) com abundancia relativa de 56%, disseleneto de dibutila com uma abundancia relativa de 25%, 9% de 1-feniletanamina advindo da aminação redutiva da acetofenona. A purificação dos produtos via cromatografia *flash* não foi possível devido a pequena quantidade sintetizada.

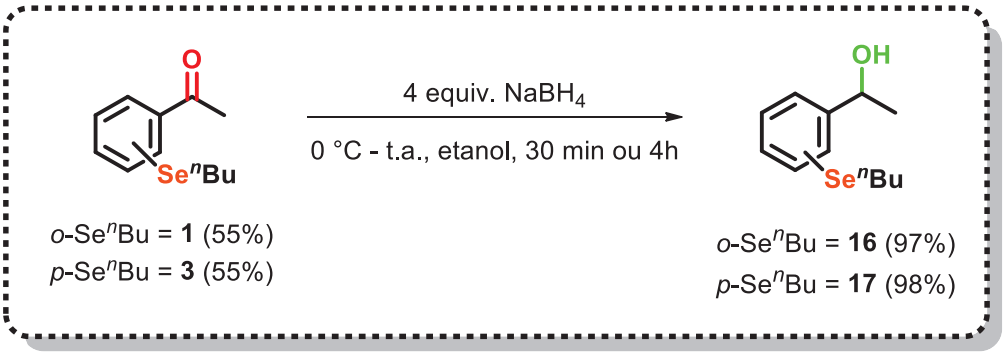
Quando as aminas **32** e **33** foram empregadas como nucleófilos visando a síntese das aminas terciárias **36** e **37**, não foi observada a formação dos produtos de interesse. Este resultado não era esperado pois, a amina **32** é mais nucleofílica que as aminas primárias empregadas nas reações citadas acima, por se tratar de uma amina secundária e esta ter uma indução eletrônica dos substituintes.[31] Porém, acredita-se que a reação não tenha ocorrido por esta amina secundaria **32** ser mais volumosa dificultando o ataque à carbonila da 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona.

O mesmo foi observado para a amina **33** quando utilizada como nucleófilo. Apesar desta amina ser menos nucleofílica em comparação com a amina **32** pois, o orbital *p* com o par de elétrons da amina **33**, está alinhando com os orbitais *p* dos anéis aromáticos substituintes, fazendo com que este par de elétrons esteja em ressonância com os anéis e assim menos disponível para o ataque nucleofílico à carbonila.[123] Apesar da deslocalização eletrônica, era esperado que a reação acontecesse por se tratar de um amina secundária e ainda assim, mais nucleofílica que as aminas primárias citadas acima. Porém, na amina **33** pode ser observado o mesmo efeito estérico por causa dos grupos ligados a amina serem volumosos dificultando o ataque nucleofílico à carbonila da -(4-(butilselenil)fenil)etanona. Quando a amina **35** foi empregada como nucleófilo na reação de aminação redutiva também não foi observada a formação do produto recuperando-se todo o material de partida.

As arilselenoaminas sintetizadas foram caracterizadas por RMN de ^{1}H e de ^{13}C, CG-EM e IVTF. Os dados espectrais dos outros compostos estão relatados em materiais e métodos.

3.1.4 Síntese de Hidroxiarilselenos

Com o objetivo de avaliar a influência dos grupos funcionais nos compostos contendo selênio em posterior atividade biológica, foi realizada a síntese de derivados das arilselenoaminas e também derivados das arilselenocetonas contemplando assim, compostos nitrogenados e oxigenados de selênio. A síntese foi realizada conforme o Esquema 17, o qual para a 1-(2-(butilselenil)fenil)etanol **16** obteve-se 97% de rendimento e o 1-(4-(butilselenil)fenil)etanol **17** obteve-se 98% de rendimento.



Esquema 17: Síntese dos hidroxiarilselenetos **16** e **17**

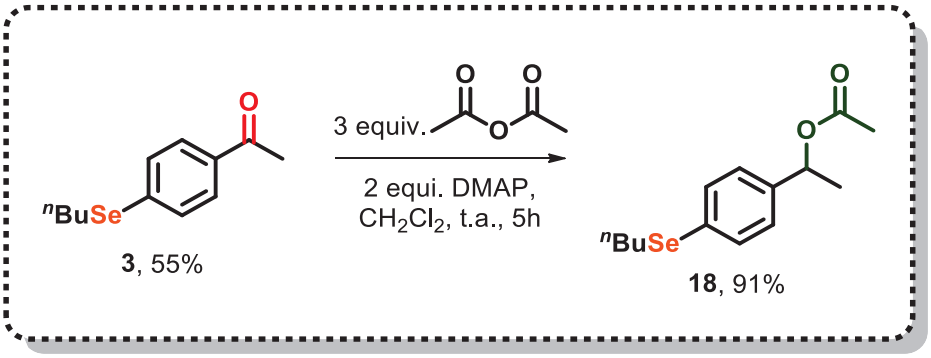
Para a síntese do hidroxiarilseleneto **16**, a reação foi acompanhada de hora em hora via cromatografia em camada delgada e foi observado o completo consumo do material de partida após 4h de reação. O hidroxiarilseleneto **16** foi obtido em rendimento quantitativo e elevado grau de pureza e assim, nenhum tipo de purificação foi necessária.

Para a síntese do hidroxiarilseleneto **17**, o mesmo procedimento foi realizado, porém, a redução da *p*-arilselenocetona **3** se deu em apenas 30 minutos de reação, a qual, também foi acompanhada via cromatografia em camada delgada. Com esta distinta diferença de tempo reacional para a redução da *o* e *p*-selearilcetona é possível identificar o mesmo comportamento de menor reatividade, já observado na obtenção da o-arilselenoamina. Esta menor reatividade para selenetos *orto* substituídos em reduções para seus análogos hidroxisselenetos empregando enzimas ou células inteiras, já tinha sido descrito na literatura por Andrade e colaboradores[115] e, Comasseto e colaboradores[116] e, citado anteriormente neste documento. Este comportamento reforça ainda mais o interesse e estudos mais aprofundados para melhor justificar esta menor reatividade.

Afim de avaliar a influência dos grupos funcionais frente as atividades biológicas testadas, como mencionado anteriormente, outros derivados foram sintetizados, porém, apenas os selenetos com o grupo funcional em posição *para* pois, em resultados preliminares das atividades biológicas, que serão discutidos posteriormente neste documento, os selenetos *p*-substituídos apresentaram os melhores resultados frente aos alvos biológicos testados.

3.1.5 Síntese do Arilselenoéster

Dando continuidade a síntese dos derivados selenilados, o *p*-arilselenoéster foi sintetizado a partir da *p*-arilselenocetona e empregando como doador acila o anidrido acético (Esquema 18).

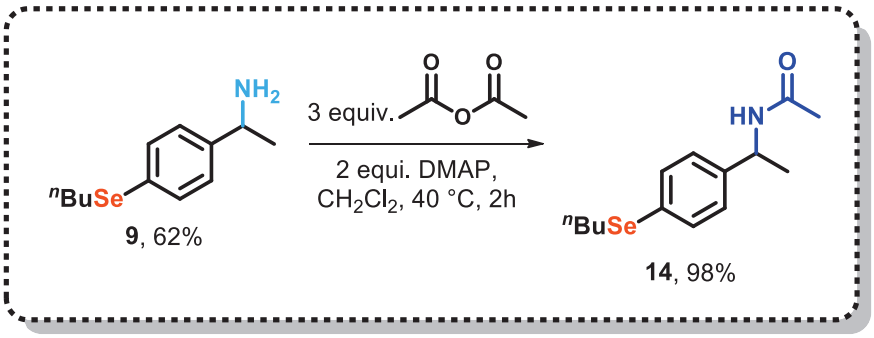


Esquema 18: Síntese do acetato de 1-(4-(butilselenil)fenil)etila **18**

A síntese foi realizada conforme o Esquema 18, o qual para o acetato de 1-(4-(butilselenil)fenil)etila **18** obteve-se 91% de rendimento. A reação foi acompanhada de hora em hora via cromatografia em camada delgada e foi observado o completo consumo do material de partida após 5h de reação. O arilselenoéster **18** foi obtido em rendimento quantitativo e elevado grau de pureza e assim, nenhum tipo de purificação foi necessária.

3.1.6 Síntese da Arilselenoamida

Tendo as aminas em mãos elas foram utilizadas como precursoras para síntese de outras classes de compostos contendo Se, e a primeira foi a da amida.[124] Esta é de grande interesse para posterior avaliação da atividade biológica pois, já se é bem conhecido na literatura que muitos compostos candidatos a fármacos possuem o grupamento amida em sua estrutura.[125] Uma análise de empresas farmacêuticas confirmou que a formação de ligação de amida foi aplicada para a síntese de 66% dos candidatos a fármacos.[126] A síntese foi realizada conforme o Esquema 19, o qual para a 1-(4-(butilselenil)fenil)etanamida **14** obteve-se 98% de rendimento.

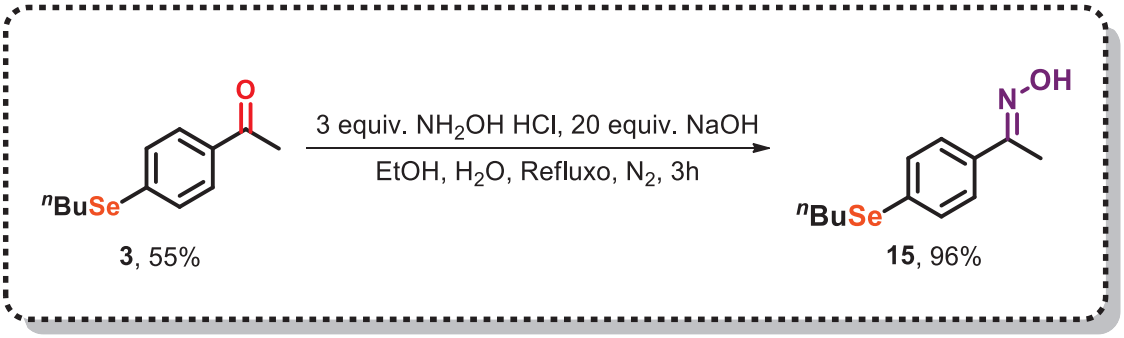


Esquema 19: Síntese da 1-(4-(butilselenil)fenil)etanamida **14**[124]

A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e foi observado o completo consumo do material de partida em 2h de reação. A arilselenoamida **14** foi obtida em rendimento quantitativo e com elevado grau de pureza dispensando etapas de purificação ao final do processo.

3.1.7 Síntese da Arilseleno-oxima

Para completar a síntese dos derivados das arilselenocetonas e aminas, a arilseleno-oxima foi sintetizada a partir da *p*-arilselenocetona e cloridrato de hidroxilamina, conforme Esquema 20.



Esquema 20: Síntese da (*E*)-1-(4-(butilselenil)fenil)etanona oxima **15**[127, 128]

A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e foi observado o completo consumo do material de partida em 3h de reação. A arilselenooxima **15** foi obtida com 96% de rendimento e com elevado grau de pureza dispensando etapas de purificação ao final do processo. Na literatura, é relatado que os isômeros *E* e *Z* das oximas podem ser obtidos, porém, apenas o isômero *E* da arilselenooxima foi obtido, sendo este o produto termodinamicamente favorável pois, no isômero *E* o grupo volumoso está trans ao OH da oxima.[127, 128]

3.2 ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

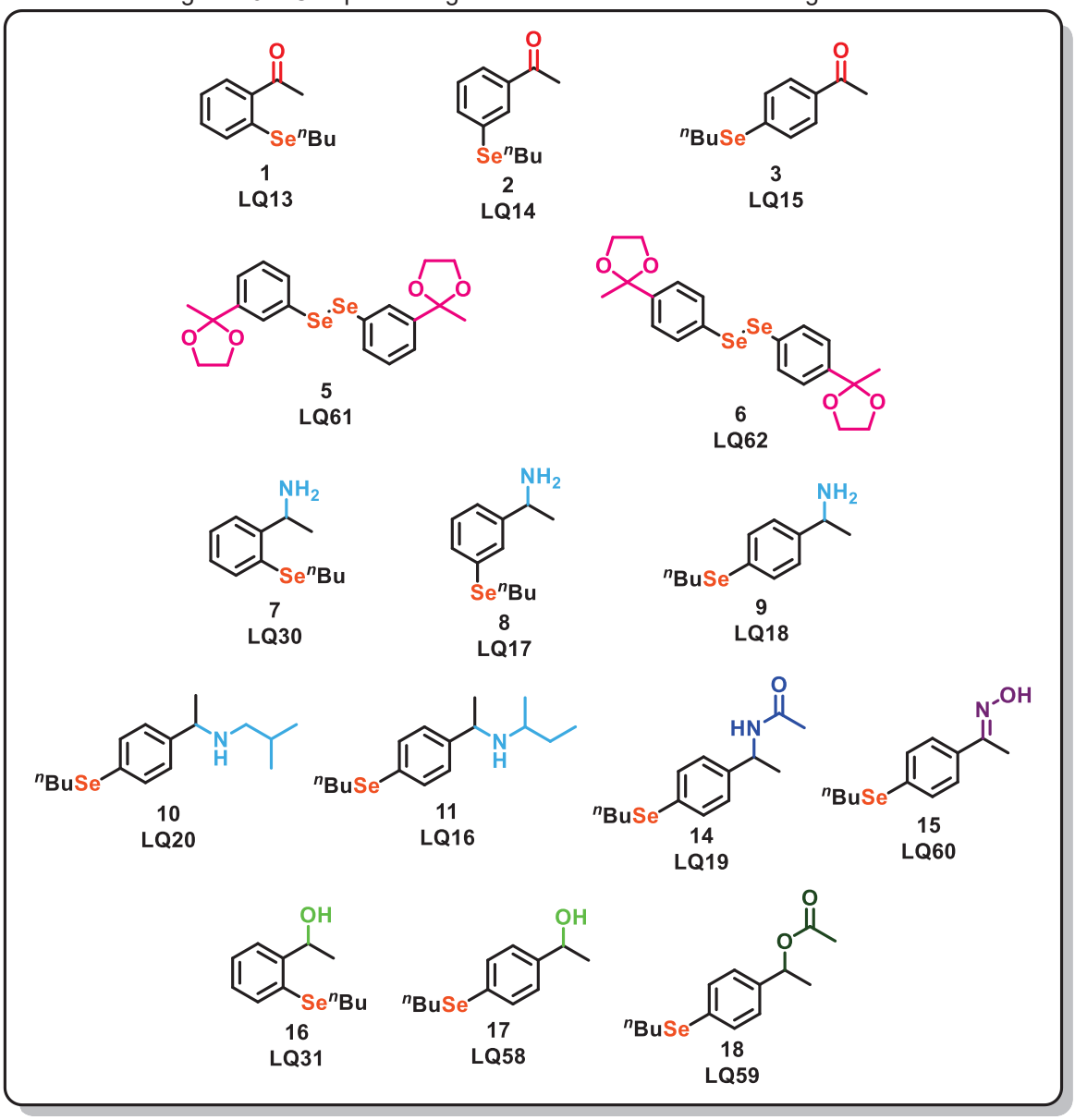
Os ensaios biológicos foram realizados no Laboratório de Inovação Tecnológica no Desenvolvimento de Fármacos e Cosméticos do departamento de Ciências Básicas e da Saúde, na Universidade Estadual de Maringá coordenado pelo Prof. Dr. Celso Vataru Nakamura.

De todos os compostos sintetizados os que estão expostos na

Figura 29 foram submetidos a avaliação biológica frente a patógenos como o protozoário *Leishmania amazonensis*, frente a 2 bactérias GRAM negativas, 1 bactéria GRAM positiva, 4 fungos leveduriformes e 3 fungos filamentosos, células tumorais do tipo HT-29 (colo intestinal), PC-3 (próstata) e HeLa (mama) e células controle para a avaliação da citotoxicidade. Os compostos enviados para avaliação biológica receberam um novo código de catalogação e a partir de agora estes serão citados conforme os códigos demonstrados na

Figura 29.

Figura 29 – Compostos organosselenilados avaliados biologicamente



3.2.1 Atividade Antiprotozoária frente a *Leishmania amazonensis*

Os compostos selenilados **LQ13-20** foram avaliadas frente às células promastigotas do protozoário *Leishmania amazonensis* que é responsável pela doença de leishmaniose para verificar a ação destes compostos ao referido alvo biológico.

A leishmaniose é uma infecção parasitária crônica de humanos e mamíferos que pode se manifestar no organismo de 4 formas clínicas: cutânea, muco-cutânea, visceral e cutânea difusa. Esta última é relativamente rara e está associada à males que se

manifestam nas mucosas.[127, 130, 131] De uma forma geral estas causam erupções cutâneas em forma de feridas.

A leishmaniose é uma doença causada pelos protozoários parasitos do gênero *Leishmania* que são membros da família Trypanosomidae. Ela é transmitida ao homem por de insetos flebotomíneos que inserem o protozoário por meio de picadas.[132]

Estes protozoários são organismos unicelulares contendo um flagelo e uma organela. Eles se apresentam de duas principais formas morfológicas. As promastigotas que são extracelulares, possuem flagelo e grande mobilidade. E as amastigotas que são imóveis e sem flagelo aparente.[133] As formas genericamente denominadas promastigotas são facilmente cultiváveis e, portanto, as mais aplicadas para ensaios.

A leishmaniose é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença tropical negligenciada que ocorre em muitos países. Segundo o último levantamento da doença realizado pela OMS no período de 2006 a 2015, dos países onde a doença é endêmica, 25 foram considerados países com alto risco para a contração da doença. Em 2015, 200 países relataram a presença da doença manifestada por pelo menos uma das 4 formas clínicas da leishmaniose. Ainda no levantamento deste ano, 87 países foram considerados endêmicos para a doença leishmaniose cutânea, que é a mais comum, sendo que a região do Mediterrâneo Oriental foi onde teve a maior incidência de casos com 82%, levando em consideração proporcionalmente o tamanho da região. Em segundo lugar vem a região das Américas com 58%.[134]

Dentro da região das Américas o Brasil é o país no qual a doença é de grande incidência. Um levantamento realizado pelo Ministério da Saúde publicado em 2017, relata que em 2015 havia 3289 pessoas infectadas pela leishmaniose do tipo visceral e 19395 pessoas infectadas pela leishmaniose do tipo tegumentar. Sendo estes valores ainda considerados expressivos.[135]

Após todo o exposto, configura-se o interesse por novos compostos que possuam atividade contra o protozoário *Leishmania amazonensis* pois, o controle desta doença se faz necessária devido ao grande número de pessoas contaminadas pela leishmaniose sendo esta, uma doença que ainda se manifesta no mundo todo.

Com isto vislumbrou-se a ideia dos compostos selenilados serem avaliados frente ao protozoário e então estes, foram submetidos a ensaios biológicos em células promastigotas do protozoário *Leishmania amazonensis*. Os resultados foram expressos em IC_{50}, que é a dosagem mínima necessária para inibir 50% do crescimento dos protozoários. Concentrações de IC_{50} dos compostos acima de 100 μmol L^{-1} são considerados sem atividade (Tabela 20).

TABELA 20 – CONCENTRAÇÃO NECESSÁRIA PARA INIBIR O CRESCIMENTO DE 50% DE CÉLULAS PROMASTIGOTAS DO PROTOZOÁRIO LEISHMANIA AMAZONENSIS

#	*L. amazonensis*	Citotoxicidade Macrófago	Índice de seletividade
	IC_{50} (µmol L^{-1})	CC_{50} (µmol L^{-1})	(CC_{50} / IC_{50})
LQ13	> 100	243,4 ± 17,2	-
LQ14	> 100	215,6 ± 4,4	-
LQ15	> 100	337,5 ± 17,7	-
LQ16	43,9 ± 3,0	32,1 ± 3,0	0,7
LQ17	> 100	71,7 ± 7,1	-
LQ18	> 100	43,6 ± 1,5	-
LQ19	>100	36,2 ± 7,4	-
LQ20	43,1 ± 2,8	37,1 ± 0,6	0,9

Com os resultados obtidos foi possível observar que as arilselenocetonas **LQ13** a **15** não foram ativas contra esse protozoário, assim como as arilselenoaminas primárias **LQ17** e **18** e a arilselenoamida **LQ19**. Em contrapartida as arilselenoaminas secundárias **LQ16** e **20**, apresentaram atividade IC_{50} de 43,9 µmol L^{-1} e 43,1 µmol L^{-1}, respectivamente. Porém, apesar destes compostos possuírem melhor atividade para o alvo biológico testado, estes não apresentaram boa seletividade, com valores abaixo de 1. Isto indica a toxicidade dos compostos avaliados pois, as concentrações dos compostos **LQ16** e **20** necessárias para a morte de 50% das células controle foram menores que as concentrações necessárias para a morte dos protozoários. Comparando-se os resultados entre as aminas primárias e secundárias, este resultado indica uma possível relação da estrutura de selenoaminas secundárias com a atividade apresentada pois, estas apresentaram melhores resultados em relação as aminas primárias, contudo, se faz necessário um estudo mais aprofundado de compostos com estruturas similares a **LQ16** e **20** para se ter uma melhora na seletividade.

3.2.2 Atividade Antimicrobiana frente a bactérias e fungos

Os compostos **LQ13-20**, **30-31** também foram avaliados com potenciais agentes antimicrobianos em relação as bactérias *Staphylococcus aureus* (bactéria GRAM positiva), *Escherichia coli* (bactéria GRAM negativa), *Pseudomonas aeruginosa* (bactéria GRAM

negativa) e frente aos fungos *Candida albicans* (leveduriforme), *Candida parapsilosis* ATCC 22019 (leveduriforme), *Candida tropicalis* ATCC 200958 (leveduriforme), *Candida krusei* ATCC 6258 (leveduriforme), *Trichophyton rubrum* ATCC 28189 (filamentoso/dermatófito), *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 11480 (filamentoso/dermatófito) e Microsporum gypseum ATCC 14683 (filamentoso/dermatófito).

A crescente preocupação com doenças causadas por fungos e bactérias está aumentando a cada dia devido ao surgimento de microrganismos que causam infecções resistentes aos antimicrobianos existentes.

Levando em consideração esse preocupante quadro, neste trabalho foi estudada a classe de fungos leveduriforme do gênero *Candida spp*. Essas leveduras podem ser encontradas em vários ecossistemas e fazem parte da microbiota de humanos e outros animais. São fungos unicelulares considerados oportunista pois habitam o intestino humano, cavidade oral, microflora vaginal, uretra e pulmões.[136, 137] Porém, quando o indivíduo sofre um desequilíbrio biológico pode ocorrer uma invasão e multiplicação destes fungos nos tecidos ou ainda, esta proliferação pode ocorrer com rompimento das barreiras anatômicas, como queimaduras, cateteres ou cirurgias invasivas.[138] Esta invasão é facilitada pela forma que esses fungos se apresentam, sendo em forma de hifas e pseudo-hifas pois, estas formas favorecem a penetração nos tecidos do hospedeiro. Com isso ocorre a formação da infecção conhecida como candidíase.[139, 140]

São conhecidas em torno de 200 espécies de fungos do gênero Candida e pelo menos 15 espécies estão associadas a doenças humanas das quais, 5 espécies mais comuns são causadoras de cerca de 90% de doenças invasivas e dessas 5 espécies 4 são estudadas neste trabalho.[141]

A candidíase é a infecção na corrente sanguínea causada por leveduras do gênero *Candida spp* pode ser classificada de duas formas: candidíase superficial ou de mucosa e candidíase invasiva ou sistêmica. A primeira é a mais comum e suas manifestações são na pele e mucosa. Já a candidíase sistêmica ocorre pela disseminação do micro-organismo no corpo sendo espalhado pelo sangue e podendo se instalar em órgãos vitais como cérebro e rins, em casos mais graves pode levar até a morte. Este tipo de manifestação ocorre com maior incidência em indivíduos com imunidade baixa.[142]

A candidíase invasiva causa doenças graves como a candidemia, candidíase disseminada, endocardite, meningite e endoftalmite.[143] Esta modalidade afeta em média 250 mil pessoas por ano no mundo todo e chega a causar a morte de mais de 50 mil pessoas.[144] No Brasil, a candidíase invasiva acomete 2,5 pessoas a cada 1000 casos de internação em hospitais.[145]

Outros fungos estudados neste trabalho são fungos filamentosos dermatófitos. Estes fungos são responsáveis por doenças como micose na pele, cabelo e unhas ou ainda

dermatofitoses e utilizam a queratina como fonte de nutrientes.[146] As espécies de fungos dermatófitos pertencentes aos gêneros *Microsporum* e *Trichophyton* estão entre os agentes mais comuns de infecções fúngicas em seres humanos no mundo, afetando cerca de 40% da população.[147]

Os compostos sintetizados neste trabalho também foram avaliados frente a bactérias GRAM positivas e negativas, que se diferenciam pela estrutura da parede celular. Bactérias GRAM positivas tem uma parede mais espessa e rígida, e algumas são úteis para o organismo, nem sempre se configurando como patógenas. Bactérias GRAM negativas possuem uma parede celular mais fina, porém mais complexa, tornando a entrada de medicamentos dificultada e com isso estas bactérias são mais resistentes a tratamentos.[148]

Uma das bactérias que foi utilizada para a avaliação *in vitro*, foi a *Staphylococcus aureus*, que é uma bactéria GRAM positiva de formato arredondado e é um aeróbio facultativo, ou seja, ele pode crescer na ausência de oxigênio. Em humanos ela é encontrada no nariz, no trato respiratório e na pele podendo causar como doenças infecções de pele, infecções respiratórias como sinusite e intoxicação alimentar.[149-151]

As bactérias GRAM negativas *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* também foram alvos de avaliação biológica dos compostos selenilados sintetizados. *Escherichia coli* apresenta o formato de bacilo e é encontrada na flora intestinal de humanos. Esta bactéria é a mais comum em ambientes hospitalares e ela pode ocasional ao indivíduo imunocomprometido alguns tipos de infecções intestinas, no trato urinário e até menigite.[152-154]

Pseudomonas aeruginosa se apresenta em formato de bastonete, é uma bactéria aeróbia que tem ocorrência em ambientes aquáticos, tecidos vegetais e animais. Esta bactéria é uma das principais causadoras de infecções hospitalares em pacientes, ela pode ocasionar pneumonia, infecções gastrointestinais, dermatites entre outras.[155-157] Desde 1987 nenhuma nova classe de medicamentos com atividade frente a bactérias GRAM negativas foi aprovada, fazendo com que aumente o interesse por compostos que tenham atividade antibiótica.[158]

Apesar do grande arsenal de medicamentos comerciais antifúngicos e antibióticos, a falta de diversidade estrutural além da toxicidade e o aumento da resistência a esses medicamentos devido ao uso profilático intensivo, levam a estimular os pesquisadores a investigar novas fontes de compostos ativos para combater essas doenças. Configura-se o interesse em compostos que apresentem atividade biológica antimicrobiana. Então, os compostos sintetizados **LQ13**-**20**, **30** e **31** foram submetidos a testes biológicos frente a fungos e bactérias (TABELA 21).

TABELA 21 – VALORES DE CONCENTRAÇÃO MÍNIMA INIBITÓRIA (MIC) E CONCENTRAÇÃO MÍNIMA BACTERICIDA OU FUNGICIDA (MBC OU MFC) DOS COMPOSTOS **LQ13** A **31** EXPRESSOS EM µg mL^{-1}.

Compostos MIC/MBC ou MFC (µg mL^{-1})	Micro-organismo									
	Bactérias			Fungos						
	S. aureus	***E. coli***	***P. aeruginosa***	***C. parapsilosis*** ATCC 22019	***C. tropicalis*** ATCC 200958	***C. krusei*** ATCC 6258	***C. albicans***	***Trichophyton rubrum*** ATCC 28189	***Trichophyton mentagrophytes*** ATCC 11480	***Microsporum gypseum*** ATCC 14683
LQ13	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	1000/1000	1000/1000	1000/1000
LQ14	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
LQ15	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	500/500	500/ 1000	1000/ 1000
LQ16	500/ 500	>1000	>1000	500/ 1000	500/ 500	250/ 500	31,25/ 125	62,5/ 125	62,5/ 125	62,5/ 62,5
LQ17	>1000	1000/ 1000	>1000	1000/ 1000	1000/ >1000	1000/ 1000	250/ 250	1000/ 1000	1000/ >1000	1000/ 1000
LQ18	1000/ 1000	1000/ 1000	>1000	1000/ 1000	>1000	500/ 1000	125/ 250	1000/ 1000	1000/ 1000	1000/ >1000
LQ19	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	500/1000	250/500	500/1000
LQ20	500/ 500	>1000	>1000	1000/ 1000	500/ 1000	500/ >1000	31,25/ 250	62,5/ 62,5	31,25/ 31,25	62,5/ 62,5
LQ30	>1000	1000/ >1000	>1000	>1000	>1000	1000/ 1000	>1000	500/1000	500/1000	1000/>1000
LQ31	1000/ >1000	>1000	>1000	1000/ 1000	500/500	500/500	500/500	250/250	250/250	250/500
Fluconazol	-	-	-	3,9/7,8	3,9/3,9	62,5/125	7,8/7,8	31,25/31,25	125/125	125/125
Estreptomicina	15,6/ 62,5	7,8/7,8	3,9/62,5	-	-	-	-	-	-	-

CIM: Concentração inibitória mínima. CMF: Concentração mínima fungicida.

Melhores resultados

Compostos que apresentaram melhores resultados que o fármaco referência

Compostos que apresentaram atividade moderada

Com os resultados foi possível observar que os derivados oxigenados **LQ13** a **15** não apresentaram ou tiveram baixa atividade antimicrobiana. Ao passo que os derivados nitrogenados foram considerados ativos frente a bactéria *S. aureus* e a todos os fungos testados sendo, a atividade antifúngica mais pronunciada. Foi possível observar ainda que a posição do grupo BuSe- no anel aromático interferiu na atividade antimicrobiana sendo que as substâncias mais ativas foram aquelas com o grupo em posição *para*. Vale destacar que as selenoaminas secundárias **LQ16** e **LQ20** foram 2 e 4 vezes mais ativas, respectivamente, perante a inibição e morte dos fungos *Trichophyton mentagrophytes* e *Microsporum gypseum* que o fármaco Fluconazol, utilizado como referência. Os compostos que estão em destaque na Tabela 21 nas cores verde e laranja, apresentaram valores de inibição e morte dos fungos considerados como uma boa atividade antifúngica por estarem e uma concentração abaixo de 100 μmol L^{-1}.[159] Novamente comparando-se as arilselenoaminas primárias com as secundárias observa-se uma tendência para aminas secundárias terem maior atividade frente a este alvo biológico.

Com os resultados obtidos neste trabalho fica evidenciada o potencial de compostos selenilados frente a alvos biológicos para a atividade aintimicrobiana, mais especificamente, compostos selenilados contendo o grupo amina em sua estrutura.

3.2.3 Atividade Antitumoral Frente a Células de Câncer de Colon Intestinal (HT-29), Próstata (PC-3) e de Colo do Útero (HeLa)

Os compostos **LQ13** a **20** foram ainda, avaliados para atividade antitumoral frente as células de câncer de cólon intestinal (HT-29), de próstata (PC-3) e de colo do útero (HeLa). O câncer é uma doença caracterizada pela proliferação desordenada, e pelo crescimento de células devido a desregulação funcional de enzimas que estão relacionadas aos processos de indução, controle e ou morte do ciclo celular.[160]

O câncer é uma doença que preocupa atualmente pois, a cada ano há um aumento de casos e uma alta taxa de mortalidade. É uma doença que traz consequências sobre a qualidade de vida do paciente e os atuais tratamentos são muito agressivos deixando o paciente debilitado. Isso traz um interesse cada vez maior em compostos que apresentem atividade antitumoral para todos os tipos de câncer.

O câncer de cólon intestinal ou colorretal é um tipo de tumor que ocorre no intestino grosso (cólon) e o reto.[161] Este tipo de câncer é o mais comumente diagnosticado na Europa e o quarto mais incidente nos Estados Unidos, no qual foi estimado 135.430 novos casos em 2017.[161, 162] No Brasil segundo o Instituto Nacional de Câncer, a estimativa para 2016 era de 34.280 novos casos e em 2013 houve 15.415 mortes por esse tipo de câncer.[163]

Outro tipo de câncer que também tem grande incidência é o câncer de próstata. A próstata é uma glândula endócrina exclusiva do sistema reprodutor masculino e está diretamente relacionada a produção do fluído seminal liberado durante o ato sexual.[164]

Nos Estados Unidos o câncer de próstata é o mais comum entre homens, o qual a cada 7 homens um tem câncer de próstata.[165] A estimativa para 2018 da American Cancer Society é de 164.690 novos casos e aproximadamente 29 mil mortes.[166] No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer, a estimativa para 2016 era de 61.200 novos casos e aproximadamente 14 mil mortes.[167]

O terceiro tipo de célula tumoral estudada neste trabalho foi a de câncer cervical, também conhecido como câncer de colo do útero (HeLa). O câncer de colo do útero é o segundo tipo de câncer ginecológico de maior incidência no mundo e o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres.[168] Alguns fatores podem influenciar ocasionalmente na ocorrência desse tipo de câncer como, infecções por papilomavírus humano (HPV), múltiplos parceiros sexuais, uso prolongado de contraceptivos orais e exposição à fumaça de cigarro.[169] Estima-se que a cada ano surjam meio milhão de novos casos de câncer de colo do útero e destes, 200 mil casos levam a morte.[170] No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estima que neste ano se tenham 16.370 novos casos e que em 2013 cerca de 5 mil mortes tenham sido ocasionada por este tipo de câncer.[171]

Esses dados são bastante expressivos no mundo todo, sendo então, estes alvos biológicos de grande interesse para estudos na síntese orgânica em geral. A fim de se verificar se os compostos selenilados sintetizados apresentavam atividade biológica frente a esses alvos biológicos de grande importância os compostos **LQ13** a **20** foram submetidos a avaliação biológica frente à três tipos de células tumorais referentes ao câncer de colón intestinal (HT-29), próstata (PC-3) e colo do útero (HeLa).

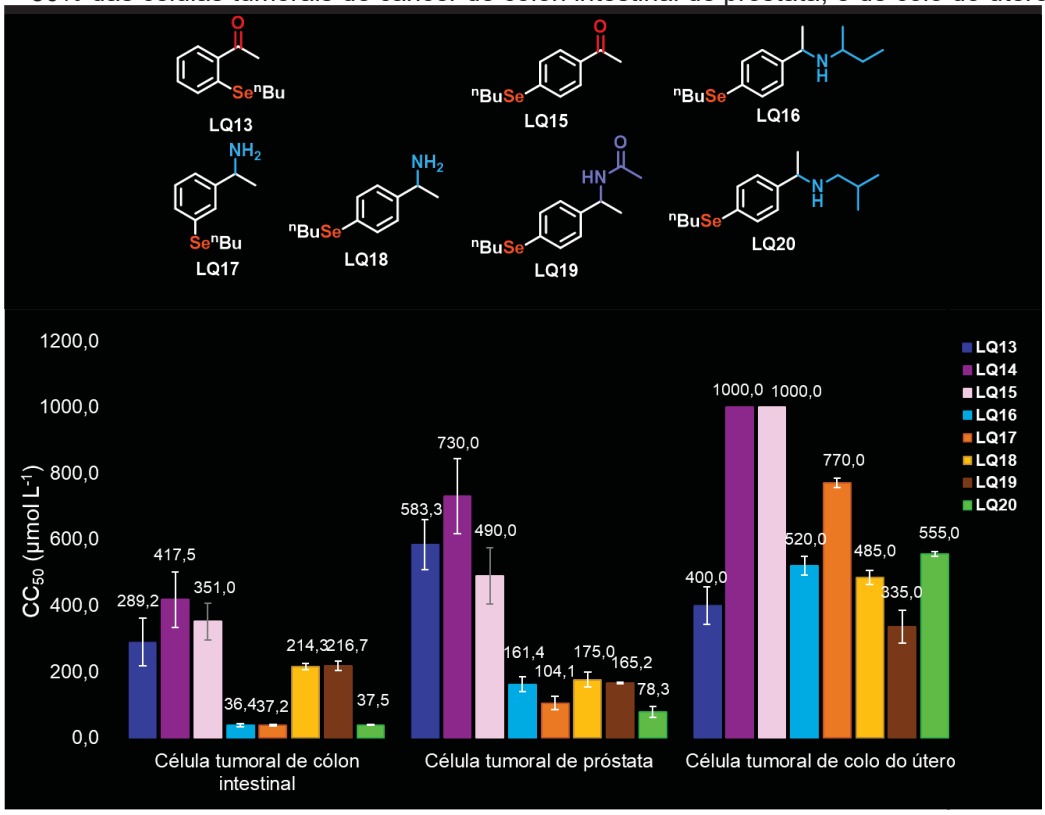
Os resultados foram expressos em valores de CC_{50} que é a concentração citotóxica necessária para a inibição do crescimento de 50% das células tumorais. Nestes ensaios quase todos os compostos sintetizados apresentaram atividade para estes três tipos de câncer (FIGURA 30). Apenas os compostos **LQ14** e **15** não apresentaram citotoxicidade nas concentrações testadas frente a células de câncer de colo do útero e foram os menos ativos para as células tumorais de cólon intestinal e próstata. A arilselenocetona **LQ13** apresentou uma atividade moderada em comparação aos outros compostos frente as células de colo do útero, o que foi um perfil diferente do ocorrido quando testado frente as outras células tumorais. Nestes ensaios foi possível observar ainda, um comportamento distinto dos outros testes biológicos em relação as arilselenoaminas **LQ17** e **18** e a arilselenoamida **19**. Anteriormente o comportamento das aminas era parecido e diferente da amida, para esse teste, a arilselenoamina **LQ17** que se refere a substituição do grupo selenobutila em *meta* ao anel aromático, obteve o melhor resultado dos três compostos

com 37,2 µmol L^{-1} para células de HT-29 e 104,1 µmol L^{-1} para células de PC-3. Já a arilselenoamina **LQ18** que se refere a substituição do grupo selenobutila em *para* ao anel aromático, apresentou concentrações similares a arilselenoamida **LQ19**. Isso indica que a posição do substituinte no anel aromático interfere na atividade biológica, tendo-se como preferência a substituição em *meta*.

Para as células HT-29 o composto que teve resultado mais expressivo foi o **LQ16** com CC_{50} de 36,4 µmol L^{-1} seguido da molécula **LQ20** com CC_{50} de 37,5 µmol L^{-1}. Quando comparados os compostos para a linhagem PC-3, o melhor resultado obtido foi do composto **LQ20** apresentando um CC_{50} de 78,3 µmol L^{-1} seguido dos compostos **LQ17** e **16** com CC_{50} de 104,1 e 161,4 µmol L^{-1}, respectivamente. E no caso da avaliação biológica frente a células HeLa a arilselenoamida **LQ19** foi o composto que apresentou melhor resultado de todos os avaliados.

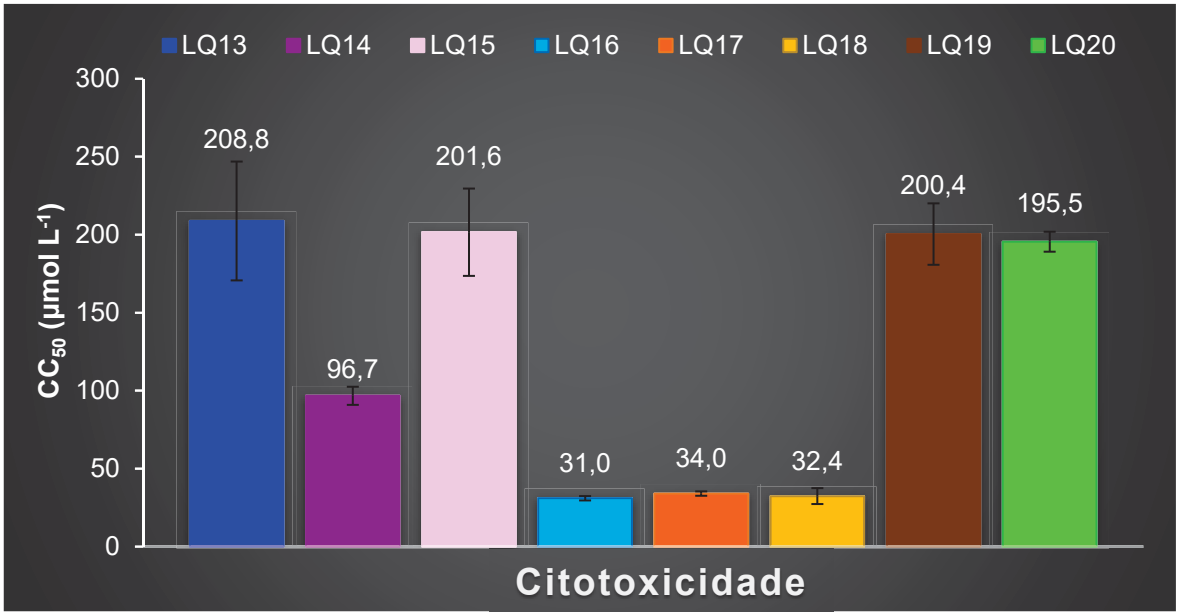
De um modo geral, estes resultados indicam novamente que as arilselenoaminas secundárias **LQ16** e **20** obtiveram bons resultados para os dois tipos de câncer sugerindo que aminas secundárias são mais promissoras para esta atividade biológica e a **LQ19**, a *p*-arilselenoamida, foi o composto que teve melhor resultado frente as células HeLa indicando assim, que a função amida é a mais promissora frente ao tratamento de câncer de colo do útero. De um modo geral os compostos foram mais ativos para as células HT-29 do que para as células PC-3 e as células HeLa.

FIGURA 30 – Concentração dos compostos **LQ-13** a **20** necessária para inibir o crescimento de 50% das células tumorais de câncer de cólon intestinal de próstata, e de colo do útero.



Outro dado que deve ser levado em consideração que é de grande importância é a seletividade dos compostos avaliados biologicamente pois, o que se deseja é que os compostos sejam ativos para as células tumorais, porém, que não ocasionem a inibição de células sadias. Para isto os compostos foram submetidos a ensaios com queratócitos de pele humana (HACAT) que foi utilizada como célula controle (FIGURA 31).

FIGURA 31 – Concentração dos compostos **LQ13** a **20** necessária para inibir o crescimento de 50% das células queratinócitos de pele humana, controle de toxicidade para comparar com as células tumorais

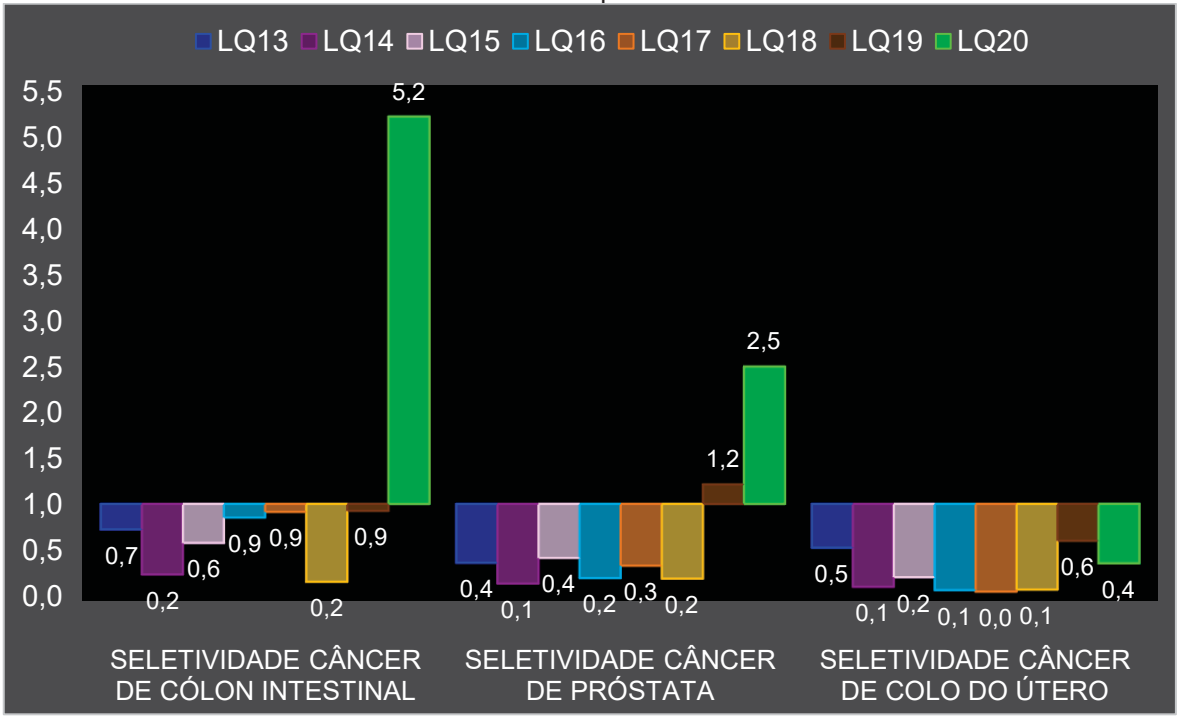


Os resultados foram interessantes e indicaram que as arilselenocetonas **LQ13** a **15** apresentaram maior seletividade para as células controle, tendo-se valores mais altos de CC_{50} assim como a selenoamida **LQ19** e arilselenoamina **LQ20**. Já os compostos **LQ16** a **18** que tinham obtido resultados positivos para as atividades biológicas testadas anteriormente, não apresentaram seletividade pois, comparando-se o CC_{50} das células tumorais com as células controle, a diferença é pequena. No caso do **LQ18** o CC_{50} para as células controle foi de 32,4 µmol L^{-1} e para as células tumorais PC-3, por exemplo, foi de 175 µmol L^{-1}, sendo considerado tóxico para as células controle. Para as células HeLa todos os compostos foram muito mais tóxicos do que ativos por apresentarem um CC_{50} menor para as células de queratinócitos do que para as próprias células cancerosas de colo do útero.

Estes dados podem ser mais bem representados com o gráfico do índice de seletividade, que é a razão entre os valores de CC_{50} e IC_{50} para cada célula tumoral estudada. Valores acima de 1 indicam que o composto possui seletividade para as células tumorais em relação as células sadias. O melhor resultado da série foi para a

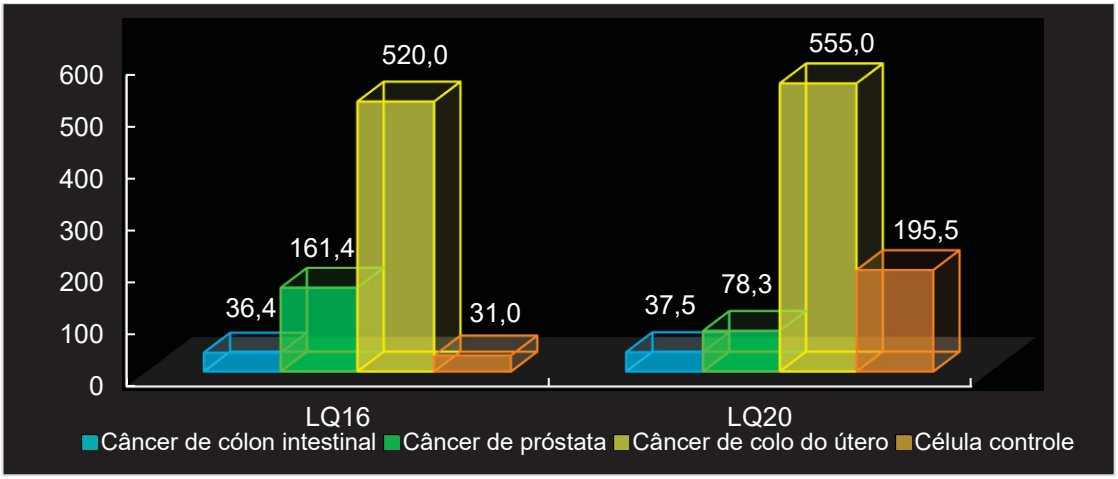
arilselenomina secundária LQ20 ao qual apresentou um índice de seletividade alto para a célula HT-29 de 5,2 e para a célula PC-3 de 2,5 (FIGURA 32).

FIGURA 32 – Índice de seletividade dos compostos frente as células tumorais avaliadas



Com o gráfico da FIGURA 33, o qual foram selecionados os compostos que se mostraram promissores frente as atividades antitumorais para dois dos três tipos de células avaliadas, **LQ16** e **20**, pode-se observar que apesar de o composto **LQ16** ter uma boa atividade frente as duas linhagens de células tumorais, este apresentou baixa seletividade pois, foi nocivo aos queratinócitos de pele humana utilizadas como controle. Já a arilselenoamina secundária **LQ20** apresentou o resultado interessante pois este, foi o melhor da série para praticamente todas as atividades biológicas e ainda apresentou uma alta seletividade com CC_{50} das células controle de 195,5 μmol L^{-1}. Apenas para a avaliação antitumoral de células de colo do útero que estes dois compostos não foram os mais promissores.

FIGURA 33 – Comparativo entre as atividades tumorais e a célula controle dos compostos **LQ16** e **20**



Compilando todos os resultados podemos concluir que o composto **LQ20**, uma amina secundária, foi o melhor da série em relação as atividades biológicas avaliadas. Pensando-se no desenvolvimento de futuros fármacos para aplicação antiprotozoária, antimicrobiana e antitumoral, estruturas similares a do composto **LQ20**, contendo o grupo amina secundária e com radicais seleneto em posição *para* ao anel aromático, podem ser promissores para este fim.

4 CONCLUSÕES

Compostos orgânicos de selênio contendo o átomo de nitrogênio na estrutura foram sintetizados pelas metodologias propostas com rendimentos satisfatórios, empregando irradiação de micro-ondas que levou aos produtos com melhores rendimentos em menores tempos de reação.

Após vários testes de reação foi possível obter a 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina (**7**) com 43% de rendimento. Para explicar a menor reatividade da 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona (**1**) na reação de aminação redutiva, foram levantadas algumas ideias porém, serão realizados outros experimentos teóricos para tentar justificar o comportamento químico das espécies envolvidas nesta transformação.

Uma série de selenoaminas secundárias e terciárias foi obtida empregando a metodologia com aquecimento por irradiação de micro-onda com rendimentos de 40 a 56%. Quando foram utilizadas as aminas secundárias **32** e **33** como nucleófilos para a obtenção das respectivas selenoaminas terciárias, os produtos **36** e **37** não foram observados.

Os compostos sintetizados foram avaliados quanto ao potencial antiprotozoário, antimicrobiano e antitumoral. As classes das selenoaminas **LQ16**, **17**, **18** e **20** e selenoamida **LQ19** apresentaram boa atividade biológica frente aos três alvos. Para todos os ensaios biológicos as selenoaminas secundárias **LQ16** e **20** apresentaram os melhores resultados de IC_{50} e CC_{50} demonstrando uma tendência de atividade biológica para aminas secundárias contendo selênio em uma relação *para* de substituição tornando essa classe de compostos interessante para aplicação biológica.

Derivados das arilselenocetonas e aminas de grupos funcionais variados com a porção BuSe- em posição *para* (**LQ30**, **31**, **58**, **59**, **60**, **61** e **62**) foram sintetizadas e enviadas para os ensaios biológicos descritos nesta tese e encontram-se em fase de avaliação. Com estes resultados será possível delinear as relações entre as estruturas e atividades dos compostos.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 ACOMPANHAMENTO DAS REAÇÕES, PURIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

As reações foram acompanhadas por análises via cromatografia em camada delgada (CCD) realizadas em cromatofolhas de alumínio, para HPTLC ALUGRAM® RP-18 W, com indicador UV254. As eluições foram feitas em solventes orgânicos puros ou combinados. As revelações das placas foram obtidas por irradiação com lâmpada ultravioleta em 254 nm.

As purificações via cromatografia em coluna foram realizadas em coluna de vidro, utilizando-se sílica flash 60 Å (220-440 mesh) da Sigma-Aldrich®. O diâmetro interno e a altura das colunas variaram de acordo com a quantidade de material a ser purificado. As eluições foram feitas em solventes orgânicos combinados e as frações coletadas foram evaporadas sob pressão reduzida, em evaporador rotativo.

Os compostos obtidos foram analisados por RMN de ^{1}H, ^{13}C, à temperatura ambiente em um espectrômetro Bruker AVANCE 200 (Departamento de Química – UFPR) ou 400 (Departamento de Bioquímica - UFPR), operando a 4.7 ou a 9.4 T, observando o núcleo de hidrogênio a 200,13 MHz ou 400,26 MHz e o núcleo de carbono a 50 MHz ou 100 MHz, equipado com uma sonda multinuclear de observação direta de 5 mm. Os deslocamentos químicos, expressas em ppm, foram expressos em relação ao sinal do tetrametilsilano (TMS) a 0,00 ppm como referência interna. Os dados de RMN de ^{1}H foram relatados da seguinte forma: deslocamento químico (δ), multiplicidade (s = simpleto, d = dupleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipleto), constante de acoplamento (Hz) e intensidade relativa (integral). Os espectros de massas foram obtidos em um CG-MS Shimadzu QP2010 Plus com coluna capilar RTX-5 (30m x 0,25mm d.i. x 0,25μm de espessura de filme; Restek Chromatography Products, EUA), operando em modo de ionização por impacto de elétrons (70 eV) acoplado a um cromatógrafo a gás Shimadzu CG-2010, injetor do modo Split razão 50 e com fluxo de hélio de 1 mL min^{-1}. A temperatura da fonte de íons foi de 200 °C, a temperatura inicial da coluna foi de 50 °C permanecendo por 1 minuto. A rampa de aquecimento foi 10 °C min^{-1} até 250 °C. Os compostos sintetizados foram analisados por espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (IVTF) [Equipamento BOMEM (Departamento de Química – UFPR)] na faixa espectral de 4000-400cm^{-1} com 64 scans para amostras sólidas e 32 scans para amostras líquidas e resolução de 4 cm^{-1}. Para a análise dos produtos sólidos foram utilizadas pastilhas de KBr e, para a análise dos líquidos, foi colocada uma lâmina de composto depositada sobre um cristal de KBr.

5.2 SÍNTESE DAS ARILSELENOCETONAS[87]

Em um Erlenmeyer de 250 mL foram adicionados a amino-acetofenona de interesse (405 mg, 3 mmol), ácido sulfúrico ou ácido clorídrico (0,8 mL) e água (0,8 mL). A solução resultante foi mantida abaixo de 0 °C e uma solução aquosa de $NaNO_2$ (276 mg, 4 mmol, em 1 mL de água) foi adicionada gota a gota. Na sequência, o pH da solução foi ajustado para 7,0 por meio da adição lenta de solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ ou Na_2CO_3. Após isto, uma solução *n*-butilselenolato de lítio (4,5 mmol em 5 mL de THF) foi adicionada. A solução bifásica resultante foi agitada continuamente à temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, a mistura foi diluída com NaCl (20 mL) e extraída com acetato de etila (5 x 20 mL). As porções orgânicas foram combinadas, secadas com sulfato de magnésio e filtradas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila (9:1) como eluente.

5.2.1 Síntese alternativa das Arilselenocetonas e dos Disselenetos Diacetais[87]

As arilselenocetonas 1-3 foram obtidas via rota alternativa o qual foram utilizados como materiais de partida as *o*, *m* e *p*-bromoacetofenonas. Como primeiro passo foram gerados os *o*, *m* e *p*-bromoacetais, posteriormente foi gerado o reagente de Grignard ou realizada a troca Br/Li seguida de oxidação para a síntese dos disselenetos diacetais. Em seguida os disselenetos foram clivados, feita a inserção do grupo butila e desproteção, ao qual as arilselenocetonas.

5.2.1.1 Síntese dos *o*, *m* e *p*-bromoacetais[87]

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados a bromoacetofenona de interesse (*o*, *m* ou *p*) (3,0 g; 1 equiv.; 15,15 mmol), 15 mL de tolueno (conc. 1 mol L^{-1}), etilenoglicol (3,761 g; 4 equiv.;60,6 mmol) e um cristal de ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA, cat.). Ao balão foi acoplado um sistema de DEAN-STARK, preenchido com tolueno e condensador. A reação foi aquecida em refluxo e se procedeu até que não foi mais observada a formação de água. O solvente foi evaporado e o resíduo foi solubilizado em acetato de etila, rapidamente lavada com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada em evaporador rotatório.

5.2.1.2 Síntese dos *m* e *p*-disseleneto diacetais (**5** e **6**) via reação de Grignard[87]

Em um balão de 2 bocas, munido de agitação mecânica, condensador de refluxo e sob atmosfera inerte de N_2, foi adicionado magnésio (126 mg; 1.1 equiv.; 5,17 mmol) e alguns cristais de iodo. O sistema foi aquecido para a ativação do magnésio até a formação de uma coloração dourada-arroxeada. Após isso, foi adicionado 10 mL de THF (conc. 1 mol L^{-1}). Em seguida foi adicionado ao sistema o *m* ou *p*-bromoacetal (1 g, 1 equiv.; 4,7 mmol) lentamente. Após o magnésio ter sido consumido praticamente todo, foi adicionado selênio (1,845 g; 1 equiv.; 23,36 mmol) em pequenas porções. Quando todo o selênio foi adicionado deixou-se o sistema sob agitação por mais 5 horas e no fim foi adicionada algumas gotas de água lentamente. A mistura foi mantida sob agitação e oxidado ao ar durante uma noite e em seguida a fase orgânica foi extraída com acetado de etila (4 x 30 mL), lavado com água (3 x 30 mL), solução saturada de NaCl (3 x 30 mL) e depois secada com sulfato de magnésio e o produto foi concentrado em evaporador rotatório.

5.2.1.3 Síntese do *o*-disseleneto diacetal **4** via troca Br/Li[87]

Em um balão de fundo redondo de duas bocas foram adicionados o *o*-bromoacetal (870 mg; 1 equiv.; 4,4 mmol), 40 mL de THF (conc. 0,1 mol L^{-1}) em atmosfera inerte de N_2 com agitação magnética. O sistema foi arrefecido a -78 °C e em seguida foi adicionado gota a gota *t*-butil lítio (7,8 mL; 3 equiv; 13,2 mmol; *t*=1,7 mol L^{-1}). A reação foi aquecida a 0 °C e mantida por 1 h. Posteriormente o selênio foi adicionado (382 mg; 1,1 equiv.; 4,84 mmol). O sistema reacional foi mantido por 3 h. Posteriormente o sistema foi aberto para a oxidação a disseleneto diacetal e foi adicionado algumas gotas de água lentamente. A mistura foi mantida sob agitação e oxidado ao ar durante uma noite e em seguida a fase orgânica foi extraída com acetado de etila (4 x 30 mL), lavado com água (3 x 30 mL), solução saturada de NaCl (3 x 30 mL) e depois secada com sulfato de magnésio e o produto foi concentrado em evaporador rotatório.

5.2.1.4 Síntese dos *o, m e p*-butilselenetoacetais[87]

Em um balão de fundo redondo de 1 boca de 100 mL a 0 °C com THF (20 mL; conc. 1 mol L^{-1}) foram adicionados o disseleneto diacetal de interesse (**4**, **5** ou **6**) (870 mg; 1 equiv.; 1,8 mmol) e bromobutano (740 mg; 3 equiv.; 5,4 mmol). Em seguida, sob atmosfera inerte de N_2, o borohidreto de sódio (681 mg; 10 equiv.; 18 mmol) dissolvido em H_2O (18 mL; conc. 1 mol L^{-1}) foi adicionado gota a gota através de seringa e agulha apropriados

para este fim, e o sistema foi agitado por 30 min. A mistura foi diluída com acetato de etila (40 mL) e lavado com solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi seca com magnésio, filtrada e concentrada.

5.2.1.5 Síntese das Arilselenocetonas via desproteção dos *o, m* e *p*-butilselenetoacetais[87]

Em um balão de fundo redondo munido de agitação mecânica acoplado a um condensador de refluxo foram adicionados o butilselenetoacetal de interesse (*o, m* ou *p*) (805 mg; 1 equiv.; 2,68 mmol), HCl 1 mol L^{-1} (4 mL) e acetona como solvente (10 mL). O sistema foi mantido sob refluxo por 2 h até a completa hidrólise do acetal. Após isso, o solvente foi evaporado, o produto foi então extraído com diclorometado. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila (9:1) como eluente.

5.3 SÍNTESE DAS ARILSELENOAMINAS[87]

Em um frasco de vidro apropriado para reação em micro-ondas com barra magnética foram adicionados a fonte de amina de interesse (2 equiv., 0,78 mmol), cianoboroidreto de sódio (30 mg; 1,2 equiv., 0,468 mmol), ácido acético (0,525 mg, 20 equiv., 8,7 mmol), a 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona (100 mg, 1 equiv., 0,390 mmol) e etanol (1 mL). Para a síntese das arilselenoaminas primárias (**7**-**9**) a fonte de aminas foi acetato de amônio (451 mg, 15 equiv.; 5,85 mmol) e não foi adicionado ácido acético ao meio. Para a síntese da 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina, foram adicionados ao frasco reacional acetato de amônio (451 mg, 15 equiv.; 5,85 mmol), cianoboroidreto de sódio (74 mg; 3 equiv., 1,17 mmol), a 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona (100 mg, 1 equi, 0,390 mmol) e etanol (1 mL). O tubo foi colocado no equipamento de micro-ondas com agitação e aquecimento de 50 ou 80 °C por 5 min ou 10 min. Na sequência, a mistura reacional foi concentrada em evaporador rotatório para a remoção do etanol. Posteriormente foi adicionado a mistura, uma solução de hidróxido de sódio 2 mol L^{-1} até pH = 10. O produto foi extraído da fase aquosa com diclorometano (3 x 5 mL). As porções orgânicas foram combinadas, secadas com sulfato de magnésio e filtradas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* usando uma mistura de acetato de etila e etanol (9:1) como eluente.

5.4 SÍNTESE DOS HIDROXISSELENETOS[172]

Em um balão de fundo redondo de 25 mL acondicionado em atmosfera inerte foram adicionados a arilselenocetona de interesse (**1** e **3**) (100 mg; 0,390 mmol; 1 equiv.), 5 mL de etanol e o sistema foi arrefecido a 0 °C. Posteriormente foi adicionado borohidreto de sódio (59 mg; 1,56 mmol; 4 equiv.) em pequenas porções. Ao final da adição o sistema foi aquecido a temperatura ambiente e deixado por 4 h. Após cloreto de amônio foi adicionado lentamente para eliminar o hidreto em excesso. Na sequência, a mistura reacional foi concentrada em evaporador rotatório para a remoção do etanol. Posteriormente foi adicionado a mistura, água e o produto foi extraído da fase aquosa com diclorometano (3 x 10 mL). As porções orgânicas foram combinadas, secadas com sulfato de magnésio e filtradas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido a análise de RMN de ^{1}H e ^{13}C e foi observado alto grau de pureza para o arilselenoálcool esperado sem a necessidade de purificação.

5.5 SÍNTESE DO ARILSELENOÉSTER[172]

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados o hidroxiarilseleneto de interesse (**16** ou **17**) (70 mg; 1 equiv.; 0,271 mmol), anidrido acético (77 µL; 3 equiv.; 0,813 mmol) DMAP (quantidade catalítica) e 2 mL de diclorometano como solvente. A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente até observar o completo consumo do material de partida, que foi acompanhado via cromatografia em camada delgada. Após esse período, adicionou-se 5 mL de diclorometano e a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de Na_2CO_3 (4 x 10 mL) para a retirada do ácido acético formado no meio. As porções orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio e filtradas. O solvente foi removido sob pressão reduzida.

5.6 SÍNTESE DA ARILSELENOAMIDA[172]

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados a arilselenoamina de interesse (**9**) (100 mg; 0,390 mmol; 1 equiv.), anidrido acético (110 µL, 1,17 mmol, 3 equiv.), Dimetilaminopiridina (DMAP, quantidade catalítica) e 2 mL de diclorometano (CH_2Cl_2) como solvente. A mistura reacional foi mantida sob agitação e aquecimento de 40 °C por 2 h. Após esse período, adicionou-se 5 mL de CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada Na_2CO_3 (4 x 10 mL). As porções orgânicas foram combinadas, secadas

com sulfato de magnésio e filtradas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido a análise de RMN de ^{1}H e ^{13}C e foi observado alto grau de pureza para a arilselenoamida esperada sem a necessidade de purificação.

5.7 SÍNTESE DA ARILSELENO-OXIMA[127, 128]

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados a p-arilselenocetona **3** (100 mg; 1 equiv.; 0,390 mmol), cloridrato de hidroxilamina (82 mg; 3 equiv.; 1,17 mmol) e 2 mL de etanol. Posteriormente foi solubilizado hidróxido de sódio (305 mg; 19,6 equiv.; 7,64 mmol) em 0,6 mL de água e depois a solução foi adicionada gota a gota no balão reacional. Em seguida o sistema foi acoplado a um condensador de refluxo em atmosfera inerte de N_2 e foi mantido até o consumo total do material de partida, que foi acompanhado por cromatografia em camada delgada. Sequencialmente o etanol foi removido, o resíduo foi extraído com acetato de etila e lavado com água. As porções orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio e filtradas. O solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório.

5.8 METODOLOGIA PARA AVALIÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPROTOZOÁRIO PELO MÉTODO XTT

Promastigotas de *Leishmania amazonensis* em fase log de crescimento (48 h) e epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* (96 h), foram dispensadas na quantidade de $1x10^{6}$ células mL^{-1} em placas estéreis de 24 poços, na presença de concentrações crescentes dos compostos (1 a 100 µmol L^{-1}), previamente solubilizados em 0,1% de DMSO (dimetilsulfóxido - Sigma Chemical Co®, St Louis, MO, USA). Após incubação de 72 h a 25 °C ou 96 h a 28 °C, para promastigotas e epimastigotas, respectivamente, a atividade foi determinada por meio da metodologia de redução do XTT (Sigma®) (2,3-Bis-(2-Methoxy-4-Nitro-5-Sulfophenyl)-2H-Tetrazolium-5-Carboxanilide).[173]

Para isso, foram adicionados 50 µL por poço de uma solução de XTT (0,5 mg mL^{-1} em PBS) contendo PMS (sulfato de metil 5-metilfenazinio, sulfato metil N-metilfenazonio) (0,06 mg ml^{-1}) e incubados na ausência de luz, a 25 ou 28 °C conforme o parasito. Após 4 h, foi realizada leitura em espectrofotômetro (BIO-TEK Power WaveXS) a 450 nm (Roehm, 1991). A média dos resultados de três experimentos independentes foram plotados em um gráfico relacionando concentração do composto e porcentagem de inibição do crescimento,

para cálculo da concentração capaz de inibir 50% do crescimento do parasito em relação ao controle (IC_{50}).

5.9 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL E METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE CELULAR PELO MÉTODO MTT

Para a avaliação da atividade citotóxica, uma suspensão de células HT-29 ou PC-3 ou HeLa na concentração de $2,5x10^5$ células mL^{-1}, foram dispensadas em placa estéril de 96 poços e incubados por 24 h, a 37°C e 5% de tensão de CO_2. Após esse período, necessário para a adesão e multiplicação das células nos poços, o sobrenadante foi desprezado e foram adicionadas concentrações crescentes das substâncias a serem testadas (1 a 1000 µmol L^{-1}). Os resultados foram obtidos, após 48 h de incubação nas mesmas condições citadas anteriormente, por meio da metodologia de redução do MTT (Amresco®) (brometo 3-(4,5 dimetiltiazol-2il) - 2,5 difenil tetrazolio). Para isso, o meio de cultura foi retirado e os poços foram lavados com PBS (Tampão fosfato), sendo adicionado, posteriormente, 50 µL de MTT (2 mg mL^{-1} em PBS) e incubados na ausência de luz, a 37 °C. Após 4 h, foram adicionados 150 µL de DMSO, a fim de solubilizar os cristais de formazan, provenientes do MTT metabolizado pelas enzimas mitocondriais das células viáveis, seguindo-se da leitura em espectrofotômetro (BIO-TEK Power WaveXS) a 570 nm.[174] Foram realizados pelo menos dois experimentos independentes e a porcentagem de células viáveis foi determinada conforme a equação abaixo:

$$\text{Cell viability (\%)} = \frac{\text{Abs(test cell)} - \text{Abs(background)}}{\text{Abs(controlled cell)} - \text{Abs(background)}} \times 100\,\%$$

5.10 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

5.10.1 Microorganismos utilizados e condições de crescimento

Os microorganismos utilizados nos ensaios foram as bactérias *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, cultivados em Caldo Mueller Hinton (CMH) (Difco) a 37 ºC. Nos ensaios também foi utilizada a levedura *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida tropicalis* ATCC 200958, *Candida krusei* ATCC 6258, cultivadas em Caldo Saboraud Dextrose (CSD) (Difco) a 37 °C.

Antes de cada experimento os micro-organismos foram cultivados nos respectivos caldos a 37 ºC durante 24h. Para os testes, a densidade celular foi padronizada em tubos salina 0,9% estéril, para que a turvação fique idêntica ao tubo escala McFarland que corresponde a 1 x 10^8 UFC mL^{-1} para bactérias e 1-5 x 10^6 UFC mL^{-1} para leveduras.

5.10.2 Determinação de Concentração Inibitória Mínima (CIM) - *Broth Microdilution assay*

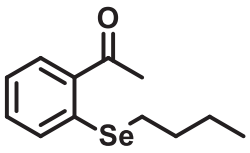
A determinação dos valores de CIM para as substâncias foi realizada pela técnica de microdiluição em caldo, utilizando o meio de cultura Caldo Mueller-Hinton (CMH) para bactérias. Foram utilizadas placas de 96 poços, nas quais foram distribuídos 100 µL de CMH em cada poço, acrescentado, em seguida, 100 µL dos compostos diluídos em CMH na concentração de 2000 ug mL^{-1} (para ficar 1000 µg mL^{-1} no primeiro poço), prosseguindo diluição seriada, homogeneizando e transferindo 100 µL para o poço seguinte até o último poço. As suspensões microbianas foram padronizadas em salina 0,9%, diluídas 1:10 em CMH o por fim acrescentados 5 µL do inoculo em cada poço da placa. Foi realizado também controle positivo (poços sem composto) e controle negativo (poços sem extrato e inoculo). As placas foram incubadas a 37 ºC por 24h.

Para leveduras e dermatófitos o CIM foi determinado da mesma forma, diferindo-se pelo meio de cultura utilizado Rosewell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 (Sigma-Aldrich), pH 7,0, tamponado com 0,165 mol L^{-1} de tampão ácido-3-[N-morfolino] propanossulfônico (MOPS) (Sigma-Aldrich) e a suspensões microbianas foram padronizadas em diluição 1:100 (leveduras) ou 10^5 esporos mL^{-1} (dermatófitos) e em seguida acrescentados 5 µL em cada poço das placas e incubadas a 37 ºC por 48h.

A determinação da Concentração Bactericida e Fungicida Mínima (CMB e CMF), foi realizada através da técnica do subcultivo em Agar Muller Hinton e Agar Sabouraud para bactérias e leveduras respectivamente. Para isso, retirou-se 10 µL de cada poço onde houve inibição do crescimento e um controle positivo, e transferiu para o Agar, incubando a 37 ºC por 24h.

O CIM é definido como a menor concentração de um agente suficiente para inibir o crescimento visível do micro-organismo empregado no teste de sensibilidade. A concentração bactericida mínimas (CMB) foi determinada pelo subcultivo em AMH de 10µL da cultura de cada poço onde houve inibição do crescimento e de um controle positivo. Para a análise dos resultados, a atividade antimicrobiana foi considerada boa para CIM < 100 µg mL^{-1}; moderada para CIM entre 100 e 500 µg mL^{-1}; fraca para CIM entre 500 e 1000 µg mL^{-1}e inativo se CIM > 1000 µg mL^{-1}.[159, 175-177]

5.11 DADOS ESPECTRAIS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS



43
$C_{12}H_{16}OSe$
MM. 256,0366 g mol^{-1}

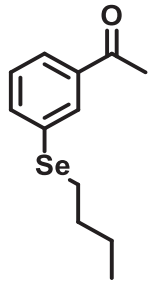
1-(2-(butilselenil)fenil)etanona **1**. Rendimento: 55%. Sólido amarelo.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 7,90 (dd, J_A = 7,8 e J_B = 1,5 Hz, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,41 (dt, J_A = 7,0 e J_B = 1,5 Hz, 1H); 7,24 (dt, J_A = 7,0 e J_B = 1,5 Hz, 1H); 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 2,62 (s, 3H); 1,71 (m, 2H); 1,52 (m, 2H); 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 198,8; 133,1; 132,3; 131,7; 128,6; 128,4; 124,2; 30,7; 27,6; 24,8; 23,4; 13,7

CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 256 (M+, 21); 241 (1); 199 (100); 182 (11); 169 (3); 157 (9); 130 (1); 117 (2); 105 (5); 91 (25); 77 (12); 65 (3); 51 (3); 43 (35).

IVTF (cm^{-1}): 2957, 2928, 2870, 2123, 1666, 1585, 1454, 1248, 756.



70
$C_{12}H_{16}OSe$
MM. 256,0366 g mol^{-1}

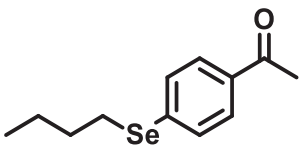
1-(3-(butilselenil)fenil)etanona **2**. Rendimento: 38%. Líquido amarelo.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 7,89 (dd, J_A = 7,7 e J_B = 1,2 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,39 (td, J_A = 7,4 e J_B = 1,0 Hz, 1H); 7,23 (m, 1H); 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 2,61 (s, 3H); 1,74 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 198,7; 138,3; 135,5; 132,2; 131,7; 128,4; 124,2; 30,7; 27,5; 24,8; 23,4; 13,7

CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 256 (M+, 71); 252 (14); 241 (3); 227 (1); 213 (1); 200 (64); 185 (53); 181 (12); 156 (14); 130 (2); 117 (4); 105 (3); 91 (10); 77 (14); 63 (4); 57 (30); 43 (100).

IVTF (cm^{-1}): 2957, 2928, 2870, 1958, 1666, 1585, 1462, 1248, 754.



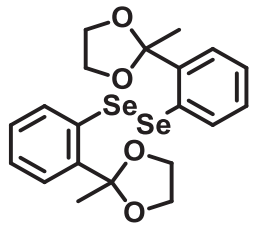
71
$C_{12}H_{16}OSe$
MM. 256,0366 g mol^{-1}

1-(4-(butilselenil)fenil)etanona **3**. Rendimento: 55%. Líquido amarelo.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 7,81 (dd, J_A = 8,6 e J_B = 1,9 Hz, 2H); 7,48 (dd, J_A = 8,6 e J_B = 1,9 Hz, 2H); 3,00 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,57 (s, 3H); 1,73 (m, 2H); 1,43 (m, 2H); 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

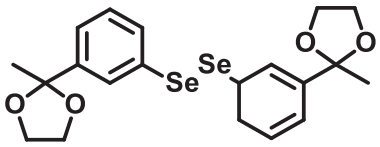
RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 197,3; 139,2; 134,7; 133,0; 130,2; 128,6; 128,3; 31,9; 26,7; 26,4; 22,9; 13,5

CG-MS (70 eV), m/z (intensidade relativa): 256 (M+, 86); 241 (18); 200 (58); 185 (94); 181 (21); 156 (18); 130 (3); 117 (6); 105 (16); 91 (14); 77 (22); 63 (7); 57 (55); 43 (100).
IVTF (cm^{-1}): 2959, 2930, 2872, 1680, 1587, 1427, 1267, 816.



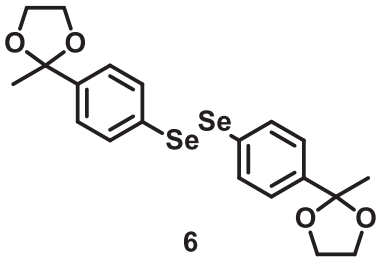
4
$C_{20}H_{22}O_4Se_2$
MM. 485,9849 g mol^{-1}

Disseleneto de 1,2-bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **4**. Rendimento: 81%. Líquido amarelo.
RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 7,64 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,23 (m, 1H); 4,07 (m, 2H); 3,78 (m, 2H); 1,81 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 139,6; 131,4; 129,3; 127,7; 126,5; 108,5; 64,4; 25,2



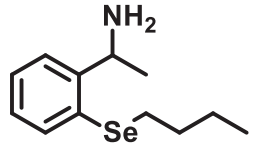
5
$C_{20}H_{22}O_4Se_2$
MM. 485,9849 g mol^{-1}

Disseleneto de 1,2-bis(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **5**. Rendimento: 74%. Sólido amarelo.
RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 7,75; 7,50; 7,28 (m, 8H); 4,02 (m, 4H); 3,75 (m, 4H); 1,66 (s, 3H); 1,61 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 144,5; 143,3; 130,9; 129,1; 128,3; 128,2; 127,8; 125,2; 124,8; 108,8; 108,4; 64,4; 27,6; 27,5.



6
$C_{20}H_{22}O_4Se_2$
MM. 485,9849 g mol^{-1}

Disseleneto de 1,2-bis(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **6**. Rendimento: 74%. Sólido alaranjado.
RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 7,59 (dd, J_A = 8,4 e J_B = 2,0 Hz, 2H); 7,48 (dd, J_A = 8,4 e J_B = 2,0 Hz, 2H); 4,04 (m, 2H); 3,76 (m, 2H); 1,64 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 143,1; 132,7; 131,1; 126,2; 108,5; 64,5; 27,5.

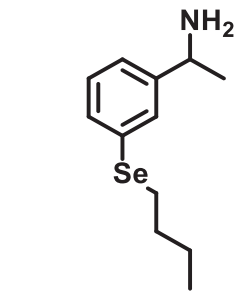


7
$C_{12}H_{16}OSe$
MM. 257,0683 g mol^{-1}

1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina **7**. Rendimento: 56%. Líquido amarelo. **RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm):** 7,46 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 7,18 (dd, J_A = 7,4; J_B = 1,7 Hz, 1H); 4,58 (q, J = 6,6 Hz, 1H); 2,91 (t, J = 7.3 Hz, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 147,9; 131,0; 130,6; 129,6; 129,1; 124,0; 51,2; 32,3; 27,5; 25,3; 22,9; 13,6
CG-MS (70 eV), m/z (intensidade relativa): 257 (M+, 44); 242 (21); 238 (6); 200 (93); 183 (79); 179 (16); 157 (6); 131

(2); 119 (93); 104 (100); 91 (28); 72 (30); 65 (4); 51 (8); 44 (23).

IVTF (cm^{-1}): 3360, 3288, 2959, 2928, 2870, 1906, 1591, 1454, 1257, 822.



8
$C_{12}H_{16}OSe$
MM. 257,0683 g mol^{-1}

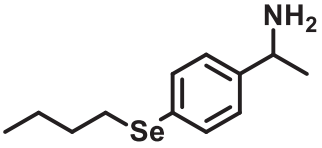
1-(3-(butilselenil)fenil)etanamina **8**. Rendimento: 67%. Líquido amarelo.

RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 7,47 (s, 1H) 7,34 (dt, J_A = 6,4 e J_B = 1,8 Hz, 1H); 7,20 (m, 2H); 4,08 (q, J = 6,6 Hz, 1H); 2,93 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,44 (m, 2H); 1,37 (d, J = 6,6); 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 148,6; 130,9; 130,6; 129,6; 129,1; 124,0; 51,2; 32,3; 27,5; 25,6; 23,0; 13,6

CG-MS (70 eV), m/z (intensidade relativa): 257 (M+, 34); 242 (100); 214 (1); 200 (5); 185 (28); 158 (5); 137 (1); 120 (16); 106 (22); 91 (9); 78 (21); 65 (3); 55 (10); 44 (48).

IVTF (cm^{-1}): 3360, 2959, 2928, 2870, 1940, 1688, 1587, 1464, 1454, 1254, 785.



9
$C_{12}H_{19}NSe$
MM. 257,0683 g mol^{-1}

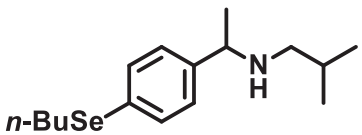
1-(4-(butilselenil)fenil)etanamina **9**. Rendimento: 62%. Líquido amarelo.

RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 7,45 (dt, J_A = 8,3 e J_B = 1,8 Hz, 2H); 7,23 (dt, J_A = 8,3 e J_B = 1,8 Hz, 2H); 4,08 (q, J = 6,6 Hz, 1H); 2,90 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 1,77 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 1,37 (s, 3H); 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 146,3; 138,6; 133,0; 130,2; 128,6; 126,4; 50,9; 32,2; 27,8; 26,4; 22,9; 13,5

CG-MS (70 eV), m/z (intensidade relativa): 257 (M+, 22); 241 (100); 214 (1); 200 (5); 186 (20); 158 (4); 133 (1); 120 (22); 106 (23); 91 (6); 78 (17); 65 (2); 55 (4); 42 (15).

IVTF (cm^{-1}): 3354, 3288, 2959, 2928, 2870, 1906, 1591, 1493, 1454, 1257, 822.

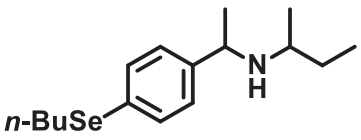


10
$C_{16}H_{27}NSe$
MM. 313,1309 g mol^{-1}

N-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina **10**. Rendimento: 56%. Líquido amarelo.

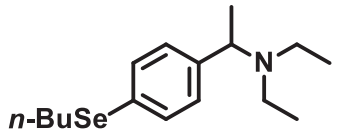
RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 7,43 (dd, J_A = 8,3 e J_B = 1,9 Hz, 2H); 7,20 (dt, J_A = 8,1 e J_B = 1,8 Hz, 2H); 3,69 (q, J = 6,6 Hz, 1H); 2,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,26 (m, 2H); 1,69 (m, 3H); 1,43 (m, 2H); 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 0,88 (dd, J_A = 6,6 e J_B = 0,6 Hz, 6H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 144,8; 132,5; 128,5; 127,3; 58,0; 55,9; 32,3; 28,5; 27,7; 24,4; 22,9; 20,8; 20,6; 13,5 **CG-MS** (70 eV), m/z (intensidade relativa):315 (M+, 1), 298 (39), 270 (4), 241 (100), 207 (2), 185 (22), 157 (2), 132 (2), 104 (39), 78 (10), 65 (1), 57 (11), 44 (5).
IVTF (cm^{-1}): 3321, 2957, 2928, 2870, 1466, 1128, 822.



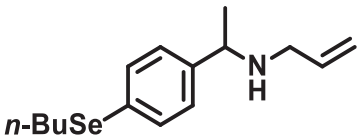
11
$C_{16}H_{27}NSe$
MM. 313,1309 g mol^{-1}

N-(1-(4-(butilselenil)fenil)etill)butan-2-amina **11**. Rendimento: 56%. Líquido amarelo.
RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 7,43 (dd, J_A = 8,2 e J_B = 1,8 Hz, 2H); 7,18 (dd, J_A = 8,1 e J_B = 1,8 Hz, 2H); 3,86 (m, 1H); 2,90 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,38 (m, 1H); 1,69 (m, 2H); 1,35 (m, 7H); 0,91 (m, 9H).
RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 144,9; 132,5; 128,5; 127,3; 54,6; 51,3; 32,3; 27,7; 25,0; 24,6; 22,9; 20,7; 19,6; 13,5; 10,3; 9,8.
CG-MS (70 eV), m/z (intensidade relativa): 313 (M+, 4), 298 (37), 284 (12), 256 (2), 241 (100), 199 (2), 185 (27), 157 (2), 146 (1), 120 (3), 104 (50), 78 (14), 57 (9), 44 (19).
IVTF (cm^{-1}): 3319, 2959, 2928, 2872, 1902, 1485, 1464, 1371, 1014, 824.



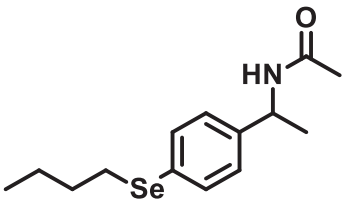
12
$C_{16}H_{27}NSe$
MM. 313,1309 g mol^{-1}

1-(4-(butilselenil)fenil)-*N,N*-dietiletanamina **12**. Conversão: 9%. Líquido amarelo.
CG-MS (70 eV), m/z (intensidade relativa): 313 (M+, 2), 300 (17), 298 (91), 241 (100), 213 (2), 185 (27), 162 (4), 145 (2), 132 (3), 105 (22), 104 (60), 78 (16), 56 (10), 44 (13).



13
$C_{15}H_{23}NSe$
MM. 297,0996 g mol^{-1}

N-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)prop-2-en-1-amina **13**.
Conversão: 10%. Líquido amarelo.
CG-MS (70 eV), m/z (intensidade relativa): 297 (M+, 10), 282 (100), 241 (36), 225 (23), 185 (26), 157 (7), 146 (11), 105 (24), 104 (62), 78 (21), 68 (8), 55 (13), 42 (18).



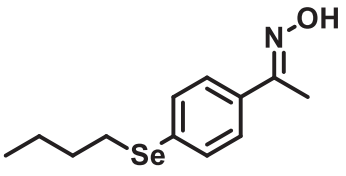
14
$C_{14}H_{21}NOSe$
MM. 299,0788 g mol^{-1}

N-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)acetamida **14**. Rendimento: 98%. Líquido alaranjado.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 7,44 (dd, J_A = 8,3 e J_B = 1,9 Hz, 2H); 7,20 (dd, J_A = 8,3 e J_B = 1,9 Hz, 2H); 5,08 (qt, *J* = 7,4 Hz, 1H); 2,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,99 (s, 3H); 1,68 (m, 2H); 1,42 (m, 5H); 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 175,6; 169,5; 141,6; 132,6; 129,6; 126,9; 48,5; 32,2; 27,7; 23,3; 22,9; 21,6; 13,5.

CG-MS (70 eV), m/z (intensidade relativa): 299 (M+, 63); 297 (31); 284 (37); 242 (100); 238 (26); 207 (12); 184 (34); 120 (61); 106 (20); 104 (36); 91 (14); 78 (22); 57 (18); 43 (66).



15
$C_{12}H_{17}NOSe$
MM. 271,0475 g mol^{-1}

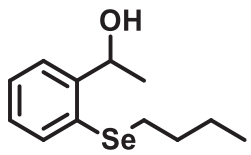
(*E*)-1-(4-(butilselenil)fenil)etanona oxima **15**. Rendimento: 96%. Líquido alaranjado.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 9,02 (s, 1H); 7,50; 7,48 (d, *J* = 3,0, 4H); 2,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,71 (m, 2H); 1,44 (m, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 155,6; 134,6; 132,6; 131,8; 126,5; 32,1; 27,4; 23,0; 13,5; 12,0.

CG-MS (70 eV), m/z (intensidade relativa): 271 (M+, 100); 267 (18); 255 (14); 240 (2); 218 (1); 215 (71); 198 (61); 182 (12); 173 (9); 156 (22); 145 (5); 134 (6); 117 (19); 104 (23); 91 (16); 77 (28); 63 (9); 57 (40); 41 (64).

IVTF (cm^{-1}): 3296, 3250, 2953, 2920, 2870, 2853, 1643, 1591, 1458, 1007, 928, 816.



16
$C_{12}H_{18}OSe$
MM. 258,0523 g mol^{-1}

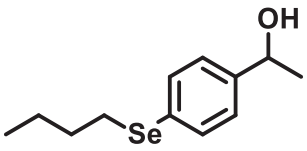
1-(2-(butilselenil)fenil)etanol **16**. Rendimento: 97%. líquido amarelo.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 7,49 (m, 2H); 7,22 (m, 2H); 2,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 5,29 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H); 2,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,31 (s, 1H); 1,68 (m, 2H); 1,48 (d, *J* = 6,4 Hz); 1,43 (m, 5H); 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 146,8; 132,6; 129,2; 127,9; 127,2; 125,5; 69,1; 32,0; 28,0; 24,2; 23,0; 13,6.

CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 258 (M+, 52); 240 (3); 201 (79); 183 (97); 180 (27); 157 (14); 117 (8); 105 (100); 91 (48); 77 (66); 65 (10); 51 (21); 43 (98).

IVTF (cm^{-1}): 3354, 2961, 2928, 2872, 1587, 1464, 1433, 1088, 754.



17

$C_{12}H_{18}OSe$

MM. 258,0523 g mol^{-1}

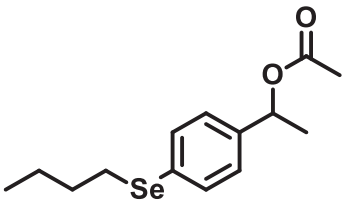
1-(4-(butilselenil)fenil)etanol **17**. Rendimento: 98%. líquido amarelo.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 7,47 (dd, J_A = 8,3 e J_B = 1,9 Hz, 2H); 7,27 (dd, J_A = 8,3 e J_B = 1,9 Hz, 2H); 4,87 (q, J = 6,4 Hz, 1H); 2,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 1,86 (s, 1H); 1,67 (m, 2H); 1,49 (d, J = 6,4 Hz); 1,43 (m, 5H); 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 144,3; 132,5; 129,5; 126,0; 69,9; 32,1; 27,6; 22,9; 13,5.

CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 258 (M+, 83); 243 (97); 237 (2); 215 (6); 202 (11); 187 (68); 171 (3); 159 (26); 155 (10); 137 (8); 121 (20); 107 (5); 104 (12); 91 (19); 78 (84); 65 (5); 55 (30); 43 (100).

IVTF (cm^{-1}): 3362, 2961, 2928, 2870, 1597, 1493, 1460, 1088, 822.



18

$C_{14}H_{20}O_2Se$

MM. 300,0629 g mol^{-1}

Acetato de 1-(4-(butilselenil)fenil)etila **18**. Rendimento: 91%. líquido amarelo.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 7,46 (dd, J_A = 8,3 e J_B = 1,9 Hz, 2H); 7,24 (dd, J_A = 8,3 e J_B = 1,9 Hz, 2H); 5,84 (q, J = 6,6 Hz, 1H); 2,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,69 (m, 2H); 1,52 (d, J = 6,6 Hz); 1,43 (m, 5H); 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 170,3; 140,1; 132,3; 130,3; 126,8; 71,9; 32,1; 27,6; 22,9; 22,1; 21,3; 13,5.

CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 300 (M+, 94); 296 (19); 258 (3); 241 (80); 237 (16); 215 (2); 202 (10); 184 (74); 171 (1); 157 (6); 135 (1); 121 (37); 104 (70); 91 (20); 78 (25); 65 (3); 43 (35); 41 (31).

REFERÊNCIAS

1. CONNELLY, N. G.; DAMHUS, T.; HARTSHORN, R. M.; HUTTON, A. T. *Nomenclature of Inorganic Chemistry IUPAC Recommendations 2005.* Cambridge: Royal Sociery of Chemistry, 2005, p 249.

2. WANG, J.; REN, T.; LU, H.; ZHOU, T.; ZHAO, M. *Intl. J. Mass Spectrom.* **2011**, *308*, 65 – 70.

3. MEIJA, J. *et. al. Pure Appl. Chem.* **2016**, *88*, 265 – 291.

4. LIDE, D. R. (Editor in chief). *Handbook of Chemistry and Physics.* 85th ed. New York: CRC Press, 2004 – 2005, Seção 1, p 16.

5. CLEMENTI, E.; RAIMONDI, D. L.; REINHARDT, W. P. *J. Chem. Phys.* **1963**, *38*, 2686 – 2689.

6. GHOSH, D. C.; BISWAS, R. *Int. J. Mol. Sci.* **2002**, *3*, 87 – 113.

7. HUHEEY, J. E.; KEITER, E. A.; KEITER, R. L. *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity.* 4th ed. New York: HarperCollins, 1993 p 36.

8. PAULING, L. *The Nature of the Chemical Bond and the structure of Molecules and Cristals*. New Your: Cornell University Press, 3rd ed., 1960 p 93.

9. BERZELIUS, J. *J. Ann. de Chim. Phys.* **1818**, *9*,160 – 180.

10. LÖWIG, C. J. Poggendorff's Ann. Phys. **1836**, *37*, 552 apud MUKHERJEE, A. J.; ZADE, S. S.; SINGH, H. B.; SUNOJ, R. B. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4357– 4416.

11. RATHKE, B. *Ann. Chem*. **1869**, *152*, 181 – 220.

12. WEEKS, M. E. *J. Chem. Educ.* **1932**, *9*, 474 – 485.

13. RANKINE, A. O. *Nature.* **1920**, *2623*, 604 – 606

14. MAGG, D. D.; GLEN, M. W. Toxicity of selenium: farm animals. O.H. Muth, J.E. Oldfield, P.H. Heswig (Eds.), Selenium in Biomedicine, Conn. AVI, Westport, 1967, 127 – 140 apud TINGGI, U. *Toxicol. Lett.* **2003**, *137*, 103 – 110.

15. KOLLER, L. D.; EXON, J. H. Can. *J. Vet. Res.* **1986**, *50*, 297–306.

16. YANG, G.Q., WANG, S.Z., ZHOU, R.H., SUN, S.Z. *Am. J. Clin. Nutr.* **1983**, *37*, 872 – 881.

17. COMASSETO, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2027 – 2031.

18. SCHWARZ, K.; FOLTZ, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292 – 3293.

19. YAO, Y.; PEI, F.; KANG, P. *Nutrition*, **2011**, 27, 1095 – 1100.

20. World Health Organization. **1996**, 115 – 119.

21. RAMOUTAR, R. R.; BRUMAGHIM, J. L. *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 1028–1035

22. JIANG, Z.; LIN, Y.; ZHOU, G.; LUO, L.; JIANG, S.; CHEN, F. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 9769–9772.

23. GABRASHANSKA, M.; TEODOROVA, S. E.; PETKOVA, S.; MIHOV, L.; ANISIMOVA, M.; IVANOV, D. *Parasitol. Res.* **2010**, *106*, 561–570.

24. DUNTAS, L. H. *Horm. Metab. Res.* **2009**, *41*, 443 – 447.

25. ZENG, H.; COMBS JR, G. F. *J. Nutr. Biochem.* **2008**, *19*, 1 – 7.

26. FERNÁNDEZ-LODEIRO, J.; PINATTO-BOTELHO, M. F.; SOARES-PAULINO, A. A.; GONÇALVES, A. C.; SOUSA, B. A.; PRINCIVAL, C.; SANTOS, A. A. *Dyes Pigm.* **2014**, *110*, 28 – 48.

27. JOHANSSON, L; GAFVELIN, G.; ARNÉR, E. S. J. *Biochim. Biophys. Acta*, **2005**, *1726*, 1 – 13.

28. FLOHÉ, L.; BRIGELIUS-FLOHÉ, R. *Arch. Biochem. Biophys.* **2017**, *617*, 48 – 59.

29. FLOHÉ, L.; GÜNZLER, W. A.; SCHOCK, H. H. *FEBS Lett.*, **1973**, *32*, 132 – 134.

30. BHABAK, K. P.; MUGESH, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1408 – 1419.

31. MCMURRY, J. *Química Orgânica*, 7ª ed., Cengage Learning. São Paulo, 2014; Vol. 2, p 855 – 907.

32. SOLOMONS, T. W. G.; FRUHLE, C. B. *Química Orgânica*, 8ª ed, LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S. A. Rio de Janeiro, 2001; Vol. 2, p 223 – 273.

33. NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4th ed. W. H. Freeman: New York, 2008, p 180 - 435.

34. CACCIOPPOLI, J. F. B.; CUSTÓDIO, S. M.; VIEIRA, J. V.; COELHO, M. B. A. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* **2006**, *58*, 648 – 657.

35. VIEIGAS J.; C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. *Quim. Nova*, **2006**, *29*, 326 – 337.

36. ZHU, Q.; ZHANG, X-M.; FRY, A. J. *Polym. Degrad. Stab.* **1997**, *51*, 43 – 50.

37. SABIR, S. M.; SALMAN, S. M.; ROCHA, J. B. T. *Environ. toxicol pharmacol.* **2012**, *34*, 446 – 453.

38. GORDON, M. H. *The mechanism of antioxidant action in vitro*. In Food Antioxidants; Hudson, B. J. F., Ed.; Elsevier Applied Science: London, U.K., 1990; p 1−18.

39. MIRZA, A.; DESAI, R.; REYNISSON, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 5006 – 5011.

40. PATEL, M. *et. al. Comput. Toxicol.* **2018**, *7*, 27 – 35.

41. TANAKA, H.; SAKURAI, H.; YOKOYAMA, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 1015 – 1020.

42. KUMAR, A.; AGARWAL, M.; SINGH, A. J. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3533 – 3545.

43. KUMBHARE, L. B.; DUTTA, P. K. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *805*, 59 – 67

44. BRAGA, A. L.; LÜDTKE, D. S.; VARGAS, F.; BRAGA, R. C. *Synlett.* **2006**, *10*, 1453 – 1466.

45. ZIELIŃSKA-BŁAJET, M.; SIEDLECKA, R.; SKARŻEWSKI, J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2007**, *18*, 131 – 136.

46. BRAGA, A. L.; PAIXÃO, M. W.; MARIN, G. *Synlett*. **2005**, *11*, 1675 – 1678.

47. KAUR, R.; SINGH, H. B.; PATEL, R. P.; KULSHRESHTHA, S. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 461 – 466.

48. CRESPO, O.; GIMENO, M. C.; LAGUNA, A.; KULCSAR, M.; SILVESTRU, C. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 4134 – 4142.

49. NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4th ed. W. H. Freeman: New York, 2008; p 857 – 858.

50. WILSON, S. R.; ZUCKER, P. A.; HUANG, R-R. C.; SPECTOR, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5936-5939.

51. IWAOKA, M., TOMODA, S. *J. Am. Chem. Soc.***1994**, *116*, 2557 – 2561.

52. JAUSLIN, M. L.; WIRTH, T.; MEIER, T.; SCHOUMACHER, F. *Hum. Mol. Genet.* **2002**, *11*, 3055 – 3063.

53. BHABAK, K. P.; MUGESH, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8640 – 8651.

54. IBRAHIM, M.; WASSEM, H.; ANWAR, J.; DEOBALD, A. M.; KAMDEM, J. P.; SOUZA, D. O.; ROCHA, J. B. T. *Toxicol. In Vitro*. **2014**, *28*, 524 – 530.

55. IBRAHIM, M.; MUHAMMAD, N.; NAEEM, M.; DEOBALD, A. M.; KAMDEM, J. P.; ROCHA, J. B. T. *Toxicol. In Vitro*. **2015**, *29*, 947 – 952.

56. BORGES, R.; ANDRADE, F. C. D.; SCHWAB R. S.; SOUSA, F. S. S.; SOUZA, M. N.; SAVEGNAGO, L.; SCHNEIDER, P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3501 – 3504.

57. MIMA, H.; FUJIHARA, H.; FURUKAWA, N. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 743 – 752.

58. VARGAS, J.; NARAYANAPERUMAL, S.; GUL, K.; RAVANELLO, B. B.; DORNELLES, L.; SOARES, L. C.; ALVES, C. F. S.; SCHNEIDER, T.; VAUCHER, R. A.; SANTOS, R. C. V.; RODRIGUES, O. E. D. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 10444 – 10448.

59. WOZNICHAK, M. M.; OVERCAST, J. D.; NEUMANN, R. H. M.; MAY, S. W. *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, *379*, 314 – 320.

60. ZHAO, L.; LI, J.; LI, Y.; LIU, J.; WIRTH, T.; LI, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2558 – 2563.

61. MORENO, E.; PLANO, D.; LAMBERTO, I.; FONT, M.; ENCÍO, I.; PALOP, J. A.; SANMARTÍN, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 283 – 298.

62. ZHOU, M.; JI, S.; WU, Z; LI, Y.; ZHENG, W.; ZHOU, H.; CHEN, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, 92 – 97.

63. COLLERY, P.; *J. Trace. Elem. Med. Biol.* **2018**, *in press*, disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X17309689>.

64. WÓJTOWICZ, K. K.; KLOC, K.; MALISZEWSKA, I.; MŁOCHOWSKI, J.; PIĘTKA, M.; PIASECKI, E. *IL Farmaco.* **2004**, *59*, 863 – 868.

65. VICTORIA, F. N.; RADATZ, C. S.; SACHINI, M.; JACOB, R. G.; PERIN, G.; SILVA, W. P.; LENARDÃO, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6761 – 6763.

66. VICTORIA, F. N.; RADATZ, C. S.; SACHINI, M.; JACOB, R. G.; ALVES, D.; SAVEGNAGO, L.; PERIN, G.; MOTTA, A. S.; SILVA, W. P.; LENARDÃO, E. J. *Food Control.* **2012**, *23*, 95 – 99.

67. SANCINETO, L.; PICCIONI, M.; MARCO, S.; PAGIOTTI, R.; NASCIMENTO, V.; BRAGA, A. L.; SANTI, C.; PIETRELLA, D. *BMC Microbiol*. **2016**, *16*, 1 – 10.

68. NASCIMENTO, V.; FERREIRA, N. L.; CANTO, R. F. S.; SCHOTT, K. L.; WACZUK, E. P.; SANCINETO, L.; SANTI, C.; ROCHA, J. B. T.; BRAGA, A. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 131 – 139.

69. PRABHU, C. P.; PHADNIS, P. P.; WADAWAE, A. P.; PRIYADARSINI, I.; JAIN, V. K. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *713*, 42 – 50.

70. ANGELI, A.; CARTA, F.; BARTOLUCCI, G.; SUPURAN, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3567 – 3573.

71. ANGELI, A.; ABBAS, G.; PRETE, S. D.; CARTA, F.; CAPASSO, C.; SUPURAN, C. T. *Bioorg. Chem.* **2017**, *75*, 170 – 172.

72. ŻESŁAWSKA, E.; KORONA-GŁOWNIAK, I.; SZCZESIO, M.; OLCZAK, A.; ŻYLEWSKA, A.; TEJCHMAN, W.; MALM, A. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1142*, 261 – 266.

73. ABDEL-HAFEZ, Sh. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1971 – 1977.

74. BRAGA, A. L.; SCHNEIDER, P. H.; PAIXÃO, M. W.; DEOBALD, A. M.; PEPPE, C.; BOTTEGA, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305 – 4307.

75. ANDRADE, L. H.; SILVA, A. V.; MILANI, P.; KOSZELEWSKI, D.; KROUTIL, W. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2043 – 2051.

76. ANDRADE, L. H.; SILVA, A. V.; PEDROZO, E. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4331 – 4334.

77. KAWASOKO, C. Y.; FOLETTO, P.; RODRIGUES, O. E. D.; DORNELLES, L.; SCHWAB, R. S.; BRAGA, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5173 – 5183.

78. REVANNA, R. H.; RAGHAVENDRA, K.; HOSAMANI, A.; SIDDAGANGAIAH, P. B. *J. Organomet. Chem*. **2015**, *799 – 800*, 61 – 69.

79. HUA, G.; DU, J.; CORDES, D. B.; SLAWIN, A. M. Z.; WOOLLINS, D. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 1792 – 1798.

80. MILTON, M. D.; KHAN, S.; DEO, J. S.; MISHRA, V.; KHANDELWAL, B. L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 755 – 758.

81. AMOSOVA, S. V.; MAKHAEVA, N. A.; MARTYNOV, A. V.; POTAPOV, V. A.; STEELE, B. R.; KOSTAS, I. D. *Synthesis*, **2005**, *10*, 1641 – 1648.

82. CLAYDEN, J.; GREEVES, N. AND WARREN, S. *Organic Chemistry*, 2th edition Ed. Oxford University Press., 2012; 234 – 235.

83. CLAYDEN, J.; GREEVES, N. AND WARREN, S. *Organic Chemistry*, 2th edition Ed. Oxford University Press., 2012, p 620 – 621.

84. GUO, G.; ZHAO, J. C-G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 508 – 511.

85. LUKASIEWICZ, A. *Tetrahedron*. **1963**, *19*, 1789 – 1799.

86. CLARKE, H. T.; GILLESPIE, H. B.; WEISSHAUS, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4571 – 4587.

87. DONG, L.; ALEEM, S.; FINK, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5210 – 5212.

88. OMORI, A. T.; ASSIS, L. F.; ANDRADE, L. H.; COMASSETO, J. V.; PORTO, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2007**, *18*, 1048 – 1053.

89. GRIESS, P. *Ann. Chem. Pharm*.**1858**, *106*, 123 – 125.

90. HEINES, S. V. *J. Chem. Educ*. **1958**, *35*, 187 – 191.

91. HUGHES, M. N. *Biochim. Biophys. Acta*. **1999**, *1411*, 263 – 272.

92. DANOUN, G.; BAYARMAGNAI, B.; GRÜNBERG, M. F.; MATHEIS, C.; RISTO, E.; GOOßEN, L. J. *Synthesis*. **2014**, *46*, 2283 – 2286.

93. LAALI, K.; GETTWERT, V. J. *J. Fluorine Chem*. **2001**, *107*, 31 – 34.

94. QIU, J.; TANG, B.; JU, B.; XU, Y.; ZHANG, S. *Dyes Pigm*. **2017**, *136*, 63 – 69.

95. MACHADO, A. H. L.; SOUSA, M. A.; PATTO, D. C. S.; AZEVEDO, L. F. S.; BOMBONATO, F. I.; CORREIA, C. R. D. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 1222 – 1225.

96. LI, H.; ZHONG, Y-L.; CHEN, C-Y.; FERRARO, A. E.; WANG, D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3616 – 3619.

97. CLAYDEN, J.; GREEVES, N. AND WARREN, S. *Organic Chemistry*, 2th Ed. Oxford University Press., 2012; p 521.

98. CZAKÓ, B.; KÜRTI, L. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis.* University of Pennsylvania, California: Elsevier, 2005, p 224 – 225.

99. VOGEL, A. I. *Vogel's textbook of practical organic chemistry*, 5th ed, Longman Scientific & Tecnical, London, 1989; p 920 – 953.

100. GALLI, C. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765 – 792.

101. MARKGRAF, J. H.; CHANG, R.; CORT, J. R.; DURANT Jr, J. L.; FINKELSTEIN, M.; GROSS, A. W.; LAVYNE, M. H.; MOORE, M.; PETERSEN, R. C.; ROSS, S. D. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 10009 – 10018.

102. SINGH, P. R.; KUMAR, R.; KHANNA, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5191 – 5194.

103. SENGUPTA, S.; BHATTACHARYYA, S. *Tetrahedron Lett*, **2001**, *42*, 2035 – 2037.

104. SOLOMONS, T. W. G.; FRUHLE, C. B. SNYDER, S. A. *Organic Chemistry*, 11ª ed, Wiley, Unit State of America, 2013; p 115.

105. LOHNER, W.; PRAEFCKE, K. Synthese und cyclisierung selen-BZW. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *194*, 173 – 178.

106. DALMOLIN, M. C.; BANDEIRA. P. T.; FERRI, M. S.; OLIVEIRA, A. R. M.; PIOVAN, L. *J. Organometallic. Chem.* **2018**, *874*, 32 – 39.

107. CLAYDEN, J.; GREEVES, N. AND WARREN, S. *Organic Chemistry*, 2th Ed. Oxford University Press., 2012; p 234 – 235.

108. ABDEL-MAGID, A. F.; CARSON, K. G.; HARRIS, B. D.; MARYANOFF, C.; SHAH, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849 – 3862.

109. BORCH, R. F.; BERNSTEIN, M. D.; DURTS, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897 – 2904.

110. SANSEVERINO, A. M. *Quim. Nova*, **2002**, *25*, 660 – 667.

111. ZLOTORZYNSKI, A. *Crit. Rev. Anal. Chem.* **1995**, *25*, 43 – 76.

112. VARMA, R. S.; *Advances in green chemistry: chemical syntheses using microwave irradiation*. AstraZeeneca Research Foundation India, Bangalore 2002; p. 80.

113. KAPPE, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127 – 1139.

114. KAPPE, C. O. *Angew. Chem. Ind. Ed.* **2013**, *52*, 1088 – 1094.

115. ANDRADE, L. H.; OMORI, A. T.; PORTO, A. L. M.; COMASSETO, J. V. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **2004**, *29*, 47 – 54.

116. COMASSETO, J. V.; OMORI, A. T.; PORTO, A. L. M.; ANDRADE, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 473 – 476.

117. MUKHERJEE, A. J.; ZADE, S. S.; SINGH, H. B.; SUNOJ, R. B. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4357 – 4416.

118. THOMAS, S. P.; SATHEESHKUMAR, K.; MUGESH, G.; ROW, T. N. G. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6793 – 6800.

119. WIRTH, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10074 – 10076

120. PAVIA, D. L.; GARY, M. L.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. *Introdução à espectroscopia.* Tradução da 4ª ed. norte-americana. São Paulo: Cengage Learnig, 2010; p 426 – 468.

121. SILVERSTEIN R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C*. Identificação espectrométicа de compostos orgânicos.* São Paulo: Guanabara Koogan, 1994, p 11 – 39.

122. PAVIA, D. L.; GARY, M. L.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. *Introdução à espectroscopia.* Tradução da 4ª ed. norte-americana. São Paulo: Cengage Learnig, 2010; p 31 – 83.

123. CLAYDEN, J.; GREEVES, N. AND WARREN, S. *Chapter 7 - Delocalization and conjugation. In: Organic Chemistry*, 2th Ed. Oxford University Press., 2012; 141 – 162.

124. SILVA, A. V. *Síntese de organo-seleno aminas e sua resolução cinética via reação de acetilação enantiosseletiva mediada por lipases.* 237 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo. 2008.

125. PITZER, J.; STEINER, K. *J. Biotechnol.* **2016**, *235*, 32 – 46.

126. CAREY, J. S.; LAFFAN, D.; THOMSON, C.; WILLIAMS, M. T. Org. *Biomol. Chem*. **2006**, *4*, 2337 – 2347.

127. BEAUCHEMIN, A. M.; MORAN, J.; LEBRUN, M-E. SÉGUIN, C.; DIMITRIJEVIC, E.; ZHANG, L.; GORELSKY, S. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1410 –1413.

128. KARABATSOS, G. J.; TALLER, R. A. *Tetrahedron,* **1968**, *24*, 3347 – 3360.

129. MEIRELES, C. B.; MAIA, L. C.; SOARES, G. C.; TEODORO, I. P. P.; GARDELHA, M. S. V.; SILVA, C. G. L.; LIMA, M. A. P. *Acta Trop.* **2017**, *172*, 240 – 254.

130. ALHUMIDI, A. A. *Saudi Med. J.* **2013**, *33*, 537 – 538.

131. DASSONI, F. ABEBE, Z.; NAAFS, B.; MORRONE, *Acta Derm. Venereol.* **2013**, *93*, 74 – 77

132. PACE, D. Leishmaniasis. *J. Infect.* **2014**, *69*, S10 – S18.

133. HOMMEL, M. *J. Infect.* **1999**, *39*, 101 – 111.

134. World Human Organization (WHO). *Weekly epidemiological record*. **2017**, *38*, 557 – 565.

135. Ministério da Saúde. Casos de leishmaniose caem no País, mas doença ainda requer atenção. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/08/casos-de-leishmaniose-caem-no-pais-mas-doenca-ainda-requer-atencao>. Publicado em: 10 de agosto de 2017.

136. TONG, Y.; TANG, J. *Microbiol. Res.* **2017**, *198*, 27 – 35.

137. ALONSO-VALLE, H.; ACHA, O.; GARCÍA-PALOMO, J. D.; FARIÑAS-ÁLVAREZ, C.; FERNÁNDEZ- MAZARRASA, C.; FARINÃS, M. C. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2003**, *22*, 254–257.

138. RAJKOWSKA, K. KUNICKA-STYCZYŃSKA, A. *Int. J. Food. Microbiol.* **2018**, *279*, 57 – 63.

139. CALDERONE, R. A.; FONZI, W. A. *Trends Microbiol.* **2001**, *9*, 327 – 335.

140. NAGLIK, J. R.; KÖNIG, A.; HUBE, B.; GAFFEN, S. L. *Curr. Opin. Microbiol.* **2017**, *40*, 104 – 112.

141. NUR, Y. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2014,** *10*, 95 – 105.

142. JAYATILAKE, J. A. M. S.; SAMARANAYAKE, L. P. *Mycoses*. **2010**, *53*, 285 – 295.

143. PAPPAS, P. G. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* **2006**, *20*, 485 – 506.

144. KULLBERG, B. J.; ARENPRUD, M. C. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 1445 – 1456.

145. COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T.; CAMARGO, L. F. A.; RICHTMANN, R.; QUEIROZ-TELLES, F.; SALLES, M. J. C.; CUNHA, C. A.; YASUDA, M. A. S.; MORETTI, M. L.; NUCCI, M. *Braz. J. Infect. Dis.* **2013**, *17*, 283 – 312.

146. NWEZE, E. I.; EKE, I. *Mycoses*, **2016**, *59*, 137 – 144.

147. OHST, T.; KUPSCH, C.; GRÄSER, Y. *Br. J. Dermatol.* **2016**, *174*, 602 – 609.

148. MAI-PROCHNOW, A.; CLAUSON, M.; HONG, J.; MURPHY, A. B. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 1 – 11.

149. LOWY, F. D. *N. Engl. J. Med.* **1998**, *339*, 520 – 532.

150. MASALHA, M.; BOROVOK, I.; SCHREIBER, R.; AHARONOWITZ, Y.; COHEN, G. *J. Bacteriol.* **2001**, *183*, 7260 – 7272.

151. EL-SHAHAWY, A. A. G.; EL-ELA, F. I. A.; MOHAMED, N. A.; ELDINE, Z. E.; EL ROUBY, W. M. A. *Mater. Sci. Eng. C.* **2018**, *91*, 361 – 371.

152. ZHANG, X.; ZHANG, Y.; WANG, F.; WANG, C.; CHEN, L.; LIU, H.; LU, H.; WEN, H.; ZHOU, T. *Int. J. Antimicrob. Agents*. **2018**, *52*, 226 – 232.

153. GAO, F.; WANG, P.; YANG, H.; MIAO, Q.; MA, L.; LU, G. Eur. J. Med. Chem. **2018**, *157*, 1223 – 1248.

154. MCNALLY, A.; CHENG, L.; HARRIS, S. R.; CORANDER, J. *Genome Biol. Evol.* **2013**, *5*, 699 – 710.

155. GALES, A.C.; JONES, R. N.; TURNIDGE, J.; RENNIE, R.; RAMPHAL, R. *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *15*, S146 – S155.

156. TACCONELLI, E.; TUMBARELLO, M.; BERTAGNOLIO, S.; CITTON, R.; SPANU, T.; FADDA, G.; CAUDA, R. *Emerg. Infect. Dis.* **2002**, *8*, 220 – 221.

157. AZAM, M. W.; KHAN, A. U. *Drug Discov. Today.* **2018**, *in press*: < https://doi.org/10.1016/j. drudis.2018.07.003>

158. HO, S. Y. *et. al. Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 610 – 621.

159. HOLETZ, F. B.; PESSINI, G. L.; SANCHES, N. R.; CORTEZ, D. A.; NAKAMURA, C. V.; DIAS FILHO, B. P. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. **2002**, *97*, 1027-1031.

160. LODISH, H.; BERK, A.; KAISER, C. A.; KRIEGER, M.; BRETSCHER, A.; PLOEGH, H.; AMON, A. *Biologia Celular e Molecular.* 7ª ed. Editora Artmed, 2014.

161. REIMERS, M. S.; ZEESTRATEN, E. C. M.; KUPPEN, P. J. K.; LIEFERS, G. J. VAN DE VELDE, C. J. H. *Gastroenterol. Rep*. **2013**, *1*, 166 – 183.

162. WU, C. *Surg. Oncol. Clin. N. Am. In press*, **2017**, 1 – 8.

163. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Colorretal. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal/definicao+> Acesso em: 12 de dezembro de 2017.

164. TONON, T. C. A.; SCHOFFEN, J. P. F. *Revista Saúde e Pesquisa*. **2009**, *2*, 403 – 410.

165. LEWIS, R. *Physician Assist. Clin.* **2018**, *3*, 1 – 9.

166. American Cancer Society. What are the key statistics about prostate cancer?. Disponível em: < https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/key-statistics.html>, Acesso em: 12 de dezembro de 2017.

167. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Colorretal. Disponível em: < http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata> Acesso em: 12 de dezembro de 2017.

168. FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, M. D.; FORMAN, D.; BRAY, F. *Int. J. Cancer*. **2015**, *136*, E359 - E386.

169. ZAO, X-L.; YU, C-Z. *Chem. Biol. Interact.* **2018**, *290*, 57 – 63.

170. ORDIKHANI, F.; ARSLAN, M. E.; MARCELO, R.; SAHIN, I.; GRIGSBY, P.; SCHWARZ, J. K.; AZAB, A. K. Pharmaceutics. **2016**, *8*, 1 – 15.

171. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Colo do útero. Disponível em: < http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_utero/definicao> Acesso em: 27 de agosto de 2018.

172. OMORI, A. T. Tese de Doutorado. Instituto de Química – USP, São Paulo, 2005.

173. ROEHM, N. W.; RODGERS, G. H.; HATFIELD, S. M.; & GLASEBROOK, A. L. *J. Immunol. Methods.* **1991**, *142*, 257 – 265.

174. MOSMANN, T. *J. Immunol. Methods.* **1983**, *65*, 55 – 63.

175. Clinical and Laboratory Standards Institute. *reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts.* Approved standard, 3rd Ed. M27-A3, CLSI, Wayne, PA, 2008.

176. Clinical and Laboratory Standards Institute**.** *Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically.* Approved standard, 9th Ed. M07-A9, CLSI, Wayne, PA, 2012.

177. Clinical and Laboratory Standards Institute; *Reference Method for Broth Dilution Antifungals Susceptibility Testing of Conidium-Forming Filamentous Fungi*. Approved Standard, 2nd Ed.; M38-A2; CLSI, Wayne, PA, USA, 2008.

ANEXO I

Figura A1: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona **1** 124
Figura A2: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona **1** 125
Figura A3: Espectro de massas por impacto de elétrons para a 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona **1** 126
Figura A4: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona **1** 126
Figura A5: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(3-(butilselenil)fenil)etanona **2** 127
Figura A6: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(3-(butilselenil)fenil)etanona **2** 128
Figura A7: Espectro de massas por impacto de elétrons para a 1-(3-(butilselenil)fenil)etanona **2** 129
Figura A8: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da 1-(3-(butilselenil)fenil)etanona **2** 129
Figura A9: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona **3** 130
Figura A10: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona **3** 131
Figura A11: Espectro de massas por impacto de elétrons para a 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona **3** 132
Figura A12: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona **3** 132
Figura A13: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto Disseleneto de 1,2-bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **4** 133
Figura A14: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1,2-bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **4** 134
Figura A15: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto Disseleneto de 1,2-bis(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **5** 135
Figura A16: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1,2-bis(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **5** 136
Figura A17: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto Disseleneto de 1,2-bis(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **6** 137

Figura A18: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1,2-bis(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **6** 138
Figura A19: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina **7** 139
Figura A20: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina **7** 140
Figura A21: Espectro de massas por impacto de elétrons para a 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina **7** 141
Figura A22: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina **7** 141
Figura A23: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(3-(butilselenil)fenil)etanamina **8** 142
Figura A24: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(3-(butilselenil)fenil)etanamina **8** 143
Figura A25: Espectro de massas por impacto de elétrons para a 1-(3-(butilselenil)fenil)etanamina **8** 144
Figura A26: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da 1-(3-(butilselenil)fenil)etanamina **8** 144
Figura A27: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(4-(butilselenil)fenil)etanamina **9** 145
Figura A28: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(4-(butilselenil)fenil)etanamina **9** 146
Figura A29: Espectro de massas por impacto de elétrons para a 1-(4-(butilselenil)fenil)etanamina **9** 147
Figura A30: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da 1-(4-(butilselenil)fenil)etanamina **9** 147
Figura A31: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina **10**..... 148
Figura A 32: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina **10**..... 149
Figura A33: Espectro de massas por impacto de elétrons para a *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina **10**..... 150
Figura A 34: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina **10**..... 150
Figura A35: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)butan-2-amina **11** 151

Figura A36: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)butan-2-amina **11** 152
Figura A37: Espectro de massas por impacto de elétrons para a *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)butan-2-amina **11** 153
Figura A38: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)butan-2-amina **11** 153
Figura A39: Espectro de massas por impacto de elétrons para a 1-(4-(butilselenil)fenil)-*N*,*N*-dietiletanamina **12** 154
Figura A40: Espectro de massas por impacto de elétrons para a *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)prop-2-en-1-amina **13** 154
Figura A41: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)acetamida **14** 155
Figura A42: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)acetamida **14** 156
Figura A43: Espectro de massas por impacto de elétrons para a *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)acetamida **14** 157
Figura A44: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto (*E*)-1-(4-(butilselenil)fenil)etanona oxima **15** 158
Figura A45: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto (*E*)-1-(4-(butilselenil)fenil)etanona oxima **15** 159
Figura A46: Espectro de massas por impacto de elétrons para a (*E*)-1-(4-(butilselenil)fenil)etanona oxima **15** 160
Figura A47: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da (*E*)-1-(4-(butilselenil)fenil)etanona oxima **15** 160
Figura A48: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(2-(butilselenil)fenil)etanol **16** 161
Figura A49: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(2-(butilselenil)fenil)etanol **16** 162
Figura A50: Espectro de massas por impacto de elétrons para o 1-(2-(butilselenil)fenil)etanol **16** 163
Figura A51: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier do 1-(2-(butilselenil)fenil)etanol **16** 163
Figura A52: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(4-(butilselenil)fenil)etanol **17** 164
Figura A53: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(4-(butilselenil)fenil)etanol **17** 165

Figura A54: Espectro de massas por impacto de elétrons para o 1-(4-(butilselenil)fenil)etanol **17** 166
Figura A55: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier do 1-(4-(butilselenil)fenil)etanol **17** 166
Figura A56: Espectro de massas por impacto de elétrons para o Acetato de 1-(4-(butilselenil)fenil)etila **18** 169

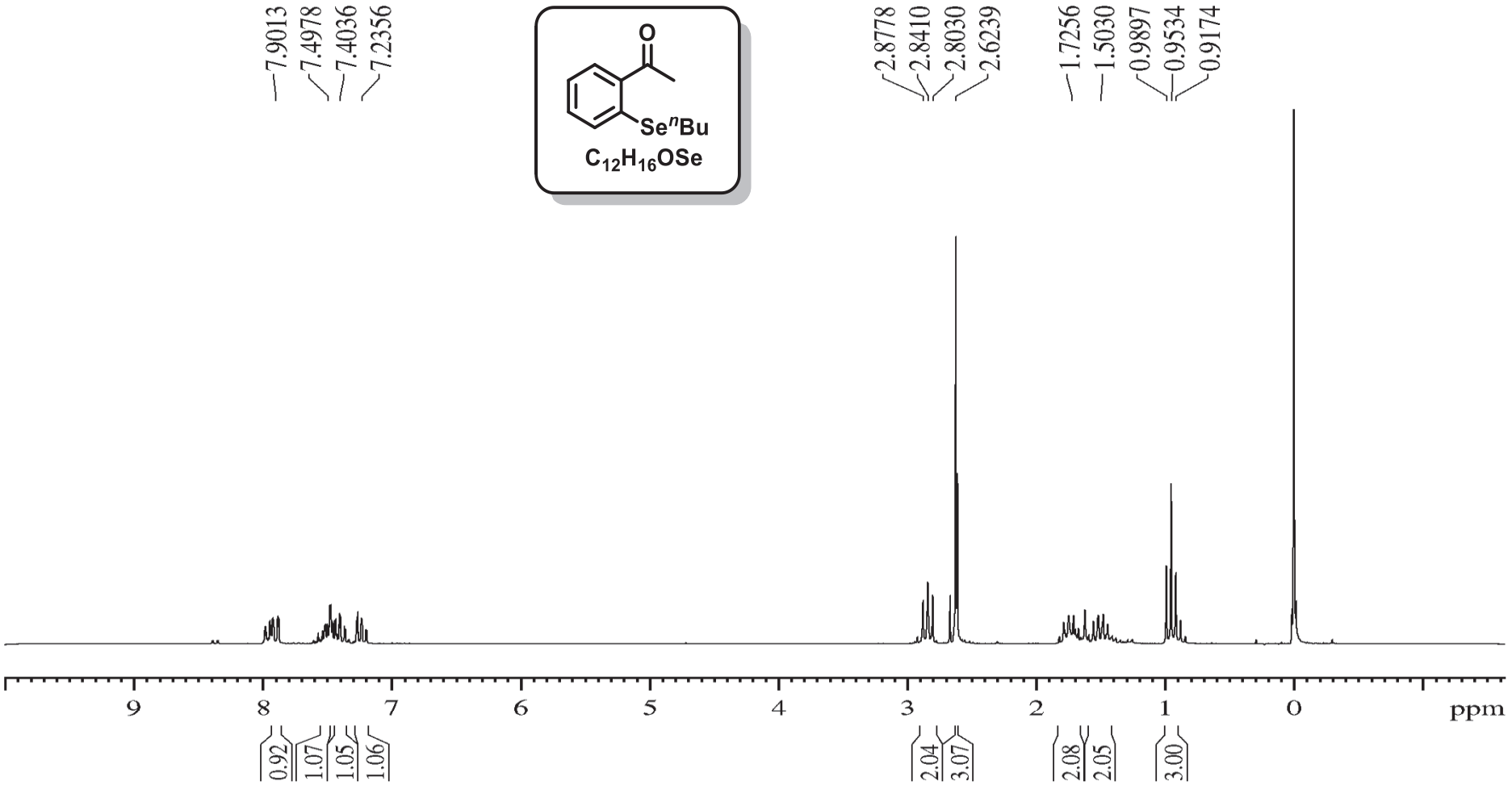


Figura A1: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona **1**

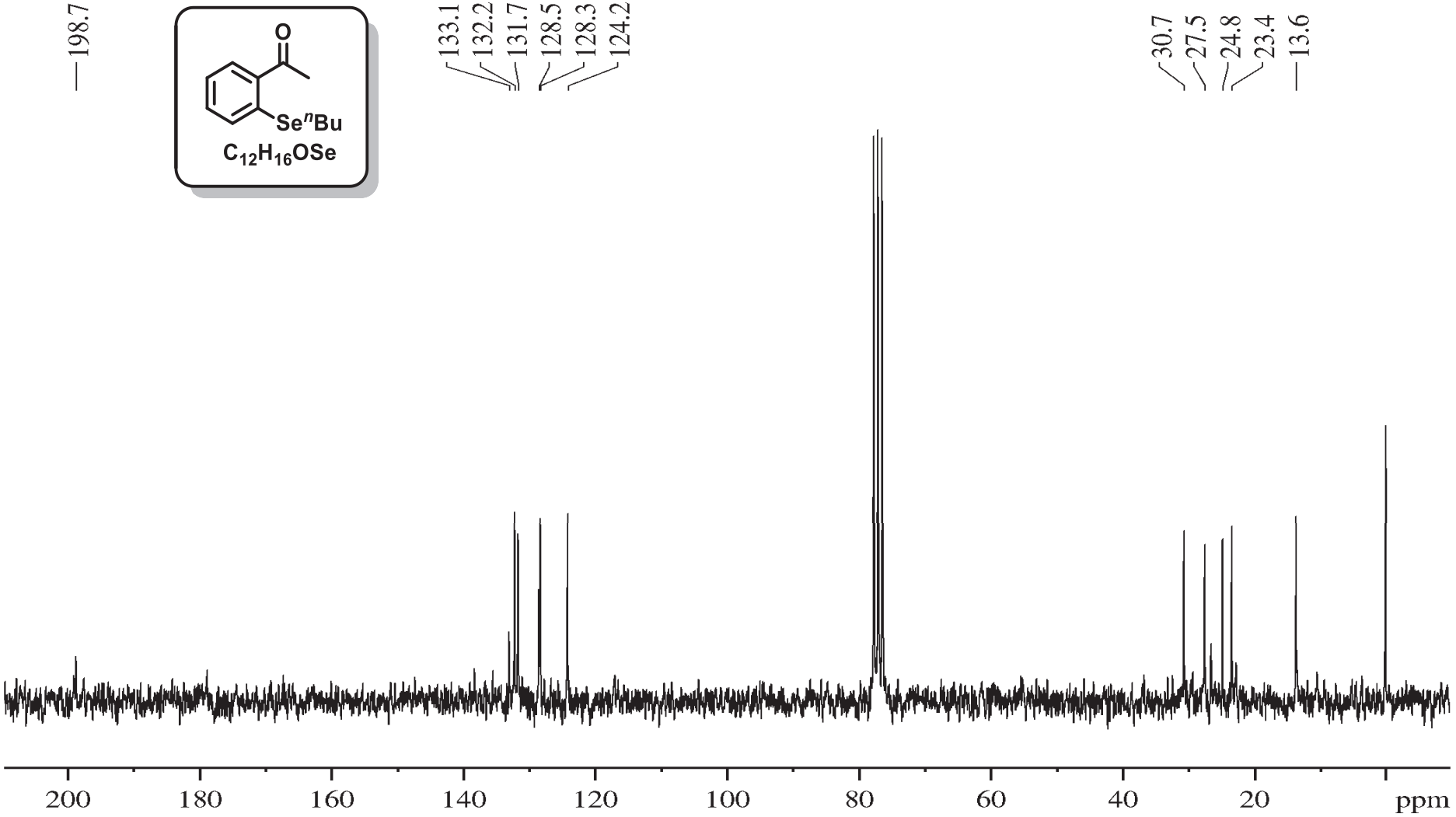


Figura A2: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona **1**

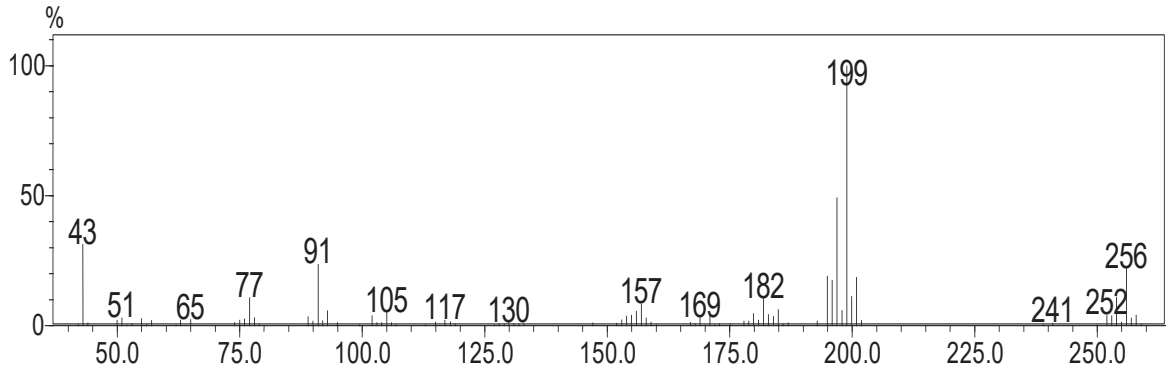


Figura A3: Espectro de massas por impacto de elétrons para a 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona **1**

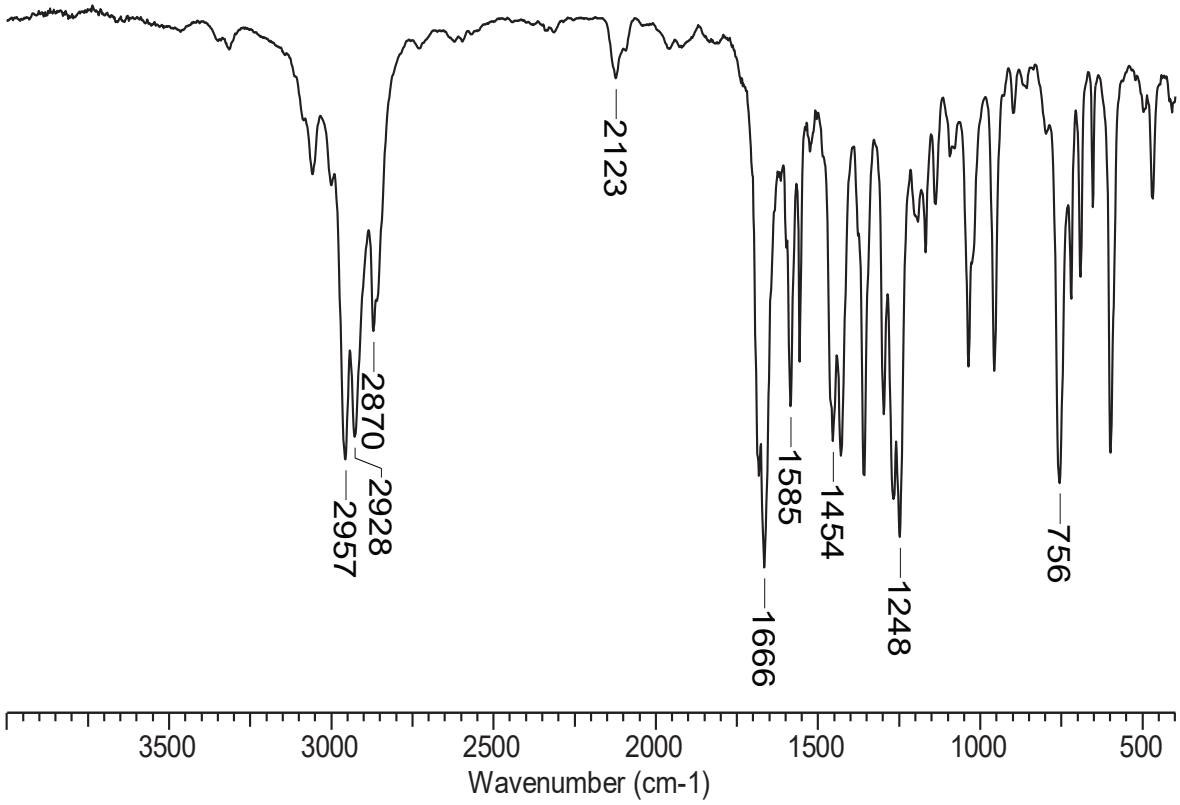


Figura A4: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da 1-(2-(butilselenil)fenil)etanona **1**

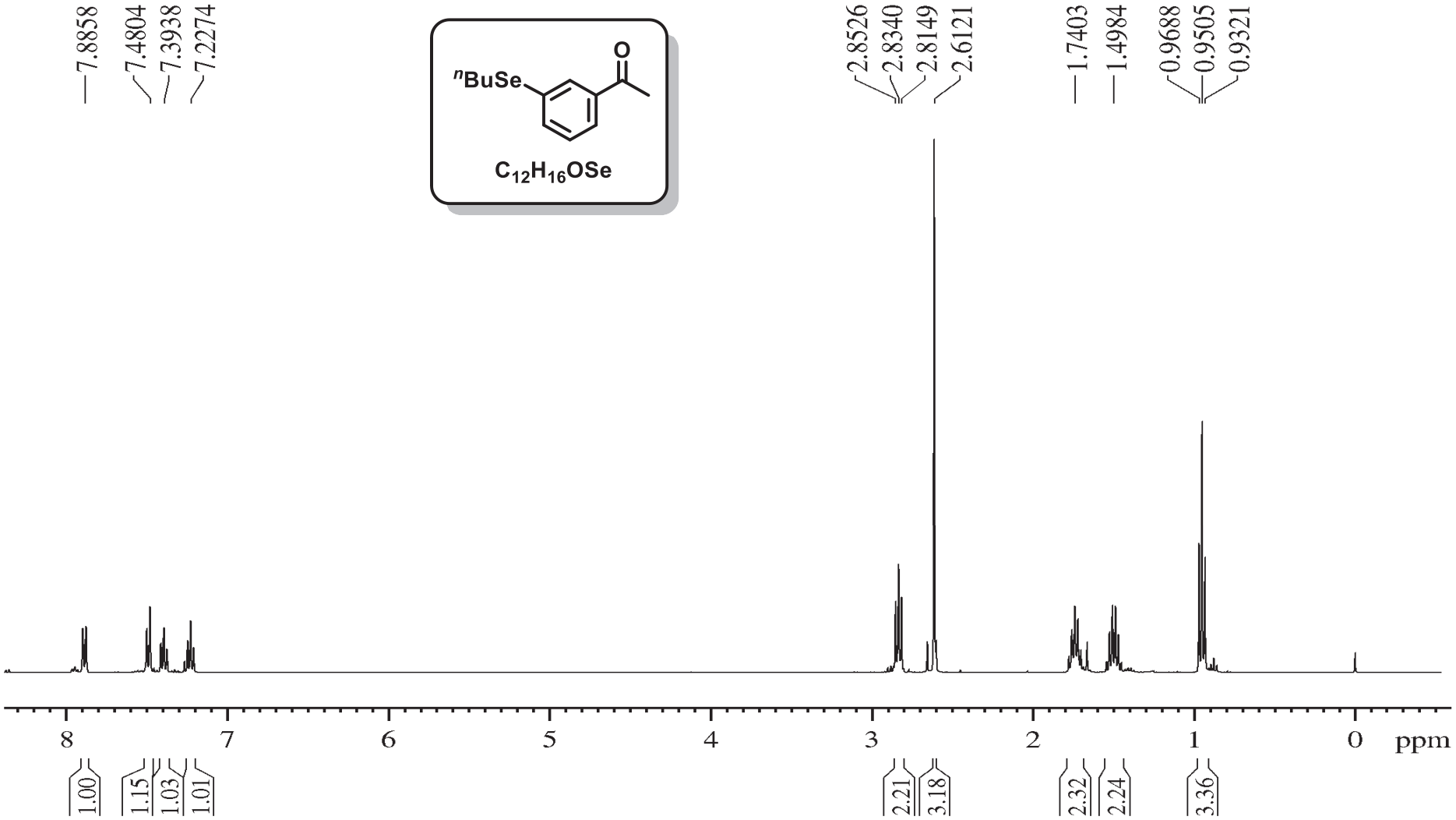


Figura A5: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(3-(butilselenil)fenil)etanona **2**

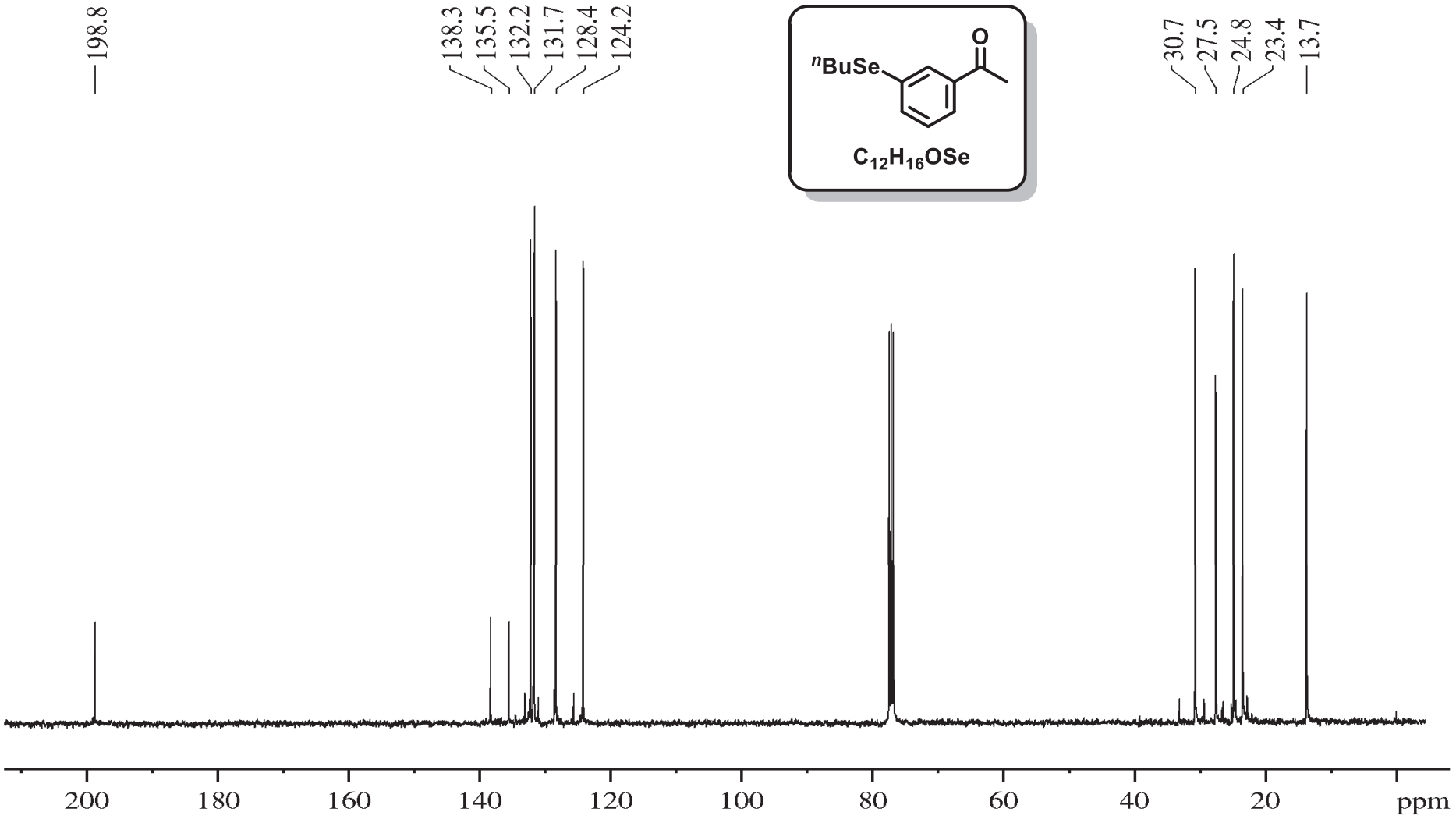


Figura A6: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(3-(butilselenil)fenil)etanona **2**

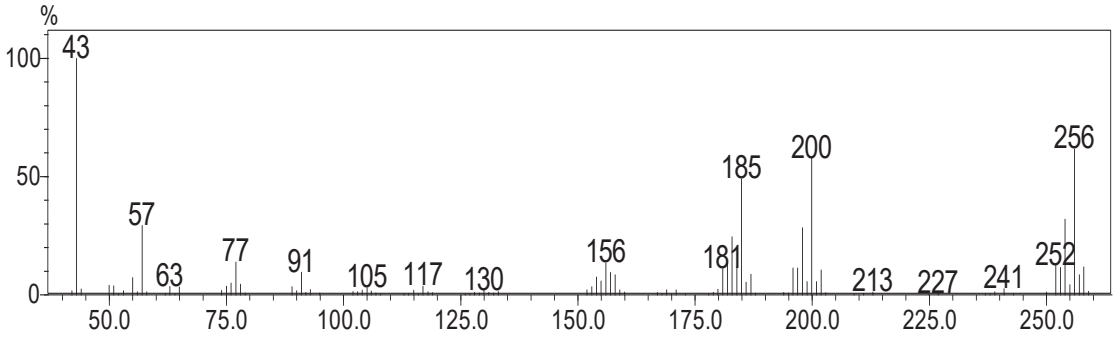


Figura A7: Espectro de massas por impacto de elétrons para a 1-(3-(butilselenil)fenil)etanona **2**

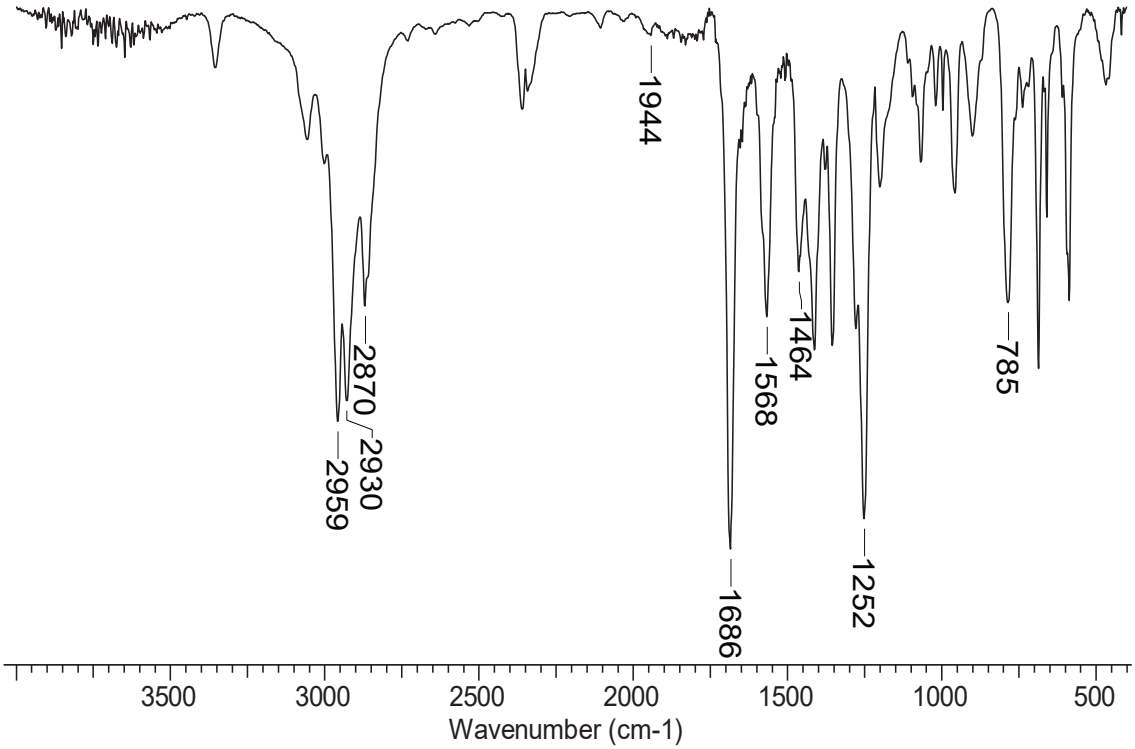


Figura A8: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da 1-(3-(butilselenil)fenil)etanona **2**

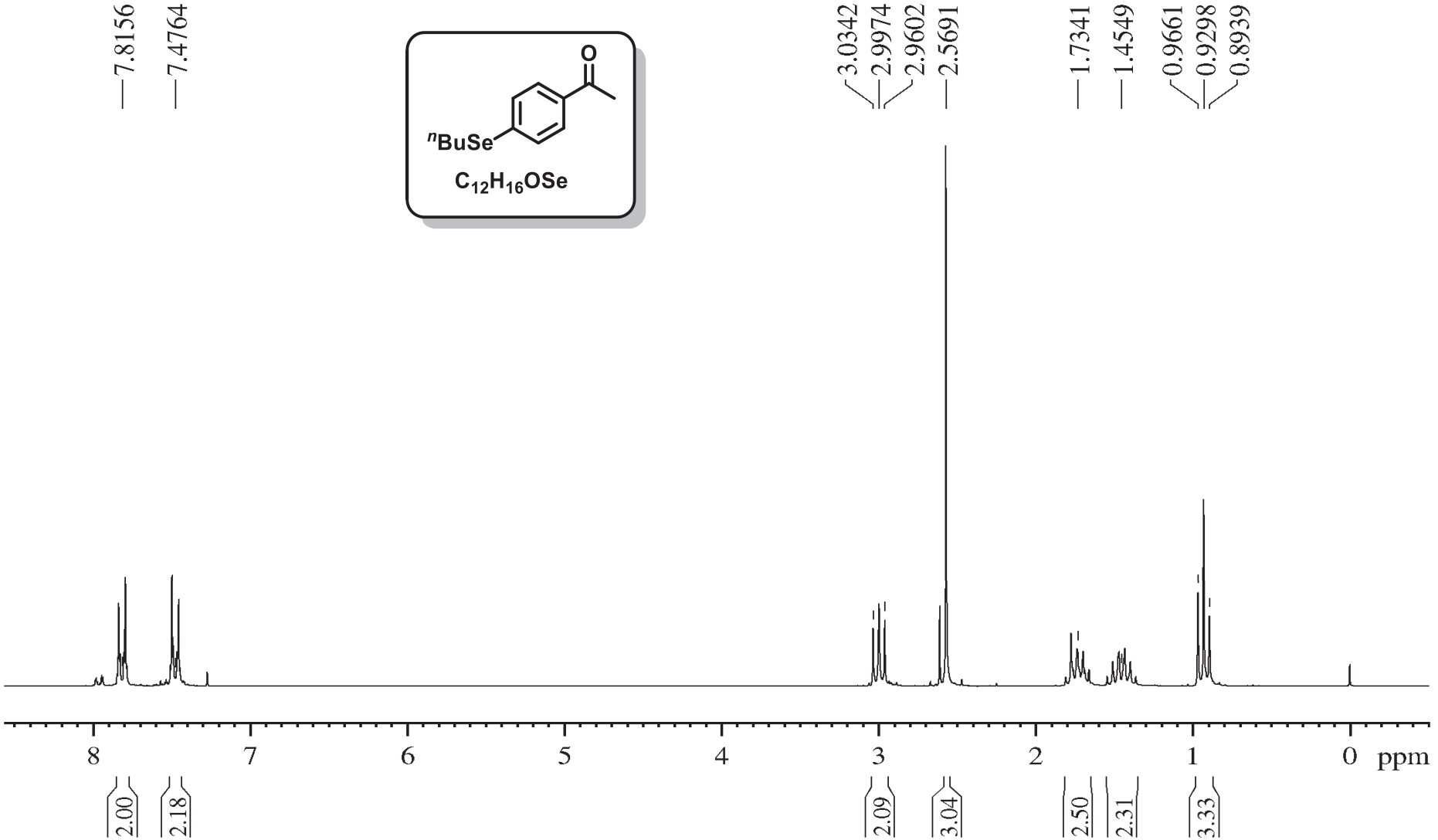


Figura A9: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona **3**

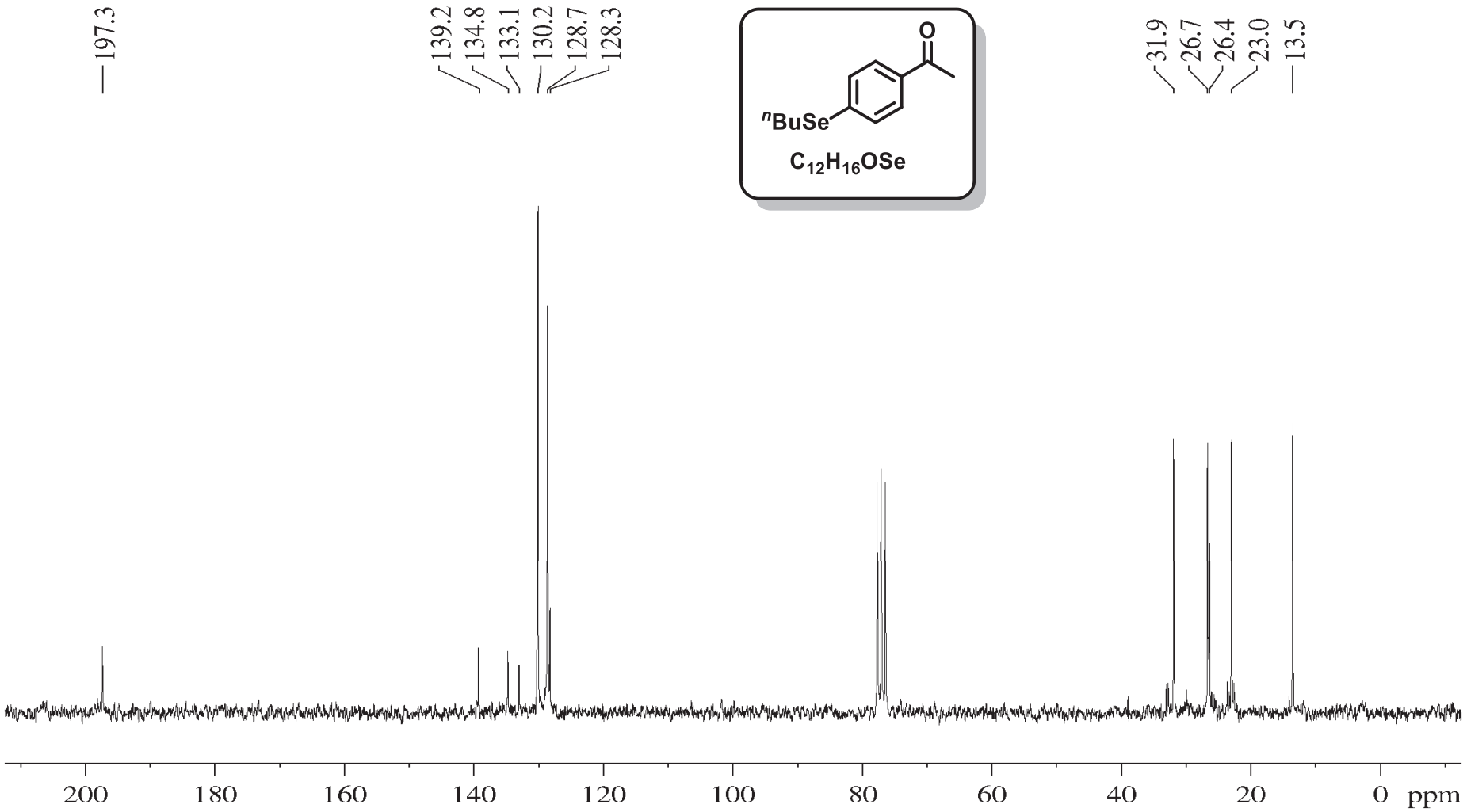


Figura A10: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona **3**

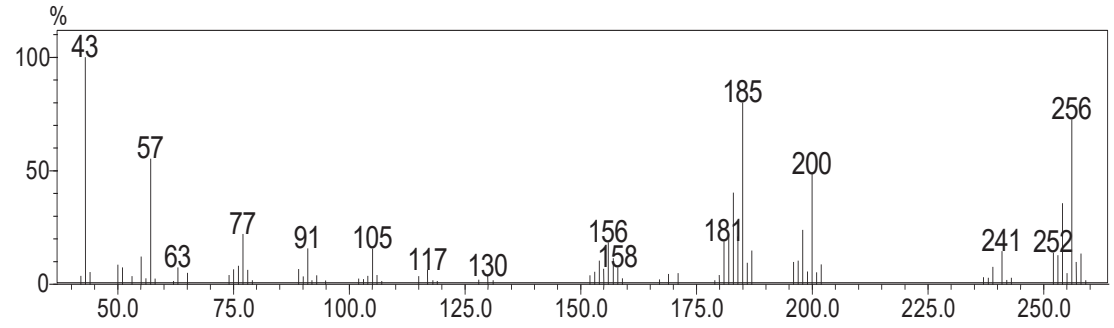


Figura A11: Espectro de massas por impacto de elétrons para a 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona **3**

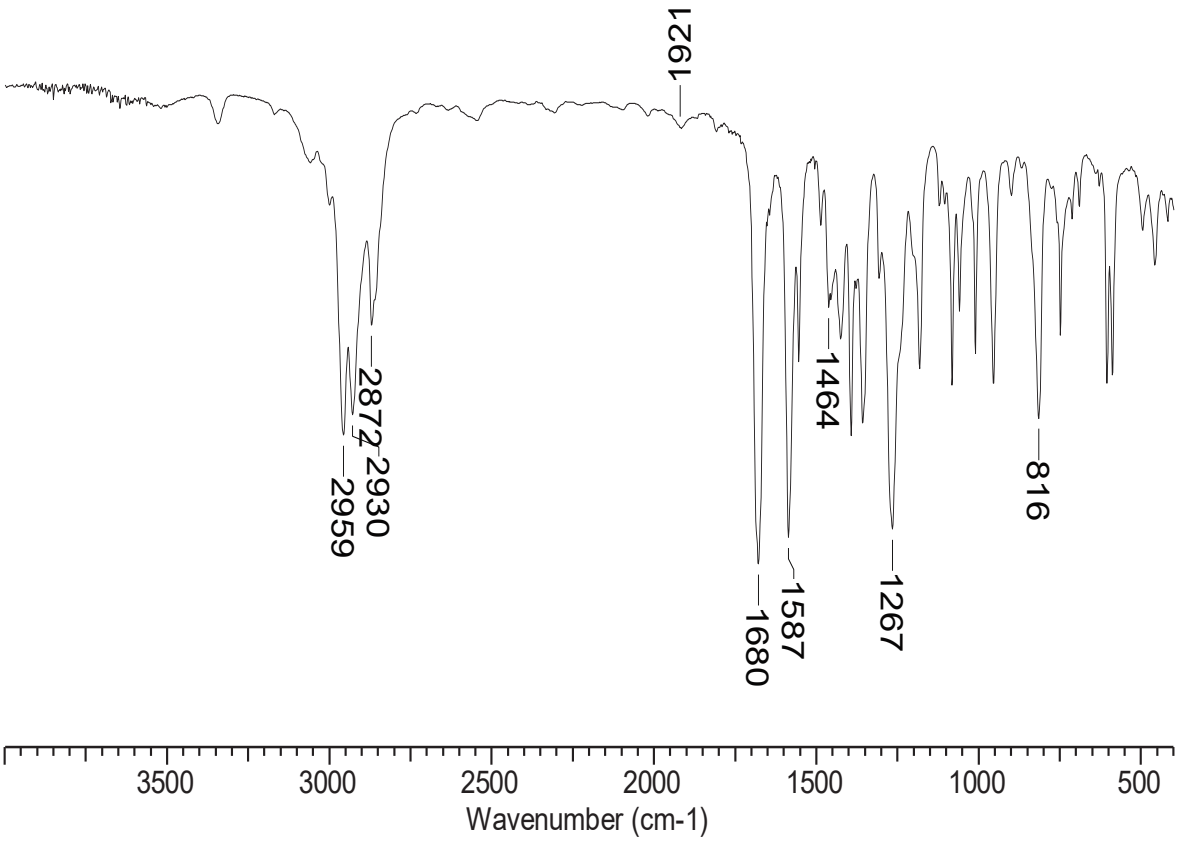


Figura A12: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da 1-(4-(butilselenil)fenil)etanona **3**

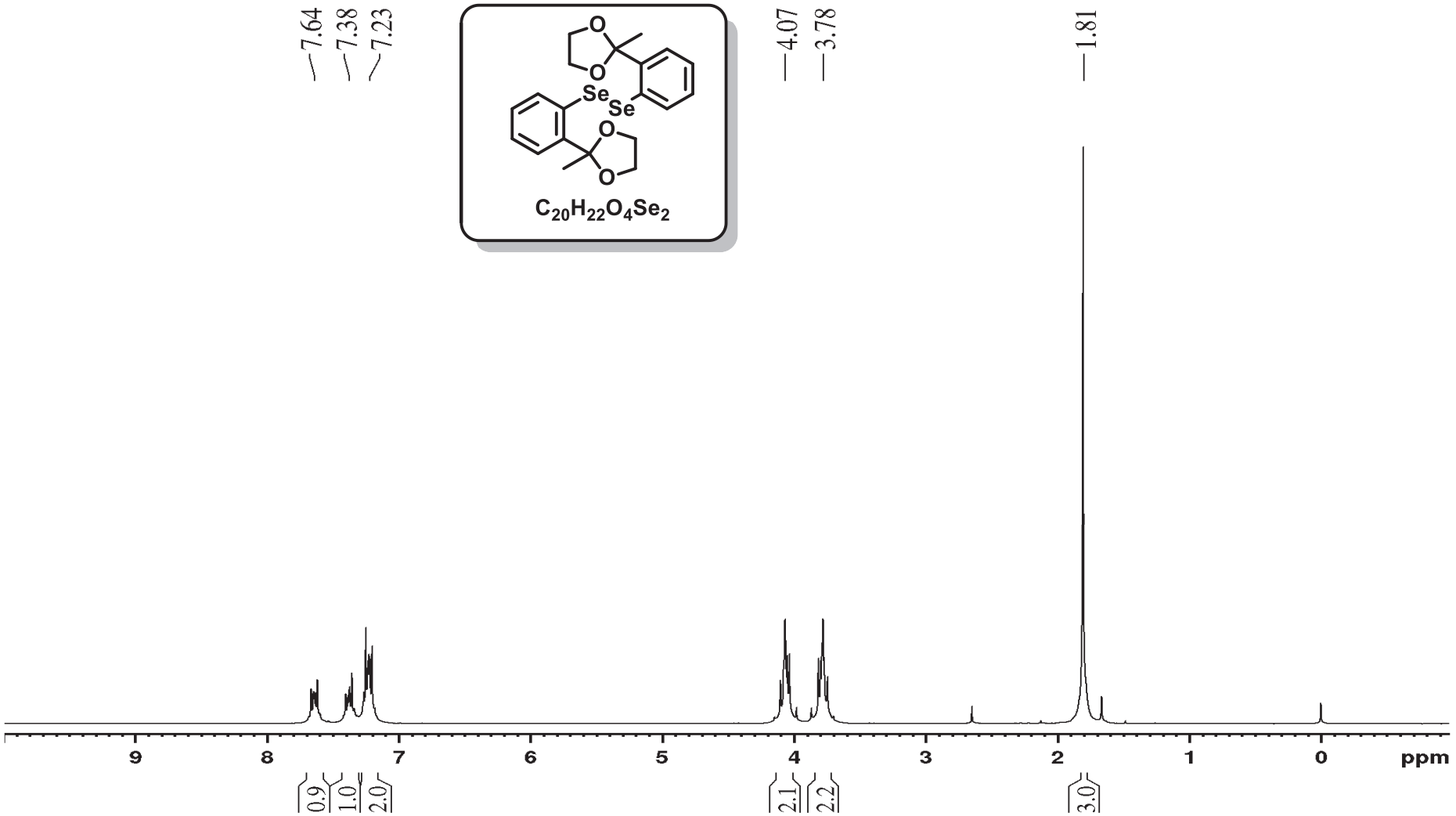


Figura A13: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto Disseleneto de 1,2-bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **4**

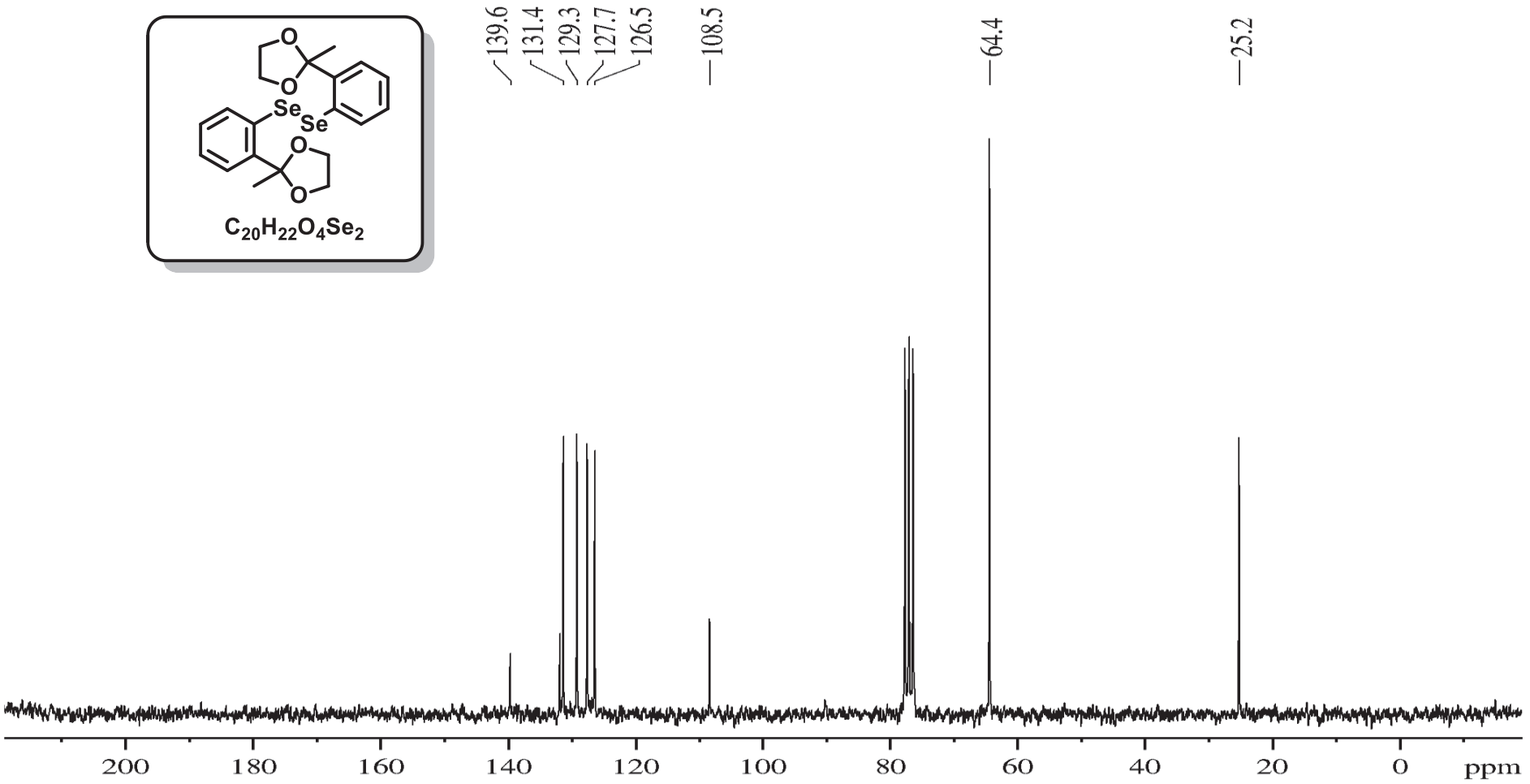


Figura A14: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1,2-bis(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **4**

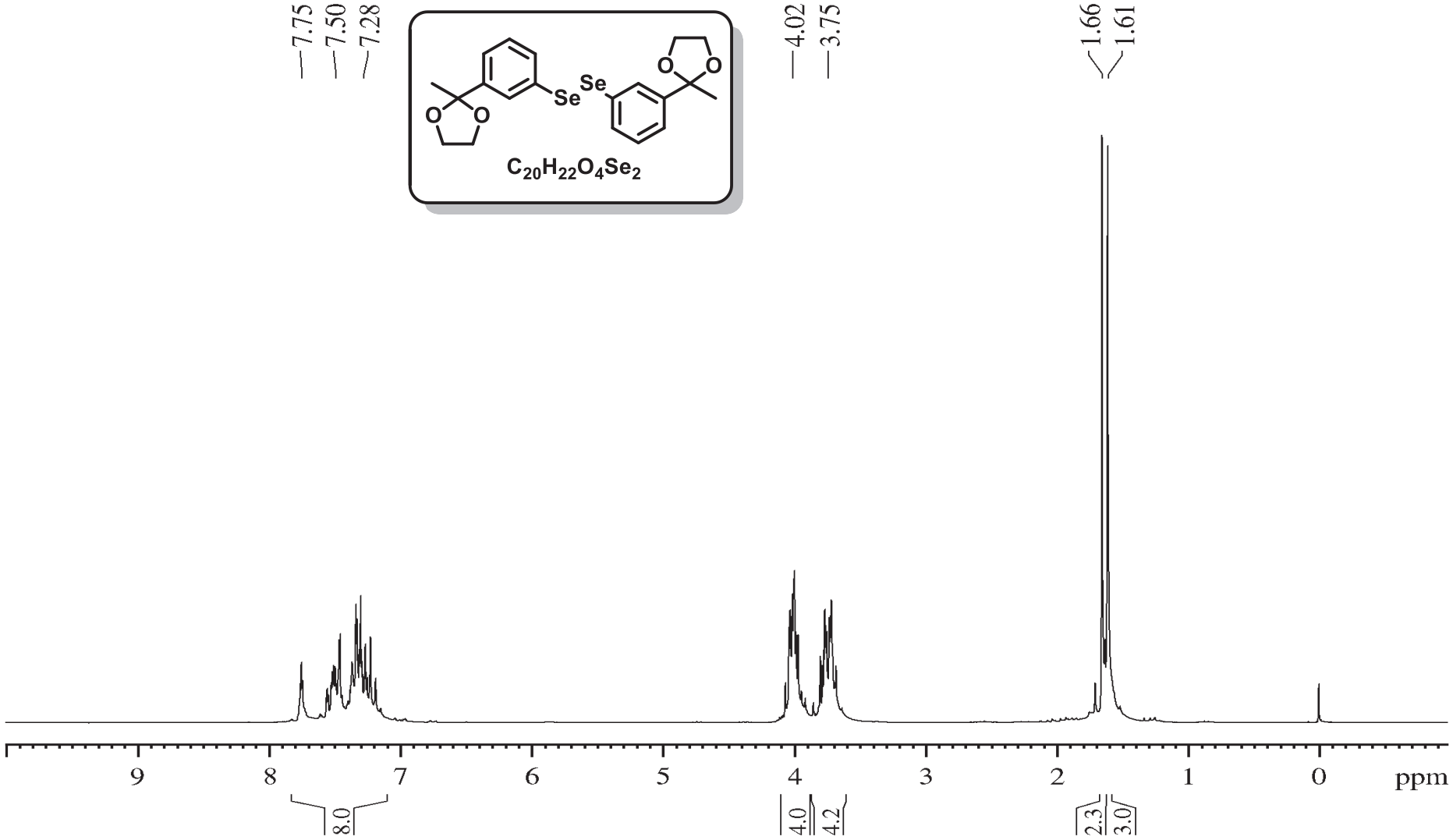


Figura A15: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto Disseleneto de 1,2-bis(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **5**

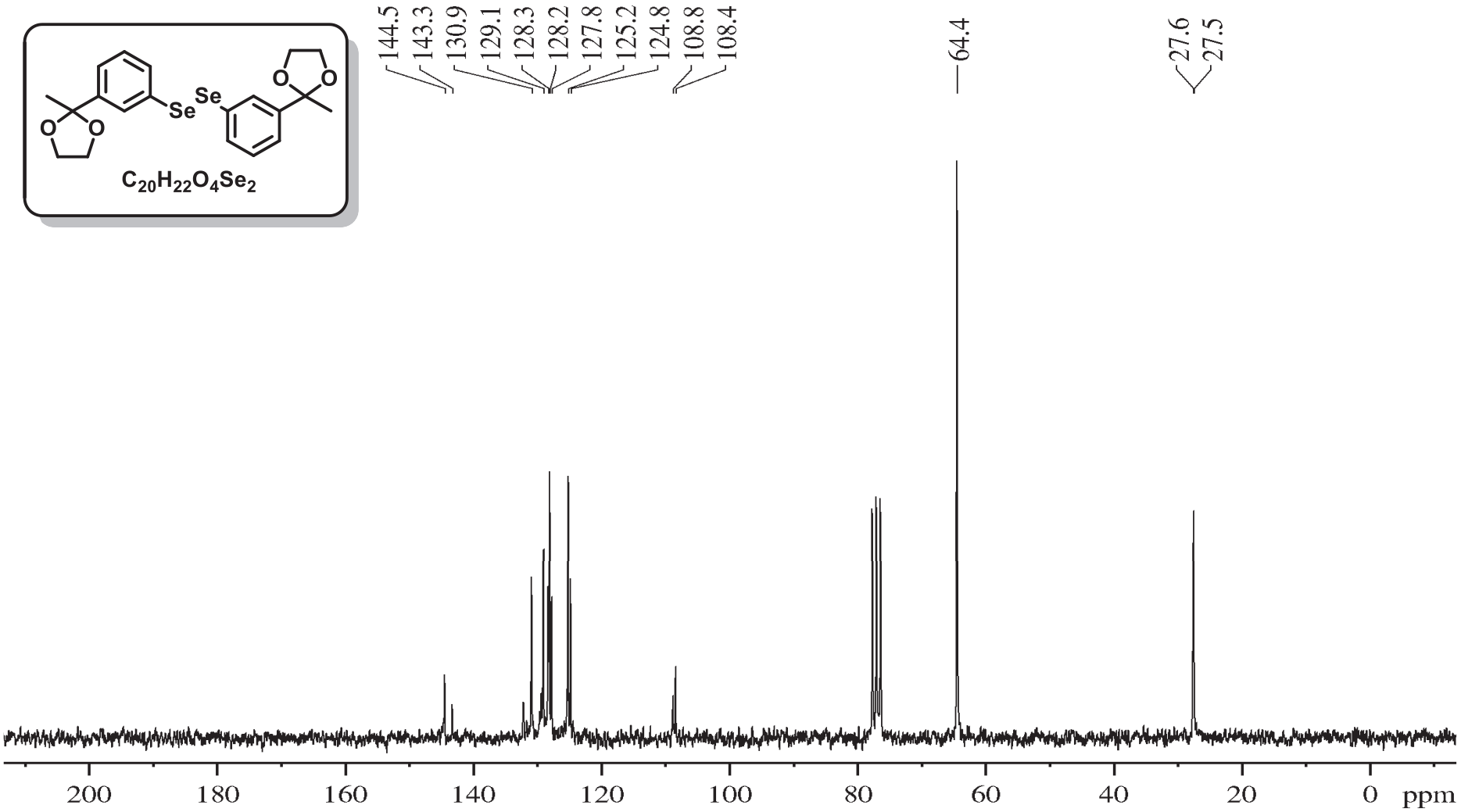


Figura A16: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1,2-bis(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **5**

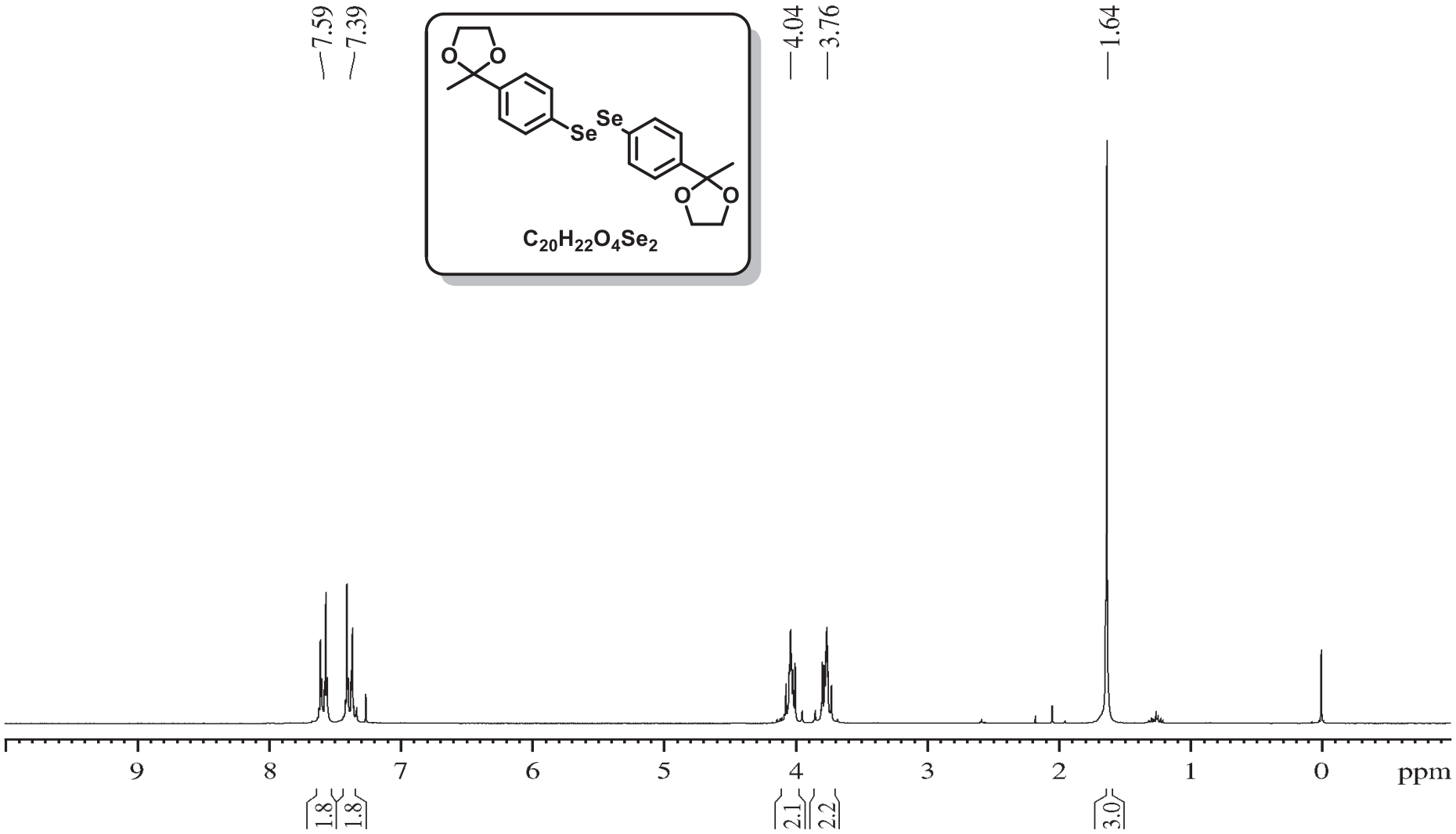


Figura A17: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto Disseleneto de 1,2-bis(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **6**

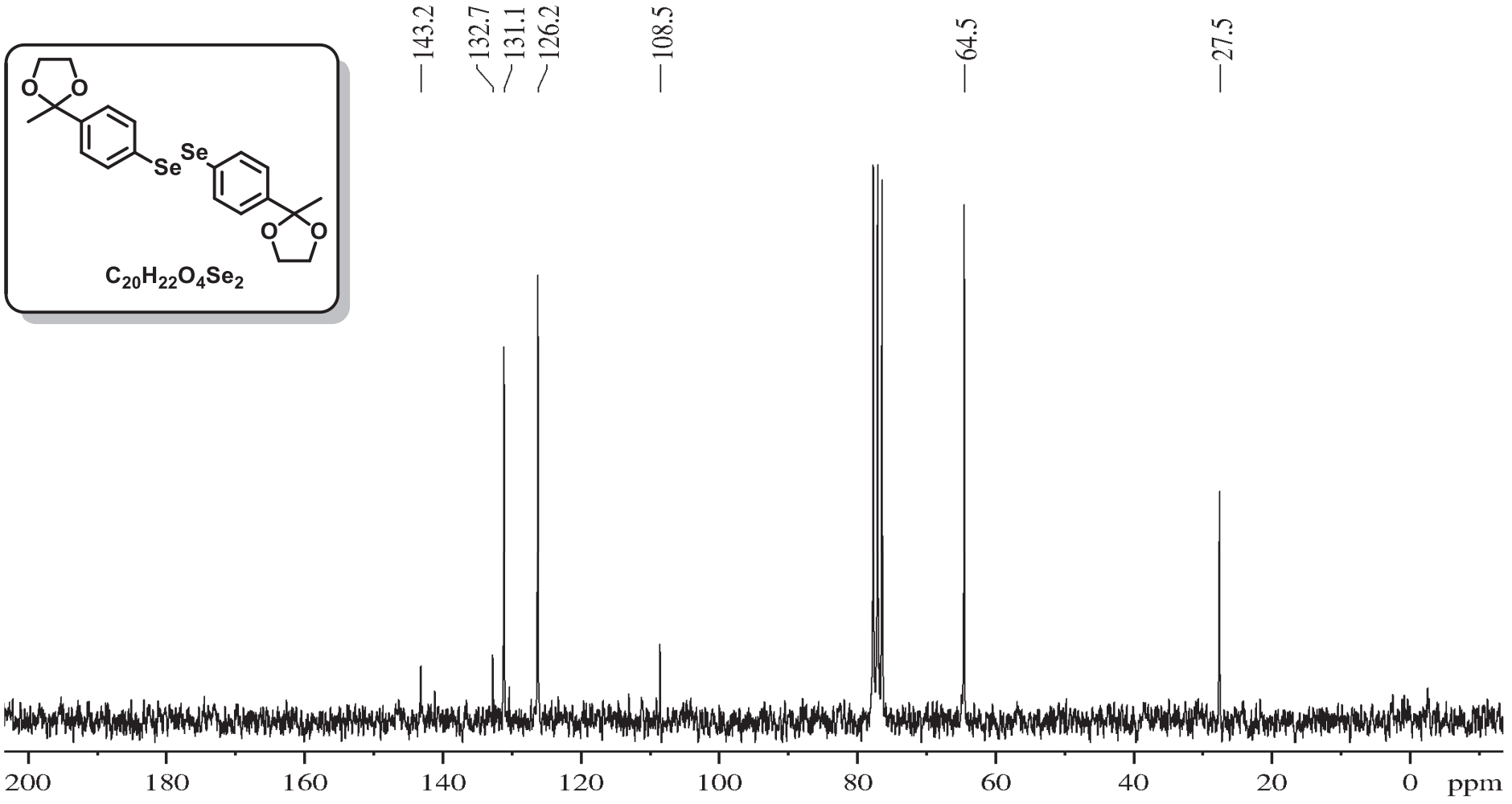


Figura A18: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1,2-bis(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenila **6**

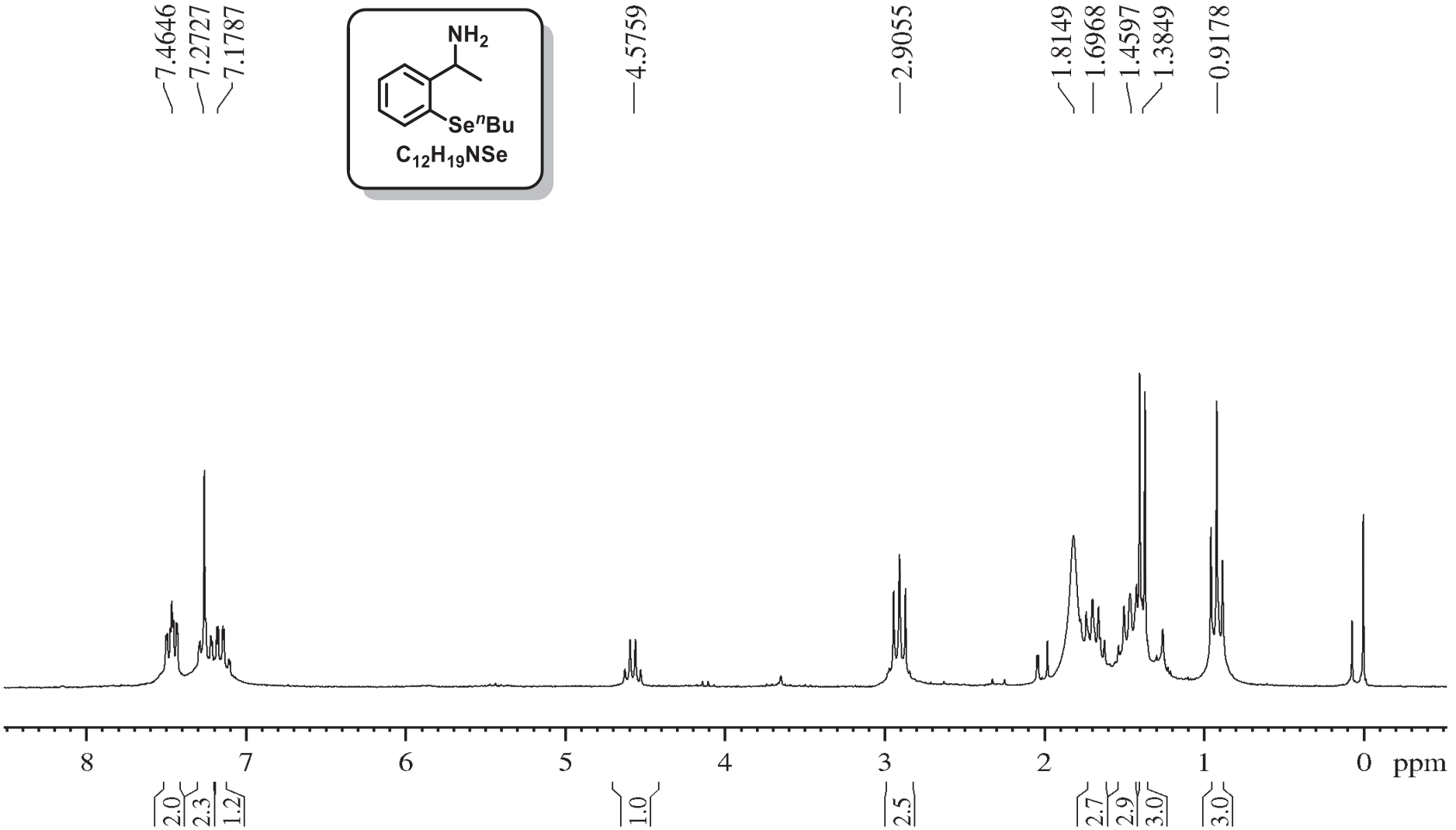


Figura A19: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina **7**

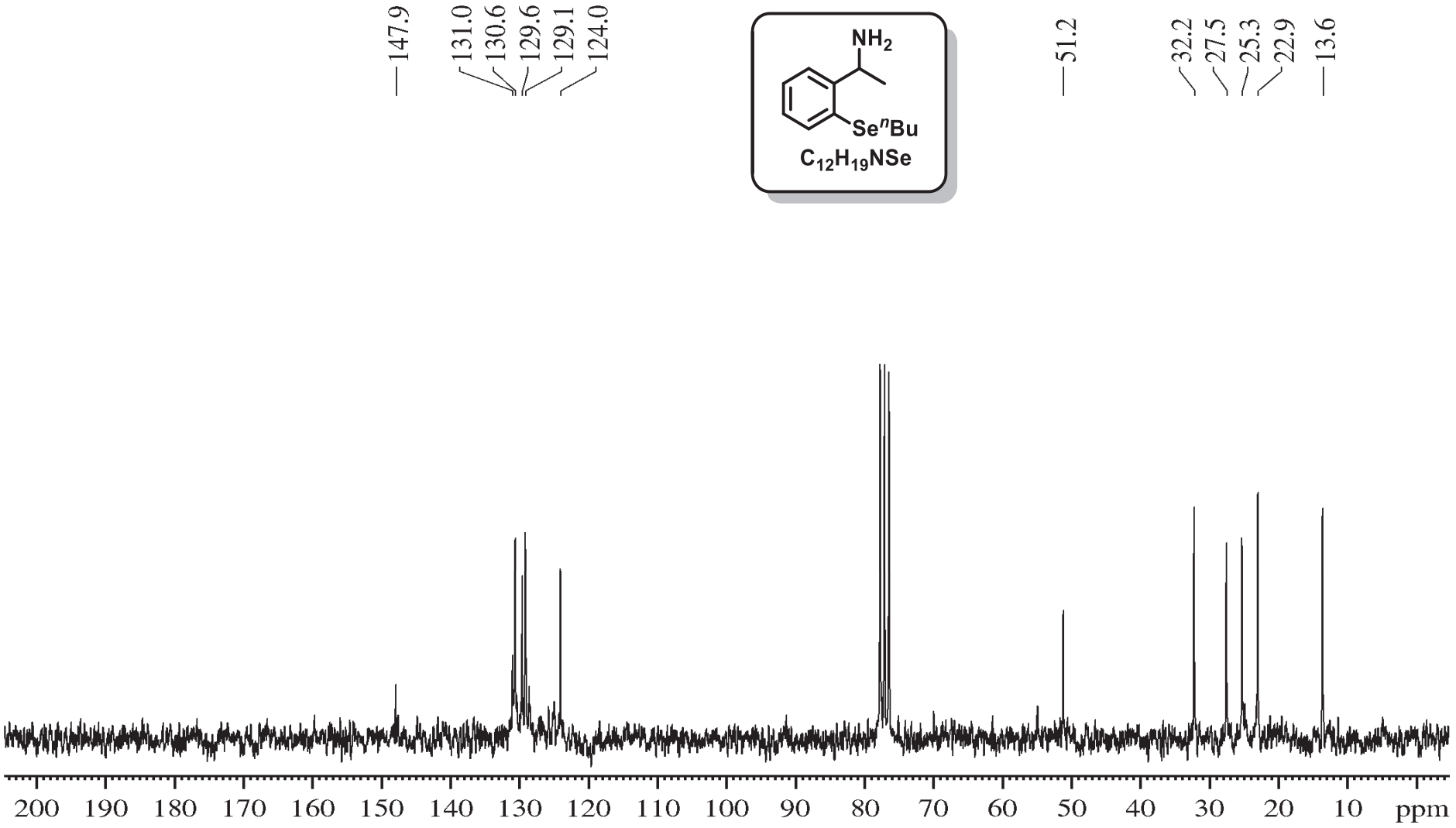


Figura A20: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina **7**

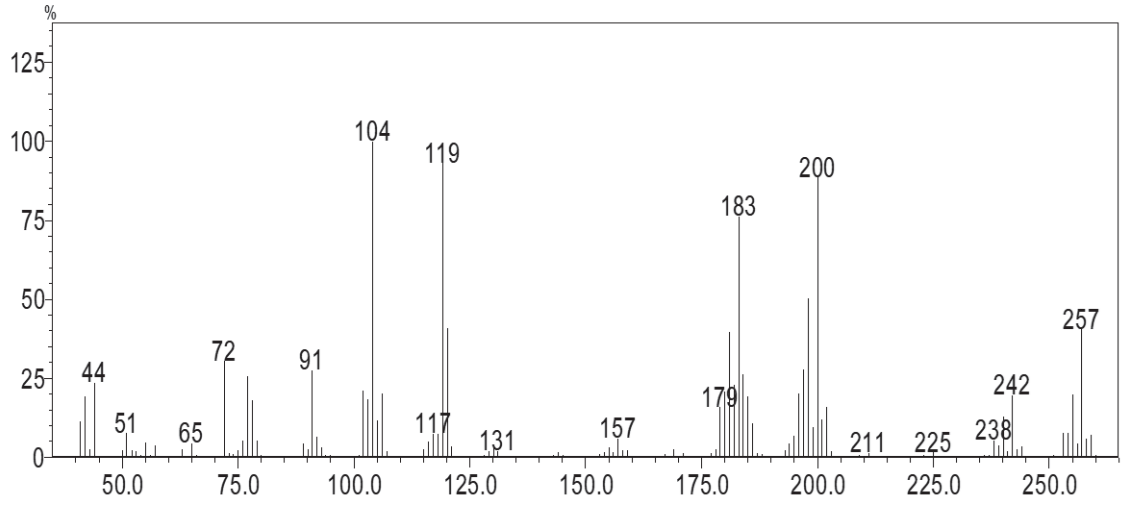


Figura A21: Espectro de massas por impacto de elétrons para a 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina **7**

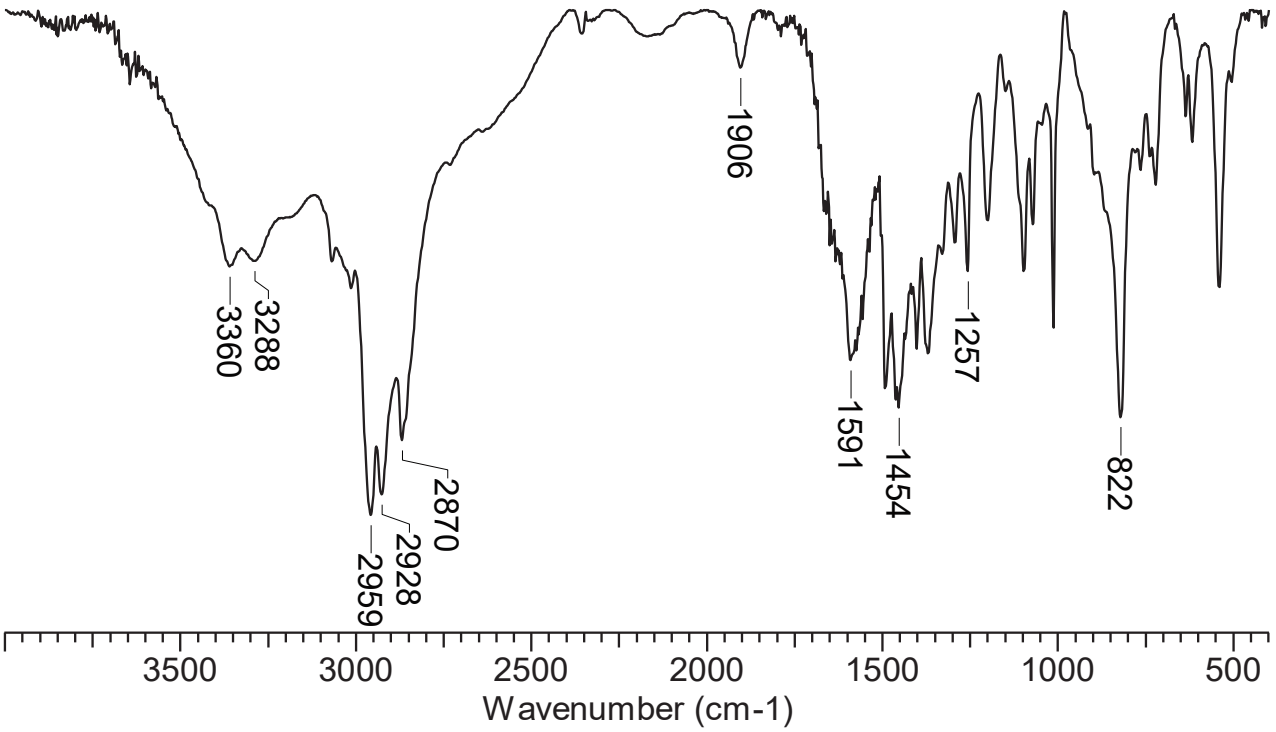


Figura A22: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da 1-(2-(butilselenil)fenil)etanamina **7**

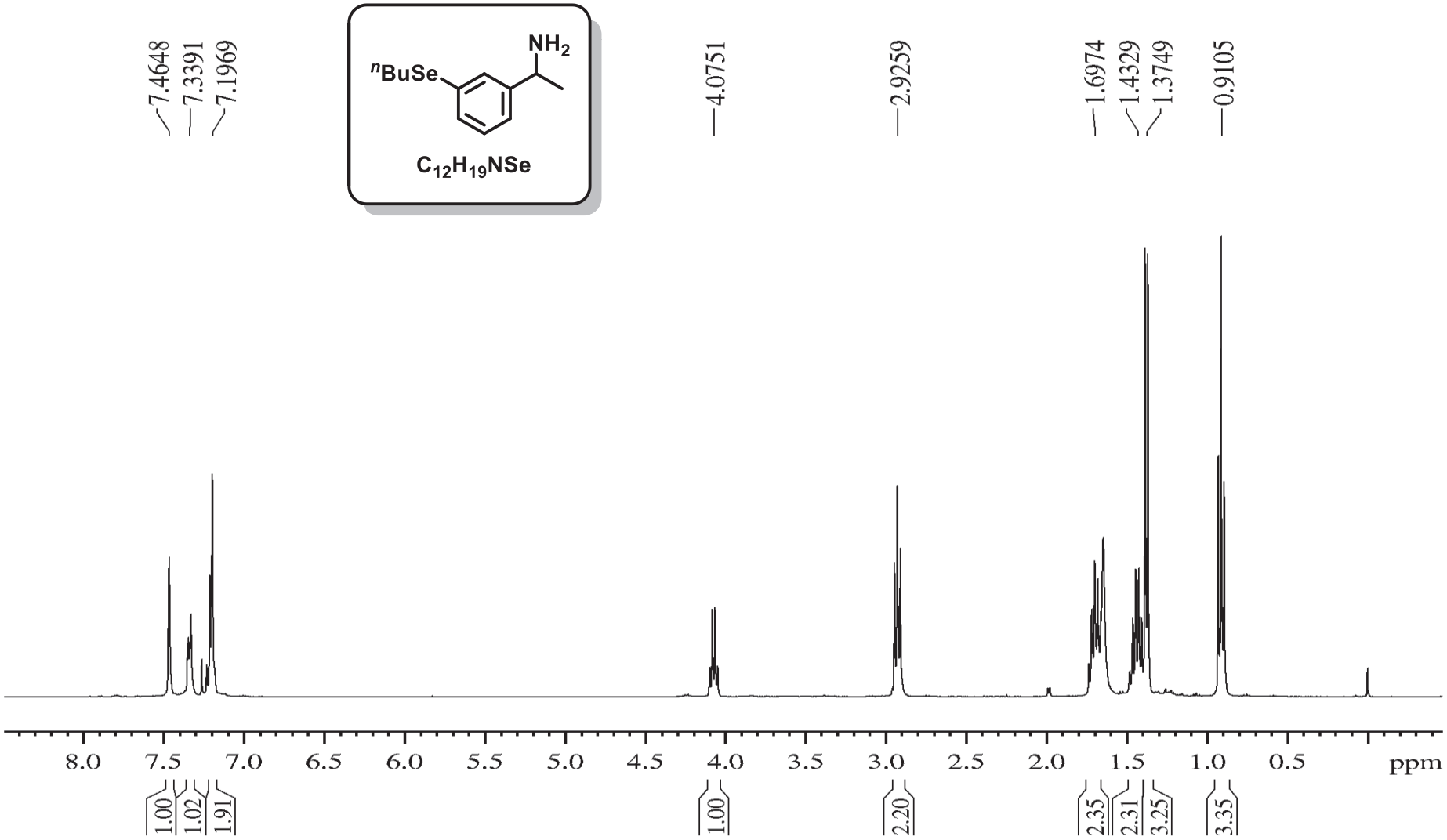


Figura A23: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(3-(butilselenil)fenil)etanamina **8**

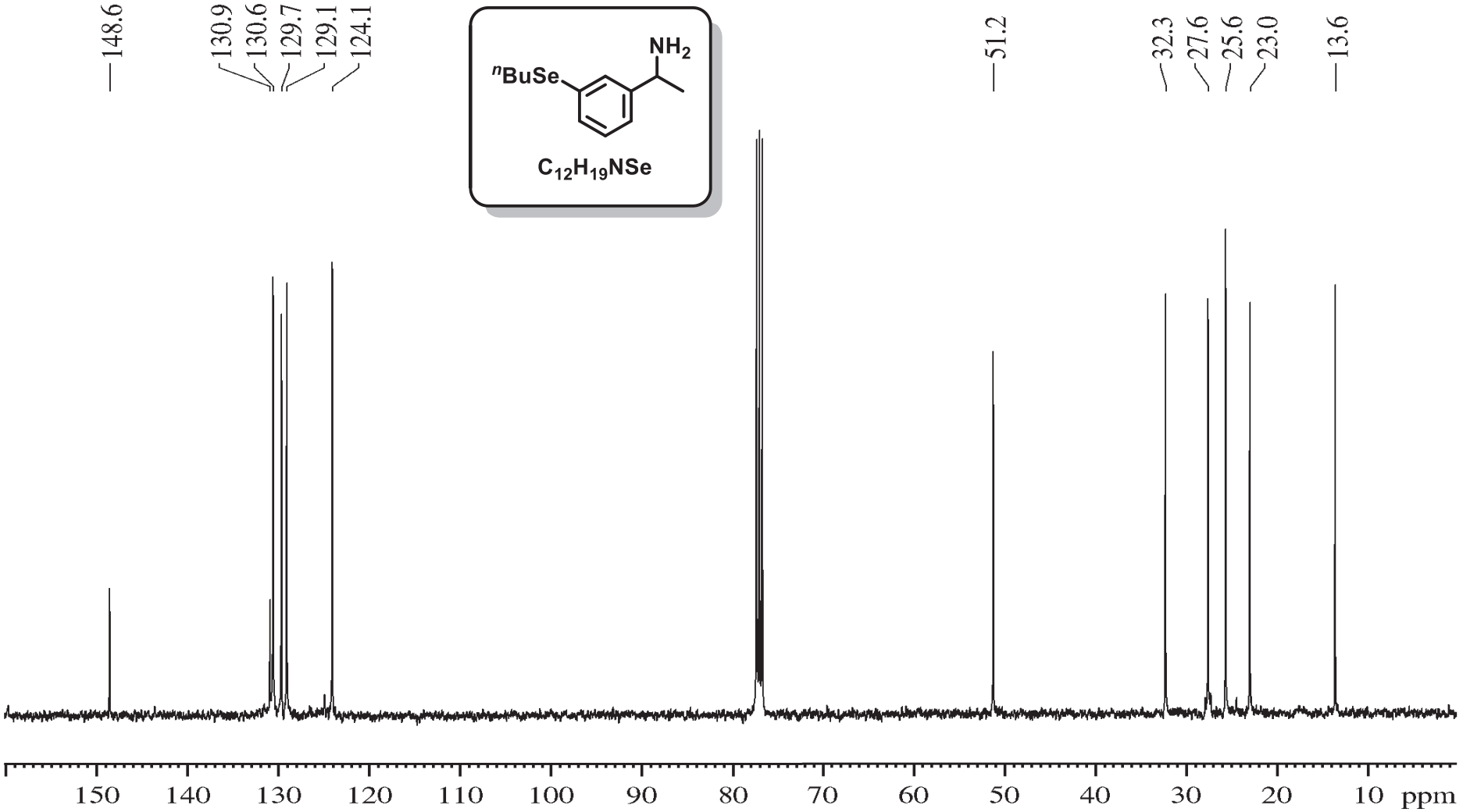


Figura A24: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(3-(butilselenil)fenil)etanamina **8**

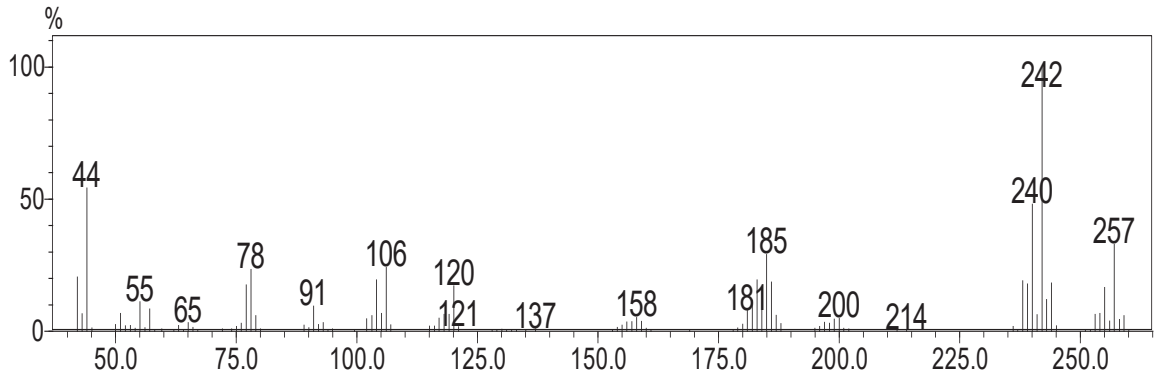


Figura A25: Espectro de massas por impacto de elétrons para a 1-(3-(butilselenil)fenil)etanamina **8**

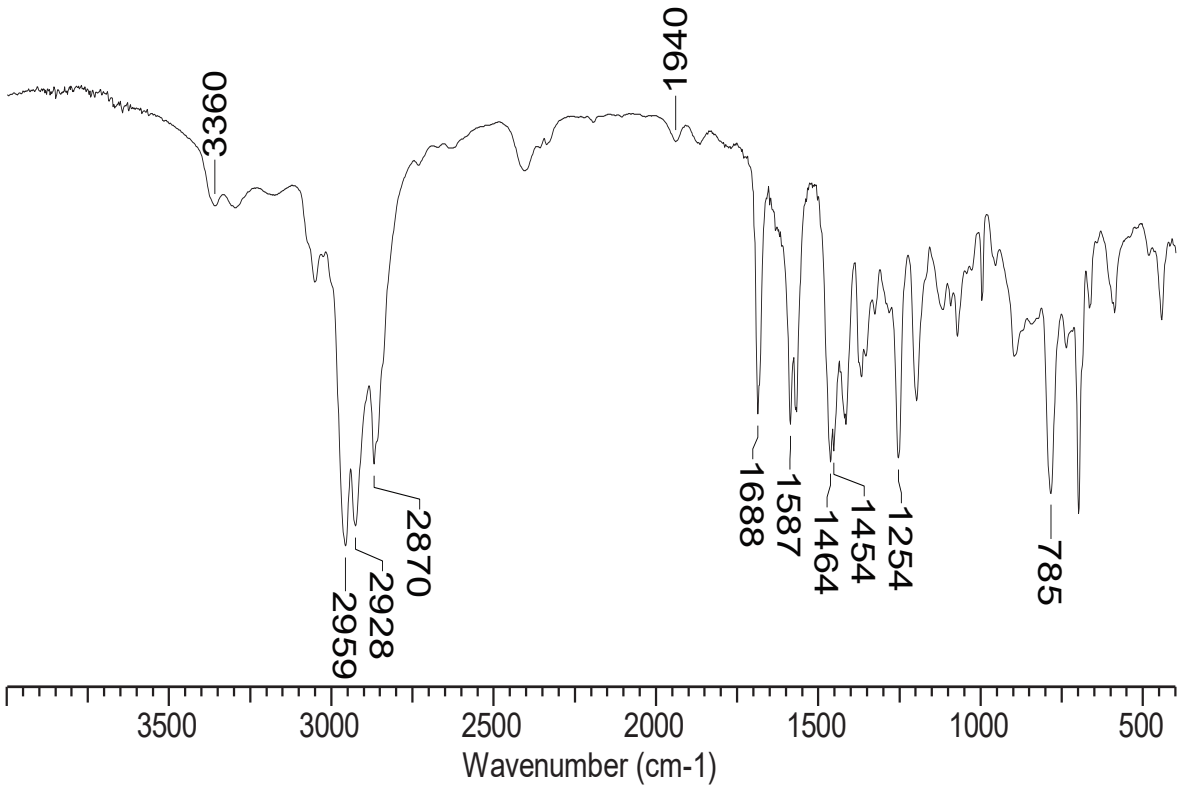


Figura A26: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da 1-(3-(butilselenil)fenil)etanamina **8**

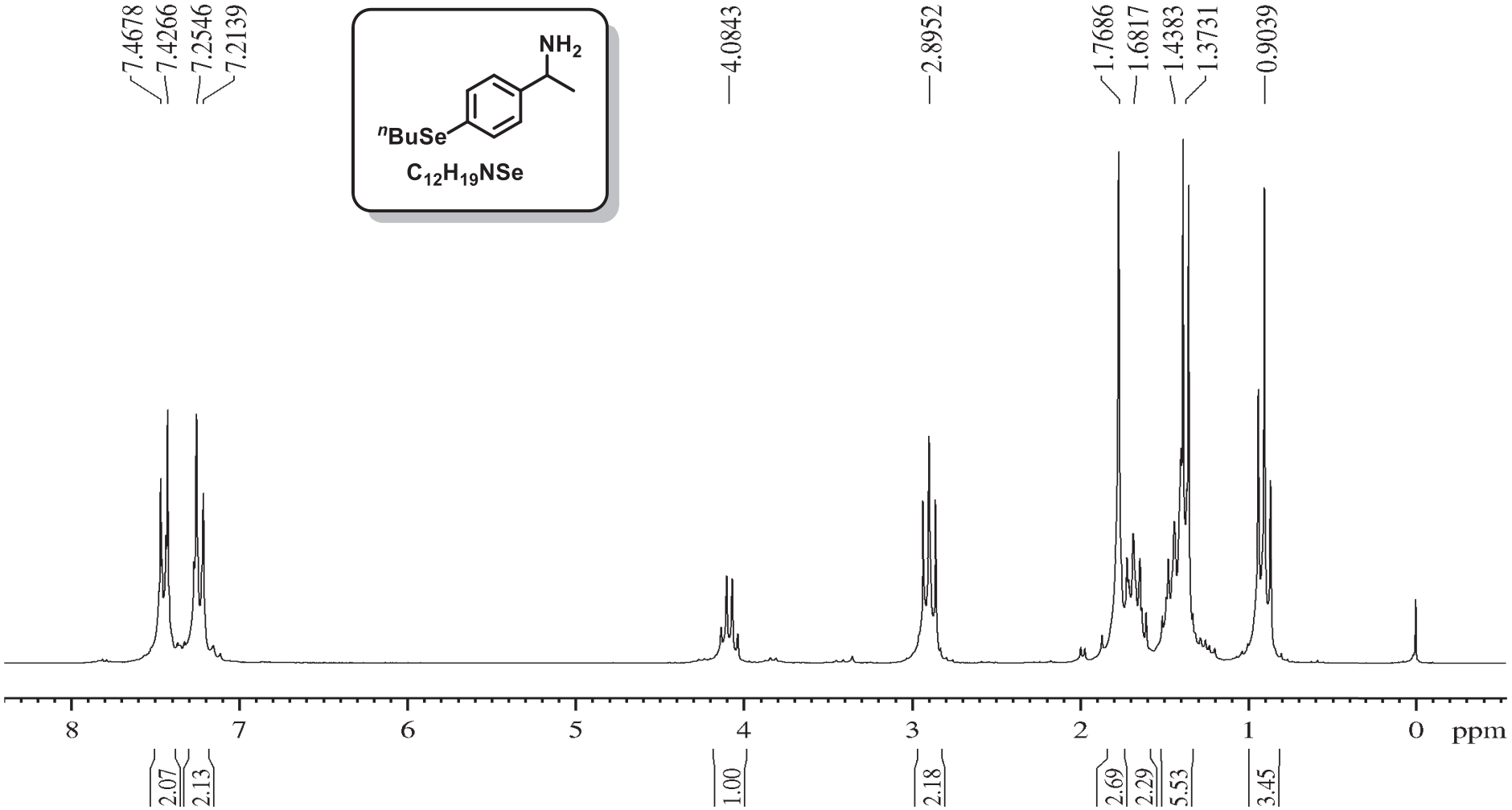


Figura A27: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(4-(butilselenil)fenil)etanamina **9**

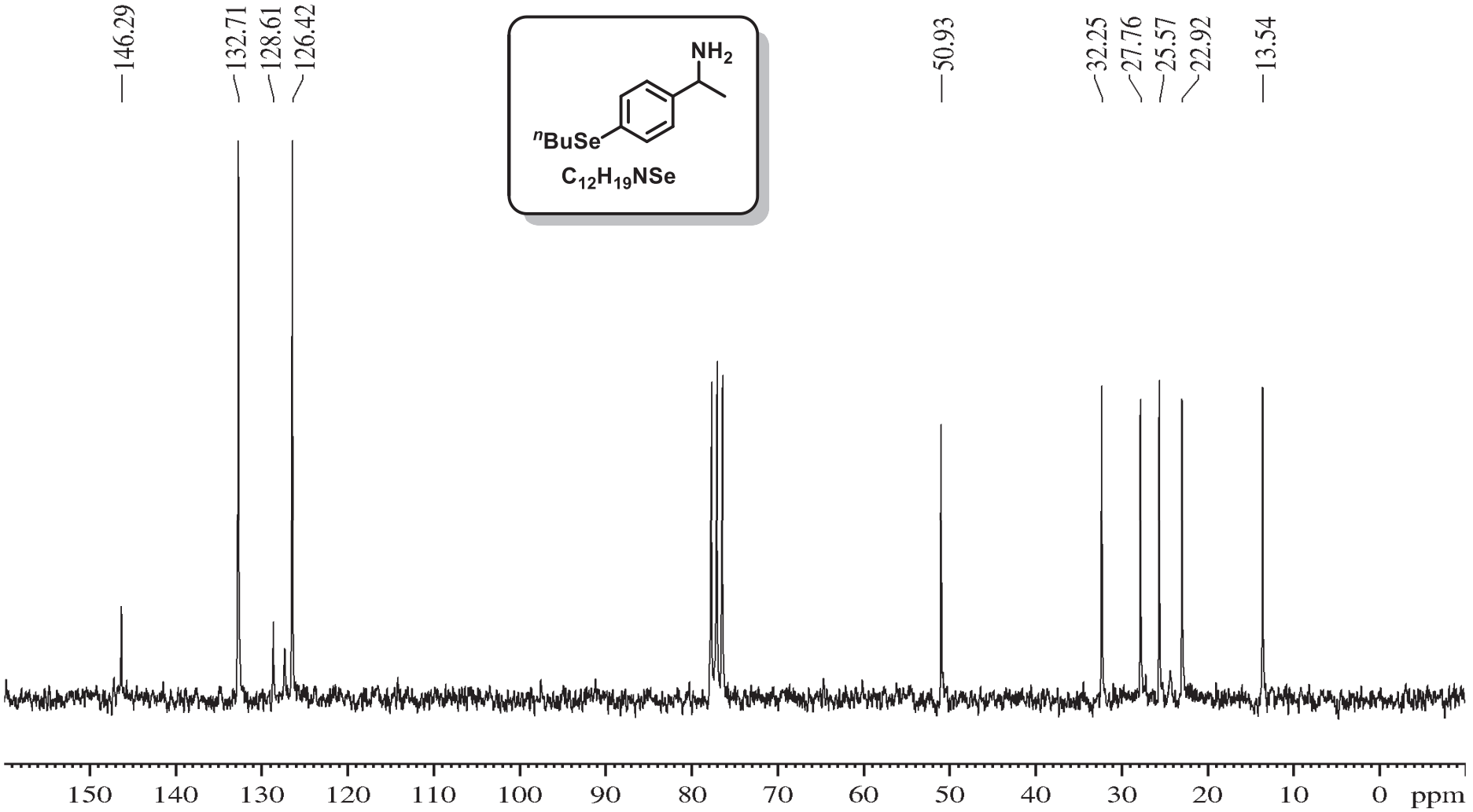


Figura A28: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(4-(butilselenil)fenil)etanamina **9**

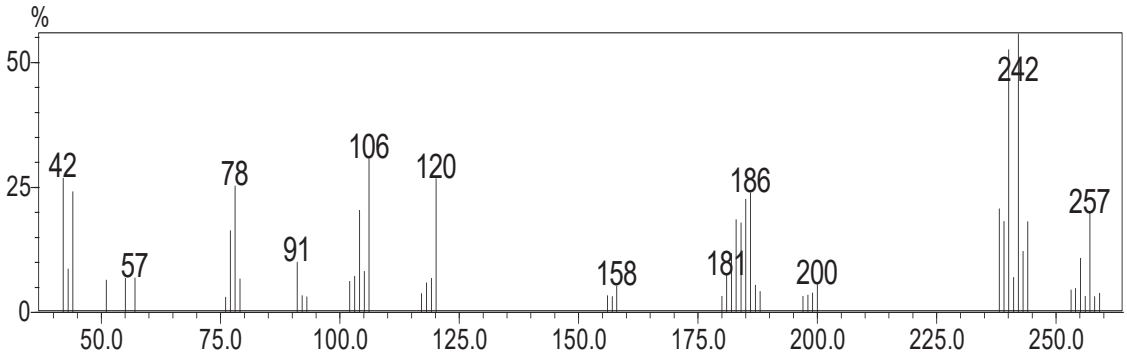


Figura A29: Espectro de massas por impacto de elétrons para a 1-(4-(butilselenil)fenil)etanamina **9**

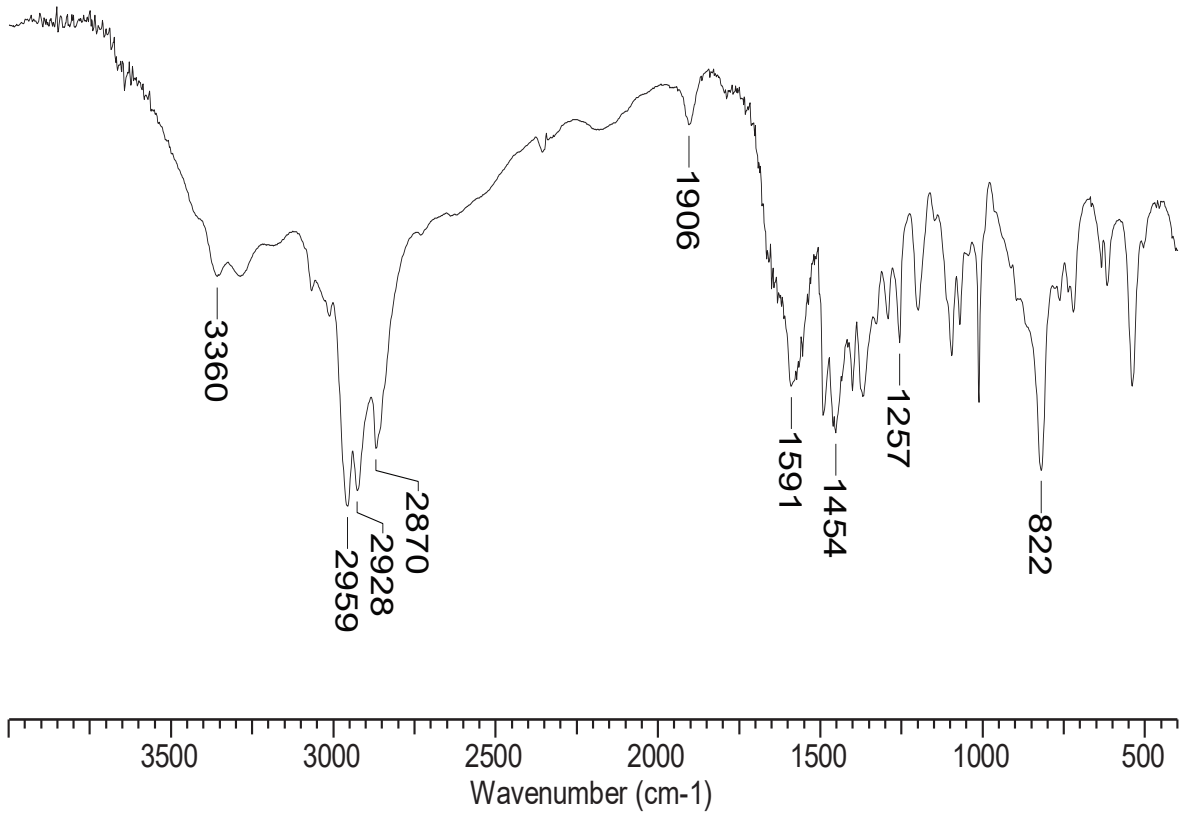


Figura A30: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da 1-(4-(butilselenil)fenil)etanamina **9**

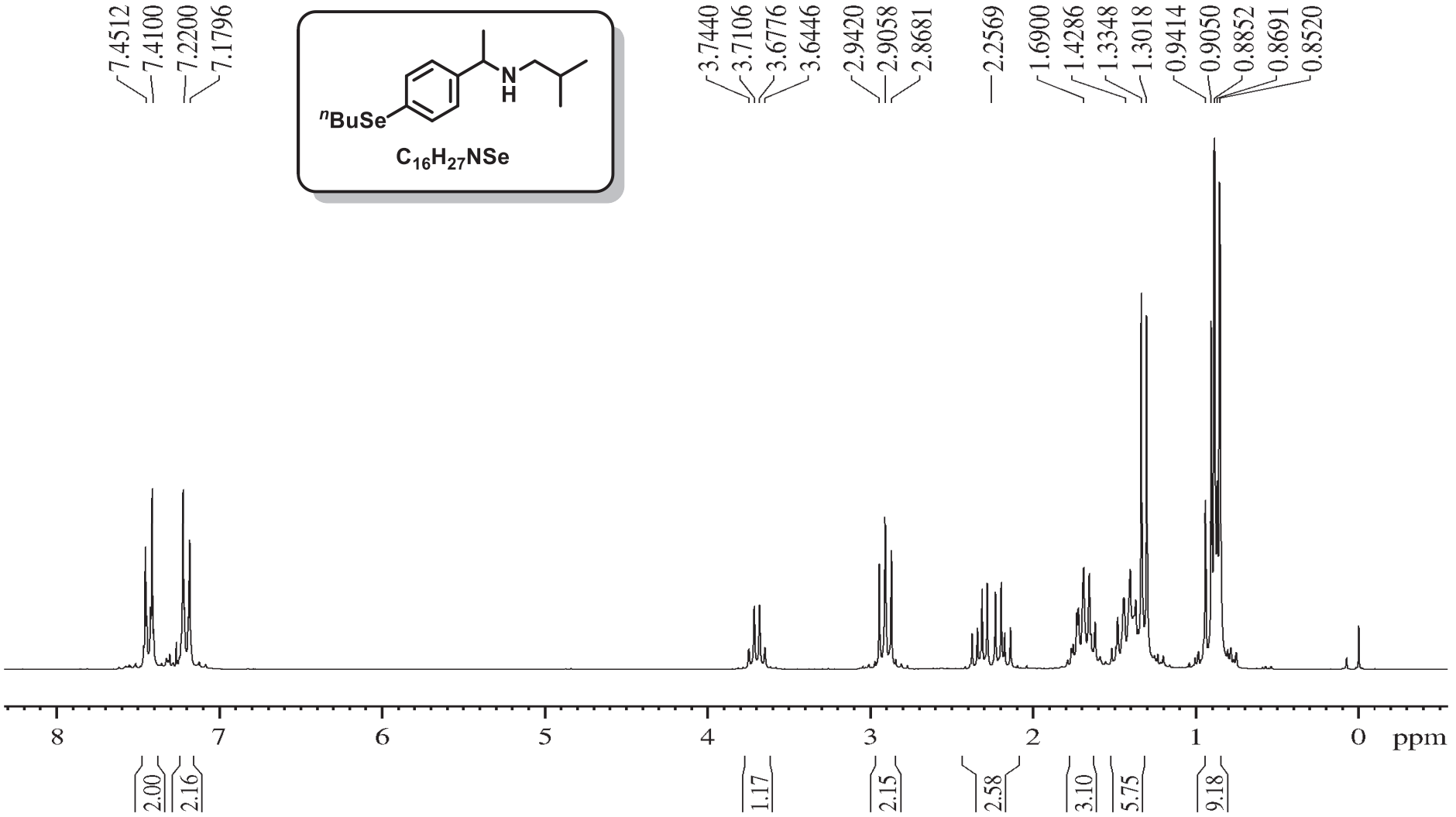


Figura A31: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina **10**

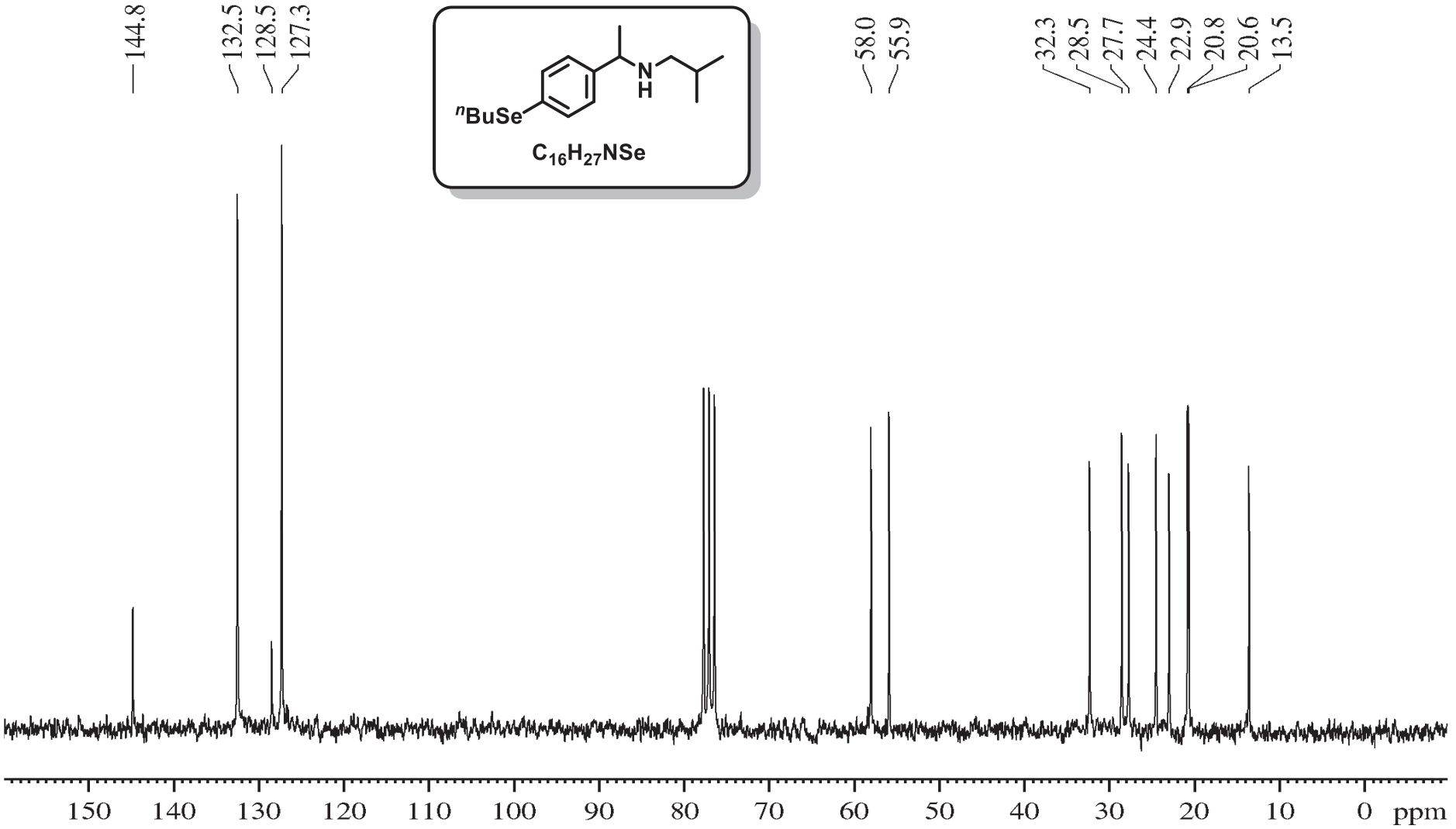


Figura A 32: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina **10**

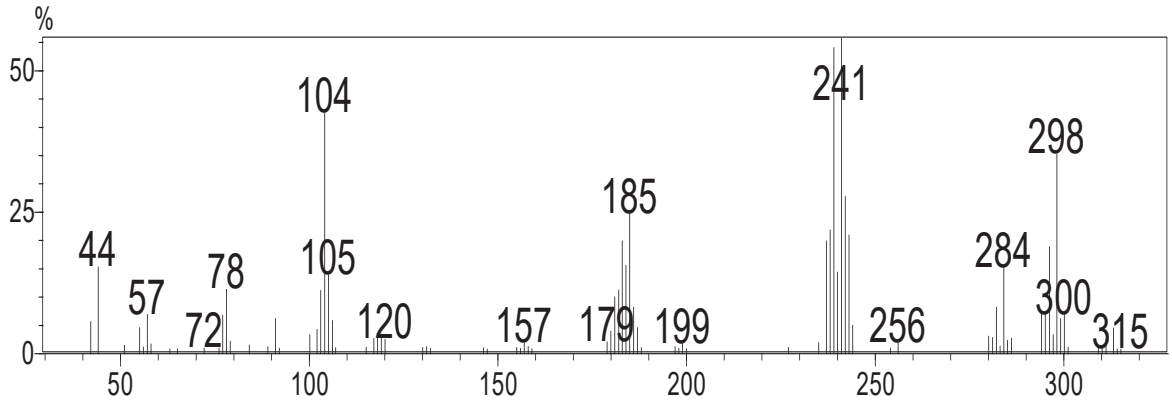


Figura A33: Espectro de massas por impacto de elétrons para a *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina **10**

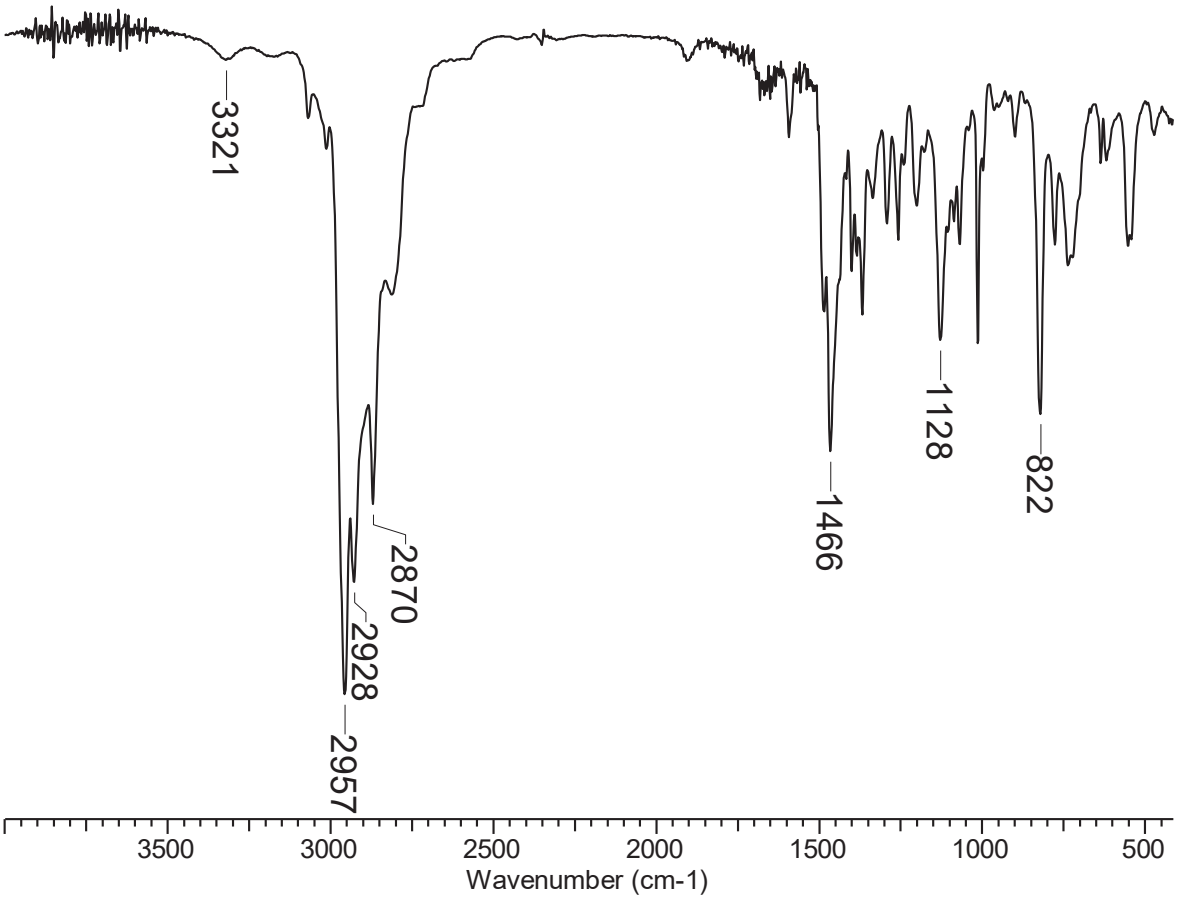


Figura A 34: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)-2-metilpropan-1-amina **10**

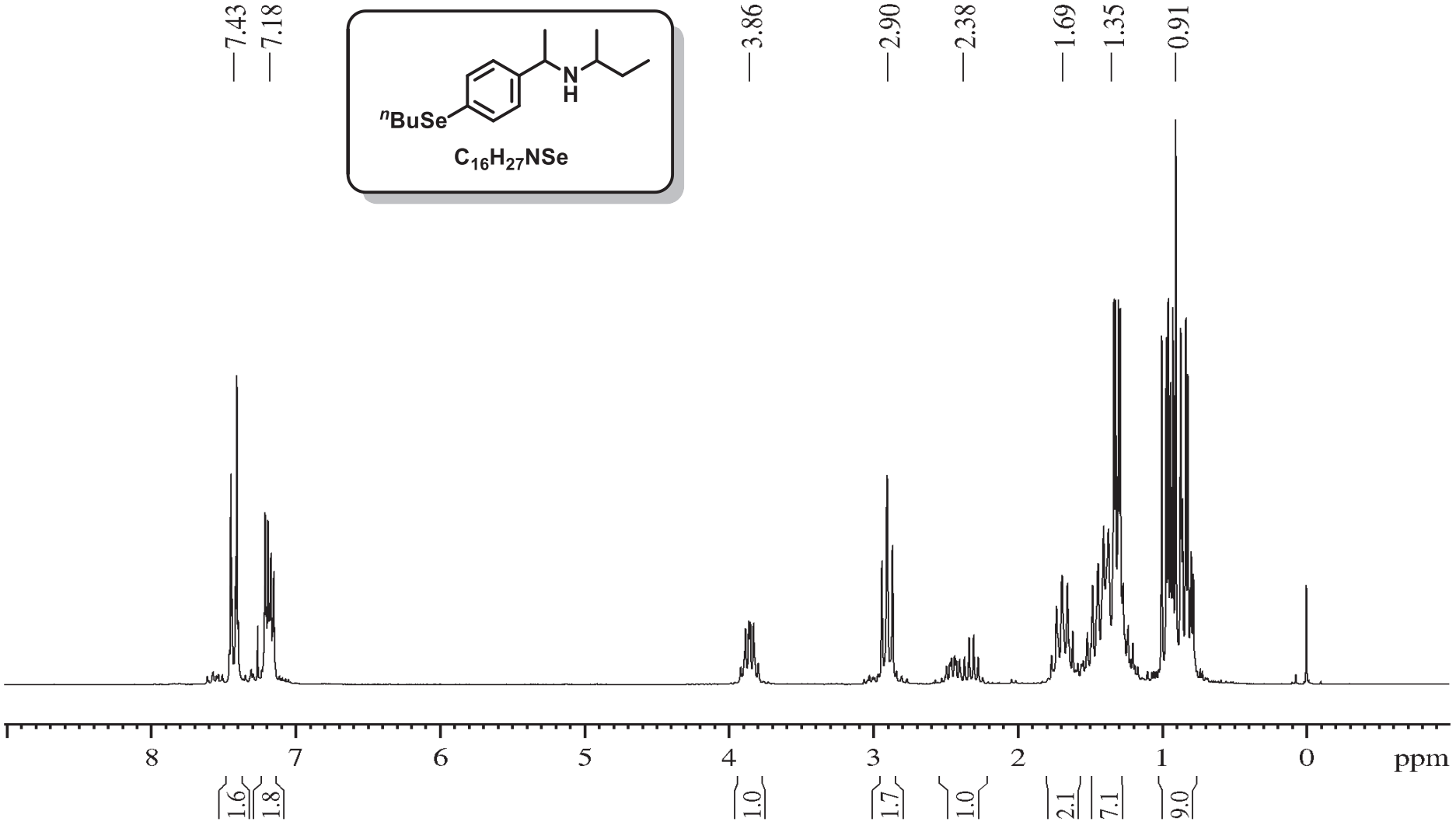


Figura A35: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)butan-2-amina **11**

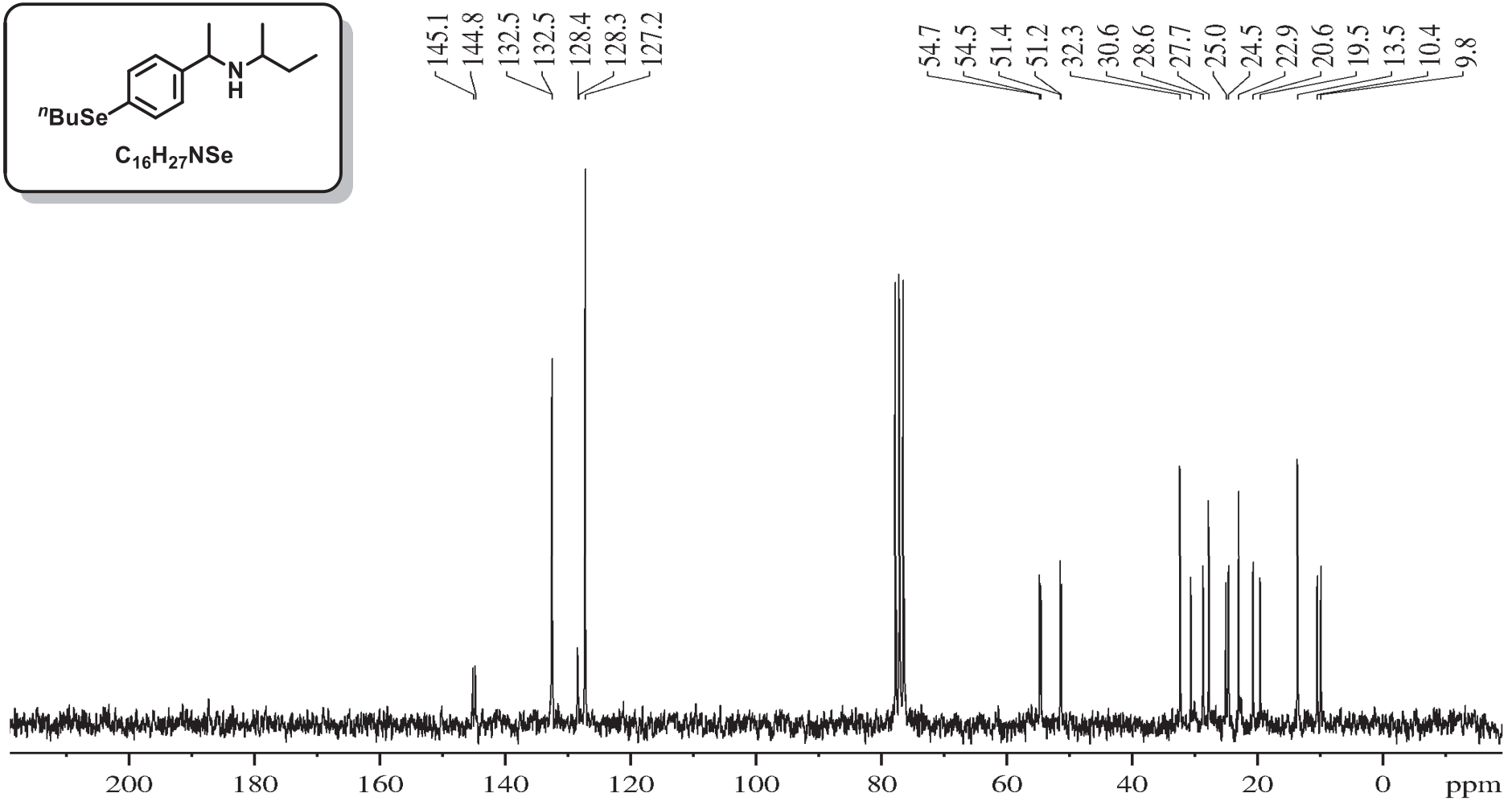


Figura A36: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)butan-2-amina **11**

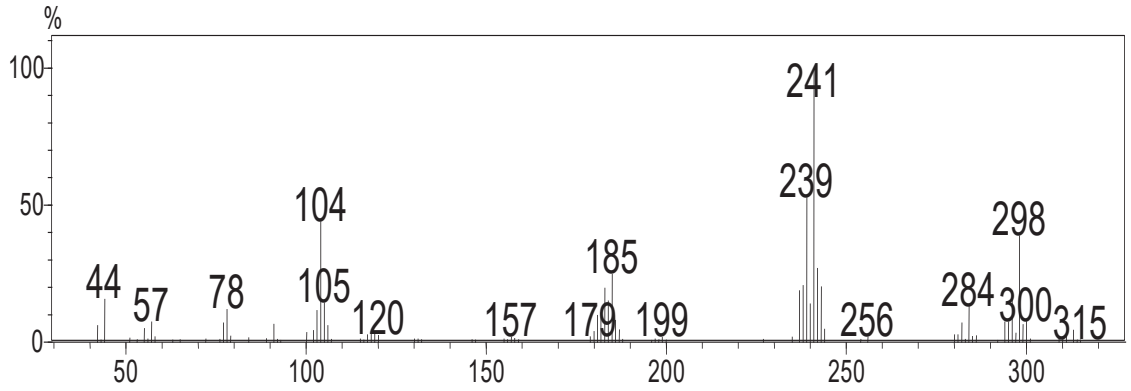


Figura A37: Espectro de massas por impacto de elétrons para a *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)butan-2-amina **11**

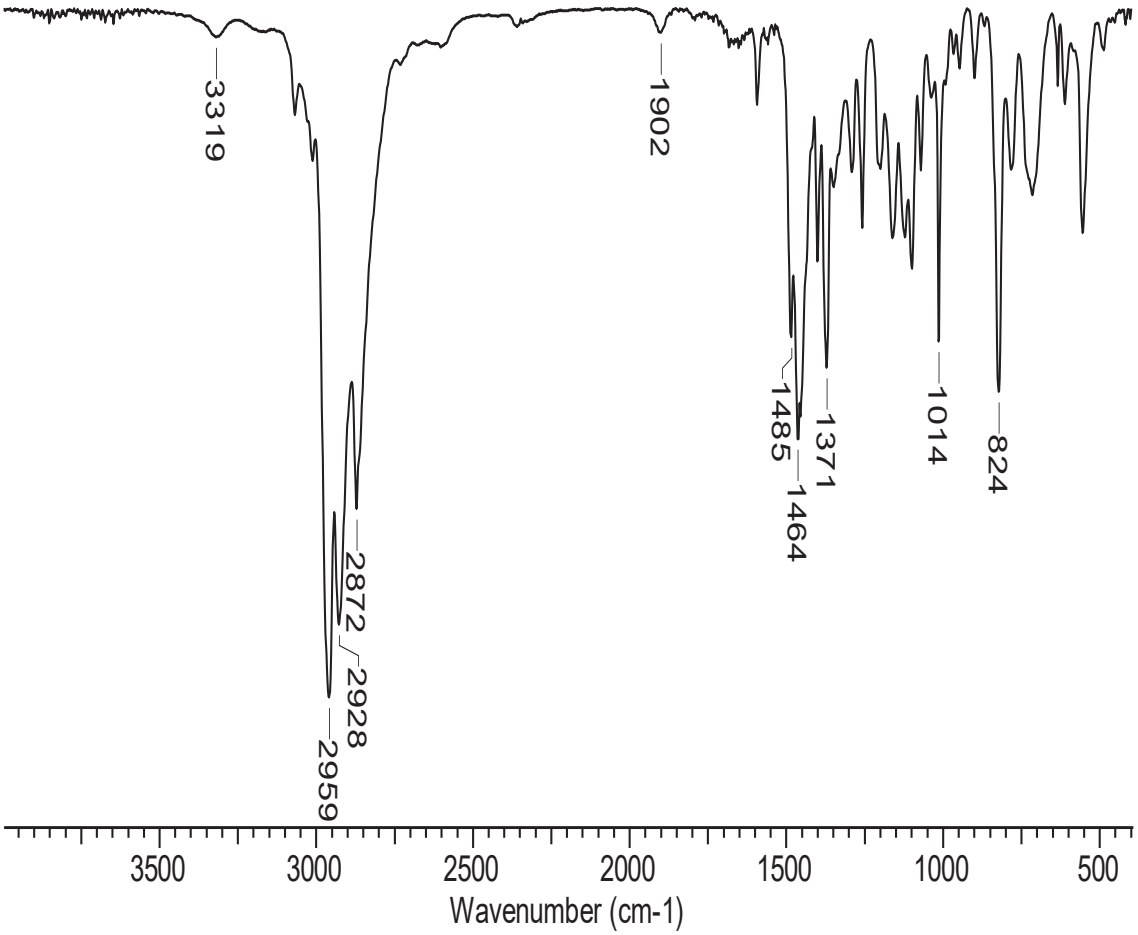
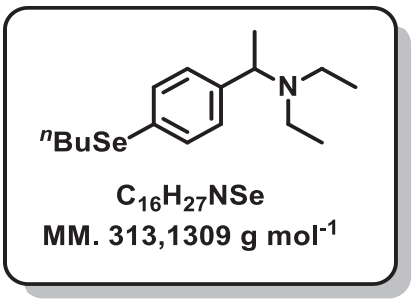


Figura A38: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)butan-2-amina **11**



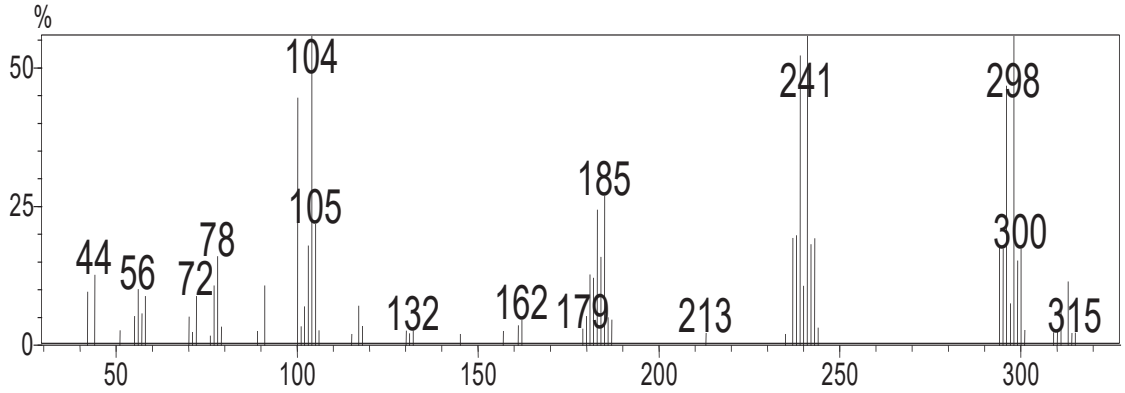
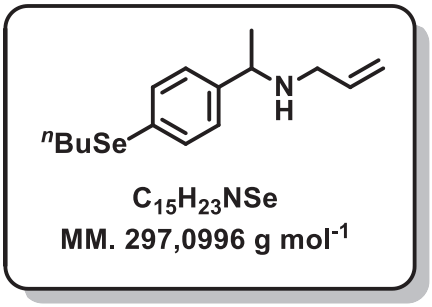


Figura A39: Espectro de massas por impacto de elétrons para a 1-(4-(butilselenil)fenil)-*N*,*N*-dietiletanamina **12**



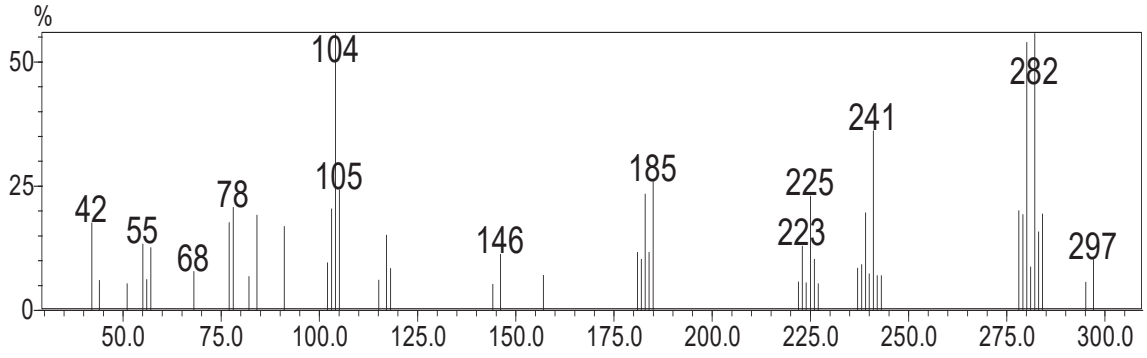


Figura A40: Espectro de massas por impacto de elétrons para a *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)prop-2-en-1-amina **13**

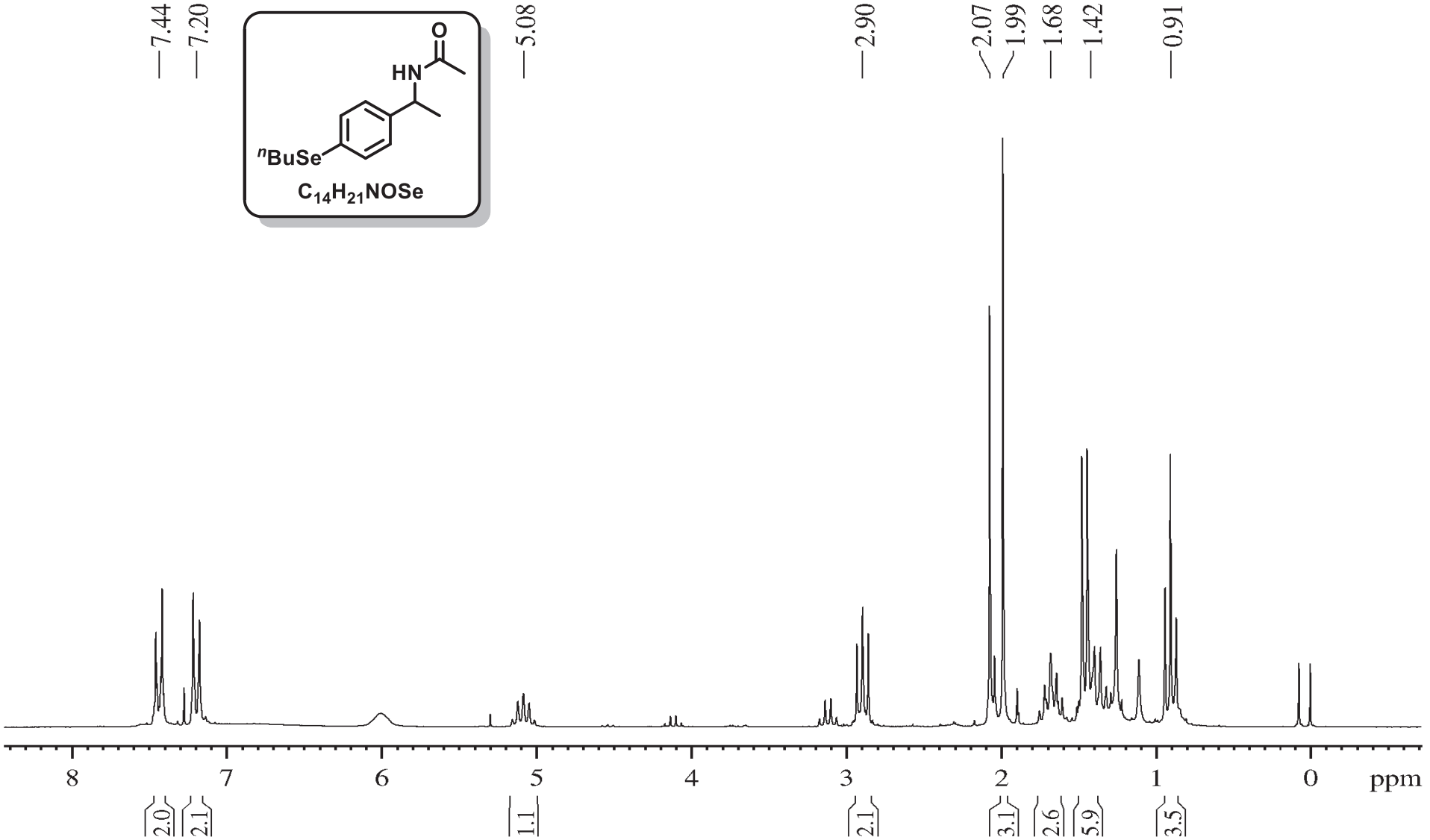


Figura A41: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)acetamida **14**

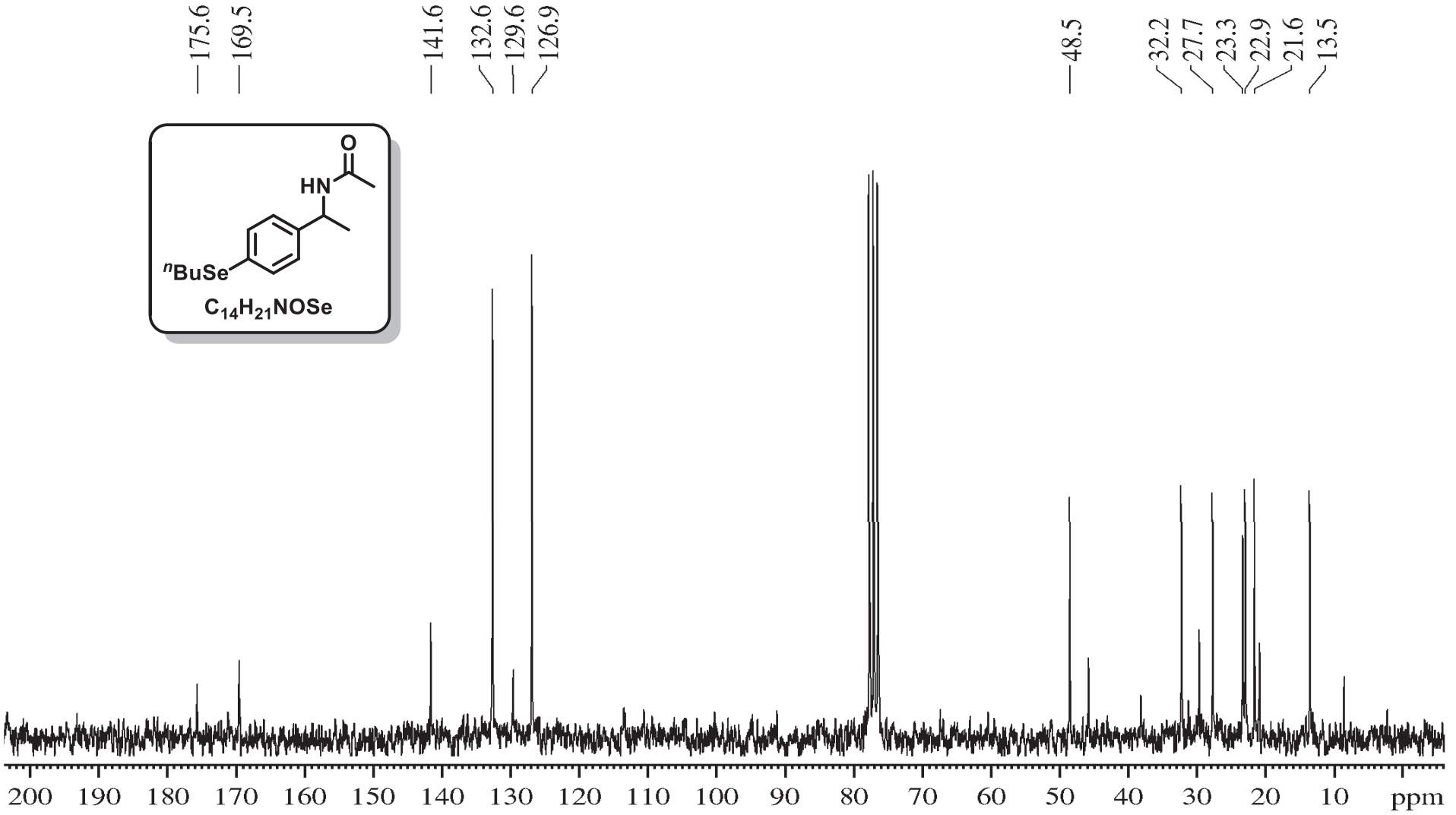


Figura A42: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)acetamida **14**

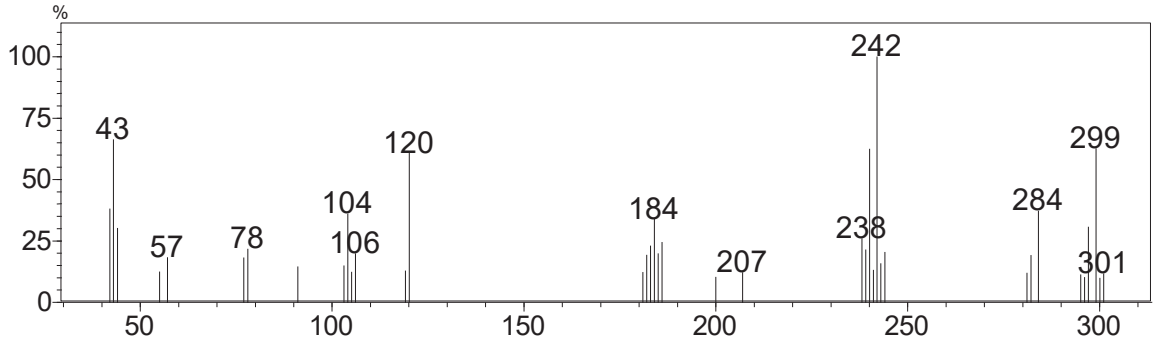


Figura A43: Espectro de massas por impacto de elétrons para a *N*-(1-(4-(butilselenil)fenil)etil)acetamida **14**

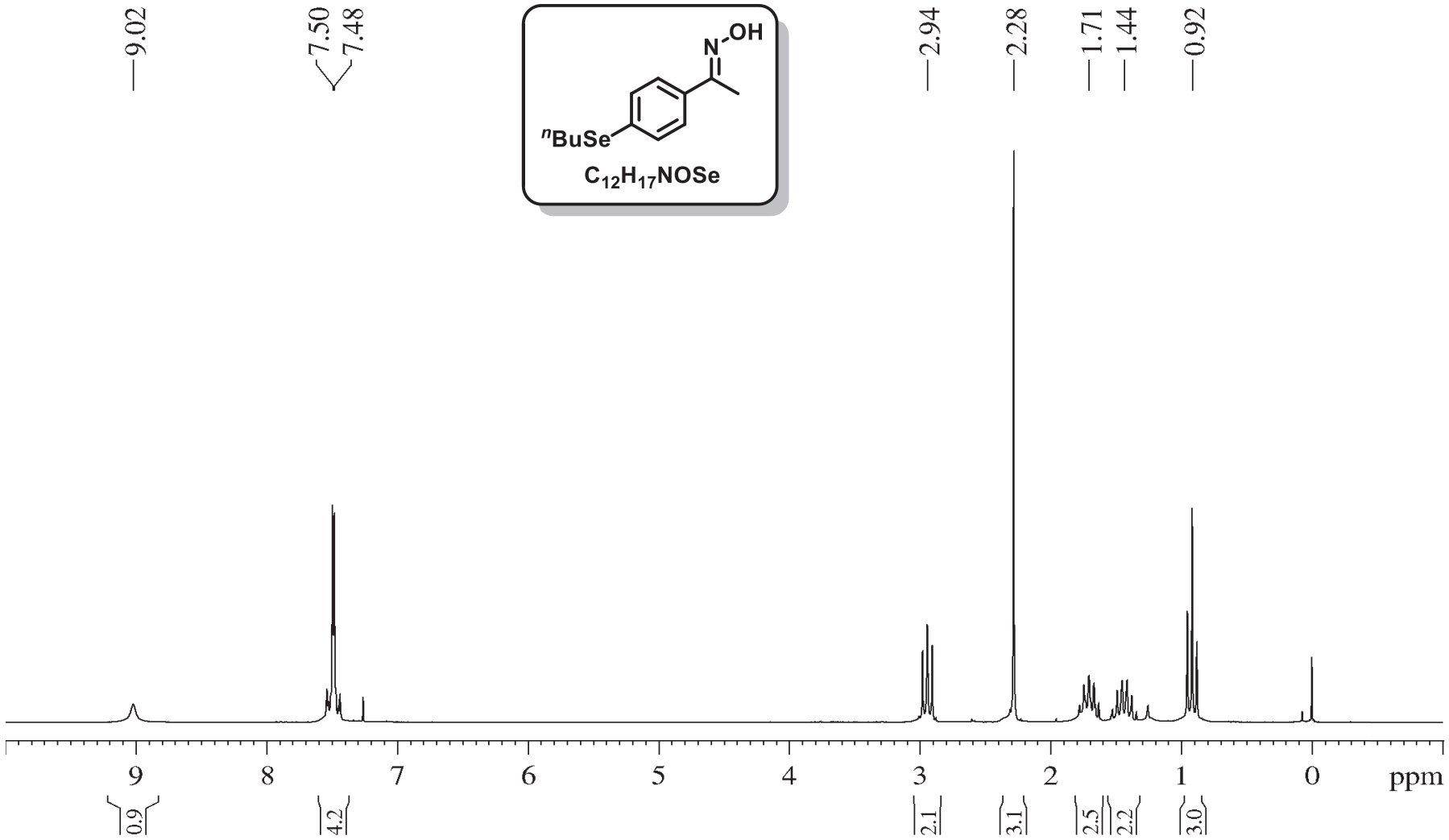


Figura A44: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto (*E*)-1-(4-(butilselenil)fenil)etanona oxima **15**

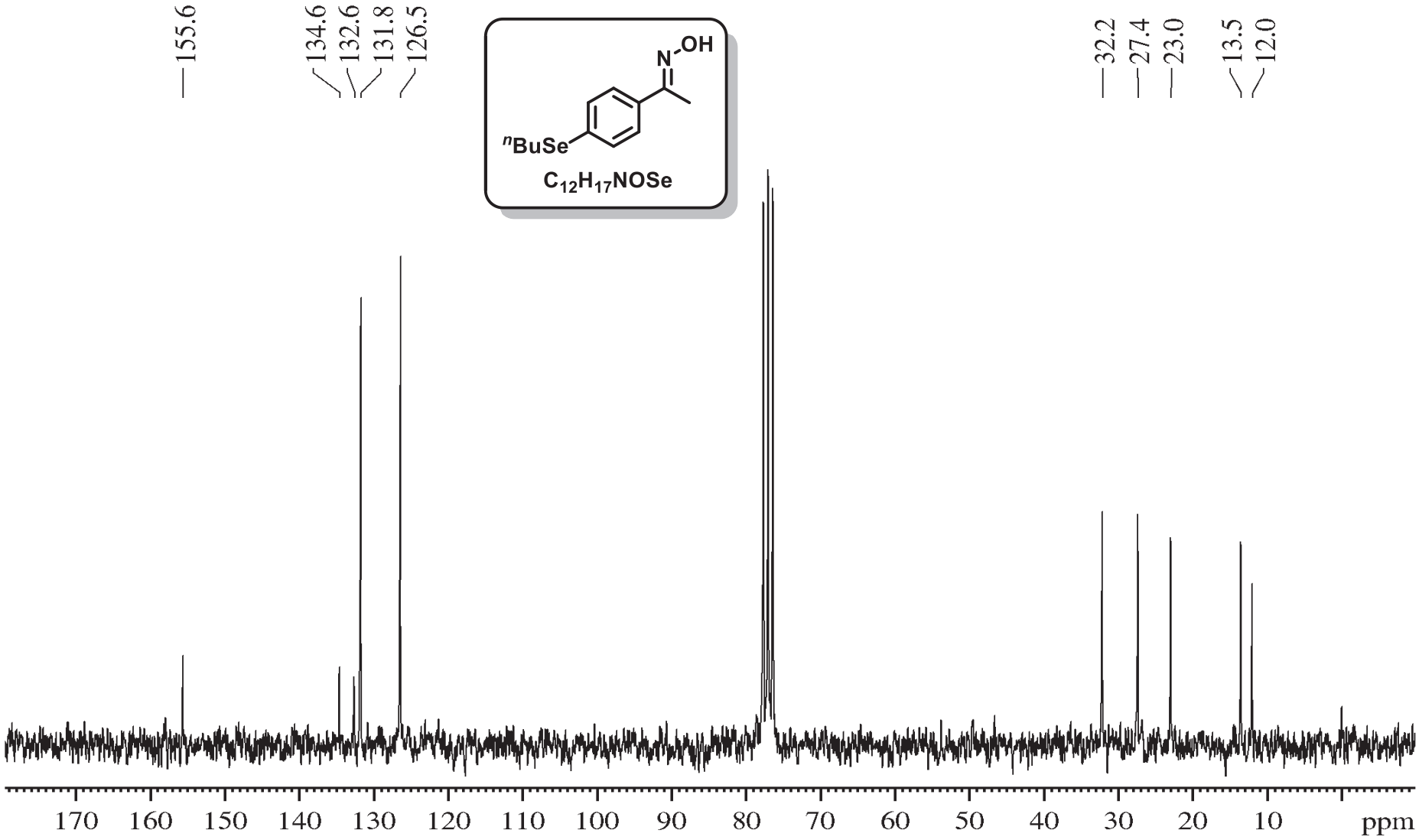


Figura A45: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto (*E*)-1-(4-(butilselenil)fenil)etanona oxima **15**

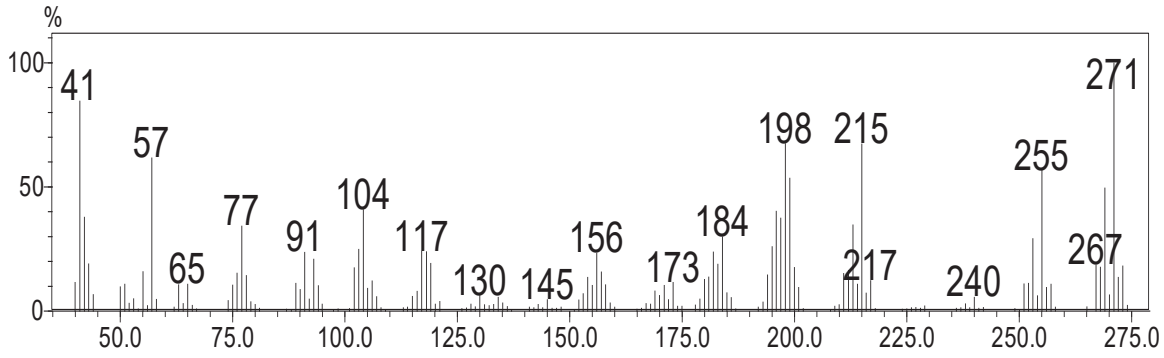


Figura A46: Espectro de massas por impacto de elétrons para a (*E*)-1-(4-(butilselenil)fenil)etanona oxima **15**

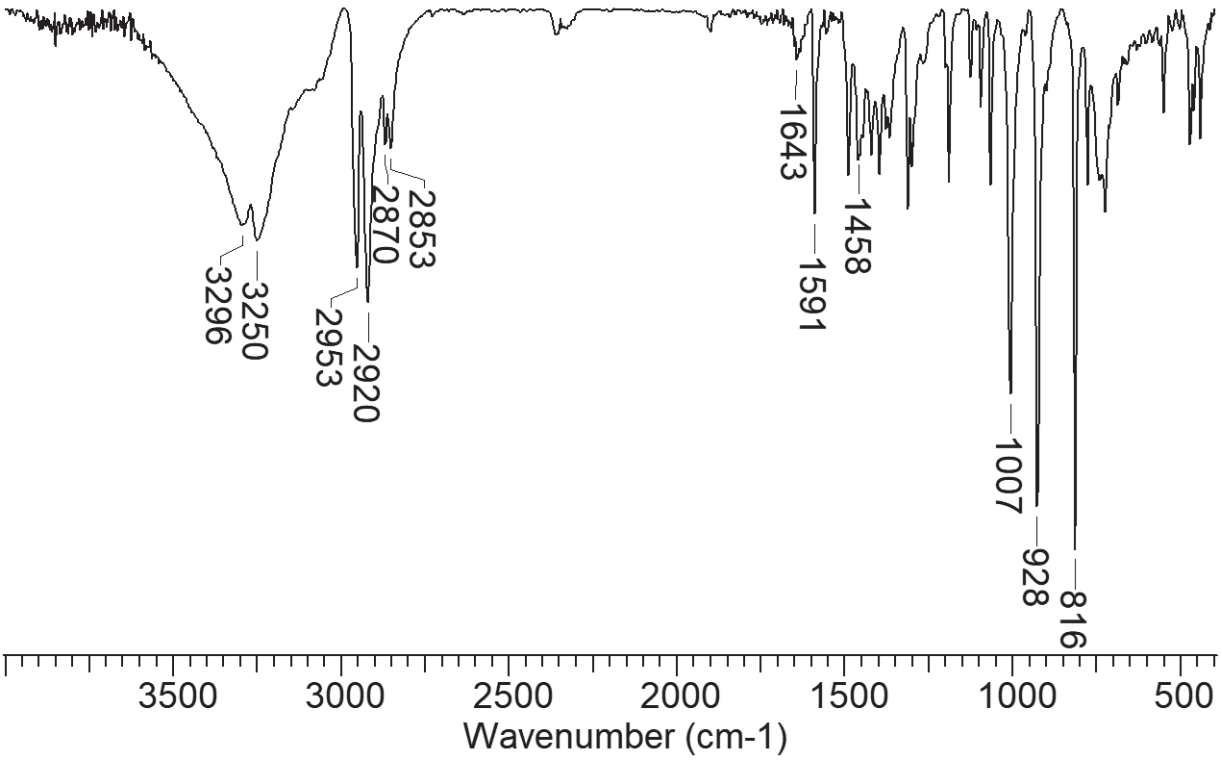


Figura A47: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier da (*E*)-1-(4-(butilselenil)fenil)etanona oxima **15**

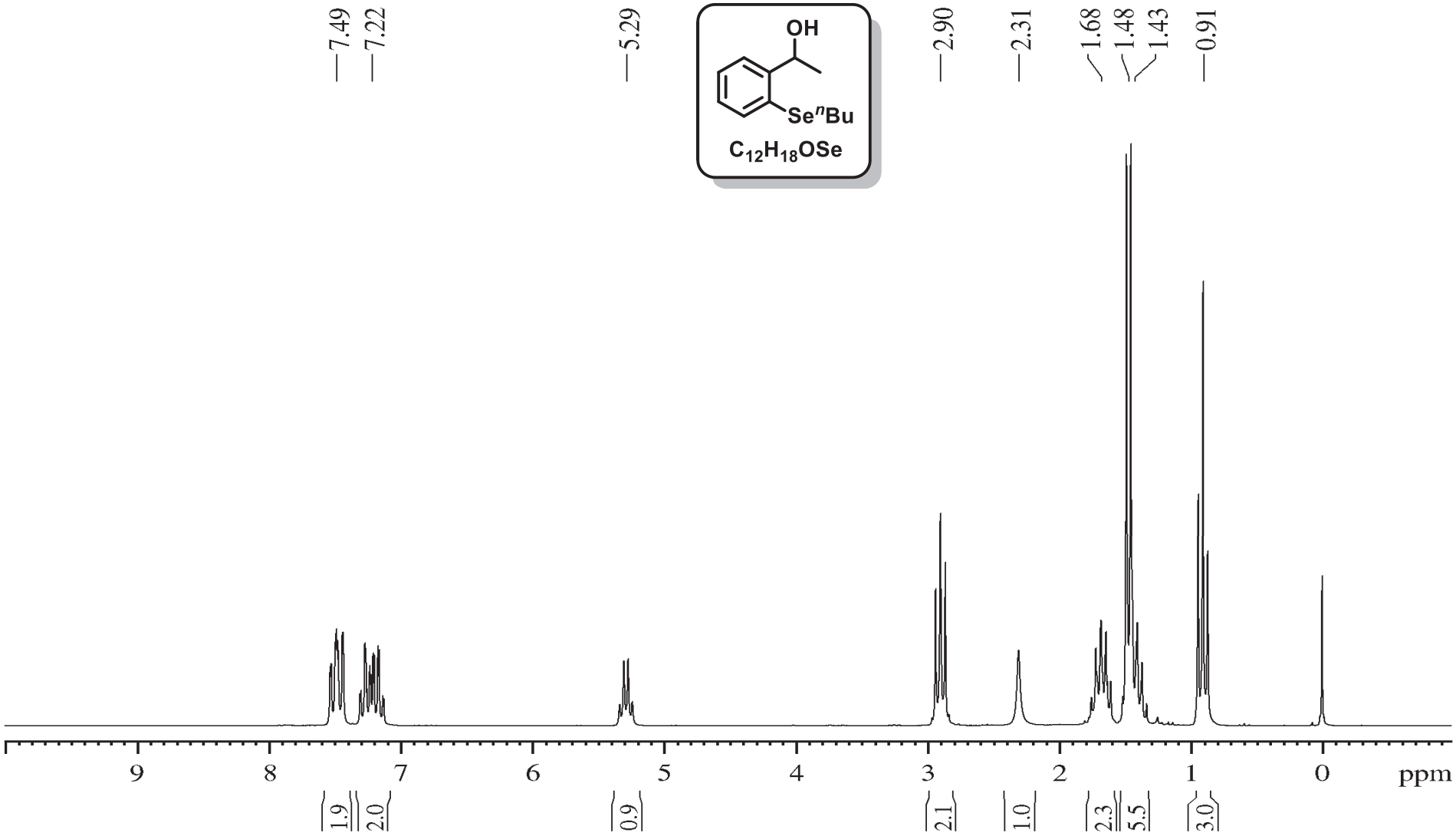


Figura A48: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(2-(butilselenil)fenil)etanol **16**

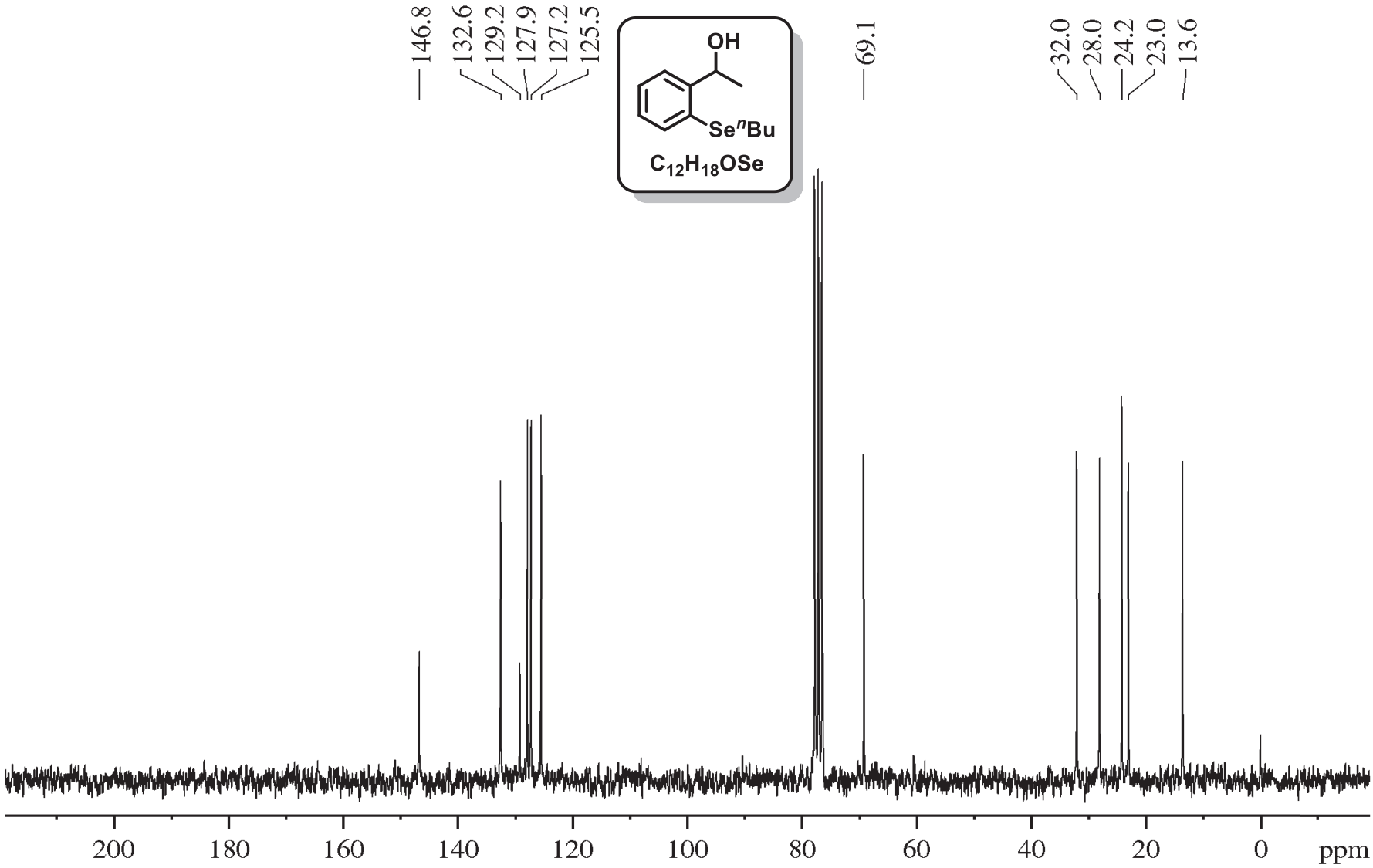


Figura A49: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(2-(butilselenil)fenil)etanol **16**

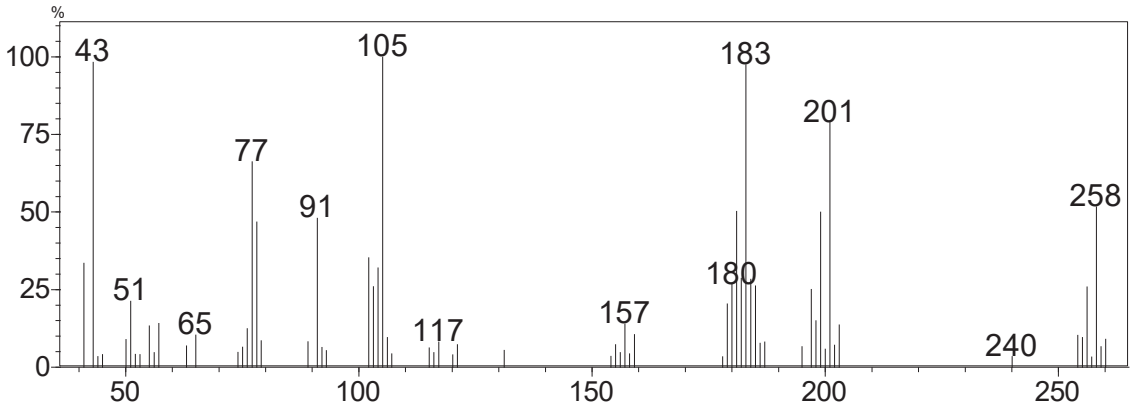


Figura A50: Espectro de massas por impacto de elétrons para o 1-(2-(butilselenil)fenil)etanol **16**

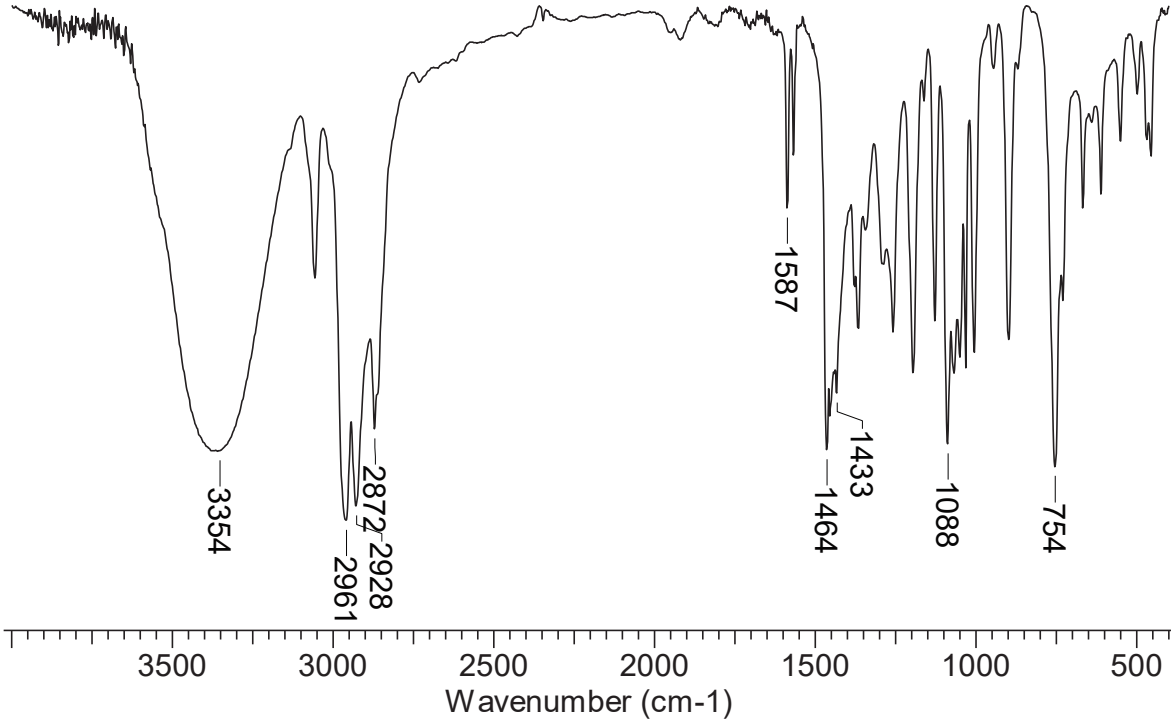


Figura A51: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier do 1-(2-(butilselenil)fenil)etanol **16**

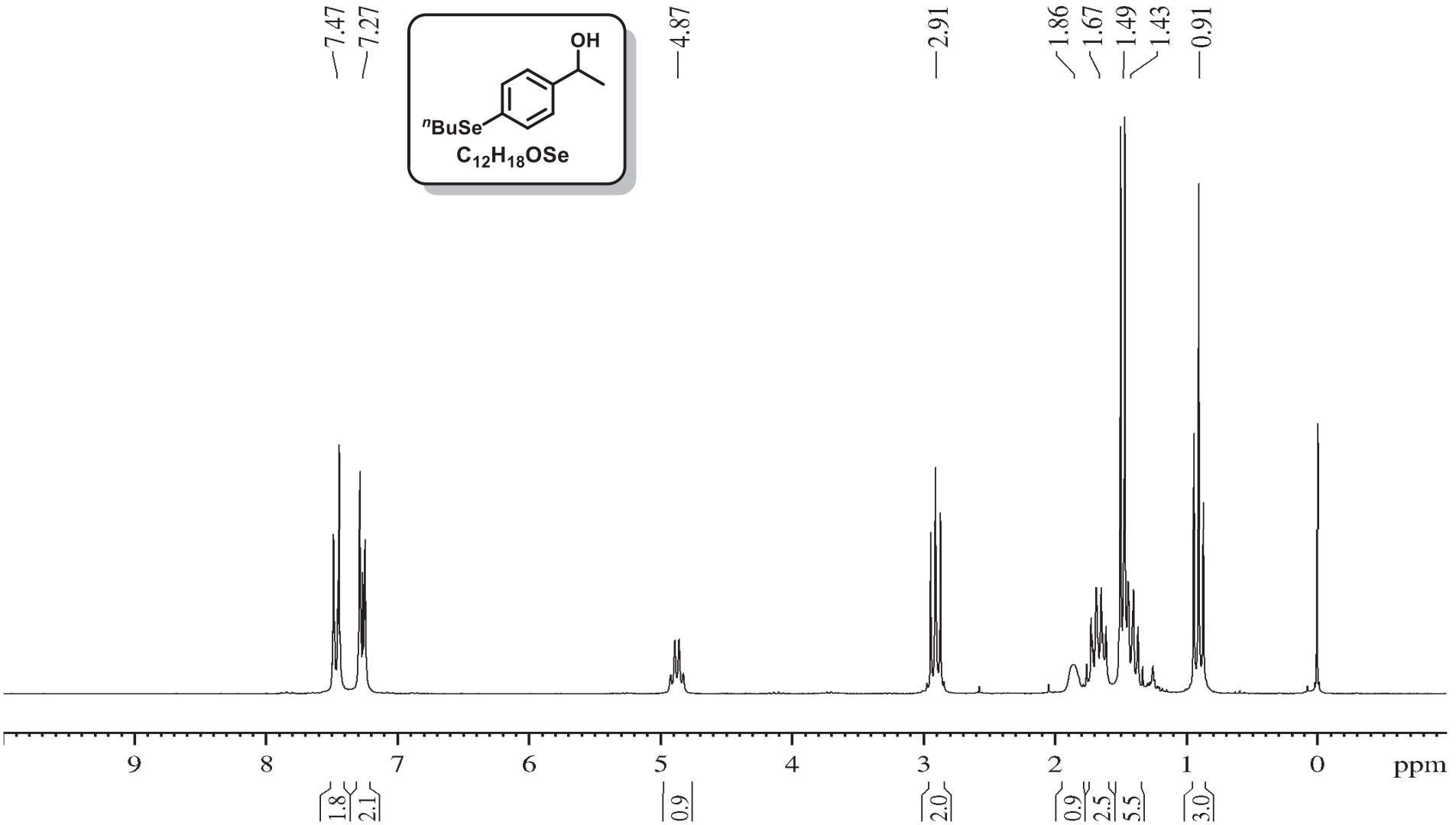


Figura A52: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(4-(butilselenil)fenil)etanol **17**

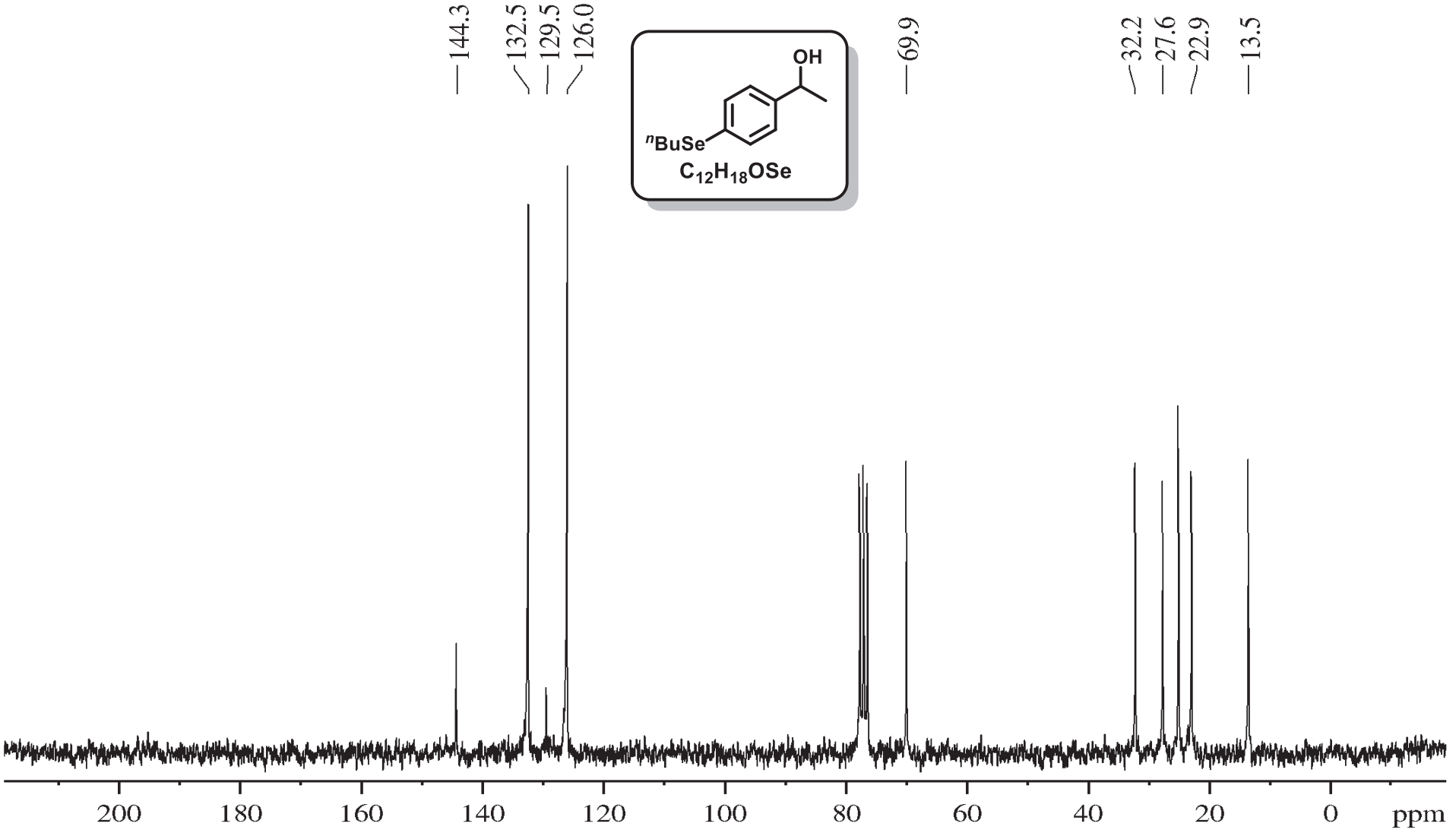


Figura A53: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 1-(4-(butilselenil)fenil)etanol **17**

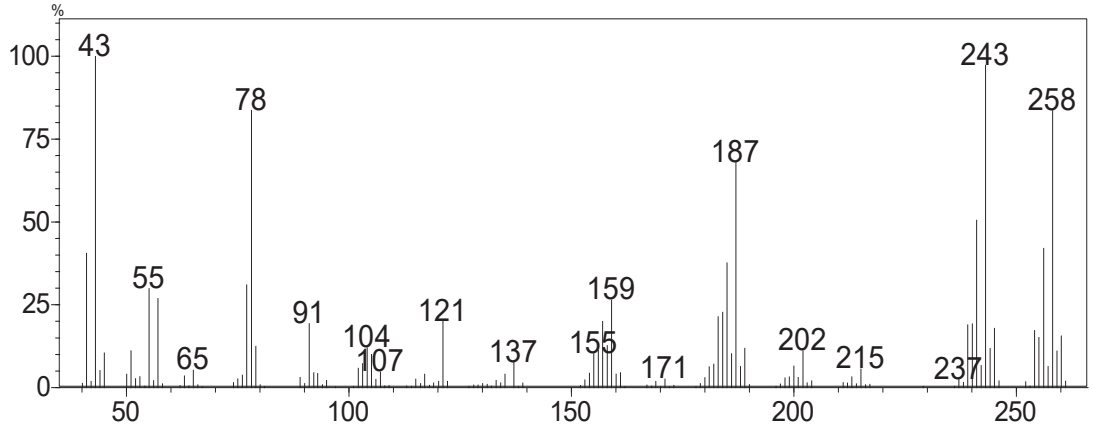


Figura A54: Espectro de massas por impacto de elétrons para o 1-(4-(butilselenil)fenil)etanol **17**

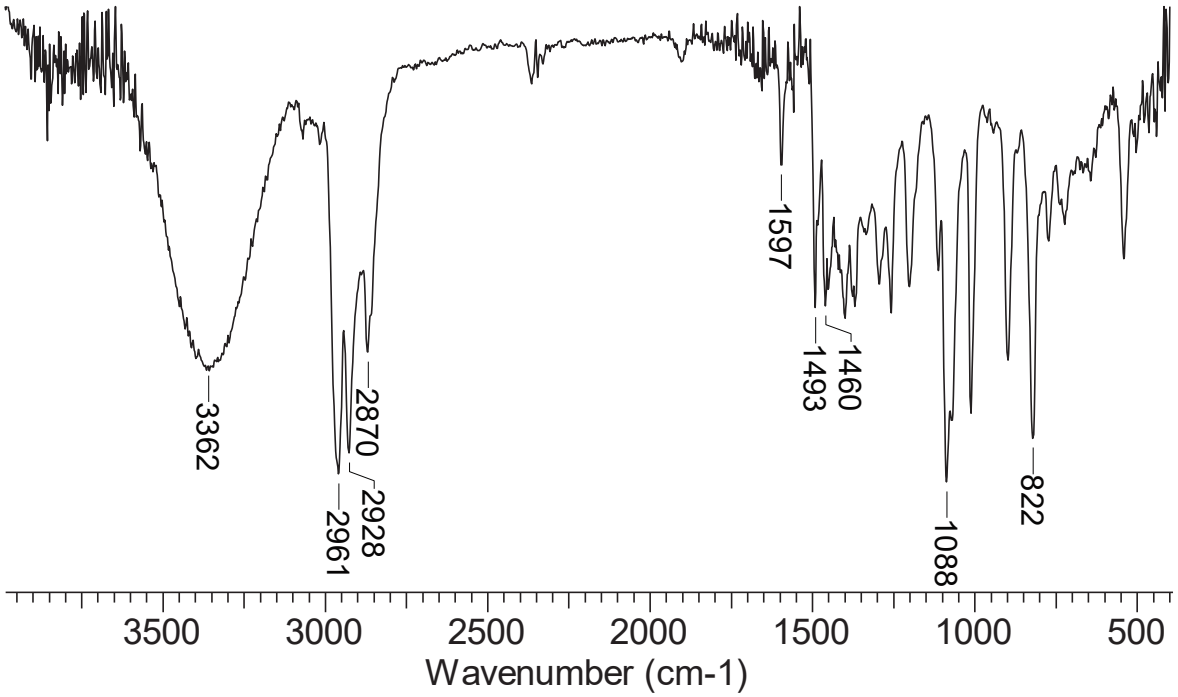


Figura A55: Espectro no infravermelho com transformada de Fourier do 1-(4-(butilselenil)fenil)etanol **17**

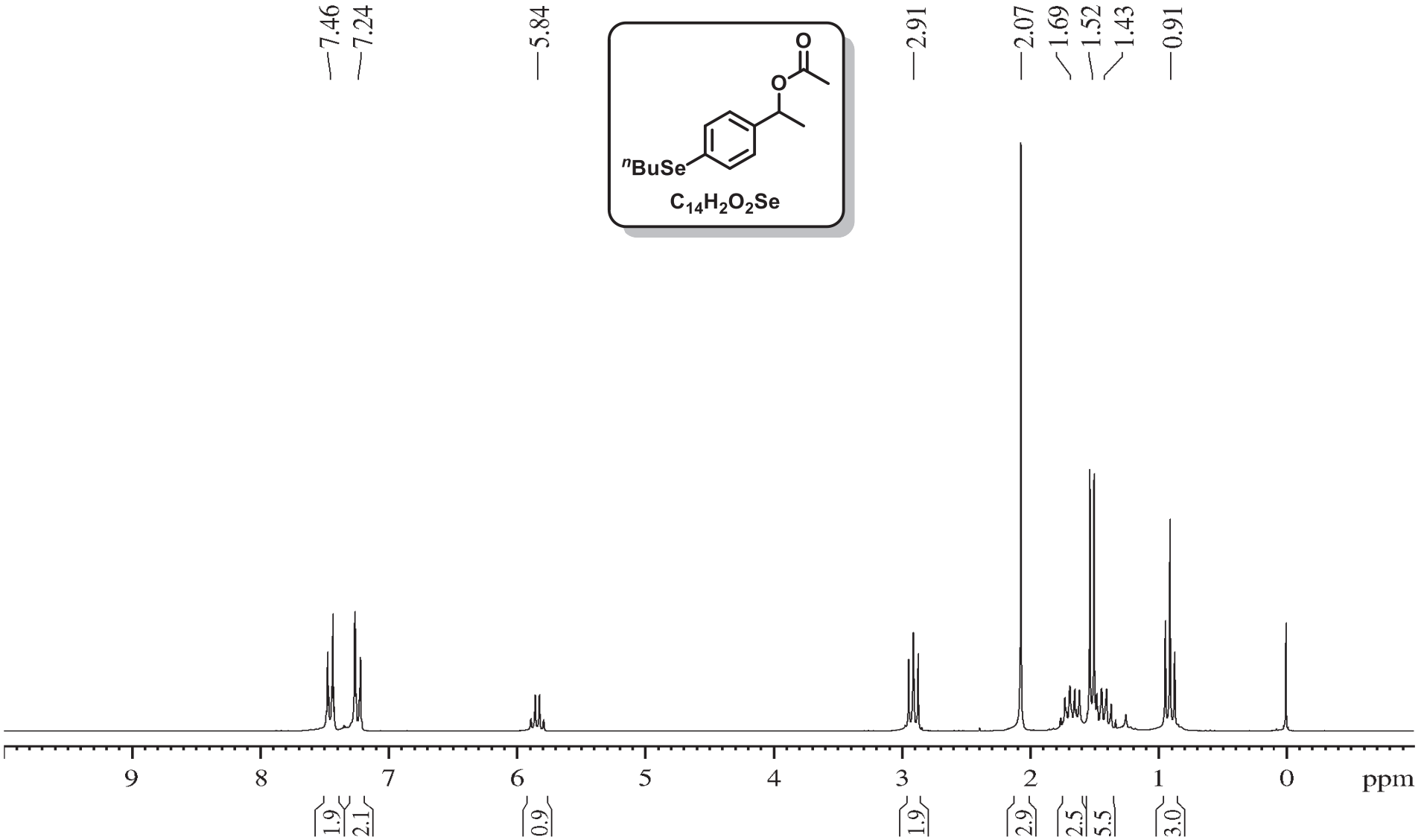


Figura A56: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto acetato de 1-(4-(butilselenil)fenil)etila **18**

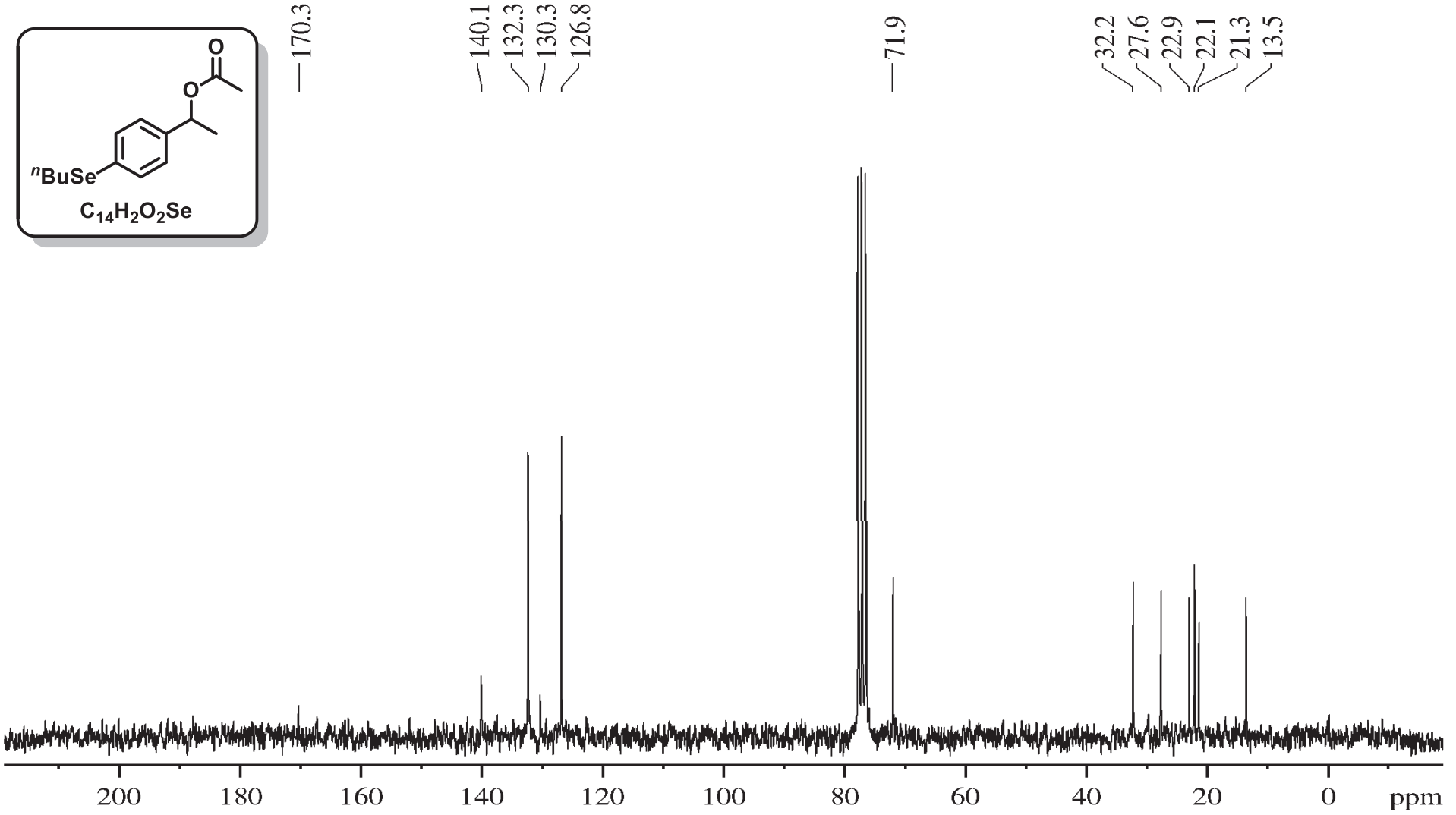


Figura A57: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto acetato de 1-(4-(butilselenil)fenil)etila **18**

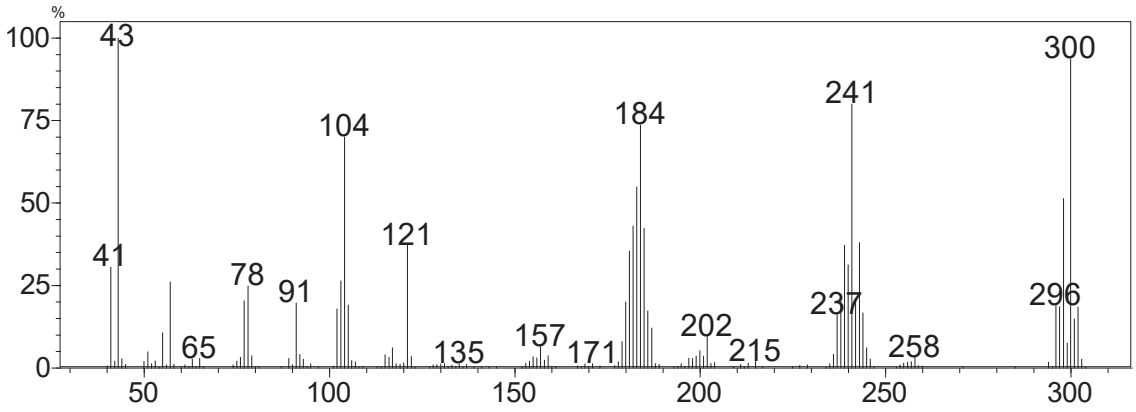


Figura A58: Espectro de massas por impacto de elétrons para o acetato de 1-(4-(butilselenil)fenil)etila **18**

ANEXO II – PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Artigo publicado

1. DALMOLIN, M. C.; BANDEIRA, P. T; FERRI, M. S.; OLIVEIRA, A. R. M.; PIOVAN, L. Straightforward microwave-assisted synthesis of organochalcogen amines by reductive amination. *Journal of Organometallic Chemistry*, **2018**, *874*, 32 – 39.

2. BANDEIRA, P. T; DALMOLIN, M. C.; DE OLIVEIRA, M. M.; NUNES, K. C.; GARCIA, F. P.; NAKAMURA, C. V. OLIVEIRA, A. R. M.; PIOVAN, L. Synthesis, Antioxidant Activity and Cytotoxicity of N-Functionalized Organotellurides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2018**, *27*, 410 – 415.

Participação em congressos

4. DALMOLIN, M. C.; FERRI, M. S.; OLIVEIRA, A. R. M.; SCARIOT, D. B.; GARCIA, F. P.; NAKAMURA, C. V.; PIOVAN, L. Avaliação antiprotozoária, antifúngica e antitumoral de selenoaminas. XXIV Encontro de Química da Região Sul – SBQ Sul. 2017. Florianópolis – SC – Brasil. (Pôster Premiado como melhor pôster na área de Química Orgânica).

3. FERRI, M. S.; DALMOLIN, M. C.; OLIVEIRA, A. R. M.; PIOVAN, L. Síntese de organosselenoaminas via aminação redutiva de substâncias carboniladas. XXIV Encontro de Química da Região Sul – SBQ Sul. 2017. Florianópolis – SC – Brasil. (Pôster).

2. DALMOLIN, M. C.; FERRI, M. S.; OLIVEIRA, A. R. M.; PIOVAN, L. Green approach to arylselenoamines synthesis. 46th World Chemistry Congress, 40^{a} Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química and IUPAC 49th General Assembly. 2017. São Paulo – SP – Brasil. (Pôster).

1. DALMOLIN, M. C.; FERRI, M. S.; OLIVEIRA, A. R. M.; PIOVAN, L. Síntese de arilselenoaminas via aminação redutiva empregando reagentes sólidos, etanol e micro-ondas. 39^{a} Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. 2016. Goiânia – GO – Brasil. (Pôster).